

NUMERO 21.324

"Ephedrin I-III"

133144



23 ABR. 1934

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

en

E S P A Ñ A

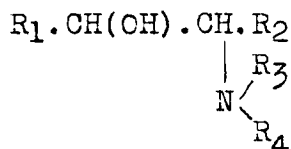
por VEINTE años

a nombre de CHEMISCHE FABRIKEN DR. JOACHIM WIERNIK
& CO., AKTIEN-GESELLSCHAFT, constituida en Alemania
y establecida en Oranienstrasse 5-9, BERLIN-WAIDMANNSLUST,
Alemania, por

UN PROCEDIMIENTO PARA OBTENER ALCOHOLES

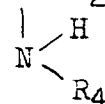
DIAMINICOS DE LA SERIE AROMATICA

El objeto del presente invento es un
procedimiento para obtener alcoholes diamínicos de
la serie aromática del tipo

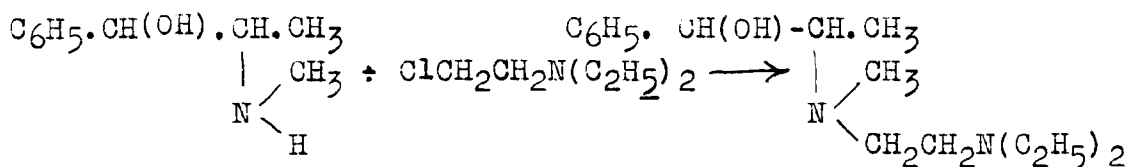


5 en el cual R_1 significa un residuo aromático, R_2 hidrógeno o metilo, R_3 un residuo dialquilaminoalquílico y R_4 hidrógeno o un residuo de hidrógeno carburado.

10 Para preparar estos alcoholes diamínicos se añade un segundo grupo básico a alcoholes monoamínicos del tipo $R_1 \cdot CH(OH) \cdot CH \cdot R_2$



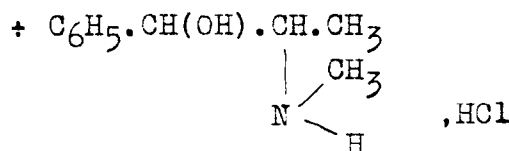
Al efecto nos servimos de los halogenuros dialquilaminoalquílicos o de los ésteres del ácido dialquilaminoalquil sulfónico, por ejemplo:



15 Fenilmetilaminopropanol

Cloruro dietilaminoetilico

Fenil-(metil-(dietilaminoetil))-aminopropanol



clorato de fenilmetilaminopropanol

20 Como puede verse por la igualdad, deben utilizarse para la transformación 2 moléculas del alcohol amínico graso-aromático, transformándose una molécula en el alcohol diamínico y empleándose la otra para la saturación del ácido clorhídrico que se produce en la reacción. Si se quiere transformar completamente en el alcohol diamínico el alcohol amínico graso-aromático, se realiza la reacción en presencia de una substancia que combine el ácido.

25

30 También, en lugar de partir de las bases libres, pueden emplearse para la transformación las sales de dichas bases, pero entonces es preciso

aplicar un exceso correspondiente de sustancias que combinen el ácido, para dejar libres las bases en el curso de la reacción.

35

En vez de partir de alcoholes monoamínicos previamente formados y preparados, pueden elegirse materiales de partida sin nitrógeno y realizar la síntesis en la forma usada para la obtención de los mismos alcoholes monoamínicos (por ejemplo, efedrina). Entonces en lugar de las monoaminas que en tal caso se utilizan, se emplean diaminas en los correspondientes lugares de la síntesis, de modo que se produzcan alcoholes amínicos, no de un solo ácido sino de dos. Para ello se introduce la diamina en combinaciones que, o bien tengan ya carácter alcohólico, o bien contengan grupos quetónicos, que posteriormente se reducen a grupos alcohólicos. La introducción del residuo básico y la reducción se pueden realizar también en un solo proceso de trabajo. Resultan numerosas formas de ejecución, de las cuales explicaremos las más importantes.

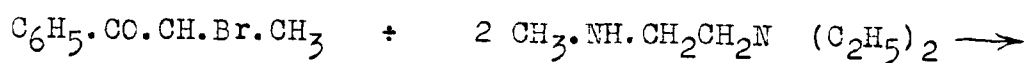
40

45
1934

50

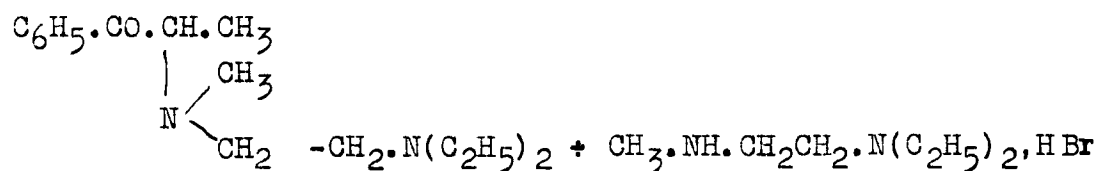
Si quetonas halógenas graso-aromáticas del tipo R.CO.CH (halógeno) X, donde R es un residuo aromático y X hidrógeno o metilo, se transforman con una diamina que contenga un átomo de nitrógeno combinado terciariamente, se obtiene una quetona diamínica. Si ésta se somete a reducción, resulta el alcohol diamínico deseado, por ejemplo

55

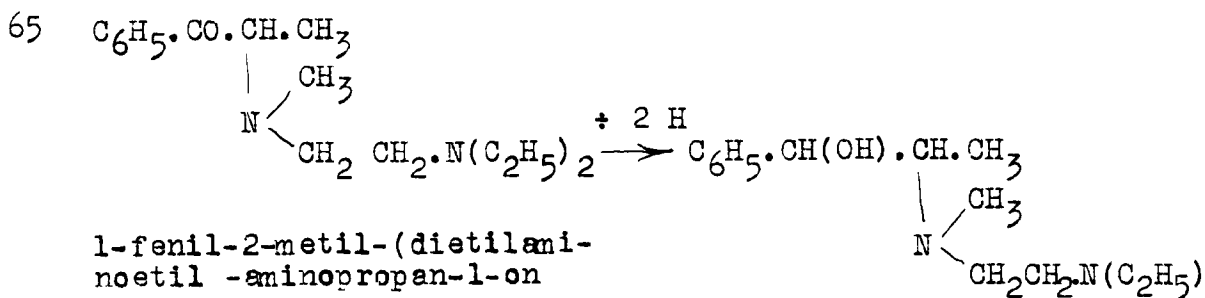


60

Brompropiofenona 1-metilamino-2-dietilaminoetano



1-fenil-2-metil-(dieta-
minoetil)-aminopropan-1-on



1-fenil-2-metil-(dieta-
minoetil)-aminopropan-1-on

70

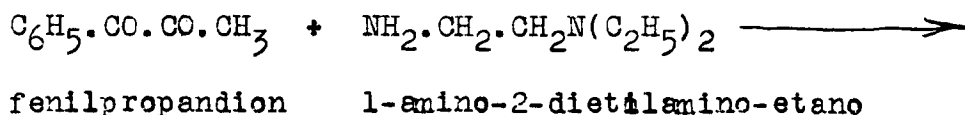


1934

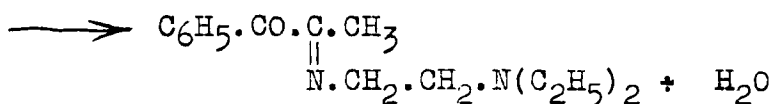
Si una combinación α -dióxica del ti-

po $\text{R} \cdot \text{CO} \cdot \text{CO} \cdot \text{X}$, donde R significa un residuo aromático y X hidrógeno o metilo, se transforma con diaminas que contengan un átomo de nitrógeno combinado terciariamente y el segundo combinado primariamente, se forma con expulsión de agua un producto de condensación que en la reducción subsiguiente da el alcohol diamínico que se desea. En esta reducción la doble combinación de la azometina se satura de hidrógeno y simultáneamente el grupo quetónico se transforma en un grupo alcohólico secundario.

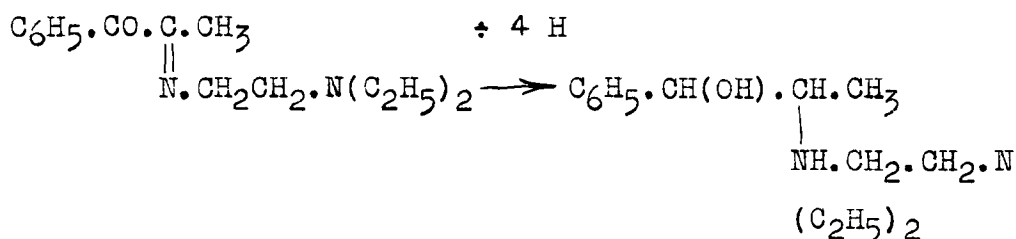
75



80



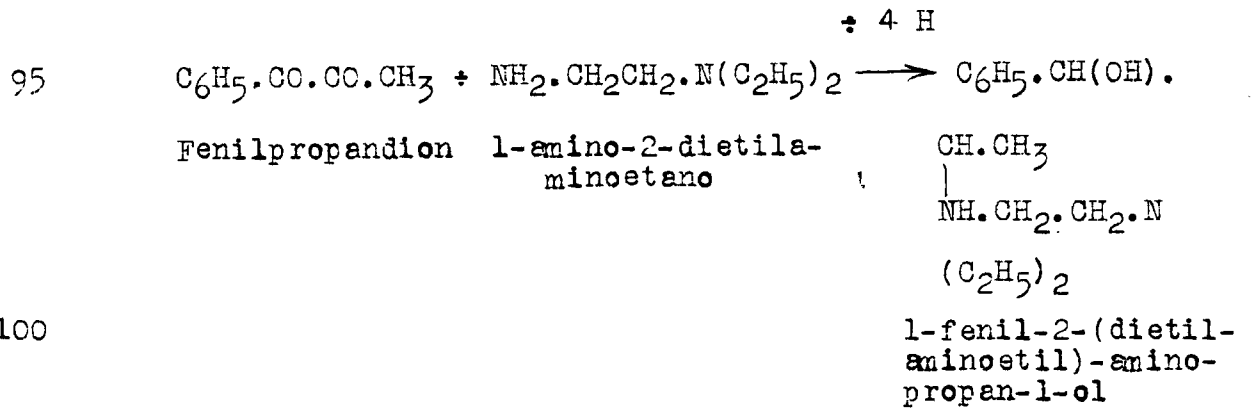
85



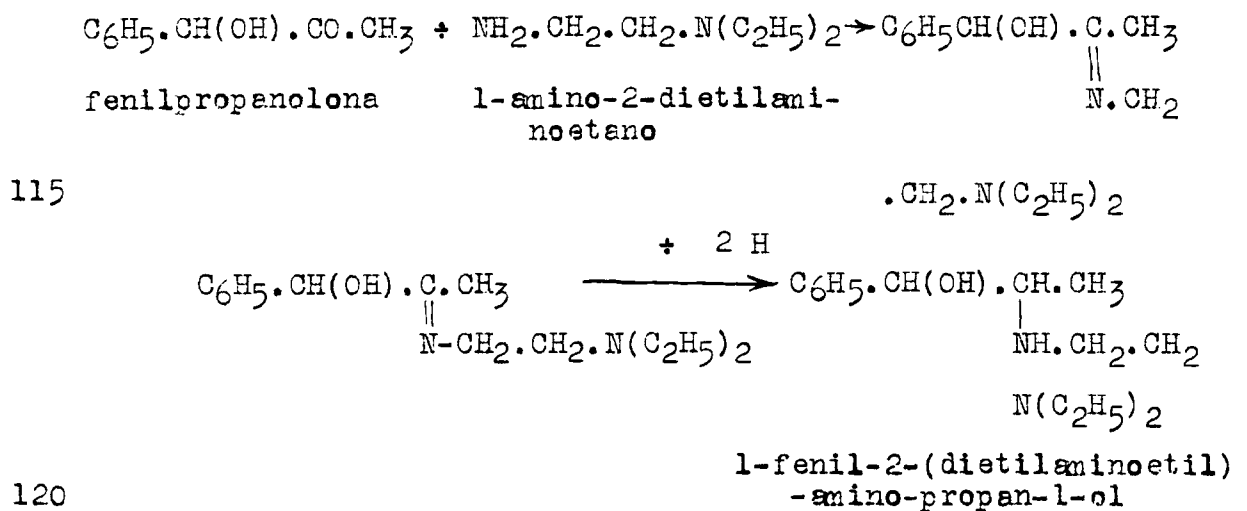
90

1-fenil-2-(dieta-
minoetil)-aminopropan-1-ol

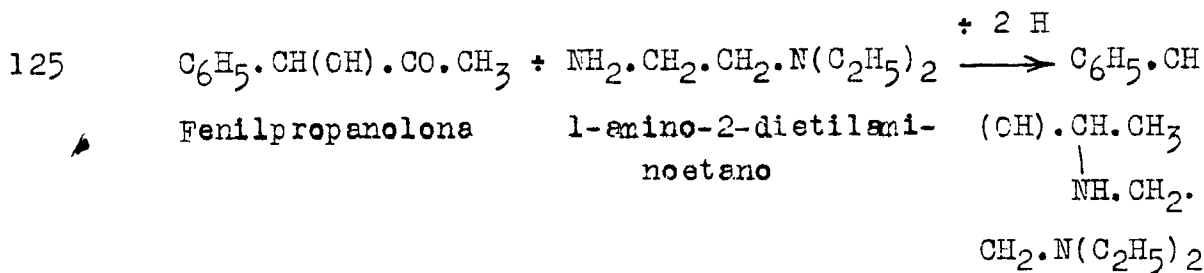
También se pueden realizar los dos procesos en un solo curso de trabajo, practicando la condensación en presencia de agentes reductores.



Si combinaciones oxi-óxicas graso-aromáticas del tipo $\text{R} \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CO} \cdot \text{X}$, donde R significa un residuo aromático y X hidrógeno o metilo, se transforman con diaminas que contengan un átomo de nitrógeno combinado terciariamente y el segundo combinado primariamente, se forma con expulsión de agua un producto de condensación que en la reacción subsiguiente, añadiendo hidrógeno a la doble combinación, da el alcohol diamínico deseado.



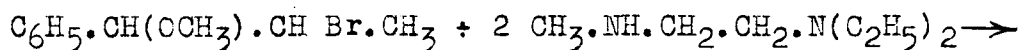
También en este caso se pueden reunir los dos procedimientos de trabajo si la condensación del alcohol quetónico con la diamina se realiza en presencia de reductores.



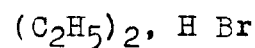
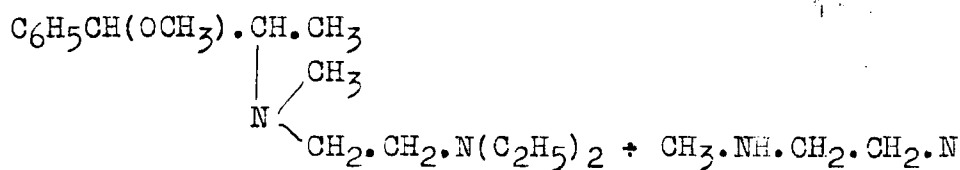
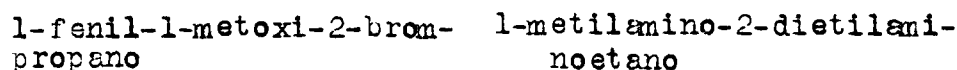
Si un alcohol halógeno graso-aromático $R \cdot CH(OH) \cdot CH$ (halógeno)X, donde R significa un res-
 to aromático y X hidrógeno o metilo, se transforma con diaminas que tengan combinado terciariamente un átomo de nitrógeno, se forma el alcohol diamínico deseado.

Pero es conveniente en este caso no partir de los alcoholes halógenos, sino de los correspondientes éteres, y descomponer luego de nuevo el éter.

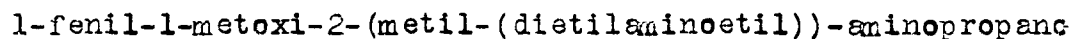
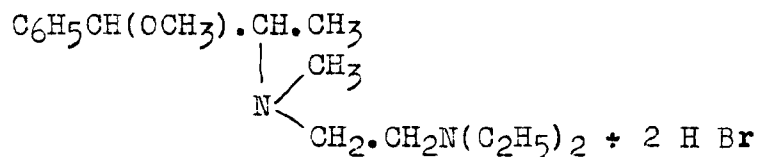
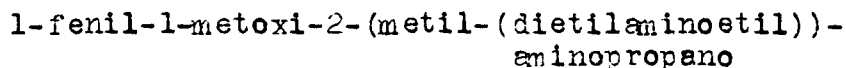
140



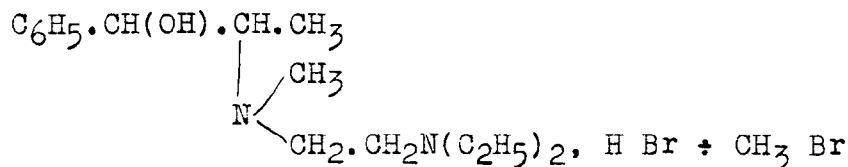
145



150



155



Hidrobromuro de l-fenil-2-(metil-(dietilaminoetil))-aminopropan-1-ol

Los productos obtenidos tienen valiosas propiedades terapéuticas y se utilizan para el tratamiento del asma.

160

Ejemplo 1)

ℓ -l-fenil-2-(metil-(dietilaminoetil))-aminopropan-1-ol.

Una solución de 165 partes de ℓ -l-fenil-2-metilaminopropan-1-ol en 500 partes de benzol se calienta al baño de maría después de añadirle 68 partes de cloruro dietilaminoetílico. Se separa clorato de fenilmetilaminopropanol. Luego se filtra, el filtrado se libera de benzol en el vacío y el residuo se fracciona en el gran vacío. Entonces primero se produce una pequeña cantidad de fenilmetilaminopropanol que no ha entrado en reacción, y luego la nueva base como aceite incoloro.

165

170



Kp

unos 140°

0,5 - 1 mm

175

El ℓ -l-fenil-2-(metil-(dietilaminoetil))-aminopropan-1-ol forma un dihidroyoduro bien cristalizado de punto de fusión 166-167°, y un fosfato di-primario de punto de fusión 167-168°. - El giro específico del dihidroyoduro es

180

$$\alpha_D^{20} = 1,4^{\circ}$$

Ejemplo 2)

d-l-fenil-2-(metil-(dietilaminoetil))-aminopropan-1-ol.

185

50 gramos de d-l-fenil-metilaminopropan-1-ol y 17,2 gramos de cloruro dietilaminoetílico cloratado se calientan 8 horas con exclusión de aire a 110-120°. El producto de reacción se fracciona

190 con éter, el conjunto se alcaliniza y se separa la
 solución etérea. Después de expulsar el éter el re-
 siduo de la destilación se somete al gran vacío, con
 lo cual el d-1-fenil-2-metil-(dietilaminoetil)-ami-
 nopropan-1-ol se convierte en aceite denso incoloro
 de punto de ebullición K_p a 0,5-1 mm a unos 140°. El
 195 dihidrocloruro de la base es una masa cristalina hi-
 groscópica.

Ejemplo 3)

λ -1-fenil-2-(metil-(dibutilaminoetil))-aminopropan-1-ol

16,5 gramos de λ -1-fenil-2-metilami-
 nopropan-1-ol y 19,2 gramos de cloruro dibutilaminoe-
 tílico se disuelven en 100 gramos de benzol y agitan-
 do y con calentamiento de reflujo se añade a gotas
 una solución de 5,6 gramos de hidróxido potásico en
 triple cantidad de agua. Después de calentar du-
 205 rante una hora se separa la capa de benzol, el ben-
 zol se destila y el residuo se fracciona en el va-
 cío. El λ -1-fenil-2-(metil-(dibutilaminoetil))-amino-
 propan-1-ol hierve, a unos 0,5 mm, a 170°. La base
 forma un dihidrocloruro cristalizado muy higroscó-
 210 pico.

Ejemplo 4)

1-(p-metoxifenil)-2-(metil-dietilamino-etil) aminoetan-
 -1-ol.

181 gramos de 1-(p-metoxifenil)-1-oxi-
 215 -2-metilaminoetano (patente alemana 566.578, ejemplo
 IV), 293 gramos de hidrocioruro del éster dietilami-
 noetílico del ácido benzolsulfónico, 168 gramos de
 bicarbonato sódico, 1000 gramos de benzol y 1000 gra-
 mos de agua se calientan varias horas agitando.



220 Luego se separa la capa de benzol, el benzol se desti-
 la y el residuo se fracciona en el vacío. El 1-(p-me-
 toxifenil)-2-(metil-dietilamino-etil)-amino-etan-1-ol
 hierve, a la presión de 3 mm, a unos 180°. El dihi-
 drocloruro es una masa cristalina muy higroscópica.

225

Ejemplo 5)

rac.1-fenil-2-(dietilaminoetil)-aminopropan-1-ol.

187 gramos de hidrocioruro de rac.

1-fenil-2-aminopropan-1-ol, 307 gramos de hidroclo-
 ruro del éster dietilaminoetílico del ácido p-toluol-
 sulfónico, 1000 gramos de benzol y una solución de
 168 gramos de hidróxido potásico y 1 litro de agua
 se calientan algunas horas con reflujo y agitando
 bien. Luego se separa la capa de benzol, el benzol
 se destila reduciendo la presión y el residuo se so-
 mete a la destilación en vacío. El rac.1-fenil-2-
 (dietilaminoetil)-aminopropan-1-ol hierve, a unos
 0,5-1 mm, a unos 140°. El dihidrocioduro está bien
 cristalizado y se funde a 176-178°.

230



235

Ejemplo 6)

240

rac.1-fenil-2-metil-(dietilaminoetil)-aminopropan-1-ol.

20 gramos de hidrocioruro de rac.

1-fenil-2-metilaminopropan-1-ol y 32.5 gramos de hi-
 drocloruro del éster dietilaminoetílico del ácido
 p-toluolsulfónico se disuelven en agua, se recubren

245

de benzol y el conjunto se calienta junto al refri-
 gerador de reflujo. Durante el calentamiento se aña-
 de a gotas una solución de 16.8 gramos de hidróxido
 potásico en 50 gramos de agua. Después de calen-
 tar durante una hora se separa la capa de benzol,

250

se destila el benzol y el residuo se somete a la des-
 tilación en el vacío. El rac.1-fenil-2-metil-(dietil-

255

aminoetil)-aminopropan-1-cl hierve a 132-133° a la presión aproximada de 1 mm. Es un aceite viscoso incoloro. El dihidrocloruro es una masa cristalina higroscópica blanca como nieve.

Ejemplo 7

Rac. 1-fenil-2-(metil-(dietilaminoetil))-aminopropan-1-cl.

1) 1-fenil-2-(metil-(dietilaminoetil))-aminopropanona

260

A una solución de 21.3 gramos de α -bromopropiofenona en 50 cmc de éter se le añade con refrigeración 26 gramos de α -metilamin- β -dietilaminoetano (patente inglesa 292.615). Ya al poco rato empieza la separación de bromhidrato de α -metil-amino- β -dietilaminoetano. La transformación, después de haber dejado la mezcla varias horas en frío, se lleva a cabo por calentamiento moderado. Luego se filtra de la sal separada y el residuo oleoso se destila en el vacío. La 1-fenil-2-(metil-(dietil-aminoetil))-aminopropanona formada resulta como aceite amarillento a 132-134°, a 1 mm de presión aproximadamente. Oscurece exponiéndole al aire. Resultado en producto puro: 21 gramos, (es decir: 80% de la teoría).

265



270

2) Rac. 1-fenil-2-metil-(dietilaminoetil))-aminopropan-1-cl.

275

Una solución de 13,1 gramos de la base quetónica obtenida por el procedimiento de 1) en la cantidad calculada de ácido clorhídrico acuoso diluido, se agita con hidrógeno después de añadirle 25 gramos de un catalizador de sulfato paladiobérico que contenga 0.5 gramos de paladio metálico. Cuando se ha admitido la cantidad calculada de hidrógeno, se filtra del catalizador y el producto de reacción

280

285

se liberta por adición de álcali. El rac. 1-fenil-2-(metil-(dietilaminoetil))-aminopropan-1-ol hierve a 140-141°, a la presión de 1,5 a 2 mm. Producto casi como en teoría. - El dihidrocloruro obtenido por precipitación de la solución etérea de la base con ácido clorhídrico etéreo es una masa cristalina higroscópica. Un análisis dió 20.8% de cloro (en teoría 21,04% Cl.)

290

Ejemplo 8)

1-(p-metoxifenil)-2-(metil-(dietilaminoetil))-aminoetan-1-ol.

295

1) p-metoxi-w-(metil-(dietilaminoetil))-aminoacetofenona.



300

18,5 gramos de p-metoxi-w-cloracetofenona (Anales de la Sociedad química alemana 30 (1897), página 1715) se reparten en 50 cmc de benzol y gradualmente se les añaden 26 gramos de α -metilamino- β -dietilaminoetano. Por autocalentamiento, que se suaviza enfriando a ratos, se disuelve la quetona halógena, mientras se separa clorato α -metilamino- β -dietilaminoetánico. Después de varias horas de reposo a la temperatura de la habitación y de un breve calentamiento moderado, la mezcla de reacción se agita con agua, con lo cual el clorato separado se disuelve. La solución de benzol se liberta de disolventes en el vacío, el residuo se mezcla con acetona y se le añade ácido clorhídrico etéreo hasta reacción congoácida. Entonces se separa el dihidrocloruro de la p-metoxi-w-(metil-dietilaminoetil)-aminoacetofenona como un aceite que se solidifica rápidamente. La sal es muy difícilmente soluble en acetona. Cristaliza de una mez-

305

310

315

cla de acetona y poco alcohol y se funde descomponiéndose a 170-171°. Producto: 25 gramos de dihidrocloruro (71% de la teoría)

320

2) 1-(p-metoxifenil)-2-(metil-(dietilamino-etil))-aminoetan-1-ol.

325



20 gramos del dihidrocloruro obtenido por el procedimiento del 1) se disuelven en agua y añadiendo carbón paladinado se agitan con agua a poca sobrepresión. Una vez que se ha admitido la cantidad teórica, se filtra del catalizador, el líquido se alcaliniza y se deseteriza. El residuo etéreo se destila en el vacío. El 1-(p-metoxifenil)-2-(metil-(dietilaminoetil))-aminoetan-1-ol se produce a 185-190°, a 5 mm. El dihidrocloruro se funde a 158-160°.

330

Ejemplo 9)

1-fenil-2-((dietilaminoetil))-aminopropan-1-ol.

335

23,2 gramos de 1-amino-2-dietilaminopropano (anales de la Sociedad química alemana 29, página 2526) en 100 cmc de alcohol metílico se mezclan con una solución de 6.4 gramos de ácido sulfuroso en 150 cmc de alcohol metílico y agitando bien se les añaden 20 gramos de polvo de cinc. La mezcla se calienta con reflujo hasta que hierve. En unas dos horas se echan a gotas 20 gramos de fenilpropandion disueltos en 100 cmc de metanol, añadiendo al mismo tiempo 11 gramos de ácido sulfuroso en 170 cmc de agua y otros 20 gramos de polvo de cinc en pequeñas porciones.

340

345

Terminada la reducción se filtra el líquido, se acidifica, se destila el metanol y la solución se deseteriza varias veces para separar los componentes no básicos. Después de alcalinizar la nueva base se recoge en éter y se fracciona a buen vacío.

350

El rac.1-fenil-2-(dietilaminoetil)-aminopropan-1-ol se produce a unos 140° a 0,5-1 mm. de presión aproximadamente. Para su ulterior purificación se lo recoge en alcohol y se le añade ácido oxálico, alcohólico, con lo cual se precipita el oxalato muy difícilmente soluble, de punto de fusión 180-182°. Para obtener el dihidroyoduro se regenera del oxalato la base libre por medio de álcali, se neutraliza la misma con ácido yodhídrico, se seca y cristaliza como alcohol isopropílico. Se funde a 176-178°.

355



Ejemplo 10)

1-fenil-2-(dietilaminoetil)-aminopropan-1-ol.

360

A 15 gramos de fenilpropanolona en 30 cmc de éter se añaden 12 gramos de 1-amino-2-dietilaminoetano y todo ello se calienta algún tiempo junto al refrigerador de reflujo. Así se obtiene un producto de condensación del carácter de una azometina,

365

que sin ulterior purificación se somete a la reducción directamente, Después de añadir catalizador de paladio, la solución etérea se agita a sobrepresión

370

de hidrógeno hasta que ha admitido la cantidad de hidrógeno calculada. Luego se interrumpe la reducción y después de filtrar el catalizador se acidifica para separar los componentes no básicos. La elaboración ulterior se hace como se describe en el ejemplo 3).

Ejemplo 11)

1-fenil-2-(metil-(dietilaminoetil)-aminopropan-1-ol.

375

25 gramos de 1-fenil-1-metoxi-2-bromopropano (Anales de la Sociedad química alemana, 58 (1925), página 1269-1270) y 26 gramos de 1-metilamino-2-dietilaminoetano se dejan juntos algún tiempo, y luego se calientan gradualmente y se mantienen unas horas a 100°.

380

La mezcla de reacción se diluye con éter, se filtra del bromhidrato de 1-metilamino-2--diethylaminoetano separado y se destila el éter. El residuo etéreo se recoge en ácido clorhídrico diluido, la solución ácida acuosa se deseteriza para libertarla de los componentes no básicos

385



y finalmente se alcaliniza fuertemente con potasa cáustica y se deseteriza de nuevo. Después de destilar el éter se calienta durante una hora a 100° con triple cantidad de ácido bromhídrico, saturado a 0°. Cuando el líquido se enfría, se alcaliniza y la base que queda libre se fracciona en el vacío. La parte que resulta a 130-135° a 1 mm de presión aproximadamente representa el deseado rac. 1-fenil-2-(metil-(diethylaminoetil))-aminopropan-1-d

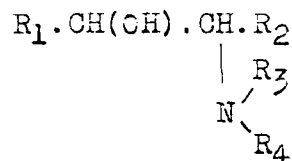
390

----- N O T A -----

395

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de VEINTE años, son los siguientes:

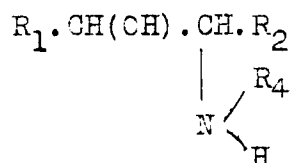
1º. - Un procedimiento para obtener alcoholes diamínicos de la serie aromática del tipo



400

donde R_1 es un residuo aromático, R_2 es hidrógeno o metilo, R_3 un residuo dialkilaminoalkílico y R_4 hidrógeno o cualquier residuo de hidrocarburo; caracterizado porque o bien se tratan alcoholes amínicos de la serie aromática del tipo

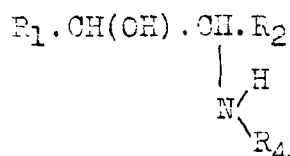
405



410 con halogenuros dialkileminocalkílicos, o sus ésteres del ácido sulfónico o las sales de estas combinaciones, en presencia o ausencia de sustancias que combinan los ácidos, o bien introduciendo en combinaciones graso-aromáticas que en la cadena lateral contienen oxí- u oxo-grupos, un residuo doblemente básico, y en caso de existir oxo-grupos se tratan los productos de reacción con sustancias reductoras.

415

29. - Un procedimiento según se reivindica en el punto 19, caracterizado porque se deja obrar sobre alcoholes amínicos de la serie aromática del tipo



420

o sus sales, ésteres de ácidos halógeno-hídricos o ésteres del ácido sulfónico de alcoholes dialkilemínicos, o sales de estas combinaciones.

425

30. - Un procedimiento según se reivindica en el punto 29, caracterizado por que la reacción se hace en presencia de sustancias que combinan ácidos.

430

40. - Un procedimiento según se reivindica en el punto 19, caracterizado por que se transforman α -quetonas halógenas graso-aromáticas con diaminas, en que un átomo de N esté combinado terciariamente, y las diaminoquetonas obtenidas se someten a reducción.

435

50. - Un procedimiento según se reivindica en el punto 19, caracterizado por que se transforman diquetonas α graso-aromáticas con dia-

mines, de las cuales un átomo de nitrógeno esté combinado terciariamente y los productos de condensación obtenidos se someten a la reducción.

440 62.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 12, que consiste en transformar alcoholes α quetónicos graso-arómicos con diaminas, en las cuales 1 átomo de nitrógeno está combinado terciariamente, y a la combinación resultante se le añade agua.

445 72.- Un procedimiento según se reivindica en los puntos 52 o 62, consistente en realizar la transformación y la reducción en un solo proceso.



450 82.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 12, consistente en transformar los alcoholes α halógenos graso-arómicos con diaminas, de las cuales 1 átomo de nitrógeno está combinado terciariamente.

455 92.- Una modificación del procedimiento reivindicado en el punto 3, caracterizada por que se transforman éteres derivados de arihalogenuros aromáticos del tipo $R.CH(OH).CH(halógeno)X$, donde R significa un residuo aromático, X hidrógeno o metilo, con diaminas de las cuales 1 átomo de nitrógeno está combinado terciariamente, y en que los éteres diamínicos obtenidos se someten a saponificación.

460 102.- Un procedimiento para obtener alcoholes diamínicos de la serie aromática.

465 Tal y como se ha descrito en la Me-

memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 23 de abril de 1934.



1934

P. A.
Alberto de Elzaburu
Por Orden
[Handwritten signature]

EM/