



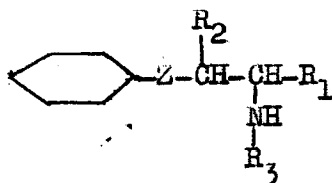
1 95728

1 95728

MEMORIA DESCRIPTIVA
 de una Patente de Invención por 20 años,
 a nombre de:
 CILAG SOCIÉTÉ ANONYME, residente en
 Schaffhausen, Hochstrasse 209 (Suiza),
 por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE
 NUEVOS ÉTERES".

=====

El objeto del invento es un procedimiento para la obten-
 ción de una serie de nuevos éteres de la fórmula general



en que R₁ y R₂ son átomos de hidrógeno o radicales alquílicos y
 5 R₃ un radical alquílico, no presentando los sustituyentes R₁, R₂
 y R₃ conjuntamente con preferencia más de 10 átomos de carbono,
 y en la que Z puede ser un átomo de oxígeno o de azufre.

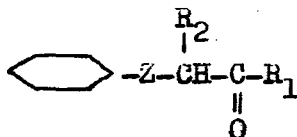
Se ha descubierto que estos nuevos éteres de la fórmula
 anterior influyen en el sistema nervioso vegetativo y con una ac-
 10 ción principal pronunciada provocan poco reacciones secundarias.
 Los productos del procedimiento son por regla general poco solu-
 bles en agua, sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos se
 disuelven muy bien en agua con reacción neutra y pueden así apli-



195728

carse ventajosamente por via parenteral.

15 El procedimiento para la producción de los nuevos éteres se caracteriza porque una combinación de la fórmula



en que R₁ y R₂ pueden ser átomos de hidrógeno o radicales alquí-
licos y en la que Z puede ser un átomo de oxígeno o de azufre,
20 se hace reaccionar en condiciones reductoras con una combinación
de la fórmula



en la que R₃ es un radical alquílico y X un grupo amino o un gru-
po convertible por reducción en un grupo amino, por ejemplo un
25 grupo nitro.

La reducción puede realizarse con reductores usuales para
tales casos, por ejemplo con cinc metálico y ácidos minerales.
Pero el método más general es la reducción con hidrógeno catalí-
ticamente excitado. Puede también emplearse como reductor ácido
30 fórmico, y entonces en el producto de la transformación vuelve a
separarse hidrolíticamente el grupo formilo introducido.

Los productos de partida, las fenoxi- o feniltio-alcanonas
y alcanales pueden obtenerse fácilmente de las correspondientes
alcanonas o alcanales halogenados y de fenol o tiofenol con auxi-
35 lio de condensadores alcalinos. Pueden introducirse en la reduc-
ción como tales, pero también en forma de sus cetales o acetales.

Ejemplos:

Ejemplo 1.

78,5 g de fenoxiacetona, 120 cm³ de disolución acuosa al 33 % de
40 metilamina, 120 cm³ de etanol y 10 g de níquel Raney se agitan
en un autoclave con hidrógeno bajo una presión inicial de 77 at.
y a 80-90°.



Después de 4 horas se ha fijado la cantidad teórica de hidrógeno. Se separa por lavado el catalizador con etanol y el filtrado se concentra al baño maria. Luego se acidula a pH-1 con ácido clorhídrico diluido y se vuelve a agitar varias veces con éter para eliminar la fenoxiacetona no transformada. La disolución acuosa ácida se hace fuertemente alcalina con lejía concentrada de sosa caústica, se agita repetidas veces con éter, se secan sobre potasa las disoluciones etéreas reunidas y luego se evaporan. El residuo se destila al vacío. Así se obtiene el 1-fenoxi-2-N-metilaminopropano como aceite incoloro de olor parecido al de amina, que con 11 mm de Hg hierve a 108-110°. El rendimiento es por término medio de 45-60 g.

La nueva base es miscible con los disolventes usuales y es poco soluble en agua. El clorhidrato de la base funde a 96-98° y es muy soluble en agua con pH de 6,2-6,3, fácilmente en etanol y cloroformo. En acetona y éster acético se disuelve muy poco el clorhidrato.

Ejemplo 2:

175 g de fenoxiacetona, 270 cm³ de isopropilamina, 250 cm³ de metanol, 20 g de níquel Raney, se agitan con hidrógeno a una presión inicial de 120 at a 20°. Después de 6 horas se calienta a 70-80° y se mantiene esta temperatura durante 20 horas. Se separa el catalizador por aspiración, se lava con etanol y las disoluciones etanólicas reunidas se concentran a vacío. Después de elaborar el producto como se ha indicado en el ejemplo 1, se obtiene el 1-fenoxi-2-(N-isopropilamino)-propano como un aceite incoloro que con 11 mm de Hg hierve a 117-119°. Se mezcla con todos los disolventes usuales, fuera del agua, en la que es muy poco soluble.

El clorhidrato de la base muy soluble en agua funde a 136-137° y puede recristalizarse en acetona o éster acético.

1 95728



Ejemplo 3:

75 68 g de fenoxiacetaldehido, 70 g de isopropilamina, 150 cm³ de etanol y 10 g de niquel Raney se hidrogenan en el autoclave de agitador a 60° y con una presión inicial de 60 at sobre la exterior. Después de 3 horas se ha fijado la cantidad teórica de hidrógeno.

80 Después de eliminar el catalizador, se concentra al vacío por evaporación, se trata con ácido clorhídrico hasta reacción fuertemente ácida y se separa agitando con éter.

La disolución acuosa se alcaliniza, se agita con éter y después de secar se evapora el éter. El residuo se rectifica al vacío.

85 Así se obtiene el 1-fenoxi-2-N-isopropilaminoetano como aceite incoloro que a presión de 20 mm hierve a 131-132°. La nueva combinación se disuelve fácilmente en ácidos y disolventes orgánicos, pero muy poco en agua.

Ejemplo 4:

90 50 g de isopropilamina y 40 g de ácido fórmico al 100 % se calientan durante 30 minutos a 150-160° y luego se añaden 17 g de fenilmercaptoacetona. Agitando se mantiene la temperatura durante 10 horas a 200-220°. Después de enfriar se agita algunas veces la masa de reacción con agua y el aceite oscuro insoluble en agua se
95 calienta con 50 cm³ de ácido clorhídrico concentrado durante 10 horas, con reflujo.

La disolución clorhídrica se extrae con éter después de enfriar para eliminar las impurezas y luego se alcaliniza. Por extracción con éter se separa el líquido oleaginoso oscuro y después
100 de expulsar el éter se destila al vacío.

El 1-(fenilmercapto)-2-N-isopropilaminopropano destila con 12 mm a 133-135° y forma un clorhidrato que recristalizado en éster acético funde a 148-149°.

De modo análogo pueden prepararse
105 de la 2-fenoxi-butanona-(3) y de la isopropilamina

= 6 = 195728



nitro, efectuando la reacción en condiciones reductoras.

2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, ca-
130 racterizado porque se somete a la reducción fenoxiacetona con me-
tilamina, formándose el 1-fenoxi-2-(N-metilamino)propano.

3.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, ca-
racterizado porque se somete a la reducción fenoxiacetona con iso-
propilamina, formándose el 1-fenoxi-2-(N-isopropilamino)propano

135 4.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, ca-
racterizado porque se somete a la reducción fenoxiacetaldehído con
isopropilamina, con lo que se forma el 1-fenoxi-2-(N-isopropilami-
no)etano

5.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, ca-
140 racterizado porque se somete a la reducción 1-feniltio-propano con
isopropilamina, con lo que se obtiene el 1-feniltio-2-(N-isopropi-
lamino)propano.

6.- Procedimiento para la obtención de nuevos éteres, esen-
cialmente como se ha descrito en los ejemplos de ejecución.

Esta patente recae sobre "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION
DE NUEVOS ETERES", como queda descrito en la presente memoria y
caracterizado en la anterior Nota.

Madrid, 9 de Diciembre de 1.950.

ANTONIO FERNANDEZ PASCUAL
A.P.