

423837

2 MAR. 1974

P-56.595

MEMORIA DESCRIPTIVA

| |
|----------------------|
| Int. Cl. <u>C07D</u> |
| |
| |

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de LABORATORIOS MADE, S.A.

entidad española

establecida en Avenida de Burgos, Km. 5,850, Madrid-34

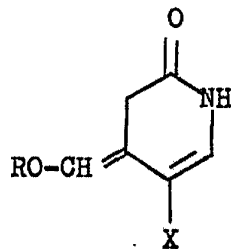
por: "UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ACIDOS 4-ALCO
XIMETILEN-6-OXO- Δ^2 -PIPECOLINICOS Y DUS ESTERES
Y AMIDAS"

(Clase Internacional C07d)

7.2.74

- 1 -

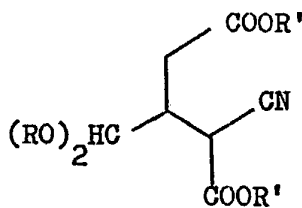
El objeto del presente invento es un procedimiento para la preparación de ácidos 4-alcoximetilen-6-oxo- Δ^2 -3-pipecolínicos y algunos de sus derivados, productos de interés para la industria química y farmaco-química, de fórmula general:



I

en donde R es un resto alquilo inferior y X es un derivado del grupo carboxílico, que puede ser amida (-CONH₂), éster (-COOR), o el mismo grupo carboxílico (-COOH).

El procedimiento emplea como sustancia de partida, un 3-dialcoximetil-2-cianoglutarato de dialquilo, de fórmula II:



II

en la cual R y R', son grupos alquilo inferior. El compuesto etoxilado de esta serie, es decir el 3-dietoximetil-2-cianoglutarato de dietilo (fórmula II):

R = R' = -CH₂-CH₃) fue descrito por la firma solici-
tante en la solicitud de patente española nº 397.105,
en la cual se reivindica un procedimiento en el que
dicho producto se obtiene como intermedio en la sín-
5 tesis de la 2-ciano-3-dietoximetilglutaramida.

De un modo general el procedimiento del
invento consiste en hidrogenar en condiciones adecua-
das un compuesto de la fórmula II, que por ciclación
espontánea del grupo amino intermedio y pérdida de
10 dos moléculas de alcohol da origen al éster (fórmula
I, X = -COOR). El tratamiento de dicho éster con amo-
niaco da lugar a la amida correspondiente (fórmula I,
X = -CONH₂) la cual por hidrólisis selectiva del gru-
po éster respecto al éter enólico, con un ácido en
15 medio acuoso permite obtener el ácido libre (fórmula
I, X = -COOH).

La hidrogenación de II puede llevarse a
cabo en diversos solventes, tales como alcoholes, áci-
dos orgánicos, éteres, hidrocarburos u otros, o sin
ningún tipo de solvente. Se ha encontrado especial-
20 mente indicado el uso de ácido acético o etanol. Co-
mo catalizadores pueden emplearse metales finamente
divididos o sus óxidos. Se han encontrado especial-
mente indicados el rodio y el níquel preparado según
25 la forma atribuida a Raney. El cuanto a la presión

necesaria para la hidrogenación, debe decirse que es un parámetro variable según las calidades de los solventes y catalizadores y la concentración y temperatura. Puede no obstante acotarse entre una y cuarenta atmósferas. En cuanto a la temperatura debe decirse que es asimismo función de los demás parámetros; puede no obstante acotarse entre la ambiente y los 200°C. Es fundamental proporcionar a la reacción una agitación muy efectiva.

10 La amonólisis del éster para obtener la amida puede llevarse a cabo directamente con amoníaco, o con la ayuda de un solvente que puede ser anhídrido o agua. Se ha encontrado como especialmente indicado solución acuosa de amoníaco, en frío.

15 En cuanto a la hidrólisis de la amida para obtener el ácido libre puede llevarse a cabo en un ácido que proporcione alta concentración de hidrogeniones (H^+). Se ha encontrado que el uso de bajas concentraciones de ácido o medio neutro es causa de la aparición de un producto de reacción en competencia que se ha caracterizado espectroscópicamente como el producto de isomerización del doble enlace exocíclico.

20 A modo de ejemplos que en ningún modo podrán considerarse como de carácter limitativo respec

25

to a las condiciones de las reacciones se exponen algunos procedimientos de obtención de los productos que son objeto de la presente memoria.

5 EJEMPLO I

Ester etílico del ácido 4-etoximetilen-6-
-oxo- Δ^2 -3-pipecolínico (Fórmula I, R = $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$;
X = $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$)

10 En un autoclave Deutsch-Neuman (Berlin, Charlottenburg) de 1 litro, provisto de agitador magnético, se introducen 30 grs. de 2-ciano-3-dietoximetilglutarato de etilo, 200 mls. de ácido acético glacial y 10 grs. de Niquel-Raney G-49-A. Se purga dos veces el reactor, se carga a 20 ats, y se calienta
15 hasta unos 130°C con agitación. Se mantienen estas condiciones durante 1 hora y sigue la agitación hasta que la temperatura ha descendido a unos 50°C. El crudo de reacción se filtra y se elimina la mayor parte de disolvente. Se añade agua y se neutraliza con
20 carbonato sódico. Se extrae tres veces con 150 mls. de éter etílico, se resumen los extractos etéreos y se concentran hasta unos 200 mls. Se agita con 250 mls. de solución saturada de bicarbonato sódico hasta que no queda producto en el extracto etéreo. Los
25 extractos de bicarbonato se extraen tres veces con

250 mls. de éter etílico. Se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se obtiene un aceite viscoso que cristaliza.

Pto. fusión: 49-50°C

5 Análisis elemental:

Calculado para $C_{11}H_{15}O_4N$

Calculado C.: 58,66 H.: 6,71 N.: 6,22

Hallado C.: 58,67 H.: 6,86 N.: 5,98

I.R. $\bar{\nu}$ (cm^{-1})

10 3320 (N-H lactama); 3150 (-C=H-O-); 2600 (característica de piperidonas); 1725 (C=O ester, insaturado) 1690 (C=O lactama)

R.M.N. τ (p.p.m.)

0,28 (1H, lactámico)

15 2,68 (1H,s, olefínico en C_6)

3,4 (1H,s, olefínico en C_1)

5,77 (2H,c, -CH₂- éter)

5,86 (2H,c, -CH₂- éster)

6,27 (2H,s, hidrógenos en C_3)

20 8,74 (3H,t, -CH₃ éter)

8,8 (3H,t, -CH₃ éster)

U.V. λ (m μ)

máximo a 230

25

EJEMPLO II

Amida del ácido 4-etoximetilen-6-oxo- Δ^2 -
-3-pipecolínico (Fórmula I, R = $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$; X = $-\text{CONH}_2$)

5 En un matraz de 50 ml. se introducen 200 mgs. del éster etílico del ácido 4-etoximetilen-6-oxo- Δ^2 -3-pipecolínico y 10 ml. de amoníaco concentrado. Se agita hasta disolución total del sólido y se deja en reposo durante 20 horas. La amida cristaliza de esta disolución. Se recristaliza de agua.

10 Pto. fusión: 162°C

Análisis elemental

Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2$

Calculado C.: 55,09 H.: 6,16 N.: 14,28

Hallado C.: 54,90 H.: 6,19 N.: 14,47

15 I.R. $\bar{\nu}$ (cm^{-1})

3460 (N-H amida); 3320 (N-H lactama);
3190 (N-H amida); 2600 (características
de piperidonas); 1680 (C=O lactama)
1650 (C=O amida)

20 R.M.N τ (p.p.m.)

- 3,75 (1H, lactámico)
3,08 (2H, amídicos)
2,63 (1H,s, olefínico en C_6)
3,3 (1H,s, olefínico en C_1 ,)
25 5,85 (2H,c, $-\text{CH}_2-$ éter)

6,53 (2H,s, hidrógenos en C₃)

8,78 (3H,t, -CH₃ éter)

EJEMPLO III

5

Acido 4-etoximetilen-6-oxo- Δ^2 -3-pipeco-
línico (Fórmula I, R = -CH₂-CH₃; X = -COOH)

10

En un matraz de 100 ml. se introducen 200 mgs. del éster etílico del ácido 4-etoximetilen-6-oxo- Δ^2 -3-pipecolínico y 60 ml. de ácido sulfúrico 66,7% en volumen. Se agita hasta que el sólido se disuelve totalmente. Se deja durante tres días a temperatura ambiente. Se extrae con éter etílico, en continuo, durante 12 horas. El extracto se seca sobre sulfato sódico. Se elimina el disolvente, obteniéndose un aceite viscoso que cristaliza. El crudo se

15

Pto. fusión: 144-145°C

Análisis elemental

20

Calculado para C₉H₁₁O₄N

Calculado C.: 54,82 H.: 5,62 N.: 7,10

Hallado C.: 54,60 H.: 5,52 N.: 7,30

I.R. $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)

25

3290 (N-H lactama); 3120 (-CH=C-O);

3000-2200 (O-H ácido); 1720 (C=O ácido);

1665 (C=O lactama)

R.M.N. τ (p.p.m.)

- 3,75 (1H, lactámico)

2,7 (1H,s, olefínico en C₆)

3,32 (1H,s, olefínico en C₁)

5 5,94 (2H,c, metileno éter)

6,49 (2H,s, hidrógenos en C₃)

8,84 (3H,t, metilo éter)

10

- REIVINDICACIONES -

15

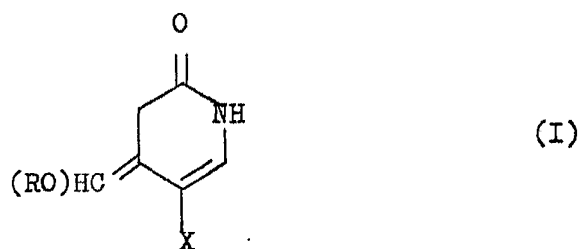
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

1ª.- Un procedimiento de obtención de ácidos 4-alcoximetilen-6-oxo- Δ^2 -3-pipecolínicos y sus ésteres y amidas, de fórmula general

25

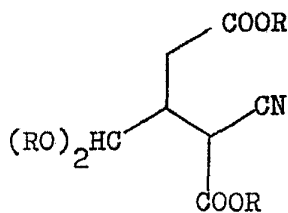
7.2.74



5

donde R es un resto alquilo inferior y X un derivado de ácido que puede ser el propio ácido (-COOH), sus ésteres (-COOR) y sus amidas (-CONH₂), caracterizado porque se hidrogena en presencia de un catalizador, un 2-ciano-3-dialcoximetilglutarato de dialquilo de fórmula II

10



15

(II)

en donde R es un grupo alquilo inferior, con lo cual se obtiene el éster es decir el 4-alcoximetilen-6-oxo- Δ^2 -3-pipecolinato de alquilo, el cual por tratamiento con amoníaco permite obtener la amida correspondiente, que por hidrólisis ácida origina el ácido.

20

2^a.- Un procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque la reacción de hidrogenación del compuesto fórmula II, puede llevarse a ca-

25

bo en presencia opcional de un disolvente elegido entre los alcoholes, ácidos orgánicos, hidrocarburos, éteres y similares, preferiblemente etanol y ácido acético; siendo efectuada la reacción a una
5 temperatura comprendida entre 20°C y 200°C y a una presión de 1 a 40 atm.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque como catalizadores se emplean metales u óxidos metálicos finamente divididos, de preferencia rodio y níquel.
10

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el tratamiento con amoníaco del éster para obtener la amida se realiza preferentemente en frío, bien sea directamente con amoníaco o con solución de amoníaco en un
15 disolvente, que de preferencia es agua.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la hidrólisis de la amida para obtener el ácido se efectúa en presencia de un catalizador ácido que proporcione una elevada concentración de hidrogeniones.
20

6ª.- Un procedimiento de obtención de ácidos 4-alcoximetilen-6-oxo- Δ^2 -pipercolínicos y sus ésteres y amidas.
25

Tal y como se ha descrito en la Me-

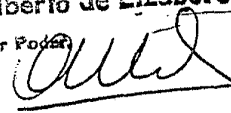
moria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid,

20 MAR. 1975

P.A.

Alberto de ~~Alvarez~~
Por Poder 

3-3-75
VGD.