

Herstellung von Sch -1- sch.



29 MAR. 1949

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

487614

PATENTE DE INVENCION

en

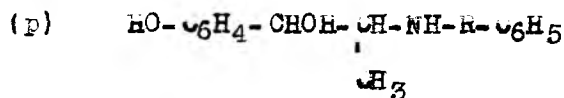
ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de KROHNERWERKE DIETLAGE & CO., entidad alemana,
establecida en Berlinerstrasse, 220-232, KÖln-Mülheim,
Alemania, por:

UN PROCEDIMIENTO PARA OBTENER 1-(P-OXIFENIL)-1-OAL-2-
(ALCOHIL AMINO)-PROPANOS.-

se ha descubierto que combinaciones de la fórmula
la general

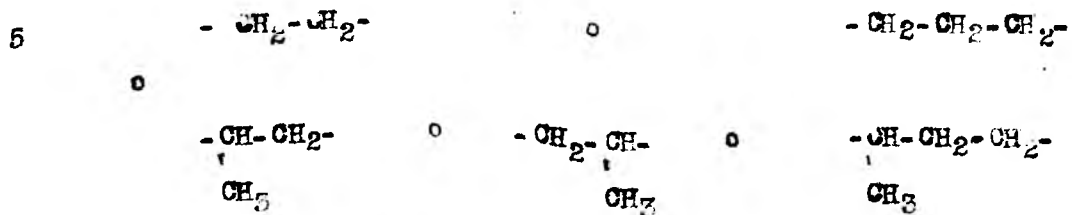


I

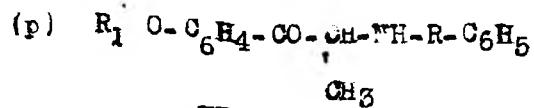
5 tienen notables y valiosas propiedades terapéutico-farma-
cológicas.



En la fórmula, R significa un resto de hidrato de carbono divalente, con 2-5 átomos de carbono, con preferencia en cadena recta o sencillamente ramificada sustituida por CH₃, por ejemplo



10 la obtención de las nuevas combinaciones, puede hacerse por diversos caminos; así se pueden hidratar esteras de la fórmula general



II

15 en la cual R₁ significa hidrógeno o un resto disociable con hidrógeno, por ejemplo el resto benzoílico, y R tiene la significación arriba dada.

20 Para realizar la hidratación, se emplean los métodos de reducción descritos en la bibliografía para hidratar amíocetonas semejantes. Con preferencia, sin embargo, se hidrata catalíticamente en presencia de catalizadores de metales preciosos, en especial de paladio. En esta hidratación se parte en general de sales de las combinaciones II y se obtienen sales de las deseadas combinaciones I. Pero si se intenta, en la hidratación de las sales, reemplazar el catalizador de metal precioso que es caro por un catalizador de níquel barato, especialmente níquel raney, se observa que

25 en la hidratación de una sal, por ejemplo, del bromhidrato de una combinación de la fórmula general II, en la cual R₁



MAR. 1949

187614

La sal de la fórmula $C_6H_5-CH_2-$, se hidrata con el ácido acético, pero este ácido se disocia rápidamente con formación de una ferrocetona de la fórmula general II con $R_1 = H$, pero que la hidratación no continúa ya.

5 Se obtienen, pues, en rendimiento cuantitativo, las combinaciones, no sustituidas en el grupo OH de la fórmula general II para no los deseados alcoholes amílicos de la fórmula general I. Para obtener estos de las combinaciones II, es preciso, según la experiencia actual, seguir
10 hidratando con paladio, con lo cual por adición de 1 mol. más de hidrógeno se forman las combinaciones I. Por este procedimiento no se consigue, pues, evitar el empleo de catalizadores de metales preciosos.

Ahora se ha descubierto que la hidratación de combinaciones de la fórmula general II para conseguir combinaciones de la fórmula general I con catalizadores de níquel, especialmente con níquel Raney, puede conseguirse en reacción
15 rápida si a la solución que se ha preparado, por ejemplo, por hidratación de una sal de II ($R_1 = C_6H_5-CH_2-$), con níquel Raney o de cualquier otro modo, se le añade un equivalente de álcali por mol. de la sal a hidratar en forma de NaOH, KOH o en alcoholato correspondiente, y además se trata con hidrógeno en presencia de níquel Raney. Así se
20 admite 1 mol. de hidrógeno, y se obtienen en reacción rápida las combinaciones libres de la fórmula I.

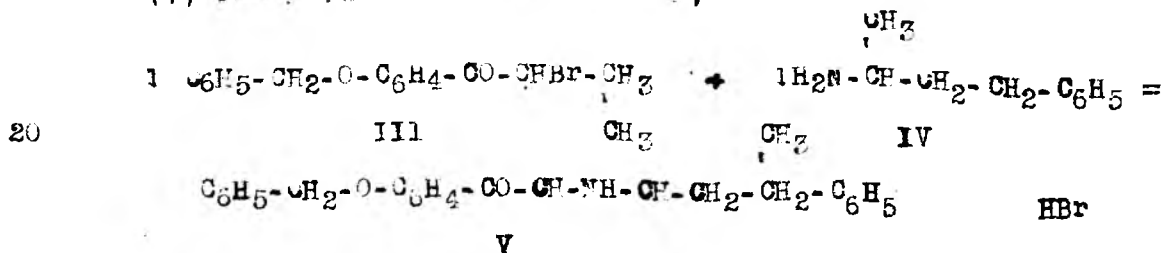
También puede añadirse de antemano en la hidratación de una sal de la amroacetona de la fórmula general II con níquel Raney, un equivalente de álcali, o pueden emplearse las bases libres de la fórmula general II.



187614

Las cetonas mencionadas como sustancias de partida de esta hidratación pueden obtenerse fácilmente por transformación de α -halógenos- γ -oxipropioamidas, sus ésteres con ácidos carboxílicos, o sus ésteres con alcoholes, cuyos restos se pueden disociar con hidrógeno, por ejemplo el éter benzílico con amilaminas, por ejemplo α o β -fenil-etilamina o γ -fenil-propilamina, o α -metil- γ -fenil-propilamina. Si en la preparación de estas sustancias de partida se parte de p-berciloxi- α -halógenos-propioamidas, se ha comprobado que es conveniente, en su transformación con una aralkilamina con 2-4 átomos de carbono en la cadena alifática, hacer en influencia recíproca cantidades equimoleculares de las combinaciones en ausencia de disolventes.

En las condiciones, la p-berciloxi- α -bromo-propioamida (III), por ejemplo reacciona con 1-fenil-2-amino-etano (IV) para dar lugar a la formación de (1-metil-2-p-berciloxi-fenil-2-oxo-etil)-(1'-metil-3'-fenil-propil)-amida (V) según la siguiente ecuación;



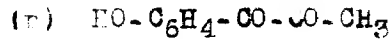
Si en la hidratación mencionada de las cetonas de la fórmula general II para obtener combinaciones de la fórmula general I, se parte de éteres fenilmetílicos por ejemplo, de un éter benzílico de estas cetonas, se puede según las condiciones de hidratación aplicadas y la actividad del catalizador empleado, por ejemplo el paladio, reducir el grupo ceto en una



1949

187614

Según otra forma de ejecución del procedimiento del invento, el 1-(p-oxifenil)-propéridior-(1,2) de la fórmula



5

VII

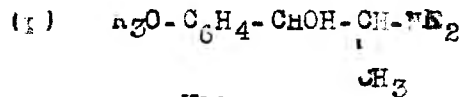
en el cual también el grupo hidroxílico feróico puede estar sustituido por el resto R_2 de un ácido carboxílico o sulfúrico o por un resto ferilmetílico, por ejemplo, el resto bencílico, puede transformarse en aralkilaminas, y reducirse a las correspondientes bases de Schiff o aldehído amoniacos que aparecen como radicales intermedios, por los procedimientos conocidos, adecuadamente por hidratación catalítica, el doble enlace de carbono y nitrógeno, y el doble enlace de carbono y oxígeno, y disociar también de las combinaciones obtenidas el resto R_2 . Si se trata del éster bencílico, puede hacerse la reducción y disociación del resto bencílico, como ya se ha descrito, también en una operación por hidratación catalítica.

10

15

20

Finalmente se pueden condensar y reducir al propio tiempo o inmediatamente, aralkanolaminas de la fórmula general



VIII

donde ng significa hidrógeno, o un resto de ácido ferilmetil carboxílico, o ferilmetilsulfúrico, con aralkil- o aralkilén- cetonas o -aldehídos, por ejemplo, acetofenona, bencilacetona, benzalacetona, o ferilacetaldehído y aldehído hidrocinnámico.

25



187614

Las aralkanolaminas sustituidas como sustancia de
partida, pueden prepararse en la forma conocida, por ejem-
plo, según las patentes alemanas 582.493 y 552.244, convir-
tiendo p-oxi-propilolona o sus derivados, sustituidos en
5 el oxigrupo por un resto R_3 reemplazable por hidrógeno, por
ejemplo, el resto bencílico o acetílico, con ácido nítrico
o sus ésteres en combinaciones de isonitrosa y sometiendo
estas a reducción. En la reducción catalítica, por ejem-
plo con paladio, si se emplean sustancias de partida con
10 oxigrupos sustituidos pueden reducirse simultáneamente los
grupos $CO-$ y NOH , y disociarse el resto R_3 . Pero también
se puede disociar el resto R_3 en una operación especial me-
diante hidratación en presencia de catalizadores de metales
preciosos o con ácidos. Similmente, su disociación puede
15 también realizarse durante la condensación de la aralkanolami-
na con la aralkilcetona o el aralkilaldehído, o después
de dicha condensación.

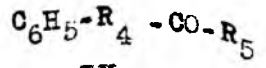
La preparación de las aralkanolaminas no sustitui-
das puede también realizarse hidratando catalíticamente
20 p-oxi- α -amir-o-propilolona, sometiendo adecuadamente a esta
hidratación la fenola libre en suspensión acuosa a la tem-
peratura normal y o bien en presencia de catalizadores de
paladio a presión normal o solo poco elevada o en presencia
de catalizadores de níquel, especialmente níquel Haray, con
25 preferencia a presión aumentada.

Otra posibilidad de preparar las nuevas combina-
ciones, consiste según se inventa en suspender 1-(p-oxifenil)-
2-amir-o-propilolona-(1) en disolventes orgánicos en que es difi-



187614

compuesto soluble, y el hidratario junto con una cetona o aldehído aromático-alifáticos de la fórmula general

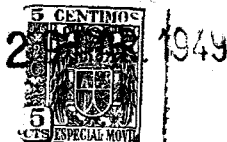


IX

5 en la fórmula general X, R₄ significa un resto de hidrocarburo alifático divalente, y R₅ hidrógeno o un resto de hidrocarburo alifático monovalente, siendo la suma de los átomos de carbono en R₄ y R₅ de 1 a 4.

10 Ya es sabido que se puede obtener partiendo de una amina primaria y de un aldehído o cetona, aminas secundarias por hidratación catalítica de ambos componentes en disolventes adecuados. La reacción se realiza de manera que el grupo amino de la amina primaria se une al grupo carbonílico del aldehído o cetona para formar aldehído-amoniaco, o 15 con disociación de agua la base de Schiff, combinaciones que luego se convierten en las aminas secundarias por la adición de 1 mol. de hidrógeno.

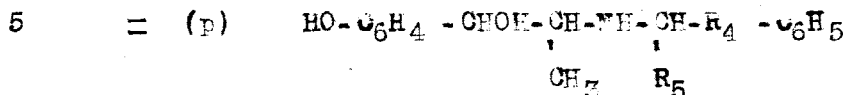
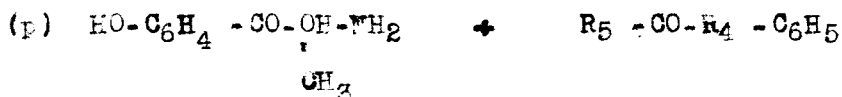
20 A la hidratación común de una α -aminoacetona con un aldehído o cetona parecía no ser aplicable esta reacción, porque era de esperar que la α -aminoacetona en las condiciones en que debe reaccionar con el aldehído o cetona añadidos se uniría consigo misma bajo doble formación interior de aldehído-amoniaco y disociación de agua en una hidroxiracina, que a su vez se convertiría en una hidrazina estable 25 por pérdida de dos átomos de hidrógeno. Así, pues, es extremadamente sorprendente que en el caso especial del 1-(p-oxifenil)-2-amino-propano (1) sea posible por hidratación catalítica común con una cetona o aldehído de la fórmula general IX llegar con muy buen rendimiento a combinaciones de la fórmula



187614

general I.

La reacción se realiza según la ecuación:



I-

Para realizar la reacción, la amiracetona obtenida en la forma habitual, por ejemplo, por transformación de la p-acetoxi- α -bromo-propionofenona con amoníaco acuoso, se suspende en disolventes orgánicos, en los cuales es difícilmente soluble, se añade la cetona o el aldehído en cantidad equimolecular o bien en pequeño exceso sobre la amiracetona, y la mezcla se agita bajo hidrógeno en presencia de un catalizador de hidratación a la presión atmosférica o presión aumentada.

Como cetonas pueden emplearse, por ejemplo, acetofenona, benzalacetona o benzilacetona, como aldehídos, por ejemplo, aldehído cítrico, o aldehído hidrocítrico. Como disolventes se eligen los que tienen cierto poder de disolución para el agua y ningún grupo carbonílico. Es especialmente ventajoso emplear alcoholes inferiores. Con preferencia se usa metanol, pero también se puede emplear alcohol etílico o isopropílico. Estos alcoholes pueden emplearse en estado anhidro, pero también pueden usarse alcoholes acuosos, por ejemplo, metanol al 80 %.

Como catalizadores de hidratación son adecuados el níquel de Raney o catalizadores de metales preciosos, como hidróxido de paladio sobre sulfato bórico o espesaja



1949

187614

de platino, pero con preferencia óxido de platino. En la hidratación se admiten dos moles de hidrógeno. La amonocetona de partida pasa a solución y la combinación deseada de la fórmula general I se produce en buen rendimiento.

Si el aldehído o la cetona empleados en el residuo R_4 contienen combinaciones dobles fácilmente hidratables, las mismas se desaturan también por la admisión del más hidrógeno correspondiente.

La manipulación de las soluciones de reacción se realiza en la forma ordinaria. Como el producto final de la fórmula general Ia, si se parte, por ejemplo, de ferilacetona, benzalacetona o benzilacetona ($R_4 = -CH_2 - C = CH_2 - CH_2 - R_5 = CH_3$), contienen 2 átomos de carbono asimétricos y de distinta valencia, es posible la formación de cuatro reo-matos estereoisómeros.

E J E M P L O S

1) 1-(p-oxifenil)-2-(γ -ferilpropilamino)-propanol-(1).

5.0 g. de bromhidrato del 1-(p-oxifenil)-2-

(γ -ferilpropilamino)-propanol-(1), de punto de fusión 174°, se agitan bajo hidrógeno en 100 cm³ de metanol con 0,2 g. de óxido de platino. Después de admitir 1 mol. de hidrógeno,

la hidratación se detiene. Se filtra del catalizador, se

lava con el metanol, y se cristaliza el residuo de alcohol

añadiendo algo de éter. El bromhidrato así obtenido de

la combinación mencionada en el título se funde a 174°C.

Con el material de partida que casualmente se funde a la

misma temperatura da una fuerte depresión del punto de

fusión.



187614

El material de partida se puede obtener de distinto modo. Por ejemplo, la p-beniloxi- α -bromo-procliferona, obtenible por benzilación de p-oxi-ro-ióferona con cloro benzílico y carbonato potásico en metanol y bromización subsiguiente, se puede convertir, por calentamiento de una hora con γ -fenilpropilamina a 80°C en el bromhidrato de la 1-(p-beniloxifenil)-2-(γ -fenilpropilamino)-propano-a-(1) de punto de fusión 209-210°C, y ésta se puede disociar en la forma conocida por agitación bajo hidrógeno con un catalizador de paladio no demasiado activo, por ejemplo, con paladio sobre sulfato bórico en metanol al 90% con admisión de 1 mol. de hidrógeno en total y el bromhidrato de la 1-(p-oxifenil)-2-(γ -fenilpropilamino)propano-a-(1). Se puede también obtener la misma combinación calentando la p-oxifenil- α -bromo-procliferona, obtenida por el procedimiento de Powers y Vell, *Mebigs Analer* 535, pag. 247 (1936) en solución de bencol durante una hora al baño de maría con γ -fenilpropilamina.

2) 1-(p-oxifenil)-2-(α -metil- γ -fenilpropilamino)-propano-a-(1).

5.0 g. de bromhidrato de 1-(p-oxifenil)-2-(α -metil- γ -fenilpropilamino)-propano-a-(1) de punto de fusión 141°C (de agua) se agita bajo hidrógeno en 150 cm³ de metanol con 1.5 g. de un catalizador de 10% de hidróxido de paladio y sulfato de bario. Después de la admisión de 1 mol de hidrógeno está terminada la hidratación. Se filtra del catalizador, se concentra la solución y por adición de éter precipita el bromhidrato de la combinación mencionada en el título. Después de recristalizar de alcohol se funde a 214-215°C, y la



2 1949

187614

base que queda libre a 110-112°.

El material de partida se obtiene de modo análogo al ejemplo I.

3) 1-(p-oxifenil)-2-(α -metil- γ -fenil-propilamino)-propa-
no-1 (1)

1.0 g. de 1-(p-oxifenil)-2-(α -metil- γ -fenil-propilamino)-propa-
no-1 (1) de punto de fusión 147-148° se agitan
bajo hidrógeno en 25 cm³ de metal con unos 0,25 g. de ní-
quel Raney. Después de cuatro horas se ha admitido la
cantidad de hidrógeno calculada en 1 mol. Se filtra del
catalizador y se obtiene por evaporación y recristalización
del residuo en metal el 70 % de la teoría de la base mencio-
na da en el título de punto de fusión 111-112°. En la lejía
madre se encuentran combinaciones estereoisómeras de la misma
constitución.

El material de partida se obtiene como en los
ejemplos 2 o 1 y la base utilizada como material de partida
se purifica libremente en la forma ordinaria.

4) 1-(p-oxifenil)-2-(α -metil- γ -fenil-propilamino)-propa-
no-1 (1) estereoisómero.

5,5 g. de bromhidrato de ura 1-(p-oxifenil)-2-
(α -metil- γ -fenil-propilamino)propa-1 (1) estereoisómero
de la combinación citada en el ejemplo 2, de punto de fusión
201 (de 83 a) que se ha obtenido, por ejemplo, por transfor-
mación del éster del ácido toluol sulfónico de la α -bromo-
p-oxi-propilamino con 1-fenil-3-amino-butano, cristalización
fraccionada de los bromhidratos producidos y disociación del
resto toluol sulfónico con álcali, se agitan bajo hidrógeno,
como en el ejemplo 2 en 125 cm³ de metal con 2,0 g. de un



187614

5 catalizador al 10 % de hidróxido de paladio y sulfato de bario. El bromhidrato del producto de hidratación, aislado en la forma corriente después de admitir 1 mol. de hidrógeno se funde después de recristalización de ácido bromhídrico diluido a 215-216°, la base que así queda libre a 139-140° y el clorhidrato a 225-226°.

10 A la misma combinación se llega si, como en el ejemplo 3, en vez del bromhidrato, se hidrata con níquel Raney en metanol la base libre de punto de fusión 171-172°. La hidratación de la base puede también realizarse en agua, si la cetera de partida de punto de fusión 171-172° se disuelve en 1 mol. de lejía potásica seca y se agita con níquel Raney bajo hidrógeno.

5) 1-(p-oxifenil)-2- γ -fenilpropilamino)propanol-(1).

15 2,0 g. del 1-(p-oxifenil)-2-(γ -fenilpropilamino)propanol-(1) sustituido en el hidróxilo ferólico por el resto p-tolueno sulfónico, se calienta al baño de maría durante 3 horas con un exceso de lejía potásica alcohólica al 10 %, hasta que al añadir agua no aparece ya ningún enturbiamiento procedente de la base inalterada. Por la manipulación habitual se obtiene una solución etérea de la base mencionada en el título, de la cual, con ácido bromhídrico etéreo o acuoso se obtiene el bromhidrato de punto de fusión 174° o con otro ácido otra sal.

25 El material de partida se obtiene bromando el éster del ácido p-tolueno sulfónico de la p-oxipropilona, que se funde a 76° y que puede obtenerse del cloruro p-tolueno sulfónico y de p-oxipropilona o producirse según Sakera y Marvel,



2

949

187614

Journ. Amer. Chem. Soc. 53, pag. 545 (1933), para formar la combinación de α -bromo que se funde a 75°, transformada con γ -ferilpropilamina y reduciendo el grupo ceto.

5) 1-(p-oxifenil)-2-(α -metil- γ -ferilpropilamino)-propano-1-ol (1).

9.7 g. de la combinación mencionada en el título, sustituida en el hidroxilo ferólico por el resto toluol sulfónico, se saponifica con 50 cm³ de lejía sódica alcohólica al 10 % como en el ejemplo 5. Por la manipulación habitual se obtiene la base mencionada en el título, de punto de fusión 111-112°. El clorhidrato se funde a 222-224°, con un agua de cristalización a 205-206°.

El material de partida se obtiene transformando el éster del ácido toluol sulfónico de la α -bromo-p-oxipropionamida mencionada en el ejemplo 5 en benzol con 1-feril-3-aminoobutano, convirtiendo el bromhidrato separado, de punto de fusión 217-220° (de β -taral) en la base libre de punto de fusión 70-71°, y reduciendo esta base con isopropilato almirico según Leerwein-Pondorf en el grupo ceto, con lo cual sorprendentemente se disocia el resto toluol sulfónico. El clorhidrato, obtenido por la manipulación ordinaria, del 1-(p-oxifenil)-2-(α -metil- γ -ferilpropilamino)-propano-1-ol (1), sustituido en el hidroxilo ferólico por el resto p-toluol sulfónico, de punto de fusión 228-230°, da con álcali la base libre de punto de fusión 135-136°, que luego se somete a saponificación.



1949

187614

7) 1-(p-oxifenil)-2-(α -metil- γ -feril-propilamino)propa-
nol-(1).

2,8 g, de éter bencílico de la combinación mencio-
nada en el título, de punto de fusión 135-136° (de metanol)
se agitar bajo hidrógeno en una mezcla de partes iguales de
metanol y etanol con 1.0 g, de un catalizador de hidróxido
de paladio y sulfato de bario. A los treinta minutos, con
admisión de 1 mol. de hidrógeno el resto bencílico se ha se-
parado como toluol de hidróxido ferólico. Por la marica-
ción habitual se obtiene la base citada en el título, de
punto de fusión 110-112°.

El éter bencílico necesario como material de parti-
da, se obtiene bromando el éter bencílico de la p-oxipropio-
feno α , transformando la combinación de α -bromo, con 1 mol.
de 1-feril-2-aminoobutano adecuadamente sin disolventes, e
hidratao el bromhidrato producido, en presencia de dieti-
lana en metanol con óxido de platino, o reduciendo según
Meerwin-Ponndorf la base puesta en libertad. En ambos casos
el resto bencílico no se disocia del hidroxilo ferólico.

8) 1-(p-oxifenil)-2-(α -metil- γ -feril-propilamino)propa-
nol-(1).

15,0 g, de bromhidrato de la 1-(p-benciloxifenil)-
2-(α -metil- γ -feril-propilamino)-propeno α -(1), de punto de
fusión 235-237° (con descomposición) se agitar bajo hi-
drógeno en 500 cm³ de metanol purísimo, que tienen suspen-
sión 6,0 g, de un catalizador al 10 % de hidróxido de pala-
dio y sulfato de bario. Después de admitir al no más de 2

MALA FERRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL



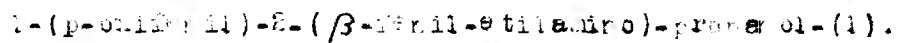
29 MAR. 1949

187614

moles de hidrógeno, la hidratación cesa. Por filtración del catalizador, lavado sucesivamente con metanol y evaporación, se obtiene en excelente rendimiento el bromhidrato de la base mencionada en el título, de punto de fusión 214-215°. En lugar del catalizador de hidróxido de paladio, pueden también emplearse 25 cm³ de una solución de cloro paladioso recién preparada con adición de 9 gramos de carbón animal como catalizador.

El material de partida se obtiene calentando una hora al baño de maría cantidades equivalentes de p-benciloxi- α -bromo-propionato y 1-feril-2-amino-butano, sin disolventes. Se obtiene una torta sólida de cristales que es la combinación utilizada como material de partida. Después de hervir con ácido acético cristalizante, se puede someter inmediatamente a la hidratación.

De modo análogo, por transformación con las correspondientes aramidas y por hidratación catalítica del éter bencílico se obtienen:



Punto de fusión del clorhidrato, 195°.

1-(p-oxido 1)-2-(α -feril-etilamino)-proparol-(1); punto de fusión del bromhidrato 208-209° del clorhidrato 211-212° y de la base 115-116°.

1-(p-oxido 1)-2-(α -metil- β -feril-etilamino)-proparol-(1). Punto de fusión del bromhidrato 216°.

1-(p-oxido 1)-2-(γ -feril-propilamino)-proparol-(1). Punto de fusión del clorhidrato 178-179°.

1-(p-oxido 1)-2-(δ -feril-butilamino)-proparol-(1). Punto de fusión del clorhidrato 143-145°, y



1949

187614

1-(p-oxido-fenil)-2-(α -metil- γ -feril-butir amino)-propil amino-(1).

La combinación típicamente citada se obtiene en clorhidratos estereoisómeros que se pueden separar por cristalización fraccionada de agua. El clorhidrato más difícilmente soluble se funde a 222-223° y el más soluble a 185-186°.

9) 1-(p-oxido-fenil)-2-(α -metil- γ -feril-propil amino)-propil amino-(1).

6,0 g. de bromhidrato del 1-(p-benciloxi-fenil)-2-(α -metil- γ -feril-propil amino)-propil amino-(1), que se obtiene como en el ejemplo 8; que se ha purificado por doble ebullición con cinco veces la cantidad de ácido acético cristalizante y por absorción a 80°, se agita bajo hidrógeno en 70 cm³ de metanol pur. que contiene 0,96 g. (correspondiendo a 1 mol.) de KOH, con 0,1 g. de níquel metálico. Cuando al cabo de cuatro horas se han admitido 2 moles de hidrógeno se filtra del catalizador, se evapora en el vacío y el residuo se extrae primero con agua para separar el bromuro potásico y luego con metanol. Así se obtienen 2,7 g. de la combinación teorizada en el título de punto de fusión 110-112° (72% de la teoría). El resto de las bases se encuentra en la lejía madre del metanol como mezcla de estereoisómeros.

Al primero se omiten el álcali en el procedimiento que se acaba de describir pronto se admite sólo 1 mol. de hidrógeno, que se utiliza para disociar el resto bencílico. El bromhidrato primeramente suspendido ha pasado a solución, pero la hidratación se retrasa en alto grado. Vuelve a ponerse en marcha inmediatamente si se añade a la solución un

29 MAR. 1943

187614

equivalente de KOH. El residuo es en este procedimiento prácticamente el mismo que si se añade de antemano el álcali, del cual por lo demás se puede también emplear un exceso.

10) 1-(p-oxifenil)-2-(β -fenil-etilamino)-propanol-(1).

5 1-(p-oxifenil)propanol-(1,2) de punto de fusión 55° se agita bajo hidrógeno con 1 mol. de β -fenil-etilamina y catalizador de hidróxido de paladio y sulfato de bario en metanol. Después de admitir 2 moles de hidrógeno se prosigue de la manera habitual, y la base producida se convierte en el clorhidrato, que después de recristalizar de alcohol

10 con adición de éter se funde a 195°.

11) 1-(p-oxifenil)-2-(α -metil- γ -fenil-propilamino)-propanol-(1).

15 8,3 g. de 1-(p-oxifenil)-2-amino-propanol-(1) de punto de fusión 161-162°, se disuelven con 21 g. de benzilacetona en 20 cm³ de alcohol anhidro y 5 cm³ de benzól, y el conjunto se calienta durante tres horas en el baño de maría en el radiador descordante, con lo cual se separa por destilación la mayor parte del disolvente. El residuo se recoge

20 en 60 cm³ de alcohol puro, a la solución se añade 0,3 g. de óxido de platino y se agita bajo hidrógeno. Terminada la admisión de hidrógeno se separa del catalizador por filtración, se destila el alcohol, y se recoge el residuo en cloruro de metileno y esta solución se agita a fondo con ácido

25 clorhídrico diluido. Cristaliza 15,0 g. de una mezcla de clorhidratos, que se funde como producto bruto a 206-208°.

La composición de una mezcla de 2 isómeros de la constitución indicada en el título que se funden puramente a



187614

11-112^o y 129-140^o (como bases). Los dos isómeros se diferencian por estereoisomería en el átomo de carbono asimétrico del resto aralkílico.

5 el 1-(p-oxifenil)-2-amino-proparol-(1) necesario como material de partida, puede obtenerse de diverso modo, por ejemplo por reducción de la combinación isoxitrosa de la p-oxi-propiofenona. Se obtiene con especial comodidad acetilizando p-oxi-propiofenona, bromando la combinación acetínica, transformando la combinación de α -bromo con amoníaco acuoso concentrado, con lo cual cristaliza la 1-(p-oxifenil)-2-amino-proparol-(1) que se funde a 168-170^o, y se hidrata catalíticamente en suspensión acuosa. Por evaporación de la solución acuosa obtenida y recristalización de alcohol, se obtiene en muy buen rendimiento 1-(p-oxifenil)-2-amino-proparol-(1).

12) 1-(p-oxifenil)-2-(α -etil-etilamino)-proparol-(1).

La combinación se prepara como en el ejemplo 11 de 1-(p-oxifenil)-2-amino-proparol-(1) y acetofenona. El clorhidrato se funde a 211-212^o (de agua).

20 13) 1-(p-oxifenil)-2-(α -metil- β -feril-propilamino)-proparol-(1).

25 1,7 g. de 1-(p-oxifenil)-2-amino-proparol-(1) se calienta al baño de María en el radiador descendente durante 5 horas con 1,5 g. de benzilacetona en 10 cm³ de alcohol y 2 cm³ de benceno, y el residuo se evapora varias veces con éter. El residuo resultante se disuelve en una onza a 1:10 de alcohol y éter, a la solución se le añade aluminio amalgamado y se hierve 10 horas en reflujo, añadiendo



2 MAR 1949

187614

de cuando en cuando una gota de agua para mantener en marcha el desarrollo de hidrógeno. Se trata en caliente y se precipita con ácido clorhídrico el clorhidrato que después de recristalizar de alcohol-éter y agua, se funde a 213-214°.

6 es idéntico al clorhidrato de la base del ejemplo 2 que se funde a 111-112°.

14) 1-(p-oxifenil)-2-(α -metil- γ -fenil-propilamino)-propanol-(1).

30.0 g. de 1-(p-oxifenil)-2-amino-propanol-(1) de punto de fusión 166-170° (con dos moles de agua de cristalización, se suspenden en 150 cm³ de metanol puro y el conjunto se agita bajo hidrógeno después de añadir 27.0 g. de hexacetoona y 0.5 g. de óxido de platino. Al cabo de 6.0 horas se han admitido algo más de 2 moles de hidrógeno; la hidratación cesa prácticamente. Se trabaja en la forma ordinaria y se obtiene, por ejemplo, por evaporación en vacío después de acidificar con ácido clorhídrico y hervir el residuo con 70 cm³ de acetona, un 80 % de la teoría de una mezcla de clorhidratos que contiene partes aproximadamente iguales de las bases que se funden respectivamente a 111-112° y 139-140°.

En lugar de metanol se puede emplear como disolvente con igual resultado el etanol, si bien la hidratación es algo más larga. En lugar de 0.5 g. de óxido de platino se puede emplear también 10 g. de un catalizador al 10 % de hidróxido de paladio y sulfato de bario o 25 g. de níquel Raney. Para acelerar la admisión de agua en estos casos se puede hidratar a sobre presión.



1949

187614

15) 1-(p-oxifenil)-2-(α -etil- β -feril-propilamino)-propranolol-(1).

30,0 g. de 1-(p-oxifenil)-2-amino-propranolol-(1), se hidrata como en el ejemplo 14, solo que en lugar de 27,0 g. de benzilacetona se emplea la misma cantidad de bezalacetona. Se admite algo más de 3 moles de hidrógeno; la elaboración da una mezcla de clorhidratos de punto de fusión aproximado 210-211° en el mismo rendimiento y de la misma composición que en el ejemplo 14.

10 16) 1-(p-oxifenil)-2-(β -feril-propilamino)-propranolol-(1).

3,0 g. de 1-(p-oxifenil)-2-amino-propranolol-(1) (punto de fusión 168° con 2 H₂O) se agitar bajo hidrógeno en 37 cm³ de metanol con 2,5 g. de alcohol hidrocianámico recién destilado y 0,5 g. de óxido de platino. Cuando al cabo de unas 2 horas ha terminado la admisión de hidrógeno se absorbe del catalizador, se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico concentrado y se evapora a sequedad en el vacío. El residuo da al agitarlo con acetona el clorhidrato de la combinación mejorada en el título que se funde a 174-175°.

En lugar de metanol anhidro, se puede trabajar con él el resultado con metanol acuoso al 80 %.

- F O T -

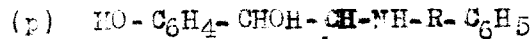
Los partes de inversión previa y nueva que se presenten para que sean objeto de esta Parte de Inversión en



1 8 7 6 1 4

España, por VEINTI años, por los siguientes:

1.- El procedimiento de obtener 1-(p-oxifenil)-1-oxi-2-(aralkilamino)-propanos de la fórmula general.



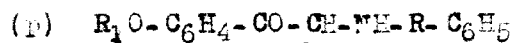
5



(I)

donde R es un resto de hidrocarburo alifático divalente con 2-5 átomos de carbono, con preferencia en cadena recta o sustituida por CH₃; caracterizado porque se hidratar cetonas de la fórmula general

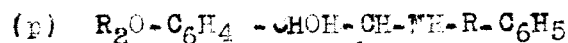
10



(II)

donde R₁ es hidrógeno o un resto disociable con hidrógeno, por ejemplo, el resto bencílico, o se convierten éteres o ésteres de la fórmula general

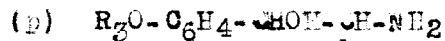
15



(VI)

donde R₂ significa un resto de ferilmetilo, de ácido carboxílico o de ácido sulfónico, en las combinaciones con grupos hidroxílicos libres, o 1-(p-oxifenil)-propanona (1,2) o sus derivados sustituidos por el oxígeno fenólico por restos R₂, se condensa con aralkilaminas y simultánea o inmediatamente se reduce y en su caso se disocia el resto R₂, o bien aralkilaminas de la fórmula general

20



(VIII)

25

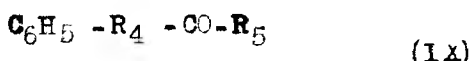
en la cual R₃ indica hidrógeno o un resto ferilmetílico, de ácido carboxílico o de ácido sulfónico, se condensa con aralkilcetonas o aralkilaldehidos y simultánea o inmediata-



MAR. 1949

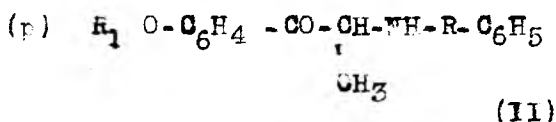
187614

mente se reduce y en su caso se disocia el resto R₃, o bien se agrega de 1-(p-oxidetil)-2-amino-propanona-(1) en disolventes orgánicos en que es difícilmente soluble y se hidrata junto con cetonas o aldehidos aromático-alifáticos de la fórmula general



en la cual R₄ indica un resto de hidrocarburo alifático divalente y R₅ hidrógeno o un resto de hidrocarburo alifático monovalente, y la suma de los átomos de carbono en R₄ y R₅ es de 1-4.

2º.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 12, caracterizado porque se hidratan combinaciones de la fórmula general



en la cual R₁ indica hidrógeno o un resto disociable con hidrógeno, por ejemplo, el resto benzoílico, con níquel Raney como bases libres o como sales, de manera que en la hidratación, previamente o después de la admisión de 1 mol. de hidrógeno se añade a la combinación a hidratar 1 equivalente de álcali.

3º.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 12, caracterizado porque se hidrata 1-(p-oxidetil)-2-amino-propanona-(1) con aldehidos o cetonas aromático-alifáticos de la fórmula general IX en alcoholes inferiores, con preferencia metanol como disolvente, y adecuadamente en

5 CENTIMOS
29 MAR 1949

18764

presencia de óxido de platino como catalizador.

49.- Un procedimiento para obtener 1-(p-oxifenil)-1-oxi-2-(aralcolilamir o)-propanos.
ral y como se ha descrito en la memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 29 MAR 1949

P. ...

Alberto de Elzaburu
Por Poder

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

Ch/.