

383524

383524



**Memoria descriptiva**

SECCION TECNICA
CLASIFICACION
CLASE <u>C-07</u>
SUBCLASE <u>D</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de LABORATORIOS MADE, S.A.

entidad / de nacionalidad española

con domicilio en Avenida de Burgos, km. 5,850, Madrid

por: "UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE LA 2-CARBETOXI-3-  
CIANOMETIL-4-HIDROXI-4-BUTIROLACTONA"  
(Clase Internacional C07d).

28.7.70

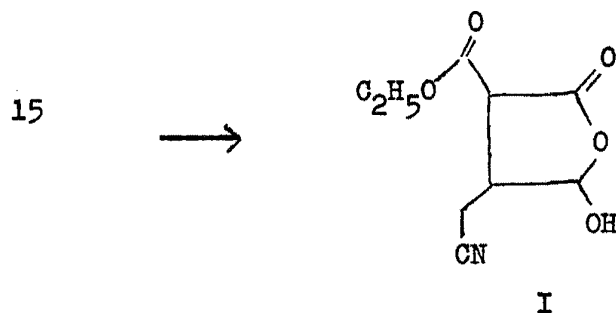
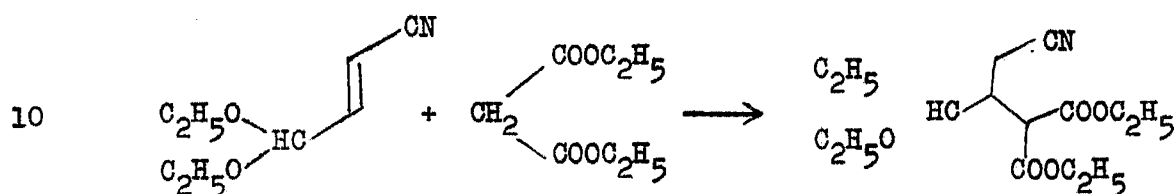
383524

10 SEP



El presente invento tiene por objeto la producción industrial de la 2-carbetoxi-3-cianometil-4-hidroxi-4-butirolactona, compuesto que presenta un gran interés como materia prima base, para la industria química y químico-farmacéutica.

Este compuesto se puede obtener según el siguiente esquema:



20

El método general de síntesis de este compuesto está fundamentado en una adición de Michael del malonato de etilo al 4,4-dietoxicrotonitrilo, en las condiciones básicas de este tipo de reacción, seguido de una hidrólisis ácida del 2-carbetoxi-4-ciano-3-dietoximetilbutirato de etilo resultante. En la hidrólisis se obtiene un producto que se cicla espontáneamente a la lactona I.

#### EJEMPLO 1

Síntesis de 2-carbetoxi-4-ciano-3-dietoximetilbutirato de etilo.

30



En un matraz de 100 ml., provisto de refrigerante cerrado por tubo de cloruro cálcico, se introducen 40 ml. de alcohol absoluto y 0,52 g. (0,028 moles) de sodio fundido en tolueno. Cuando el sodio ha reaccionado por completo, se añaden 7,3 g (0,044 moles) de malonato de dietilo y se hierve a reflujo durante 15 minutos. Se añaden en caliente 4,42 g. (0,028 moles) de 4,4-dietoxicrotonitrilo, se hierve a reflujo durante 90 minutos, se deja enfriar y se neutraliza con ácido acético glacial. Se extrae 6 veces con 60 ml. se éter cada vez. Se lava con 60 ml de agua y el agua de lavado se extrae 4 veces con 50 ml. de éter. Los extractos etéreos se secan sobre cloruro cálcico. Se elimina el éter, se destila en vacío de trompa la mayor parte posible del exceso de malonato de dietilo y el residuo se destila en vacío de bomba.

Rendimiento 63%.

P. eb. : 125-7°C/0,06 mm.

$n_D^{20}$  : 1,4449

Análisis:

Calculado para  $C_{15}H_{25}NO_6$ : C 57,14%; H 7,93%; N 4,44%  
 Encontrado C 56,88%; H 8,09%; N 4,65%

### Ejemplo 2

#### Síntesis de 2-carbetoxi-3-cianometil-4-hidroxi-4-butirolactona.

En un matraz de corazón de 100 ml. provisto de dos bocas se introducen 4 g. de 2-carbetoxi-4-ciano-3-dietoximetilbutirato de etilo y 40 ml. de una solución acuosa de ClH 0,1 N.

Se acopla al matraz un vástago para entrada de gas que alcance al fondo del matraz y un refrigerante de

383524

10 S



reflujo.

Se da paso a una corriente de nitrógeno que al mismo tiempo que evite la oxidación de productos intermedios, provoque mediante el burbujeo una agitación vigorosa con el fin de alcanzar la mejor homogeneización posible, en vista de la alta insolubilidad del producto en la solución acuosa.

Se calienta en baño de agua ( 90°C) durante 4 horas. Se extrae 4 veces con 40 ml. de éter cada vez y se seca sobre sulfato sódico.

Eliminado el disolvente, queda un residuo sólido incoloro, que se recristaliza de  $Cl_3CH$ .

Rendimiento 33%.

p.f. : 107 - 9°C

15 Análisis

Calculado para  $C_9H_{11}NO_5$ : C 50,70%; H 5,16%; N 6,57%

Encontrado: C 50,93%; H 5,24%; N 6,46%

Espectro infrarrojo  $\bar{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) : 3400 (tensión O H alcohol); 2250 (tensión  $C\equiv N$ ); 1790-1800 (tensión  $C=O$  lactónico); 1730 (tensión  $C=O$  ester)

20

Espectro de resonancia Magnética Nuclear ( , p.p.m.) : 4,00 (1H en  $C_4$ ; doblete  $^J_{H_4-H_3} = 6$  hz); 5,75 (2 H en  $C_2$ ; cuadruplete;  $^J_{H_2-H_3} = 6$  hz); 6,25 (1 H en  $C_2$ ; doblete,  $^J_{H_2-H_3} = 10$  hz); 6,90 (1 H en  $C_3$ ; multiplete); 7,20 (2H en  $C_1$ ); 8,80 (3 H en  $C_3$ ; triplete  $^J_{H_3'-H_2'} = 6$  hz).

25

30

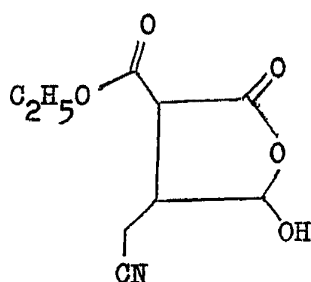


## REIVINDICACIONES

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

1.- Un procedimiento de obtención de la 2-carboxi-3-cianometil-4-hidroxi-4-butirolactona de fórmula:

10



15

caracterizado por una adición de Michael de malonato de etilo al 4,4-dietoxicrotonitrilo, en medio básico, seguido de la hidrólisis del producto resultante.

20

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que se emplea como catalizador de condensación hidróxidos metálicos.

25

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que se emplea como catalizador de condensación alcoóxidos metálicos.

30

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que se emplea como catalizador de condensación bases orgánicas.

5.- Un procedimiento según la reivindicación 1

28.7.70

383524

10 SEP.



en el que se emplea como catalizador de hidrólisis del ester, ácidos orgánicos o inorgánicos.

6.- Un procedimiento de obtención de la 2-carbeto-  
toxi-3-cianometil-4-hidroxi-4-butirolactona.

5

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

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

10 SEP. 1970

Madrid,

10

P.A.

Antonio J. Lizasoain  
Firma

JQ

28.7.70