

CASE 1498.



274308

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE GLICOLES PRIMARIO-TERCIARIOS INSATURADOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

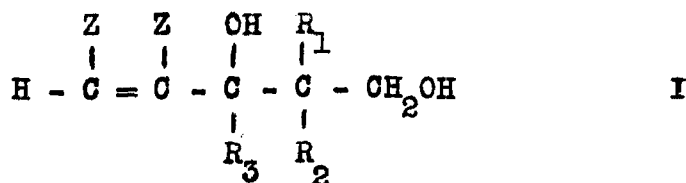
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos glicoles primario-terciarios insaturados, así como a los compuestos que pueden prepararse por este procedimiento, los cuales poseen valiosas propiedades farmacológicas.

Los glicoles primario-terciarios insaturados de la fórmula

274308



5.

en que

R_1 significa un radical alkilo inferior con 3 átomos de carbono a lo sumo,

10. R_2 significa un radical alkilo con 6 átomos de carbono a lo sumo, un radical bencilo o fenilo que eventualmente puede estar substituído en el núcleo aromático por átomos de halógeno y/o el grupo trifluorometilo, grupos de alkilo inferior o grupos de alcoxi inferior con 3 átomos de carbono a lo sumo,

15.

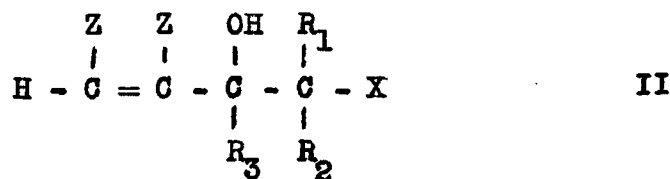
R_3 significa un radical de alkilo inferior con 4 átomos de carbono a lo sumo, y las dos

Z significan, o bien un átomo de hidrógeno cada una, o bien, juntas, un enlace adicional,

20. no se conocían hasta el presente

Ahora se ha descubierto que esos glicoles de la fórmula I se obtienen por reducción de compuestos de la fórmula

25.



en que X significa el grupo carboxilo o un derivado funcional reaccionable del mismo,



con ayuda de hidruro de litio y aluminio en un disolvente apropiado.

5. Los alquil- o respectivamente alquen-dioles primario-terciarios de la fórmula I que se originan en virtud de la reacción de este invento, poseen, según se ha hallado una excelente actividad como psicosedantes (tranquilizadores) y, en la dosificación correspondiente, también como sedantes y somníferos ligeros. Ocasionan asimismo una destacada potenciación de otros medicamentos, en particular de los narcóticos. Además, los compuestos de la fórmula I constituyen productos intermedios para la preparación de otros compuestos de valor farmacológico.

10. Se sabe por la literatura que los ácidos carboxílicos, los ésteres carboxílicos y los anhídridos y haluros de ácidos carboxílicos pueden reducirse, por obra del hidruro de litio y aluminio en éter, a los alcoholes primarios correspondientes (véase, por ejemplo, W. G. Brown, "Organic Reactions" VI, 469 -1951-). Se sabe además que el mismo reactivo reduce, con rendimientos excelentes y de manera muy estereoespecífica, compuestos con un enlace triple $C\equiv C$ bisubstituído a compuestos con un enlace doble $C=C$ trans, en caso de que el enlace triple posea un grupo hidroxilo en la llamada "posición de propargilo" (o sea en un átomo de carbono situado en alfa respecto al enlace triple). Los compuestos de la fórmula II empleados como materiales de partida según este invento, poseen, en el caso de que ambas Z signifiquen un enlace adicional, tanto un enlace triple terminal con un grupo propargilo-hidroxilo, como también una agrupación de ácido carboxílico



2743

- reducible, por ejemplo mediante hidruro de litio y aluminio, el grupo hidroximetilo primario, o un derivado funcional de dicha agrupación. Cada átomo de hidrógeno activo de una molécula exige cantidades adicionales del hidruro complejo,
5. de modo que para la reducción de compuestos de la fórmula II se ha de aplicar un exceso correspondiente de reactivo. Si el grupo X es, por ejemplo, un grupo carboxilo que para su reducción a grupo hidroximetilo requiere 0,5 moles de hidruro de litio/aluminio, y si ambas Z significan un enlace adicional,
10. se necesita en total un poco más de 1 mol de reactivo. La misma cantidad es necesaria en el caso de que X signifique un haluro de ácido carboxílico. Pero si el grupo X en los compuestos de la fórmula II es un grupo carboxilo libre y las dos Z significan otra vez un enlace adicional, la reacción
15. de este invento requiere algo más de 1,25 moles de hidruro de litio/aluminio.

Ahora se ha descubierto de manera sorprendente, que en todo caso únicamente el grupo X de los compuestos de la fórmula II se reduce a grupo hidroximetilo, mientras que

20. la agrupación de acetileno terminal, en el caso en que ambas Z significan un enlace adicional, permanece intacta a pesar de la presencia de un grupo propargilo/hidroxilo. Evidentemente, en estos casos el enlace triple queda protegido de la reducción parcial gracias a la formación de sal.

25. Por etinilación de derivados de ácido beta-ceto-carboxílico correspondientemente substituídos, se llega a los materiales de partida de la fórmula II necesarios para la reacción de este invento, en el caso de que ambas Z signifiquen un enlace adicional. Como ejemplos de estos com-
30. puestos cabe mencionar:



274300

- El éster (1)-etílico del ácido 2,2,3-trimetil-, 2,3-dimetil-2-etil-, 2,3-dimetil-2-n-propil-, 2,3-dimetil-2-isopropil-, 2,3-dimetil-2n-n-butil-, 2,3-dimetil-2-isobutil-, 2,2-dimetil-3-etil-, 2,2-dimetil-3-n-propil-, 2,2-dimetil-
5. 3-isopropil-, 2-metil-2,3-dietyl-, 2-metil-2-etil-3-n-propil-, 2,3-dimetil-2-fenil-, 2,3-dimetil-2-bencil-, 2,3-dimetil-2-(cloro-fenil)-, 2,3-dimetil-2-tolil-, 2,3-dimetil-2-(trifluorometil-fenil)-, 2,3-dimetil-2-(metoxi-fenil)-3-hidroxi-
10. pentínico-(4), los ésteres metílicos correspondientes, así como los demás ésteres de bencilo y alkilo inferior e igualmente los correspondientes aldehidos, haluros de ácido o anhídridos.

- A los materiales de partida II, en que ambas Z significan un átomo de hidrógeno, se llega verbigracia por
15. reducción parcial de los (1)-derivados antes mencionados de ácido 3-hidroxi-pentínico-(4) substituídos en 2,2,3. Esta reducción parcial se efectúa convenientemente con hidrógeno excitado catalíticamente, en presencia de catalizadores especialmente preparados (véase, por ejemplo, H. Lindlar, Helv.,
20. 35, 446, -1952-, así como D.J. Gram y colaboradores, J. Am. Chem. Soc. 78, 2518 -1956-), en cuyo caso la reducción se detiene después de la absorción de 1 mol de hidrógeno. Pero la reducción puede llevarse a cabo también con otros catalizadores, así como con hidrógeno "naciente", por ejemplo
25. sodio en éter húmedo (véase K.N. Campbell y B.K. Campbell, Chem. Rev. 31, 77 -1942-). Cabe mencionar aquí a título de ejemplo los ésteres (1) de los ácidos 2,2,3-trimetil-, 2,3-dimetil-2-etil, 2,3-dimetil-2-n-propil-penténico-(4) y los demás ésteres (1) de ácido penténico-(4) correspondientes a la enumeración anterior.
- 30.



274303

5. Pero también las 1,3-dihidroxi-pentinas-(4) sustituidas en 2,2,3 que se han obtenido según este invento se pueden reducir parcialmente en el enlace triple, con ayuda de los catalizadores especialmente preparados que se han mencionado antes, convirtiéndolo a enlace doble y llegándose así a los glicoles I con un grupo vinilo en posición terminal.

10. Los ejemplos que siguen exponen con mayor detalle el procedimiento a que se refiere este invento. Las temperaturas están expresadas en grados Celsius.

E J E M P L O 1.

15. En un matraz agitador, provisto de refrigerador, termómetro y embudo de goteo, se instila a 45,0 g de hidruro de litio/aluminio en 1000 cc de éter anhidro una solución de 92 g de éster (1)-etílico del ácido 2,2,3-trimetil-3-hidroxi-pentínico-(4), de punto de ebullición₁₁ 93°, en 400 cc de éter anhidro, de tal manera que la temperatura interna no sobrepase los 30°. Durante la adición del éster, debe diluirse de vez en cuando la mezcla reaccional con unos 200 cc de éter anhidro, para mantener una buena capacidad de agitación. Terminada la adición, se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y después, refrigerando con un baño de hielo y agitando bien, se hidroliza cautamente con agua helada (230 cc en total)

20. durante lo cual la temperatura interna no ha de sobrepasar los 25°. Después de succionar el precipitado por medio de un nuche con filtro de vidrio, se le lava bien con éter, se lava el filtrado hasta neutralidad, se le seca sobre sulfato sódico y se separa el éter por destilación. El producto bruto que queda se fracciona y da entonces la 2,2,3-trimetil-1,3-

25.

30.

274308



- dihidroxi-pentina-(4), de punto de ebullición $112-114^{\circ}$.
0,05
Esta fracción cristaliza y, después de recristalización en éter/pentano, da agujeras incoloras de punto de fusión $78-79^{\circ}$; absorciones de infrarrojo a 2,78 micras (grupo OH libre), 2,88 micras (grupo OH ligado a puentes de hidrógeno), 3,04 micras ($\equiv C - H$) y 4,77 micras ($-C \equiv C-$).

De manera análoga se obtienen:

- partiendo del éster (1)-etílico del ácido 2,3-dimetil-2-etil-3-hidroxi-pentínico-(4), el glicol 3,4-dimetil-4-hidroximetil-3-hidroxi-hexina-(1), de punto de ebullición $118-119^{\circ}$ n_D^{20} 1,447;
- partiendo del éster metílico del ácido 2,3-dimetil-2-n-propil-3-hidroxi-pentínico-(4), el glicol 3,4-dimetil-4-hidroximetil-3-hidroxi-heptina-(1), de punto de ebullición 137° n_D^{20} 1,470;
- y partiendo del éster (1)-etílico del ácido 2,3-dimetil-2-n-butil-3-hidroxi-pentínico-(4), el glicol 3,4-dimetil-4-hidroximetil-3-hidroxi-octina-(1), de punto de ebullición $138,5-139,5^{\circ}$ n_D^{20} 1,471.

E J E M P L O 2.

- 14,2 g de 2,2,3-trimetil-1,3-dihidroxi-pentina-(4) se hidrogenan a temperatura ambiente y presión atmosférica en 50 cc de etanol destilado, sobre 1,5 g de catalizador Lindlar y 0,5 g de quinolina sintética; la reacción se detiene después de la absorción del 95 al 98% de la cantidad de hidrógeno calculada. A continuación se separa el catalizador por filtración, se evapora el filtrado bajo presión reducida y se fracciona el residuo empleando una buena columna. El 2,2,3-trimetil-1,3-dihidroxi-penteno-(4), hierve

271308



a 102,5° y presión de 5° Torr y posee un índice de refracción de 1,463 a 20°.

De manera análoga se obtiene, por reducción parcial de la 2,3-dimetil-2-etil-1,3-dihidroxi-pentina-(4),
5. el 3,4-dimetil-4-hidroximetil-3-hidroxi-hexeno-(1), de punto de ebullición t_6 111°, n_D^{20} 1,471.

E J E M P L O 3.

El compuesto de partida puede prepararse como sigue: 17,0 g de éster (1)-metílico del ácido 2,2,3-trimetil-3-hidroxi-pentínico-(4), de punto de ebullición t_{10} 86-87°, se hidrogenan de manera análoga a la del ejemplo 2 en 50 cc de etanol destilado, sobre 1,5 g de catalizador Lindlar y 0,5 g de quinolina sintética, con lo que se obtiene, después de un acabado análogo, el éster
15. (1)-metílico del ácido 2,2,3-trimetil-3-hidroxi-penténico-(4), de punto de ebullición t_{11} 88-90°.

Este éster se hace entonces reaccionar de acuerdo con el invento de la manera siguiente: 17 g en 80 cc de éter anhidro se hacen reaccionar, de manera análoga a la
20. del ejemplo 1, con 9,0 g de hidruro de litio/aluminio en 200 cc de éter anhidro, con lo que se obtiene, después del acabado ordinario, 2,2,3-trimetil-1,3-dihidroxi-penteno-(4), de punto de ebullición t_5 102,5°, n_D^{20} 1,463, idéntico al glicol de las mismas propiedades físicas
25. (demostradas por espectros infrarrojos idénticos) que se ha descrito en el ejemplo 2.

E J E M P L O 4.

130 g de éster (1)-etílico del ácido 2-bencil-2,3-dimetil-3-hidroxi-pentínico-(4) en 400 cc de éter anhidro se
30.

274308



reducen de manera análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1, por instilación en una suspensión de 45,0 g de hidruro de litio/aluminio en 1000 cc de éter anhidro. Después de un acabado análogo, se obtiene la 2-bencil-2,3-dimetil-1,3-dihidroxi-pentina-(4).

5.

De manera análoga se obtienen además:

- a partir del éster (1)-etílico del ácido 3-etil-2,2-dimetil-3-hidroxi-pentínico-(4), la 3-etil-2,2-dimetil-1,3-dihidroxi-pentina-(4), en forma de un líquido muy viscoso, de punto de ebullición 108-114°/0,05 mm;
- a partir del éster (1)-etílico del ácido 2,3-dimetil-2-fenil-3-hidroxi-pentínico-(4), la 2,3-dimetil-2-fenil-1,3-dihidroxi-pentina-(4);
- a partir del éster (1)-etílico del ácido 2,3-dimetil-2-p-metilbencil-3-hidroxi-pentínico-(4), la 2,3-dimetil-2-p-metilbencil-1,3-dihidroxi-pentina-(4);
- y a partir del éster (1)-etílico del ácido 2,3-dimetil-2-p-clorobencil-3-hidroxi-pentínico-(4), la 2,3-dimetil-2-p-clorobencil-1,3-dihidro-pentina-(4).

10.

15.

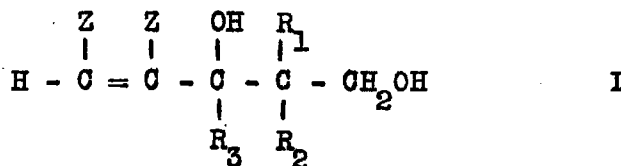


NOTA

274308

Describo el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza número 1346/61 del 6 de febrero de 1961;

- 1. Procedimiento para la preparación de glicoles
- 5. primario-terciarios insaturados de la fórmula



10.

en que

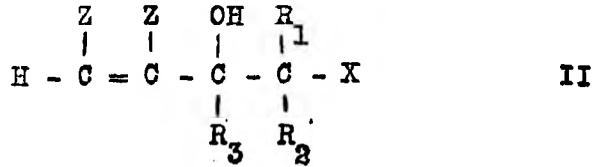
- 15. R_1 significa un radical alkilo inferior con 3 átomos de carbono a lo sumo,
- 20. R_2 significa un radical alkilo con 6 átomos de carbono a lo sumo, un radical bencilo o un radical fenilo que eventualmente pueden estar substituídos en el núcleo aromático por átomos de halógeno y/o el grupo trifluorometilo, grupos de alcoxi o grupos alkilo inferior con 3 átomos de carbono a lo sumo,
- 25. R_3 significa un radical alkilo inferior con 4 átomos de carbono a lo sumo, y, ambas Z, o bien cada una significã un átomo de hidrógeno, o bien juntas significan un enlace adicional,

274308



caracterizado por el hecho de que compuestos de la fórmula

5.



en que X significa el grupo carboxilo o un derivado funcional reaccionable del mismo,

10. se reduce con hidruro de litio/aluminio y, si se desea, los glicoles I en que ambas Z significan un enlace adicional se reduce parcialmente a compuestos I en que cada Z significa un átomo de hidrógeno.

15. 2. Procedimiento para la preparación de glicoles primario-terciarios insaturados.

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

Madrid, a 5 de febrero de 1.962.

20. J.R. GEIGY A.G.

p. a.

JAI ME ISERN MIRALLES
P.F.