

323009

P. - 32.387

D 47.716 IVb/120



MEMORIA DESCRIPTIVA  
para solicitar  
P A T E N T E D E I N V E N C I O N  
e n  
E S P A Ñ A  
por VEINTE años

a nombre de DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHEIDEANSTALT VOR-  
MALS ROESSLER, entidad alemana, establecida en Weissfrauens  
trasse 9, Frankfurt (Main), República Federal Alemana.

por:

" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COM-  
PUESTOS DE FORMULA GENERAL T-Y-CO-R "

-----  
Esteres de alcoholes terpénicos con ácidos  
alifáticos, ácidos aromáticos monosustituidos y ácidos car-  
bamídicos simples son ya conocidos por el Handbuch der or-  
ganischen Chemie de Beilstein, tomo 6, sistemas núms. 502-  
5 510 y tomo 9.

En las revistas Indian Soap Journal nº 10/12  
(1945) 57-60; Soap, perfumery and Cosmetics 26 (1953) 67-9,  
82, 174-7 y en la patente USA 2.840.583 han sido descritos  
10 igualmente ésteres de alcoholes terpénicos con ácidos ali-  
fáticos y aromáticos y su utilización está dada como mate-



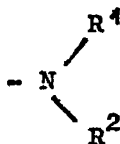
riales de aroma en perfumería. La patente USA 2.321.978 cita ésteres alifáticos de alcoholes terpénicos para la preparación de agentes de flotación para minerales.

5 Se ha encontrado ahora, que compuestos de fórmula general



y eventualmente sus sales y compuestos cuaternarios muestran valiosas propiedades terapéuticas. En esta fórmula significan: T un radical terpeno, que se deriva de un terpeno acíclico o cíclico de la composición  $C_n H_{2n-x} O$  con  $n = 5-20$ ,  $x = 0-6$ , por separación de un átomo de H o del grupo hidroxilo; Y significa oxígeno o azufre, y R un anillo alicíclico saturado de 3 a 8 miembros o radicales arilo disustituídos, o los grupos

15



en que  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o distintos y consisten en átomos de hidrógeno, radicales cicloalcoholo, aralcoholo, arilo, eventualmente sustituidos, piridilo eventualmente sustituido o radicales alcoholos inferiores saturados o insaturados eventualmente sustituidos, pudiendo estar cerrados estos últimos también en un anillo que contiene eventualmente otro heteroátomo y eventualmente sustituido, y para el caso en que T es un radical bisabolilo, R significa además un radical arilo eventualmente monosustituido o un radical alifático recto o ramificado eventualmente sustituido así como también insaturado, con 2 a 10 átomos de carbono. Como sustituyentes de los radicales arilo se consideran especialmente átomos de halógeno y grupos alcoholo, hidroxilo, alcoxi y dialcoholamino-alcoholo.

20  
25  
30



Los productos del proceso tienen especialmen  
te una fuerte acción anti-inflamatoria.

La preparación de los productos del proceso  
se verifica, de manera de por si conocida:

5 1) haciendo reaccionar un alcohol o tioalcohol terpénico  
de fórmula general



con un halogenuro de ácido de fórmula general



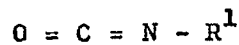
10 en que Hal significa un átomo de halógeno, en presencia de  
materiales básicos en un disolvente a temperaturas de 0°C  
a 150°C, preferiblemente alrededor de 100°C, o

2) se hace reaccionar un alcohol terpénico de fórmula ge-  
neral

15

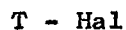


con un isocianato de fórmula general



con o sin disolvente a temperaturas de 50 a 150°C, o

20 3) se hace reaccionar un halogenuro de terpeno de fórmula  
general



con una sal alcalina o de plata de fórmula general



25 en la que A significa un metal alcalino o plata, eventual-  
mente en un disolvente a temperaturas de 20 a 200°C, o

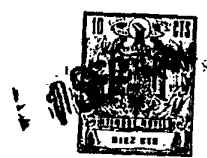
4) se hace reaccionar un alcohol terpénico de fórmula ge-  
neral



con un ácido de fórmula general

30





o sus ésteres de alcohol a temperaturas entre 50 y 250°C en presencia de catalizadores tales como óxido de aluminio, cloruro de zinc, trifluoruro de boro o ácidos minerales con separación de agua, eventualmente en un disolvente inerte.

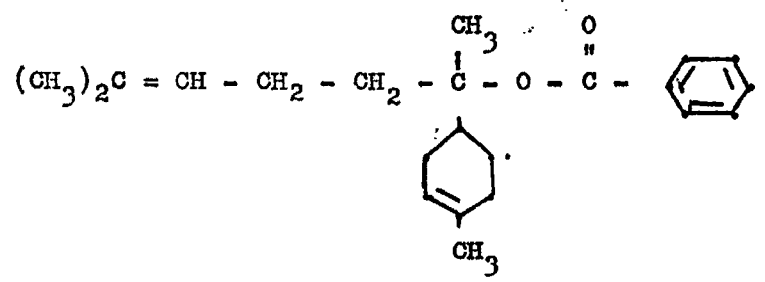
Como materiales básicos para la manera 1) se consideran piridina, aminas terciarias, por ejemplo trietilamina y dimetilanilina o sosa, potasa, etc. Es también posible en la manera 1) preparar primeramente a partir del alcohol terpénico por medio de amidas alcalinas metales alcalinos o hidruros alcalinos los correspondientes alcoholatos ( tioalcoholatos ) y hacer reaccionar entonces a éstos con el haluro de ácido.

Como disolvente inerte para las maneras 1, 2 y 3 son apropiados por ejemplo piridina, hidrocarburos aromáticos, dioxano, tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetilo, N-metil-pirrolidona, acetona.

Los productos del proceso pueden ser separados, cuando sean racematos, según métodos conocidos, en los componentes ópticamente activos. Eventualmente se pueden obtener a partir de los productos del proceso las correspondientes sales o compuestos de amonio cuaternarios.

EJEMPLO 1

Ester de bisabolilo de ácido benzóico



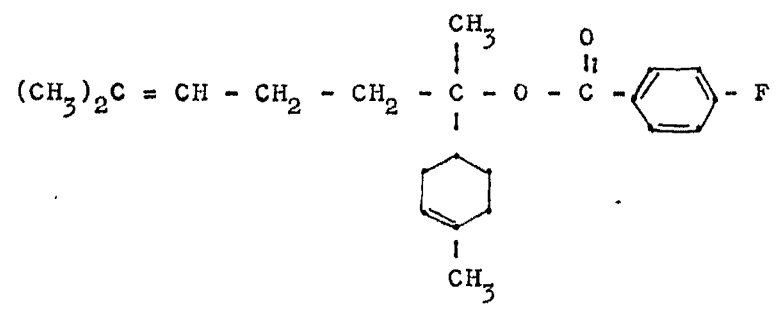
12 JUL.



10 g de (-)-alfa-bisabolol son calentados con 6,3 g de cloro de benzoilo en 20 ml de piridina durante 3 horas bajo reflujo. Después de enfriar se recoge con benceno, con agua y subsiguientemente se lava con lejia de sosa diluida. Después de secar con carbonato de potasio, la solución bencénica es evaporada. El residuo es destilado en vacío. La fracción principal (5 g) hierve a 0,5 mm de Hg desde 170 a 173°C.

EJEMPLO 2:

10 Ester de bisabolilo de ácido 4-fluorobenzóico



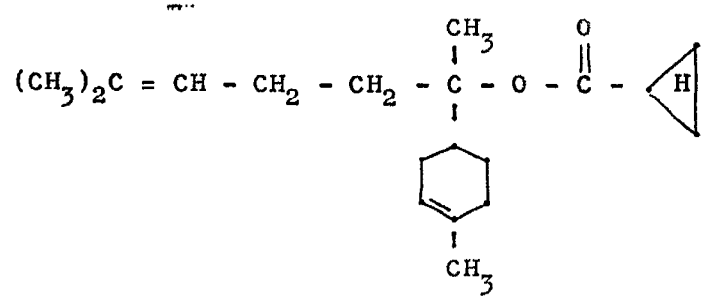
15

22 g de (-)-alfa-bisabolol son mezclados en 80 ml de tolueno a la temperatura de ebullición con 7,8 g de suspensión de amida de sodio (al 50%). El gas amoniaco resultante es desplazado con nitrógeno y subsiguientemente se hacen gotear 16 g de cloruro de p-fluorobenzoilo. El tratamiento se verifica tal como se describe en el Ejemplo 1. Se obtienen 11 g de éster.  $K_{p,0,5} = 170^\circ\text{C}$ .

20

EJEMPLO 3

25 Ester de bisabolilo de ácido ciclopropano carboxílico.



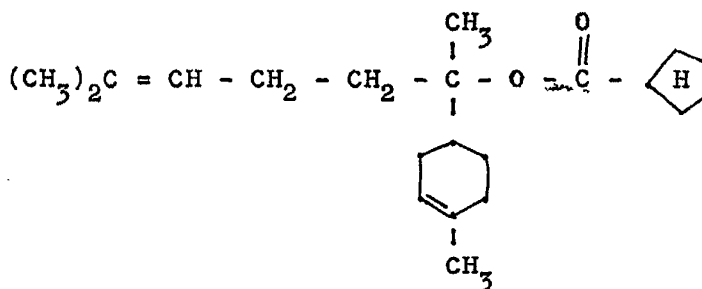
30



Este éster es sintetizado análogamente al Ejemplo 1 a partir de (-)-alfa-bisabolol y cloruro de ácido ciclopropano carboxílico.  $Kp_{0,01} = 120^{\circ}C$ .

EJEMPLO 4

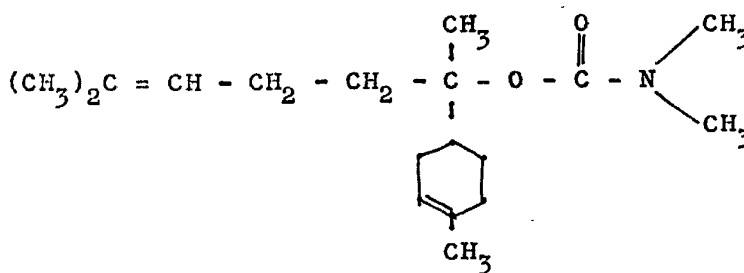
5 Ester de bisabolilo de ácido ciclopentano carboxílico.



El ester es preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de (-)-alfa-bisabolol y cloruro de ácido ciclopentano carboxílico.  $Kp_{0,01} = 136^{\circ}C$ .

15 EJEMPLO 5

Ester de bisabolilo de ácido N,N-dimetil-carbamídico.



25 g de (-)-alfa-bisabolol son transformados, en 50 ml de tolueno a la temperatura de ebullición con 9 g de suspensión de amida de sodio (al 50%), en el alcoholato, que subsiguientemente es hecho reaccionar con 12 g de cloruro de ácido N,N-dimetil-carbamídico. Después de un cuarto de hora se lava la solución con agua, se seca con carbonato de potasio y se evapora. El residuo es destilado en vacío. El compuesto deseado hierve bajo 0,1 mm a 122°C.

30

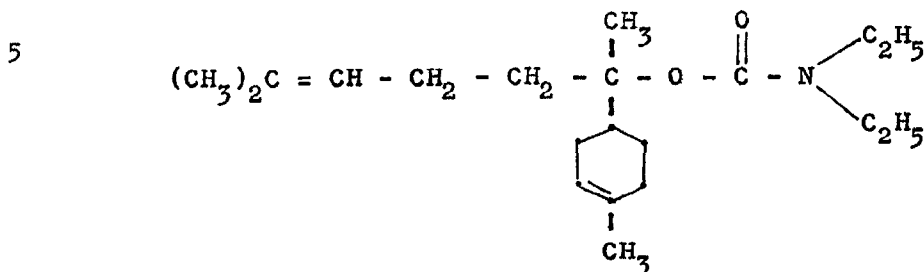
12 JUL



El rendimiento es de 21 g.

EJEMPLO 6

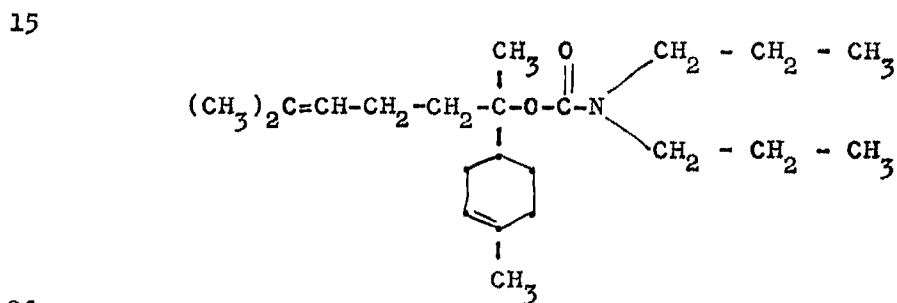
Ester de bisabolilo de ácido N,N-diethyl-carbámico.



10 La preparación se verifica análogamente al Ejemplo 5 a partir de (-)-alfa-bisabolol y cloruro de ácido N,N-diethyl-carbámico.  $K_{p_{0,01}} = 132^\circ\text{C}$ .

EJEMPLO 7

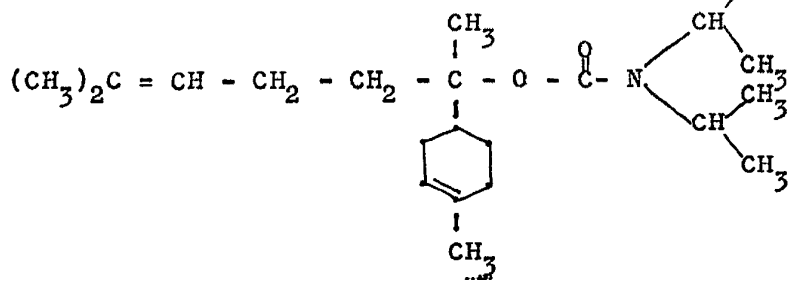
Ester de bisabolilo de ácido N,N-dipropil-carbámico.



La preparación se verifica análogamente al Ejemplo 5 a partir de (-)-alfa-bisabolol y cloruro de ácido N,N-dipropil-carbámico.  $K_{p_{0,01}} = 152^\circ\text{C}$ .

EJEMPLO 8

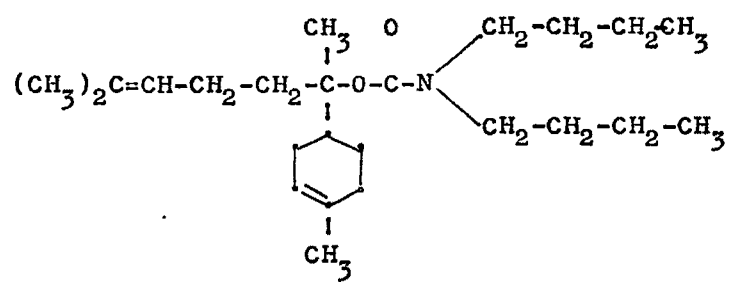
25 Ester de bisabolilo de ácido N,N-diisopropil-carbámico.



La preparación se verifica análogamente al Ejemplo 5 a partir de (-)-alfa-bisabolol y cloruro de ácido N,N-diisopropil-carbamídico.  $Kp_{0,01} = 135^{\circ}\text{C}$ .

EJEMPLO 9

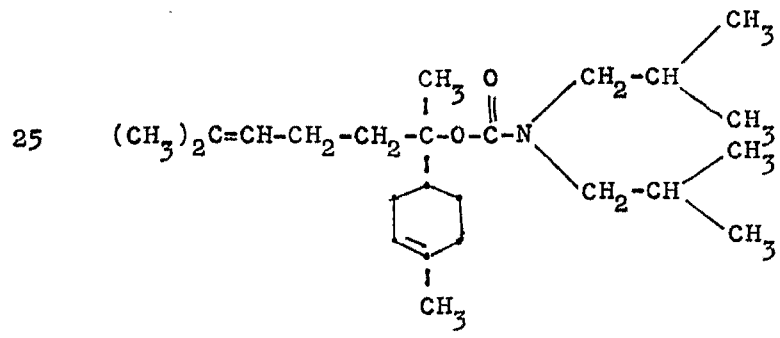
10 Ester de bisabolilo de ácido N,N-dibutil-carbamídico.



La preparación se verifica análogamente al Ejemplo 5 a partir de (-)-alfa-bisabolol y cloruro de ácido N,N-dibutil-carbamídico.  $Kp_{0,01} = 159^{\circ}\text{C}$

EJEMPLO 10

20 Ester de bisabolilo de ácido N,N-diisobutil-carbamídico.



30 La preparación se verifica análogamente al Ejemplo 5



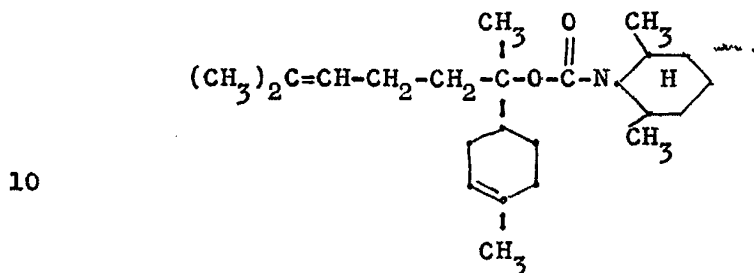
12 JUL.



La preparación se verifica análogamente al Ejemplo 5 a partir de (-)-alfa-bisabolol y cloruro de ácido piperidino carboxílico.  $Kp_{0,2} = 172^{\circ}C$ .

EJEMPLO 14

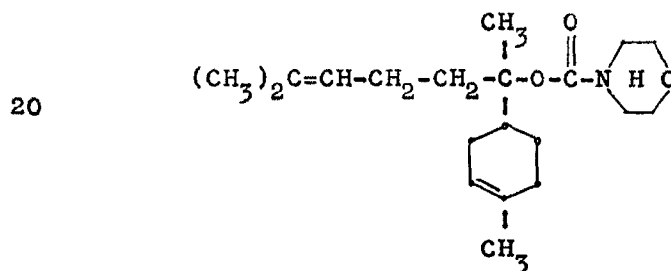
5 Ester de bisabolilo de ácido 2,6-dimetil-piperidino carboxílico.



La preparación se verifica análogamente al Ejemplo 5 a partir de (-)-alfa-bisabolol y cloruro de ácido 2,6-dimetil-piperidinocarboxílico.  $Kp_{0,1} = 165-170^{\circ}C$ .

EJEMPLO 15

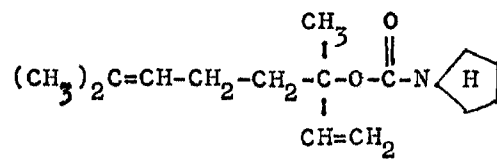
Ester de bisabolilo de ácido morfolino carboxílico.



La preparación se verifica análogamente al Ejemplo 5 a partir de (-)-alfa-bisabolol y cloruro de ácido morfolino carboxílico.  $Kp_{0,01} = 169^{\circ}C$ .

EJEMPLO 16

Ester de linalilo de ácido pirrolidino carboxílico.

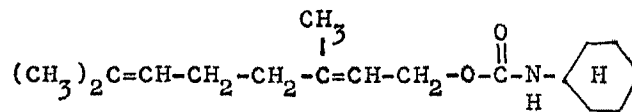


5 La preparación se verifica análogamente al Ejemplo 2 a partir de linalol y cloruro de ácido pirrolidino carbónico.  $K_{p_{0,01}} = 103^\circ\text{C}$ .

EJEMPLO 17

Ester de nerilo de ácido N-ciclohexil-carbamídico.

10

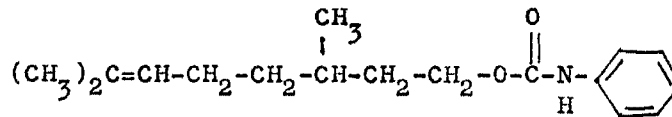


15,4 g de nerol son calentados con 12,5 g de isocianato de ciclohexilo hasta  $100^\circ\text{C}$ . Por calentamiento espontáneo la temperatura aumenta hasta  $130^\circ\text{C}$ . Después de media hora el producto de reacción es destilado en vacío. 20 g de rendimiento  $K_{p_{0,01}} = 135^\circ\text{C}$ .

EJEMPLO 18

Ester de citronelilo de ácido N-fenil-carbamídico.

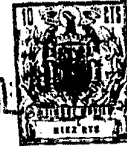
20



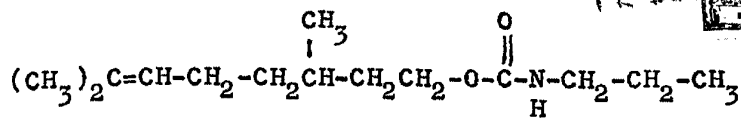
25 15,6 g de citronelol son mezclados con 11 g de isocianato de fenilo. A causa del calentamiento espontáneo la temperatura se eleva hasta aproximadamente  $100^\circ\text{C}$ . Después de 1 hora la carga es destilada en vacío. 16 g de rendimiento.  $K_{p_{0,005}} = 155^\circ\text{C}$ .

EJEMPLO 19

Ester de citronelilo de ácido N-n-butil-carbamídico.



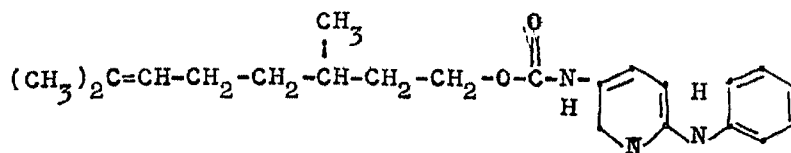
12 JUL



20 g de citronelol son mezclados con 14,6 ml de iso-  
 5 cianato de n-butilo, apareciendo calentamiento espontáneo  
 a 85°C. Después de media hora el producto es destilado en  
 vacío. 21 g de rendimiento.  $Kp_{0,01} = 125^\circ\text{C}$ .

EJEMPLO 20

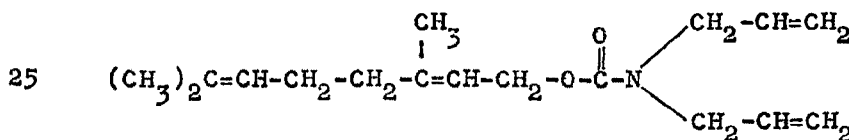
10 Ester de citronelilo de ácido N-2-fenilamino-piridil-  
 (5)7-carbamídico



15 18,5 g de 2-fenilamino-5-amino-piridina son mezclados  
 en 60 ml de acetona a 30°C con 21,8 g de éster de citrone-  
 lilo de ácido clorofórmico. Después de acabada la adición  
 se evapora el disolvente. El residuo es recogido con clo-  
 roformo y lavado una vez con agua y una vez con bicarbona-  
 20 to de sodio. La solución es secada con carbonato de pota-  
 sio y evaporada. El residuo cristaliza a partir de metil  
 etil cetona-bencina. Rendimiento 14 g, p de f.: 103°C

EJEMPLO 21

Ester de geranilo de ácido N,N-dialil-carbamídico.



25 g de geraniol son mezclados en 50 ml de tolueno a  
 la temperatura de ebullición con 12,7 g de suspensión al  
 50% de amida de sodio y subsiguientemente son hechos reac-  
 30 cionar con 26 g de cloruro de dialil carbamilo. En la des

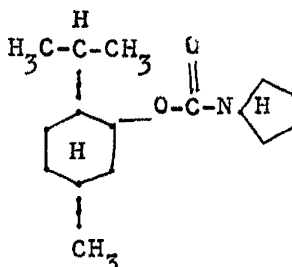


tilación se obtienen 26 g de éster de geranilo de ácido N,N-dialil-carbamídico.  $Kp_{C,01} = 120^{\circ}C$ .

EJEMPLO 22

Ester de mentilo de ácido pirrolidino carboxílico.

5

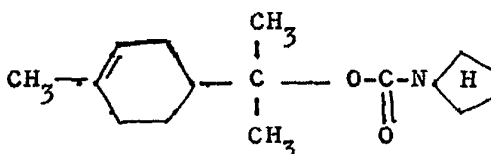


10

La preparación se verifica análogamente al Ejemplo 5 a partir de mentol y cloruro de ácido pirrolidino carboxílico.  $Kp_{O,01} = 115^{\circ}C$ ; p. de f.  $56^{\circ}C$ .

EJEMPLO 23

15 Ester de alfa-terpinilo de ácido L-pirrolidino carboxílico.



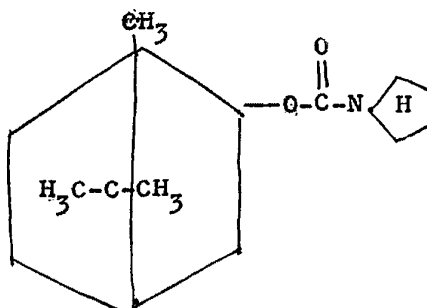
20

La preparación se verifica análogamente al Ejemplo 5 a partir de L-alfa-terpinol y cloruro de ácido pirrolidino carboxílico.  $Kp_{O,05} = 120^{\circ}C$ ; p. de f.  $43^{\circ}C$ .

EJEMPLO 24

Ester de bornilo de ácido pirrolidino carboxílico.

25

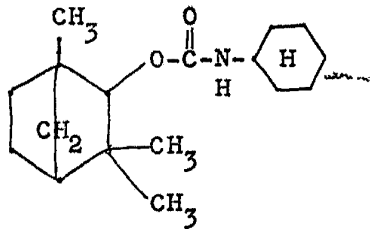




La preparación se verifica análogamente al Ejemplo 5 a partir de borneol y cloruro de ácido pirrolidino carbónico.  $Kp_{0,1} = 115^{\circ}C$ ; p. de f.:  $37^{\circ}C$ .

EJEMPLO 25

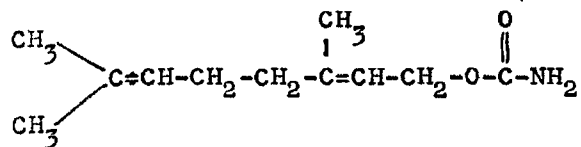
5 Ester de fencilo de ácido D-N-ciclohexil-carbámico.



La preparación se verifica análogamente al Ejemplo 17 a partir de fencol y de isocianato de ciclohexilo.  $Kp_{0,01} = 130^{\circ}C$ .

EJEMPLO 26

15 Reacción de éster etílico de ácido carbámico con geraniol.



18 g de éster etílico de ácido carbámico fueron calentados con 46 g de geraniol durante 5 horas desde  $200$  a  $215^{\circ}C$ . Subsiguientemente se fraccionó en vacío. El éster de geraniol de ácido carbámico hervía a  $0,01$  mm de Hg entre  $112$  y  $115^{\circ}C$ . El rendimiento fué de 8 g.

25 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el 13 de Julio de 1965, bajo el nº D. 47.716 IVb/120.

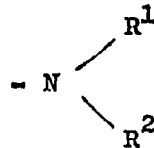


Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

5 1.- Un procedimiento para la preparación -  
de compuestos de fórmula general



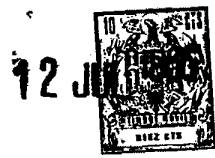
10 en la que T es un radical terpénico, que se deriva de un terpeno ciclo o acíclico de composición  $C_n H_{2n-x}$  o  $C_n H_{2n-x} O$  con  $n = 5-20$  y  $x = 0-6$  por separación de un átomo de hidrógeno o del grupo hidroxilo, Y es un átomo de oxígeno o de azufre y R es un anillo alicíclico saturado de 3 a 8 miembros o radicales arilo disustituídos o el grupo



15 en que  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o distintos y son átomos de hidrógeno, grupos cicloalcoholo, alcoholo, arilo eventualmente sustituido piridilo eventualmente sustituido o grupo alcoholo inferiores eventualmente sustituidos saturados o insaturados, que pueden estar también cerrados en un anillo que contiene eventualmente otro heteroátomo y eventualmente sustituido, y para el caso en que T es un radical bisabolido, R, además de lo citado, significa también un radical arilo eventualmente monosustituido, o un radical alifático recto o ramificado eventualmente sustituido así como también insaturado con 2 a 10 átomos de carbono, caracterizado porque de manera de por sí conocida: a) se hace reaccionar un alcohol terpénico o un

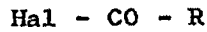
20

25



T - YH

con un halogenuro de ácido de fórmula general

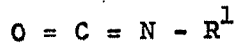


5 en que Hal significa un átomo de halógeno, en presencia de sustancias básicas en un disolvente a temperaturas de 0 a 150°C, o

b) se hace reaccionar un alcohol terpénico o un ti-alcohol terpénico de fórmula general

T - YH

10 con un isocianato de fórmula general



con o sin disolvente a temperaturas de 50 a 150°C, o

c) se hace reaccionar un halogenuro terpénico de fórmula general

15 T-Hal

con una sal alcalina o de plata de fórmula general



en la que A significa un metal alcalino o plata, eventualmente en un disolvente a temperaturas de 20 a 200°C, o

20 d) se hace reaccionar un alcohol terpénico o un tio alcohol terpénico de fórmula general

T - YH

con un ácido de fórmula general



25 o sus ésteres de alcohol a temperaturas entre 50 y 250°C en presencia de catalizadores con separación de agua even tualmente en un disolvente inerte, y los compuestos obtenidos son transformados eventualmente en sus sales o compuestos cuaternarios.

30 2.- Un procedimiento según la reivindicación

12 JUL



1, caracterizado porque los racematos obtenidos son separados de manera de por sí conocida en los isómeros ópticamente activos.

3.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se emplean materiales de partida ópticamente activos.

4.- " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE FORMULA GENERAL T-Y-CO-R "

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

Esta Memoria consta de diecisiete hojas escritas por una sola de sus caras.

Madrid, 12 JUL 1966

P. A.

Alberto de Elzaburo  
Por Poder