



(19) ES	(11) NUMERO	(10) A1
	(21) 425.521	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	
	20-4-74	

P.- 57.184

PATENTE DE INVENCION

(50) PRIORIDADES:		
(51) NUMERO	(52) FECHA	(53) PAIS
P 23 35 990.2	14-7-73	Rep. Fed. Alemana
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C	
(64) TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA FORMILACION DE COMPUESTOS ORGANICOS NITROGENADOS BASICOS EN PRESENCIA DE ANHIDRIDO DE ACIDO ACETICO".		
(71) SOLICITANTE (S)		
DEUTSCHE GOLD- UND SILBER-SCHNEIDANSTALT VORMALS ROESSLER		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt (Main), República Federal Alemana.		
(72) INVENTOR (ES)		
Dr. Paul Scherberich y Dr. Wolf-Dieter Pfeifer		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		

LFG



La invención se refiere a un procedimiento para la formilación de compuestos orgánicos nitrogenados básicos en presencia de anhídrido de ácido acético.

425527

5 Es sabido formilar aminas por ácido fórmico en presencia de anhídrido de ácido acético (Houben-Weyl, volumen 11/2 (1958), páginas 27 a 30). Las tiazolidinas se formilan de igual manera; sin embargo, las tiazolidinas se emplean como sales y se añade una cantidad equivalente de formiato de sodio (The Chemistry of Penicilline, Princeton University Press (1949), páginas 921 a 972). En estos procedimientos es desventajoso que el agente de formilación, el ácido fórmico, se emplea en gran exceso.

15 Se ha encontrado ahora un procedimiento para la formilación de compuestos orgánicos nitrogenados básicos en presencia de anhídrido de ácido acético, que está caracterizado porque los compuestos nitrogenados se emplean en forma de sales y la formilación se
20 lleva a cabo por medio de un formiato de metal alcalino o de formiato de amonio en un disolvente orgánico limitadamente miscible con agua. En este procedimiento se prescinde del empleo de ácido fórmico, que en los procedimientos conocidos es siempre necesario en un gran
25 exceso como agente de formilación. Sorprendentemente no



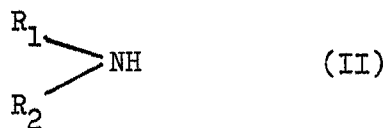
5 es necesario emplear ahora el formiato, que sirve como agente de formilación en lugar del ácido fórmico, en una cantidad similar; por el contrario es ventajoso tomar sólo cantidades equivalentes de formiato.

10 El procedimiento según la invención es utilizable en general con compuestos orgánicos nitrogenados básicos. También es adecuado para la formilación de los compuestos que son sensibles a los ácidos y que por ello no son accesibles a la formilación, o lo son sólo limitadamente, según los procedimientos conocidos con empleo de ácido fórmico.

15 Por compuestos orgánicos nitrogenados básicos se entienden sobre todo compuestos que contienen una o varias agrupaciones de la fórmula general



y/o



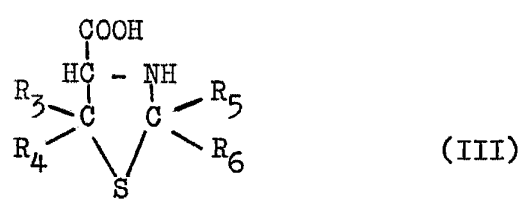
20

25 en las que R_1 y R_2 pueden ser iguales o diferentes. Entran en consideración en especial compuestos en los que R_1 o R_2 son grupos alcohilo o grupos alquenoilo con hasta 18 átomos de carbono, que son de cadena no ramifi-



ficada o ramificada y que eventualmente están cerrados formando un anillo, por ejemplo metilamina, dimetilamina, n-propilamina, di-n-propilamina, octilamina, n-dodecilamina, 2-etilhexilamina-(1), alilamina, octen-4-il-2-amina, piperidina, piperazina, o compuestos en los que los grupos alcohilo o los grupos alquenoilo R_1 o R_2 están sustituidos con halógeno o por grupos OH, SH, OR, SR y/o COOR, en los que R son grupos alcohilo o grupos alquenoilo, de preferencia con hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo 2-hidroxi-etilamina, 2-etoxi-etilamina-(1), sulfuro de 2-etil-2-aminoetilo, éster metílico de metionina, éster etílico de penicilamina, éster isopropílico de valina, o compuestos en los que R_1 o R_2 son grupos arilo, aralcohilo, alcohilarilo o heteroarilo, eventualmente sustituidos, por ejemplo bencilamina, anilina, toluidina, 2-aminotiazol, y 3-aminotiofeno.

El procedimiento según la invención es especialmente adecuado para la formilación de ácidos tiazolidin-4-carboxílicos de la fórmula general





En esta fórmula R_3 , R_4 , R_5 y R_6 pueden ser iguales o diferentes. De preferencia pueden significar H o grupos alcoholilo, alqueniilo o alcoholilarilo, eventualmente sustituidos, no ramificados o ramificados, o grupos alcoholilo o alqueniilo, eventualmente sustituidos, ramificados o no ramificados y cerrados para formar un anillo. Los grupos alcoholilo o grupos alqueniilo contienen en especial hasta 6 átomos de carbono, los radicales alcoholilo en los grupos alcoholilarilo contienen en especial hasta 3 átomos de carbono, y los grupos alcoholilo o grupos alqueniilo, cerrados en forma de anillo contienen en especial de 5 a 12 átomos de carbono. La formilación de ácidos tiazolidin-4-carboxílicos se necesita como paso intermedio por ejemplo en el procedimiento para la preparación de penicilamina ópticamente activa, según la DOS 2 138 122.

Los compuestos orgánicos nitrogenados básicos se emplean en forma de sales, sobre todo en forma de sales de ácidos minerales. Como sales entran en consideración, por ejemplo, las del ácido sulfúrico, las del ácido fosfórico y preferentemente las de los hidrácidos halogenados, en especial del ácido clorhídrico. Los ácidos tiazolidin-4-carboxílicos se emplean sobre todo en forma de sales del ácido clorhídrico.

Como agentes de formilación sirven, según la

20 /



invención, los formiatos de metales alcalinos o el formiato de amonio, de preferencia el formiato de sodio o el formiato de potasio. Por lo general es especialmente ventajoso emplear el formiato y el compuesto nitrogenado en cantidades equivalentes entre sí. Esto sirve preferiblemente para el caso de la formulación de ácidos tiazolidin-4-carboxílicos. Es posible la elección de otras proporciones cuantitativas en especial el empleo de cantidades de formiato en exceso, pero en la mayoría de los casos es conveniente no emplear un exceso de formiato superior a 100%, y en especial no superior a 20%.

La reacción se lleva a cabo en presencia de anhídrido de ácido acético. Por cada equivalente del compuesto nitrogenado se emplean por lo general de 1 a 4 moles aproximadamente, de preferencia de 1,5 a 2,5 moles aproximadamente, y en especial aproximadamente 2,0 moles de anhídrido de ácido acético. Es posible el empleo de más de 4 moles.

En el procedimiento según la invención la formulación se lleva a cabo en disolventes orgánicos que son inertes y limitadamente miscibles con agua. Entran en consideración, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos, tal como éter de petróleo, hidrocarburos alifáticos halogenados, tales como cloruro de metileno,

20 MAR 1974



5 triclorometano, tetraclorometano, hidrocarburos aromáticos, tal como benceno, tolueno, xileno, o éteres, tal como éter dietílico, dioxano, y tetrahidrofurano. También son adecuadas mezclas de disolventes. El disolvente a emplear se elige en algunos casos según las propiedades de las sustancias que han de reaccionar. Por lo general, sobre todo en el caso de la formilación de ácidos tiazolidin-4-carboxílicos, se prefieren los hidrocarburos aromáticos. Eventualmente, también depende de las propiedades de las sustancias que han de reaccionar la cantidad en que se emplea el disolvente. Principalmente se emplean de 1 a 3 litros del disolvente por cada mol de amina.

10 La reacción se realiza por lo general a temperaturas de 0 a 100°C aproximadamente, en especial a temperaturas de 20 a 60°C aproximadamente, en el caso de la formilación de ácidos tiazolidin-4-carboxílicos en particular a temperaturas de 20 a 50°C aproximadamente.

20 Ejemplo 1

Una mezcla de 13 g (0,1 moles) de clorhidrato de anilina, 7,5 g (0,11 moles) de formiato de sodio anhidro y 150 ml de éter de petróleo se mezclaron, gota a gota, con 22,5 g (0,22 moles) de anhídrido de ácido acético. Con



20

5 ello subió la temperatura de la mezcla desde 20 a 40°C. La mezcla se agitó durante 2 horas a 40°C, después se enfrió a 20°C y se lavó dos veces con 30 ml de agua cada vez. Por último se separó por destilación el éter de petróleo y el residuo se re-
cristalizó en éter de petróleo. Se obtuvieron 10,5 g de formanilida lo que correspondía a un rendimiento de 87%. La formanilida tenía un punto de fusión de 46 a 47°C.

10

Ejemplo 2

15 Se procedió como en el Ejemplo 1, pero se emplearon 12 g (0,1 moles) de clorhidrato de piperidina y 100 ml de benceno como disolvente. El rendimiento de n-
-formil-piperidina fue de 7,9 g, lo que correspondía a un rendimiento de 70%. La sustancia tenía un punto de ebullición de 100 a 104°C a 16 milibarias.

Ejemplo 3

20 Se emplearon 16 g (0,10 moles) de clorhidrato de piperazina en 150 ml de tolueno, 15 g (0,22 moles) de formiato de sodio y 45 g (0,44 moles) de anhídrido de ácido acético. La mezcla se mantuvo durante 4 horas a 40 -
45 °C, después se enfrió a 20°C y se lavó dos veces con
25 50 ml de agua cada vez. Se obtuvieron 12 g de 1,4 - di-

20 ABR. 1954



formil-piperazina, lo que correspondía a un rendimiento de 85%. La sustancia tenía un punto de fusión de 125 a 127°C.

5 Ejemplo 4

Una mezcla de 22,5 g (0,10 moles) de clorhidrato de ácido 2,2,5,5-tetrametil-tiazolidin-4-carboxílico, 7,5 g (0,11 moles) de formiato de sodio, 22,5 g (0,22 moles) de anhídrido de ácido acético y 150 ml de tolueno se mantuvieron durante 5 horas a 40°C. Se obtuvieron 18,5 g de ácido 3-formil-2,2,5,5-tetrametil-tiazolidin-4-carboxílico, lo que correspondía a un rendimiento de 85%. La sustancia tenía un punto de fusión de 139 a 141°C.

15 Ejemplo 5

27,5 g (0,2 moles) de clorhidrato de 2-aminotiazol y 13,6 g (0,2 moles) de formiato de sodio se suspendieron en 100 ml de benceno. A 40 - 45°C se añadieron gota a gota 41 g (0,4 moles) de anhídrido de ácido acético. La mezcla se mantuvo durante 2 horas a de 40 a 45°C, después se enfrió a 20°C, se lavó dos veces con 50 ml de agua cada vez y finalmente se concentró por evaporación hasta sequedad a presión reducida o depresión. Se obtuvieron 21 g de 2-formil-aminotiazol, lo



20 030 1974

que correspondía a un rendimiento de 82 %. La sustancia tenía un punto de fusión de 142 a 143°C.

Ejemplo 6

5 A una suspensión de 81,5 g (1 mol) de clorhidrato de dimetilamina y 68 g (1 mol) de formiato de sodio en 500 ml de benceno se añadieron gota a gota 204 g (2 moles) de anhídrido de ácido acético. Con ello la temperatura de la mezcla subió desde 20 a 40 °C. La mezcla se trató a continuación como en el Ejemplo 1. En la destilación fraccionada final a presión normal se obtuvieron 62 g de dimetil-formamida, lo que correspondía a un rendimiento de 85 %. La dimetilformamida tenía un punto de ebullición de 154 a 155°C a 1 bar.

15

Ejemplo 7

A una suspensión de 24 g (0,1 moles) de clorhidrato de ácido 2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico y 6,8 g (0,1 moles) de formiato de sodio anhidro en 100 ml de benceno se añadieron gota a gota 20 g (0,2 moles) de anhídrido de ácido acético. Con ello la temperatura de la mezcla subió desde 20 a 40°C. La mezcla se mantuvo durante 2 horas a 40°C, después se lavó dos veces con 50 ml de agua cada vez y se concentró por evaporación hasta sequedad a presión reducida. El residuo se

25



5 disolvió en acetato de etilo, la solución se filtró y se mezcló con éter de petróleo (punto de ebullición de 60 a 80°C) hasta turbiedad. Resultaron 17 g de ácido 3-formil-2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico, lo que correspondía a un rendimiento de 73%. La sustancia tenía un punto de fusión de 106 a 108°C.

Ejemplo 8

10 Se procedió como en el Ejemplo 7, pero se emplearon 25, 2 g (0,1 moles) de sulfato de ácido 2-isopropil-5,5-dimetil-diazolidin-4-carboxílico y 8,5 g (0,1 moles) de formiato de potasio. El rendimiento de ácido 3-formil-2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico fue de 16,5 g, correspondientes a 71 %. La sustancia tenía un punto de fusión de 105 a 107°C.

Ejemplo 9

20 Se procedió como en el Ejemplo 7, pero se emplearon 31 g (0,1 moles) de clorhidrato de ácido 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico, 8,5 g (0,1 moles) de formiato de potasio y 100 ml de tolueno. La duración de la reacción fue de 3 horas. Se obtuvieron 18,5 g de ácido 3-formil-2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico, correspondientes a un rendi



miento de 62%. La sustancia tenía un punto de fusión de 167 a 168 °C.

Ejemplo 10

5 Se procedió como en el Ejemplo 7, pero se emplearon 32,5 g (0,1 moles) de dihidrogenofosfato de ácido 2,2-pentameten-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico y 20 g (0,3 moles) de formiato de sodio en 150 ml de cloroformo. El producto se recristalizó en tolueno. Se obtuvieron 22 g de ácido 3-formil-2,2-pentameten-tiazolidin-4-carboxílico, correspondientes a un rendimiento de 85%. La sustancia tenía un punto de fusión de 166 a 168°C.

15 Ejemplo 11

Se preparó una mezcla de 29,6 g (0,1 moles) de bromhidrato de ácido 2,2-tetrameten-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico, 6,8 g (0,1 moles) de formiato de sodio, 20 g (0,2 moles) de anhídrido de ácido acético y 100 ml de cloruro de metileno. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y después se concentró por evaporación hasta sequedad. El residuo se recristalizó en agua. Se obtuvieron 20 g. de ácido 3-formil-2,2-tetrameten-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico, correspondientes a 25 un rendimiento de 82 % . La sustancia tenía un punto de



fusión de 156 a 157°C.

Ejemplo 12

5 Se procedió como en el Ejemplo 7, pero se emplearon
28 g (0,1 moles) de clorhidrato de ácido 2,2-di-n-propil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico. El producto se recristalizó en tolueno. Se obtuvieron 19 g de ácido 3-formil-2,2-di-n-propil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico, correspondientes a un rendimiento de 70%.
10 La sustancia tenía un punto de fusión de 161 a 162°C.

Ejemplo 13

15 Una mezcla de 20 g (0,1 moles) de clorhidrato de ácido 2,2-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico y 6,8 g (0,1 moles) de formiato de sodio en 150 ml de tolueno se trató a 45°C con 20 g (0,2 moles) de anhídrido de ácido acético. La mezcla se mantuvo durante 4 horas a 45°C. El producto separado como una sustancia sólida se aisló por filtración y se recristalizó en agua. Se obtuvieron 15 g de ácido 3-formil-2,2-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico, correspondientes a un rendimiento de 79 %. La sustancia tenía un punto de fusión de 216 a 217°C.

25 Ejemplo 14



5 Se procedió como en el Ejemplo 7, pero se emplearon 26,5 g (0,1 moles) de clorhidrato de ácido 2,2-dimetil-5,5-pentameten-tiazolidin-4-carboxílico. El producto se recristalizó en agua. Se obtuvieron 21 g de ácido 3-formil-2,2-dimetil-5,5-pentameten-tiazolidin-4-carboxílico, correspondientes a un rendimiento de 82 %. La sustancia tenía un punto de fusión de 201 a 202°C.

10

REIVINDICACIONES

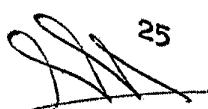
15

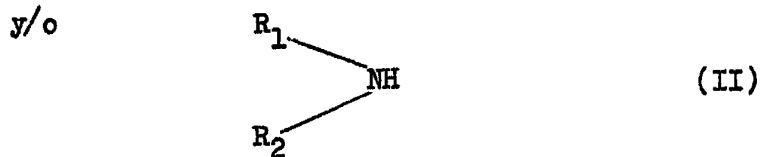
Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

1ª.- Procedimiento para la formilación de compuestos orgánicos nitrogenados básicos en presencia de anhídrido de ácido acético, caracterizado porque los compuestos nitrogenados se emplean en forma de sales que contienen una o varias agrupaciones de la fórmula general

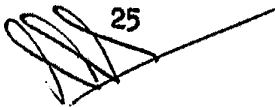
25

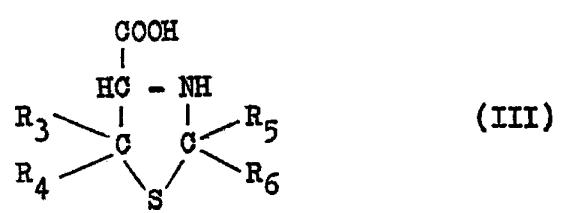

8-4-76



en las que R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan grupos alcohilo o grupos alquenilo con hasta 18 átomos de carbono, que son de cadena no ramificada o ramificada y que eventualmente están cerrados formando un anillo, pudiendo estar sustituidos los grupos alcohilo o los grupos alquenilo con halógeno o por grupos OH, SH, OR, SR y/o COOR, en los que R representa grupos alcohilo o grupos alquenilo, de preferencia con hasta 6 átomos de carbono, o bien R_1 y R_2 son grupos arilo, aralcohilo, alcohilarilo o esteroarilo, eventualmente sustituidos, y porque la formilación se lleva a cabo por medio de un formiato de metal alcalino o de formiato de amonio en un disolvente orgánico limitadamente miscible con agua.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque los compuestos nitrogenados que se someten a formilación son ácidos tiazolidin-4-carboxílicos de la fórmula general

25

 8-4-76



5

en la que R₃, R₄, R₅ y R₆, que pueden ser iguales o diferentes, significan de preferencia H o grupos alcohol, alquenoilo o alcoholarilo, eventualmente sustituidos, no ramificados o ramificados, o grupos alcohol o alquenoilo, eventualmente sustituidos, ramificados o no ramificados y cerrados para formar un anillo.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque los compuestos nitrogenados y el formiato se emplean en cantidades aproximadamente equivalentes entre sí.

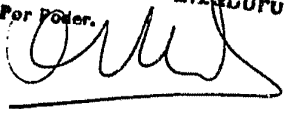
4ª.- Procedimiento para la formilación de compuestos orgánicos nitrogenados básicos en presencia de anhídrido de ácido acético.

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

8-4-76



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

14 ABR. 1976
Madrid,
P.A. Fernando de Eizaburu
Por Poder.




8-4-76
PBG/JAR.