

1 545 56



1 545 56

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

a favor de la razón social suiza: J. R. G E I G Y A. - G.
domiciliada en B a s i l e a (Suiza) por: "Procedimiento
para la obtención de ariloxi-alquilamino-butanones y buta-
noles.

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

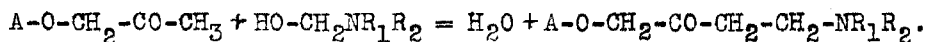
Se ha encontrado que ya no solo reaccionan bajo las
condiciones más apacibles con monohalogenacetona los fenoles
de constitución simple bajo formación de las ariloxi-acetonas
sino también los de estructura más complicada, como los de-
5 derivados de benciloxi, es decir los éteres bencílicos de fe-
noles plurivalentes; y además que estos compuestos se con-
densan con la misma facilidad con oximetil-aminas, respec-
tivamente de un modo sencillo con las mezclas de formalde-
hido y aminas no terciarias que contienen oximetilaminas
10 en derivados de butanón que subsiguientemente se pueden re-
ducir en butanoles. Para ello es notable y técnicamente im-
portante que la reacción entre la ariloxi-acetona y la oxi-
metil-amina pueda ser verificada de modo tal que solo se



154556

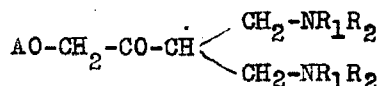
15

transforman entre si en ariloxialquilamino-butanón cantidades equimoleculares de las mismas en el sentido de la ecuación esquemática:



20

Más bien era evidente suponer que la reacción que tan fácilmente se produce, siguiese su curso y produjese más o menos diaminas



25

y/u otros productos de condensación. El no tener lugar, respectivamente la evitación de esta reacción secundaria o sucesiva permite producir también técnicamente de un modo sencillo y con rendimientos buenos hasta excelentes los ariloxialquilamino-butanones y de éstos los butanoles de esta clase. Estos compuestos, en virtud de la cooperación de las tres agrupaciones atómicas: grupo carbonílico respectivamente grupo alcoholhidroxílico, amínico y etéreo, son técnicamente valiosos y esto según la naturaleza del arilo respectivamente sus substitutos, y según los alquilos o radicales de alquilos en el nitrógeno debido a la actividad capilar, como medios auxiliares textiles y análogos o como productos farmacéuticos, verbigracia como sedativos, analgésicos, hipnóticos etc. en calidad de productos intermedios.

35

40

De los substitutos posibles en el radical del arilo, entre otros el grupo hidroxílico, es uno de los más importantes para la matización de la propiedades. Por lo tanto resulta especialmente ventajoso el que, según el invento, también se pueden obtener compuestos que contengan un fenolhidroxilo de esta clase, oxiariloxi-alquilaminobutanones. Esto es factible porque como productos de partida también sirven fenoles substituidos con grupos benciloxi, y porque los compuestos obtenidos de ellos que contienen dos grupos



154556

45 etéreos pueden ser separados selectivamente, es decir de
la manera que solo es disuelta la combinación de éter ben-
cílico mientras la combinación de éter-arilbutanonil queda
intacta. Para los mismos fines también se prestan radicales
de carbometóxi y carbobenciloxi que luego pueden ser nueva-
50 mente separados con facilidad.

EJEMPLO 1.-

Para la mezcla de 100 partes de monocloracetona y 116
partes de o-cresol se añaden poco a poco bajo removido a
20 - 25° 400 partes de lejía de sosa cáustica al 10,7%.
55 Se sigue removiendo finalmente a 50° hasta que la capa sea
de reacción neutra. Con ello se habrán desprendido 150
hasta 160 partes de o-cresoxi-acetona que son separadas,
lavadas con lejía diluida, secadas y destiladas.

La disolución de 100 partes de piperidina en 180 partes
60 de alcohol es mezclada con 81 partes de disolución de for-
maldehído al 30%, y después del enfriamiento se mezcla con
150 partes de o-cresoxi-acetona, punto de ebullición 100 -
104°, se disuelve en 600 partes del alcohol y se calienta
durante 24 horas hasta 50-60°. Después de separado el al-
65 cohol por destilación, el residuo es recogido en ácido sul-
fúrico diluido, se separa la cresoxi-acetona no consumida,
se precipita de la disolución sulfatada la base libre me-
diante lejía de potasa concentrada, se recoge, se seca y
destila. El compuesto o-cresoxibutanonil-piperidina, o
70 según el nomenclator oficial el 1-(2'-metil-fenoxi-1')-4-
piperidil-butanón-2, es un aceite amarillento, de poca vis-
cosidad, soluble claro en ácidos, precipitable por lejías,
que produce las reacciones quetónicas usuales, no es de
ebullición muy pronunciada (debido a escaso contenido en
75 isómeros), punto de ebullición $_{0,8}$ 137-141°.



154556

Exactamente del mismo modo se obtienen de los cresoles isómeros por medio de las ariloxi-acetonas correspondientes las m- y p-cresoxibutanonil-piperidinas, y de los 1,3,4- y 1,3,5-xilenoles las xileniloxi-butanonilpiperidinas.

80

EJEMPLO 2.-

A la disolución de 100 partes de o-cresoxi-acetona y 140 partes de benzol se añade la mezcla enfriada de 45 partes de dietilamina y 67 partes de disolución de formaldehído al 29,5%, se añaden 14 partes de sal común, removi-
85 viendo la emulsión durante unas 50 horas. Después se aísla como de costumbre la base de la capa benzólica mediante el sulfato y se purifica. El 1-(2'-metil-fenoxi-1')-4-dietilamino-butanón-2 así obtenido es un líquido incoloro con punto de ebullición 0,4 107-107,5°.

90

De la misma manera se obtiene del β -naftol por medio de la β -naftiloxi-acetona, el 1-naftiloxi-4-dietilaminobutanón-2.

EJEMPLO 3.-

95

Llevando a cabo la condensación de guayacol y monocloroacetona mediante lejía de sosa cáustica bajo las condiciones indicadas en el ejemplo 1 para o-cresol, produce un buen rendimiento el compuesto de metoxilo análogo al derivado de cresol, es decir la (2'-metoxi-fenoxi)-acetona, vulgarmente la guayacoxi-acetona, un aceite amarillento con punto de ebullición 11 96-98°.

100

105

Se diluyen 100 partes de producto intermedio con 120 partes de benzol, se mezcla la solución con la mezcla preparada bajo refrigeración al hielo de unas 60 partes de piperidina, 60 partes de disolución de formaldehído y 120 partes de benzol, se añaden 15 partes de sal común y se sacude durante unas 50 horas. El tratamiento sucesivo llevado a cabo del modo usual, produce el 1-(2'-metoxi-fenoxi-



110

1')-4-piperidil-butanón-2 en forma de cristales blancos como la nieve, de brillo argentino, de F 102°.

EJEMPLO 4.-

115

Se mezcla morfolina en solución benzólica con formaldehído en exceso, dejando reaccionar la mezcla de reacción sobre metoxifenoxi-acetona en las condiciones indicadas en el ejemplo 3. El producto, 1-(2'-metoxi-fenoxi-1')-4-

120

morfolinil-butanón-2, solo se obtiene en estado líquido. Debido a una coloración propia amarillenta, no ha de ser titrado intensamente, aunque se caracteriza como base monoácida (1 g consume 37,9 cc $\frac{n}{10}$ de ácido, calculado 35,8 cc). Las sales son muy solubles y el hidrocioruro, en forma de cristales blancos de F. 148-150° es sumamente higroscópico.

EJEMPLO 5.e

125

Se mezcla con formaldehído metilciclohexilamina obtenida por hidrogenación catalítica de monometilanilina y fraccionamiento a 148-152° para obtener la metilciclohexiloximetil-amina. Según ocurre en los ejemplos anteriores con las oximetil-aminas análogas, la amina terciaria es llevada a la reacción sin aislamiento con ariloxi-acetona, resultando de este modo un buen rendimiento la amino-quetona

130

correspondiente. Así por ejemplo, al emplear o-cresoxi-acetona se obtiene el 1-(2'-metil-fenoxi)-1'-)-4-(metil-ciclohexil-amino)-butanón-2; y, empleando guayacoxi-acetona, resultará el 1-(2'-metoxi-fenoxi-1')-4-)metil-ciclohexil-amino)-butanón-2. Las bases quetónicas son compuestos viscosos que se cristalizan poco a poco, que con ayuda de ácidos diluidos producen sales disueltas claras y después de la concentración sales cristalizantes muy higroscópicas.

135

EJEMPLO 6.-

140

A la mezcla de 120 partes de éter brencatequinmonobencílico y 56 partes de monocloracetona se añade muy lentamente bajo removido continuo, sin calentamiento, durante



145 30 - 40 horas la solución de 24 partes de hidróxido de sodio en 200 partes de agua, se sigue removiendo hasta 40 - 50° hasta que la solución reaccione neutra. Con ello se habrán separado 135 - 140 partes de(o-benciloxifenoxi)-acetona que después del lavado con lejía diluida, secado y destilación son obtenidas en estado puro en forma de aceite débilmente amarillo con punto de ebullición $_{3}$ 165-167°. Teniendo en cuenta 30 partes de éter brencatequínico invariado que se regenera de la capa acuosa de la mezcla de reacción, el rendimiento es de unos 90% del Th.

150 La solución de 100 partes de producto intermedio en 200 partes en volumen de benzol es vertida lentamente a la mezcla preparada en frío de 33 partes de piperidina, 79,5 partes de solución de formaldehído, 60 partes de benzol y 20 partes de sal común, no dejando sobrepasar el autocalentamiento los 40°. Se sigue removiendo durante unas 15-20 horas, finalmente, bajo calentamiento débil, se separa la capa benzólica, se la concentra en el vacío y se recoge el residuo en ácido sulfúrico diluido. De la solución sulfatada librada por extracción de poca parte neutra (=producto intermedio sin transformar, punto de ebullición $_{0,05}$ 150-160°), se precipita lejía concentrada, 117 partes (= 85% teóricamente) de base libre: 1-(2'-bencil-oxi-fenoxi)-4-piperidilbutanón-2, en forma de agujas cristalinas blancas de F. 104,5° (de alcohol) titrable al tornasol (1 g consume 28,65 cc de n/10 de ácido, calculado 28,47 cc)

165 Para la transformación en la aminofenol libre, se disuelven 100 partes de compuesto bencílico en aproximadamente 600 partes de ácido clorhídrico normal; la solución es mantenida durante 20 horas en ebullición débil, después del enfriamiento se separa el cloruro bencílico producido bajo reacción ácida al congo, separando bajo reacción fenol-ftaleinalcalina poca cantidad del producto sin separar, se

170



154556

175 vuelve a acidificar a acidificar, precipitando luego por
medio de bicarbonato el 1-(2-oxifenoxi)-4-piperidil-buta-
nón-2. Después de la purificación con carbón de blanquear,
representa un líquido viscoso que pronto se solidifica en
180 forma de pequeños cristales de F. 59°. El compuesto se
comporta como una quetona, amina y de un fenol, y por tanto
se disuelve con la misma facilidad en lejías como en ácidos.

EJEMPLO 7.-

A la mezcla de reacción de metil-ciclohexilamina y for-
maldehído que esencialmente se compone de metil-oximetil-
185 ciclohexilamina (véase ejemplo 5) se añade la cantidad
equimolecular de benciloxifenoxi-acetona, diluida en el
mismo volumen de benzol, así como una escasa cantidad de
sal común, se remueve la mezcla durante 70 horas, tratando
después del mismo modo como en el ejemplo 6. De este modo
190 se obtiene el 1-(2'-benciloxi-fenoxi)-4-(metil-ciclohexil-
amino)-butanón-2 en rendimiento cuantitativo igual y cuali-
tativamente algo más reducido en forma de aceite muy vis-
coso. Para la separación del resto bencílico, la sal mu-
riática de la base es disuelta en escaso exceso en ácido
195 clorhídrico normal, se calienta durante 24 horas hasta
ebullición débil de la solución, se aísla el aminofenol
libre en lejía debido a su solubilidad y se purifica por
tratamiento repetido con carbón de blanqueo. El 1-(2'-
oxifenoxi)-4-(metil-ciclohexilamino)-butanón-2 es un aceite
200 rojo amarillo que se solidifica solo después de un reposo
prolongado, que hierve a 0,3 mm entre 160 y 170° no sin
descomposición parcial. Con ácidos resultan sales fuerte-
mente capilaractivas fácilmente solubles, y con lejías,
según su concentración, precipitaciones o soluciones de
205 los fenolatos.

15455



EJEMPLO 8.-

210 100 partes de (o-benciloxi-fenoxi)-acetona, obtenida
según el ejemplo 6, se disuelven en 90 partes de benzol
y se remueve la disolución poco a poco con la mezcla pre-
parada en frío y conservada luego durante medio día a
temperatura de habitación de 35 partes de morfolina, 50
partes de benzol y 60 partes de una disolución de formal-
dehído al 29,5%. Después de la adición de 16 partes de
215 sal común se remueve durante 24 horas sin calentar, después
3 horas más a 40-45°, trahando luego, como se ha descrito
en el ejemplo 6 para el derivado de piperidina análogo.

De esta forma se obtiene teóricamente un 70% del
1-(2'-benciloxi-fenoxi-1')-4- morfolinil-butanón-2, re-
cuperándose en estado invariado un 30% aproximadamente
220 de benciloxifenoxiacetona, de suerte que la transformación
transcurre sin pérdida. La base libre se cristaliza difícil-
mente, en cambio con facilidad el hidrocioruro (de
agua, alcohol diluido, etc. a F 209°).

225 Para la reducción de la aminoquetona, se la disuelve
en la cantidad de alcohol absoluto décupla hasta duodé-
cupla, se añade poco a poco a la disolución hirviente
una tercera parte del peso quetónico de sodio conduciendo
a través nitrógeno, se remueve la solución que se produce
y se añade aun poco a poco uno o dos tercios de sodio.

230 Una vez terminada la reducción, se sobreneutraliza
débilmente la mezcla de reacción enfriada a 0° con ácido
clorhídrico helado semidiluido, se elimina la sal común
y se separa el alcohol en vacío por destilación. La masa
salina remanente es recogida en ácido clorhídrico diluido
235 en exceso, sometiendo la disolución primeramente durante
6 horas después de la adición de un poco de ácido clor-
hídrico de unos 8 - 10%, y luego 10 horas sucesivas al



154556

240 reflujo. Después se separa como de costumbre el cloruro
bencílico de este modo obtenido así como, después de la
adición de lejía de sosa cáustica, el pequeño resto de
compuesto bencílico no separado y se purifica por re-
cristalización la base libre, 1-(2'-oxifenoxi-1')-4-
morfolinil-butanol-2. Representa cristales blancos
(de metanol) F. 113,5-114° y se disuelve fácilmente en
245 disolventes orgánicos, en ácidos diluidos y en lejías;
el alcohol de amino-fenol libre y sus sales son muy
autoxidables con álcalis, mientras las sales son estab-
les con ácidos contra el oxígeno del aire.

EJEMPLO 9.-

250 Condensando fenol con monocloracetona de la manera
descrita en el ejemplo 1 para o-cresol, se obtendrá la
fenoxi-acetona, punto de ebullición 20 94 - 98°. 100
partes de esta se diluyen con el mismo volumen de benzol,
y se introduce dicha solución removiendo a 10° durante
255 una hora en la mezcla preparada en frío de 68 partes de
morfolina, 85 partes de benzol y 134 partes de disolu-
ción de formaldehído. Se remueve durante 24 horas a tem-
peratura ordinaria, luego tres horas sucesivas hasta
los 45°, tratando después la mezcla de reacción según
260 se ha descrito en los ejemplos anteriores. El rendimiento
en 1-fenoxi-4-morfolinil-butanón-2 importa alrededor
de 78% teóricamente, aunque queden regeneradas más de
20% de fenoxiacetona; por tanto, sin considerar el poco
consumo en exceso en cloracetona, la transformación
265 tiene lugar casi sin pérdida en material. El producto
forma cristales blancos (de metanol), F. 97°, presenta
las disolubilidades que eran de prever, y se deja titrar
como base monoácida (1 g consume para naranjo metílico
40.65 cc $\frac{N}{10}$ de ácido, calculado 40.15 cc). La reducción
10



270 mediante sodio, llevada a cabo como en el ejemplo 8 para el derivado benciloxídico, rinde por reacción normal el 1-fenoxi-4-morfolinil-butanol-2, que se distingue de su derivado 2'-hidroxílico tan solo por la insolubilidad en lejías.

275

N O T A

Es objeto de esta patente de invención que se solicita "Procedimiento para la obtención de ariloxi-alquil-amino-butanones y butanoles", que se caracteriza y define por las reivindicaciones siguientes que constituyen su novedad y sobre las cuales ha de recaer la propiedad y la explotación exclusiva:

280

1.- Procedimiento para la obtención de ariloxi-alquilamino-butanones y butanoles, caracterizado por llevar a la reacción con monohalogenacetona fenoles monovalentes o derivados de fenoles plurivalentes que solo contienen un hidroxilo libre, condensando las ariloxi-acetonas con oximetil-aminas respectivamente con aminas no terciarias obtenidas de formaldehído, y que, en caso dado, además se reducen los ariloxi-alquilamino-butanones en los butanoles correspondientes, y que, en caso de que los productos, quetonas respectivamente alcoholes contengan grupos ligados en óxido fenólico fácilmente separables por hidrogenación, saponificación, acidólisis, etc., se procede a un tratamiento ulterior con hidrógeno excitado catalíticamente, álcalis o ácidos.

285

290

295

2.- Procedimiento para la obtención de ariloxi-alquilamino-butanones y butanoles.

La presente memoria consta de diez hojas foliadas y escritas por una sola cara.

Madrid a 7 de Octubre de 1941.

J. R. G E I G Y A.-G.

P.a. JAIME ISERN MIRALLES
P. P.