



343838

-4 AGO. 1911

343838

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de amidas de ácido".

Solicitante: **FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**, entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.

El objeto de la presente invención es un procedimiento para la obtención de nuevas amidas de ácido de lactonas aromáticas y aminas.

Es sabido que la lactona del ácido o-hidroxifenilacético y el amoniaco se pueden hacer reaccionar

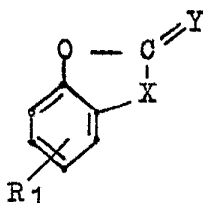
5.

343838



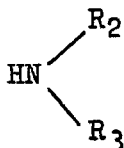
al amida del ácido o-hidroxifenilacético. Liebigs Ann. Chem. Chem. Tomo 313, 1900, pág. 797. Asimismo se pueden reaccionar la etilendiamina Annalen 415 (1918), pág. 267 y la anilina Annalen 313 (1900), pág. 797. Se ha descubierto ahora que se obtienen nuevos amidas de ácido si las lactonas aromáticas de fórmula general

5.



en la que R_1 significa hidrógeno o uno o varios radicales hidroxilo, X es $-CH_2-$ ó azufre e Y, en el caso de que $X = -CH_2-$, significa oxígeno y, en el caso de que X sea azufre, significa asimismo azufre, se hacen reaccionar con amins de fórmula general

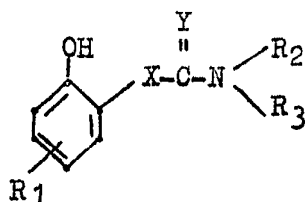
10.



en la que R_2 significa un radical alquilo, un radical alquenilo o un radical metilencarboxilato de alquilo y R_3 hidrógeno o es igual a R_2 , y en la que R_2 y R_3 junto con átomo de nitrógeno pueden formar también un anillo heterocíclico, en presencia de un disolvente y de la mezcla de reacción se aíslan los compuestos de fórmula general

15.

343838



en la que R₁, R₂, R₃, X e Y tienen el significado arriba indicado.

5. Como lactonas son adecuadas las lactonas de pentaanillo aromáticas, por ejemplo la lactona del ácido o-hidroxifenilacético, la lactona del ácido homogentísico, el 5-hidroxi-2-tiol-1,3-benzoxatiol, etc.

10. Aminas adecuadas son por ejemplo la morfolina, pirrolidina, piperidina, 4-metil- Δ^3 -piperidina, piperidin-4-carboxilato de metilo, dietilamina, aminoacetato de metilo, alilamina, etc.

15. Como disolventes se pueden emplear los disolventes inertes para los participantes en la reacción, por ejemplo los hidrocarburos, tales como ciclohexano, benceno, éter, tal como dietiléter o tetrahidrofurano, éster alifático, tal como acetato de etilo, bases terciarias, tal como piridina, disolventes polares, tales como acetonitrilo o dimetilformamida.

También se pueden emplear mezclas de estos disolventes.

20. Convenientemente se reacciona un mol de lactona con 1,0 hasta 1,2 moles del amina correspondiente. Un exceso de amina no perjudica en las lactonas libres de azufre; se debe, sin embargo, evitar en las lactonas

343838

- 4 AGO.



sulfurosas, ya que el exceso en amina conduce a fuertes reacciones secundarias.

La temperatura a emplear en la reacción depende de la capacidad de reacción.

5. Se encuentra entre -50 y $+150^{\circ}\text{C}$, preferentemente entre -20 y $+100^{\circ}\text{C}$. Una serie de reacciones son exotérmicas. De acuerdo con los componentes de reacción empleados asciende el tiempo de reacción a 15 minutos hasta 5 horas.

10. Los compuestos obtenidos según la presente invención muestran una fuerte eficacia colerética y sobrepasan en parte a los coleréticos conocidos con respecto a su nivel de eficacia o bien la duración del efecto. Algunos compuestos muestran una toxicidad aguda sorprendentemente reducida en aplicación oral.

15.

Ejemplo 1

Se disuelven 30,0 partes en peso de lactona del ácido homogentisínico en 80 partes en volumen de dimetilformamida, se vierte a temperatura ambiente una solución de 17,4 partes en peso de morfolina en 25 partes en volumen del mismo disolvente con lo que se presenta un fuerte autocalentamiento, y el preparado se agita durante 15 minutos a 100°C . De la mezcla de reacción obtenida se retira totalmente el disolvente mediante destilación en vacío y el producto en bruto, así obtenido, se disuelve y precipita en agua. Rendimiento: 85 % de la teoría de morfoloro del ácido homogentisínico del p.f. $181 - 183^{\circ}\text{C}$.

25.

Ejemplo 2

30. Se disuelven 30,0 partes en peso de lactona

343838



- del ácido homogentisínico en 150 partes en volúmen de acetato de etilo, se vierte a temperatura ambiente una solución de 17,0 partes en peso de pirrolidina en 50 partes en volúmen de acetato de etilo, con lo que se
5. presenta un fuerte autocalentamiento, y se calienta durante 30 minutos bajo reflujo. Después de separar el disolvente por evaporación se obtienen 44 partes en peso de pirroliduro del ácido homogentisínico que se limpian con ayuda de alcohol acuoso al 50 %. Rendimiento
10. 87 % de la teoría de pirroliduro del ácido homogentisínico del p.f. 195 - 197°C.

Ejemplo 3

- Se procede como descrito en el ejemplo 2, pero la pirrolidina se sustituye por 18,7 partes en peso de piridina y el acetato de etilo por tetrahidrofurano.
15. Después de la limpieza del producto en bruto en alcohol acuoso al 40 % se obtienen 40,0 partes en peso de piperiduro del ácido homogentisínico del p.f. 180 - 182°C.

Ejemplo 4

- Se procede como descrito en el ejemplo 1, pero la morfolina se sustituye por 20 partes en peso de 4-metil- Δ^3 -piperidina y se calienta durante 30 minutos a 100°C. De esta manera se obtienen, después de limpiar el producto en bruto en etanol, 38,1 partes en peso
25. (77%) de 4-metil- Δ^3 -piperiduro del ácido homogentisínico del p.f. 187 - 189°C.

Ejemplo 5

- Se calientan 15 partes en peso de lactona del ácido homogentisínico, 15 partes en peso de 4-carbometoxi-piperidina y 100 partes en volúmen de tetrahidro-
- 30.

343838



furano durante una hora bajo reflujo, se retira el disolvente en vacio y el residuo se disuelve y precipita en acetato de etilo. Rendimiento 21 partes en peso de 4-carbometoxi-piperiduro del ácido homogentisínico, del p.f. 151 - 152°C.

5.

Ejemplo 6

26,8 partes en peso de lactona del ácido o-hidroxi-fenilacético, 21,3 partes en peso de 4-metil- Δ^3 -piperideina y 100 partes en volúmen de piridina se agitan durante 30 minutos a 80°C. Se retira el disolvente en vacio y el producto en crudo se limpia en una mezcla de agua-etanol. Rendimiento 34 partes en peso (74 %) de 4-metil- Δ^3 -piperideuro del ácido o-hidroxi-fenilacético del p.f. 81 - 82°C.

10.

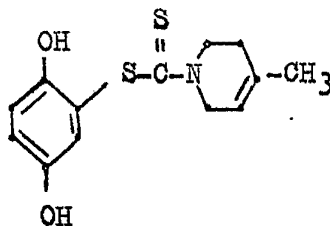
Ejemplo 7

Se disuelven 18,4 partes en peso de 5-hidroxi-2-tion-1,3-benzoxatiol en 80 partes en volúmen de tetra-hidrofurano, se vierte a esto a -50°C lentamente una mezcla de 9,7 partes en peso de 4-metil- Δ^3 -piperideina y 20 partes en volúmen del mismo disolvente, la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a 0°, a continuación durante 30 minutos a temperatura ambiente, se calienta durante 10 minutos a 60°C y el disolvente se retira en vacio. Mediante limpieza en éter se obtienen 17 partes en peso del compuesto de fórmula

15.

20.

25.



- 7 -
343838



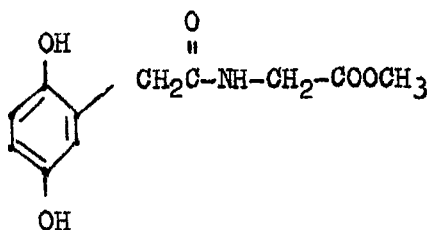
del p.f. 144 - 146°C.

Ejemplo 8

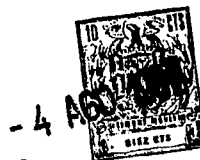
5. 20 partes en peso de lactona del ácido homogentisínico y 32 partes en peso de dietilamina se calientan bajo reflujo durante 11 horas con 100 partes en volumen de dimetilformamida. El disolvente se retira en vacío y el producto de reacción se cristaliza en una mezcla de agua-alcohol. Rendimiento 21 partes en peso de dietilamida del ácido homogentisínico del p.f. 132-133°C.

Ejemplo 9

15. 15 partes en peso de lactona del ácido homogentisínico, 12,3 partes en peso de 1,4-diaza-biciclo-(2,2,2)-octano, 13,2 partes en peso de hidrocioruro del aminoacetato de metilo y 100 partes en volumen de dimetilformamida se agitan durante una hora a 100°C. El hidrocioruro precipitado de la amina terciaria empleada se separa por aspiración, de la solución se retira el disolvente en vacío y el residuo se limpia mediante cromatografía en óxido de aluminio ácido (actividad II) en acetona. De esta manera se obtienen, después de frotar en producto de reacción en éter, 19 partes en peso del compuesto de fórmula



del p.f. 103-104°C.



343838

Ejemplo 10

5. 30 partes en peso de lactona del ácido homogentisínico, 17 partes en peso de alilamina y 100 partes en volúmen de tetrahidrofurano se calientan durante 30 minutos bajo reflujo. El disolvente se retira en vacío, el producto de reacción se limpia en éter y se obtienen 37 partes en peso de alilamida del ácido homogentisínico del p.f. 101-102°C.

Ejemplo 11

10. 30 partes en peso de lactona del ácido homogentisínico, 40 partes en peso de dialilamina y 100 partes en volúmen de dimetilformamida se agitan durante 5 horas a 120 - 130°C. En vacío se retira el disolvente y el producto en bruto se limpia por cromatografía en
15. óxido de aluminio neutro (actividad II) en acetona, Después de disolver y precipitar en alcohol al 25 % se obtienen 34 partes en peso de dialilamida del ácido homogentisínico del p.f. 91 hasta 93°C.

Ejemplo 12

20. Se procede como descrito en el ejemplo 11, se sustituye la dialilamina por 28 partes en peso de n-heptilamina y la n-heptilamida del ácido homogentisínico limpiada por cromatografía se recristaliza en una mezcla de agua-etanol. Rendimiento 44 partes en peso.
25. P.f. 91 - 92°C.

Ejemplo 13

30. 13,4 partes en peso de lactona del ácido o-hidroxifenilacético, 8,9 partes en peso de piridina se calientan al reflujo durante una hora con 30 partes en volúmen de tetrahidrofurano. Se retira el disolvente

343838-9-4 AGO.



en vacío y el piperiduro del ácido o-hidroxi-fenilacético obtenido se recristaliza en etanol acuoso al 40 %. Rendimiento 17 partes en peso del p.f. 99 - 101°C.

Ejemplo 14

5. 13,4 partes de lactona del ácido o-hidroxifenil acético, 35 partes en volumen de tetrahidrofurano y 11,7 partes en peso de tetrahidrofurano y 11,7 partes en peso de 3,4-dimetil- Δ^3 -piperideina se calientan durante una hora bajo reflujo. A continuación se retira el disolvente en vacío y el 3,4-dimetil- Δ^3 -piperideuro del ácido o-hidroxi-fenilacético obtenido se recristaliza en éster acético. Rendimiento 18 partes en peso. P.f. 97 - 99°C.

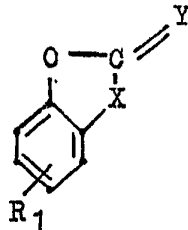
- NOTA -

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Alemania, con fecha 5 de agosto de 1966, bajo el número F 49878 IVd/12 p; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMIDAS DE ACIDO"; caracterizándose por lo siguiente:
- 20.
- 25.
30. 1a.- "Procedimiento para la obtención de amidas

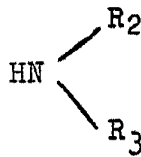
343838



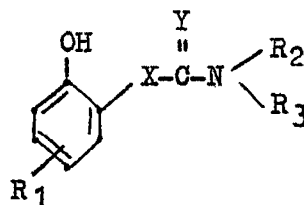
de ácido", caracterizado porque lactonas aromáticas da fórmula general



5. en la que R_1 significa hidrógeno o uno o varios radicales hidroxilo, X es $-\text{CH}_2-$ ó azufre e Y, en el caso de X = $-\text{CH}_2-$, significa oxígeno y, en caso de que X sea azufre, significa asimismo azufre, se hacen reaccionar con aminas de fórmula general



10. en la que R_2 significa un radical alquilo, un radical alquenilo o un radical metilencarboxilato de alquilo y R_3 hidrógeno o es igual a R_2 , y en la que R_2 y R_3 junto con átomo de nitrógeno pueden formar también un anillo heterocíclico, en presencia de un disolvente, y de la mezcla de reacción se aislan los compuestos de fórmula general





343838

en la que R₁, R₂, R₃, X e Y tienen el significado arriba indicado.

2ª.- "Procedimiento para la obtención de amidas de ácido", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 11 hojas escritas a máquina por una sola cara.

4 AGO. 1967

Madrid

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

J. GONZALEZ Y MODET
p. p. Firmado: A. GARCIA BRAVO