

13 FEB. 1950

255106

P - 19.214.-

A 44.952 Case 17497



255106

13 FEB.

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
PATENTE DE INVENCION
en
ESPAÑA
por VEINTE años

a nombre de AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, establecida en 50 Rockefeller Plaza, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

" UN PROCEDIMIENTO DE PREPARAR AMIDAS "

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento de preparar amidas.

En general, las amidas orgánicas se obtienen tratando directamente los correspondientes ésteres orgánicos con amoníaco o una amina. En el caso de ciertos ésteres orgánicos, sin embargo, como por ejemplo, ésteres que son susceptibles de alteración o descomposición en condiciones alcalinas o en presencia de amoníaco o aminas, no puede usarse fácilmente este método particular de síntesis de amidas.

10 Hemos descubierto ahora un método perfeccionado de convertir ésteres en amidas que no esté sujeto a las limitaciones de los métodos previamente descritos. En otras palabras, este método perfec-

255106 13



sionado puede ser aplicado fácilmente a ésteres orgánicos que se descomponerán en las condiciones de la transformación usual.

De acuerdo con el invento, se crea un procedimiento de preparar amidas que tienen la fórmula:

5



en la cual R_1 es un radical orgánico y R_2 y R_3 son átomos de hidrógeno o radicales alcohilo, que comprende la reacción de un éster que tenga la fórmula:

10



con un formiato de una amina primaria o secundaria que tenga la fórmula:

15



siendo Y un radical orgánico que forme ésteres.

20

Las condiciones de la reacción no son especialmente críticas. El éster orgánico se mezcla con formiato orgánico o con un formiato de una amina primaria o secundaria y la mezcla se calienta a una temperatura de unos 100°C a unos 160°C, dependiendo de la naturaleza y las características físicas del éster. El periodo de tiempo requerido puede variar desde unos 10 minutos hasta unas 15 horas. El producto final se aisla de la mezcla de reacción de manera corriente y puede ser purificado por recristalización en alcohol de manera ordinaria.

25

255106



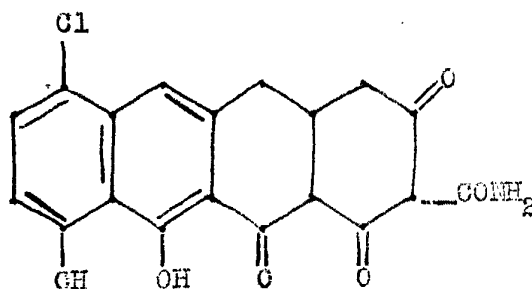
Además de formiato amónico como uno de los reactivos, pueden usarse formiatos de aminas primarias o secundarias, tales como formiato de metilamonio o formiato de dimetilamonio.

En los ejemplos que siguen se describirá particularmente el invento en relación con la preparación de una nueva amida tetracíclica, desdimetilamino-6-desmetil-12a-desoxianhidroclorotetraciclina, que tiene útil actividad antimicrobiana contra varios microorganismos de ensayo típicos. El invento no está de ningún modo limitado a la preparación de amidas tetracíclicas, sin embargo, ya que esto es con fines de ejemplo solamente, pues el invento puede llevarse a cabo fácilmente para convertir otros ésteres representados por la fórmula general anterior en la amida correspondiente.

El invento se describirá con mayor detalle en conjunción con los siguientes ejemplos específicos.

EJEMPLO I

Preparación de desdimetilamino-6-desmetil-12a-desoxianhidroclorotetraciclina.



El 2-cloro-5-metoxi-tolueno se convierte en el correspondiente bromuro de bencilo por reacción con N-bromosuccinimida. El bromuro de 2-cloro-5-metoxibencilo así formado se hace reaccionar con la sal sódica del malonato de dietilo para formar el correspondiente éster bencil-malónico, el cual se reduce con hi-

255106

13 FEB. 1950



druro de litio y aluminio de la manera usual para formar el
1,3-diol correspondiente. El 2-(2'-cloro-5'-metoxibencil)-1,3-
propanodiol se hace reaccionar con cloruro de metanosulfonilo
para formar el bis-metanosulfonato correspondiente, el cual se
5 convierte en el correspondiente dinitrilo por reacción con cianuro potásico. El dinitrilo así formado se hidroliza al correspondiente ácido β -(2-cloro-5-metoxibencil)-glutárico por tratamiento con base. El ácido glutárico así formado se hace reaccionar entonces con ácido polifosfórico para formar ácido 8-cloro-1,2,
10 3,4-tetrahidro-5-metoxi-4-oxo-2-naftalenacético. El ácido naftalenacético así formado se convierte en el cloruro de acilo correspondiente por tratamiento con cloruro de oxalilo y el cloruro de acilo resultante se convierte en el naftalenacetaldehído correspondiente reduciendo el cloruro de acilo con hidrógeno. El
15 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-5-metoxi-4-oxo-2-naftalenacetaldehído así preparado se trata con cianacetamida para formar 2,2'-diciano-3-(8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-5-metoxi-4-oxo-2-naftilmetil)-glutaramida. Este producto, por hidrólisis ácida, sufre desmetilación para formar ácido 3-(8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-5-hidroxi-4-oxo-2-naftilmetil)-glutárico. Este producto, cuando se hace
20 reaccionar con cloruro de bencilo con posterior esterificación, produce 3-(5-benciloxi-8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-2-naftilmetil)-glutarato de dimetilo. Este producto se cicla con hidruro de sodio en tolueno para formar el éster tricíclico 5-benciloxi-8-cloro-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidro-4,10-dioxo-2-antracenaacetato
25 de metilo. La bromación seguida de pérdida de bromuro de hidrógeno en colidina convierte este producto en 5-benciloxi-10-hidroxi-8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-2-antracenaacetato de metilo, que se transforma después por la acción del sulfato de dimetilo y de carbonato potásico en el éster metílico 5-benciloxi-10-metoxi-8-

30

25 5106



cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-2-antracencetato de metilo y de éste en el ácido tricíclico 5-benciloxi-10-metoxi-8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-2-antracencacético. Este producto se convierte entonces en el acilmalonato, el cual se cicla con hidruro de sodio en tolueno al éster tetracíclico 10-benciloxi-7-cloro-11-metoxi-1,3,12-trioxo-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahidronaftacen-2-carboxilato de etilo.

90 miligramos del éster de la tetraciclina preparado como se describe arriba y 2,0 gramos de formiato amónico se mezclan en un tubo y se suspenden en un baño de xileno hirviente. La mezcla funde lentamente formando dos capas, y entonces se calienta durante un total de 3 horas. La mezcla se vierte en agua y el producto se extrae con acetato de etilo. La solución en acetato de etilo se concentra a sequedad, dejando un residuo. Este producto se trata inmediatamente con una mezcla hirviente de ácido acético: ácido clorhídrico concentrado 1:1 para formar desdimetilamino-6-desmetil-12a-desoxianhidroclorotetraciclina, que cristaliza como agujas anaranjadas en dimetilformamida, las cuales se descomponen a unos 250°C.

EJEMPLO 2

Preparación de 5-cloro-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidro-8-hidroxi-1,3,9-trioxoantracon-2-carboxamida.

El ácido 3-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-5-metoxi-4-oxo-2-naftalenacético descrito en el ejemplo 1 se desmetila por tratamiento con bromuro de hidrógeno en ácido acético y el fenol resultante se bencila por la acción de cloruro de bencilo en álcali para dar ácido 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-5-benciloxi-4-oxo-2-naftalenacético. Este producto se trata con cloroforniato de etilo y tritilamina, y el anhídrido mixto así formado se hace reaccionar con lo

25 51043 F



5 sal magnésica del etoximalonato de dietilo. El acilmalonato así obtenido se calienta con hidruro de sodio en tolueno durante 1,5 horas a reflujo y la mezcla de reacción se acidula cuidadosamente para dar 5-cloro-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidro-8-benciloxi-1,8,9-trioxo, antracen-2-carboxilato de etilo.

10 En un tubo de ensayo pequeño se colocan 90 miligramos de 5-cloro-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidro-8-benciloxi-1,8,9-trioxoantracen-2-carboxilato de etilo y se cubre éste con 1,0 gramo de formiato amónico. El tubo de ensayo se sumerge parcialmente en un baño de xileno y se calienta el sistema en atmósfera de nitrógeno hasta que empieza a hervir el xileno. El tubo de ensayo se calienta así durante 20-30 minutos y se deja enfriar. El contenido del tubo se disuelve en agua y acetato de etilo, la capa de acetato de etilo se lava con agua y después se evapora a sequedad
15 en vacío. El ácido pardo resultante se calienta brevemente en el baño de vapor con unos cuantos mililitros de ácido clorhídrico concentrado - ácido acético 1:1 que contenga varias gotas de agua. Al enfriar se obtiene por filtración la carboxamida de color pardó claro, p.f. 229°.

20 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Los Estados Unidos de América el 30 de enero de 1959, bajo el número 790.062, se ecoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

25 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTI años, son los siguientes:

1ª.- Un procedimiento de preparar amidas que tienen la fór-



13 FEB 1960

255106

formula general



5

en la cual R_1 es un radical orgánico y R_2 y R_3 son átomos de hidrógeno o radicales alcohilo, caracterizado porque se hace reaccionar un éster que tiene la fórmula



10

con un formiato de una amina primaria o secundaria que tiene la fórmula



15

siendo Y un radical orgánico formador de éster.

2º.- Un procedimiento según el punto 1, caracterizado por el hecho de que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 100° C a 160° C.

3º.- Un procedimiento de preparar amidas.

20

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

13 FEB. 1960

A. A.
 Alberto de Múzquiz
 Ed. Bolívar

Handwritten signature