



18

229293²29293

MEMORIA DESCRIPTIVA
 de una Patente de Invención a nombre de:
 CILAG Société Anonyme, de nacionalidad
 suiza, domiciliada en SCHAFFHOUSE, Hoch-
 strasse, 209 (Suiza); por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE D,1- O 1-ISOPROPIL-AMINOMETIL-(3,4-DIOXIFENIL)-CARBINOL"

... ..

El presente invento se refiere a un procedimiento para la obtención de d,1- o 1-isopropil-aminometil-(3,4-dioxifenil)-carbinol y sus sales.

Hasta hoy el isopropil-aminometil-(3,4-dioxifenil)-carbinol racémico se ha obtenido por vía convencional haciendo reaccionar 3,4-dioxi- ω -halógeno-acetofenonas con isopropilamina y reduciendo la 3,4-dioxi- ω -isopropilaminaacetofenona originada.

Ahora bien se ha descubierto de modo sorprendente que puede llegarse por un camino sencillo al carbinol citado al principio cuando se hace reaccionar con acetona y un medio reductor el d,1- o 1-aminometil-(3,4-dioxifenil)-carbinol, esto es la d,1- o 1-noradrenalina. Como medio reductor se escoge hidrógeno preferentemente exfitado catalíticamente.



229293

15 Como catalizadores se emplea preferentemente paladio, por
ejemplo cloruro paladioso, o paladio sobre carbón o pala-
dio precipitado sobre otro soporte. La reacción se realiza
bajo sobrepresión. Se ha descubierto que bajo presión nor-
mal principalmente la 1-noradrenalina solo permite isopro-
20 pilizarse reductivamente con muchísima dificultad, de ma-
nera que no puede evitarse el empleo de presión elevada.

En la isopropilación reductiva de 1-noradrenalina se
ha hecho la observación de que no tiene lugar en cantidad
importante ninguna racemización. Esta reacción permite por
25 consiguiente convertir directamente de modo sencillo la
1-noradrenalina en el 1-isopropil-aminometil-(3,4-dioxife-
nil)-carbinol.

Ciertamente que es sabido que los 1-fenil-2-amino-1-
propanoles pueden alquilarse reductivamente con aldehidos
30 y cetonas [E.L.Engelhardt y disc.: J. Am. Chem. Soc. 72,
p. 2718-2720 (1950)]⁷. Los autores descubrieron que la al-
quilización con aminoalcoholes aromáticos del tipo de la
efedrina se desarrolla en general fácilmente, pero con al-
coholes del tipo de la adrenalina no pudieron aislar com-
35 binaciones cristalizadas, sino solo resinas.

Por eso fué verdaderamente sorprendente el descubrir
que la isopropilación podía llevarse a cabo con facilidad
y buen rendimiento en las condiciones indicadas a continua-
ción en la parte experimental.

40 No se sabe bien de que forma se desarrolla la reacción.
Puede suponerse que primeramente se forma una base Schiff
(isopropilideno-amino-metil-(3,4-dioxifenil)-carbinol), que
luego se hidrogena en la combinación isopropílica; también
es posible la primera formación de una 2,2-dimetil-5-(3',4'-
45 dioxifenil)-oxazolidina, que luego se disocia hidrogenolíti-



229293

camente en el aminocarbinol.

El procedimiento puede también realizarse de modo que se tomen como combinaciones de partida, aminometil-(3,4-dioxifenil)-carbinoles, que tienen sus grupos oxi no libres, sino protegidos por radicales que pueden volverse a disociar por hidrolisis o hidrogenolisis. Después de la reacción con acetona pueden luego los radicales, que son disociables por hidrolisis (por ejemplo radicales acilo, grupos metoxi) convertirse fácilmente por convenientes medios saponificadores en los grupos oxi. Tratándose de radicales disociables por hidrogenolisis por ejemplo grupos α bencilo, la isopropilación y la disociación de los grupos bencilo se realiza conjuntamente. Por lo demás se tiene la posibilidad, por ejemplo eligiendo catalizadores especiales, de introducir primeramente el grupo isopropilo y disociar luego los grupos bencilo.

El procedimiento descrito puede por lo demás variarse también de modo que en lugar de los aminometil-(3,4-dioxifenil)-carbinoles se empleen como materiales de partida las combinaciones a las que se puede llegar en las condiciones de la reacción de la isopropilación reductiva.

Por ejemplo se puede hidrogenar conjuntamente 3,4-dioxi- ω -aminoacetofenona (noradrenalona) con acetona o también hacer reaccionar 3,4-dimetoxi- o 3,4-dibenzoxi- ω -aminoacetofenona con acetona hidrogenándolas y disociar luego hidrolíticamente los grupos metilo y al mismo tiempo hidrogenolíticamente los grupos bencilo.

Por lo demás también es posible condensar e hidrogenar conjuntamente con acetona la ω -nitro-aceto-piro-catequina obtenible fácilmente del aldehído veratrúmico o piperonal y



229293

75 nitrometano. También este procedimiento conduce a buen rendimiento.

El aislamiento del aminocarbinol obtenido de este modo se realiza por ejemplo convirtiendolo en sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos. También por ejemplo la disolución de la reacción, cuando se parte de aminocarbinol racémico, puede tratarse directamente con ácido d-tartárico, separar el d-bitartrato de d-isopropil-aminometil-(3,4-dioxifenil)-carbinol precipitado y recristalizar la forma 1 fisiologicamente más activa obtenida del filtrado concentrado
85 como d-bitartrato.

Ejemplo 1

338 g de d,1-aminometil-(3,4-dioxifenil)-carbinol (noradrenalina rac.), 580 g (= 730 cm³ de acetona) y 20 g de catalizador de paladio-carbón al 5 % se agitan durante una
90 hora y bajo una presión del hidrógeno de 20-25 at en 6000 ccm de etanol. Luego se calienta el conjunto a 70-80° C y durante 8 horas se mantiene a esta temperatura.

Después de enfriar se agregan a la disolución de la reacción 315 g de ácido d-tartárico, se disuelve en una mezcla de agua y etanol (1:9) se separa por filtración el catalizador y el filtrado se condensa en corriente de nitrógeno a la temperatura más baja posible, hasta de 1/5 a 1/6 del volumen primitivo. La disolución concentrada se encierra y deja enfriar. Después de algunos días se separan por aspiración los cristales formados, se lavan con etanol y
100 éter enfriados con hielo y se secan. Se obtiene el d-bitartrato de d-isopropil-aminometil-(3,4-dioxifenil)-carbinol



229293

Para continuar la elaboración se separa el catalizador por aspiración y el filtrado se enfría. Después de algunos días se separa por aspiración el d-bitartrato precipitado de d-isopropil-noradrenalina y se seca. El rendimiento es de 135 19,5 g (esto es 84 % del teórico). Las aguas madres después de concentradas a unos 80 ccm y enfriadas fuertemente dan 12-13 g (esto es unos 50 % del teórico) de dihidrato de d-bitartrato de 1-isopropil-noradrenalina con punto de fusión 140 de 74-76° C y un coeficiente de rotación de $[\alpha]_D^{18} = -16,3$. Concentrando más las aguas madres se obtiene todavía casi el 10 %, aunque un producto menos puro.

Ejemplo 4.

Por hidrogenación catalítica de d,1-aminometil-(3,4-145 dibenzoxifenil)-carbinol con acetona en presencia de níquel Raney a 70° C y 30 at de presión en el hidrógeno se obtiene el d,1-isopropil-aminometil-(3,4-dibenzoxifenil)-carbinol que puede desbencilarse por hidrogenación catalítica en presencia del catalizador paladio.

150 La isopropilación se realiza en presencia del catalizador paladioy entonces la alquilización y dibencilización se realiza simultaneamente, esto es la velocidad de fijación del hidrógeno se desarrolla continuamente de manera que no puede determinarse que reacción se desarrolla preferentemente. 155 te.

18 JUN



. . . N O T A . . .

229293

165 Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para la obtención de d,1- o 1-isopropilaminometil-(3,4-dioxifenil)-carbinol y sus sales, caracterizado porque se hace reaccionar d,1- o 1-aminometil-(3,4-dioxifenil)-carbinol con acetona y un medio reductor y dado el caso el aminocarbinol obtenido se precipita y aísla en forma de sus sales.

2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque aminometil-(3,4-dioxifenil)-carbinoles que tienen protegido el grupo oxi por radicales que pueden volverse a disociar mediante hidrolisis o hidrogenolisis, se tratan con acetona y un medio reductor y porque luego, dado el caso también simultáneamente, se eliminan de nuevo estos radicales por hidrolisis o hidrogenolisis.

3.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 y 2, caracterizado porque en lugar de los aminometil-(3,4-dioxifenil)-carbinoles se emplean como materiales de partida las combinaciones a las que se puede llegar en las condiciones de reducción de la isopropilización reductiva.

4.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE D,1- O 1-ISOPROPIL-AMINOMETIL-(3,4-DIOXIFENIL)-CARBINOL".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 18 de Junio de 1.956.

ANTONIO FERNANDEZ PASQUAL
A. P.