

AÑO 1958

Expediente núm. _____



244875

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por 20 años, en España

a favor de

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. Société Anonyme, de nacionalidad

suiza domiciliado en Basilea (Suiza).

calle de núm.

por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ETILEN-
IMINA",

Nº 8872

Agente Sr. JAIME ISERN MIRALLES.



24 OCT

244875

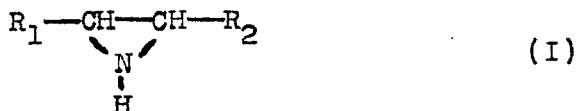
P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE ETILEN-
IMINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE.
S.A., residente en BASILEA (Suiza).

- / -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento
para la preparación de derivados de etilenimina que tienen la
fórmula general



5. en la cual R_1 representa hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, ari-
lo o aralquilo, y
 R_2 representa cianógeno, carboxilo, carbamida,
N-hidroxilcarbamida o carbalcoxi,
y de sales de los mismos, en buenos rendimientos.

244875

2400



El procedimiento de esta invención comprende el hacer reaccionar un compuesto de bromo representado por la fórmula general



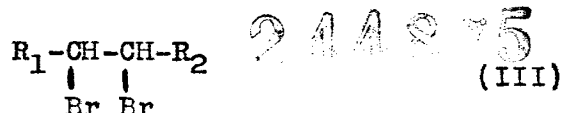
5. en la cual A representa un radical de monobromo-etileno en el que el átomo de bromo está unido al átomo de carbono adyacente a R_2 , o un radical 1,2-dibromo-etileno, y

10. R_1 y R_2 tienen la significación facilitada anteriormente, con amoníaco líquido y, en caso deseado, convirtiendo el producto de imina resultante en una sal de adición ácida.

15. Los radicales típicos representados por R_1 incluyen grupos alkilo tales como grupos alkilo inferiores, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y similares, así como grupos alkilo homólogos superiores, tales como octilo, nonilo, etc.; grupos cicloalkilo, tales como ciclopentilo y ciclohexilo; grupos arilo monocíclicos, tales como fenilo, p-nitrofenilo, etc., y grupos fenil-alkilo inferiores, tales como bencilo y similares. Los grupos preferidos representados por R_2 son grupos carbalcoxi inferiores, tales como carbometoxi, carbetoxi, carbopropoxi, carbisopropoxi, carbobutoxi, etc.

20. Son materiales de partida preferidos, ésteres de alkilo inferior, especialmente los ésteres metílico, etílico o isopropílico de ácido alfa-bromoacrílico, ácido alfa-bromocrotónico, ácido alfa-bromo-alfa,beta-nonencarboxílico, ácido alfa-bromo-alfa,beta-decencarboxílico, ácido alfa-bromo-beta-fenilacrílico y ácido alfa-bromo-beta-(p-nitrofenil)-acrílico.

25. Los compuestos de alfa,beta-dibromo que tienen la fórmula general



5. en la que R_1 y R_2 tienen el mismo significado que anteriormente, por ejemplo los ésteres de alkilo inferior, especialmente los ésteres metílico, etílico o isopropílico del ácido alfa,beta-dibromopropiónico o alfa,beta-dibromobutírico, son compuestos de partida particularmente adecuados, ya que son fácilmente accesibles. Cuando son tratados con amoníaco líquido, estos compuestos de alfa,beta-dibromo son convertidos primeramente en los correspondientes compuestos de alfa-monobromo que tienen la fórmula



10. en la que R_1 y R_2 tienen el mismo significado que antes. A medida que continúa la reacción, estos compuestos de alfa-monobromo son convertidos en los compuestos de fórmula (I).

15. Si en la fórmula (II) el símbolo R_2 representa un grupo carbometoxi, el producto de reacción principal es la amida ácida. En el caso de los ésteres homólogos superiores, tales como los ésteres etílico, isopropílico o butílico, no obstante, el grupo éster generalmente queda inalterado después de la reacción.

20. Los compuestos obtenidos por la presente invención forman sales de adición ácidas por reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como los ácidos minerales, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc., o ácido oxálico, ácidos arilsulfónicos, por ejemplo ácido bencensulfónico, ácido toluensulfónico, etc.

25.



244875

240

A fin de evitar la polimerización se puede añadir durante la reacción inhibidores de polimerización, tales como hidroquinona, p-fenilendiamina, difenilamina, fenil-beta-naftilamina. El amoníaco líquido utilizado en la reacción puede contener algo de agua.

5.

Los compuestos de esta invención son útiles como intermediarios para la preparación de ácidos alfa-amino-beta-hidroxicarboxílicos o ésteres de los mismos, por ejemplo ésteres de serina o de metil-serina, ácidos alfa-amino-beta-clorocarboxílicos o ésteres de los mismos, por ejemplo alfa-amino-beta-clopropionato de isopropilo y 4-amino-3-isoxazolidona, así como derivados de los mismos substituídos en posición 5.

10.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la invención. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

15.

EJEMPLO 1.

Se introduce a gotas 28 g de alfa-bromoacrilato de etilo en 500 cc de amoníaco y se agita durante 4 horas. La mezcla es evaporada a sequedad y el residuo es extraído con 500 cc de acetonitrilo, quedando sin disolver el bromuro de amonio formado. El filtrado es evaporado, y extraído con 400 cc de éter absoluto. Queda una pequeña cantidad de un residuo resinoso. El filtrado es concentrado. El residuo es un aceite rojo que contiene 2-carbetoxi-etilenimina, punto de ebullición 53-54°C/11 mm; $n_D^{23.5} = 1.4372$; $d^{20} = 1.0592$.

20.

25.

Se añade una solución de 1 g de ácido pícrico en 20 cc de etanol a una solución de 0.5 g de 2-carbetoxi-etilenimina en 1 cc de etanol. El picrato de 2-carbetoxi-etilenimina cristaliza de la mezcla reaccional concentrada; punto de fusión 90-91°C.

30.

Se añade lentamente 4.6 g de 2-carbetoxi-etilenimina a

2400
244875



- 10 cc de ácido clorhídrico al 38% a 0°, y se agita durante 15 minutos. La mezcla es vertida en 20 cc de etanol y evaporada a sequedad a 30°. Entonces el residuo aceitoso es disuelto repetidamente en etanol y secado nuevamente in vacuo. Ahora el residuo es secado ulteriormente en un fuerte vacío sobre hidróxido sódico, con lo que el aceite se solidifica. Consiste en 38% de clorhidrato del etiléster de isocloroserina, determinado por titulación de acuerdo con Chromwell, J. Am. Chem. Soc. 70 (1948), 1320, y 62% de clorhidrato del etiléster de cloroserina.

EJEMPLO 2.

- Se introduce a gotas 78 g de alfa-dibromopropionato de etilo en 300 cc de amoníaco líquido, y se agita durante 2 horas. El producto es elaborado de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, con lo que se obtiene 2-carbetoxi-etilenimina pura.

EJEMPLO 3.

- Se disuelve 26 g de alfa,beta-dibromopropionato de etilo en 200 cc de amoníaco líquido y se agita durante 3 horas. Después de separar el amoníaco el residuo es destilado directamente en un fuerte vacío. El destilado, que contiene 2-carbetoxi-etilenimina, es condensado en un separador de hielo seco.

EJEMPLO 4.

- Se disuelve 78 g de alfa,beta-dibromopropionato de etilo en 1 litro de amoníaco líquido y se agita durante 40 minutos. Entonces la mezcla es concentrada y tratada con 50 cc de agua a fin de disolver completamente el residuo. La solución es saturada con cloruro sódico y extraída 4 veces con 400 cc de éter. El extracto es secado con sulfato sódico y el filtrado es evaporado a 20°/12 mm. Se obtiene un residuo aceitoso que, después

244875240



de la destilación, da 2-carbetoxi-etilenimina.

EJEMPLO 5.

5. Se disuelve 74 g de alfa,beta-dibromopropionato de metilo en 1.2 litros de amoníaco líquido, y se agita durante 40 minutos. La mezcla es concentrada entonces, y el residuo extraído con 600 cc de acetonitrilo. Queda un residuo que consiste principalmente en bromuro amónico. El filtrado es evaporado, el residuo es extraído con cloruro de metileno, el filtrado es evaporado nuevamente y el residuo extraído otra vez con éter. Después de evaporar la solución etérea queda un aceite de fácil flujo, ligero, que, después de una tercera destilación a 50-65°/11 mm, da 2-carbometoxi-etilenimina, $n_D^{24} = 1.4390$; $d^{20} = 1.1181$.

10. Del residuo de la extracción con éter se aísla la amida de la 2-carboxi-etilenimina. Después de recristalización de etanol-éter funde a 116-118°.

EJEMPLO 6.

20. Se agita 40 g de alfa,beta-dibromopropionato de n-butilo durante 4 horas en 500 cc de amoníaco líquido. Después de la evaporación el residuo es extraído con acetonitrilo y el residuo consistente en bromuro de amonio, es separado por filtración. El filtrado es evaporado y extraído con éter. La solución etérea es evaporada, y el aceite residual es destilado in vacuo a 83-84°/13 mm para obtener 2-carbobutoxi-etilenimina, $n_D^{25} = 1.4400$.

EJEMPLO 7.

25. Se agita 82.2 g de alfa,beta-dibromobutirato de etilo durante media hora en 900 cc de amoníaco líquido. Después de evaporación el residuo es extraído con 700 cc de acetonitrilo. El residuo de bromuro amónico es filtrado y el filtrado es evaporado. El residuo es extraído con 500 cc de éter. La solución

30.



244875

244875

etérea es filtrada y evaporada, dejando un residuo aceitoso.

Éste da, después de destilación a 70-75°/12 mm, 2-metil-3-carbetoxi-etilenimina, $n_D^{24} = 1.4404$.

E J E M P L O 8.

5. Se introduce 82 g de alfa,beta-dibromopropionato de isopropilo, a gotas y dentro de 1 1/4 horas, en 1200 cc de amoníaco líquido que contiene 0.8 g de fenil-beta-naftilamina como estabilizador. La mezcla es agitada durante otras 3 horas y luego el amoníaco es evaporado in vacuo. El residuo sólido es
10. recogido en 500 cc de éter y 200 cc de una solución saturada de cloruro sódico. La fase etérea es separada y la solución acuosa extraída con dos porciones de 500 cc de éter. Los extractos etéreos combinados son secados con sulfato sódico y, después de filtración, evaporados in vacuo. El residuo aceitoso da, después de destilación a 52-53°/11 mm, 2-carbisopropoxi-etilenimina.
- 15.

20. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

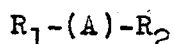


NOTA

244875

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridades suizas números 51.970 del 25 de Octubre de 1957 y 58.816 del 26 de Abril de 1958, existiendo en ambas unidad de invención.

5. 1. Procedimiento para la preparación de derivados de etilenimina y sales de los mismos, caracterizado porque comprende el hacer reaccionar un compuesto de bromo representado por la fórmula general



10. en la que A representa un radical de monobromo-etileno en el que el átomo de bromo está unido al átomo de carbono adyacente a R_2 , o un radical 1,2-dibromo-etileno,

R_1 representa hidrógeno, alkilo, cicloalkilo, arilo o aralkilo, y

15. R_2 representa un grupo ciano, carboxilo, carbamido, N-hidroxicarbamido o carbalcoxi,

con amoníaco líquido y, en caso deseado, convertir el producto de imina resultante en una sal de adición ácida.

20. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción es llevada a cabo en presencia de un inhibidor de polimerización.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, en el que R_1 es hidrógeno o un radical alkilo inferior y R_2 es un grupo carb(alcoxi inferior).

244875

2400



4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto de bromo utilizado es alfa-bromoacrilato de etilo.
 5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto de bromo utilizado es alfa-bromoacrilato de isopropilo.
 6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto de bromo utilizado es alfa,beta-dibromopropionato de etilo.
 10. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto de bromo utilizado es alfa,beta-dibromopropionato de metilo.
 8. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto de bromo utilizado es alfa,beta-dibromopropionato de isopropilo.
 15. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto de bromo utilizado es alfa,beta-dibromobutirato de etilo.
 9. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto de bromo utilizado es alfa,beta-dibromobutirato de isopropilo.
 20. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto de bromo utilizado es alfa,beta-dibromobutirato de isopropilo.
 11. Procedimiento para la preparación de derivados de etilenimina.
- Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de nueve hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

25.

Madrid, a 24 de Octubre de 1958

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.

p.a.

JAMES ISERN MIRALLÉS

P. P.

tr:mo
mr.