

403777

403777

403777



SECCION TECNICA
ASIGNATURA
CLASE <u>609</u>
SUBCLASE <u>C</u>

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

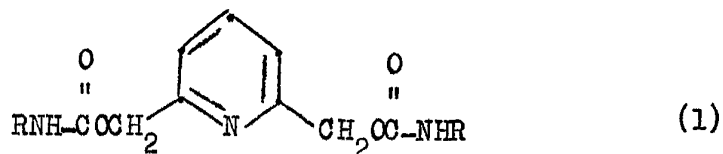
por "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DICARBAMATOS DE 2,6-PIRIDINDIMETANOL", a favor de la razón social, INSTITUTO DE INVESTIGACIONES TERAPEUTICAS, S.A., INSTINTERSA, con domicilio en BARCELONA, Provenza, 385-387 sobreático.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de obtención de N-alkilcarbamatos de 2,6-piridindimetanol de fórmula general:

5.



en la cual R es hidrógeno, metilo, etilo, propilo o butilo.

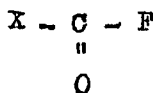
10.

La obtención de éstos compuestos se lleva a cabo en dos estadios En el primero se hace reaccionar el 2,6-pi-

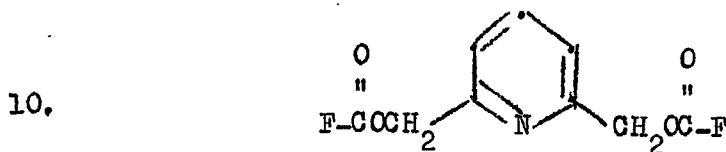


403777

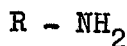
ridindimetanol con un haluro de fluoroacilo de fórmula general:



5. en donde X es fluoro, bromo o cloro. En el segundo estadio el fluorofornato formado de fórmula general:



se hace reaccionar con amoniaco o aminas de fórmula general:



15. en donde R se ha definido previamente, para dar los compuestos de la fórmula general [I].

La reacción del primer estadio puede llevarse a cabo en un reactor provisto de un baño frigorífico externo (por ejemplo un baño constituido por una mezcla de dióxido de carbono y acetona), un agitador mecánico, un dispositivo de adición de líquidos, un tubo de entrada de gases y un refrigerante enfriado de forma conveniente para poder condensar a estado líquido los componentes más volátiles de la mezcla de reacción (por ejemplo con un "musch" a base de metanol y nitrógeno líquido). La reacción en este primer estadio también puede llevarse a cabo en un autoclave para trabajar a una presión superior a la atmosférica.

En el reactor se introduce en primer lugar una mezcla constituida por un fluoruro alcalino (por ejemplo un fluoruro sódico) o bien una amina terciaria (por ejemplo, trietilamina, piridina, tri-n-butylamina) para absorber el ácido fluorhídrico formado como subproducto de la reacción, y un

30.

403777



1572

- disolvente orgánico inerte para servir de medio para la reacción, (por ejemplo éter, benceno, clorobenceno, tetrahidrofurano, piridina, perfluorociclohexano, tolueno, acetonitrilo, etc, etc). Una vez enfriada la mezcla convenientemente se añade
5. de el 2,6-piridindimetanol en solución o suspensión de un disolvente orgánico inerte y a continuación el haluro de fluorocacilo. Se deja transcurrir la reacción a muy baja temperatura, y a continuación, se deja en reposo hasta alcanzar la temperatura ambiente, mientras el exceso de haluro de fluorocacilo
10. se vuelve a la mezcla de reacción mediante el refrigerante a reflujo. La reacción en éste primer estadio puede llevarse a cabo en autoclave cerrado bajo presión, empleando el mismo tipo de mezcla de reacción.

- El empleo de un absorbente del ácido fluorhídrico,
15. cuando se emplea el fluoruro de carbonilo en el primer estadio, hace posible llevar a cabo la reacción en material de vidrio. También puede emplearse reactores de cualquier metal inerte a la mezcla reaccionante, tal como cobre, níquel, metal Monel, "Hastelloy", etc.

20. La temperatura de reacción no es crítica, excepto cuando alcanza la temperatura que descompone el bis (fluoroformato) de 2,6-piridindimetanol. De todas formas los mejores resultados se obtienen a temperaturas por debajo de los cero grados. La presión bajo la cual transcurre la reacción no es crítica, siendo la presión atmosférica o superatmosférica satisfactorias.
- 25.

- En el segundo estadio la conversión del bis (fluoroformato) de 2,6-piridindimetanol en el correspondiente bis (N-alquilcarbamato) de 2,6-piridindimetanol se lleva a cabo haciendo reaccionar la mezcla resultante del primer estadio, sin necesidad de aislar el bis (fluoroformato), con un ligero exceso de alquilamina. La reacción puede llevarse a cabo en autoclave cerrado y bajo agitación. También puede llevarse a cabo
- 30.

403777



en presión atmosférica en el reactor descrito en el primer estadio. Los productos de reacción se aíslan de la mezcla reaccionante por métodos convencionales, tales como cristalización, etc.

5. La reacción en uno y otro estadio debe llevarse a cabo en condiciones totalmente anhidras.

Los siguientes ejemplos facilitan la comprensión de lo anteriormente expuesto.

EJEMPLO 1

10. Preparación del 2,6-piridindimetanol di(N-metilcarbamato)

15. Un reactor de vidrio provisto de agitador, dispositivo de adición de líquidos, un tubo de entrada de gases y un refrigerante enfriado con una mezcla de metanol y nitrógeno líquido, se enfría con ayuda de una mezcla de dióxido de carbono y acetona, y se carga con una mezcla de 3,78 g (90 mmoles) de fluoruro sódico, 100 ml de éter y 4,17 g (30 mmoles) de 2,6-piridindimetanol. La mezcla resultante se mantiene bajo enérgica agitación y a unos  $-70^{\circ}$ , y se introduce 11,88 g (180 mmoles) de fluoruro de carbonilo, durante una hora.
20. Se deja subir muy lentamente la temperatura, manteniendo el exceso de fluoruro de carbonilo a reflujo con ayuda del refrigerante frío. Alcanzada la temperatura ambiente se elimina el exceso de fluoruro de carbonilo. A la mezcla de reacción se añaden 200 ml de éter y se introducen 3,88 g (125 mmoles) de metilamina en forma de gas durante 1 hora manteniendo la temperatura ambiente. Luego se calienta a reflujo durante 3 horas. Se destila el éter al vacío. Se añaden 100 ml de agua al residuo y se filtra. El precipitado se lava con agua y se cristaliza en metanol. Se obtiene así el 2,6-bis (hidroximetil)piridin di (N-metil-carbamato), punto de fusión  $132-134^{\circ}\text{C}$ .
- 25.
- 30.

403777



**Análisis elemental:**

Calculado: 52,17% C    5,97% H    16,59% N

Encontrado: 52,78% C    5,87% H    16,09% N

5. El espectro de absorción al ultravioleta presenta un máximo a 270 mμ en ácido clorhídrico 0,1 N

El espectro infrarrojo en disco de bromuro potásico presenta las siguientes bandas características:

	<u>Banda</u> <u>cm<sup>-1</sup></u>	<u>Intensidad de</u> <u>absorción</u>	<u>Vibración</u>	<u>Tipo</u>
10.	3315	s	N-H	str.
	3085	w	Arom. C-H	str.
	2950	m	Alif. C-H	str.
	1735 } 1710 }	s	Carbamato C=O (banda I de amida)	str.
15.			Amida C-N	str.
	1540 (amplio)	s	Amida N-H (banda II de amida)	def.
			Arom. C=C	str.
			AROM. C=N	str.
	1455	m	CH <sub>2</sub>	scissor.
20.			Amida N-H	def.
	1260	s	Amida C-N (banda III de amida)	str.
	1160 1135	s	C - O	str.
25.	788	s	3 vicinal aro- mat. H	o.o.p. def.
	670	m	Banda IV de amida	
	575	m	Banda VI de amida	

EJEMPLO 2

Preparación del 2,6-piridindimetanol di (N-etilcarbamato)

30. En el reactor empleado en el ejemplo 1, se suspenden 5,56 g (40 mmoles) de piridin-2,6-dimetanol en 700 ml

403777



- de tolueno y se añaden 8,08 g (80 mmoles) de trietilamina. Se enfría la mezcla a  $-30^{\circ}\text{C}$  y se introducen 19,79 g (240 mmoles) de clorofluoruro de carbonilo (ClCOF) durante 2 horas. Se deja subir la temperatura a  $0^{\circ}$  y se mantiene a ésta temperatura durante 24 horas. A continuación se añaden 7,3 g (162 mmoles) de etilamina en forma de gas manteniendo la temperatura a  $0^{\circ}$ . Se dejan transcurrir 12 horas, se calienta a reflujo durante 5 horas y se elimina el disolvente por destilación al vacío. El residuo una vez lavado con agua se recristaliza en metanol dando lugar al 2,6-piridindimetanol di (N-etilcarbamato), punto de fusión  $124-126^{\circ}$ .

Análisis elemental:

Calculado:	55,50% C	6,81% H	14,94% N
Encontrado:	55,01% C	6,75 %H	14,78% N

15. El espectro de absorción al ultravioleta presenta un máximo a 270 m $\mu$  en ácido clorhídrico 0,1 N

El espectro infrarrojo en disco de bromuro potásico presente las siguientes bandas características:

20.	<u>Banda</u> <u>cm<sup>-1</sup></u>	<u>Intensidad de</u> <u>absorción</u>	<u>Vibración</u>	<u>Tipo</u>
	3315	s	N-H	str.
	3085	w	Arom. C-H	str.
	2950	n	Alif. C-H	str.
25.	1735 } 1710 }	s	Carbamato C=O (banda I de amida)	str.
	1540 (amplio)	s	Amida C-N Amida N-H (Banda II de amida)	str. def.
			Arom. C=C	str.
30.			Arom. C=N	str.

403777

133



	1455	m	CH <sub>2</sub>	sciss or.
	1260	s	Amida N-H	def.
			Amida C-N	str.
			(banda III de amida)	
5.	1160 } 1135 }	s	C-O	str.
	788	s	3 vicinil aromat. H	o.o.p.def.
	670	m	Banda IV de amida	
10.	575	m	Banda VI de amida	

EJEMPLO 3

15. Una mezcla de 4,17 g (30 mmoles) de 2,6-piridindimetanol, 200 ml de tolueno y 12 g (65 mmoles) de tri-n-butilamina se colocan en un autoclave provisto de agitación. Se enfría la mezcla de reacción a -40° y se añaden 12 g (182 mmoles) de fluoruro de carbonilo. Bajo presión y agitación se deja transcurrir la reacción por espacio de 24 horas haciendo subir la temperatura a 0°. Se eliminan 50 ml de disolvente a presión reducida y a continuación se enfría la mezcla de reacción a -15°. Se añaden 3,88 g (125 mmoles) de metilamina en forma de gas y bajo presión se deja subir la temperatura a 40°C. Transcurridos 5 horas se elimina el disolvente a presión reducida, se lava el residuo con agua y se recristaliza en metanol.
- 20.
25. Se obtiene el 2,6-piridindimetanol di (N-metilcarbamato) con un punto de fusión de 132-134° igual al producto obtenido en el ejemplo 1.

= . =

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

30.



403777



13 JUN. 1972

- llevándose a cabo la reacción en el primer estadio a presión atmosférica o a presión superatmosférica a una temperatura inicial muy baja (de -70 a -40º) que luego se sube preferentemente alrededor de los 0º; transcurriendo la reacción en
5. el segundo estadio inicialmente a temperaturas de 0º o inferiores y luego se aumenta hasta las temperaturas de ebullición de los disolventes empleados; siendo la presión atmosférica o superatmosférica, y transcurriendo la reacción en ambos estadios en medio de disolventes orgánicos inertes, tales
10. como éter, benceno, tolueno, perfluorociclohexano, piridina, clorobenceno, acetonitrilo, tetrahidrofurano y similares.

2.- Procedimiento de obtención de dicarbaratos de 2,6-piridindimetanol.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 9 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 13 de Junio de 1972

p.a.

JAI ME ISEKN

Firmado: JOSE F. NIETO

mpc.