

415603

26 JUN 1957



Int. Cl: C07D

P.- 53.986

OZ 72056 Span

Pr. Sk/Os

MEMORIA DESCRIPTIVA

415603

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

A nombre de DYNAMIT NOBEL AKTIENGESELLSCHAFT

entidad alemana

establecida en Troisdorf Bez. Köln, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS
DE ACIDO PIRIDILAMINOMETILENMALONICO"

(Clase Internacional C07d)

415603



El presente invento concierne a un procedimiento para la preparación de compuestos aminometilénicos heterocíclicos por reacción de aminopiridinas con derivados de ácido malónico y ortoésteres trialcohólicos de ácido fórmico.

5

Es sabido que en la reacción de aminopiridinas con ésteres de ácidos alcoximetilén-malónicos se forman ésteres de ácido piridilaminometilén-malónico con separación de alcohol (véase G. Lappin).

10

En este procedimiento los rendimientos se encuentran en alrededor de 90% [véase Chem. Abst. 66 (1967) 268]. Los ésteres de ácidos alcoximetilén-malónicos necesarios para esta reacción son preparados en este caso en una etapa de procedimiento separada por condensación de ortoésteres de ácido fórmico con compuestos que contienen grupos metilénicos activos, en presencia de catalizadores. En calidad de catalizadores de condensación se citaron en ese caso anhídrido de ácido acético, y en el caso de la utilización de ésteres de ácido malónico, de modo adicional, también cloruro de zinc anhidro [véase Berichte 26, 2729 (1893) y Annalen 279, 16 (1897)].

15

20

De acuerdo con este procedimiento conocido, consecuencia de ello para la preparación de compuestos de ésteres de ácido piridilaminometilén-malónico, son necesarias dos etapas de reacción:

25

24.4.73

415603



1) La preparación de compuestos alcoximetilénicos a partir de ortoésteres de ácido fórmico y derivados de ácido malónico en presencia de catalizadores. Los productos resultantes deben ser en ese caso aislados. Estos se realiza usualmente mediante destilación fraccionada en una columna de alto vacío. Los rendimientos en esta complicada etapa del procedimiento se encuentran entre 65 y 85% de la teoría, referido a los derivados de éster de ácido malónico.

2) Condensación de los compuestos alcoximetilénicos con las aminopiridinas.

Como consecuencia del procedimiento de dos etapas, es pequeño el grado de transformación de espacio/tiempo de este modo de procedimiento, y el grado de transformación de producto final, referido al éster de ácido malónico empleado, se encuentra sólo en 60 a 75% de la teoría.

Se ha encontrado ahora un procedimiento para la preparación de derivados de ácido piridilaminometilénmalónico, que está caracterizado porque se hacen reaccionar aminopiridinas junto con derivados de ácido malónico y una cantidad superior a la estequiométrica de ortoésteres de ácido fórmico a temperaturas entre 60 y 160°C.

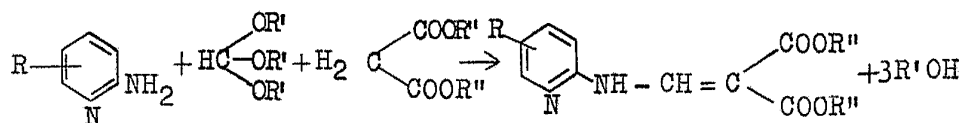
Se ha manifestado de modo sorprendente que esta reacción sin utilización de catalizadores conduce, con



415603

rendimientos de aproximadamente 96%, referido a los derivados de ácido malónico, a los deseados derivados de ácido piridilaminometilennalónico. La reacción se desarrolla de modo correspondiente a la siguiente ecuación de reacción:

5



10

En este caso R, R' y R'' significan radicales alcohilo iguales o diferentes con 1 a 8 átomos de carbono, poseyendo R preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, R' preferiblemente 1 a 2 átomos de carbono y R'' preferiblemente 1 a 8 átomos de carbono. Se hubiera podido esperar que en las condiciones de reacción se formasen mayores cantidades de compuestos formimínicos como consecuencia de la reacción de la aminopiridina con los ortoésteres de ácido fórmico. No obstante, tales productos de reacción aparecen sólo en cantidad enteramente secundaria.

15

20

A diferencia de los conocidos procedimientos de dos etapas, en el presente procedimiento sólo se necesita una etapa de procedimiento y por consiguiente se evitan las desventajas arriba citadas del procedimiento de dos etapas.

25

En el presente procedimiento se manifiesta

24.4.73

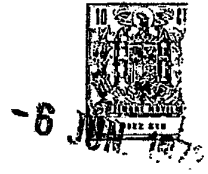
415603



5 además como ventajoso el hecho de que los componentes de
materia prima que no han reaccionado pueden ser recupera-
dos casi totalmente sin ninguna dificultad. Esto, en el
procedimiento conocido, al menos en la primera etapa del
procedimiento, es posible sólo de mala manera a causa de
la presencia de anhídrido de ácido acético. Se logra el
aprovechamiento de los componentes de materia prima que
no han reaccionado, de manera ventajosa, separando desde
las aguas madres el alcohol que se libera durante la reac-
10 ción, después de filtrar el producto de reacción deseado,
de modo parcial o total mediante destilación, y devolvien-
do de nuevo las aguas madres liberadas del alcohol a la
siguiente carga.

15 La reacción de acuerdo con el invento puede
llevarse a cabo sin ninguna adición más de un disolvente.
Por medio del alcohol que se forma en la reacción ya se
diluye ampliamente la mezcla de reacción. El compuesto de
ácido piridilaminometilenmalónico resultante es insoluble
en el alcohol que se forma y es separado de éste de acuer-
20 do con procedimientos conocidos.

Como productos de partida para el procedimien-
to de acuerdo con el invento se emplean aminopiridinas,
derivados de ácido malónico y ortoésteres de ácido fórmico.
El ortoéster de ácido fórmico debe presentarse en es-
25 te caso en una cantidad que sea mayor que la calculada de
acuerdo con las condiciones estequiométricas. La propor-



415603

ción molar preferida de aminopiridina a ortoéster de ácido fórmico se encuentra en 1:2-4. El componente de éster del ortoéster de ácido fórmico es preferiblemente el éster metílico o el éster etílico.

5 Como derivados de ácido malónico se emplean preferiblemente los ésteres de ácido malónico y los ésteres de ácido cianacético. Como ejemplos de los ésteres se citarán los ésteres metílico y etílico; no obstante, pueden emplearse también ésteres más elevados, tales como por
10 ejemplo los ésteres amílico, hexílico u octílico del ácido malónico. La proporción molar de aminopiridinas a derivados de ácido malónico se encuentra preferiblemente en 1:1,05.

15 El grupo amino de las aminopiridinas se encuentra preferiblemente en posición 2; no obstante, la reacción es también posible con aminopiridinas cuyo grupo amino se encuentra en otra posición diferente. Las aminopiridinas pueden estar también eventualmente sustituidas por alcoholo, pudiendo tener el grupo alcoholo de 1 a 4
20 átomos de carbono.

25 En el procedimiento de acuerdo con el invento se impide ampliamente la formación de subproductos indeseables mediante el exceso de ortoéster de ácido fórmico y por exacta observación de las condiciones de reacción.
La reacción se lleva a cabo a temperaturas no superiores

415603



5 a 160°C. En el caso de temperaturas por encima de 160°C se forman en grado creciente grandes cantidades de sub-productos indeseables, los cuales por ejemplo ya no pueden ser eliminados desde el producto bruto por una subsiguiente
5 re cristalización. A temperaturas por debajo de 60°C la reacción dura demasiado tiempo, ya que el tiempo de reacción es tanto más largo cuanto más baja es la temperatura.

10 La realización práctica del procedimiento se efectúa convenientemente en un reactor que está provisto con un dispositivo mecánico de agitación, un elemento de medición de la temperatura de la solución de reacción, válvulas para la introducción de los componentes de reacción,
15 así como con un dispositivo de calefacción y de refrigeración. Este reactor es alimentado con los tres componentes de la reacción en las proporciones molares indicadas y es calentado cuidadosamente con agitación a 100 hasta 150°C. Después de aproximadamente 2 a 4 horas está terminada la
20 reacción.

20 A continuación la solución de reacción es enfriada lentamente con agitación. El producto de reacción que cristaliza es separado desde la solución de reacción de acuerdo con métodos conocidos, de modo sencillo, mediante
25 centrifugación o filtración. La torta de filtración es lavada varias veces con alcohol y el líquido de lavado

415603



es reunido con las aguas madres que quedan como residuo.

5 A partir de las aguas madres se elimina el alcohol por destilación y el resto de las aguas madres que queda en la parte inferior de la columna es conducido de nuevo a la siguiente carga.

10 Los derivados de ácido piridilaminometileno-malónico que pueden obtenerse de acuerdo con el presente procedimiento con valiosos productos intermedios en la preparación de derivados de naftiridina (por ejemplo de ácido nalidíxico y derivados del mismo). Estos productos finales encuentran amplias aplicaciones como consecuencia de sus propiedades bacteriostáticas.

Ejemplo 1.

15

Preparación de éster dietílico de ácido metilpiridilamino-metilenmalónico

20 El reactor con una capacidad de 6 litros fue alimentado con 600 partes de 2-amino-6-metilpiridina, 930 partes de éster dietílico de ácido malónico y 2.800 partes de ortoéster trietílico de ácido fórmico. A continuación la mezcla fue calentada a aproximadamente 130°C con agitación. Después de alrededor de 3 horas estaba terminada la reacción.

25

415 603



La solución de reacción fue enfriada lentamente y el éster dietílico de ácido metilpiridilaminometilenmalónico que se separó por cristalización fue separado por centrifugación mediante una centrífuga. La torta de filtración fue lavada varias veces con alcohol y los líquidos de lavado fueron reunidos con el producto filtrado. A partir de esta solución se separó el etanol mediante destilación. Las aguas madres que quedaron en la parte inferior de la columna fueron conducidas de nuevo a la siguiente carga.

De este modo se pudieron llevar a cabo sucesivamente 100 cargas de reacción, antes de que las aguas madres debieran de ser liberadas de los subproductos. En cada nueva carga realizada se repuso sólo la parte consumida del producto de partida.

Para la preparación de 130 kg de éster dietílico de ácido metilpiridilaminometilenmalónico con un punto de fusión de 107°C se consumió una cantidad total de 49,8 kg de 2-amino-6-metilpiridina, 78,0 kg de éster de ácido malónico y 73,5 kg de ortoéster trietílico de ácido fórmico. Esto correspondía a un rendimiento medio referido a metilaminopiridina de 98%, referido a éster dietílico de ácido malónico de 96% y referido a ortoéster trietílico de ácido fórmico de 94% de la teoría.



415603

Ejemplo 2.

Preparación de éster etílico de ácido metilpiridilamino-
metilencianacético.

5

540 partes de 2-amino-6-metilpiridina, 625 partes de éster etílico de ácido cianacético y 2.300 partes de ortoéster trietílico de ácido fórmico fueron calentadas a aproximadamente 130°C en un reactor provisto de columna y agitador. Durante la reacción el alcohol resultante fue separado por destilación desde la solución de reacción en el espacio de aproximadamente 5 horas a través de la parte superior de la columna.

10

Una vez terminada la reacción la mezcla fue enfriada en un baño de hielo, el éster etílico de ácido metilpiridilaminometilencianacético que se separó por cristalización fue filtrado y lavado con alcohol. Los productos filtrados fueron reunidos con el líquido de lavado y conducidos de nuevo a la siguiente carga tal como se describe en el Ejemplo 1. El rendimiento medio de 5 cargas fue de 1.131 partes del producto arriba citado por cada carga.

15

20

Ejemplo 3.

25

Preparación de éster dietílico de ácido piridilaminometil-
lenmalónico.

415603



5 El reactor fue alimentado con 564 partes de
2-aminopiridina, 1008 partes de éster dietílico de ácido
malónico y 3.110 partes de ortoéster trietílico de ácido
10 fórmico, y se calentaron bajo agitación a aproximadamente
130°C. Durante el transcurso de la reacción se separó por
destilación a través de una corta columna desde la mezcla
de reacción en el espacio de 4 a 5 horas el etanol que se
había formado durante la reacción. A continuación se eva-
poró desde la solución, en primer término a la presión at-
mosférica y luego a 40 mm de Hg, la mayor parte del ortoés-
ter trietílico de ácido fórmico que no había reaccionado.
Después del enfriamiento de la mezcla se separó por filtra-
ción el éster dietílico de ácido piridilaminometilenmaló-
nico que se había separado por cristalización y se lavó
15 varias veces con alcohol. El producto filtrado y los líqui-
dos de lavado fueron reunidos y devueltos de nuevo a la
siguiente carga después del tratamiento por destilación
tal como se describe en el Ejemplo 1. El rendimiento del
producto arriba citado fue de 96% de la teoría, referido
20 a aminopiridina.

Ejemplo 4.

25 Preparación de éster dimetílico de ácido metilpiridila-
minometilenmalónico.

24.4.73

415603 - 6 JUN 1973



5 648 partes de 2-amino-6-metilpiridina, 810 partes de éster dimetílico de ácido malónico y 2.500 partes de ortoéster trimetílico de ácido fórmico fueron calentadas a 130-140°C durante 6 horas bajo agitación. A continuación la mezcla de reacción fue enfriada en un baño de hielo, y el éster que se separó por cristalización fue filtrado. La torta de filtración fue recristalizada en metanol-ortoformiato trimetílico y a continuación fue lavada con agua.

10 El tratamiento de las soluciones reunidas se efectuó tal como se describe en el Ejemplo 1.

15 Del modo citado se llevaron a cabo sucesivamente 5 cargas. El rendimiento fue en promedio de 1360 partes de éster dimetílico de ácido metilpiridilaminometilénmalónico por cada carga; esto correspondía a un rendimiento de alrededor de 91% de la teoría, referido a metilaminopiridina y de 89% de la teoría, referido a éster dimetílico de ácido malónico.

20 La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el día 7 de Junio de 1972, bajo el número P 22 27 651.3, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

24.4.73

- 12 -

415 603



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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de ácido piridilaminometilénmalónico por reacción de aminopiridinas con derivados de ácidos alcoximetilénmalónicos, caracterizado porque se hacen reaccionar aminopiridinas juntamente con derivados de ácido malónico y una cantidad superior a la estequiométrica de ortoésteres de ácido fórmico a temperaturas entre 60 y 160°C.

15

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo con una proporción molar de aminopiridinas: derivados de ácido malónico : ortoésteres de ácido fórmico de 1:1 a 1,5:2 a 5.

20

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo bajo presión.

25

24.4.73

- 13 -

mg

415603



4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque el alcohol que se libera durante la reacción es eliminado de modo parcial o total desde las aguas madres por destilación.

5 5ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de ácido piridilaminometilenmalónico.

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

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

Madrid, - 6 JUN. 1973
P.A.

Alberto de Estrada
Per Fedat.

24.3.73
JGA.

- 14 -

ME