



266795

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

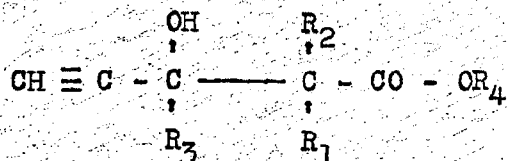
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTERES ALQUINICOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos ésteres alquínicos, así como a los compuestos preparables según este procedimiento, los cuales presentan valiosas propiedades farmacológicas.

5. Se ha descubierto que se obtienen nuevos y valiosos ésteres alquínicos de la fórmula general



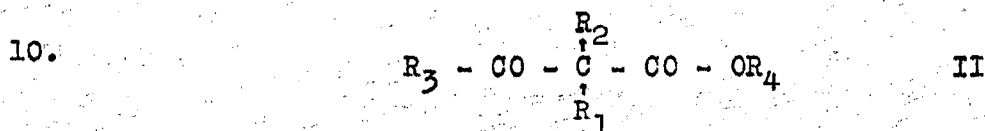


en la que

226

R₁ significa un radical alquilo inferior o un radical arilo o aralquilo eventualmente substituído por halógeno, y

5. R₂, R₃ y R₄ significan radicales de alquilo inferior, si se hace reaccionar un éster de ácido alcanoilacético, bisubstituído en alfa, alfa, de la fórmula general



15. en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ presentan el significado indicado antes con un acetiluro metálico. Los ésteres alquínicos de la fórmula general I que se originan en la reacción de acuerdo con este invento, poseen, como se ha descubierto más adelante, excelente actividad hipnótica y relajadora de la musculatura, así como sedante, y son aptos, entre otras cosas, para emplear como psicosedantes (tranquilizadores). Además, representan

20. también productos intermediarios para otros compuestos de valor farmacológico. La reacción conforme a este invento de los ésteres de ácido beta-alcanoilacético bisubstituídos en alfa, alfa con acetiluros metálicos se halla en posición a la conducta del éster etílico insubstituído del ácido acetoacético y del éster

25. etílico del ácido alfa-metil-acetoacético, los cuales, igual como la acetilacetona (véase para esta última R.B. Davis y colaboradores, J. Am. Chem. Soc. 77, 3284 - 1955), no se dejan etinilar. La etinilación de compuestos de la fórmula general

30. II se efectúa de preferencia en amoníaco líquido como disolvente, en cuyo caso se emplea como acetiluro metálico el acetiluro lítico, por ejemplo



260755

- En los compuestos de las fórmulas generales I y II R_1 está materializado, por ejemplo, por el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, alilo, crotilo, fenilo, p-flúor-fenilo, p-cloro-fenilo, p-bromo-fenilo, m-trifluorometil-fenilo, bencilo, p-cloro-bencilo, m-bromo-bencilo, beta-fenil-etilo o gamma-fenil-propilo.
5. R_2 es de preferencia un radical etilo, y R_3 un radical etilo o metilo; como R_2 cabe considerar además, por ejemplo, también el radical etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o isobutilo, y como R_3 , por ejemplo, el radical n-butilo o butilo terciario.
10. Una parte de los materiales de partida de la fórmula general II es conocida, y las demás se pueden preparar de manera análoga, por ejemplo mediante alquilación, alquenilación o aralquilación de ésteres alquílicos de ácido alfa-acetil-propiónico (ésteres alquílicos de ácido alfa-metil-acetoacético), ésteres alquílicos de ácido alfa-propionil-propiónico o ésteres alquílicos de ácido alfa-butiril-propiónico o por metilación de ésteres alquílicos de ácido alfa-alquil-, alfa-alquenil- o alfa-aralquil-acetoacético, ésteres alquílicos de ácido alfa-alcanoil-fenilacético o ésteres alquílicos de ácido alfa-alcanoil-halogen-fenilacético.
15. 20.

- Como ejemplos de materiales de partida de la fórmula general II cabe mencionar los ésteres metílicos y ésteres etílicos del ácido alfa, alfa-dimetil-acetoacético,
25. ácido alfa-etil-alfa-metil-acetoacético,
ácido alfa-n-propil-alfa-metil-acetoacético,
ácido alfa-isopropil-alfa-metil-acetoacético,
ácido alfa-n-butil-alfa-metil-acetoacético,
ácido alfa-isobutil-alfa-metil-acetoacético,
30. ácido alfa-alil-alfa-metil-acetoacético,



206795

5. ácido alfa-fenil-alfa-metil-acetoacético,
ácido alfa-(p-cloro-fenil)-alfa-metil-acetoacético,
ácido alfa-bencil-alfa-metil-acetoacético,
ácido alfa-propionil-isobutírico,
ácido alfa-metil-alfa-propionil-butírico,
ácido alfa-butiril-isobutírico, y
ácido alfa-metil-alfa-butiril-butírico.

El ejemplo que sigue tiene por objeto exponer con mayor detalle el procedimiento a que se refiere este invento.

10. En él, las partes significan partes en peso, de preferencia en gramos. Estas se refieren a los volúmenes como los gramos a los centímetros cúbicos. Las temperaturas están registradas en grados Celsius.

E J E M P L O

15. En un recipiente provisto de agitador, refrigerador de hielo seco, termómetro de tolueno, embudo de goteo y tubo de seguridad para la introducción de acetileno, se enfrían a temperatura de -40° a -50° , agitando, 1500 volúmenes de amoníaco anhidro, se trata éste con 1,0 partes de nitrato
20. férrico cristalizado y luego se añaden 1,5 partes de hilo de litio limpio. Cuando la coloración, que al principio era de un azul profundo, ha virado a gris, se agregan en el curso de 15 a 30 minutos otras 7,0 partes de litio en 3 a 4 porciones. Después de un nuevo cambio de coloración, se agita la solución
25. durante otros 15 minutos todavía. A continuación se introduce un total de 50000 volúmenes de gas acetileno purificado (unos 1000 volúmenes por minuto) y seguidamente, con ulterior introducción de acetileno (unos 250 volúmenes por minuto), se instilan en el curso de 3 horas 158 partes de éster etílico
30. del ácido alfa, alfa-dimetil-acetoacético (p.eb. ₁₂ 68-70°)



63795

- y luego se agita la mezcla reaccional durante una hora más con reflujo del amoníaco e introducción de acetileno. Una vez que se han introducido en total unos 1200 volúmenes de acetileno, se interrumpe su aportación, se enfría la mezcla reaccional hasta temperatura de -60° a -70° aproximadamente y se la trata a porciones con 80 partes de cloruro amónico. El amoníaco se deja evaporar en el curso de unas 15 horas y al mismo tiempo se le substituye gradualmente por unos 500 volúmenes de éter. A continuación se separa de la solución etérea el precipitado, se seca y se concentra. El residuo se destila en vacío, con lo que se obtiene el éster (1)-etílico del ácido 2,2,3-trimetil-3-hidroxi-pentínico-(4), en forma de aceite incoloro de p.eb.₁₀ 93° , n_D^{20} 1,447. En el espectro infrarrojo, el nuevo éster presenta bandas a 2,88 micras (OH), 3,03 micras (\equiv CH), 4,75 micras ($-C \equiv C-$), así como en 5,74 y 5,87 micras (grupo estercarbonilo).
20. Su constitución se desprende también de la hidrogenación en presencia de níquel Raney para transponer a éster etílico del ácido 2,2,3-trimetil-3-hidroxi-valeriánico, de p.eb.₁₀ 89° , n_D^{20} 1,437, que es idéntico con el compuesto (p.eb.₁₀ 92°) obtenido por Bardhan, J. Chem. Soc. 1928, 2615, por condensación según Reformatzky de butanona con éster etílico del ácido alfa-bromo-isovaleriánico.
25. De manera análoga se preparan, por ejemplo, los siguientes compuestos de la fórmula general I:



256795

No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	p. eb. / Torr	n _D
1	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	87°/10	1,452
2	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	120,5°/20	1,452
3	n-C ₃ H ₇ -	CH ₃ -	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	115°/7,5	1,451
4	iso-C ₃ H ₇ -	CH ₃ -	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	94°/10	1,448
5	n-C ₄ H ₉ -	CH ₃ -	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	126°/10	1,452
6	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	CH ₃ -	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	141°/5	1,506
7	p-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	CH ₃ -	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	108-109°/0,1	1,522
8	CH ₃ -	CH ₃ -	i-C ₃ H ₇ -	C ₂ H ₅ -	98°/10	1,436
9	C ₆ H ₅	CH ₃ -	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	130-132°/1	

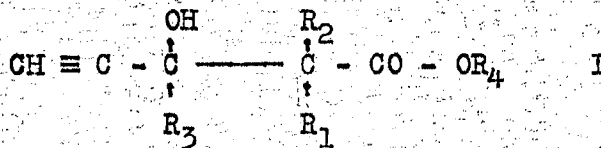


260795

N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente suiza Nº 4529/60 del 22 de abril de 1.960.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos ésteres alquínicos de la fórmula general



10.

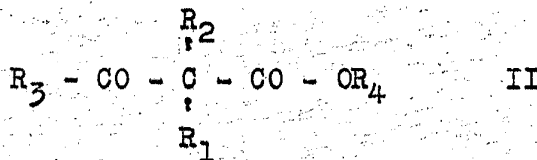
en la que

R_1 significa un radical alquilo inferior o un radical arilo o aralquilo eventualmente substituído por halógeno, y

15.

R_2 , R_3 y R_4 significan radicales de alquilo inferior, caracterizado por hacerse reaccionar un éster alcancilacético, bisubstituído en alfa-alfa, de la fórmula general

20.



en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado indicado antes, con un acetiluro metálico.

25.



266795

2. Procedimiento para la preparación de nuevos ésteres alquínicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de ocho páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

5.

Madrid, a 21 de abril de 1.961.

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

JARME ISEBIR MIRALLES

P P

R/pp.
tr:sb.