

IV.

Caso 8999.



300 287

PATENTE DE INVENCION

a favor de

MERCK & CO. Inc., domiciliada en RAHWAY (New Jersey, E.U.)

126 East Lincoln Avenue, de nacionalidad norteamericana,

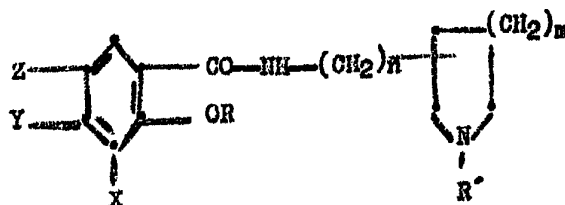
por:

"Procedimiento para preparar nuevas benzamidas heterociclicas".

-----:OO:-----

Memoria descriptiva

Este invento se refiere a la obtención de nuevos compuestos heterociclicos de benzamidas, y más concretamente, a compuestos de fórmula



**POOR
QUALITY**



donde R es levialquilo;

X, Y y Z son cada uno hidrógeno, halógeno, levialcoxilo, nitro, amino, levialquilamino, di(levialquil)amino, levialcencilamino, levialviscilo, ciano, sulfamocilo, N-levialquilsulfamocilo, N,N-di(levialquil)sulfamocilo, trihalometilo, levialquiltio, levialquilsulfonilo, polifluoro-levialquiltio, o polifluoro-levialquilsulfonilo;

R' es levialquilo o alilo;

m es un entero positivo menor de 4 (o sea, 1, 2 ó 3); y

n es un entero menor de 2 y mayor que menos 1 (o sea, 0 ó 1).

Este invento concierne también a los N-óxidos y las sales cuaternarias de estos compuestos heterocíclicos.

Se ha comprobado que ciertas (levialquilbenzoico) pirrolidinas y piperidinas, y hexahidroacepinas, correspondientes a la fórmula anterior, muestran una notable potencia para obstruir la inhibición condicionada. Esta prueba tiene una excelente correlación con la actividad clínica de los nasegantes, según el artículo sobre "Efectos de drogas en la conducta de los animales" publicado por Cook y Kelleher en Annals of the New York Academy of Science, vol. 96, página 315, 1962. Los compuestos que forman los productos del procedimiento de este invento muestran una gran potencia en ensayos antieméticos.

Los productos del procedimiento del invento son amidas de ciertos ácidos benzoicos y aminas cíclicas, como se explica más adelante. La porción aromática de la molécula se deriva de un ácido o-alcóxibenzoico, que puede tener otros substitutos, tales como halógeno, alcóxilo, nitro, amino simple o sustituido (como alquil- y dialquilamino), acilamino (como acetilamino, propionilamino, etc.) ciano, sulfamocilo simple o sustituido (como alquil- y dialquilsulfamocilo), trihalometilos tales como triclorometilo, tribromometilo y trifluorometilo; levialquiltio, como metiltio, propiltio y simi-



lares; polifluoro-levialquiltio, como trifluorometiltio y pentafluoroestiltio; y polifluoro-levialquilsulfonilo, como trifluorometilsulfonilo, trifluoroestilsulfonilo y pentafluoroestilsulfonilo. Para obtener la actividad que se encuentra en los compuestos según el invento, es necesario que haya un grupo orto-levialcoxilo (es decir, "orto" respecto al carboxilo del ácido benzoico).

Al preparar estos compuestos, tales ácidos benzoicos se emplean en forma de diversos derivados capaces de reaccionar con una amina, como el N-benzoilimidazol (preparado con el ácido y 1,18-sulfonildiimidazol o 1,1'-carbonildiimidazol), o como un acilante especial descrito más abajo, o como el cloruro de ácido que se puede formar fácilmente por la acción de cloruro de tionilo sobre el ácido libre. Además de los métodos precitados para activar el grupo carboxilo, pueden emplearse los anhídridos mixtos con monoésteres del ácido carbónico ó ésteres activos tales como el p-nitrofenílico o el cianometílico del ácido benzoico.

Los ácidos benzoicos utilizables incluyen los siguientes:

- Acido 2-metoxi-3,5-diclorobenzoico.
- Acido 2-metoxi-3-fluoro-5-clorobenzoico.
- 20 Acido 2-isopropoxi-3,5-diclorobenzoico.
- Acido 2-etoxi-3,5-diclorobenzoico.
- Acido 2-metoxi-3,5-dibromobenzoico.
- Acido 2-metoxi-3-cloro-5-bromobenzoico.
- Acido 2-metoxi-3-cloro-5-fluorobenzoico.
- 25 Acido 2,5-dimetoxi-3-clorobenzoico.
- Acido 2,5-dimetoxi-3-clorobenzoico.
- Acido 2-metoxi-4,5-diclorobenzoico.
- Acido 2-metoxi-4-aminobenzoico.
- Acido 2-metoxi-4-nitrobenzoico.
- 30 Acido 2-metoxi-4-amino-5-bromobenzoico.
- Acido 2,4-dimetoxi-5-clorobenzoico.



- Acido 2,4,5-trimetoxibenzoico.
- Acido 2-metoxi-3,4,5-triclorobenzoico.
- Acido 2-metoxi-4-fluorobenzoico.
- Acido 2-metoxi-5-fluorobenzoico.
- 5 Acido 2-metoxi-3-nitro-5-clorobenzoico.
- Acido 2,4-dimetoxibenzoico.
- Acido 2-metoxi-5-nitrobenzoico.
- Acido 2-metoxi-4-clorobenzoico.
- Acido 2-metoxi-4-bromobenzoico.
- 10 Acido 2-metoxi-4-fluorobenzoico.
- Acido 2-metoxi-4-clorobenzoico.
- Acido 2-metoxi-4-bromobenzoico.
- Acido 2-metoxi-4-fluorobenzoico.
- Acido 2-metoxi-5-nitrobenzoico.
- 15 Acido 2-metoxi-5-(N-metilsulfamilo)benzoico.
- Acido 2-metoxi-5-sulfamiloibenzoico.
- Acido 2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzoico.
- Acido 2-metoxi-5-sulfamiloibenzoico.
- Acido 2-metoxi-4-etilamino-5-clorobenzoico.
- 20 Acido 2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzoico.
- Acido 2-metoxi-4-(N-etilacetamidobenzoico).
- Acido 2-metoxi-4-dietilaminobenzoico.
- Acido 2-metoxi-5-trifluorometilbenzoico.
- Acido 2-metoxi-3-nitro-5-trifluorometilbenzoico.
- 25 Acido 2-metoxi-3-acetamido-5-trifluorometilbenzoico.
- Acido 2-metoxi-3-bromo-5-trifluorometilbenzoico.
- Acido 2-metoxi-3-cloro-5-trifluorometilbenzoico.
- Acido 2-metoxi-4-trifluorometilbenzoico.

30 Muchos de estos ácidos benzoicos son muy conocidos en la bibliografía, por ejemplo, según la patente francesa 1525M. Otros



son compuestos nuevos, que en sus preparaciones se ajustan a procedimientos usuales. Algunos de los nuevos compuestos, especialmente los que tienen grupos trifluorometilo, son difíciles de preparar, y se reivindican en otras solicitudes.

5 En el caso de los derivados del ácido aminobenzoico, como los 2-metoxi-3-amino-5-bromo ó clorobenzoicos y los correspondientes compuestos no halogenados, el grupo amino se protege por acilación durante la formación del enlace amídico, ó se emplea el correspondiente nitroácido al condensar con la amina heterocíclica, 10 y el grupo nitro se reduce a amino después de formar la amida. Los ácidos nitrobenzoicos se obtienen a partir de o-toluidina, nitrando a 2-amino-4-nitrotolueno ó al correspondiente 5-halocompuesto (si primeramente se halogena la o-toluidina). El nitrotolueno se convierte primero en 2-hidroxi-4-nitrotolueno por diazoción seguida de hidrólisis de la sal de diazonio. Luego se emplea sulfato 15 de dimetilo para convertirlo en 2-metoxi-4-nitrotolueno, que se oxida con permanganato potásico para producir ácido 2-metoxi-4-nitrobenzoico ó su 5-haloderivado. El nitroácido se condensa luego con la amina heterocíclica por cualquiera de los métodos que más adelante se explican. Alternativamente, el ácido nitrobenzoico se 20 puede reducir al ácido aminobenzoico, y acilar. El grupo acilo se retira seguidamente, después de formar la amida. El correspondiente ácido 2-metoxi-5-nitrobenzoico se obtiene nitrando el éter metílico del ácido salicílico, y se utiliza del mismo modo.

25 Otros derivados de ácido benzoico empleados en este invento comprenden ácido 2-metoxi-5-etiltiobenzoico (preparado por reacción de sulfato de dietilo con ácido 2-metoxi-5-mercaptobenzoico), ácido 2-metoxi-5-etilsulfonilbenzoico (preparado por oxidación del etiltiocompuesto con permanganato), ácido 2-metoxi-5-etilsulfonilbenzoico (preparado por oxidación del etiltiocompuesto con per- 30



yodato), y ácido 2-metoxi-4-dimetilsulfamoiibenzoico (preparado por metilación de ácido 4-dimetilsulfamoilsalicílico).

Los ácidos trifluorometilbenzoicos intermedios, rein-
dicados aparte, se preparan por diferentes métodos. Los que lle-
5 van el trifluorometilo en la posición 5 se preparan con 2-cloro-5
-trifluorometilanilina, por conversión mediante el nitrilo a áci-
do 2-cloro-5-trifluorometilbenzoico. El cloro es reempla-
za con me-
toxilo mediante reacción del éster metílico con metóxido sódico,
seguida de saponificación del éster, para obtener ácido 2-metoxi-
10 5-trifluorometilbenzoico, uno de los componentes ácidos más valio-
sos. Este se puede nitrar al 3-nitroácido correspondiente, redu-
cible al 3-aminoácido. El grupo amino se puede reemplazar con ha-
lógeno por la reacción de Sandmeyer, que da los correspondientes
3-bromo ó 3-cloroácidos. Todos ellos son valiosos intermediarios.

15 El componente ácido 2-metoxi-4-trifluorometilbenzoico
se prepara a partir de ácido 4-trifluorometilbenzoico. Por nitra-
ción a ácido 2-nitro-4-trifluorometilbenzoico, reducción al 2-ami-
noácido, conversión de éste en el 2-cloroácido por la reacción de
Sandmeyer, y reacción de su éster con metóxido sódico, seguida de
20 saponificación, se obtiene el ácido 2-metoxi-4-trifluorometilben-
zoico.

En todas las preparaciones antedichas, empleando otro
levialcóxido sódico, como etóxido, propóxido, isobutóxido, etc.,
en vez del metóxido, para reemplazar el 2-clorosustituto, se ob-
25 tiene el correspondiente 2-levialcoxicompuesto.

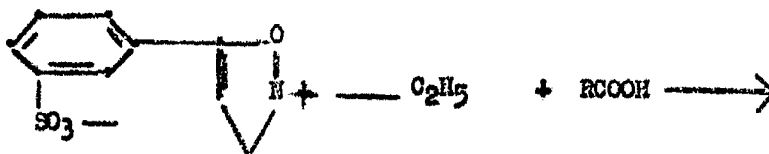
Los ácidos benzoicos de la anterior lista se condensan
con diversas aminas cíclicas. Estas constan en principio de hete-
rocíolos saturados de cinco, seis ó siete miembros, con un nitró-
geno anular, y el aminosustituto directamente ligado al anillo o
30 en forma de una cadena aminometílica lateral. El nitrógeno anular



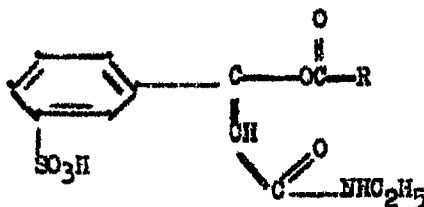
5 lleva además un sustituto levialquilo ó alilo. Entre los ejemplos de tales aminas se cuentan 1-etil-2-aminometil-pirrolidina, 1-etil-3-amino-piperidina, 1-etil-2-aminometilpiperidina, 1-metil-3-aminometilpiperidina, 1-metil-2-aminometilpirrolidina, 1-etil-3-amino-
pirrolidina, 1-etil-4-aminopiperidina, y similares.

10 Estos componentes amino y aminometilo heterocíclicos de los compuestos de este invento son conocidos en parte en la bibliografía, especialmente 1-etil-2-aminometilpirrolidina, 1-etil-3-aminopiperidina y 1-etil-2-aminometilpiperidina. Otros se preparan
15 fácilmente por reacciones conocidas; por ejemplo, 1-etil-3-aminopirrolidina se prepara por la acción de cloruro de tionilo sobre 1-etil-3-hidroxipirrolidina, y amonólisis del 3-clorocompuesto resultante a presión. Los otros 1-levialquilo-compuestos y 1-alilo-compuestos correspondientes se preparan a partir de los 1-levialquilo-
15 ó alilintermedios respectivos, por las reacciones empleadas para preparar los 1-etil-compuestos mencionados.

20 La reacción de estos ácidos o-alcóxibenzóicos con las aminaheterocíclicas se efectúa empleando diversos métodos para convertir el grupo carboxilo en un acilante activo. Puede utilizarse la formación usual de amida por reacción de la amina con un
25 cloruro de ácido, y los cloruros de ácido se obtienen por la acción de cloruro de tionilo sobre el ácido. Con preferencia, el carboxilato se convierte en otros tipos de acilante, a fin de reducir la formación de subproductos. El reactivo más ventajoso es el N-acilimidazol, que se obtiene del ácido libre y 1,1'-sulfínildimidazol (Angew. Chem., 1961/73, 26:435), ó del ácido libre y 1,1'-carbonildimidazol (J. Am. Chem. Soc., 1960, 82:4596); el primer método es el
30 predilecto. Otro acilante útil, preferido al cloruro de ácido, es el descrito por Woodward (J.A.C.S., 1961, 83:1010), que se forma tratando el ácido con una sal de isoxazol, según la ecuación



5



10

Al preparar los compuestos según este invento, el acilante se condensa con el compuesto aminoheterocíclico en un disolvente inerte, en presencia de un aceptador de ácido. Este puede ser una base orgánica, como una amina terciaria (por ejemplo, trietilamina, dimetilanimina, piridina, picolina ó similares).

15

También puede ser cualquier aceptador de ácido inorgánico, como carbonato cálcico, carbonato sódico ó análogos. El disolvente inerte puede ser cualquier disolvente inerte a las aminas y al acilante, como benceno, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dioxano y similares. De igual modo, cuando el acilante es el cloruro de ácido, la base orgánica empleada como aceptador de ácido puede ser el propio disolvente, empleado en suficiente cantidad.

20

Cuando el acilante es el reactivo de Woodward ya descrito, conviene una cantidad estequiométrica de un aceptador de ácido, como trietilamina. Cuando se emplea el N-acilimidazol, se toma trietilamina bastante para reaccionar con el ion de halógeno liberado, cuando el reactivo se ha preparado con cloruro de ticnilo é imidazol. Si el reactivo se prepara con 1,1'-carbonildiimidazol, conviene hacerlo en benceno, a fin de poder retirar el subproducto, el clorhidrato de imidazol insoluble, antes de acilar. Todos estos reactivos se emplean entonces a temperatura ambiente, ó hasta de 50°C en disolventes inertes como los ya mencionados, ú otros, como dimetilformamida, que son también inertes a ambos reactivos.

30



5 Como los compuestos según este invento poseen uno ó varios carbonos asimétricos, pueden disociarse por cualquiera de los métodos usuales en dos o más enantiomorfos. En algunos casos, la actividad biológica de uno de ellos puede ser mayor que la de los otros.

Las benzamidas sustituidas según este invento se emplean como antieméticos, y para tratar afecciones mentales, a dosis perorales de 3 a 150 mg diarios, en cuatro a seis fracciones espaciadas ó parentéricas de 2 a 100 mg diarios, en cuatro a seis fracciones.

10 Los compuestos se pueden usar en forma de tabletas de 10-25 mg, revestidas de azúcar; en ampollas inyectables ó soluciones para aerosoles ú otras aspersiones, a concentraciones de unos 50 mg cc; en supositorios de 50-100 mg, ó en jarabes, cápsulas ú otras formas corrientes. Pueden mezclarse con cualquier aditivo farmacéutico usual, como estabilizantes, secuestrantes, moderadores y análogos.

15 Para fines medicinales, pueden emplearse los compuestos de este invento en forma de sales de ácidos farmacéuticamente aceptables, como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, maleico, tartárico, salicílico, cítrico y análogos.

20 El invento se ilustra por los siguientes ejemplos, donde las temperaturas se expresan en grados centígrados.

EJEMPLO 1º. 1-Etil-2-(3,5-dicloro-2-metoxibenzamidometil)pirrolidina.

En un matras provisto de agitador magnético y tubo de cloruro cálcico, y sumergido en un baño de agua fría, se mezclan

25 cloruro de 3,5-dicloro-2-metoxibenzilo (9,58 g, 0,04 mol), 1-etil-2-aminometilpirrolidina (5,13 g, 0,04 mol) y 50 cc de trietilamina desecada. Una vez disipado el calor desprendido al principio, se deja en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Después

30 de unas 24 horas de agitación a esa temperatura, se temple la mez-



5
 10
 15
 20

cla, y se agita dos horas en un baño de agua a 50-60°. Se separa un sólido blanco por filtración, y se desecha. La trietilamina se evapora del filtrado a presión reducida, y se añade alcohol, que se retira dos veces a presión reducida. Se añade dos veces benceno al residuo, y se retira igualmente a poca presión. El residuo se disuelve en éter, y se añade ácido clorhídrico alcohólico en exceso, y luego más éter. El aceite precipitado se separa por decantación, y se lava con más éter, hasta que se solidifique; peso, 9,62 g; p. fus. 117-120°. El sólido amarillo claro se disuelve en un mínimo de alcohol isopropílico caliente, y se fracciona en dos sólidos cristalinos mediante adición paulatina de éter.

La primera fracción funde a 159-160°, y se recrystaliza en alcohol etílico y éter hasta un punto de fusión constante de 178-179°, con descomposición.

15

Análisis para $C_{15}H_{21}O_2N_2Cl_3$:

Calculado : C, 48,99; H, 5,76; N, 7,62; Cl, 28,93;
 Hallado : C, 48,91; H, 6,13; N, 7,79; Cl, 28,62,

después de desecar en vacío con P_2O_5 á 140°, durante cuatro horas. La segunda fracción obtenida funde a 128-129°, y se recrystaliza en alcohol isopropílico y éter hasta un punto de fusión constante de 132-133°.

20

Análisis para $C_{15}H_{21}O_2N_2Cl_3$:

Calculado : C, 48,99; H, 5,76; N, 7,62; Cl, 28,93;
 Hallado : C, 49,01; H, 5,82; N, 7,56; Cl, 28,70,

después de desecar en vacío con P_2O_5 á 110°, durante cuatro horas.

25
 30

Se prepara N-(1-etil-3-piperidil)-3,5-dicloro-2-metoxibenzamida a partir de cloruro de 3,5-dicloro-2-metoxibencilo y 3-amino-1-etilpiperidina, por el procedimiento descrito en el ejemplo 1°; p. fus. 175-176°, con descomposición. Un punto de fusión mixto de éste material y del compuesto obtenido de la primera fracción en el ejemplo 1° es de 176-177°, con descomposición, lo cual indica que el producto es idéntico.



Análisis hallado después de desecar en vacío con P₂O₅ durante seis horas, a 110° : C, 48,69; H, 6,02; N, 7,43.

El espectro infrarrojo muestra que la primera fracción es 1-etil-3-(3,5-dicloro-2-metoxibenzamido)piperidina, y la segunda, 1-etil-2-(3,5-dicloro-2-metoxibenzamidometil)pirrolidina. No se sabe si la aminometilpiperidina inicial es impura o se produce un reajuste durante la formación de amida.

EJEMPLO 2°. 1-Etil-2-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamidometil)pirrolidina.

Se mezclan y someten 35 minutos a reflujo 1-etil-2-(4-acetamino-5-cloro-2-metoxibenzamidometil)pirrolidina cruda (34,76 g, aprox. 0,08 mol), preparada por el procedimiento del ejemplo 1° a partir de cloruro de 4-acetilamino-5-cloro-2-metoxibenzosilo y la amina), 150 cc de alcohol etílico y 105 cc de hidróxido sódico al 10 %. Se elimina la mayor parte del alcohol a presión reducida, y se filtra el sólido oleoso resultante, que pesa 26,44 gramos. Este se disuelve en benceno caliente (residuo insoluble); se trata con carbón vegetal, y se filtra. Así se obtienen cristales blancos de 1-etil-2-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamidometil)pirrolidina (11,98 g; p. fus. 135-136°), que se recristalizan hasta un punto de fusión constante de 141,5-142,5° en alcohol isopropílico caliente.

Análisis para C₁₅H₂₂O₂N₃Cl :

Calculado : C, 57,78; H, 7,11; N, 13,48; Cl, 11,38;

Hallado tras desecación en vacío con P₂O₅, a 110° durante dos horas:

C, 57,74; H, 6,89; N, 13,38; Cl, 11,47.

Estructura verificada por N.M.R.

El monohidrato se prepara disolviendo 2,8 g de la base en un mínimo de alcohol isopropílico caliente y añadiendo 1,75 ml de ácido clorhídrico 4,802 molar en alcohol, con adición conse-



cutiva lenta de éter; peso, 2,6 g; p. fus. 175-176°.

ANÁLISIS PARA $C_{15}H_{23}O_2N_3Cl_2$:

Calculado : C, 51,73; H, 6,66; N, 12,07; Cl, 20,36.

Hallado después de desecación en vacío con P_2O_5 á 110°, durante
5 cuatro horas:

C, 51,54; H, 6,80; N, 11,86; Cl, 20,08.

EJEMPLO 3º. 1-Etil-2-(5-nitro-2-metoxibenzamidoetil)
pirrolidina.

Se disuelve imidazol (25,6 g, 0,376 mol) en 250 cc de
10 benceno seco, calentando en un matras provisto de agitador magné-
tico y tubo de cloruro cálcico. A la solución caliente se añade
fosgeno (10,0 g, 0,101 mol) en 100 cc de benceno, agitando. Se con-
tinúa la agitación hasta que la mezcla se enfría. Después de repo-
nar durante la noche, el matras se temple en un baño de agua a 50-
15 60°, durante una hora, agitando. El clorhidrato de imidazol insoluble se filtra en atmósfera de H_2 seco, mientras está caliente la
solución. El filtrado se evapora casi hasta sequedad, a presión
reducida, y se añaden 150 cc de tetrahidrofurano seco, seguidos de
ácido 5-nitro-2-metoxibenzóico (9,7 g, 0,047 mol). Se sigue agi-
20 tando media hora a temperatura ambiente, con protección de tubo de
 $CaCl_2$, y entretanto se desprende CO_2 . Se agrega de una vez 1-etil-
-2-aminometilpirrolidina (13,04 g, 0,1017 mol), agitando, y refri-
gerando en un baño de agua fría. Después de hora y media de agita-
ción a temperatura ordinaria, se retira el tetrahidrofurano a pre-
25 sión reducida y en baño de agua templada (35°). Se añade agua (250
cc) al residuo, y después de agitar durante dos horas, el sólido
amarillo insoluble se filtra, se lava con agua y se seca; peso,
12,67 g; p.fus. 100-101,5°; producto, 87,7 %. Después de recris-
talización repetida por disolución en benceno a temperatura ambien-
30 te y adición lenta de ciclohexano, el producto funde a 108,5-109,5°.



Un punto de fusión mixto, con material preparado a partir de cloruro de 5-nitro-2-metoxibenzoilo y 1-etil-2-aminometilpirrolidina en trietilamina, indica que las muestras son idénticas. La estructura del compuesto se ha verificado mediante estudios de N.M.R. El producto (2,0 g) se disuelve en 500 cc de éter, se filtra por gravedad, y el filtrado se trata añadiendo a gotas ácido clorhídrico en alcohol, agitando hasta que cese la precipitación. El clorhidrato blanco se filtra, se lava con éter, y se seca a 110° en vacío con P₂O₅, durante dos horas, para analizarlo.

10 Análisis para C₁₅H₂₂O₄N₂Cl :

Calculado : C, 52,40; H, 6,45; N, 12,22; Cl, 10,31.
Hallado : C, 52,00; H, 6,60; N, 12,14; Cl, 10,44.

El filtrado de la primera recristalización en benceno-ciclohexano se evapora hasta sequedad, y el residuo se disuelve en alcohol etílico. Se añade un exceso de ácido oxálico, y la mezcla se fracciona añadiendo despacio éter. La segunda fracción resulta ser el oxalato de 1-etil-2-(5-nitro-2-metoxibenzamidonetil)-pirrolidina. La primera fracción se purifica mediante recristalizaciones repetidas en alcohol etílico, p.fus. 169-170°. Un punto de fusión mixto con 1-etil-3-(5-nitro-2-metoxibenzamido)-piperidina auténtica no se reduce, y las curvas IR de las dos muestras son idénticas.

25 EjemPlo 4º. Se añade cloruro de 5-nitro-2-metoxibenzoilo (9,65 g, 0,0448 mol), en pequeñas porciones, a una solución de 1-etil-2-aminometilpirrolidina (6,5 g, 0,05 mol) en 50 cc de trietilamina, agitando y con protección de tubo de CaCl₂. Se continúa agitando a temperatura ambiente durante la noche (18 horas) y se calienta dos horas la mezcla en un baño de agua a 50°, durante dos horas. Después de enfriar, se filtra un sólido amarillo, y se disuelve en una mezcla de éter (300 cc) y agua. Se separa la capa etérea, y se lava siete veces con porciones de 150 cc de

30



agua; se deseca sobre H_2SO_4 , se filtra, se evapora el éter, y deja 5,15 g de un sólido amarillo oleoso. Este sólido se purifica por repetidas cristalizaciones en benceno, añadiendo lentamente éter de petróleo; p. fus. 107,5-108°.

5

Análisis para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}_3$:

Calculado : C, 58,62; H, 6,89; N, 13,67.

Hallado tras desecación a 80° en vacío, con P_2O_5 , durante tres horas:

C, 58,93; H, 6,91; N, 13,57.

10

Se reúnen las aguas madres de las recristalizaciones, y se evaporan hasta sequedad. El sólido remanente se disuelve en alcohol etílico, y se trata con ácido oxálico en exceso. El oxalato resultante se recristaliza hasta un punto de fusión constante de 169-170°, con descomposición.

Análisis para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_8$:

15

Calculado : C, 57,38; H, 5,83; N, 10,57;

Hallado tras desecación a 110° en vacío, con P_2O_5 , durante cuatro horas :

C, 51,51; H, 5,96; N, 10,50.

20

Este material ha resultado ser igual que el oxalato de una mezcla auténtica de 1-etil-3-(5-nitro-2-metoxibenzamido)-piperidina, por punto de fusión mixto é IR.

EjemPlo 50. 1-Etil-2-(5-bromo-2-metoxibenzamidometil) pirrolidina.

25

Se añade cloruro de 5-bromo-2-metoxibenzolilo (8,9 g, 0,0396 mol) a trietilamina (90 cc), en un matraz de 250 cc, provisto de agitador magnético y tubo de cloruro cálcico. A la mezcla se añade 1-etil-2-aminometilpirrolidina (5,2 g, 0,0406 mol), agitando. La mezcla se calienta, se enfría en un baño de agua, y se deja en agitación durante la noche, a temperatura ambiente. La mezcla en reacción se templ a 50-55° durante dos horas, y se enfría. Se separa por filtración un precipitado blanco de clorhidrato de tri-

30



tilamina, y se desecha. El filtrado se evapora hasta sequedad a presión reducida, y deja un aceite amarillo. Este se disuelve en alcohol metílico caliente, y se añade ácido oxálico (7,2 g, 0,08 mol) disuelto en alcohol metílico. Al enfriar, se forman cristales, que se filtran y secan; p.fus. 181-182°. El filtrado se recoge. Repetidas recristalizaciones de los cristales en alcohol metílico y alcohol etílico dan un producto con punto de fusión constante de 192-193°.

Análisis para $C_{17}H_{23}O_6N_2$ Br :

Calculado : C, 47,34; H, 5,37; N, 6,50; Br, 18,53.

Hallado tras secar en vacío con P_2O_5 durante tres horas a 110°C.:

C, 47,17; H, 5,15; N, 6,38; Br, 18,49.

Un punto de fusión mixto con una muestra auténtica de oxalato de 1-etil-3-(5-bromo-2-metoxibenzamido)piperidina indica que las dos sustancias son idénticas, lo mismo que sus espectros IR.

El alcohol metílico filtrado del oxalato cristalino primitivo se diluye lentamente con éter, y da cristales que funden a 128-129°. Este material se recristaliza hasta un punto de fusión constante de 144-145°, con descomposición.

Análisis para $C_{17}H_{23}O_6N_2$ Br :

Calculado : C, 47,34; H, 5,37; N, 6,50; Br, 18,53.

Hallado tras secar en vacío con P_2O_5 a 110°, durante 2½ horas :

C, 47,10; H, 5,34; N, 6,42; Br, 18,43.

Estudios de N.M.R. indican que este material es el derivado de piperidina buscado.

EJEMPLO 6°. Se sigue el procedimiento del Ejemplo 3°, empleando cantidades equivalentes de los siguientes ácidos, en vez del ácido 2-metoxi-5-nitrobenzoico :

Ácido 2-metoxi-3-fluoro-5-clorobenzoico.

Ácido 2-isopropoxi-3,5-diclorobenzoico.

Ácido 2-etoxi-3,5-diclorobenzoico.



- Acido 2-metoxi-3,5-dibromobenzoico.
Acido 2-metoxi-3-cloro-5-bromobenzoico.
Acido 2-metoxi-3-cloro-5-fluorobenzoico.
Acido 2,5-dimetoxi-3-clorobenzoico.
5 Acido 2,5-dimetoxibenzoico.
Acido 2-metoxi-4,5-diclorobenzoico.
Acido 2-metoxi-4-nitro-5-bromobenzoico.
Acido 2,4-dimetoxi-5-clorobenzoico.
Acido 2,4,5-trimetoxibenzoico.
10 Acido 2-metoxi-4-fluorobenzoico.
Acido 2-metoxi-3-nitro-5-clorobenzoico.
Acido 2-metoxi-5-metilsulfamilbenzoico.
Acido 2-metoxi-5-etilsulfamilbenzoico.
Acido 2-metoxi-5-sulfamilbenzoico.
15 Acido 2-metoxi-4-N-acetiletilaminobenzoico.
Acido 2-metoxi-4-dietilaminobenzoico.
Acido 2-metoxi-5-trifluorometilbenzoico.
Acido 2-metoxi-3-nitro-5-trifluorometilbenzoico.
Acido 2-metoxi-5-mercaptobenzoico.
20 Acido 2-metoxi-5-etiltiobenzoico.
Acido 2-metoxi-5-etilsulfamilbenzoico.
Acido 2-metoxi-3-cloro-5-trifluorometilbenzoico.
Acido 2-metoxi-3-bromo-5-trifluorometilbenzoico.
Acido 2-metoxi-4-trifluorometilbenzoico.
25 En cada caso se obtiene la correspondiente 1-etil-2-benzamidometilpirrolidina.
- EJEMPLO 7º. Se sigue el procedimiento del ejemplo 3º, empleando, en vez de 1-etil-2-aminometilpirrolidina, cantidades estequiométricas equivalentes de los siguientes aminocompuestos, para
30 obtener la respectiva 5-nitro-2-metoxibenzamida :



1-Etil-2-aminometilpiperidina.

1-Metil-3-aminometilpiperidina.

1-Metil-3-aminometilpirrolidina.

1-Etil-4-aminopiperidina.

5 1-Etil-3-aminopiperidina.

EJEMPLO 8º. 1-Metil-2-(2-metoxi-5-nitrobenzamidometil) pirrolidina.

Se disuelve imidazol (1,7 g, 0,025 mol) en 25 cc de tetrahidrofurano seco, contenido en un matraz de tres bocas y 50 cc, provisto de agitador magnético y tubo desecador de cloruro cálcico. Se añade a gotas cloruro de tionilo (0,74 g, 0,00628 mol) a la solución, y la mezcla se agita media hora a temperatura ambiente. Se agrega ácido 2-metoxi-5-nitrobenzoico (0,99 g, 0,005 mol), y se agita la mezcla una hora a 25º, y media hora a 50º; se enfría luego a temperatura ambiente, y se añade trietilamina seca (1,01 g, 0,01 mol). La mezcla se agita media hora a 50º, y se enfría a temperatura ambiente. Se agrega 2-aminometil-1-metilpirrolidina (1,14 g, 0,01 mol), y la mezcla se agita media hora a temperatura ordinaria y media hora a 50ºC.

20 Se filtra la mezcla, y el filtrado se evapora hasta sequedad, a presión reducida. El residuo se disuelve en un mínimo de agua, y la solución se trata con solución de NaOH al 5 % en exceso. Al enfriar de pronto, se separa un aceite amarillo, que se hace cristalizar por tratamiento adecuado; peso, 1,35 g; p. fus. 118,5-120º. El sólido se disuelve en benceno hirviendo, se filtra y se enfría. Se añade despacio éter de petróleo al benceno templado, y se separan cristales amarillos. Por recristalizaciones repetidas en benceno y éter de petróleo, se obtiene un material que funde a 121-122º.

30 Análisis para $C_{14}H_{19}O_4N_3$:

308289



Calculado : C, 57,32; H, 6,53; N, 14,33.

Hallado : C, 57,39; H, 6,61; N, 14,38.

EJEMPLO 9º. 1-Etil-3-(2-metoxi-5-nitrobenzamido)pirrolidina.

5 En un matraz de tres bocas y 100 cc de capacidad, provisto de agitador magnético, tubo de adición, termómetro y tubo de cloruro cálcico, se ponen reactivo de Woodward (2,53 g, 0,01 mol) y acetonitrilo anhidro (20 cc). En el tubo de adición se pone una solución de ácido 2-metoxi-5-nitrobenzoico (1,97 g, 0,01 mol), trietilamina anhidra (1,01 g, 0,01 mol) y tetrahidrofurano anhidro (20 cc)

10 Se emplea un baño de hielo y sal para enfriar el contenido del matraz a >0º, y el contenido del tubo de adición se agrega a gotas en 15 minutos, agitando. Después de agitar una hora a 0º, se deja subir el contenido del matraz a temperatura ambiente, y se agita

15 durante una hora. Se enfría de nuevo a 0º, y se añade 3-amino-1-etilpirrolidina (1,43 g, 0,0125 mol). Se continúa agitando una hora a 0º, y se deja luego dos horas en agitación a temperatura ambiente.

Los disolventes se retiran a presión reducida, y se añade agua (25 cc) al residuo. Se agrega solución normal de hidróxido sódico (10 cc), y se extrae la mezcla cuatro veces con dicloruro de metileno. Los extractos reunidos se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y el disolvente se retira del filtrado a presión reducida, y deja 2,3 g de un aceite rojo pesado. El aceite se disuelve en alcohol etílico caliente, y se añade ácido oxálico (0,9 g)

25 para convertir el producto en el oxalato. Al añadir lentamente éter a la mezcla, precipita un oxalato crudo, que se purifica fraccionadamente por recristalizaciones repetidas en alcohol isopropílico y alcohol etílico; p.fus. 181º, con descomposición.

30 Análisis para C₁₆H₂₁O₃N₃ :

3 0 8 7 8 9



Calculado : C, 50,13; H, 5,53; N, 10,96.

Hallado tras secar en vacio con P₂O₅, a 110°, durante tres horas:

C, 50,39; H, 5,78; N, 10,92.

5 EJEMPLO 10^a. Preparación de nuevos productos intermedios de ácido benzoico.

Fase A. Acido 2-metoxi-5-etiltiobenzoico.

Se añade sulfato de dietilo (0,47 g, 0,0030 mol) a una solución agitada de 0,50 g (0,00272 mol) de ácido 2-metoxi-5-mercaptobenzoico y 0,24 g (0,0060 mol) de hidróxido sódico en 150 ml de agua. Después de agitar a temperatura ambiente por espacio de tres horas, se acidifica la mezcla reaccionante con ácido clorhídrico diluido. El aceite amarillo se extrae con éter etílico, que se lava luego con agua y se seca sobre sulfato anhidro. La eliminación del disolvente éter etílico en vacio da 0,50 g de producto crudo, p. fus. 53-60°. La recristalización en una mezcla de benceno-hexano da ácido 2-metoxi-5-etiltiobenzoico, p. fus. 58,0-60,0°.

Análisis para C₁₀H₁₂O₃S:

Calculado : C, 56,58; H, 5,70.

20 Hallado : C, 56,30; H, 5,64.

Fase B. Acido 2-metoxi-5-etilsulfonilbenzoico.

Se añade en media hora permanganato potásico (8,70 g, 0,055 mol) a una mezcla agitada de 8,80 g (0,0414 mol) de ácido 2-metoxi-5-etiltiobenzoico y 120 ml de agua, a la que se ha añadido una punta de espátula de carbonato potásico. La mezcla reaccionante se agita luego, y se calienta media hora en baño de vapor. Se agregan varias porciones más de permanganato potásico, hasta que no desaparezca el color de permanganato después de calentar durante una hora en baño de vapor. El exceso de permanganato potásico se destruye añadiendo etanol. La mezcla reaccionante se fil-



tra por Supercal, se acidifica con ácido clorhídrico diluido, y se enfría. La sulfona se retira por filtración, se deseca, y da ácido 2-metoxi-5-etilsulfonilbenzoico, en forma de sólido blanco, p. fus. 124,5-125,5°. La recristalización en una mezcla de benceno-hexano no cambia el punto de fusión. Si el filtrado acuoso de la mezcla de reacción se concentra en baño de vapor al vacío hasta que precipita un sólido blanco, por extracción con cloroformo se obtiene más producto, p. fus. 121,5°, y ablandamiento, 124,0-125,5°.

Análisis para $C_{10}H_{12}O_5S$:

10 Calculado : C, 49,17; H, 4,95.

Hallado : C, 49,40; H, 5,15.

Fase C. Acido 2-metoxi-5-metilsulfonilbenzoico.

Una solución de 5 ml de metanol y 5,2 ml de una solución 0,5M de metaperiodato sódico en agua, se agita y se enfría en un baño de agua, mientras se añade en diez minutos 0,50 g (0,00252 mol) de ácido 2-metoxi-5-metilbenzoico. Después de agitar cuatro horas a 0°, se añaden 5 ml de metanol, y se deja la solución tres días en reposo, a temperatura ambiente. La mezcla reaccionante se diluye con agua y se extrae con cloroformo. El extracto cloroformico se deseca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra, y se concentra hasta un aceite diáfano incoloro, que se acidifica lentamente. Por recristalización en una mezcla de benceno-hexano, se obtiene el sulfóxido, p. fus. 118,5-121,0°. Otra recristalización en el mismo sistema disolvente da una muestra analítica, p. fus. 119,5-121,5°.

Análisis para $C_9H_{10}O_4S$:

Calculado : C, 50,44; H, 4,70.

Hallado : C, 51,03; H, 5,02.

Fase D. Acido 2-metoxi-5-trifluorometilbenzoico.

30 1) Acido 2-cloro-5-trifluorometilbenzoico.



Se calientan trifluoruro de cloro-3-cianobenceno
(50 g) y H_2SO_4 al 63 % (465 ml) a 152° durante 15 minutos, y se
tienen 22 minutos a $152^\circ \pm 1^\circ$. Esta mezcla reaccionante se vier-
te luego sobre hielo, y se filtra. El sólido blanco se lava con
5 agua, y se extrae con benceno. Este se lava dos veces con por-
ciones de 75 ml de solución saturada de bicarbonato sódico. El
extracto se acidifica (pH 3) a continuación, y se extrae con
benceno; el producto crudo resultante se elimina. Después de re-
cristalizar en hexano, el punto de fusión es $92,5-93,5^\circ$ (30,5 gra-
mos).

10

Análisis para $C_8H_4ClF_3O_2$ (peso mol. 224,577) :

Calculado : C, 42,77; H, 1,80.

Encontrado : C, 43,46; H, 1,99.

2) Éster metílico del ácido 2-cloro-5-trifluorometil-
benzoico.

15

Se disuelve ácido 2-cloro-5-trifluorometilbenzoico
(10 g) en una mezcla 1:1 de metanol y éter (20 ml), y a la solu-
ción se añade poco a poco nosa-diazometano en éter (0,044 mol).
Al cabo de 10 minutos a temperatura ordinaria, se retira el disol-
vente en un baño de vapor. El aceite resultante no se purifica
antes de usarlo en la fase siguiente.

20

3) Acido 2-metoxi-5-trifluorometilbenzoico.

El éster metílico crudo del ácido 2-cloro-5-trifluoro-
metilbenzoico se añade a una solución alcohólica de metóxido só-
dico - 0,2 mol de Na disuelto en 100 ml de metanol (MeOH) seco -,
25 y se tiene 60 horas a reflujo. Luego se añade agua (27 ml), y se
continúa el reflujo veinte minutos. La mezcla reaccionante se ova-
pora casi hasta sequedad, y se añade agua (10 ml). La mezcla se
acidifica (pH 3), y se separa por filtración el ácido 2-metoxi-5-
trifluorometilbenzoico. Después de recristalizar en hexano, el

30

308289



P. fus. es 103,5°.

Análisis para $C_9H_7F_3O_3$ (peso mol. 220,155) :

Calculado : C, 49,19; H, 3,21.

Hallado : C, 48,98; H, 3,26.

5 Fase E. Ácido 2-metoxi-3-nitro-5-trifluorometilbenzoico.

10 Se disuelve ácido 2-metoxi-5-trifluorometilbenzoico (5,92 g, 0,27 mol) en H_2SO_4 fumante (27,8 g, 26-23%), y se añade a gotas ácido nítrico (6,85 g, 90%), agitando. La temperatura se eleva a 55°, y se mantiene mientras se agrega el ácido (55 minutos). La mezcla reaccionante se vierte en hielo, se filtra, y se recrystaliza en H_2O , para obtener ácido 2-metoxi-3-nitro-5-trifluorometilbenzoico, p. fus. 141-142°.

Análisis para $C_9H_6F_3NO_5$ (peso mol. 265,155) :

15 Calculado : C, 40,78; H, 2,28; N, 5,28.

Hallado : C, 41,07; H, 2,32; N, 5,41.

Fase F. Ácido 2-metoxi-3-amino-5-trifluorometilbenzoico.

20 Se disuelve ácido 2-metoxi-3-nitro-5-trifluorobenzoico (2 g, 0,0076 mol) en ácido acético glacial (20 ml), y se añade óxido de platino. La mezcla reaccionante se reduce luego en el aparato de Hershberg, se filtra bajo H_2 a través de una almohadilla de Supercel, y se evapora hasta sequedad. El ácido 2-metoxi-3-amino-5-trifluorometilbenzoico se recrystaliza en tetracloruro de carbono (p. fus. 110-112°).

Análisis para $C_9H_8F_3NO_3$:

Calculado : C, 45,95; H, 3,43; N, 5,96.

Hallado : C, 46,02; H, 3,50; N, 5,88.

30 Fase G. Ácido 2-metoxi-3-cloro-5-trifluorometilbenzoico.

Se añade ácido 3-amino-2-metoxi-5-trifluorometilbenzoico

300000



co (2,35 g, 0,01 mol) a 5 g de HCl al 20%. Se añade a esta mezcla hielo machacado, para enfriarla alrededor de 0°. Aparece un sólido blanco, y a esta mezcla se agrega una solución de nitrito sódico (0,7 g, 0,01 mol) en agua (2 ml). La temperatura se mantiene diez minutos a 0-5° añadiendo hielo machacado. Esta solución de diazonio se añade rápidamente, agitando, a otra de cloruro cuproso, preparada añadiendo una solución de bisulfito sódico (0,57 g), hidróxido sódico (0,44 g) y agua (5 ml) a otra de sulfato de cobre (3,13 g, 0,0125 mol), cloruro sódico (0,82 g, 0,014 mol) y agua (10 ml), filtrando, y añadiendo el sólido a 5 g de HCl al 20%. Al agregar la solución de diazonio, se produce mucha espuma. La mezcla reaccionante se agita 3/4 de hora a temperatura ambiente, y quince minutos a 55°, se enfría a temperatura ambiente, se filtra y da ácido 2-metoxi-3-cloro-5-trifluorometilbenzoico crudo; este se recristaliza en agua; p. fus. 108,5-110°.

Análisis para $C_9H_6ClF_3O_3$ (peso mol. 254,604) :

Calculado : C, 42,46; H, 2,37.

Hallado : C, 42,61; H, 2,54.

Fase II. Acido 2-metoxi-3-bromo-5-trifluorometilbenzoico.

Se añade ácido 3-amino-2-metoxi-5-trifluorometilbenzoico (2,3 g, 0,01 mol) a 6 ml de HCl al 20%. Se agrega a esta mezcla hielo machacado, para enfriarla alrededor de 0°. Aparece un sólido blanco, y a esta mezcla se añade una solución de nitrito sódico (0,7 g, 0,01 mol) en agua (2 ml). La temperatura se mantiene a 0-5° durante diez minutos, agregando hielo machacado. Esta solución de diazonio se agrega rápidamente, con agitación, a otra de bromuro cuproso preparada añadiendo una solución de bisulfito sódico (0,67 g), hidróxido sódico (0,44 g) y agua (5 ml) a otra de sulfato de cobre (3,13 g, 0,013 mol), bromuro sódico (1,44 g, 0,014 mol) y agua (10 ml). La adición de la solución de diazonio produce mucha



espuma. La mezcla reaccionante se agita durante una hora a temperatura ambiente y 35 minutos a 65°, se enfría a temperatura ambiente, y se filtra, para obtener producto crudo; éste se recrystaliza en agua (p. fus. 110-111°).

5 Análisis para $C_9H_5BrF_3O_3$ (peso mol. 299,063) :
Calculado : C, 36,14; H, 2,02.
Hallado : C, 36,81; H, 2,70.

Fase I. Acido 2-nitro-4-trifluorometilbenzoico.

1) Acido 2-nitro-4-trifluorometilbenzoico.

10 Se disuelve trifluoruro de p-carboxibenzoico (5,70 g, 0,03 mol) en H_2SO_4 fumante (20-23 %, 35,4 g), y se añade ácido nítrico (8,70 g, 90%) a gotas, agitando. La temperatura se mantiene una hora a 60-65°. La mezcla reaccionante se vierte sobre hielo, se filtra, se recrystaliza en agua, y da ácido 2-nitro-4-trifluorometilbenzoico (p.fus. 109-111°).

15 Análisis para $C_8H_4F_3NO_4$ (peso mol. 235,128) :
Calculado : C, 40,87; H, 1,71; N, 5,96.
Hallado : C, 40,99; H, 1,85; N, 6,10.

2) Acido 2-amino-4-trifluorometilbenzoico.

20 Se disuelve ácido 2-nitro-4-trifluorometilbenzoico (0,75 g, 0,0032 mol) en ácido acético glacial (8,5 ml), y se reduce, empleando como catalizador óxido de platino (8,5 mg). La mezcla se filtra luego a través de una almohadilla de Suprocel, y se evapora hasta sequedad. El producto crudo se recrystaliza en benceno (p. fus. 177-178°).

25 Análisis para $C_8H_6F_3NO_2$ (peso mol. 205,144) :
Calculado : C, 46,85; H, 2,95; N, 6,83.
Hallado : C, 47,18; H, 3,31; N, 6,79.

3) Acido 2-cloro-4-trifluorometilbenzoico.

30 Se añade ácido 2-amino-4-trifluorometilbenzoico (4 g,



0,02 mol) a 10 g de HCl al 28%. A la mezcla se agrega hielo machacado, para enfriarla alrededor de 0°. Aparece un sólido blanco, y a esta mezcla se añade una solución de nitrito sódico (1,4 g; 0,0202 mol) en agua (4 ml). La temperatura se mantiene diez minutos a 0-5° agregando hielo machacado. Esta solución de diazonio se añade rápidamente, agitando, a otra de cloruro cuproso preparada agregando una solución de bisulfite sódico (1,34 g), hidróxido sódico (0,88 g) y agua (10 ml) a otra de sulfato de cobre (6,26 g, 0,025 mol), cloruro sódico (1,64 g, 0,028 mol) y agua (20 ml), filtrando, y añadiendo el sólido a 10 g de HCl al 28 %. La adición de la solución de diazonio produce algo de espuma. La mezcla reactiva se agita 30 minutos a temperatura ordinaria y 15 minutos a 60° se enfría a temperatura ambiente, se filtra, y da ácido 2-cloro-4-trifluorometilbenzoico crudo; éste se recristaliza en hexano (p. fus. 96-98°).

4) Éster metílico de ácido 2-cloro-4-trifluorometilbenzoico.

Se disuelve ácido 2-cloro-4-trifluorometilbenzoico (2 g) en metanol absoluto (30 ml), y se introduce HCl en burbujas en la mezcla de reacción durante 20 minutos. Luego se calienta la mezcla a 70° durante media hora, y se evapora hasta sequedad. Seguidamente se disuelve en benceno (30 ml), y se lava con solución saturada de bicarbonato sódico (15 ml), seguida de H₂O (15 ml). El benceno se evapora hasta sequedad, y el aceite resultante (1,1 g) no se purifica antes de usarlo en la fase siguiente.

5) Ácido 2-metoxi-4-trifluorometilbenzoico.

Se añade éster metílico de ácido 2-metoxi-4-trifluorometilbenzoico a una solución alcohólica de metóxido sódico (0,5 g de Na disueltos en 10 ml de metanol seco), y se calienta cuatro horas a reflujo. Se añade agua (5 ml), y se continúa el reflujo du-



rante dos horas. Luego se evapora la mezcla reaccionante hasta sequedad, y el residuo se disuelve en una solución saturada de bicarbonato sódico (7 ml), se acidifica (pH 3), y se extrae con benceno. Al evaporar el benceno, deja ácido 2-metoxi-4-trifluorometilbenzoico crudo, que se sublima a 160° y 10,5 mm (p.fus. 92-93°).

Fase J. Acido 2-metoxi-4-sulfamoiibenzoico.

Se disuelve ácido sulfamoiisalicílico (21,7 g, 0,1 mol) en 100 ml de NaOH al 10%. La mezcla se enfría a 5°, y se añaden despacio, a gotas, 64 g de sulfato de dimetilo, agitando vigorosamente. Terminada la adición, se añaden 30 ml de NaOH al 40% y otros 50 g de sulfato de dimetilo. Se separa una sal sódica sólida, que se filtra y se deseca lo mejor posible aspirando en el filtro. El residuo se recoge en agua; se añade un poco de hidróxido amónico para destruir el exceso de sulfato de dimetilo, y se acidifica la solución. Se obtienen 13,5 g de producto (p. fus. 171-173°). La recristalización en alcohol acuoso de 50° da 10,9 g de producto, p.fus. 172-174°.

Análisis para $C_{10}H_{13}NO_5S$:

Calculado : C, 46,32; H, 5,05; N, 5,40.

Hallado : C, 46,45; H, 5,19; N, 5,37.

Fase K. Acido 2-metoxi-4-dimetilsulfamoiibenzoico.

Se disuelve ácido 4-dimetilsulfamoiisalicílico (40 g, 0,16 mol) en 200 ml de NaOH al 10 %. La mezcla se enfría a 5°, y se añade despacio, a gotas, sulfato de dimetilo (51 g, 0,4 mol), agitando bien. Al cabo de diez horas, se filtra la sal sódica sólida. El filtrado se trata con otros 50 ml de NaOH al 40 % y 40 g de sulfato de dimetilo, y se filtra asimismo la sal sólida de sodio. Los residuos reunidos se disuelven en agua, y el producto se precipita con ácido. Después de recristalizar en alcohol acuoso



al 50 %, se obtienen 27,5 g de producto, p. fus. 172,5-174,5°.

EJEMPLO 10°. 3-Amino-1-etilpirrolidina.

En un matras de tres bocas, provisto de condensador de reflujo, tubo de admisión, agitador magnético y tubo de entrada de gas, se ponen 1-etil-3-hidroxipirrolidina (44,19 g, 0,3837 mol) y cloroformo (390 cc). La mezcla se satura de ácido clorhídrico gaseoso, mientras se enfría rápidamente y se agita en un baño de hielo. Se continúa la agitación y el enfriamiento, mientras se añade a gotas, durante 40 minutos, cloruro de ticilo (69,1 g, 0,575 mol). Se sigue agitando y enfriando durante una hora, se agita cuatro horas más a temperatura ambiente, y se calienta una hora a reflujo. El disolvente se elimina a presión reducida sobre un baño de agua templada, y deja una masa semicristalina oscura. Una pequeña porción de este material se disuelve en alcohol etílico, y se trata con ácido pícrico en alcohol. El picrato resultante se recristaliza hasta un punto de fusión constante de 151-152° en benceno, y se deseca en vacío con P₂O₅ dos horas a 100°, para analizar.

Análisis para C₁₂H₁₅O₇N₄Cl :

Calculado : C, 39,73; H, 4,17; N, 15,45; Cl, 9,78.

20 Hallado : C, 39,89; H, 4,29; N, 15,16; Cl, 10,05.

El resto de la masa semicristalina oscura se disuelve en NH₃ líquido (250 cc) en una camisa de vidrio, y se encierra en una autoclave para calentar a 100° durante seis horas. Enfriada la autoclave, se evapora el amoníaco, y el residuo oleoso se disuelve en un mínimo de agua. La solución se satura de hidróxido potásico sólido, mientras se enfría en un baño de hielo. La mezcla se extrae con cuatro porciones de éter, y los extractos reunidos se desecan sobre hidróxido potásico sólido. El éter se evapora a presión reducida, y el residuo se destila a 50° y 15 mm, para obtener una fracción que pesa 43,81 g. El análisis cromatográfico en fase



de vapor indica un componente principal de 93 % y dos menores (de 6 % y 1 %). Se prepara un dipiorato en alcohol etílico, y se re-cristaliza repetidamente en alcohol de 80° en agua (p. fus. 256° con descomposición); se deseca a 110° en vacío con P₂O₅, durante
 5 dos horas, para analizar.

Análisis para C₁₈H₂₀O₁₄N₆ :

Calculado : C, 37,77; H, 3,52; N, 19,58.

Hallado : C, 37,42; H, 3,89; N, 19,36.

N O T A

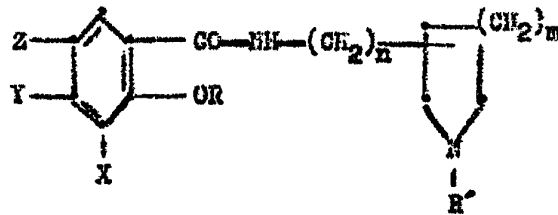
SECCION DE PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

10

Se reivindica como objeto de este registro de patente de invención:

1. - Procedimiento para preparar nuevas benzamidas heterocíclicas, y especialmente un compuesto de fórmula

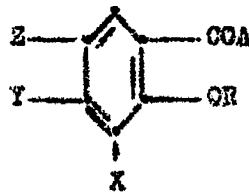
15



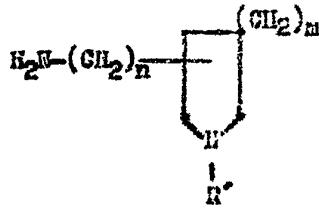
20

donde R es levialquilo; X, Y y Z se eligen cada uno del grupo formado por hidrógeno, halógeno, levialocilo, nitro, amino, levialquilamino, di(levialquil)amino, levialcilo, levialconoilamino, ciano, sulfamilo, N-levialquilsulfamilo, N,N-di(levialquil)sulfamilo, trihalometilo, levialquiltio, levialquilsulfonilo, polifluoro-levialquiltio y polifluoro-levialquilsulfonilo; R' se elige entre levialquilo y alilo; n es un número entero positivo menor de 3; y m es un número entero mayor de dos y menor que menos uno; el cual comprende poner en contacto reactivo un compuesto de fórmula

25



30



en un disolvente inerte.

5 . 4. - Procedimiento para preparar nuevas benzamidas heterociclicas, y especialmente 1-etil-2-(5-nitro-2-metoxibenzamido-metil)-pirrolidina, el cual comprende la reaccion de 1-(5-nitro-2-metoxibenzil)imidazol con 1-etil-2-aminometilpirrolidina en un disolvente inerte.

10 5. - Procedimiento para preparar nuevas benzamidas heterociclicas.

Esta memoria consta de treinta paginas escritas por una sola cara.

BARCELONA,

P. A. 2 FEB 1930