Caso 5/301

328657

328657

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

a favor de:

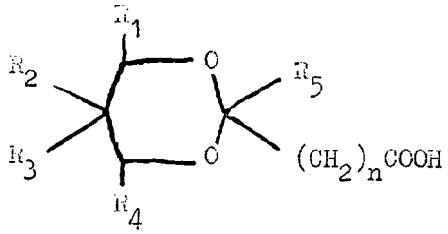
DR. KARL THOMAE G.m.b.H., de nacionalidad alemana, residente en Biberach an der Riss (República Federal Alemana), por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS ACIDOS 1,3-DIOXAN-2-CARBOXILICOS Y DE SUS SALES ALCALINAS".

- - - - - -

Memoria descriptiva

El invento se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos ácidos 1-3-dioxan-2-carboxílicos de la fórmula general



I

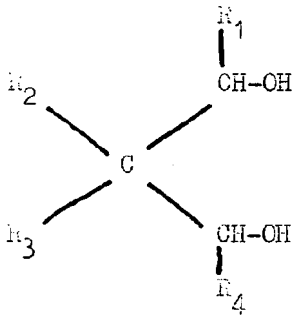
en la que

328657

R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo,
R_2 un radical alcohilo, arilo o aralcohilo,
R_3 y R_4 átomos de hidrógeno o radicales alcohilo,
R_5 un radical alcohilo, arilo o aralcohilo inferior, y
n el número 1 ó 2,
así como de sus sales alcalinas.

La obtención de este nuevo compuesto tiene lugar por los métodos usuales. El procedimiento descrito a continuación ha proporcionado resultados especialmente buenos a este particular:

Un diol de la fórmula



II

en la que R_1, R_2, R_3 y R_4 tienen el significado indicado al principio, es hecho reaccionar con un éster de un ácido cetónico de la fórmula

$$R_5\text{-CO-}(CH_2)_n\text{COO}R_6 \qquad \text{III}$$

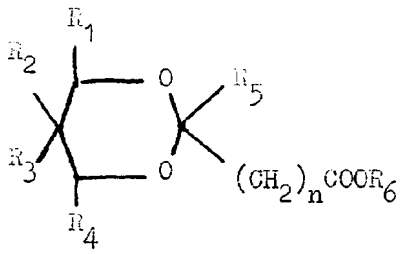
en la que R_5 y n tienen los significados indicados al principio y R_6 representa un radical alcohilo inferior, o bien con un acetal de este éster del ácido cetónico.

La reacción tiene lugar preferentemente en un disolvente inerte, a la temperatura de ebullición de éste. Como disolventes resultan especialmente apropiados los que como agentes de arrastre son capaces de extraer de la mezcla de la reacción el agua liberada durante la reacción. Como agentes disolventes y de arrastre sirven, por ejemplo, benceno, tolueno, cloroformo, hexano y heptano. Para la reacción de condensación se emplean ventajosamente agentes de condensación ácidos, tales, como, por ejemplo, ácido p-toluensulfó-

328657

nico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o hidrácidos de los halógenos.

Una vez terminada la reacción, se aísla el éster producido de la fórmula



IV

y se saponifica por los métodos conocidos. Si R_2 es diferente de R_3, se pueden producir dos formas estereómeras. La mezcla puede separarse de la manera usual, por ejemplo, mediante cromatografía en una columna de gel de sílice.

Los ácidos 1,3-dioxano-2-carboxílicos obtenidos pueden ser transformados eventualmente en sus sales alcalinas, de la manera en sí conocida, con cantidades equivalentes de hidróxidos alcalinos, carbonatos alcalinos o alcoholatos alcalinos.

Los compuestos obtenidos conforme al invento poseen valiosas propiedades farmacológicas, presentando en particular una acción colerética excelente, e impiden la formación de cálculos biliares.

Los ejemplos siguientes servirán para explicar el invento con más detalle:

Ejemplo 1

La mezcla a base de 11,6 g de 2,2-dimetil-1,3-propandiol, 19,2 g de éster etílico del ácido benzoilacético y 1 g de ácido p-toluensulfónico, se calienta durante 3 horas a reflujo sobre un separador de agua, en 150 ml de benceno absoluto. Al cabo de este tiempo se han separado 1,8 ml de agua. Se deja enfriar la solución de la reacción y se lava 3 veces, cada una de ellas con 50 ml de agua. Después de un breve secado sobre sulfato sódico, se destila el disolvente y el residuo se fracciona con alto vacío. Se obtienen 17,5 g de éster etílico del ácido 5,5-dimetil-2-fenil-1,3-dioxan-2-acético, con un punto de ebullición $Pe._{0,001}$ de 124-6ºC. Para su saponificación se diluye esta sustancia en 5 ml de metanol, agregándose 12,5 ml de sosa cáustica 5N. Se agita durante 2 horas a 50-55ºC., se diluye con 200 ml de agua, se extrae dos

328657

veces con éter y se acidula la fase acuosa con ácido clorhídrico 2N. Se recoge el producto cristalino precipitado, se seca y se recristaliza en acetato de etilo. Se obtienen 9,8 g de ácido 5,5-dimetil-2-fenil-1,3-dioxan-2-acético, con un punto de fusión de 154-155ºC. La sal sódica funde a >330ºC.

Ejemplo 2

8,5 g de éster etílico del ácido benzil-2-metil-1,3-dioxan-2-acético ($P_{e\ 0,05}$: 150-153ºC., obtenido mediante condensación de 2-bencil-1,3-propandiol con éter etílico del ácido acetacético, de manera análoga a la del ejemplo 1) se disuelven en 5 ml de metanol, agregándose 6,1 ml de sosa cáustica 5N. Se agita durante 2 horas a 50-55ºC., y se diluye después en 100 ml de agua. Se extrae 2 veces con éter y se acidula la fase acuosa con ácido clorhídrico 2N. El producto oleaginoso sedimentado, se disuelve en éter y se seca sobre sulfato sódico. Después de extraído el disolvente mediante destilación, se obtienen 6,0 g de residuo oleaginoso. Este residuo se disuelve en 10 ml de acetona, agregándose 4,3 g de una solución de metilato sódico al 30%, con lo que precipita la sal sódica del ácido 5-benzil-2-metil-1,3-dioxan-2-acético. Se deja reposar todavía unas cuantas horas a temperatura ambiente, se filtra y se seca.

Rendimiento: 4,2 g, F_p: 205 - 208ºC.

De manera análoga a la de estos ejemplos, se obtienen los siguientes productos intermedios de la fórmula IV y los productos finales de la fórmula I:

Ejemplo	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	n	Sust. de la fórmula IV Pe. mm de Hg/ºC	Sust. de la fórmula I Fp. (ácido)	Fp.(sal sódica)
3	H	CH_3	C_3H_7	H	CH_3	C_2H_5	1	0,04/92-5	oleaginoso	270-5
4	H	C_2H_5	C_4H_9	H	CH_3	C_2H_5	2	0,05/135-40	"	
5	CH_3	CH_3	H	CH_3	CH_3	C_2H_5	1	0,01/75-8	"	275-9
6	CH_3	CH_3	H	CH_3	CH_3	C_2H_5	2	0,3/ 90-4	"	
7	H	C_6H_5	CH_3	H	CH_3	C_2H_5	1	0,05/132-4	"	243-5
8	H	C_6H_5	CH_3	H	CH_3	C_2H_5	2	0,01/140-2	92-4	
9	H	CH_3	C_3H_7	H	C_6H_5	C_2H_5	1	0,005/129-32	95-8	308-10
10	H	CH_3	C_3H_7	H	C_6H_5	CH_3	2	0,1/140-2	94-6	
11	H	C_2H_5	C_2H_5	H	C_6H_5	C_2H_5	1	0,001/132-5	121-3	
12	H	C_2H_5	C_4H_9	H	C_6H_5	C_2H_5	1	0,01/154	90-1	
13	H	C_6H_5	H	H	C_6H_5	C_2H_5	1	Producto bruto saponificado	140-2	
14	H	$C_6H_5CH_2$	H	H	C_6H_5	C_2H_5	1	0,05/178-82	80-2	
15	H	C_6H_5	CH_3	H	C_6H_5	C_2H_5	1	0,2/175-80	120-2	

328957

328657

A continuación se citan específicamente las sustancias de partida y los productos finales para los compuestos indicados en los ejemplos 3 a 15 de la tabla anterior:

Ejemplo 3 : Acido 2,5-dimetil-5-propil-1,3-dioxan-2-acético, obtenido a partir de 2-metil-2-propilpropano-1,3-diol y éster acetacético.

Ejemplo 4 : Acido 5-etil-5-butil-2-metil-1,3-dioxan-2-propiónico, obtenido a partir de 2-etil-2-butil-propan-1,3-diol y éster etílico del ácido β-acetilpropiónico.

Ejemplo 5 : Acido 2,4,5,6-tetrametil-1,3-dioxan-2-acético, obtenido a partir de 3-metil-pentan-2,4-diol y éster acetacético.

Ejemplo 6 : Acido 2,4,5,6-tetrametil-1,3-dioxan-2-propiónico, obtenido a partir de 3-metil-pentan-2,4-diol y éster etílico del ácido β-acetilpropiónico.

Ejemplo 7 : Acido 2,5-dimetil-5-fenil-1,3-dioxan-2-acético, obtenido a partir de 2-metil-2-fenilpropan-1,3-diol y éster acetacético.

Ejemplo 8 : Acido 2,5-dimetil-5-fenil-1,3-dioxan-2-propiónico, obtenido a partir de 2-metil-2-fenil-1,3-diol y éster etílico del ácido β-acetilpropiónico.

Ejemplo 9 : Acido 5-metil-2-fenil-5-propil-1,3-dioxan-2-acético, obtenido a partir de 2-metil-2-propil-propan-1,3-diol y éster benzoilacético.

Ejemplo 10: Acido 5-metil-2-fenil-5-propil-1,3-dioxan-2-propiónico, obtenido a partir de 2-metil-2-propil-propan-1,3-diol y éster metílico del ácido β -benzoilpropiónico.

Ejemplo 11: Acido 5,5-dietil-2-fenil-1,3-dioxan-2-acético, obtenido a partir de 2,2-dietilpropan-1,3-diol y éster benzoilacético.

Ejemplo 12: Acido 5-etil-5-butil-2-fenil-1,3-dioxan-2-acético, obtenido a partir de 2-etil-2-butil-propan-1,3-diol y éster benzoilacético.

Ejemplo 13: Acido 2,5-difenil-1,3-dioxan-2-acético, obtenido a partir de 2-fenil-propan-1,3-diol y éster benzoilacético.

Ejemplo 14: Acido 5-benzil-2-fenil-1,3-dioxan-2-acético, obtenido a partir de 2-benzil-propan-1,3-diol y éster benzoilacético.

Ejemplo 15: Acido 5-metil-2,5-difenil-1,3-dioxan-2-acético, obtenido a partir de 2-metil-2-fenil-propan-1,3-diol y éster benzoilacético.

328657

Ejemplo 16

1,0 g de la mezcla de los ácidos estereómeros 5-metil-5-propil-2-fenil-1,3-dioxan-2-acéticos, obtenida de manera análoga a la del ejemplo 1, se disuelve en 5 ml de benzol y se pasan por una columna de cromatografía de 125 cm de largo y 2,2 cm de diámetro, cargada con gel de sílice (tamaño de grano: 0,02 a 0,05 mm). Se eluye con la mezcla constituída por 600 ml de metiletilcetona, 600 ml de acetona y 30 ml de agua. La velocidad de paso se ajusta a 2,5 ml por minuto, y el eluato se separa en fracciones de 5 ml con ayuda de un fraccionador automático. Las fracciones puras determinadas por la cromatografía en capa fina, se reunen y el disolvente se destila con presión reducida. Los residuos cristalinos obtenidos se recristalizan en éter de petróleo. Se obtienen

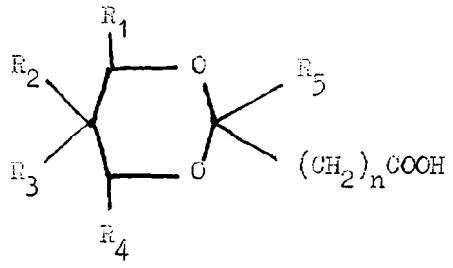
a) a partir de las fracciones 86 - 105, 0,3 g de producto con un punto de fusión de 143 - 144,5ºC.

b) a partir de las fracciones 118 - 204, 0,13 g de producto con un punto de fusión de 115 - 116ºC.

Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el día 7 de julio de 1.965 bajo el número T 28 952 IVb/12qu, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

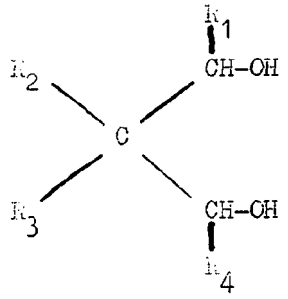
1). Un procedimiento para la obtención de nuevos ácidos 1,3-dioxan-carboxílicos de la fórmula general



I

en la que

R_1 es un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo,
R_2 un radical alcohilo, arilo o aralcohilo,
R_3 y R_4, átomos de hidrógeno o radicales alcohilo,
R_5 un radical alcohilo, arilo o aralcohilo inferior, y
n un número entero de 1 a 2,
así como de sus sales alcalinas, caracterizado porque un diol de la fórmula



II

en la que los radicales R_1, R_2, R_3, y R_4 poseen los significados más arriba indicados, es hecho reaccionar con un éster del ácido cetónico de la fórmula

$$R_5\text{-CO-}(CH_2)_n\text{COO}R_6 \qquad \text{III}$$

en la que R_5 y n tienen los significados antes indicados, mientras que R_6 representa un radical alcohilo inferior, o bien el acetal de dicho éster del ácido cetónico, empleando para ello los métodos conocidos, preferentemente en un disolvente orgánico, a la temperatura de ebullición del mismo, y preferiblemente en presencia de un agente de condensación ácido, después de lo cual se saponifica el éster formado y, eventualmente, se transforma en su sal alcalina el ácido carboxílico así producido.

2). Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque, en el caso de producirse una mezcla de las formas estereómeras de los compuestos de la fórmula I, se separa esta mezcla de la manera

328657

usual, por ejemplo, mediante cromatografía en una columna de gel de sílice.

3). "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS ACIDOS 1,3-DIOXAN-2-CARBOXILICOS Y DE SUS SALES ALCALINAS.

Esta Memoria consta de nueve hojas foliadas y mecanografiadas por un sólo lado de sus caras.

Madrid, 4 de Julio de 1966