



196675

196^b75

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una PATENTE de INVEN-
CION, por VEINTE AÑOS en ESPAÑA, a favor de la BRISTOL
LABORATORIES Inc., residente en Thomson Road, SYRACUSE,
Estado de Nueva York, EE.UU., por:- "UN PROCESO UNITA-
RIO PARA LA PREPARACION DE ETÉRES DE BETA-DISUSTITUIDO-
AMINOÉTILO ORTO-ARALKILFENILO EN LA FORMA DE SUS SALES
ADICIONALES DE ACIDO POLICARBOXILICO".

Inventores:- Lee Cannon Cheney, y Stephen Bennet Binkley,
ambos ciudadanos de los Estados Unidos.

Prioridad:- Solicitud Norteamericana Nº Ser. 209.520,
del 5 de Febrero de 1951.

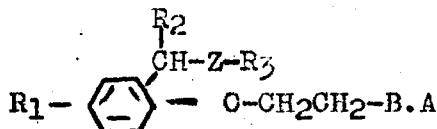
-----000000-----



196675

Esta invención se refiere a un proceso unitario para la preparación de éteres beta-disustituido-aminoetilo orto-aralkilfenilo en la forma de sus sales adicionales de ácido policarboxílico. La invención comprende, más particularmente, un proceso de reacción única para la producción de compuestos representados por la fórmula general:-

5.-



10.-

en la cual R₁ y R₃ son miembros de la clase que consta de hidrógeno, alquilo inferior, halógeno y alcoxilo; R₂ es un miembro de la clase que consta de hidrógeno y metilo; Z es un miembro de la clase que consta de radicales divalentes derivados del benceno, tiofeno, furano y la piridina;

15.-

B es un miembro de la clase que consta de los grupos de dialquilamino inferior, 1-pirrolidilo, 1-piperidilo, y 4-morfolinilo; y A es un ácido policarboxílico, que incluye ácidos, cítrico, málico, tartárico, succínico, maléico y fumárico.

20.-

Los métodos descritos para la síntesis de los éteres básicos de esta clase, incluyendo sus sales adicionales inorgánicas (Journal of the American Chemical Society, 71, 60, 64, 3794 (1949)), comprende varias reacciones censurables. Las desventajas de los métodos ya conocidos

25.-

incluyen (1) el empleo imprescindible de los orto-aralkilfenoles en su forma purificada, (2) el empleo arriesgado de sodio metálico, hidruro sódico o alcoxidos de sodio, (3) el empleo de los cloruros básicos en sustitución de los hidroccloruros del cloruro básico estable

30.-

en la condensación, (4) el empleo de condiciones estrictamente anhidridas para efectuar la reacción, (5) el empleo de la destilación fraccional para la purificación de los éteres básicos y, (6) el empleo de ácidos inorgánicos para la preparación de sales apropiadas para la administración terapéutica.

35.-

Por lo general, las sales ácidas inorgánicas, tales como las de hidroccloruro, suelen ser higroscópicas, siendo demasiado solubles en disolventes hidroxilados para ser purificadas por re-cristalización a partir de agua o alcoholes.

196675



- 40.- Hemos comprobado que las sales puras de ácido policarboxílico, no higroscópico, tales como las de citrato dihidrógeno, de éteres de beta-disustituido-aminoetilo
- 45.- 2-aralkilfenilo pueden producirse económica y convenientemente hasta de mezclas de los orto-aralkilo y para-aralkilfenoles isoméricos, mediante un proceso unitario que comprende la disolución del, o de los aralkilfenoles, en un disolvente inerte, orgánico no acuoso, por calentar la solución con un exceso molecular de un hidróxido metálico alcalino, separando por filtración el para-alkilfenóxido metálico alcalino insoluble que puede estar
- 50.- presente, calentando el filtrado que contiene esencialmente el orto-aralkilfenóxido metálico alcalino más soluble, con un beta-disustituido-aminoetilo hidrocloruro de cloruro y un carbonato o hidróxido metálico alcalino
- 55.- hasta completar la formación del éter fenólico básico, agregando un exceso de un ácido policarboxílico y agua a la mezcla de reacción para precipitar la o las correspondientes sales ácidas del o de los éteres básicos, y para disolver las impurezas y re-cristalizar la o las
- 60.- sales precipitadas del agua o de un alcohol, lo que eficazmente elimina la sal más soluble de cualquier para-isomero existente, en el caso de utilizar en tal proceso una mezcla de aralkilfenoles isoméricos.
- 65.- El proceso unitario según la invención resulta particularmente ventajoso en la preparación de éteres básicos de orto-aralkilfenoles no sustituidos en la para-posición del anillo fenólico, pues ya se sabe que una mezcla de para- y orto-aralkilfenoles suele formarse cuando se hace reaccionar el fenol con un haluro de aralkilo.
- 70.- Además, la alquilación directa de un fenóxido metálico alcalino con un haluro de aralkilo en un disolvente no polar, por el método de Claisen et. al., Ann. 442, 210 (1925), para reducir al mínimo la para-sustitución, por lo general produce rendimientos desfavorables y bajos de orto-aralkilfenoles. No solamente puede utilizarse una
- 75.- mezcla isomérica directamente en el proceso unitario según la invención, sino que también puede recuperarse el para-aralkilfenol en una forma pura, como derivado valioso.
- Akimoff, en su Patente Norteamericana No 2.016,848,



- 80.- (1935), ha demostrado que el para-benzilfenol puede separarse del orto-benzilfenol por disolución de la mezcla de isómeros en un disolvente inerte, no acuoso, agregando una solución acuosa de un hidróxido metálico alcalino para formar las sales metálicas alcalinas, separando
- 85.- luego al agua por destilación y recogiendo a continuación el para-benzilfenóxido metálico alcalino insoluble por filtración mientras se deja el orto-benzilfenóxido metálico alcalino en solución. Hemos comprobado que este mismo comportamiento de solubilidad peculiar es
- 90.- aplicable generalmente a tal extremo que pueden obtenerse para-aralkilfenoles análogos fácilmente en su forma pura mediante el procedimiento de Akimoff. Por lo contrario, también hemos comprobado que la separación de Akimoff no produce orto-benzilfenol puro y orto-aralkilfenoles análogos por el hecho de que cantidades considerables de los para-isómeros quedan dentro de los filtrados.
- 95.-
- 100.- El para-isómero remanente, se elimina en el proceso según la invención, aprovechándose de la sorprendente diferencia entre la solubilidad de las sales de ácido policarboxílico de los éteres básicos isoméricos en los disolventes hidroxilados. Por ejemplo, hemos comprobado que en el agua a la temperatura de ambiente, la solubilidad de citrato dihidrógeno de éter orto-benzilfenilo
- 105.- beta-dimetilaminoetilo, se fija en menos de una vigésima parte de la del isómero más simétrico derivado del para-benzilfenol, siendo los valores de solubilidad el 1% y mayor del 20% respectivamente. Por consiguiente, la recristalización partiendo del agua, elimina eficazmente
- 110.- el para-isómero contaminante, y provee el orto-isómero puro en rendimientos favorables. En todos los casos examinados, se ha comprobado que la sal de ácido policarboxílico del éter básico derivado de un orto-aralkilfenol, es menos soluble que su para-isómero en disolventes hidroxilados.
- 115.-

Esta generalización no vale para las sales derivadas de los ácidos inorgánicos, por ejemplo, los hidrocloruros.

En virtud de la consabida tendencia de los beta-disustituido etilo cloruros de experimentar la dimerización

196675



- 120.- y polimerización, especialmente en la presencia de disolventes polares, resulta sorprendente que se consiguen rendimientos favorables de éteres básicos durante el proceso sin emplear condiciones anhidridas para la consideración de Williamson.
- 125.- Entre las más destacadas ventajas de la invención se encuentran las siguientes:- (1) puede utilizarse una mezcla isomérica económica de orto- y para-aralkilfenoles para el proceso en sustitución de los más costosos orto-aralkilfenoles puros; (2) puede utilizarse un hidróxido metálico alcalino en sustitución de metales alcalinos, o sus hidruros, alkóxidos y amidas, que requieren precauciones de seguridad especiales; (3) no es preciso preparar por separado el cloruro básico libre para la condensación; (4) no se precisa la destilación del éter básico para la purificación del producto, por lo que se reducen al mínimo los costes para el equipo necesario y la labor; (5) las sales de ácido policarboxílico no son higroscópicas y fácilmente purificables por re-cristalización.
- 130.-
- 135.-
- 140.- En virtud de la baja toxicidad y las propiedades físicas deseables de los citratos dihidrógenos, preferimos utilizar el ácido cítrico en esta invención, aun cuando otros ácidos policarboxílicos aplicables para el proceso incluyen los ácidos, málico, tartárico, succínico, maléico y fumárico. Los ácidos pueden introducirse en su estado sólido, o en la forma de una solución acuosa, o bien en suspensión. Los disolventes inertes, no acuosas que resultan adecuados para el proceso incluyen el tolueno, xileno, clorobenceno, y orto-diclorobenceno. Aunque se prefiere el hidróxido sódico escamoso, pueden utilizarse para el proceso, metales alcalinos, otros hidróxidos metálicos alcalinos, hidruros y amidas. No hace falta separar el agua que se forma al hacer reaccionar un hidróxido metálico alcalino con el fenol. En los casos, cuando durante el proceso se utiliza un orto-aralkilfenol relativamente puro, especialmente cuando un sustituyente nuclear en la para-posición del anillo fenólico excluye la posibilidad de la presencia del para-isomero; entonces todos los reactantes requeridos para formar el éter básico pueden agregarse simultáneamente al recipiente de reacción.
- 145.-
- 150.-
- 155.-



196675

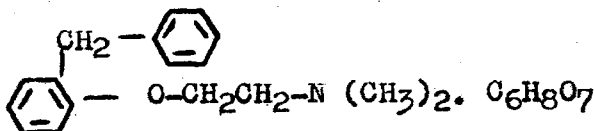
160.- Resulta evidente la admisión de modificaciones del proceso. Por ejemplo, puede prepararse un beta-haloetilo orto-aralkilfenil éter como intermediario, el cual así puede hacerse reaccionar con una amina secundaria para formar el éter básico correspondiente. A continuación puede precipitarse y purificarse este último mediante un ácido policarboxílico, tal como ácido cítrico.

165.- Los productos de la invención incluyen potentes agentes anti-histamínicos, anestésicos locales, y agentes anti-fungales.

170.-

EJEMPLO I

CITRATO DIHIDRÓGENO DE ÉTER 2-BENZILFENOL BETA-DIMETIL-AMINOETILO.



175.-

A una solución de 92.1 g. de una mezcla que consta de aproximadamente el 57% de orto-benzilfenol, y el 43% de para-benzilfenol en 350 ml. de tolueno, se agregan 25 g. de hidróxido sódico escamoso. La mezcla de reacción se

180.-

agita y calienta bajo reflujo durante 1.5 horas, y se filtra en caliente por succión moderada a través de un embudo de vidrio calcinado. Se utiliza tolueno (350 ml) para el lavado del para-benzilfenóxido sódico sobre el filtro. Al filtrado que contiene el orto-benzilfenóxido

185.-

sódico soluble, y asimismo una cantidad apreciable del para-isomero, se agrega 12 g. de hidróxido sódico escamoso, y 43.3 g. de hidrocioruro de beta-dimetilaminoetilo. La agitada mezcla de reacción se calienta bajo reflujo durante la noche (20 horas), tratándola después con 105 g.

190.-

de monohidrato de ácido cítrico disuelto en 400 ml. de agua. Después de calentar la mezcla a 90-100° C. sobre el baño de vapor, se separa la capa acuosa ácida, agregando a ésta 13.7 g. de tierra descolorante, y se digiere la mezcla sobre el baño de vapor durante quince minutos.

195.-

Después de separar la tierra por filtración, se enfría el filtrado caliente a 5° C. El citrato dihidrógeno blanco cristalizado, p.f. 112-125° C. se recoge por filtración de succión y se re-cristaliza a partir de 450 ml. de agua para la separación del para-isomero remanente.

196675²³

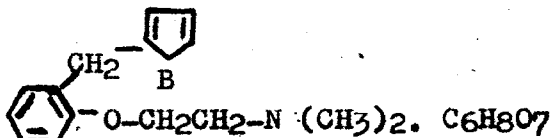


200.- Para la separación completa del agua, se deshace la pastilla del filtro húmedo de la segunda re-cristalización, cubierta de benceno sometido a destilación aceotrópica.

205.- Una vez separado el benceno por destilación bajo presión reducida, se disuelve el producto en 360 ml. de metanol hirviendo y se filtra la solución, enfriándola a continuación en un baño de hielo. El citrato dihidrógeno de éter 2-benzilfenilo beta-dimetilaminoetilo cristalino blanco, se recoge por filtración de succión y se seca en el aire; p.f. 139-140º C. con evolución de gas; producto 88.5 g.

210.- Para evitar la decolorización producida por la prolongada exposición a la atmósfera, se disuelve el para-benzilfenóxido sódico sin demora en 300 ml. de agua, acidulando la solución por la adición de 40 ml. de ácido sulfúrico al 20%. Se separa el tolueno residuo conduciendo vapor dentro de la mezcla, que se enfríe y filtra a continuación, lavándose el para-benzilfenol así recogido con agua, secándole después en el aire; p.f. 80.5-83.5º C.; producto 34.5 g.

220.- EJEMPLO II
CITRATO DIHIDROGENO DE ÉTER BETA-DIMETILAMINOETILO 2-(2-TENIL)-FENIL.



225.- De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo I, una mezcla de orto- y para-(2-tenil)-fenol, en sustitución de la mezcla de orto- y para-benzilfenol, se convierte an citrato dihidrógeno de éter beta-dimetilaminoetilo 2-(2-tenil)-fenol; p.f. 150-151º C. (con descomposición).

230.- EJEMPLO III
CITRATO DIHIDROGENO DE ÉTER 2-BETA-DIMETILAMINOETILO 2-FURFURILFENILO.



235.- De la manera expuesta en el Ejemplo I, con el empleo de o-furfurilfenol y una cantidad equimolecular de hidrócloro de cloruro beta-dimetilaminoetilo, se obtiene citrato dihidrógeno de éter 2-beta-dimetilaminoetilo 2-fur-



196675²³

240.- furil, como sólido cristalino blanco.

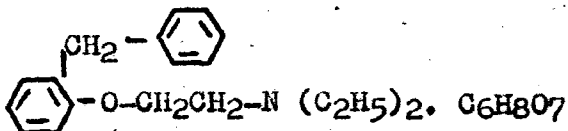
EJEMPLO IV

DL-MALATO ACIDO DE ÉTER 2-BENZILFENIL BETA-DIMETILAMINO-ETILO.

245.- De la manera expuesta en el Ejemplo I, con el empleo de una cantidad molecular equivalente de ácido Dl-málico (67 g.) en sustitución del ácido cítrico y aproximadamente como de mitad de agua, se obtiene la sal arriba identificada; p.f. 129.5-131º C.

EJEMPLO V

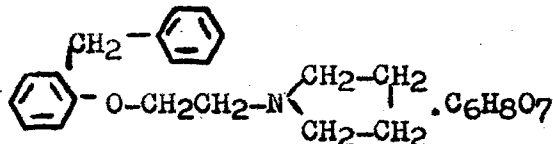
250.- CITRATO DIHIDROGENO DE ÉTER 2-BENZILFENIL BETA-DIETIL-AMINOETILO.



255.- De la manera expuesta en el Ejemplo I, con el empleo de una cantidad molecular equivalente de hidrocloreuro de cloruro beta-dietilaminoetilo en sustitución de hidrocloreuro de cloruro beta-dimetilaminoetilo, se obtiene citrato dihidrógeno de éter 2-benzilfenil beta-dietilaminoetilo; p.f. 127.5-128.5º C.

EJEMPLO VI

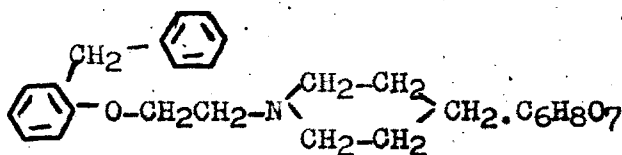
260.- CITRATO DIHIDROGENO DE ÉTER 2-BENZILFENIL BETA-(1-PIRROLIDIL)-ETILO.



265.- De la manera expuesta en el Ejemplo I, con el empleo de una cantidad molecular equivalente de hidrocloreuro de cloruro beta-(1-pirrolidil)-etilo en sustitución de hidrocloreuro de cloruro beta-dimetilaminoetilo, se obtiene citrato dihidrógeno de éter 2-benzilfenil beta-(1-pirrolidil)-etilo; p.f. 135-136º C. (con descomposición).

EJEMPLO VII

270.- CITRATO DIHIDROGENO DE ÉTER 2-BENZILFENIL BETA-(1-PIPERIDIL)-ETILO.



1966²³ FEB 75

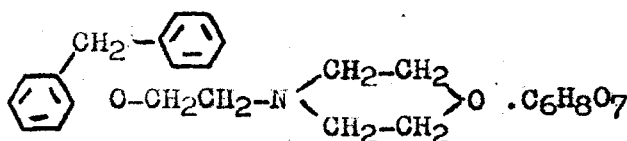


280.- Siguiendo el procedimiento del Ejemplo I, con el empleo de una cantidad molecular equivalente de hidrocioruro de cloruro beta-(1-piperidil)-etilo en sustitución del dimetilamino análogo, se obtiene citrato dihidrógeno de éter 2-benzilfenil beta-(1-piperidil)-etilo; p.f. 145.5-285.- 146.5º C. (con descomposición).

EJEMPLO VIII

CITRATO DIHIDROGENO DE ÉTER 2-BENZILFENIL BETA-(4-MORFO-
LINIL)-ETILO.

290.-



295.-

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo I, con el empleo de una cantidad molecular equivalente de hidrocioruro de cloruro beta-(4-morfolinil)-etilo en sustitución del dimetilamino análogo, se obtiene citrato dihidrógeno de éter 2-benzilfenil beta-(4-morfolinil)-etilo; p.f. 125-300.- 1262 C. (condescomposición).

EJEMPLO IX

D-TARTRATO ACIDO DE ÉTER 2-BENZILFENIL BETA-DIMETILAMINO-
ETILO.

305.- Siguiendo el procedimiento del Ejemplo I, con el empleo de un equivalente molecular de ácido D-tartárico disuelto en igual peso de agua en sustitución de la solución de ácido cítrico, se obtiene el tartrato ácido, que se funde en 121,5-123º C. después de su re-cristalización a partir de n-propanol.

EJEMPLO X

SUCCINATO ACIDO DE ÉTER 2-BENZILFENIL BETA-DIMETILAMINO-
ETILO.

310.- La base se prepara según el procedimiento del Ejemplo I. En sustitución de la solución acuosa de ácido cítrico, se agrega 59 g. de ácido succínico disuelto en un mínimo de agua hirviendo. La mezcla se enfría, se recoge el succinato ácido precipitado por filtración, y una vez secado, se cristaliza a partir de isopropanol; p.f. 104-315.- 105º C.

EJEMPLO XI

MALATO ACIDO DE ÉTER 2-BENZILFENIL BETA-DIMETILAMINOETILO.



320.- A una solución caliente del éter básico preparado según el procedimiento del Ejemplo I, se agrega 58 g. de ácido maléico disuelto en igual peso de agua. El maleato ácido precipitado se filtra de la solución enfriada y se re-cristaliza a partir de agua o de isopropanol; p.f. 118-119° C.

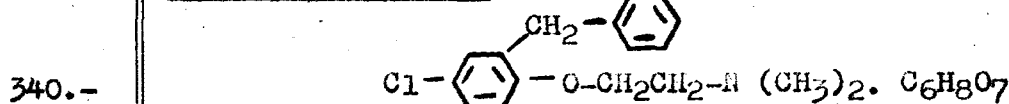
EJEMPLO XII

FUMARATO ACIDO DE ÉTER 2-BENZILFENIL BETA-DIMETILAMINOETILO.

330.- A una solución xilena del éter básico preparado según el Ejemplo I, utilizando xileno en sustitución de tolueno como agente de reacción, se agrega 60 g. de ácido fumárico pulverizado y 100 ml. de agua. La mezcla agitada se calienta sobre el baño de vapor durante quince minutos, se enfría y filtra para obtener el fumarato ácido que se funde en 144-145° C. después de su re-cristalización a partir de agua o de isopropanol.

EJEMPLO XIII

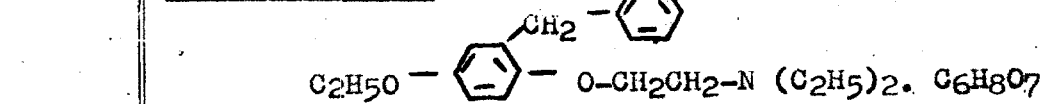
CITRATO DIHIDROGENO DE ÉTER 2-BENZIL-4-CLOROFENIL BETA-DIMETILAMINOETILO.



Una mezcla de 109 g. de o-benzil-p-clorofenol, 300 ml. de tolueno, 86.5 g. de hidrocioruro de cloruro beta-dimetilaminoetilo, y 50 g. de hidróxido sódico escamaso se agita y se calienta bajo reflujo durante aproximadamente diecisiete horas. A continuación se agrega una solución de 150 g. de ácido cítrico (anhídrido) en 500 ml. de agua a la mezcla de reacción que contiene el éter básico, calentándola a 95-100° C. Se separa y se descarta la capa de tolueno. Después de enfriar la capa acuosa, se recoge el sólido precipitado por filtración. Se re-cristaliza a partir de una cantidad mínima de agua, tratando a continuación con 7.5 g. de tierra descolorizante, se producen 193g. de cristales incoloros; p.f. 143-144° C.

EJEMPLO XIV

CITRATO DIHIDROGENO DE ÉTER 2-BENZIL-4-ÉTOXIFENIL BETA-DIMETILAMINOETILO.



196675

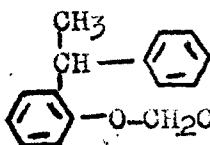


360.- Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13, con el empleo de cantidades moleculares equivalentes de o-benzil-p-etoxifenol e hidrocioruro de cloruro beta-dietilaminoetilo, se obtiene el indicado compuesto como sólido cristalino blanco.

365.-

EJEMPLO XV

CITRATO DIHIDROGENO DE ETTER BETA-DIETILAMINOETILO 2-(ALFA-METILBENZIL)-FENIL.



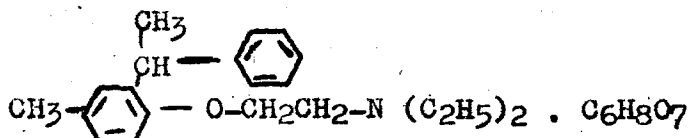
370.-

Siguiendo el método expuesto en el Ejemplo I, se obtiene de o-(alfa-metilbenzil)-fenol y hidrocioruro de cloruro beta-dietilaminoetilo el indicado citrato dihidrogeno; p.f. 126-129° C.

375.-

EJEMPLO XVI

CITRATO DIHIDROGENO DE ETTER BETA-DIETILAMINOETILO 4-METIL 2-(ALFA-METILBENZIL)-FENIL.



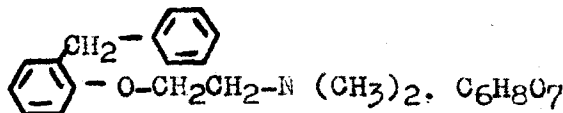
380.-

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13, con el empleo de p-metil-o-(alfa-metilbenzil)-fenol e hidrocioruro de cloruro beta-dietilaminoetilo en sustitución de o-benzil-p-clorofenol e hidrocioruro de cloruro beta-dietilaminoetilo respectivamente, se obtiene el identificado compuesto como sólido cristalino blanco; p.f. 125-128° C.

385.-

EJEMPLO XVII

CITRATO DIHIDROGENO DE BETA-DIMETILAMINOETILO 2-(2'-DIRIDIMETIL)-FENIL.



390.-

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13, con el empleo de 92.5 g. de o-(2-piridilmetil)-fenol en sustitución de o-benzil-p-clorofenol, y 150 ml. en vez de 500 ml. de agua con el ácido cítrico, se obtiene el indicado citrato dihidrogeno; p.f. 149-150° C con evolución de gas.

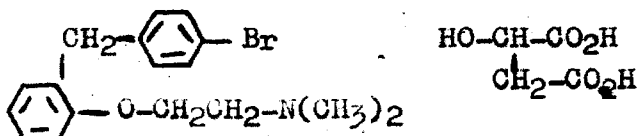
395.-

EJEMPLO XVIII

MALATO ACIDO DE ETTER 2-(4'-BROMOBENZIL)-FENIL BETA-DIMETILAMINOETILO.



400.-

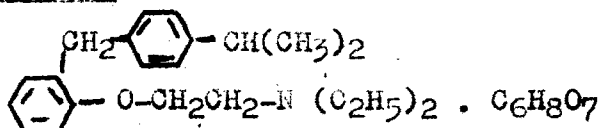


405.- Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13, con el empleo de 0.5 mole de o-(4'-bromobenzil)-fenol en sustitución de o-benzil-p-clorofenol, y 0.75 mole de ácido málico disuelto en igual peso de agua en vez del ácido cítrico acuoso, se obtiene el indicado malato ácido como sólido cristalino.

EJEMPLO XIX

410.-

CITRATO DIHIDROGENO DE ETER BETA-DIETILAMINOETILO 2-(4'-ISOPROPILBENZIL)-FENIL.



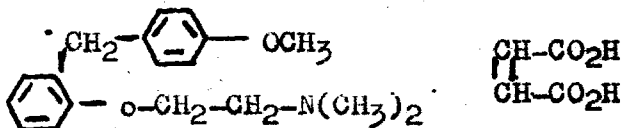
415.-

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13, con el empleo de o-(4'-isopropilbenzil)-fenol en vez de o-benzil-p-clorofenol, y 0.5 mole de hidrocioruro de cloruro beta-dietilaminoetilo en vez de hidrocioruro de cloruro beta-dimetilaminoetilo, se obtiene el indicado citrato como sólido cristalino.

EJEMPLO XX

420.-

MALEATO ACIDO DE ETER BETA-DIMETILAMINOETILO 2-(4'-METOXIBENZIL)-FENIL.



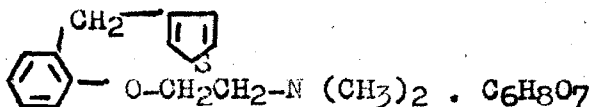
425.-

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13, con el empleo de o-(4'-metoxibenzil)-fenol en sustitución de o-benzil-p-clorofenol, y 90 g. de ácido maléico disuelto en 100 ml. de agua, se obtiene el indicado maleato ácido como sólido cristalino.

EJEMPLO XXI

430.-

CITRATO DIHIDROGENO DE ETER BETA-DIMETILAMINOETILO 2-(3'-TENIL)-FENIL.



435.-

Siguiendo el método expuesto en el Ejemplo 13, con el empleo de o-(3'-tenil)-fenol (que puede prepararse al hacer reaccionar 3-tenil bromuro con fenóxido sódico suspendido en tolueno) en vez de o-benzil-p-clorofenol, se obtiene el

196675



440.- indicado citrato dihidrogeno que se funde en 136-137.5º C. después de su re-cristalización a partir de metonal-éter.

EJEMPLO XXII

CITRATO DIHIDROGENO DE ÉTER 2-BENZILFENIL BETA-DIMETIL-AMINOETILO.

445.- A filtrado de tolueno que contiene predominantemente o-benzil fenóxido sódico y una cantidad apreciable de p-benzilfenóxido sódico preparado según el procedimiento del ejemplo I, se agrega 400 ml. de dicloruro de etileno, y 12 g. de hidróxido sódico escamoso. La agitada mezcla de reacción se calienta bajo reflujo durante la noche.

450.- A continuación se separa el disolvente y el exceso de dicloruro de etileno mediante destilación bajo reducida presión, El residuo se disuelve en 700 ml. de tolueno, la solución se coloca en una bomba, y se la enfria a 10º C.

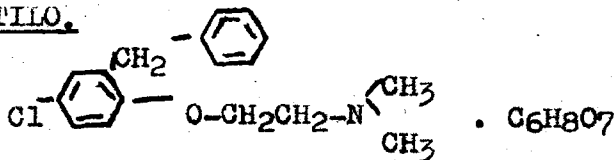
455.- mientras el dimetilamino gaseoso se lleva dentro de la solución hasta agregar aproximadamente 68 g. La bomba cerrada se calienta durante siete horas en 150º C., enfriándola luego, para después abrirla con objeto de lavar el contenido con agua, separando así el dimetilamino y su hidrocioruro.

460.- La agitada solución de tolueno, se trata ahora con una solución acuosa al 25% de ácido cítrico hasta completar la precipitación. El citrato dihidrogeno se recoge mediante filtración por succión, y se re-cristaliza a partir de agua, eliminando de este modo el para-isomero más soluble para producir citrato dihidrogeno de éter 2-benzilfenil beta dimetilaminoetilo; p.f. 139-140º C.

EJEMPLO XXIII

CITRATO DIHIDROGENO DE ÉTER 4-CLORO-2-BENZILFENIL BETA-DIMETILAMINOETILO.

470.-



475.- A una solución bien agitada de 218 g. (1.0 mole) de 4-cloro-2-benzilfenol en 750 ml. de tolueno se agrega de una vez 46 g. (1.15 moles) de hidróxido sódico escamoso. La mezcla de reacción se sostiene bajo reflujo hasta no se puede separar más agua mediante un aparato Dean-Stark, lo que requiere aproximadamente 1.75 hora. Una solución de 60 g. (1.5 moles) de hidróxido sódico en 60 ml. de agua



196675

- 480.- se agrega a una suspensión acuosa enfriada de 173 g. (1.2 moles) de hidrocioruro de cloruro beta-dimetilamino-etilo en 200 ml. de tolueno. Despues de aproximadamente diez minutos de agitación, se habrá descompuesta toda la sal, permitiendo el trasiego de la solución de tolueno.
- 485.- El lodo acuoso remanente se extrae de modo análogo con cinco porciones de 80 ml. de tolueno fresco. Los trasiegos de tolueno se combinan y secan sobre carbonato potásico anhídrido durante dos horas. Se separa a continuación el carbonato potásico por filtración. Se interrumpe el calentamiento de la solución de 4-cloro-2-benzilfenóxido sódico, se sustituye el aparato Dean-tank por un condensador de reflujo corriente, agregándose a ésta paulatina-mente la solución de tolueno de cloruro beta-dimetilamino-etilo. Una vez terminado la adición, se vuelve a calentar agitando la mezcla de reacción, dejándola bajo reflujo durante la noche.

- 495.- Se interrumpe el calentamiento, y se agrega cuidadosamente una solución de 240 g. (1.25 moles) de ácido cítrico anhídrido en un litro de agua, a la mezcla de reacción, Las dos capas claras se consiguen despues de un mezclado completo. Se transfiere la solución caliente a un embudo separatorio, sacándose la capa acuosa con toda rapidez. La cristalización se realiza casi inmediatamente. Se enfria la solución, recigiéndose el producto crudo por fil-tración. La re-cristalización a partir de metanol dá 320 g. de citrato dihidrogeno de éter 4-cloro-2-benzilfenil beta-dimetilaminoetilo; p.f. 141.5-143.5º C.
- 500.-
- 505.-

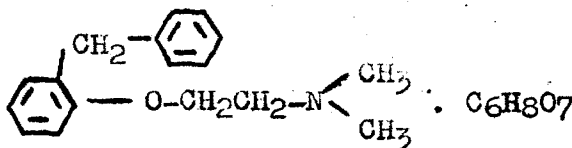
Análisis calculado para $C_{23}H_{28}O_8NCI$:	hallado:
C 57.3	57.5
H 5.9	5.8

510.-

EJEMPLO XXIV

CITRATO DIHIDROGENO DE ÉTER 2-BENZILFENIL BETA-DIMETIL-AMINOETILO.

515.-



A una solución bien agitada de 184 g. (1.0 mole) de una mezcla de aproximadamente cantidades iguales de 2-benzilfenol, y 4-benzilfenol en 650 ml. de tolueno, se agrega 46 g. (1.15 moles) de hidróxido sódico escamoso. La mezcla



- 520.- se hierve bajo reflujo hasta separar 18 ml. de agua mediante un aparato Dean-Stark. Se requiere aproximadamente dos horas para separar todo el agua. Si se desea, puede separarse el agua por destilación aceotrópica con el tolueno, con tal que el tolueno así perdido se sustituye luego. La mezcla se filtra en caliente por un embudo de vidrio calcinado de amplia porosidad, con el fin de separar el 4-benzilfenóxido sódico insoluble. La acidulación del 4-benzilfenóxido sódico dá 4-benzilfenol crudo, recuperable como derivado.
- 525.-
- 530.- Una suspensión de 36.5 g. (0.6 mole) de hidrocioruro de cloruro beta-dimetilaminoetilo en 100 ml. de tolueno se enfria en un cubilete, y una solución de 30 g. (0.75 mole) de hidróxido sódico en 30 ml. de agua, se agrega en una porción. La mezcla se agita hasta toda la sal se haya desco puesta para formar una pasta homogénea en el fondo del cubilete. La solución de tolueno del cloruro básico se separa por decantación. La pasta acuosa se extrae por decantación con cinco porciones de 40 ml. de tolueno. Los extractos combinados se secan sobre carbonato potásico anhidrido durante al menos dos horas.
- 535.-
- 540.- La solución de tolueno de color pardo oscuro, de 2-benzilfenóxido sódico, se coloca en un alambique de triple cuello con agitador mecánico y condensador de reflujo. La solución de tolueno del cloruro beta-dimetilaminoetilo se filtra y se agrega al alambique en una porción. La mezcla agitada se deja bajo reflujo durante la noche. A la mezcla de reacción agitada se agrega una solución de 135 g. (0.7 mole) de ácido cítrico anhidrido en 350 ml. de agua. Se produce evolución de calor y el citrato dihidrogeno empieza a precipitarse en breve tiempo. La mezcla se enfria y se recoge la sal cruda por filtración, que puede re-cristalizarse a partir de agua o metanol. Una re-cristalización a partir de agua dá 158 g. de citrato dihidrogeno de éter beta-dimetilaminoetilo; p.f. 138.5-139.52 C.
- 545.-
- 550.-
- 555.-

Análisis calculado para $C_{23}H_{29}O_8N$:	hallado:
C 61.8	62.1
H 6.5	6.6



560.-

Hecha la descripción precedente, es preciso añadir que los detalles de realización de la idea expuesta, pueden variar, sin que por ello cambie la esencia de la invención, que es la que se desprende de los párrafos que anteceden, y se reivindica en la siguiente,

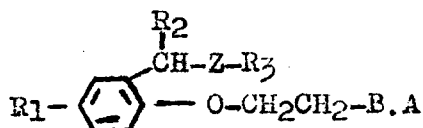
565.-

N O T A.

En resumen:- La Patente de Invención cuyo registro se solicita, recaerá sobre las reivindicaciones siguientes:-

1).- Un proceso para la preparación de una clase de compuestos representados por la fórmula general:-

570.-



en la cual R₁ y R₃ son miembros respectivos de la clase que consta de hidrógeno, alquilo inferior, halógeno y alcoxilo; R₂ es un miembro de la clase que consta de hidrógeno y metilo; Z es un miembro de la clase que consta de radicales divalentes derivados del benceno, tiofeno, furano, y la piridina; B es un miembro de la clase que consta de los grupos de dialquilamino, 1-pirrolidilo, y 4-morfolinilo;

575.-

580.- y A un ácido policarboxílico seleccionado del grupo que consta de los ácidos, cítrico, málico, tartárico, succínico, maléico y fumárico, que comprende la disolución de un aralkilfenol en un disolvente inerte, orgánico no acuoso, la preparación de los correspondientes 2-aralkilfenóxidos

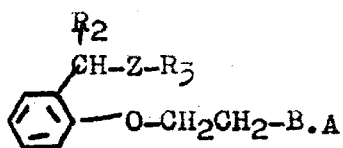
585.-

metálicos alcalinos, el calentamiento de éstos últimos con hidrocioruro de cloruro beta disustituido-aminoetilo en la presencia de un carbonato o hidróxido metálico alcalino hasta completar sustancialmente la formación de este éter básico fenólico, la adición de un ácido policarboxílico y agua a la mezcla para precipitar la correspondiente sal del éter básico y para disolver las impurezas, y re-cristalizar la sal policarboxílica y ácida de un disolvente hidroxilado.

590.-

2).- Un proceso para la preparación de una clase de compuestos representados por la fórmula general:-

595.-



196675



- 600.- en la cual R_2 es un miembro de la clase que consta de hidrógeno y metilo; R_3 es un miembro de la clase que consta de hidrógeno, alquilo inferior, halógeno y alcoxilo; Z es un miembro de la clase que consta de radicales divalentes derivados del benceno, tiofeno, furano y la piridina; B es un miembro de la clase que consta de los grupos de dialquilamino, 1-piperidilo, 1-pirrolidilo, y 4-morfolinilo; y A es un ácido policarboxílico seleccionado del grupo que consta de los ácidos, cítrico, málico, tartárico, succínico, maléico y fumárico, que comprende la disolución de una mezcla de los orto- y para-isómeros de un aralkilfenol en un disolvente inerte, orgánico no acuoso, la conversión de los isómeros en los correspondientes aralkilfenóxidos metálicos alcalinos, la separación de la sal metálica alcalina relativamente insoluble del para-aralkilfenol, el calentamiento de la solución que contiene la sal metálica alcalina del orto-aralkilfenol con un hidrocloreuro de cloruro beta-disustituido-aminoetilo en la presencia de un carbonato o hidróxido metálico alcalino hasta completar esencialmente la formación del éter básico fenólico, la adición de un ácido policarboxílico a la mezcla para precipitar la correspondiente sal de los éteres básicos y para disolver las impurezas y eliminar cualquier remanente de para-isómero por la re-cristalización del producto a partir de un disolvente hidroxilado.
- 605.-
- 610.-
- 615.-
- 620.-
- 625.- 3).- Un proceso, según la reivindicación 1, en el cual la sustancia inicial es un orto-aralkilfenol.
- 4).- Un proceso, según la reivindicación 2 en el cual la sustancia inicial es una mezcla de orto- y para-benzilfenol.
- 630.- 5).- Un proceso, según la reivindicación 1, en el cual la sustancia inicial es una mezcla de orto- y para-(2-tenil)-fenol.
- 6.- Un proceso, según la reivindicación 1, en el cual la sustancia inicial es orto-benzil para-clorofenol.
- 635.- 7).- Un proceso, según la reivindicación 1, en el cual el hidrocloreuro de cloruro beta-disustituido-aminoetilo, es hidrocloreuro de cloruro beta-dimetilaminoetilo.
- 8).- Un proceso, según la reivindicación 1, en el cual la sal metálica alcalina, es sal sódica.

196675



640.-

9).- Un proceso, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual el ácido policarboxílico, es ácido cítrico.

645.-

10).- Se reivindica, por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita, " UN PROCESO UNITARIO PARA LA PREPARACION DE ETHERES DE BETA-DISUBSTITUIDO-AMINOETILO ORTO-ARALKILFENILO EN LA FORMA DE SUS SALES ADICIONALES DE ACIDO POLICARBOXILICO ".

Todo conforme queda descrito en la presente Memoria, que consta de dieciocho páginas escritas a máquina.

Madrid, a 23 de Febrero de 1951.

ALFONSO UNGRIA.