

166045

PATENTE DE INVENCION

Ciba. Case 2168/1-3

166045



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

" Procedimiento para la obtención de aminas "

Solicitantes: SOCIÉTÉ POUR L'INDUSTRIE CHIMIQUE A BÂLE
(SOCIEDAD PARA LA INDUSTRIA QUIMICA EN BASILEA),
domiciliada en Basilea, Suiza.

Hemos descubierto que se puede llegar a nuevas aminas, si se hacen reaccionar, sobre indanos ac. aminoalquílicos conteniendo en el núcleo pentagonal un grupo hidroxilo libre o sustituido, agentes apropiados de eliminar un tal sustituyente junto con el átomo de hidrógeno adherido a un átomo vecino de carbono, constituyendo un enlace doble y transformando eventualmente dichas aminas en sus compuestos amónicos.

Con objeto de preparar las materias primas hasta ahora no descritas todavía, se puede proceder por ejemplo del siguiente modo. Se ponen en reacción indanones con compuestos carbonílicos y con substancias que contienen la agrupación $>NH$. Vienen principalmente en consideración como indanones: α -indanono, así como sus derivados sustituidos en uno o en los dos ciclos, pudiendo citar como sustituyentes



- grupos oxi, alcoxi, aralcoxi, aciloxi, alquilo, nitro, amino, alquilamino, acilamino, carbalcoxi, o halógeno y similares. Para esta reacción se presta principalmente el formaldehído como compuesto carbonílico. Queremos citar como compuestos que contienen la agrupación $>NH$ por ejemplo: dimetilamina, dietilamina, dipropilamina, dibutilamina, metiletilamina, metilpropilamina, metilbencilamina, metilestearilamina, diallilamina, dietanolamina, metilamina, etilamina, allilamina, dietilaminoetilamina, anilina, N-metil-anilina, naftilaminas,
20. piperidina, morfolina, pirrolidina, imidazolina, tiazolidina,
25. tetrahidroisoquinolina, perhidroquinolina, fenomorfolina, aminopiridina, bencilaminopiridina, aminotiazol, bencilaminotiazol, sus derivados sustituidos en el núcleo, o también amoniacos. Se emplearán las aminas citadas adecuadamente en
30. forma de sus sales.

- Las aminocetonas así obtenidas pueden ser reducidas, en forma de por sí conocida, en los correspondientes carbinoles. Se prestan como agentes reductores, por ejemplo, ^{amalgamas,} como amalgama sódica o amalgama de aluminio,
35. hidrógeno activado catalíticamente, en cuyo caso se podrán emplear como catalizadores por ejemplo platino, paladio o níquel y análogos. Pero, también serán adecuados agentes susceptibles, a modo de la reacción de Grignard, de transformar la agrupación $>CO$ en la agrupación $>C \begin{matrix} R \\ \diagdown \\ OH \end{matrix}$,
40. donde R representa por ejemplo un grupo alquilo, aralquilo o arilo. Pero, los carbinoles descritos pueden obtenerse también por otro método. Pueden prepararse por ejemplo mediante reacción de halogenoalquiloindanos, correspondientemente sustituidos, con aminas.
45. También se obtienen materias primas adecuadas poniendo en reacción indanones con cianhidrina y reduciendo los nitrilos que se forman, a aminas correspondientes. En todos los carbinoles, el grupo hidroxilo puede estar eventualmente sustituido, es decir, esterificado o eterizado,



41 66045

- 3 -

50. por ejemplo mediante ácidos carboxílicos, como ácido acético, propiónico o benzoico, mediante ácidos sulfónicos, halógenohídricos o xantogénicos, o bien por un radical bencílico o trifenilmetílico.
- Se realiza según el procedimiento el desdoblamiento del grupo hidroxilo, que se encuentra en el cicloalifático en forma libre o sustituida, formando un enlace doble, por medio de los agentes de por sí conocidos para dicha reacción. Por ejemplo puede desdoblarse un grupo libre de hidroxilo mediante reacción de ácidos minerales, preferentemente en disolventes como ácido acético glacial, alcohol, dioxano y similares; de cloruro de cinc, bisulfatos, ácido fórmico, ácido acético, oxálico, toluolsulfónico, de anhídridos y halógenuros de ácidos, como anhídrido acético, cloruro benzoílico, pentóxido fosfórico o halógenuros del fósforo; de sales de ácido carboxílico o de catalizadores como yodo. Si se desea, se puede también realizar el desdoblamiento de un grupo terciario de hidroxilo, tal como se forma, por ejemplo, en la reacción arriba citada según Grignard, por medio de la acción de un agente de Grignard, a temperatura más elevada. Aparte de los agentes antes indicados pueden desdoblar un grupo hidroxilo de correspondiente esterificación, también los álcalis, álcalis-térreos, carbonatos, sales del ácido carboxílico, bases orgánicas como piridina, dimetilaminilina, etc. En lugar de, o en combinación con los agentes citados, puede utilizarse también temperatura más elevada y/o presión reducida. Eventualmente se trabaja también en presencia de gases inertes. En lugar de desdoblar halógenohídrico directamente de ésteres de ácidos halógenohídricos, se puede también sustituir en forma conocida el halógeno por un radical cuaternario de amonio y desdoblar éste radical.

Los productos obtenidos de este modo según el procedimiento de la presente invención representan

1944
166045

- 4 -

- aminoalquiloindenos que destilan, en general, sin descomponerse, formando sales acuosolubles que cristalizan bien.
85. Queremos citar, por ejemplo, las siguientes sustancias finales: 2-(dimetilamino-metilo)-indeno, 2-(dietilamino-metilo)-indeno, 2-(dipropilamino-metilo)-indeno, 2-(dibutilamino-metilo)-indeno, 2-(N-piperidino-metilo)-indeno, 2-(N-morfolino-metilo)-indeno, 2-(1'-dimetilamino-etilo)-indeno, 2-(2'-piperidino-etilo)-indeno, 2-(1'-dietilamino-1'-metil-etilo)-indeno, 2-(metilamino-metilo)-indeno, 1-alquilo-2-(dialquilamino-metilo)-indenos, 1-fenilo-2-(dialquilamino-metilo)-indenos, 2-(dialquilamino-metilo)-3-alquilo-indenos, 95. así como sus productos de sustitución nuclear.

Si se desea, pueden transformarse los aminoalquilo-indenos, mediante métodos de por sí conocidos, en los correspondientes compuestos amónicos, como por ejemplo, en sus alquilatos y aralquilatos de cloro, bromo y yodo, en dialquilo-sulfonatos, alquilo o arilosulfonatos, y análogos.

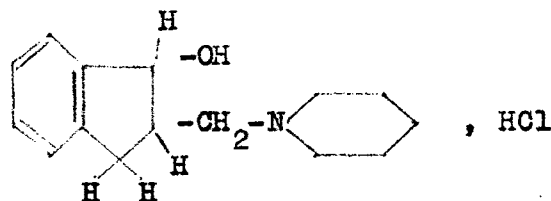
100.

Los productos obtenidos según el presente procedimiento representan compuestos farmacológicamente interesantes que se distinguen especialmente por su efecto uterotónico. Se les destina a empleo terapéutico o a materias primas para productos finales terapéuticamente aplicables.

105.

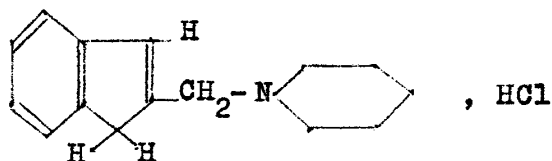
EJEMPLO 1.

110. 1 parte de hidrocioruro 1- α -oxi-2-(N-piperidino-metilo)-indánico, de la fórmula





- que funde a 206'5-207'2 C., se hierve al reflujo durante un cuarto de hora con una mezcla de ácido acético glacial y ácido clorhídrico concentrado, en la proporción de 4 : 1. Se evapora la solución de la reacción y se seca el residuo fuertemente en el alto vacío. Se obtiene de este modo
115. cristales que funden a 234-236'2 C. Representan el hidrocioruro 2-(N-piperidino-metilo)-indénico, de la fórmula



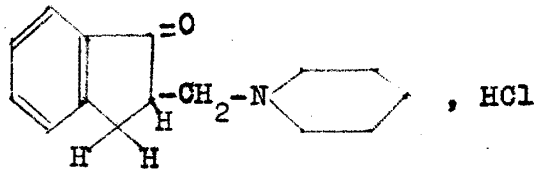
- que muestra ya después de recristalizado por una sola vez en alcohol-éster acético (1 : 3), el punto de fusión constante de 235-237'2 C. La base puesta en libertad y que tiene un punto de ebullición $K_p \cdot 0,1$ a 139-141'2 C., forma una masa cristalina que funde a 36-37'2 C., que se disuelve fácilmente en todos los disolventes.

- Como otras materias primas se prestan también
125. ésteres o éteres del hidrocioruro 1- α -oxi-2-(N-piperidino-metilo)-indano, como por ejemplo, ésteres del ácido acético, propiónico, benzóico, sulfónico y éteres bencílicos.

Para obtener las materias primas se puede proceder por ejemplo de la siguiente manera:

130. 6'6 partes de α -indanono, disuelto en 30 cm.cúb. de alcohol absoluto, se calientan al reflujo, agitando, con 3'75 partes de paraformaldehido y 6'2 partes de hidrocioruro piperidínico. Una vez lograda una solución homogénea, se sigue agitando durante otra media hora. Se adicionan
135. algunas gotas de ácido clorhídrico concentrado y se deja enfriar precipitándose bonitos cristales que se separan por aspiración y se recristalizan en alcohol-éster acético (1 : 4). El hidrocioruro 1-oxo-2-(N-piperidino-metilo)-

indánico, de la fórmula

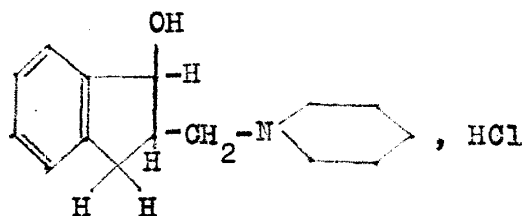


140. funde en forma pura a 214^o C., descomponiéndose. A los efectos de la reducción se disuelven 53'2 partes de este hidrocloreuro en 900 cm.cúb.de agua, y se introducen poco a poco en la solución refrigerada con hielo, agitando, 600 partes de amalgama sódica al 5%. Adicionando simultáneamente,
145. a gotas, 150 partes de ácido acético al 50%, se cuida que la reacción tenga continuamente caracter débilmente ácido. Después de terminar la reacción se separa por filtración el producto de la misma se alcaliza con solución de sosa y se extrae con éter la base oleaginosa que se precipita.
150. Se seca la solución etérica sobre potasa y se evapora. Ahora se disuelve el residuo aceitoso en la décuplo cantidad de éster acético y se neutraliza dicha solución con la cantidad calculada de ácido clorhídrico disuelto en éster acético. Los cristales precipitados representan una mezcla
155. de los dos posibles derivados isomeros de 1-indanol ; los hidrocloreuros de los 1- α - y 1- β -oxi-2-(N-piperidino-metilo)-indanos. El α -compuesto se obtiene mediante redisolución de la mezcla en alcohol y éster acético(1 : 2) y su punto de fusión es de 206'5-207^o C. El benzoato funde a
160. 165-166^o C. Se obtiene el β -compuesto de las lejías madres mediante transformación del hidrocloreuro en base libre y destilación del aceite obtenido. Hierve al valor Kp._{0,1} = 128-129^o C. El hidrocloreuro funde a 169-170^o C.

Ejemplo 2.

165. 1 parte de hidrocloreuro 1- β -oxi-2-(N-piperidino-

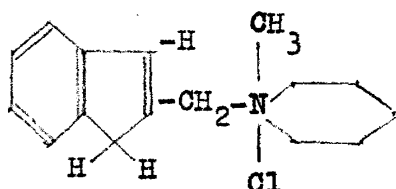
metilo)-indánico de la fórmula



170. cuyo punto de fusión es de 169-170° C., (obtenido por ejemplo segun ejemplo 1), se hierve durante breve tiempo con 2 partes de ácido clorhídrico y se evapora la solución reaccional en el vacío hasta secarla. De este modo se obtiene el hidrocioruro 2-(N-piperidino-metilo)-indánico descrito en el ejemplo 1, que funde a 235-237° C., y de éste hidrocioruro se aísla la base libre que funde a 36-37° C.

175. 1'1 partes de 2-(N-piperidino-metilo)-indeno se disuelven en 2 partes de acetona y se calientan breve tiempo con 1 parte de yodometilo. Pronto se presenta la cristalización. El metilato de yodo así obtenido funde a 168-170° C. en alcohol-éster acético).

180. 3'5 partes del metilato de yodo antes citado se mezclan, agitando en presencia de agua durante dos horas con 2 partes de cloruro de plata recién preparado, se filtra y se evapora la solución acuosa. De esta forma se obtiene el clorometilato 2-(N-piperidino-metilo)-indánico, de la fórmula



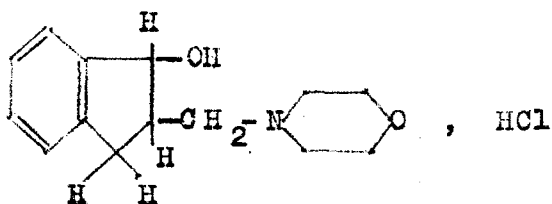


185. que forma cristales fácilmente solubles en el agua.

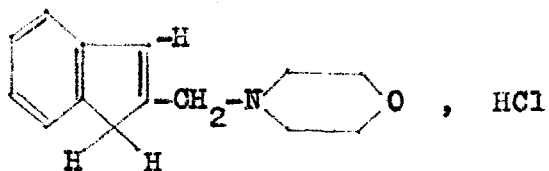
De una manera análoga se obtiene también el sulfonato dimetílico que funde a 115-117° C.

EJEMPLO 3.

190. Se hierve al reflujo durante una media hora una solución de 1 parte de la mezcla de los hidrocloruros estereoisómeros 1-oxi-2-(N-morfolino-metilo)-indánicos, de la fórmula general



195. en 10 partes de ácido acético glacial, con 3 partes de ácido clorhídrico concentrado. Se evapora la solución de la reacción, cristalizando el residuo después de intenso secado. El hidrocloruro 2-(N-morfolino-metilo)-indánico, así obtenido de la fórmula



puede ser recristalizado en alcohol y funde a 234-235° C.

La base libre hierve a 115-120° C. a una presión de 0'2 mm.

200. Funde a 57-59° C.

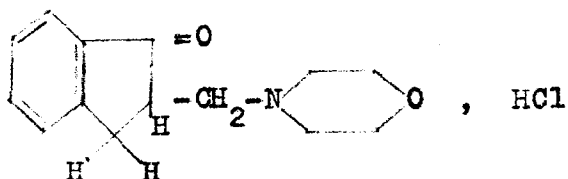
Para preparar la materia prima se puede proceder por ejemplo de la siguiente manera:

205. 5'3 partes de α-indanono, 1'32 partes de paraformaldehído y 4'92 partes de hidrocloruro morfolínico, se calientan lentamente y agitando, en 30 partes de dioxano. Pronto se produce una viva reacción que se deja



abandonada a si misma sin ulterior adición de calor.
Esta mezcla homogénea de reacción queda al cabo de poco tiempo penetrada por una masa voluminosa de cristales.

210. Después de enfriar se separa por aspiración y se recristaliza en alcohol al 98%. El hidrocloruro 1-oxo-2-(N-morfolino-metilo)-indánico, de la fórmula

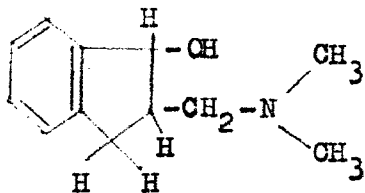


215. funde a 160-161° C. 1 parte de dicho hidrocloruro es hidrogenado en 10 partes de ácido acético glacial, en presencia de 0'1 partes de óxido de platino. Después de absorber la cantidad calculada de hidrógeno, se interrumpe la hidrogenación y se separa el platino, por filtración, de la solución de ácido acético glacial. Esta solución contiene los hidrocloruros isómeros 1- α -oxi- y 1- β -oxi-2-(N-morfolino-metilo)-indánicos y puede ser tratada inmediatamente con ácido clorhídrico concentrado, con objeto de desdoblar el agua.

220.

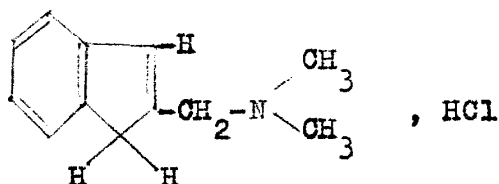
EJEMPLO 4.

225. 1 parte de la mezcla de los 1-oxi-2-(dimetilamino-metilo)-indanos, estereoisómeros de la fórmula general





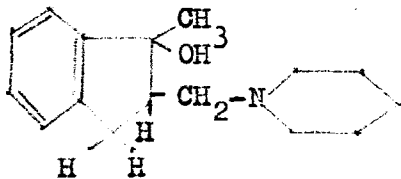
230. α [obtenida por ejemplo mediante condensación de α -indanono con formaldehído y dimetilamina, y reducción del 1-oxo-2-(dimetilamino-metilo)-indano así resultante con amalgama de aluminio], se deja reposar durante algunos días, disuelto en 3 partes de ácido bromhídrico al 48%. Después se libra la base, cuyo valor $K_{p,0,1}$ de ebullición es de 100-105° C. Recristalizando el hidrocioruro en alcohol y éster acético, se forman cristales que funden a 209-210° C. Representan el hidrocioruro 2-(dimetilamino-metilo)-indénico, de la fórmula
- 235.



- De una manera análoga puede obtenerse, por ejemplo, el 5-metoxi-2-(N-piperidino-metilo)-indeno que forma un aceite, cristalizando en reposo, de $K_{p,0,07}$ a 134-136° C., y un hidrocioruro que funde a 192-194° C. así como otros derivados análogos con grupos alcoxi u oxi, por ejemplo en posición 5 o 7, y asimismo aquellos que en el núcleo pentagonal están sustituidos por ejemplo por grupos alquílicos.
- 240.

EJEMPLO 5.

245. A una solución de 3'7 partes de la mezcla de los 1-metilo-1-oxi-2-(N-piperidino-metilo)-indanos estereoisómeros, de la fórmula

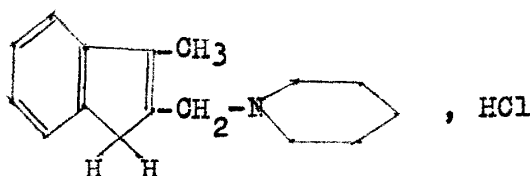


166045



- 11 -

250. en 37 partes de ácido acético glacial, se adicionan 8 partes de ácido clorhídrico concentrado; se hierve la solución de color rojo de vino durante 1/4 de hora hasta la ebullición y se evapora. El residuo cristalino representa el hidrocioruro 1-metilo-2-(N-piperidino-metilo)-indeno, de la fórmula



255. que, recristalizado en alcohol, forma toscos cristales que funden a 259° C. La base libre hierve a 125-127° C. a una presión de 0'15 mm.

Para la obtención de la materia prima puede procederse por ejemplo de la siguiente manera.

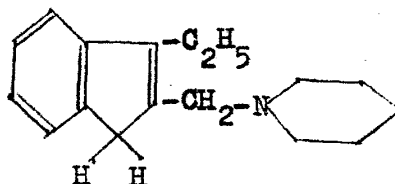
260. Desde una solución refrigerada con hielo, de 53'2 partes del hidrocioruro 1-oxo-2-(N-piperidino-metilo)-indano descrito en el ejemplo 1 y que se descompone a 214° C., se libera la base mediante amoniaco absorbiéndola con éter. El extracto etérico, intensamente secado, se introduce a gotas en una solución de Grignard preparada, y obtenida de 60 partes de yoduro metílico y 11'5 partes de virutas de magnesio en éter, en forma tan rápida que se mantiene la mezcla de reacción en estado de ebullición. Se sigue aun hirviendo durante 1/4 de hora en el baño maría y se descompone con hielo y solución de cloruro amónico. Se forma una rara emulsión que, al adicionar ácido acético al 270. 50%, se divide en dos capas. Se evapora la capa etérica secada y se mezcla el residuo con esencia de petróleo (hierve a 50° C.). La fracción soluble en esencia de petróleo contiene los 1-metilo-1-oxi-2-(N-piperidino-metilo)-indanos isomeros, y permite someterla directamente al desdoblamiento de agua.

275. De un modo análogo se pueden obtener los



1944

1-etilo-1-oxi-2-(N-piperidino-metilo)-indanos y de ellos el 1-etilo-2-(N-piperidino-metilo)-indeno de la fórmula



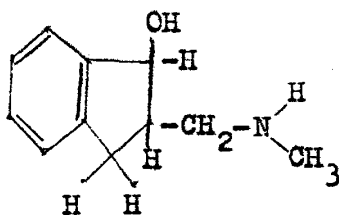
cuyo valor $Kp_{0,1}$ es de 132-135° C. El hidrocloreuro funde a 242-243° C.

280. El 1-fenilo-2-(N-piperidino-metilo)-indeno obtenido de un modo similar, forma un aceite de un valor $Kp_{0,4}$ de 190° C. y un hidrocloreuro que funde a 230-232° C.

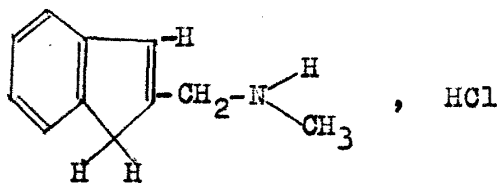
285. Si se emplean como materias primas 1-oxi-2-(N-piperidino-metilo)indanos que contienen en posición "1" por ejemplo un grupo alilo, etinilo o vinílico, se obtienen los correspondientes 1-alilo- o los 1-vinilo-2-(N-piperidino-metilo)-indenos.

EJEMPLO 6.

290. 1 parte de la mezcla del 1-oxi-2-(metilamino-metilo)-indano estereoisomero ,de la fórmula

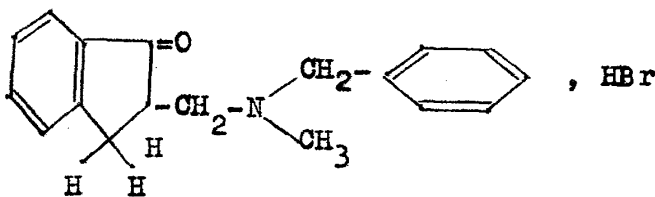


295. se disuelve en 5 partes de ácido clorhídrico concentrado y se deja reposar durante 24 horas. Después se calienta a 50° C. durante una media hora, se diluye con agua y se pone la base en libertad. Valor $Kp_{0,06}$ es de 76-78° C. El hidrocloreuro, recristalizado en alcohol-éster acético, forma hojas incoloras que funden a 212-213° C. Representa el hidrocloreuro 2-(metilamino-metilo)-indénico, de la fórmula



300. Se obtiene la materia prima por ejemplo de la siguiente forma:

5'3 partes de α -indanono, 1'32 partes de paraformaldehido y 8 partes de hidrobromuro metilobencilamínico, se hierven brevemente en 30 partes de dioxan. De la solución homogénea de reacción se precipita el hidrobromuro 1-oxo-2-(N-metilobencilamino)-metilo-indánico, de la fórmula



310. que funde a 153-154° C. En una solución acuosa, refrigerada con hielo, de 22'4 partes de dicho compuesto se introducen, paulatinamente y agitando, 540 partes de amalgama sódica al 5%. Mediante adición simultánea, a gotas, de ácido acético al 50%, se mantiene el carácter ácido de la solución de reacción. Se separa por filtración y se libra la base del filtrado ácido. Se purifica la base mediante destilación. La fracción que destila a 160-170° C. a una presión de 0'1 mm. representa una mezcla de los 1-oxi-2-(N-metilobencilamino-metilo)-indanos estereoisómeros. Con objeto de desdoblar el grupo bencilico, se agita a 40-50° C. una solución alcohólica de 6'4 partes de dicho producto en presencia de 0'1 parte de ~~una~~ ^{negro} de paladio/en atmósfera de hidrógeno.

320. Queda absorbida la cantidad de hidrógeno calculada sobre



1944

1 mol. Después de filtrar y evaporar se agrega lejía de sosa cáustica y se obtiene así la mezcla de los 1-oxi-2-(metilamino-metilo)-indanos, pudiendo desdoblar de ella directamente el agua.

325.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en

330.

cuanto no altere su principio fundamental. También se hace constar que dicho invento corresponde a una patente presentada en Suiza, con fecha 20 de agosto de 1943, nº 85091, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor

335.

y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención, por veinte años en España: "Procedimiento para la obtención de aminas"; caracterizándose por lo siguiente:

1º.- Procedimiento para la obtención de aminas, caracterizándose porque se hacen reaccionar, sobre indanos ac.aminoalquílicos conteniendo en el núcleo pentagonal un grupo hidroxilo libre o sustituido, agentes apropiados de eliminar un tal sustituyente junto con el átomo de hidrógeno adherido a un átomo vecino de carbono, constituyendo un enlace doble, y transformando eventualmente dichas aminas en sus compuestos amónicos.

2º.- Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque se emplean como materias primas 2-aminometilindanos N,N-disustituidos que contienen en el núcleo pentagonal un grupo hidroxilo libre o sustituido.

3º.- Procedimiento, según reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se emplean como materias primas 1-oxi-2-(N-piperidino-metilo)-indanos.

"Procedimiento para la obtención de aminas";

166045



1944

- 15 -

355. tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de quince hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 12 de mayo de 1944.

SOCIÉTÉ POUR L'INDUSTRIE CHIMIQUE À BÂLE.

(SOCIEDAD PARA LA INDUSTRIA QUIMICA EN BASILEA).

Por Poder de J. GÓMEZ ACEBO