

226732

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

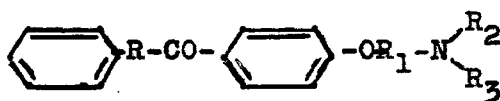
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE DIFENIL-
ALCANOS Y DE DIFENILALCENOS", a favor de la firma suíza F.
HOFFMANN - LA ROCHE & CIE., Sociéte Anonyme, domiciliada en
BASILEA, Suíza.

=oOo=

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento
para la preparación de derivados de difenilalcanos y de dife-
nilalcenos, en particular de éteres dialcoilaminoalcoólicos
de difenilalcanos y de difenilalcenos, así como de sales de
5 adición de ácidos, y sales cuaternarias de estos éteres.

El procedimiento según la presente invención consiste
en hacer actuar un compuesto metal-orgánico de alcoílo, de
aralcoílo o de arilo sobre un compuesto de fórmula:





228732

en la cual representan

R y R₁ radicales alcoileno, y

R₂ y R₃ radicales alcoílo,

en hidrolizar el compuesto metálico de carbinol terciario

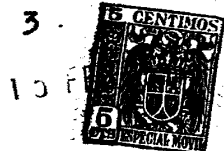
5 obtenido, en deshidratar intramolecularmente el carbinol terciario resultante y, en caso deseado, en hidrogenar el derivado de difenilalceno resultante para obtener el derivado de difenilalceno correspondiente, siendo los derivados de difenilalceno y de difenilalceno susceptibles de ser transformados en sus sales por métodos de salificación convencionales.

10 En la fórmula general anterior, el término "alcoileno" designa radicales alifáticos divalentes saturados, de preferencia inferiores. Estos radicales pueden presentar una cadena recta o una cadena ramificada. Los radicales alcoílo representados por R₂ y R₃ son de preferencia radicales alcoílo inferiores.

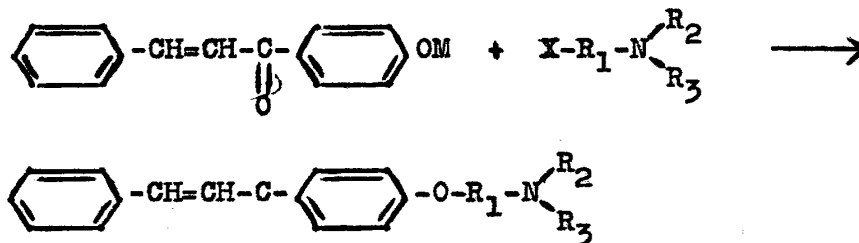
Para la puesta en práctica del procedimiento según la presente invención, se puede utilizar como compuestos de partida, por ejemplo la p-(beta-dietilaminoetoxi)-fenil-fenetil-cetona, la p-(beta-dietilaminoetoxi)-fenil-beta-fenilbutil-cetona, la 1- \sqrt{p} -(2-dietilaminoetoxi)-fenil-2-metil-3-fenilpropanona-(1), la p-(gamma-dipropilaminopropoxi)-fenil-fenetil-cetona, la p-(gamma-dietilaminopropoxi)-fenil-fenetil-cetona, la p-(gamma-dietilaminopropoxi)-fenil-bencil-cetona, la p-(beta-dietilaminoetoxi)-fenil-beta-fenilpropil-cetona, la p-(beta-dimetilaminoetoxi)fenil-fenetil-cetona, etc.

Las cetonas saturadas utilizadas como sustancias para la puesta en práctica de la presente invención, pueden ser preparadas haciendo actuar una sal de metal alcalino de una hidroxifenil-estiril-cetona o de una hidroxifenil-estiril-cetona substituída en la parte alifática de la molécula, sobre

226732



un halogenuro de di(alcoilo inferior)-aminoalcoilo, según la ecuación:



y sometiendo a una hidrogenación catalítica las cetonas insaturadas resultantes. En la ecuación anterior M representa un metal alcalino, X representa un halógeno y R₁, R₂ y R₃ tienen la significación ya definida anteriormente.

Las p-(dialcoilaminoalcoxi)-fenil-fenilalcoil-cetonas de partida pueden presentar una cadena^{no}/ramificada que une los dos grupos fenilo, o tener substituyentes en uno cualquiera de los átomos de carbono de la cadena que une las dos agrupaciones fenilo.

Se puede introducir substituyentes tales como radicales alcoilo en el átomo de carbono en posición alfa con respecto a la agrupación carbonilo, haciendo reaccionar una cetona saturada, con amídulo de sodio y tratando el derivado sódico resultante de la cetona con un halogenuro de alcoilo, por ejemplo. También se puede introducir substituyentes en el átomo de carbono de posición beta con respecto a la agrupación carbonilo, tratando una cetona insaturada, por un reactivo de Grignard tal como un halogenuro alcoil- o aril-magnésico, por ejemplo el yoduro metil-magnésico, el bromuro etil-magnésico, el bromuro fenil-magnésico, etc.

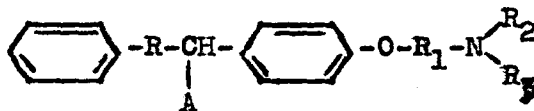
El procedimiento según la presente invención puede ser puesto en práctica, por ejemplo, de la manera descrita a continuación:



226732

Se hace reaccionar las cetonas saturadas de partida con reactivos organo-metálicos de elevada reactividad, por ejemplo con reactivos de Grignard tales como halogenuros alcoil-, aralcoil- o aril-magnésicos, por ejemplo el cloruro o el bromuro metil-, etil-, propil-, butil- o fenil-magnésico, o con compuestos alcoil-, aralcoil- o aril-metálicos alcalinos, tales como por ejemplo el metil-, etil-, propil-, butil- o fenil-litio. Esta reacción es efectuada, de preferencia, a una temperatura comprendida dentro de la gama de -10 a 0°C , en el seno de éter dietílico. Los derivados metálicos de los alcoholes terciarios obtenidos son descompuestos, por ejemplo por tratamiento con agua fría para formar los alcoholes terciarios correspondientes. Estos alcoholes terciarios se prestan fácilmente a ser deshidratados intramolecularmente, por ejemplo por tratamiento con anhídrido acético caliente, para obtener las olefinas correspondientes. Las olefinas pueden ser transformadas en alcanos saturados correspondientes, por hidrogenación catalítica, por ejemplo con ayuda de un catalizador paladio-carbono, bajo una presión de hidrógeno elevada, de preferencia en un medio de hidrogenación que comprende alcohol y agua.

Los derivados de difenilalcanos obtenidos por el procedimiento según la presente invención, corresponden a la fórmula siguiente:



mientras que los derivados de difenilalcenos corresponden a la fórmula general siguiente:





223732

En estas fórmulas, A representa un radical alcoilo, aralcoilo o arilo y R, R₁, R₂ y R₃ tienen la significación definida anteriormente. R' es un radical trivalente que corresponde al radical R, pero en el cual el número de átomos de hidrógeno es inferior en 1 al número del radical R.

Los éteres básicos obtenidos por el procedimiento según la presente invención forman sales de adición de ácidos con ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, fosfórico, oxálico, cítrico, acético, láctico, tartárico, benceno-sulfónico, etc., Estas sales pueden ser preparadas haciendo reaccionar la base con el ácido correspondiente, de preferencia en un disolvente. La formación de sales de adición de ácidos constituye un método cómodo para aislar los éteres básicos en una forma cristalina pura. A menudo es preferible tratar la base bruta con un ácido, tal como el ácido clorhídrico o cítrico, para precipitar la sal de adición de ácido cristalina. Se obtiene la base libre neutralizando la sal de adición de ácido por una base tal como la sosa cáustica. La purificación de la base bruta puede realizarse igualmente por destilación.

Las bases libres también forman sales de amonio cuaternarias con agentes cuaternizantes acíclicos o cíclicos tales como los halogenuros de alcoilo inferior (por ejemplo el bromuro de metilo, el yoduro de etilo, el cloruro de n-butilo), los sulfatos dialcoílicos inferiores (por ejemplo el sulfato dimetílico), los halogenuros de aralcoilo (por ejemplo el bromuro de bencilo), etc.

Los éteres básicos y sus sales son utilizables como agentes quimioterapéuticos, por ejemplo como agentes antifúngicos (por ejemplo en el tratamiento de infecciones provocadas

226732¹⁵ FE

por los organismos *Trichophyton mentagrophytes* y *Microsporum lanosum*) y como agentes antiprotozoarios (por ejemplo en el tratamiento de infecciones provocadas por *Trichomonas vaginalis*). Se puede aplicar estas sustancias en dosis terapéuticas en el seno de medios convencionales.

Los ejemplos siguientes muestran como se puede realizar la presente invención. Las temperaturas indicadas en estos ejemplos son grados Centígrados.

EJEMPLO 1.

10 Se añade una solución de 40.7 g (0.125 mol) de p-(beta-dietilaminoetoxi)-fenil-fenetil-cetona en 600 cc de éter, a una solución etérea metil-litio [preparada a partir de 200 cc de éter, 2.8 g (0.405 mol) de hilo de litio y 28 g (0.198 mol) de yoduro de metilo acabado de destilar (J.A.C.S., 55, 1252

15 [1933], método C)]. Se mantiene la temperatura entre -10 y -5° con ayuda de un baño compuesto de anhídrido carbónico y acetona. El tiempo requerido por la adición de la solución etérea de la cetona es de 30 minutos. Se agita la papilla resultante a una temperatura comprendida entre -5 y 0° durante 1 hora y

20 luego se trata la mezcla reaccional bajo agitación con 125 cc de agua fría que es añadida, muy prudentemente al principio, a partir de un embudo cuentagotas. Durante la adición del agua se mantiene la temperatura por debajo de 10° por enfriamiento exterior. Se agita la mezcla de dos fases mientras que se recalienta hasta la temperatura ambiente. Se separa enseguida

25 las fases lípidas que se han formado. Se agota la fase acuosa con 125 cc de éter y se reúne el extracto etéreo con la fase etérea. Se seca la solución etérea sobre sulfato sódico y se evapora el éter al vacío para obtener el 2-[4-(2-dietilaminoetoxi)-fenil]-4-fenil-butanol-(2) en forma de un aceite inco-

30



226732

15

loro.

Se trata la base oleaginoso, disuelta en 60 cc de acetona, con una soluci3n de 32 g de 6cido c6trico (monohidrato) en 120 cc de acetona. Se obtiene as6 el citrato de 2- $\sqrt{4}$ -(2-dietilaminoetoxi)-fenil-4-fenil-butanol-(2) que, despu6s de recristalizaci3n en metil-etil-cetona, funde a 118-119^o.

Se calienta al reflujo durante 18 horas una soluci3n de 103 g (0.302 mol) de 2- $\sqrt{4}$ -(2-dietilaminoetoxi)-fenil-4-fenil-2-butanol en 500 cc de anh6drido ac6tico. Se elimina enseguida el anh6drido ac6tico por destilaci3n al vac6o. Se calienta al reflujo el aceite residual con una mezcla de 700 cc de etanol, 150 cc de hidr3xido s3dico y 150 cc de agua. Se elimina el etanol por destilaci3n al vac6o y, despu6s de adici3n de 750 cc de agua al residuo, se agota el todo tres veces con porciones de 250 cc de 6ter. Se seca el extracto et6reo sobre sulfato s3dico y se evapora el 6ter al vac6o para obtener el 2- \sqrt{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil-4-fenil-butanol-(2) en forma de un aceite.

La base as6 obtenida, disuelta en 250 cc de acetona, es tratada con una soluci3n de 70 g (0.33 mol) de monohidrato de 6cido c6trico en 250 cc de acetona. Se obtiene as6 el citrato de 2- \sqrt{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil-4-fenil-buteno-(2) que, despu6s de recristalizaci3n a partir de 2600 cc de metil-etil-cetona, funde a 177-119^o.

Se agita una soluci3n de 25.75 g (0.05 mol) de citrato de 2- \sqrt{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil-4-fenil-buteno-(2) en una mezcla de 280 cc de metanol y 20 cc de agua, en un autoclave sacudidor, a la temperatura ambiente, con 2.5 g de un catalizador de paladio-carbono (al 10% de paladio) e hidr3geno (presi3n inicial 4.2 kg/cm²). La cantidad te3rica de hidr3genp



226732

(0.05 mol) es absorbida en el espacio de alrededor de 10 minutos. Después de eliminación del catalizador por filtración, se evapora el filtrado al vacío. Se obtiene así el citrato de 3- \sqrt{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil-1-fenil-butano en forma de una masa cristalina blanca. Después de recristalización a partir de etanol, el citrato funde a 122-124°.

Se distribuye el citrato de 3- \sqrt{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil-1-fenil-butano entre éter e hidróxido de sodio acuoso diluido. Se separa la capa etérea, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora el éter al vacío para obtener el 3- \sqrt{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil-1-fenil-butano en forma de un aceite incoloro.

Se calienta al reflujo durante 44 horas una solución de 18 g de 3- \sqrt{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil-1-fenil-butano y de 17.2 g de yoduro de etilo en 200 cc de acetona. Se elimina el disolvente por destilación al vacío. Se tritura el residuo con éter hasta que el producto bruto se solidifica. Se separa el producto sólido por filtración y se lo recristaliza en acetona-éter. El etyoduro de 3- \sqrt{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil-1-fenil-butano así obtenido funde a 109-111°.

E J E M P L O 2 .

A partir de 34 g (0.105 mol) de p-(beta-dietilaminoetoxi)-fenil-fenetil-cetona y de etil-litio se obtiene, de la manera descrita en el ejemplo 1, el 3- $\sqrt{4}$ -(2-dietilaminoetoxi)-fenil-1-fenil-pentanol-(3), cuyo citrato funde a 87-90°, después de recristalización a partir de metil-etil-cetona.

A partir de 38.8 g (0.11 mol) de 3- $\sqrt{4}$ -(2-dietilaminoetoxi)-fenil-1-fenil-pentanol-(3) y de 250 cc de anhídrido acético, se obtiene, de la manera descrita en el ejemplo 1, el 3- \sqrt{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil-1-fenil-penteno-(2) cuyo citrato funde a 110-112°, después de recristalización en

226732

9



metil-etil-cetona.

A partir de 40.5 g (0.077 mol) de citrato de 1-fenil-
-3- \sqrt{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -penteno-(2) se obtiene
, de la manera descrita en el ejemplo 1, el citrato de 1-fenil-
5 -3- \sqrt{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -pentano que, después de
cristalización en Metil-etil-cetona, funde a 111.5-113°.

EJEMPLO 3.

A partir de 46.7 g (0.143 mol) de p-(beta-dietilami-
noetoxi)-fenil-fenetil-cetona y de propil-litio se obtiene,
10 de la manera descrita en el ejemplo 1, el 3- \sqrt{p} -(beta-dietil-
aminoetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -1-fenil-hexanol-(3) cuyo citrato funde a
83-86°, después de cristalización en metil-etil-cetona.

A partir de 37.5 g (0.102 mol) de 3- \sqrt{p} -(beta-dietil-
aminoetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -1-fenil-hexanol-(3) y de 250 cc de anhídrido
15 acético se obtiene, de la manera descrita en el ejemplo 1, el
3- \sqrt{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -1-fenil-hexeno-(2) cuyo
citrato funde a 110-112°, después de cristalización a partir
de metil-etil-cetona.

A partir de 23.5 g (0.043 mol) de citrato de 3- \sqrt{p} -(be-
20 ta-dietilaminoetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -1-fenil-hexeno-(2) se obtiene; de
la manera descrita en el ejemplo 1, el citrato de 1-fenil-3-
- \sqrt{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ +hexano que funde a 113-115°,
después de cristalización en metil-etil-cetona.

EJEMPLO 4.

A partir de 19 g (0.059 mol) de p-(beta-dietilaimno-
25 etoxi)-fenil-fenetil-cetona y de butil-litio, se obtiene, de
la manera descrita en el ejemplo 1, el 3- $\sqrt{4}$ -(2-dietilaminoeto-
xi)-fenil $\sqrt{7}$ -fenil-heptanol-(3) cuyo citrato funde a 91-94°,
después de cristalización en metil-etil-cetona.

30 A partir de 42 g (0.11 mol) de 3- $\sqrt{4}$ -(2-dietilaminoeto-



226732

xi)-fenil-1-fenil-heptanol-(3) y de 250 cm³ de anhídrido acético, se obtiene de la manera descrita en el ejemplo 1, el 3- \sqrt{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil-1-fenil-hepteno-(2) cuyo citrato funde a 112-113^o, después de cristalización en metil-etil-cetona.

A partir de 25 g (0.045 mol) de citrato de 3- \sqrt{p} -(beta-dietil-aminoetoxi)-fenil-1-fenil-hepteno-(2), se obtiene de la manera descrita en el ejemplo 1, el citrato de 1-fenil-3- \sqrt{p} -(beta-dietil-aminoetoxi)-fenil-heptano que funde a 110-112^o, después de cristalización en metil-etil-cetona.

E J E M P L O 5 .

A partir de 47.8 g (0.147 mol) de p-(beta-dietilaminoetoxi)-fenil-fenetil-cetona y de fenil-litio, se obtiene de la manera descrita en el ejemplo 1, el 1- $\sqrt{4}$ -(2-dietilaminoetoxi)-fenil-1,3-difenil-propanol-(1) cuyo citrato funde a 85-87^o, después de cristalización en acetona-éter.

A partir de 40 g (0.099 mol) de 1- $\sqrt{4}$ -(2-dietilaminoetoxi)-fenil-1,3-difenil-propanol-(1) y de 250 cc de anhídrido acético, se obtiene de la manera descrita en el ejemplo 1, el 1- \sqrt{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil-1,3-difenil-propeno-(1) cuyo citrato funde a 123-125^o, después de cristalización en metil-etil-cetona.

A partir de 24 g (0.042 mol) de citrato de 1- \sqrt{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil-1,3-difenil-propeno-(1), se obtiene de la manera descrita en el ejemplo 1, el citrato de 1,3-difenil-3- \sqrt{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil-propano que funde a 107-109^o, después de cristalización en metil-etil-cetona.

E J E M P L O 6 .

A partir de 65.5 g (0.185 mol) de p-(beta-dietilami-

226732



noetoxi)-fenil-beta-fenilbutil-cetona y de metil-litio, se obtiene de la manera descrita en el ejemplo 1, el 2- $\sqrt{4}$ -(2-dietilaminoetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -4-fenil-hexanol-(2) cuyo citrato funde a 91-93^o, después de cristalización en metil-etil-cetona y luego en acetona-éter.

5.

A partir de 44 g (0.12 mol) de 2- $\sqrt{4}$ -(2-dietilaminoetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -4-fenil-hexanol-(2) y de 250 cc de anhídrido acético, se obtiene de la manera descrita en el ejemplo 1, el 2- \sqrt{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -4-fenil-hexeno-(2) cuyo citrato funde a 114-116^o, después de cristalización en acetonitrilo.

10.

A partir de 27 g (0.05 mol) de citrato de 2- \sqrt{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -4-fenil-hexeno-(2), se obtiene de la manera descrita en el ejemplo 1 el citrato de 2- \sqrt{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -4-fenil-hexano que funde a 115-117^o, después de cristalización en acetonitrilo.

15.

La cetona utilizada como materia de partida en el presente ejemplo puede ser obtenida como sigue:

Se añade lentamente y agitando una solución de 18 g (0.056 mol) de p-(beta-dietilaminoetoxi)-fenil-estiril-cetona en éter, al reactivo de Grignard preparado a partir de 2.5 g (0.1 mol) de magnesio, 15.6 g (0.1 mol) de yoduro de etilo y 200 cc de éter. Se agita y calienta bajo reflujo durante 5 horas la mezcla y luego se la diluye en una solución acuosa fría de cloruro de amonio. Se separa la capa etérea y se agota la capa acuosa con éter. Se reúne las soluciones etéreas, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra al vacío. Se obtiene así la p-(beta-dietilaminoetoxi)-fenil-beta-fenil-butyl-cetona en forma de un aceite. Se obtiene el citrato correspondiente de esta base cuando se la trata con 11 g de

20.

25.

30.

226732



ácido cítrico monohidratado en acetona. El citrato presenta un punto de fusión de 122-123°.

E J E M P L O 7 .

5 A partir de 25 g (0.074 mol) de 1- \sqrt{p} -dietilaminoetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -2-metil-3-fenil-propanona-(1) y de metil-litio, se obtiene de la manera descrita en el ejemplo 1, el 2- \sqrt{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-metil-4-fenil-butanol-(2) cuyo citrato funde a 101-103°, después de cristalización en aceto-nitrilo-éter.

10 A partir de 22.7 g (0.065 mol) de 2- \sqrt{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-metil-4-fenil-butanol-(2) y de 200 cc de anhídrido acético, se obtiene de la manera descrita en el ejemplo 1, el 2- \sqrt{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-metil-4-fenil-buteno-(2) cuyo citrato funde a 130-132°, después de cristalización en acetonitrilo.

15 A partir de 26.2 g (0.05 mol) de citrato de 2- \sqrt{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-metil-4-fenil-buteno-(2), se obtiene de la manera descrita en el ejemplo 1, el citrato de 2- \sqrt{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-metil-4-fenil-butano que funde a 122-124°, después de cristalización en acetonitrilo.

20. La cetona de partida utilizada en el ejemplo presente, puede ser obtenida de la manera siguiente:

25 Se calienta y agita bajo reflujo durante 3 horas una mezcla de 100 cc de benceno anhidro, 9.35 g (0.243 mol) de amiduro de sodio (en forma de una suspensión en aceite mineral) y 68.8 g (0.211 mol) de p-(beta-dietilaminoetoxi)-fenil-fenetil-cetona. Se enfría la mezcla a 15° y se le añade, en el espacio de 15 minutos, una solución de 30 g (0.21 mol) de yoduro de metilo en 100 cc de benceno. Se mantiene la tempe-

30

226732 15 FEB



ratura de la reacción exotérmica entre 35 y 40° enfriando de cuando en cuando. Una vez se ha terminado la adición, se agita y se calienta al reflujo durante una hora la mezcla reaccional. Se añade prudentemente 30 cc de alcohol a la mezcla reaccional enfriada y se la agita luego con 150 cc de agua. Se separa la capa bencénica, se la seca sobre sulfato de sodio y finalmente se la destila al vacío. Se obtiene así la 1- \sqrt{p} -(2-dietilaminoetoxi)-fenil-2-metil-3-fenil-propanona-(1) que destila a 182-190°/0.01 mm.

10 E J E M P L O 8 .

A partir de 83 g (0.245 mol) de p-(gamma-dietilaminopropoxi)-fenil-fenetil-cetona y de fenil-litio, se obtiene de la manera descrita en el ejemplo 1, el 1- \sqrt{p} -(gamma-dietilaminopropoxi)-fenil-1,3-difenil-propanol-(1) cuyo citrato funde a 82-84°, después de cristalización en acetonitrilo-éter.

15 A partir de 99 g (0.0237 mol) de 1- \sqrt{p} -(gamma-dietilaminopropoxi)-fenil-1,3-difenil-propanol-(1) y de 500 cc de anhídrido acético, se obtiene de la manera descrita en el ejemplo 1, el 1- \sqrt{p} -(gamma-dietilaminopropoxi)-fenil-1,3-difenil-propeno-(1) cuyo citrato funde a 93-95°, después de cristalización en acetonitrilo.

20 A partir de 53 g (0.09 mol) de citrato de 1- \sqrt{p} -(gamma-dietilaminopropoxi)-fenil-1,3-difenil-propeno-(1), se obtiene de la manera descrita en el ejemplo 1, el citrato de 1- \sqrt{p} -(gamma-dietilaminopropoxi)-fenil-1,3-difenil-propano que funde a 101-103°, después de cristalización en acetonitrilo.

La cetona utilizada como materia de partida en el presente ejemplo puede ser obtenida de la manera siguiente:

30 Se agita una solución de 10.58 (0.02 mol) de citrato



226732

de p-(gamma-dietilaminopropoxi)-fenil-estiril-cetona en etanol acuoso con 1.5 g de catalizador paladio-carbono (al 10% de paladio) e hidrógeno a la presión atmosférica hasta que se haya consumido una cantidad de 0.02 mol de hidrógeno. Se elimina luego el catalizador por filtración. Se evapora el licor madre al vacío para obtener un residuo que es cristalizado a partir de acetona-agua. Se obtiene así el citrato de p-(gamma-dietilaminopropoxi)-fenil-fenetil-cetona el cual funde a 136-137°. Se obtiene la base libre neutralizando el citrato con sosa cáustica acuosa diluída.

E J E M P L O 9.

A partir de 62 g (0.2 mol) de p-(beta-dietilaminoetoxi)-fenil-bencil-cetona y de metil-litio, se obtiene de la manera descrita en el ejemplo 1, el 2- \sqrt{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil-1-fenil-propanol-(2) cuyo citrato funde a 105-107°, después de cristalización en acetonitrilo-éster.

A partir de 47.4 g (0.145 mol) de 2- \sqrt{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil-1-fenil-propanol-(2) y de 500 cc de anhídrido acético, se obtiene de la manera descrita en el ejemplo 1, el 2- \sqrt{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil-1-fenil-propeno-(1) cuyo citrato funde a 117-120°, después de cristalización en acetonitrilo.

A partir de 25 g (0.05 mol) de citrato de 1-fenil-2- \sqrt{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil-propeno-(1), se obtiene de la manera descrita en el ejemplo 1, el citrato de 1-fenil-2- \sqrt{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil-propano que funde a 121-123°, después de cristalización en acetonitrilo.

E J E M P L O 10 .

A partir de 97.5 g (0.245 mol) de p-(gamma-dietilaminopropoxi)-fenil-bencil-cetona y de metil-litio, se obtiene



226732

de la manera descrita en el ejemplo 1, el 2- \sqrt{p} -(gamma-dietilaminopropoxi)-fenil-1-fenil-propanol-(2) cuyo citrato funde a 110-112 $^{\circ}$, después de cristalización en acetonitrilo-éter.

5 A partir de 63 g (0.184 mol) de 2- \sqrt{p} -(gamma-dietilaminopropoxi)-fenil-1-fenil-propanol-(2) y de 460 cc de anhídrido acético, se obtiene de la manera descrita en el ejemplo 1, el 2- \sqrt{p} -(gamma-dietilaminopropoxi)-fenil-1-fenil-propeno-(1) cuyo citrato funde a 140-142 $^{\circ}$, después de cristalización en acetonitrilo.

10 A partir de 47.5 g (0.092 mol) de citrato de 2- \sqrt{p} -(gamma-dietilaminopropoxi)-fenil-1-fenil-propeno-(1), se obtiene de la manera descrita en el ejemplo 1, el citrato de 2- \sqrt{p} -(gamma-dietilaminopropoxi)-fenil-1-fenil-propano el cual funde a 110-113 $^{\circ}$, después de cristalización en acetonitrilo-éter.

15 La cetona utilizada como materia de partida en el presente ejemplo puede ser obtenida de la manera siguiente:

Se agita y calienta a la temperatura de ebullición una mezcla de 127 g (0.6 mol) de p-hidroxifenil-bencil-cetona, 35 g (0.65 mol) de metóxido de sodio y 1400 cc de clorobenceno. Se deja enfriar a 40 $^{\circ}$ la suspensión obtenida de la sal sódica de p-hidroxifenil-bencil-cetona y se le añade 92.5 g (0.65 mol) de cloruro de gamma-dietilaminopropilo. Luego, se agita y calienta bajo reflujo la mezcla durante 6 horas. 25. Después de eliminación del cloruro sódico por filtración, se evapora al vacío el filtrado para obtener la p-(gamma-dietilaminopropoxi)-fenil-bencil-cetona en forma de un aceite que destila a 207 $^{\circ}$ /0.06 mm.

30 Se disuelven 10 g de la base así obtenida en 30 cc de acetona y se le añade una solución de 7.2 g de ácido cítrico



226732

15 FEB

monohidratado en 30 cc de acetona para transformar la base en su citrato. El citrato de p-(gamma-dietilaminopropoxi)-fenil-bencil-cetona funde a 135-136°, después de cristalización en acetonitrilo.

5 E J E M P L O 11 .

A partir de 79.5 g (0.245 mol) de p-(gamma-dietilaminopropoxi)-fenil-bencil-cetona y de fenil-litio, se obtiene de la manera descrita en el ejemplo 1, el 1- \sqrt{p} -(gamma-dietilaminopropoxi)-fenil-1,2-difenil-etanol cuyo citrato funde a 114-116°, después de cristalización en acetonitrilo-éter.

10 A partir de 90 g (0.22 mol) de 1- \sqrt{p} -(gamma-dietilaminopropoxi)-fenil-1,2-difenil-etanol y 460 cc de anhídrido acético, se obtiene de la manera descrita en el ejemplo 1, el 1- \sqrt{p} -(gamma-dietilaminopropoxi)-fenil-1,2-difenil-etileno cuyo citrato funde a 150-152°, después de cristalización en acetonitrilo.

15 A partir de 29.3 g (0.051 mol) de citrato de 1- \sqrt{p} -(gamma-dietilaminopropoxi)-fenil-1,2-difenil-etileno, se obtiene de la manera descrita en el ejemplo 1, el citrato de 1- \sqrt{p} -(gamma-dietilaminopropoxi)-fenil-1,2-difenil-etano que funde a 138-140°, después de cristalización en acetonitrilo-éter.

20 La invención en su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización, que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a la práctica con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

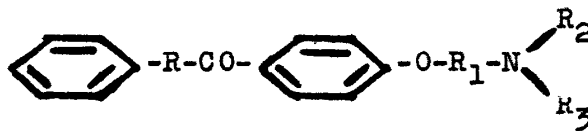


N O T A

226732

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad estadounidense Serial N° 488 712 del 16 de Febrero de 1955.

- 5 1. Procedimiento para la preparación de derivados de difenilalcanos y de difenilalcenos, caracterizado porque se hace actuar un compuesto metal-orgánico de alcoílo, aralcoílo o de arilo sobre un compuesto de fórmula



en la cual representan

- R y R₁ los radicales alcoileno, y
 10 R₂ y R₃ radicales alcoílo,
 se deshidroliza el compuesto metálico de carbinol terciario obtenido, se deshidrata intramolecularmente el carbinol terciario resultante y, en caso necesario, se hidrogena el derivado de difenilalceno resultante para obtener el derivado de difenilalcano correspondiente, siendo el derivado de difenilalceno y el derivado de difenilalcano susceptibles de ser
 15 transformados en sus sales por métodos de salificación convencionales.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto metal-orgánico es un compuesto
 20 alcoil-, aralcoil- o aril-litio.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2,



226732

15

caracterizado porque se efectúa la deshidratación intramolecular con ayuda de anhídrido acético caliente y de un álcali.

4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el álcali es un hidróxido de metal alcalino.

5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque los compuestos de partida son la p-(beta-dietil-aminoetoxi)-fenil-fenetil-cetona y el metil-litio para obtener el 2- \overline{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil-4-fenil-buteno-(2).

6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se somete el 2- \overline{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil-4-fenil-buteno-(2) a la hidrogenación catalítica para obtener el 3- \overline{p} -(beta-dietilaminoetoxi)-fenil-1-fenil-butano.

7. Procedimiento para la preparación de derivados de difenilalcanos y de difenilalcenos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de dieciocho hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 15 de Febrero de 1956.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie. S.A.

p.a.

JAIME ISERN MIRALLES

P. P.



tr:mor
mp.