



PATENTE DE INVENCION

A1 406.004 760116 pe-2141946 C07D 29/20

406004 408004

Memoria Descriptiva.

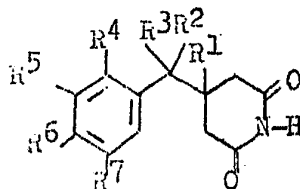
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE IMIDAS DE ACIDO
GLUTARICO.-

Solicitante MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG,
entidad alemana, residente en Darmstadt, República
Federal Alemana.-

Int. Cl.:	C07D

Se ha descubierto que las imidas de ácido glutá-
rico de fórmula general I



I

**POOR
QUALITY**



406004

on la que R^1 , R^2 y R^3 son iguales o diferentes y significan H, alquilo con hasta 6 átomos de carbono, o alcoxilo con hasta 6 átomos de carbono, R^4 , R^5 y R^6 son iguales o diferentes y significan H, halógeno, preferentemente F, Cl ó Br, OH, NO_2 , $COOH$, $COOR^8$, CF_3 , en caso dado funcionalmente modificado, alquilo, alquenoilo o alquinilo, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, un grupo amino, en caso dado una o dos veces alquilado, con hasta 8 átomos de carbono o acilarino con hasta 7 átomos de carbono, y R^7 significa OH, en caso dado eterificado o esterificado, y R^8 significa alquilo con hasta 6 átomos de carbono, así como las sales y compuestos amónicos cuaternarios, son valiosos productos intermedios para la obtención de tetraciclinas.

5.

10.

15.

La invención se refiere a un proceso para preparar imidas de ácido glutárico de la fórmula general I, así como sus sales y compuestos amónicos cuaternarios.

Se dá preferencia a las imidas de ácido glutárico de fórmulas generales Ia a If, donde los restos R^1 a R^7 , por lo demás, tienen el significado arriba indicado, pero donde en

20.

Ia R^1 significa H

Ib R^1 significa CH_3

Ic R^7 significa OH, OCH_3 ó $OCH_2C_6H_5$

Id R^1 significa H, R^7 significa OH, OCH_3 ó $OCH_2C_6H_5$

Ie R^1 significa CH_3 , R^7 significa OH, OCH_3 ó $OCH_2C_6H_5$

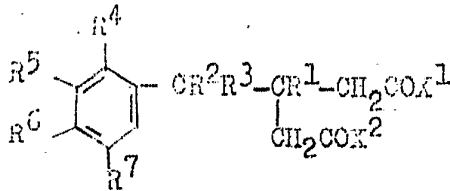
25.

If R^1 significa H, R^4 significa OCH_3 , R^7 significa OH, OCH_3 ó $OCH_2C_6H_5$.

El procedimiento para la obtención de las imidas de ácido glutárico de fórmula general I, así como de sus sales y compuestos amónicos cuaternarios, se caracteriza porque un compuesto de fórmula general II

30.

406004

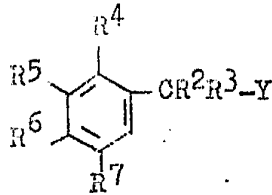


II

5.

en la que X^1 y X^2 son iguales o diferentes y significan OH, halógeno, preferentemente Cl ó Br, NH_2 , OR^8 , $OCOR^8$, o juntos O, y R^1 a R^8 tienen los significados arriba indicados, se hace reaccionar con amoniaco o medios cededores de amoniaco y/o medios disociadores de HX^1 o bien disociadores de HX^2 , o porque un compuesto de fórmula general III

10.



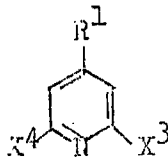
III

15.

en la que Y significa un equivalente de un átomo de metal, preferentemente un átomo de metal alcalino, ó MgZ , y Z significa Cl, Br ó J, y R^2 a R^7 tienen el significado arriba indicado, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general

20.

IV

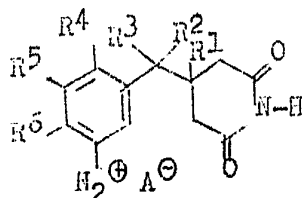


IV

25.

en la que X^3 y X^4 son iguales o diferentes y significan halógeno, preferentemente Cl ó Br, ó OR^8 , y R^1 y R^8 tienen el significado arriba indicado, o porque en un compuesto de fórmula

V



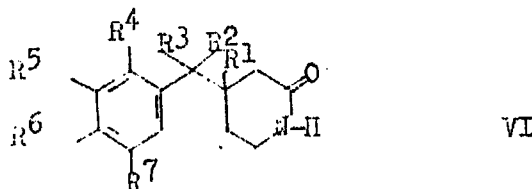
V

406004



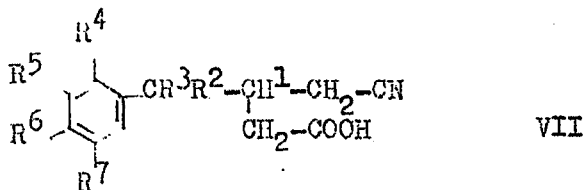
en la que A significa Z ó HSO₄ y R¹ a R⁶ tienen el significado arriba indicado, mediante reacción con un medio acuoso, el grupo diazoico se intercambia por un grupo OH, o porque un compuesto de fórmula general VI

5.



en la que R¹ a R⁷ tienen el significado arriba indicado, se hace reaccionar con un medio oxidante, o porque un compuesto de fórmula VII

10.



15.

en la que R¹ a R⁷ tienen el significado arriba indicado, se hace reaccionar con un medio ciclizante, o porque un compuesto, que por lo demás corresponde a la fórmula I, pero en lugar de átomos de hidrógeno, contiene restos reducibles y/o sustituibles por átomos de hidrógeno, tales como átomos de halógeno, preferentemente Cl, Br ó I, carboniloxi ó grupos bencilo y/o enlaces C-C dobles o triples, se hacen reaccionar con medios reductores, preferentemente cededores de hidrógeno, y porque, en caso dado, en un compuesto obtenido de fórmula I uno de los restos R¹ a R⁷ se transforma en otro resto R¹ a R⁷, y porque en caso dado, los compuestos libres de fórmula general I se transforman mediante tratamiento con ácidos o bases en sus sales o de sus sales se liberan mediante tratamiento con bases o ácidos.

20.

25.

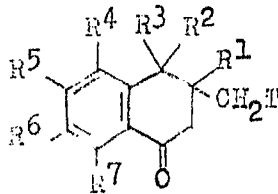
30.

406004



Además, la invención se refiere al empleo de los compuestos de fórmula general I para la obtención de tetraciclinas.

5. De las síntesis de tetraciclina descritas en la literatura conducen, aquellas que prometen una obtención económica de las tetraciclinas, a través de los tetralonacetaldehídos de fórmula general VIII (T - CHO)



VIII

10.

donde R¹ a R⁷ tienen el significado arriba indicado y T significa CHO, COOH ó CONH₂ como etapas clave.

15.

En la literatura se describen varios procedimientos para la obtención de estos aldehídos. Así se obtiene el aldehído VIIIa (T = CHO; R¹ = R² = R³ = R⁴ = R⁶ = H; R⁵ = R⁷ = OCH₃), en una síntesis de nueve etapas, de bromuro de 3,5-dimetoxibencilo con un rendimiento total de un 9,8 % (D.R. White, Dissertation, 1966). El aldehído VIIIb (T = CHO; R¹ = R² = R³ = R⁵ = R⁶ = H, R⁴ = cloro; R⁷ = OCH₃) se obtuvo asimismo según una síntesis de nueve etapas (J. Amer. Chem. Soc. 87, 933 [1965]).

20.

25.

Nosotros hemos descubierto que los aldehídos de fórmula general VIII (T = CHO) y con ello las tetraciclinas, se obtienen en forma especialmente ventajosa bajo empleo de las imidas glutáricas de fórmula general I, ya que las imidas glutáricas de fórmula general O, por ejemplo, por tratamiento con agente ciclizantes, preferentemente en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts, se pueden hacer reaccionar a amidas de fórmula general VIII (T = CONH₂) que entonces, según méto-

30.

406004



dos en sí conocidos, se pueden transformar en los aldehidos de fórmula general VIII ($T = CHO$).

5. Sin embargo también se logran ciclizar las imidas de fórmula I bajo condiciones adecuadas, por ejemplo, empleando ácido sulfúrico como agente ciclizador, a los ácidos de fórmula VIII ($T = COOH$) y estos, entonces, según métodos conocidos, transformar en los aldehidos de fórmula VIII ($T = CHO$).

10. Preferentemente se trata en los restos R^1 , R^2 y R^3 además de H, de alquilo sin ramificar con hasta 6 átomos de carbono o alcoxilo sin ramificar con hasta 6 átomos de carbono, preferentemente con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, de metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo; metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, n-butoxilo; pero también se puede tratar, por ejemplo, de isopropilo, isopropoxilo, isobutilo, isobutoxilo, sec.butilo, sec.butoxilo, terc.butilo, terc.butoxilo, n-pentoxilo, isopentilo, isopentoxilo, n-hexoxilo, isohexilo o isohexoxilo.

15. Grupos OH funcionalmente modificados son especialmente los grupos OH eterados o esterizados. Se trata aquí, por lo tanto, preferentemente de grupos alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, pero también de grupos benciloxi, tetrahidropirani-loxi o bien tetrahidrofuriloxi o de grupos aciloxi. El resto acilo de grupos aciloxi puede estar derivado de un ácido inorgánico o, preferentemente, de un ácido orgánico, especialmente con hasta 18 átomos de carbono.

20. Como ácido carboxílico con, preferentemente, 1 - 18 átomos de carbono entran en consideración los ácidos grasos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valeriánico, ácido isovaleriánico, ácido trimetilacético, ácido caprílico, ácido palmítico, ácido undecilénico,

30.

406004



- ácido benzoico, ácido hexahidrobenzoico, ácido ciclopentil-,
ciclohexil- ó arilacético y -propiónico, tal como ácido α -
nilaracético o fenilpropiónico, así como los ácidos halogeno
carboxílicos, tales como ácido cloroacético, ácidos de α -
5. o ácidos heterocíclicos, tales como el ácido furancarboxili-
co-(2) o ácido nicotínico. Pero también se puede tratar de
ácidos dicarboxílicos, preferentemente con 2 - 18 átomos de
carbono, ácidos amino- o alquilaminocarboxílicos o ácidos fos-
fórico o sulfúrico.
10. Si R^4 , R^5 y/o R^6 son grupos amino, en caso dado una
o dos veces alquilados con hasta 8 átomos de carbono, enton-
ces se trata, además del grupo NH_2 preferentemente de un gru-
po metil-, dimetil-, etil-, dietil-, n-propil-, di-n-propil-,
isopropil-, n-butil-, di-n-butil-, n-hexil-, n-octil-, tetra-
15. metiln-, pentametilen- o hexametilenamino.
- Si los restos R^4 a R^6 son grupos acilamino con has-
ta 7 átomos de carbono, entonces se trata preferentemente de
grupos amino que se acilaron, por ejemplo, con uno de los áci-
dos arriba mencionados, siempre que estos contengan hasta 7
20. átomos de carbono.
- Los restos R^4 a R^5 pueden ser también alquilo ramifi-
ficado o sin ramificar, tal como metilo, etilo, propilo, iso-
propilo, butilo, isobutilo, sec.butilo o terc.butilo, alquilo
nilo, tal como vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-bu-
25. tenilo-(1), 1-butenilo-(2), 1-butenilo-(3), 1-butenilo-(4),
2-butenilo-(1), 2-butenilo-(2), 2-metil-1-propenilo-(1), 2-me-
til-1-propenilo-(3), alenilo, 1,4-butadienilo-(1) ó 1,4-bu-
tadienilo-(2); o alquililo, tal como etinilo, 1-propinilo-(1),
1-propinilo(3), 1-butinilo-(1), 1-butinilo-(3), 1-butinilo-(4)
30. ó 2-butinilo-(1).



- R^7 es, además de OH, también alcoxilo o un grupo aciloxi. Preferentemente es R^7 metoxilo o un grupo benciloxi, pero también se puede tratar, por ejemplo, de otro grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono o de un grupo tetrahidropiranioloxi o bien un grupo tetrahydrofuriloxi. Si R^7 es un grupo OH esterizado, entonces el resto acilo proviene preferentemente de uno de los ácidos arriba mencionados. X^1 y X^2 son iguales o diferentes y significan OH, halógeno, preferentemente cloro o bromo, pero también fluor o yodo, NH_2 , OR^8 , es decir, alcoxilo, $OCOR^8$, es decir, aciloxi, o juntos O.
- 5.
10. R^8 es un resto alquilo con hasta 6 átomos de carbono, preferentemente un grupo metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo, pero también puede ser, por ejemplo, un grupo isopropilo, isobutilo, sec.butilo, terc.butilo, isopentilo, pent-2-ilo, pent-3-ilo, terc.pentilo, neopentilo, hex-2-ilo-hex-3-ilo o isohexilo.
- 15.
- Y es un equivalente a un átomo de metal, preferentemente un átomo de metal alcalino tal como Li, Na ó K. Aquí se puede tratar, sin embargo, también por ejemplo de un equivalente de un átomo de metal alcalino térreo. En especial
20. es Y una agrupación de haluro de magnesio, de fórmula MgZ , donde Z significa cloro, bromo o yodo.
- X^3 y X^4 son preferentemente iguales, pero pueden ser también diferentes y significan halógeno, preferentemente cloro o bromo, pero también OR^8 ,
25. En los compuestos de fórmula general II se trata por lo tanto de ácidos 3-bencil-glutáricos sustituidos, así como de sus derivados funcionales. Preferentemente son los ácidos 3-bencil-glutáricos o bien 3-bencil-3-metil-glutáricos sustituidos en el anillo aromático por grupos alcoxi o átomos de halógeno y sus derivados de ácidos funcionales.
- 30.

406004



5. En los compuestos de fórmula III se trata preferentemente de compuestos bencílicos organometálicos sustituidos en el anillo bencénico por grupos alcoxi o bien átomos de halógeno. Tienen preferencia los correspondientes compuestos de bencillitio o bien los correspondientes cloruros o bromuros de magnesio bencílico.

10. En los compuestos de fórmula IV se trata de derivados de piridina que, en la posición 2 y 6, contienen átomos de halógeno, preferentemente Cl ó Br, o grupos alcoxi. Preferentemente se trata de 2,6-dicloropiridina, 2,6-dibromopiridina, 2,6-dietoxipiridina, 2-cloro-6-etoxipiridina, 2-bromo-6-etoxipiridina, 2,6-dicloro-4-metilpiridina, 2,6-dibromo-4-metilpiridina, 2,6-dietoxi-4-metilpiridina, 2-bromo-6-etoxi-4-metilpiridina.

15. Los compuestos de fórmula V se diferencian de los compuestos de fórmula I solo en que en lugar del resto R^7 contienen un grupo diazoico; los restos R^1 a R^6 tienen el significado arriba indicado.

20. Los compuestos de fórmula VI son 3-bencil-5-valerolactamas sustituidas, teniendo los restos R^1 a R^7 el significado arriba indicado. Se diferencian de los compuestos de fórmula I, por lo tanto, solo porque el grupo CO en el anillo heterocíclico está sustituido por un grupo CH_2 .

25. Los compuestos de fórmula general VII son mononitrilos de ácido glutárico sustituidos, preferentemente mononitrilos de ácido 3-bencilglutárico o mononitrilos de ácido 3-bencil-3-metil-glutárico.

30. Los compuestos de fórmula general II se obtienen, por ejemplo, por reacción de derivados de ácido funcionales del ácido acetodicarboxílico con compuestos de fórmula III,

406004



5. deshidratación de los derivados de ácido 3-hidroxi-3-bencilglutárico obtenidos, hidrogenación del enlace doble y, en caso dado disociación de los grupos protectores. Las dos últimas etapas de la reacción se pueden realizar naturalmente también en secuencia inversa.

10. Es especialmente ventajoso el empleo de derivados de ácido acetondicarboxílicos en los cuales los dos grupos carboxilo se presenten en forma de restos 4,5-dihidro-1,3-oxazol o como éster de di-terc.butilo. Preferentemente se emplean los compuestos en forma de sus derivados de bi-(4,4-dimetil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol). Estos se obtienen, por ejemplo, por reacción de los ácidos dicarboxílicos anhídrido, con grupo ceto protegido, con 2-amino-2-metilpropanol, preferentemente por ebullición en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, en benceno, tolueno o xelno y eliminación azeotrópica del agua formada.

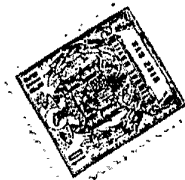
20. La reacción de un compuesto de fórmula III con un derivado de ácido acetondicarboxílico se efectúa según métodos en sí conocidos. Se trabaja preferentemente bajo las condiciones de una reacción según Grignard en presencia de un disolvente, especialmente de un éter, tal como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano o etilenglicoldimetiléter; pero también se pueden agregar, además, otros disolventes inertes, por ejemplo, benceno o tolueno.

25. Preferentemente se pueden gotear soluciones etéricas de los compuestos de fórmula III a una solución del derivado funcional del ácido acetondicarboxílico. Las temperaturas de reacción se encuentran entre -10 y +10°, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente. Para eliminar, en los posible, las reacciones secundarias se puede

30.

POOR
QUALITY

- 11 -
406004



trabajar en una atmósfera de gas inerte, preferentemente bajo N_2 ó H_2 .

5. La deshidratación de los derivados de ácido 3-hidroxi-3-bencil-glutárico obtenidos se logra mediante tratamiento con catalizadores ácidos, por ejemplo con ácidos inorgánicos tales como H_2SO_4 , HCl , H_3PO_4 , BF_3 ó ácidos orgánicos, tales como CF_3COOH , CCl_3COOH , CH_2SO_3H , $p-CH_3-C_6H_4-SO_3H$ ó $HOCH_2CH_2SO_3H$ o sales ácidas, tales como $KHSO_4$; esto se efectúa, bajo circunstancias, ya durante la elaboración de la mezcla de reacción. Pero también se pueden calentar los ácidos 3-hidroxi-3-bencil-glutáricos o bien sus derivados funcionales obtenidos en un disolvente inerte en presencia de un catalizador ácido.

10. El adosamiento de hidrógeno al enlace doble se puede efectuar bien por hidrogenación catalítica o con ayuda de agentes de reducción químicos. Para las hidrogenaciones catalíticas son adecuados, como catalizadores, por ejemplo: los catalizadores de metal noble, níquel y cobalto así como óxido de cobre-cromo. Los catalizadores de metal noble se pueden presentar sobre soportes (por ejemplo, paladio sobre carbón, carbonato de calcio o carbonato de estroncio) o como catalizadores de óxido, (por ejemplo, óxido de platino) o como catalizadores de metal finamente particulado. Los catalizadores de níquel y cobalto se emplean convenientemente como metales Raney, el níquel también sobre tierra de infusorios o piedra pómez como soporte.

15. La hidrogenación se puede realizar a temperatura ambiente y presión normal o también a temperatura más elevada y/o presión más elevada. Preferentemente se trabaja a presiones entre 1 y 100 atmósferas y a temperaturas entre -80 y $+150^\circ$; convenientemente se efectúa la reacción en presencia de un disolvente tal como agua, metanol, etanol, iso

20.

25.

30.



406004

- propanol, terc.butanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano o ácido acético. Para la hidrogenación se pueden emplear los ácidos libres o los derivados de ácido funcionalmente modificados. Las condiciones de la hidrogenación se deben seleccionar de manera que los demás grupos o bien sistemas reducibles presentes en la molécula, por ejemplo el anillo aromático o los grupos carboxilo, no sean atacados simultáneamente. Por esta razón se trabaja preferentemente, a presión normal, de manera que la hidrogenación se interrumpa después de la recepción de la cantidad de hidrógeno calculada.
- 5.
- 10.

- La hidrogenación del enlace doble se logra, sin embargo, también por reacción con hidrógeno nascente. Este se puede generar, por ejemplo, mediante tratamiento de metales con ácidos o bases. Así se puede, por ejemplo, emplear una mezcla de zinc con ácido o lejía alcalina, de hierro con ácido clorhídrico o ácido acético o de estaño con ácido clorhídrico. También es adecuado el empleo de sodio o de otro metal alcalino en un alcohol inferior, tal como etanol, isopropanol o butanol.
- 15.

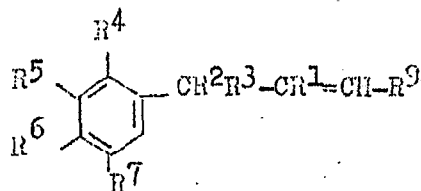
- También se puede emplear una aleación de aluminio-níquel en solución acuosa alcalina, en caso dado bajo adición de etanol. También es adecuada una amalgama de sodio o aluminio en solución acuoso-alcohólica o acuosa para la generación de hidrógeno nascente. La reacción se puede realizar también en fase heterogénea empleándose convenientemente una fase acuosa y una fase bencénica o toluénica. Las temperaturas de reacción empleadas se encuentran entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente empleado.
- 20.
- 25.

- Los compuestos de partida de fórmula II se obtienen también por adición según Michael de malonatos a compuestos de
- 30.



406004

fórmula IX



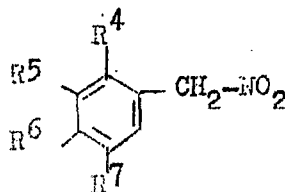
IX

5.

en la que R⁹ significa CN o COOR⁸ y R¹ a R⁸ tienen el significado arriba indicado, saponización del grupo éster y, en caso dado, del grupo nitrilo, y descarboxilación, por ejemplo, hirviendo en ácido acuoso.

10.

También se puede hacer reaccionar un compuesto nitrato de fórmula X



X

15.

en la que R⁴ a R⁷ tienen el significado arriba indicado, en una condensación aldólica catalizada por bases a diésteres sustituidos de ácido 3-(α -nitro-benciliden)-glutárico, transformar estos por tratamiento con metales no nobles en presencia de ácidos, por ejemplo, con Zn y HCl, en diésteres sustituidos de ácido 3-benzoil-glutárico de los cuales, a su vez, mediante tratamiento con agentes reductores, preferentemente medios cededores de hidrógeno, se pueden obtener los compuestos de partida de fórmula II (R¹ = R² = R³ = H).

20.

25.

Pero también se pueden hacer reaccionar ésteres benzoilacéticos con malonatos según Knoevenagel en presencia de una amina secundaria, hidrogenar los ésteres tricarbóxilicos insaturados obtenidos, saponificar y transformar por aci-

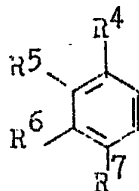
30.



dificación y descarboxilación en los compuestos de partida de fórmula II ($R^1 = R^2 = R^3 = H$).

Otra posibilidad consiste en hacer reaccionar un derivado bencénico de fórmula XI

5.



XI

10.

en la que R^4 a R^7 tienen el significado arriba indicado, con anhídrido succínico en presencia de catalizadores de Friedel-Crafts, preferentemente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo CS_2 , CH_2Cl_2 o nitrobenzeno, condensar los ácidos 4-aryl-4-oxo-butíricos obtenidos con ácido glioxílico y transformar los ácidos 3-aroil-glutaónicos, así obtenidos, por

15.

ejemplo, mediante tratamiento con zinc en ácido acético glacial, en los compuestos de partida de fórmula II ($R^1 = R^2 = R^3 = H$); pero también se puede hidrogenar selectivamente el enlace doble C-C de los ácidos 3-aroil-glutaónicos y transformar los ácidos 3-aroil-glutáricos obtenidos, según métodos conocidos, en sus derivados de bis-(4,5-dihidro-1,3-oxazolilo) y estos transformarlos por reacción con compuestos de Grignard alquílicos, deshidratación, hidrogenación y disociación de los grupos protectores, en los compuestos de partida de fórmula II ($R^1 = R^3 = H$; $R^2 =$ alquilo).

20.

25.

También es posible hacer reaccionar los diésteres de ácido glutaónico con compuestos de fórmula III, preferentemente en presencia de compuestos de Cu-(1), tal como Cu_2S_2 , especialmente Cu_2I_2 y después, por hidrólisis de los compuestos de partida deseados de fórmula II.

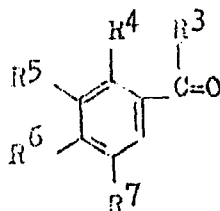
30.

También se puede hacer reaccionar un compuesto de

406004



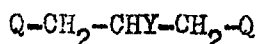
fórmula XII



XII

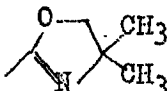
5.

en la que R³ a R⁷ tienen el significado arriba indicado, con un compuesto de fórmula XIII



XIII

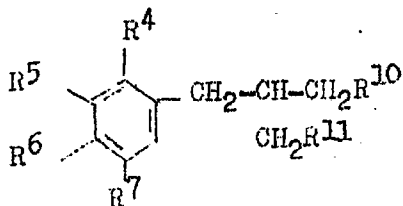
10.

en la que Q significa  ó -COOO-terc.C₄H₉ e Y tiene el significado arriba indicado, deshidratar, hidrogenar y saponificar a un compuesto de fórmula II (X¹ = X² = OH).

15.

Otro método para la obtención de compuestos de partida de fórmula II consiste en la condensación de compuestos de fórmula XII con malonatos según Knoevenagel, hidrogenación del enlace doble según métodos conocidos y reducción de los diésteres saturados obtenidos con hidruros de metal complejos, tal como LiAlH₄ a los correspondientes dialcoholes de fórmula general XIV (R¹⁰ = R¹¹ = OH)

20.



XIV

25.

en la que R¹⁰ y R¹¹ son iguales o diferentes y significan Z ó OH, en caso dado esterizado, y R⁴ a R⁷ y Z tienen el significado arriba indicado, que con medios halogenizantes, tales como PCl₃, PBr₃, PI₃, POCl₃, POBr₃, PCl₅, SOCl₂, SOBr₂, SO₂Br₂, se pueden transformar en los derivados de halógeno de fórmula

30.

406004

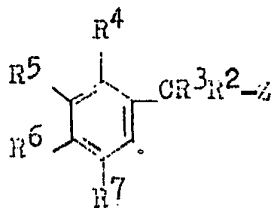


XIV ($R^{10} = R^{11} = Z$) o con haluros de ácido sulfónico, tales como CH_3SO_2Cl , $p-CH_3-C_6H_4-SO_2Cl$, $\alpha-C_{10}H_7DO_2Cl$ ó $\beta-C_{10}H_7SO_2Cl$ por ejemplo, en los correspondientes ésteres de ácido sulfónico de fórmula XIV ($R^{10} = R^{11} = OH$ esterizado).

5. De todos estos compuestos de fórmula XIV ($R^{10} = R^{11} = Z$ ó OH esterizado) se obtienen, por ejemplo, con cianuros alcalinos, tales como KCN , los glutardinitrilos correspondientemente sustituidos. De estos se pueden obtener entonces, por saponificación y acidificación, los compuestos de partida de fórmula II ($R^1 = R^2 = R^3 = H$).

10. Los compuestos de fórmula XIV se obtienen también en forma en si conocida por reacciones de los compuestos de fórmula XV con malonatos, preferentemente en presencia de alcoholatos alcalinos y reducción de los diésteres obtenidos con hidruros de metal complejos, tal como $LiAlH_4$ y ulterior elaboración de los compuestos obtenidos de fórmula XIV ($R^{10} = R^{11} = OH$) como arriba indicado.

15. Los compuestos de fórmula general III se obtienen según métodos descritos en la literatura, por ejemplo por reacción de haluros de bencilo de fórmula general XV



XV

20. en la que R^2 a R^7 y Z tienen el significado arriba indicado, con magnesio metálico, preferentemente virutas de magnesio, especialmente en presencia de disolventes orgánicos anhidro, donde se disuelve el compuesto de Grignard formado de fórmula III ($Y = MgZ$). Se trabaja en general bajo las condiciones de

25. 30.

406004



reacción usuales para las reacciones de Grignard, arriba indicadas, descritas en la literatura con más detalle.

5. Si en los compuestos de fórmula III se trata de los correspondientes compuestos de bencilitio, entonces estos se obtienen preferentemente de los correspondientes haluros bencílicos de fórmula XV por reacción con un compuesto orgánico de litio, tal como butilitio o fenilitio, preferentemente en un disolvente inerte, tal como un hidrocarburo alifático o cicloalifático, por ejemplo, hexano, heptano, isooctano, ciclohexano o éter de petróleo o un éter, tal como dietiléter o tetrahidrofurano. Se trabaja preferentemente bajo una atmósfera de gas inerte, a temperaturas entre -70 y $+110^{\circ}$, preferentemente entre -30 y $+60^{\circ}$.

10. Pero también se pueden emplear otros métodos para la obtención de los compuestos de bencilitio de fórmula III ($Y = Li$). Por ejemplo se puede hacer reaccionar un haluro bencílico de fórmula XV según los métodos descritos en la literatura directamente con litio metálico o transformar, por ejemplo, un compuesto de Grignard de fórmula III ($Y = MgZ$) mediante tratamiento con litio en un compuesto de bencilitio de fórmula III ($Y = Li$).

15. Las piridinas sustituidas de fórmula IV son conocidas o se pueden obtener según métodos en sí conocidos.

20. Los compuestos de fórmula V se obtienen de los compuestos nitro que por lo demás corresponden a la fórmula I, pero que en lugar de R^7 contienen un grupo NO_2 , mediante reducción y diazotación según métodos conocidos, descritos en la literatura.

25. Los compuestos de fórmula VI, se pueden obtener, por ejemplo, de ácidos 5-amino-3-bencil-valeriánicos por disocia-

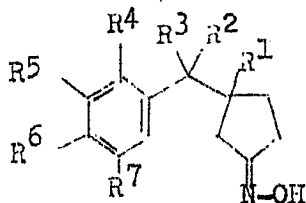
30.

406004



ción de H₂O. Sin embargo, también se obtienen por transposición según Beckmann de las 3-bencil-ciclopentanoximas sustituidas de fórmula XVI

5.



XVI

10.

en la que R¹ a R⁷ tienen el significado arriba indicado, mediante tratamiento con catalizadores ácidos, tales como H₂SO₄, CF₃COOH, BF₃ o ácido polifosfórico.

15.

Los compuestos de fórmula VII se obtienen, por ejemplo, de los compuestos de fórmula IX (R⁹ = CN) mediante adición según Michael de malonatos, cuidadosa saponificación de los grupos éster, acidificación y descarboxilación en forma en si conocida.

20.

La obtención de los compuestos de fórmula general I a partir de los compuestos de fórmula general II se logra según procedimientos en si conocidos. Así se pueden transformar por ejemplo, los ácidos dicarboxílicos de fórmula II (X¹ = X² = OH) por tratamiento con amoniaco en sus sales amónicas, que mediante calentamiento bajo disociación de agua y amoniaco se pueden transformar en las imidas de fórmula I. Se trabaja preferentemente sin disolventes a temperaturas entre +150 y

25.

+350°. También se puede partir de semi-amidas de fórmula II (X¹ = OH, X² = NH₂) y transformar éstas por calentamiento en las imidas de fórmula I. Además, es posible hacer reaccionar los dihaluros de fórmula II (X¹ = X² = Cl ó Br) por reacción con NH₃, preferentemente en solución, bien directamente a las

30.

imidas de fórmula I o primeramente transformar las en las dia-

406004



midas de fórmula II ($X^1 = X^2 \cdot \text{HN}_2$) y éstas transformarlas por ulterior calentamiento en las imidas de fórmula I.

- Especialmente ventajoso es partir de los anhídridos de fórmula II ($X^1 + X^2 = \text{O}$) y hacer reaccionar estos con amoniaco o compuestos cededores de amoniaco, por ejemplo $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$.
5. Preferentemente se calientan aquí los anhídridos de fórmula II con solución acuosa de amoniaco, se separa el agua por destilación y se sigue calentando hasta que haya terminado el desarrollo de gas y no destile nada más. Empleando por ejemplo $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ como agente suministrador de amoniaco, entonces se calientan en la mayoría de los casos mezclas del anhídrido con carbonato amónico hasta que la mezcla de reacción haya fundido totalmente y haya terminado el desarrollo de NH_2 o bien CO_2 .
10. En forma correspondiente a los anhídridos glutáricos de fórmula II ($X^1 + X^2 = \text{O}$) se pueden emplear también los anhídridos mixtos de fórmula II ($X^1 = X^2 = \text{OCOR}^8$) para la obtención de las glutarimidias de fórmula I; asimismo se pueden hacer reaccionar los ésteres de fórmula II ($X^1 = X^2 = \text{OR}^8$) con amoniaco o medios cededores de amoniaco a las imidas de fórmula I.
15. Además, como compuestos de partida de fórmula II se pueden hacer reaccionar, según alguno de los métodos arriba descritos, también aquellos compuestos a las imidas de fórmula I en los cuales los restos X^1 y X^2 son diferentes. La reacción de un compuesto de fórmula general III con un compuesto de fórmula general IV se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico inerte, especialmente un éter, tal como dietiléter, di-n-butiléter, tetrahidrofurano o dioxano, o en mezclas de estos éteres. Preferentemente se agrega una solución del compuesto Grignard de fórmula general III a tem-
- 20.
- 25.
- 30.



406004

5. temperaturas entre -70 y $+60^{\circ}$, especialmente entre -10 y $+35^{\circ}$ a una solución del derivado de piridina de fórmula IV. Terminada la reacción - los tiempos de reacción ascienden entre 15 minutos y 24 horas - se descompone el compuesto organometálico en exceso según forma conocida, por ejemplo, con solución acuosa de NH_4Cl , y se elabora según métodos conocidos.

10. De los compuestos de fórmula V se pueden obtener los compuestos de fórmula I según el conocido método de "ebullición" mediante calentamiento en soluciones acuosas, preferentemente ácido sulfúricas, a temperaturas entre, por ejemplo, 100 y 160° . En caso dado se agregan sulfatos inorgánicos, tales como Na_2SO_4 .

15. Los compuestos de fórmula VI suministran, al ser tratados con medios oxidantes, asimismo el compuesto de fórmula I. Preferentemente se emplean hidroperóxidos inorgánicos, alifáticos o aromáticos, tales como H_2O_2 ó RuO_4 ; $\text{tert.-C}_4\text{H}_9\text{OOH}$ o hidroperóxido de cumol; o perácidos inorgánicos u orgánicos, tales como ácido peryódico, $\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$, $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_3\text{H}$ ó $m\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{CO}_3\text{H}$.

20. Ventajosamente se trabaja en presencia de compuestos de metal de transición, por ejemplo, sales de Co-(II) , Mn-(II) ó Mn-(III) , tales como $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ó $\text{Mn-(II)-acetonilacetato}$. Se trabaja en disolventes orgánicos inertes, por ejemplo, hidrocarburos, tales como heptano, benceno, tolueno ó

25. 1,2,3,4-tetrahidronaftalinas, hidrocarburos halogenados, tales como CHCl_3 , CCl_4 , perclorobutadieno o clorobenceno, o ésteres, tales como acetato de etilo. Las temperaturas de reacción se encuentran entre -35 y $+40^{\circ}$, preferentemente entre -10 y $+25^{\circ}$ los tiempos de reacción ascienden de 1 - 24 horas.

30.

406004



Como agente de oxidación se puede emplear, sin embargo, también el oxígeno del aire, preferentemente en presencia de sales de metal de transición, tales como $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$. La reacción se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, en uno de los arriba mencionados.

5.

También se puede emplear $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ como agente de oxidación. En este caso se trabaja ventajosamente en medio acuoso bajo adición de K_2HPO_4 a temperaturas entre 50 y 100°.

10.

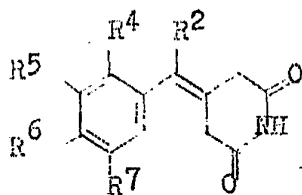
La obtención de un compuesto de fórmula general I, a partir de un compuesto de fórmula VII, se logra preferentemente mediante calentamiento seco, en caso dado también en un disolvente orgánico inerte, a temperaturas entre 90 y 210°, preferentemente 120 a 160°. Como disolventes son adecuados, por ejemplo, los hidrocarburos, tales como tolueno, o-, m-, p-xileno, 1- ó 2-metil-naftalina o difenilo; hidrocarburos halogenados, tales como clorobenceno, o-diclorobenceno, bromobenceno o hexaclorobutadieno; éteres, tal como difeniléter; o mezclas de estos disolventes.

15.

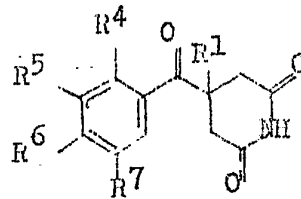
20.

En los compuestos, que por lo demás corresponden a la fórmula I, pero que en lugar de átomos de hidrógeno llevan restos reducibles y/o sustituibles por átomos de hidrógeno, se trata especialmente de compuestos de fórmulas Ig y Ih.

25.



Ig



Ih

30.

La hidrogenación de los enlaces dobles en estos com-

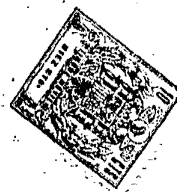


- puestos se logra según los métodos arriba descritos. La transformación del grupo carbonilo en un grupo metileno se puede efectuar directamente por intercambio del oxígeno del carbonilo por hidrógeno o, indirectamente, después de transformar el grupo ceto en un derivado funcional. El intercambio directo del oxígeno del carbonilo por hidrógeno se logra por ejemplo, mediante tratamiento con agentes de reducción químicos, tal como zinc/HCl amalgamado (Método según Clemmensen) pero, por ejemplo, también con polvo de zinc en solución ácida o alcalina. Una reducción según Clemmensen se efectúa bajo las condiciones de reacción descritas en la literatura, en la mayoría de los casos como reacción en dos fases.

- Por lo general se disuelve el compuesto carbonilo en un disolvente orgánico que no sea miscible con agua tal como benceno o tolueno y se agrega a una solución acuosa al 20 a 40 % de HCl que contiene el zinc amalgamado. Como la reacción con buenos rendimientos solo se desarrolla cuando el compuesto a reducir se vuelva como mínimo parcialmente soluble en agua, se le puede agregar, como facilitador de la solución, una reducida cantidad de diluyente que sea tanto soluble en agua como también en la fase orgánica, por ejemplo, etanol, ácido acético glacial o dioxano. La mezcla de reacción se hierve entonces y terminada la reacción (unas 4 a 24 horas) se elabora según métodos conocidos.

- También es posible hidrogenar el grupo CO catalíticamente al grupo metileno. Como catalizadores se emplean por ejemplo, cromito de cobre y metales nobles, estos últimos también en forma de catalizadores sobre soporte o catalizadores de óxido. La reacción se efectúa por lo general a temperaturas entre 30 y 280° y presiones entre una atmósfera

406004



y 340 atmósferas.

5. El método más importante para la reducción del grupo carbonilo con ayuda de productos intermedios es el método según Wolff-Kishner, en caso dado en la modificación según Huang-Minlon. El compuesto carbonilo se transforma primeramente con hidrazina o semicarbazida en la correspondiente hidrazona o semicarbazona y ésta se hace reaccionar entonces, mediante calentamiento con bases, preferentemente hidróxidos alcalinos o alcoholatos alcalinos, tales como KOC_2H_5 ; KO-terc. C_4H_9 , preferentemente bajo empleo de un disolvente inerte, por ejemplo, etilenglicol, di- o trietilenglicol, al compuesto metilénico deseado. Es especialmente ventajoso trabajar en sulfóxido dimetílico anhidro como disolvente y con terc. butilato de potasio sublimado: la reacción se desarrolla entonces a temperatura ambiente con gran rendimiento.
- 10.
- 15.

20. En un compuesto obtenido de fórmula I se puede transformar uno de los restos R^1 a R^7 en otro de los restos R^1 a R^7 . Así se puede introducir, por ejemplo, en el anillo bencénico un átomo de halógeno, preferentemente cloro bromo, o un grupo NO_2 cuando como mínimo uno de los restos R^4 a R^6 es igual a H. La introducción de estos restos se logra según métodos conocidos por sustitución electrófila, especialmente por halogenación o nitración, preferentemente en presencia de un ácido Lewis como catalizador y bajo empleo de un disolvente inerte, por ejemplo, cloroformo, tetraclorocarbono, sulfuro de carbono o ácido acético glacial a temperaturas que se encuentran preferentemente entre 0° y el punto de ebullición del disolvente. Pero también se puede, por ejemplo, un grupo nitro así introducido, transformar por reducción en un grupo amino, que, a su vez, según métodos conocidos, se pue-
- 25.
- 30.



406004

- de o bien alquilar, acilar o transformar en un grupo diazoico. El grupo diazoico se puede, a su vez, transformar según métodos conocidos en un grupo OH, por ejemplo, hirviendo con agua; o un átomo de halógeno (Cl ó Br, por ejemplo, según el método de Sandmeyer; F según el método Schiemann por transformación en el tetrafluorborato diazoico y ulterior descomposición seca de esta sal). Pero también es posible transformar un grupo OH, así obtenido, mediante tratamiento con un medio alquilante o acilante según métodos conocidos en un grupo O-alquilo o un grupo O-acilo.

5. Para las reacciones de alquilación se pueden emplear todos los agentes de alquilación usuales, por ejemplo, haluros alquílicos, preferentemente los bromuros o yoduros alquílicos, los sulfatos alquílicos o sulfonatos alquílicos, preferentemente los ésteres alquílicos de ácido metano-, etano-, 2-hidroxietano-, p-tolueno-1-naftil- ó 2-naftilsulfónico.

10. Los agentes de alquilación se pueden emplear en proporciones cuantitativas estequiométricas. Más conveniente es, sin embargo, emplear el agente de alquilación en exceso. La alquilación se puede efectuar en presencia de catalizadores. En caso de emplearse haluros o sulfonatos como agentes de alquilación se recomienda la adición de una base, por ejemplo, de alcali, tal como hidróxido sódico o potásico, carbonato sódico o potásico, o la adición de una amina, tal como piridina, colidina o tristilamina, que también puede servir como disolvente. Como base puede servir también un alcoholato de metal alcalino, por ejemplo metilato de sodio o potasio, etilato de sodio o potasio, isopropilato de sodio o potasio, terc.butilato de sodio o potasio, empleándose como disolvente adicional convenientemente el alcohol correspondiente, tal co-

406004



mo metanol, etanol isopropanol ó terc.butanol.

5. También se pueden emplear otros disolventes que sean inertes con respecto al catalizador en cada caso, por ejemplo, hidrocarburos, tales como benceno, tolueno o xileno ó especialmente al agregar carbonato potásico - cetonas, tales como acetona. Las temperaturas de reacción para la eteración se encuentran preferentemente entre 0° y el punto de ebullición del disolvente empleado, especialmente entre 20 y 160°. Los tiempos de reacción dependen esencialmente de la clase del agente de eteración y de la temperatura de reacción seleccionada; se encuentran por lo general entre 15 minutos y 48 horas. Las acilaciones se pueden efectuar según métodos conocidos descritos en la literatura. Preferentemente se emplean los ácidos carboxílicos arriba mencionados, sus haluros, anhídridos o derivados tiólicos, así como cetenos.
- 10.
- 15.

También se pueden emplear métodos de re-acilación.

- Los compuestos de fórmula I con $R^2 = R^3 = H$ se pueden transformar mediante tratamiento con N-bromosuccinimida en un disolvente inerte, por ejemplo, un hidrocarburo, tal como hexano, ciclohexano o benceno, un hidrocarburo halogenado, tal como $CHCl_3$, CCl_4 , CH_2Cl-CH_2Cl , hexaclorobutadieno, clorobenceno o bromobenceno y en caso dado bajo radiación simultánea con luz de onda corta, en compuestos que, por lo demás, corresponden a la fórmula I pero en los cuales $R^2 = Br$.
- 20.
25. Mediante tratamiento, por ejemplo, con Mg en éter y reacción del compuesto organo-metálico obtenido con un aldehído, que contiene hasta 6 átomos de carbono, deshidratación e hidrogenación se pueden preparar los compuestos de fórmula I con $R^2 =$ alquilo con hasta 6 átomos de carbono. Las glutarimidias sustituidas de fórmula I, que por ejemplo, se han obtenido según
- 30.

406004



uno de los procedimientos anteriormente descritos, se puedan emplear según métodos en si conocidos para la síntesis de tetraciclinas, empleándose preferentemente primero los aldehídos de fórmula VIII (T = CHO) como productos intermedios.

5. Ejemplo 1

Se disuelven 28,2 g de ácido 4-(2,5-dimetoxi-bencil)-glutárico (p.f. 102-103°; obtenible por ejemplo, de hidroquinona-dimetiléter por reacción con anhídrido succínico en presencia de AlCl₃, condensación del ácido 4-(2,5-dimetoxi-fenil)-4-oxobutírico obtenido [p.f. 103-105°] con ácido glicílico y reducción del ácido 3-(2,5-dimetil-benzoil)-glutácónico [p.f. 163-166°] así obtenido) bajo enfriamiento en 60 cc de solución acuosa, concentrada, de NH₃, la solución de la sal diazoica formada intermediariamente se calienta y todas las partes volátiles de la mezcla de reacción se separan por destilación.

10. Después de 60 minutos ha subido la temperatura a 160°, la mezcla de reacción se mantiene aún durante otros 30 minutos entre 160 y 170°, después de enfriar se desmenuza, se lava varias veces con H₂O y se seca. Se obtiene la 3-(2,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida, p.f. 111-113° (en metanol).

15. Ejemplo 2

Se calientan 56,4 g de monoamida de ácido 3-(2,5-dimetoxi-bencil)-glutárico (p.f. 118-119°) (obtenible de ácido 3-(2,5-dimetoxi-bencil)-glutárico por reacción con la cantidad calculada de SOCl₂, reacción del monocloruro de ácido obtenido con una solución acuosa de NH₃ y liberación del producto de partida de la sal amónica obtenida) durante 90 minutos bajo NH₃ a 150 a 160°, el producto de reacción se desmenuza después de enfriar, se lava con agua, se seca y se obtiene

30. la 3-(2,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida, p.f. 111-113° (en



406004

metanol).

Ejemplo 3

5. Una solución de cloruro de 2,5-dimetoxi-bencil-magnesio, obtenida de 187 g de cloruro de 2,5-dimetoxibencilo y 24,3 g de virutas de magnesio en 1000 cc de tetrahidrofurano anhidro a 25-30° se agrega a una solución de 133 g de 2,6-dicloropiridina en 1000 cc de tetrahidrofurano anhidro, se agita aún durante 1 hora, la mezcla de reacción se vierte en una solución enfriada con hielo de 200 g de NH₄Cl en 10 litros
10. de agua, se extrae con cloroformo, el disolvente se separa por destilación, el residuo se disuelve en 1000 cc de éter, se enfría con agua de hielo, los cristales se separan por succión y se secan. Se obtiene la 3-(2,5-dimetoxibencil)-glutárida; p.f. 111-113 (en metanol).
15. En forma análoga se obtiene de
- Cloruro de 3-metoxi-bencil-magnesio,
Cloruro de 3,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
Cloruro 2-fluor-5-metoxi-bencil-magnesio,
Cloruro de 2-cloro-5-metoxi-bencil-magnesio,
20. Cloruro de 2-bromo-5-metoxi-bencil-magnesio,
Cloruro de 5-metoxi-2-metil-bencil-magnesio,
Cloruro de 3-metoxi-4-metil-bencil-magnesio,
Cloruro de 4-bromo-2,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
Cloruro de 2-cloro-5-metoxi-4-metil-bencil-magnesio,
25. Cloruro de 4-naftilmetil-magnesio,
Cloruro de 3,4,5-trimetoxi-bencil-magnesio,
Cloruro de 2,3,5-trimetoxi-bencil-magnesio,
Cloruro de 3,5-diatoxi-bencil-magnesio,
Cloruro de 3,5-di-n-propoxi-bencil-magnesio,
30. Cloruro de 3,5-di-n-butoxi-bencil-magnesio,

406004



- Cloruro de 3,5-di-n-pentoxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 3,5-di-n-hexoxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 3,5-di-n-benciloxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 3-benziloxi-5-metoxi-bencil-magnesio,
- 5. Cloruro de 2-fluor-5-atoxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 2-fluor-5-n-hexoxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 2-fluor-5-benziloxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 2-cloro-5-atoxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 2-cloro-5-n-hexoxi-bencil-magnesio,
- 10. Cloruro de 2-cloro-5-benziloxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 2-bromo-5-atoxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 2-bromo-5-hexoxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 2-bromo-5-benziloxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 5-metoxi-2-atil-bencil-magnesio,
- 15. Cloruro de 5-metoxi-2-n-propil-bencil-magnesio,
- Cloruro de 5-metoxi-2-isopropil-bencil-magnesio,
- Cloruro de 5-metoxi-2-n-butil-bencil-magnesio,
- Cloruro de 5-metoxi-2-isobutil-bencil-magnesio,
- Cloruro de 5-metoxi-2-sec.-butil-bencil-magnesio,
- 20. Cloruro de 5-metoxi-2-terc.-butil-bencil-magnesio,
- Cloruro de 5-metoxi-2-vinil-bencil-magnesio,
- Cloruro de 5-metoxi-2-atinil-bencil-magnesio,
- Cloruro de 5-metoxi-2-allil-bencil-magnesio,
- Cloruro de 5-metoxi-2-trifluormetil-bencil-magnesio,
- 25. Cloruro de 5-metoxi-2-dimetilamino-bencil-magnesio,
- Cloruro de 5-metoxi-2-diatilamino-bencil-magnesio,
- Cloruro de 3-fluor-2,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 3-cloro-2,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 3-bromo-2,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
- 30. Cloruro de 3-metil-2,5-dimetoxi-bencil-magnesio,

406004



- Cloruro de 3-etil-2,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 3-n-propil-2,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 3-n-hexil-2,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 3-vinil-2,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 3-etinil-2,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
5. Cloruro de 3-alil-2,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 3-triluormetil-2,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 3-dimetilamino-2,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 3-dietilamino-2,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 4-fluor-2,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
10. Cloruro de 4-cloro-2,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 4-metil-2,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 4-etil-2,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 4-n-propil-2,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 4-n-hexil-2,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
15. Cloruro de 4-vinil-2,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 4-etinil-2,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 4-alil-2,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 4-dimetilamino-2,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 4-dietilamino-2,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
20. Cloruro de 2-fluor-3,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 2-cloro-3,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 2-bromo-3,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 2-metil-3,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 2-etil-3,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
25. Cloruro de 2-n-propil-3,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 2-n-hexil-3,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 2-vinil-3,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
- Cloruro de 2-etinil-3,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
30. Cloruro de 2-trifluormetil-3,5-dimetoxi-bencil-magnesio,



406004

Cloruro de 2-dimetilamino-3,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
Cloruro de 2-dietilamino-3,5-dimetoxi-bencil-magnesio,
por reacción con 2,6-dicloropiridina la

- 3-(3-metoxibencil)-glutarimida, p.f. = 144-146^o;
- 5. 3-(3,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida, p.f. = 130-131^o;
- 3-(2-fluor-5-metoxi-bencil)-glutarimida;
- 3-(2-cloro-5-metoxi-bencil)-glutarimida, p.f. = 140-142^o;
- 3-(2-bromo-5-metoxi-bencil)-glutarimida, p.f. = 129-31^o;
- 3-(5-metoxi-2-metil-bencil)-glutarimida, p.f. = 126-128^o;
- 10. 3-(3-metoxi-4-metil-bencil)-glutarimida, p.f. 170-171^o1;
- 3-(4-bromo-2,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida, p.f. = 163-164^o;
- 3-(2-cloro-5-metoxi-4-metil-bencil)-glutarimida, p.f. = 137-139^o
- 3-(~~e~~-naftilmetil)-glutarimida, p.f. = 207-208^o;
- 3-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 15. 3-(2,3,5-trimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(3,5-diatoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(3,5-di-n-propoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(3,5-di-n-butoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(3,5-di-n-pentoxi-bencil)-glutarimida,
- 20. 3-(3,5-di-n-hexoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(3,5-di-benziloxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(3-benziloxi-5-metoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(2-fluor-5-etoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(2-fluor-5-n-hexoxi-bencil)-glutarimida,
- 25. 3-(2-fluor-5-benziloxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(2-cloro-5-etoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(2-cloro-5-n-hexoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(2-cloro-5-benziloxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(2-bromo-5-etoxi-bencil)-glutarimida,
- 30. 3-(2-bromo-5-hexoxi-bencil)-glutarimida,

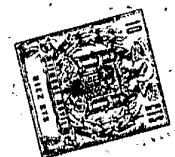


- 3-(2-bromo-5-benziloxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(5-metoxi-2-etil-bencil)-glutarimida,
- 3-(5-metoxi-2-n-propil-bencil)-glutarimida,
- 3-(5-metoxi-2-isopropil-bencil)-glutarimida,
- 5. 3-(5-metoxi-2-n-butyl-bencil)-glutarimida,
- 3-(5-metoxi-2-isobutil-bencil)-glutarimida,
- 3-(5-metoxi-2-sec.-butyl-bencil)-glutarimida,
- 3-(5-metoxi-2-terc.-butyl-bencil)-glutarimida,
- 3-(5-metoxi-2-vinil-bencil)-glutarimida,
- 10. 3-(5-metoxi-2-etinil-bencil)-glutarimida,
- 3-(5-metoxi-2-alil-bencil)-glutarimida,
- 3-(5-metoxi-2-trifluormetil-bencil)-glutarimida,
- 3-(5-metoxi-2-dimetilamino-bencil)-glutarimida,
- 3-(5-metoxi-2-dietilamino-bencil)-glutarimida,
- 15. 3-(3-fluor-2,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(3-cloro-2,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(3-bromo-2,5-dimetil-bencil)-glutarimida,
- 3-(3-metil-2,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(3-etil-2,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 20. 3-(3-n-propil-2,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(3-n-hexil-2,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(3-vinil-2,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(3-etinil-2,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(3-alil-2,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 25. 3-(3-trifluormetil-2,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(3-dimetilamino-2,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(3-dietilamino-2,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(4-fluor-2,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(4-cloro-2,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 30. 3-(4-metil-2,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,

406004



- 3-(4-etil-2,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(4-n-propil-2,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(4-n-hexil-2,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(4-vinil-2,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(4-etinil-2,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 5. 3-(4-alil-2,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(4-dimetilamino-2,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(4-dietilamino-2,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(2-fluor-3,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(2-cloro-3,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 10. 3-(2-bromo-3,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(2-metil-3,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(2-etil-3,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(2-n-propil-3,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(2-n-hexil-3,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 15. 3-(2-vinil-3,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(2-etinil-3,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(2-trifluormetil-3,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(2-dimetilamino-3,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 3-(2-dietilamino-3,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida,
- 20. por reacción con 2,6-dicloro-4-metil-piridina la
- 3-(3-metoxi-bencil)-3-metil-glutarimida, p.f. = 110°,
- 3-(3,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida, p.f. = 124°,
- 3-(2-fluor-5-metoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(2-cloro-5-metoxi-bencil)-3-metil-glutarimida, p.f. = 126-127°
- 25. 3-(2-bromo-5-metoxi-bencil)-3-metil-glutarimida, p.f. = 137-138°
- 3-(5-metoxi-2-metil-bencil)-3-metil-glutarimida, p.f. = 126-127°
- 3-(3-metoxi-4-metil-bencil)-3-metil-glutarimida, p.f. = 142-143°
- 3-(4-bromo-2,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(2-cloro-5-metoxi-4-metil-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 30. 3-(α-naftilmetil-bencil)-3-metil-glutarimida,



406004

- 3-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(2,3,5-trimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(3,5-dietoksi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(3,5-di-n-propoksi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(3,5-di-n-butoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 5. 3-(3,5-di-n-pentoksi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(3,5-di-n-hexoksi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(3,5-di-benciloksi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(3-benciloksi-5-metoksi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(5-fluor-5-etoksi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 10. 3-(2-fluor-5-n-hexoksi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(2-fluor-5-benciloksi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(2-cloro-5-etoksi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(2-cloro-5-n-hexoksi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(2-cloro-5-benciloksi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 15. 3-(2-bromo-5-etoksi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(2-bromo-5-hexoksi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(2-bromo-5-benciloksi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(5-metoksi-2-etil-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(5-metoksi-2-n-propil-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 20. 3-(5-metoksi-2-isopropil-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(5-metoksi-2-n-butil-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(5-metoksi-2-isobutil-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(5-metoksi-2-sec.-butil-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(5-metoksi-2-terc.-butil-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 25. 3-(5-metoksi-2-vinil-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(5-metoksi-2-etinil-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(5-metoksi-2-alil-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(5-metoksi-2-trifluormetil-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(5-metoksi-2-dimetilamino-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 30. 3-(5-metoksi-2-dietilamino-bencil)-3-metil-glutarimida,

406004



- 3-(3-fluor-2,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(3-cloro-2,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(3-bromo-2,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(3-metil-2,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 5. 3-(3-etil-2,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(3-n-propil-2,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(3-n-hexil-2,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(3-vinil-2,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(3-etinil-2,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 10. 3-(3-alil-2,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(3-trifluormetil-2,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(3-dimetilamino-2,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(3-dietilamino-2,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(4-fluor-2,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 15. 3-(4-cloro-2,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(4-metil-2,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(4-etil-2,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(4-n-propil-2,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(4-n-hexil-2,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 20. 3-(4-vinil-2,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(4-etinil-2,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(4-alil-2,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(4-dimetilamino-2,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(4-dietilamino-2,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 25. 3-(2-fluor-3,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(2-cloro-3,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(2-bromo-3,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(2-metil-3,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 3-(2-etil-3,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
- 30. 3-(2-n-propil-3,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,

**POOR
QUALITY**

406004



- 3-(2-n-hexil-3,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
3-(2-vinil-3,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
3-(2-etinil-3,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
3-(2-trifluormetil-3,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
5. 3-(2-dimetilamino-3,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,
3-(2-dietilamino-3,5-dimetoxi-bencil)-3-metil-glutarimida,

En lugar de tetrahidrofurano se puede emplear también dietiléter, di-n-butil-éter o dioxano, como disolvente.

Ejemplo 4

10. a) Una solución de cloruro de 3-metoxibencil-magnesio, obtenida de 15,7 g de cloruro de 3-metoxibencilo y 2,4 g de magnesio en 100 cc de dietiléter seco a 0° bajo nitrógeno, se agrega a 14,1 g de 2-etoxi-6-cloro-piridina, disuelta en 100 cc de tetrahidrofurano seco, se agita durante 30 minutos,
15. se agregan 100 cc de una solución acuosa, saturada, de NH_4Cl , los cristales se separan por succión, se lava con éter y H_2O y se seca en vacío. Se obtiene la 3-(3-metoxi-bencil)-glutarimida, p.f. 144-146°.
20. b) Se agitan 2,3 g de 3-(3-metoxi-bencil)-glutarimida, disueltos en 100 cc de ácido acético glacial, durante 45 minutos a 30° con 10 cc de NH_3 concentrado, se vierte en agua, el precipitado se separa por succión, se lava con agua y éter, se seca y se obtiene la 3-(5-metoxi-2-nitro-bencil)-glutarimida p.f. 190-192°.
25. c) Se disuelven 1,3 g de 3-(5-metoxi-2-nitro-bencil)-glutarimida en 100 cc de metanol, se hidrogena después de agregar 0,4 g de catalizador de Pd-C (al 5 %) a 1,4 atmósferas hasta la recepción de 3 moles de H, se filtra, el metanol se separa por destilación, el residuo se purifica cromatográficamente (gel de sílice/ CHCl_3) y se obtiene la 3-(2-amino-5-metoxi-bencil)-glutarimida.
30.

406004

5. d) Se disuelven 0,62 g de 3-(2-amino-5-metoxi-bencil)-glutarimida a 0° en 10 cc de HBr acuoso concentrado, se mezcla con 0,17 g de NaNO₂ en 5 cc de H₂O, la solución de la sal diazoica se vierte a una solución hirviendo de 0,14 g de Cu₂Br₂ en 30 cc de HBr concentrado, se sigue hirviendo durante otros 30 minutos, se vierte en 500 cc de agua de hielo, se extrae con CHCl₃, se seca, el disolvente se separa por destilación y se obtiene la 3-(2-bromo-5-metoxi-bencil)-glutarimida, p.f. 129-131° (en metanol).
10. e) A una mezcla hirviendo de 5 cc de HCOOG al 98 % y 0,6 g de paraformaldehído se agregan 0,62 g de 3-(2-amino-5-metoxi-bencil)-glutarimida, después de enfriar se vierte en 100 cc de agua de hielo, con solución acuosa concentrada de Na₂CO₃ se pone alcalino, se extrae con cloroformo, el disolvente se separa por destilación y después de purificación cromatográfica (gel de sílice/CHCl₃) se obtiene la 3-(2-dimetilamino-5-metoxi-bencil)-glutarimida.
15. f) A temperatura ambiente se agregan a 4,7 g de 3-(3-metoxi-bencil)-glutarimida, disuelta en 50 cc de CCl₄, lentamente 3,2 g de Br₂ disueltos en 20 cc de CCl₄, se agita durante 1 hora, el disolvente se separa por destilación y se obtiene la 3-(2-bromo-5-metoxi-bencil)-glutarimida, p.f. 129-131°.
20. g) A 1,2 g de 3-(2-amino-5-metoxi-bencil)-glutarimida, disueltos en 20 cc de HCl acuoso concentrado se agregan, a 0°, 0,34 g de NaNO₂, disueltos en 10 cc de H₂O, se vierte en la solución de sal diazoica rápidamente 5 g de una solución acuosa al 40 % de HBF₄ enfriada con hielo, se agita aún durante 30 minutos, se filtra, se lava con H₂O, metanol y éter, se seca durante la noche al aire y el tetrafluorborato diazoico se
25. calienta en un matraz seco hasta que se haya descompuesto
30. totalmente. El residuo se lava con agua y se seca. Se obtiene

40600



ne la 3-(2-fluor-5-metoxi-bencil)-glutarimida.

h) A 0,62 g de 3-(2-amino-5-metoxi-bencil)-glutarimida, disueltos en 20 cc de HCl acuoso concentrado, se agregan a 0,017 g de NaNO_2 disueltos en 5 cc de H_2O y la solución de sal diazoica se mezcla con 0,68 g de HgCl_2 , disueltos en 20 cc de H_2O .

5. El precipitado se filtra, se seca al aire y se descompone térmicamente en un matraz redondo. La mezcla de reacción se extrae con CHCl_3 , se seca sobre MgSO_4 , el disolvente se separa por destilación y se obtiene la 3-(2-cloro-5-metoxi-bencil)-glutarimida, p.f. 140-142°.

10. Ejemplo 5

Análogo al ejemplo 3 se obtiene de cloruro de 2,5-dimetoxi-bencil-magnesio y 2,6-dicloro-4-metil-piridina la 3-(2,5-dimetoxi-bencil)-3-etilglutarimida; p.f. 117°;

15. de cloruro de bencil-magnesio y 2,6-dicloro-4-metil-piridina la 3-bencil-3-metil-glutarimida, p.f. 119°;

de cloruro de 2-bromo-5-metoxi-4-metil-bencil-magnesio y 2,6-dicloro-4-metil-piridina la 3-(2-bromo-5-metoxi-4-metil-bencil)-3-metil-glutarimida, p.f. 136 - 137°;

20. de cloruro de 2,5-dimetoxi-bencil-magnesio, cloruro de 3,5-dimetoxi-bencil-magnesio, y cloruro de 2-cloro-5-metoxi-bencil-magnesio por reacción con 2,6-dicloro-4-etil-piridina la 3-(2,5-dimetoxi-bencil)-3-etil-glutarimida, la 3-(3,5-dimetoxi-bencil)-3-etil-glutarimida, la 3-(2-cloro-5-metoxi-bencil)-3-etil-glutarimida;

25. por reacción con 2,6-dicloro-4-n-propil-piridina la 3-(2,5-dimetoxi-bencil)-3-n-propil-glutarimida, la 3-(3,5-dimetoxi-bencil)-3-n-propil-glutarimida, la 3-(2-cloro-5-metoxi-bencil)-3-n-propil-glutarimida, p.f. 148-149°,

30. por reacción con 2,6-dicloro-4-n-butil-piridina la 3-(2,5-dimetoxi-bencil)-3-n-butil-glutarimida, la 3-(3,5-dimetoxi-bencil)-3-n-butil-glutarimida, la 3-(2-cloro-5-metoxi-bencil)-3-

406004



n-butyl-glutarimida;

por reacción con 2,6-dicloro-4-n-pentil-piridina la 3-(2,5-dimetoxi-bencil)-3-n-pentil-glutarimida, la 3-(3,5-dimetoxi-bencil)-3-n-pentil-glutarimida, la 3-(2-cloro-5-metoxi-bencil)-3-n-pentil-glutarimida;

5.

por reacción con 2,6-dicloro-4-n-hexil-piridina la 3-(2,5-dimetoxi-bencil)-3-n-hexil-glutarimida, la 3-(3,5-dimetoxi-bencil)-3-n-hexil-glutarimida, la 3-(2-cloro-5-metoxi-bencil)-3-n-hexil-glutarimida.

10.

Ejemplo 6

Análogo al ejemplo 3 se obtiene de

Cloruro de 1-(3-metoxi-penil)-etil-(1)-magnesio,

Cloruro de 1-(2-cloro-5-metoxi-penil)-etil-(1)-magnesio,

Cloruro de 1-(2-bromo-5-metoxi-penil)-etil-(1)-magnesio,

15.

Cloruro de 1-(2,5-dimetoxi-penil)-etil-(1)-magnesio,

Cloruro de 1-(3-metoxi-penil)-propil-(1)-magnesio,

Cloruro de 1-(2-cloro-5-metoxi-penil)-propil-(1)-magnesio,

Cloruro de 1-(2-bromo-5-metoxi-penil)-propil-(1)-magnesio,

Cloruro de 1-(2,5-dimetoxi-penil)-propil-(1)-magnesio,

20.

Cloruro de 1-(3-metoxi-penil)-butil-(1)-magnesio,

Cloruro de 1-(2-cloro-5-metoxi-penil)-butil-(1)-magnesio,

Cloruro de 1-(2-bromo-5-metoxi-penil)-butil-(1)-magnesio,

Cloruro de 1-(2,5-dimetoxi-penil)-butil-(1)-magnesio,

Cloruro de 1-(3-metoxi-penil)-pentil-(1)-magnesio,

25.

Cloruro de 1-(2-cloro-5-metoxi-penil)-pentil-(1)-magnesio,

Cloruro de 1-(2-bromo-5-metoxi-penil)-pentil-(1)-magnesio,

Cloruro de 1-(2,5-dimetoxi-penil)-pentil-(1)-magnesio,

Cloruro de 1-(3-metoxi-penil)-hexil-(1)-magnesio,

Cloruro de 1-(2-cloro-5-metoxi-penil)-hexil-(1)-magnesio,

30.

Cloruro de 1-(2-bromo-5-metoxi-penil)-hexil-(1)-magnesio,

**POOR
QUALITY**

406004



- Cloruro de 1-(2,5-dimetoxi-penil)-hexil-(1)-magnesio,
por reacción con 2,6-dicloropiridina, la
- 3- Δ 1-(3-metoxi-penil)-etil-(1) Δ 7-glutarimida, p.f. = 139-140°,
3- Δ 1-(2-cloro-5-metoxi-penil)-etil-(1) Δ 7-glutarimida, p.f.
140-142°,
5. 3- Δ 1-(2-bromo-5-metoxi-penil)-etil-(1) Δ 7-glutarimida, p.f.
123-125°,
3- Δ 1-(2,5-dimetoxi-penil)-etil-(1) Δ 7-glutarimida,
3- Δ 1-(3-metoxi-penil)-propil-(1) Δ 7-glutarimida,
3- Δ 1-(2-cloro-5-metoxi-penil)-propil-(1) Δ 7-glutarimida,
10. 3- Δ 1-(2-bromo-5-metoxi-penil)-propil-(1) Δ 7-glutarimida,
3- Δ 1-(2,5-dimetoxi-penil)-propil-(1) Δ 7-glutarimida,
3- Δ 1-(3-metoxi-penil)-butil-(1) Δ 7-glutarimida,
3- Δ 1-(2-cloro-5-metoxi-penil)-butil-(1) Δ 7-glutarimida,
3- Δ 1-(2-bromo-5-metoxi-penil)-butil-(1) Δ 7-glutarimida,
15. 3- Δ 1-(2,5-dimetoxi-penil)-butil-(1) Δ 7-glutarimida,
3- Δ 1-(3-metoxi-penil)-pentil-(1) Δ 7-glutarimida,
3- Δ 1-(2-cloro-5-metoxi-penil)-pentil-(1) Δ 7-glutarimida,
3- Δ 1-(2-bromo-5-metoxi-penil)-pentil-(1) Δ 7-glutarimida,
3- Δ 1-(2,5-dimetoxi-penil)-pentil-(1) Δ 7-glutarimida,
20. 3- Δ 1-(3-metoxi-penil)-hexil-(1) Δ 7-glutarimida,
3- Δ 1-(2-cloro-5-metoxi-penil)-hexil-(1) Δ 7-glutarimida,
3- Δ 1-(2-bromo-5-metoxi-penil)-hexil-(1) Δ 7-glutarimida,
3- Δ 1-(2,5-dimetoxi-penil)-hexil-(1) Δ 7-glutarimida,
Ejemplo 7
25. a) Análogo al ejemplo 4 b) se obtiene por nitración de 3-(3-
metoxi-bencil)-3-metil-glutarimida y separación cromatográfi-
ca de los isómeros (gel de sílice/CHCl₃) la 3-(2-nitro-3-me-
toxi-bencil)-3-metil-glutarimida, la 3-(2-nitro-5-metoxi-ben-
cil)-3-metil-glutarimida y la 3-(4-nitro-3-metoxi-bencil)-
3-metil-glutarimida, p.f. 154°
30.

406004

y de 3-(2-cloro-5-metoxi-bencil)-3-metil-glutarimida, por nitración, la 3-(2-cloro-5-metoxi-4-nitro-bencil)-3-metil-glutarimida, p.f. 178-179° y la 3-(6-cloro-3-metoxi-2-nitro-bencil)-3-metil-glutarimida, p.f. 195-196°,

5. b) Análogo al ejemplo 4 c) se obtiene de 3-(2-nitro-5-metoxi-bencil)-3-metil-glutarimida, por hidrogenación, la 3-(2-amino-5-metoxi-bencil)-3-metil-glutarimida, p.f. 150-151°.
- c) Análogo al ejemplo 4 d) se obtiene de 3-(2-amino-5-metoxi-bencil)-3-metil-glutarimida, por reacción con NaNO_2 y Cu_2Br_2 ,
10. la 3-(2-bromo-5-metoxi-bencil)-3-metil-glutarimida, p.f. 137-138°.
- d) Análogo al ejemplo 4 e) se obtiene de 3-(2-amino-5-metoxi-bencil)-3-metil-glutarimida, por reacción con paraformaldehído, en HCOOH , la 3-(2-dimetilamino-5-metoxi-bencil)-3-metil-glutarimida.
15. e) Análogo al ejemplo 4 g) se obtiene de 3-(2-amino-5-metoxi-bencil)-3-metil-glutarimida, por reacción con NaNO_2 y HF_4 así como descomposición térmica del fluorborato diazoico, la 3-(2-fluor-5-metoxi-bencil)-glutarimida.
20. f) Análogo al ejemplo 4 h) se obtiene de 3-(2-amino-5-metoxi-bencil)-3-metil-glutarimida, por reacción con NaNO_2 y HgCl_2 así como descomposición térmica del compuesto de mercurio orgánico, la 3-(2-cloro-5-metoxi-bencil)-3-metil-glutarimida, p.f. 127 - 127°.
25. g) Análogo al ejemplo 4 f) se obtiene de 3-(3-metoxi-bencil)-3-metil-glutarimida, por reacción con Br_2 , la 3-(2-bromo-5-metoxi-bencil)-3-metil-glutarimida, p.f. 137 - 138°.

Ejemplo 8

Una solución acuosa de hidrogenosulfato de 3- $\sqrt{2}$,6-dioxo-piperidil-(4)-metil- $\sqrt{7}$ -4-metoxi-benceno-diazoica (obtenida por nitración de 2,3 g de 3-(2-metoxi-bencil)-glutarimida,

30.

POOR
QUALITY

406004



5. hidrogenación de la 3-(2-metoxi-5-nitro-bencil)-glutarimida obtenida con un catalizador de Pd-C (al 5 %) y diazotación de una solución ácido sulfúrica de la 3-(5-amino-2-metoxi-bencil)-glutarimida obtenida con NaNO_2) se agrega a una mezcla calentada a 140° de 50 cc de H_2SO_4 concentrada y 25 cc de H_2O , se mantiene aún durante 30 minutos a 140° , se vierte en 200 cc de agua de hielo, se neutraliza con solución acuosa concentrada de NaHCO_3 , se extrae con éter, se seca, el disolvente se separa por destilación y se obtiene la 3-(2-metoxi-5-hidroxi-bencil)-glutarimida.

10.

Ejemplo 9

15. Se disuelven 2,5 g de 3-(2,5-dimetoxi-bencil)-5-valerolactama (obtenible por tratamiento de anti-3-(2,5-dimetoxi-bencil)-ciclopentanoxima con P_2O_5) en 50 cc de acetato de etilo, se enfría a -10° , se agregan 10 mg de acetilacetato de manganeso-(III) y a -10° se gotea a una solución al 25 % de CO_2COOH en acetato de etilo. Se agita hasta que la mezcla de reacción ya no contenga peróxido, se filtra, el disolvente se separa por destilación y se obtiene la 3-(2,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida, p.f. 111-113°.

20.

Ejemplo 10

25. Se calientan 5,2 g de mononitrilo de ácido 3-(2,5-dimetoxi-bencil)-glutárico [obtenible de 1-ciano-3-(2,5-dimetoxi-fenil-propil-eno) y dietilmalonato, tratamiento con NaOH acuosa al 10 % fría, acidificación y calentamiento] bajo nitrógeno durante 2 horas a $140-150^\circ$, se recristaliza después de enfriar en metanol y se obtiene la 3-(2,5-dimetoxi-bencil)-glutarimida, p.f. 111-113°.

30.

NOTA

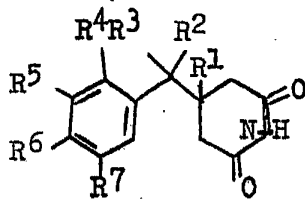
Descrita suficientemente la naturaleza del invento.

406004



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 21 de Agosto de 1971, bajo el número P 21 41 946; 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 IMIDAS DE ACIDO GLUTARICO; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de imidas de ácido glutárico, de fórmula general I



I

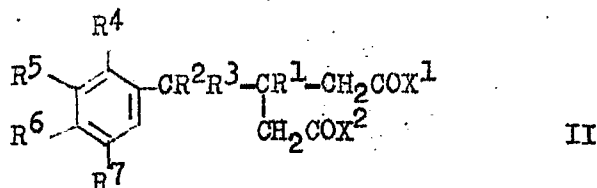
en la que R¹, R² y R³ son iguales o diferentes y significan H, alquilo con hasta 6 átomos de carbono, o alcoxilo con hasta 6 átomos de carbono, R⁴, R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y significan H, halógeno, preferentemente F, Cl, ó Br, OH, NO₂, COOH, COOR⁸, CF₃, en caso dado funcionalmente modificado, alquilo, alquenilo o alquinilo, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, un grupo amino, en caso dado una o dos veces alquilado, con hasta 8 átomos de carbono o acilamino con hasta 7 átomos de carbono, y R⁷ significa alquilo con hasta 6 átomos de carbono, así como las sales y compuestos

Handwritten signature or initials.

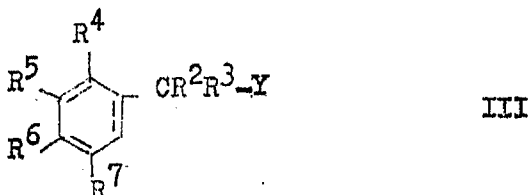
406004



amónico cuaternarios, caracterizado porqué un compuesto de fórmula general II



en la que X^1 y X^2 son iguales o diferentes y significan OH, halógeno, preferentemente Cl ó Br, NH_2 , OR^8 , $OCOR^8$, o juntos O, y R^1 a R^8 tienen los significados arriba indicados, se hace reaccionar con amoniaco o medios cededores de amoniaco y/o medios disociadores de HX^1 o bién disociadores de HX^2 , o porque un compuesto de fórmula general III



en la que Y significa un equivalente de un átomo de metal, preferentemente un átomo de metal alcalino, ó MgZ , y Z significa Cl, Br ó J, y R^2 a R^7 tienen el significado arriba indicado, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general IV

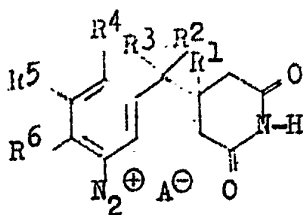


en la que X^3 y X^4 son iguales o diferentes y significan halógeno, preferentemente Cl ó Br, ó OR^8 , y R^1 y R^8 tienen el significado arriba indicado, o porque en un compuesto de

Handwritten signature or initials.

fórmula V

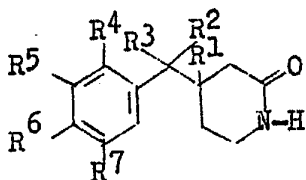
406004



V

5.

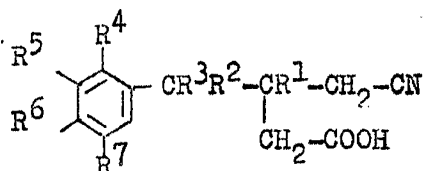
en la que A significa Z ó HSO₄ y R¹ a R⁶ tienen el significado arriba indicado, mediante reacción con un medio acuoso, el grupo diazoico se intercambia por un grupo OH, o porque un compuesto de fórmula general VI



VI

en la que R¹ a R⁷ tienen el significado arriba indicado, se hace reaccionar con un medio oxidante, o porque un compuesto de fórmula VII

20.



VII

en la que R¹ a R⁷ tienen el significado arriba indicado, se hace reaccionar con un medio ciclizante, o porque un compuesto, que por lo demás corresponde a la fórmula I, pero en lugar de átomos de hidrógeno contiene restos reducibles y/o sustituibles por átomos de hidrógeno, tales como átomos de halógeno, preferentemente Cl, Br ó I, carboniloxi o grupos benci-

30.

406004



5, Lo y/o enlaces C-C dobles o triples, se hacen reaccionar con medios reductores, preferentemente cededores de hidrógeno, y porque, en caso dado, en un compuesto obtenido de fórmula I uno de los restos R^1 a R^7 se transforma en otro resto R^1 a R^7 , y porque en caso dado, los compuestos libres de fórmula general I se transforman mediante tratamiento con ácidos o bases en sus sales o de sus sales se liberan mediante tratamiento con bases o ácidos.

10. 2.- Procedimiento para la obtención de imidas de ácido glutárico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de cuarenta y cinco hojas, escritas a máquina por una sola cara.

26 FEB. 1975

Madrid,

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT

BESCHRANKTER HAFTUNG.

J. GOMEZ ACEBO Y BODET

por el Firmado: L. García Fernández