

AÑO 1958

Expediente núm. _____



244636

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por 20 años, en España

a favor de

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE, S.A., de nacionalidad

suiza domiciliado en BASILEA (Suiza)

calle de Grenzacherstrasse núm. 124

por:

«PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE DIAMINAS BIS-CUATER-
NARIAS»

Nº 10228

Agente Sr. JAIME ISEÑ MIRALLES

244636



R_2 representa un radical 2,6,6-trimetilciclohexilo o la forma 1,2-dehidro del mismo, siendo los radicales R_2 idénticos, y
 X representa un anión.

5. Los radicales alkilo representados por R en la fórmula (I) incluyen radicales de cadena recta y de cadena ramificada; los radicales alquílicos inferiores, tales como el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, amilo, hexilo y heptilo, son los preferidos. Los radicales alkileno representados por R_1 en la fórmula (I) incluyen radicales de hidrocarburos alifáticos saturados, divalentes, de cadena recta y de cadena ramificada, siendo los radicales alkileno preferidos aquellos que contienen de 2 a 12 átomo de carbono. Los aniones representados por X en la fórmula (I) son aniones de ácidos minerales tales como ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácidos hidrohalogénicos, por ejemplo ácidos clorhídrico, bromhídrico y yodhídrico, o aniones de ácidos orgánicos tales como ácido bencensulfónico, ácido toluensulfónico, ácido cítrico, ácido tartárico, etc. Se prefiere los halogenuros, y especialmente los cloruros y bromuros. En los compuestos representados por la fórmula (I), los radicales alkilo son los mismos, los dos grupos aniónicos ácidos son los mismos y m tiene el mismo valor en cada parte de la molécula, de manera que los compuestos son simétricos estructuralmente. Se sobreentiende, no obstante, que los compuestos de fórmula (I) pueden existir en diferentes configuraciones espaciales que también están comprendidas dentro del alcance de la invención.

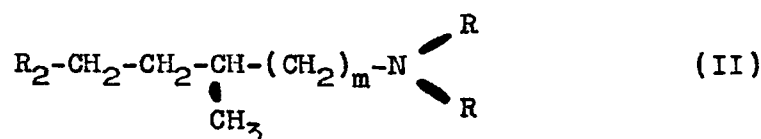
Un grupo preferido de compuestos representados por la fórmula (I) incluye aquellas diaminas biscuaternarias en las que m es 0, R representa radicales alkilo inferiores, R_1



244636

es un radical alquileno que contiene de 2 a 12 átomo de carbono y X es halógeno. Son compuestos particularmente preferidos aquéllos en los que m es 0, R es metilo y R₁ es hexileno.

5. De acuerdo con esta invención, los compuestos de fórmula (I) son preparados por un procedimiento que comprende el hacer reaccionar un compuesto de amina mono-terciaria que tiene la fórmula general



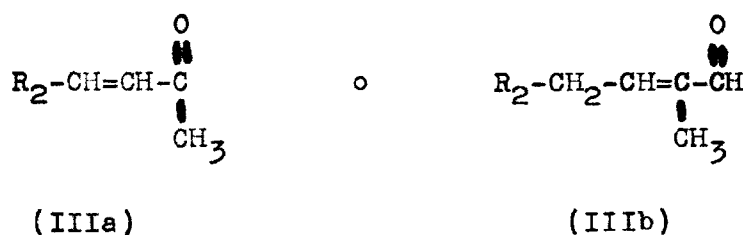
en la cual m representa un entero de 0 a 1,

R representa radicales alkilo idénticos, y

10. R₂ representa un radical 2,6,6-trimetilciclohexílico o la forma 1,2-dehidro del mismo,

con un alfa,omega-dihaloalcano, o

condensar reductivamente un compuesto carbonílico que tiene la fórmula general



15. en las cuales el doble enlace C-C puede ser hidrogenado y

R₂ representa un radical 2,6,6-trimetilciclohexílico o la forma 1,2-dehidro del mismo,

con un alfa,omega-diaminoalcano, alkilando el compuesto de amina disecundaria resultante y cuaternizando el compuesto de amina di-terciaria obtenido.

20.

Los compuestos de partida de fórmula (II) en parte son nuevos y pueden ser preparados condensando reductivamente beta-



5. -ionona, tetrahidroionona o 4-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2-metil-2-buten-1-al (aldehído beta-C₁₄) con una alquilamina primaria, por ejemplo monometilamina, en presencia de hidrógeno y de un catalizador de hidrogenación, tal como níquel Raney, y alquilando la correspondiente alquilamina secundaria resultante, por ejemplo mediante ácido fórmico y formaldehído. Según el material de partida utilizado en esta síntesis, la amina terciaria resultante puede tener un anillo de ciclohexeno que, en caso deseado, puede ser reducido, por ejemplo
10. por hidrogenación catalítica con un catalizador tal como el dióxido de platino. Otro método para preparar los compuestos de partida de fórmula (II) consiste en alquilar la amina primaria apropiada, por ejemplo 1-metil-3-(2,6,6-trimetilciclohexil)-propilamina. Esta alquilación puede ser llevada a cabo, por
15. ejemplo, mediante ácido fórmico y formaldehído si se requiere una dimetilamina terciaria.

20. De acuerdo con una realización del presente invento, se hace reaccionar un compuesto de amina mono-terciaria de fórmula (II) con un alfa,omega-dihaloalcano, por ejemplo un dibromo- o dicloro-alcano que contiene 2 a 12 átomos de carbono en el grupo alquileo. Preferiblemente, el alfa,omega-dihaloalcano es hecho reaccionar con unos dos equivalentes del compuesto de amina mono-terciaria. Esta reacción es efectuada convenientemente calentando los componentes reaccionales en un disolvente orgánico inerte, tal como un alcohol inferior, por
25. ejemplo metanol o etanol, o acetonitrilo. Preferiblemente la mezcla reaccional es reflujiada durante un período de unas horas a varios días.

30. De acuerdo con otra realización de este invento, se condensa reductivamente un compuesto carbonílico representado



- por la fórmula IIIa o IIIb con un diaminoalcano, preferiblemente con un diaminoalcano que tiene de 2 a 12 átomos de carbono en el grupo alkileno. La condensación reductiva es llevada a cabo convenientemente de modo catalítico en presencia de un catalizador de hidrogenación tal como níquel Raney, y en presencia de un disolvente inerte, tal como un alcohol inferior, por ejemplo metanol o etanol, preferiblemente a temperatura elevada y a alta presión. El compuesto carbonílico es condensado adecuadamente con alrededor de medio equivalente del alfa,omega-diaminoalcano. El compuesto de amina di-secundaria resultante es alquilado entonces, por ejemplo con ácido fórmico y formaldehído a temperatura elevada, para formar el compuesto de amina di-terciaria correspondiente. Por fin, este último es cuaternizado por tratamiento con un exceso de un agente cuaternizante que contiene el radical alkilo y el anión ácido apropiados, por ejemplo un halogenuro de alkilo tal como cloruro de metilo o bromuro de metilo. La cuaternización es realizada convenientemente en un disolvente tal como metanol, etanol o agua, a temperatura ambiente o a alta temperatura, y, en caso deseado, a alta presión.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Los compuestos de esta invención son útiles como agentes antimicrobianos, por ejemplo para combatir infecciones debidas a bacterias tales como los Streptococci y Staphylococci (incluyendo las razas de Staphylococcus resistentes a los antibióticos) y protozoos tales como el Trichomonas vaginalis. También son activos contra el Trichophyton mentagrophytes y Microsporon lanosum. Estas substancias pueden ser aplicadas tópicamente, por ejemplo en forma de cremas, lociones, ungüentos, etc. o pueden ser administradas parenteralmente, por ejemplo en un medio estéril tal como agua, incorporando dosis terapéuticas en vehículos excipientes, etc., de acuerdo con la práctica corriente.
- 25.
- 30.



1636

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la invención. Todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrados

E J E M P L O 1.

5. Se añade 5 cucharaditas de té de catalizador de níquel Raney a una solución de 250 g (1.3 moles) de beta-ionona y 200 g (5.3 moles) de metilamina anhidra en 400 ml de etanol. La mezcla es hidrogenada a 150° y 105 kg/cm². El catalizador es filtrado, el exceso de metilamina y metanol son destilados y el aceite residual es fraccionado in vacuo para obtener Δ^1 -metil-3-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-propil Δ^7 -metil-amina de punto de ebullición₅ 117-119°.
- 10.
15. A 62 g (0.3 mol) de Δ^1 -metil-3-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-propil Δ^7 -metilamina disueltos en 38 ml (0.75 mol) de ácido fórmico al 90%, se añade 28.5 ml (0.33 mol) de formaldehído al 35%. La solución es agitada sobre un baño de vapor durante 3 horas y el exceso de formaldehído y ácido fórmico es destilado entonces. El aceite residual es alcalinizado fuertemente con hidróxido potásico al 50% y extraído con éter. El extracto de éter es lavado con agua, secado con carbonato potásico y entonces el éter es destilado. El aceite residual es fraccionado in vacuo para obtener Δ^1 -metil-3-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-propil Δ^7 -dimetilamina, punto de ebullición₂ 97-99°.
- 20.
25. Un alícuota de la base libre anterior, cuando es neutralizado con ácido oxálico disuelto en etanol, proporciona el mono-oxalato de Δ^1 -metil-3-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-propil Δ^7 -dimetilamina cristalino de punto de fusión 189-190°. Un alícuota de la base libre anterior, cuando es neutralizado con ácido clorhídrico alcohólico proporciona el clorhidrato de Δ^1 -metil-
- 30.



2-4636³⁰⁰⁷ 5

-3-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-propil $\overline{7}$ -dimetilamina cristalina de punto de fusión 69-71° (cristalizado de acetonitrilo-éter).

5. Se disuelve 13.4 g (0.06 mol) de $\overline{1}$ -metil-3-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-propil $\overline{7}$ -dimetilamina y 6.1 g (0.03 mol) de 1,3-dibromopropano, en 150 ml de etanol absoluto y se los refluja durante 72 horas. La solución incolora es concentrada hasta consistencia siruposa a la temperatura del vapor y bajo un vacío de agua. El jarabe es triturado con éter y cristalizado de acetona-éter para obtener bis(metobromuro) dihidratado de N,N'-bis- $\overline{1}$ -metil-3-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-propil $\overline{7}$ -N,N'-dimetil-1,3-propandiamina, de punto de fusión 195-196°.
- 10.

EJEMPLO 2.

15. Se hace reaccionar 13.4 g (0.06 mol) de $\overline{1}$ -metil-3-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-propil $\overline{7}$ -dimetilamina y 6.5 g (0.03 mol) de 1,4-dibromobutano, de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, y el producto es cristalizado de acetonitrilo-acetona. El bis(metobromuro) hemihidratado de N,N'-bis- $\overline{1}$ -metil-3-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-propil $\overline{7}$ -N,N'-dimetil-1,4-butandiamina así obtenido, funde a 231-233° con descomposición.
- 20.

EJEMPLO 3.

25. Se hace reaccionar 13.4 g (0.06 mol) de $\overline{1}$ -metil-3-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexan-1-il)-propil $\overline{7}$ -dimetilamina y 6.9 g (0.03 mol) de 1,5-dibromopentano, de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1. El producto bruto es cristalizado de acetonitrilo-éter para obtener bis(metobromuro) sesquihidratado de N,N'-bis- $\overline{1}$ -metil-3-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-propil $\overline{7}$ -N,N'-dimetil-1,5-pentandiamina que funde
- 30.



a 233-235° con descomposición.

24436

EJEMPLO 4.

5. Se disuelve 13.4 g (0.06 mol) de $\bar{1}$ -metil-3-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-propil-7-dimetilamina y 7.3 g (0.03 mol) de dibromohexano, en 60 ml de acetonitrilo tibio y se refluja. Al cabo de 15 minutos se forman cristales. La mezcla es agitada y refluja durante 18 horas, y luego enfriada. Los cristales de bis(metobromuro) monohidratado de N,N'-bis- $\bar{1}$ -metil-3-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-propil-7-N,N'-dimetil-1,6-hexandiamina así obtenidos son filtrados, lavados con un mínimo de acetonitrilo frío y secados: punto de fusión 245-246° con descomposición.

EJEMPLO 5.

15. Se hace reaccionar 13.4 g (0.06 mol) de $\bar{1}$ -metil-3-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-propil-7-dimetilamina y 7.0 g (0.03 mol) de 1,7-dibromoheptano, de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1. El bis(metobromuro) dihidratado de N,N'-bis- $\bar{1}$ -metil-3-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-propil-7-N,N'-dimetil-1,7-heptandiamina es recristalizado de etanol-éter de petróleo; punto de fusión 218-219°.

EJEMPLO 6.

25. Se añade 3 cucharaditas de té de catalizador de níquel Raney a una solución de 200 g (1 mol) de 4-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2-metil-2-buten-1-al y 115 g de metilamina anhidra en 300 ml de metanol. La mezcla es hidrogenada a 150° y 105 kg/cm². El catalizador es filtrado, y el exceso de metilamina y metanol destilado. Al aceite residual, disuelto en 114 ml de ácido fórmico al 90%, se le añade 85.5 ml de formaldehído al 35%. La solución es agitada en un baño de vapor durante 3 horas, y el formaldehído y ácido fórmico en exceso es destila-



do. El aceite residual es alcalinizado fuertemente con hidróxi-
do potásico al 50% y extraído con éter. El extracto etéreo es
lavado con agua, secado con carbonato potásico y el éter es
destilado. El aceite residual es fraccionado in vacuo para ob-
tener N- $\overline{2}$ -metil-4-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexenil-1-il)-butil $\overline{7}$ -
5. -dimetilamina de punto de ebullición_{0,4} 100°.

Se disuelve 23.7 g (0.1 mol) de N- $\overline{2}$ -metil-4-(2,6,6-
-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-butil $\overline{7}$ -dimetilamina y 12.2 g
10. (0.05 mol) de 1,6-dibromohexano, en 200 ml de acetonitrilo, y
se los trata de acuerdo con el procedimiento descrito en el
ejemplo 4. El bis(metobromuro) dihidratado de N,N'-bis- $\overline{2}$ -me-
til-4-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-butil $\overline{7}$ -N,N'-dimetil-
-1,6-hexandiamina obtenido por este procedimiento es recrista-
lizado de isopropanol; punto de fusión 225-226° con descomposi-
ción.

15. EJEMPLO 7.

Se disuelve 23.7 g (0.1 mol) de $\overline{1}$ -metil-3-(2,6,6-tri-
metil-1-ciclohexen-1-il)-propil $\overline{7}$ -dimetilamina y 9.4 g (0.05
mol) de 1,2-dibromoetano, en 200 ml de acetonitrilo y se los
20. trata de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4.
El bis-(metobromuro) monohidratado de N,N'-bis- $\overline{1}$ -metil-3-
-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-propil $\overline{7}$ -N,N'-dimetil-1,2-
-etilendiamina obtenido por este procedimiento es cristalizado
de acetona-éter; punto de fusión 157-158° con descomposición.

25. EJEMPLO 8.

Se hace reaccionar 11.8 g (0.05 mol) de $\overline{1}$ -metil-3-
-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-propil $\overline{7}$ -dimetilamina y
7.5 g (0.025 mol) de 1,10-dibromodecano, de acuerdo con el
procedimiento del ejemplo 4. El bis(metobromuro) sesquihidra-
30. tado de N,N'-bis- $\overline{1}$ -metil-3-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-



-propil $\overline{7}$ -N,N'-dimetil-1,10-decandiamina obtenido por este procedimiento es cristalizado de etanol-acetona-éter; punto de fusión 190-192°.

E J E M P L O 9.

5. Se añade 5 cucharaditas de té de catalizador de níquel Raney a una solución de 250 g de beta-ionona y 200 g de metilamina anhidra en 400 ml de metanol. La mezcla es hidrogenada a 150° y una presión de 105 kg/cm². El catalizador es filtrado. El exceso de metilamina y metanol es destilado y el aceite residual es fraccionado in vacuo para dar $\overline{1}$ -metil-3-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-propil $\overline{7}$ -metilamina de punto de ebullición 117-119° a 5 mm.

10. A 62 g de $\overline{1}$ -metil-3-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-propil $\overline{7}$ -metilamina, disueltos en 38 ml de ácido fórmico al 90%, se añade 28.5 ml de formaldehído al 35%. La solución es agitada sobre un baño de vapor durante 3 horas, y el exceso de formaldehído y ácido fórmico es destilado. El aceite residual es alcalinizado fuertemente con hidróxido potásico al 50% y luego extraído con éter. El extracto etéreo es lavado con agua, secado, y el éter es destilado. El aceite residual es fraccionado in vacuo para dar $\overline{1}$ -metil-3- $\overline{2}$,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il $\overline{7}$ -propil $\overline{7}$ -dimetilamina; punto de ebullición 97-99° a 2 mm. Una solución alcohólica de este último, cuando es tratada con ácido clorhídrico da el clorhidrato cristalino de punto de fusión 69-71° (cristalizado de acetonitrilo-éter).

15. A 4.0 g de óxido de platino en 100 ml de ácido acético glacial se añade 62 g (0.24 mol) de clorhidrato de $\overline{1}$ -metil-3-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-propil $\overline{7}$ -dimetilamina, y el volumen es ajustado a 300 ml con ácido acético glacial. La mezcla es hidrogenada a 100° y una presión de 70 kg/cm². El
- 20.
- 25.
- 30.



catalizador es filtrado, y el filtrado incoloro es concentrado, a temperatura de vapor y vacío de agua, hasta que queda un jarabe. Éste último es triturado con éter y cristalizado de etanol-éter. El clorhidrato de Δ 1-metil-3-(2,6,6-trimetilciclohexil)-propil-7-dimetilamina funde a 125-127°. Es higroscópico.

5.

El clorhidrato obtenido anteriormente es disuelto en agua, neutralizado con hidróxido sódico acuoso, y la mezcla es extraída con éter. El éter es destilado para obtener la base libre, Δ 1-metil-3-(2,6,6-trimetilciclohexil)-propil-7-dimetilamina.

10.

A 4.0 g (17.8 moles) de Δ 1-metil-3-(2,6,6-trimetilciclohexil)-propil-7-dimetilamina se añade 1.79 g (8.9 moles) de 1,3-dibromopropano, disueltos en 30 ml de acetonitrilo, y la mezcla es refluja. La mezcla se vuelve homogénea a la temperatura de reflujo. Al cabo de 18 horas la solución es enfriada, y la solución amarillo-paja resultante es concentrada, a temperatura de vapor y vacío de agua, hasta que se obtiene un jarabe. Este último es cristalizado de acetonitrilo-éter para obtener el bis(metobromuro) de N,N'-bis- Δ 1-metil-3-(2,6,6-trimetilciclohexil)-propil-7-N,N'-dimetil-1,3-propandiamina. Después de recristalizarlo de acetonitrilo-éter, el compuesto funde a 214-216° con descomposición.

15.

20.

E J E M P L O 10.

A 246 g de 1-metil-3-(2,6,6-trimetilciclohexil)-propilamina se añade lentamente y agitando, 331 ml de ácido fórmico al 90% (se desprende calor, no hay decoloración). La solución es enfriada a temperatura ambiente y se le añade 238 ml de formaldehído al 37%. La solución es agitada y calentada en un baño de vapor durante 3 horas, y refluja durante ocho horas. Los volátiles son destilados (baño de vapor y vacío de agua).

25.

30.



4630

El aceite residual es alcalinizado fuertemente con hidróxido potásico acuoso, y extraído con éter. Los extractos etéreos son lavados con agua, secados sobre sulfato sódico anhidro y el éter es destilado para dejar un aceite de color anaranjado.

5. Este último es destilado fraccionalmente para dar un aceite incoloro, \angle I-metil-3-(2,6,6-trimetilciclohexil)-propil \angle -dimetilamina de punto de ebullición 92-98° a 0.05 mm. El destilado incoloro es convertido en el clorhidrato cristalino por tratamiento con HCl etanólico; punto de fusión 129-131°.

10. La \angle I-metil-3-(2,6,6-trimetilciclohexil)-propil \angle -dimetilamina preparada tal como se ha descrito anteriormente, es hecha reaccionar ulteriormente de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 9 a fin de obtener el bis(metobromuro) de N,N'-bis- \angle I-metil-3-(2,6,6-trimetilciclohexil)-propil \angle -N,N'-dimetil-1,3-propandiamina.

15.

EJEMPLO 11.

Se hace reaccionar 4.5 g (0.02 mol) de \angle I-metil-3-(2,6,6-trimetilciclohexil)-propil \angle -dimetilamina y 2.3 g (0.01 mol) de 1,5-dibromopentano, de acuerdo con el procedimiento del último párrafo del ejemplo 9, para obtener bis(metobromuro) de N,N'-bis- \angle I-metil-3-(2,6,6-trimetilciclohexil)-propil \angle -N,N'-dimetil-1,5-pentandiamina; punto de fusión 253-255 grados con descomposición (cristalizado de metanol-acetonitrilo).

20.

EJEMPLO 12.

Se hace reaccionar 22.5 g (0.1 mol) de \angle I-metil-3-(2,6,6-trimetilciclohexil)-propil \angle -dimetilamina y 12.2 g (0.05 mol) de 1,6-dibromohexano en 100 ml de acetonitrilo, de acuerdo con el procedimiento descrito en el último párrafo del ejemplo 9 para obtener bis(metobromuro) de N,N'-bis- \angle I-me-

25.

30.



4636

til-3-(2,6,6-trimetilciclohexil)-propil-1,6-hexandiamina de punto de fusión 265-266° (cristalizado de metanol-acetonitrilo-éter).

E J E M P L O 13.

5. A una solución de 49 g (0.25 mol) de cis-tetrahidroionona y 14.1 g (0.12 mol) de 1,6-hexandiamina en 150 ml de etanol, se añade una cucharadita de té de níquel Raney. El volumen es ajustado a 300 ml con etanol y la mezcla es hidrogenada a 50° y una presión de 14 kg/cm². El catalizador es filtrado, el filtrado es concentrado y el aceite residual fraccionado in vacuo para obtener N,N'-bis-1-metil-3-(2,6,6-trimetilciclohexil)-propil-1,6-hexandiamina; punto de ebullición 192-202° a 0.02 mm.
10. Un alícuota, cuando es tratado con ácido clorhídrico alcohólico, da el diclorhidrato de N,N'-bis-1-metil-3-(2,6,6-trimetil-ciclohexil)-propil-1,6-hexandiamina; punto de fusión 197-199° (cristalizado de etanol-éter).
15. A 217 g (0.456 mol) de N,N'-bis-1-metil-3-(2,6,6-trimetilciclohexil)-propil-1,6-hexandiamina se les añade 182 ml (3.04 mols) de ácido fórmico al 90%. La solución incolora resultante es enfriada, entonces se le añade 91.3 ml (1.043 mols) de formaldehído al 37%. La solución es calentada a la temperatura de vapor, con sacudida ocasional, durante 2 horas, y luego refluja durante 8 horas. Los volátiles son destilados a la temperatura de vapor bajo un vacío de agua y el aceite residual es alcalinizado fuertemente con hidróxido potásico al 50%. El producto reaccional es extraído con éter. El extracto etéreo es lavado con agua, secado y concentrado in vacuo. El aceite residual es fraccionado in vacuo para obtener N,N'-bis-1-metil-3-(2,6,6-trimetilciclohexil)-propil-N,N'-dimetil-
- 20.
- 25.
- 30.



244636

-1,6-hexandiamina; punto de ebullición_{0.4} 230-240°, $n_D^{26} = 1.4833$.

Un alícuota, cuando es tratado con una solución de ácido clorhídrico etanólico, da el diclorhidrato cristalino de punto de fusión 183-185° (recristalizado de etanol-acetonitrilo).

5. A 5 g de N,N'-bis- $\overline{1}$ -metil-3-(2,6,6-trimetilciclohexil)-propil $\overline{7}$ -N,N'-dimetil-1,6-hexandiamina, disueltos en 150 ml de acetona, se les añade 50 ml de una solución al 40% de bromuro de metilo en acetona. La solución es almacenada durante la noche a temperatura ambiente. Los cristales que se han formado son filtrados, lavados con acetona y secados para obtener bis-
10. (metobromuro) de N,N'-bis- $\overline{1}$ -metil-3-(2,6,6-trimetilciclohexil)-propil $\overline{7}$ -N,N'-dimetil-1,6-hexandiamina; punto de fusión 265-266°.

15. La condensación reductiva descrita en el primer párrafo de este ejemplo es repetida utilizando, en lugar de catalizador de níquel Raney, (1) 1.5 g de óxido de platino y, en un experimento independiente, (2) 1.5 g de paladio sobre carbonato de calcio al 10%, para obtener el mismo producto, N,N'-bis- $\overline{1}$ -metil-3-(2,6,6-trimetilciclohexil)-propil $\overline{7}$ -1,6-hexandiamina.

20. A 5 g de N,N'-bis- $\overline{1}$ -metil-3-(2,6,6-trimetilciclohexil)-propil $\overline{7}$ -N,N'-dimetil-1,6-hexandiamina disueltos en 100 ml de metanol, a 4°, se añade 100 ml de metanol que contiene 10 g de cloruro de metilo. La solución es calentada en un recipiente cerrado a 60° durante 15 horas. La solución incolora es concentrada, y el sólido blanco resultante se cristaliza de etanol-acetonitrilo-éter para obtener bis(metocloruro) hemihidratado de N,N'-bis- $\overline{1}$ -metil-3-(2,6,6-trimetilciclohexil)-propil $\overline{7}$ -N,N'-dimetil-1,6-hexandiamina.

25. A 5 g de N,N'-bis- $\overline{1}$ -metil-3-(2,6,6-trimetilciclohexil)-propil $\overline{7}$ -N,N'-dimetil-1,6-hexandiamina, disueltos en 100
- 30.



5. ml de metanol, se añade 10 g de p-toluensulfonato de metilo disueltos en 100 ml de acetona. La solución resultante es refluja-
da durante 18 horas, concentrada, y el jarabe cristalizado de
acetonitrilo-acetona-éter para obtener bis(metil-p-toluensulfo-
nato) de N,N'-bis- \lceil 1-metil-3-(2,6,6-trimetilciclohexil)-propil \rceil -
-N,N'-dimetil-1,6-hexandiamina.

10. A 0.5 g de bis(metobromuro) de N,N'-bis- \lceil 1-metil-3-
-(2,6,6-trimetilciclohexil)-propil \rceil -N,N'-dimetil-1,6-hexandia-
mina, disueltos en 100 ml de agua, se añade un exceso de ácido
nitríco diluído. Se forma un precipitado blanco que es filtrado,
lavado con agua y recristalizado de etanol al 25% para obtener
bis(nitrato de metilo) N,N'-bis- \lceil 1-metil-3-(2,6,6-trimetilciclo-
hexil)-propil \rceil -N,N'-dimetil-1,6-hexandiamina de punto de fusión
287-288^o con descomposición.

15. EJEMPLO 14.

20. Se hace reaccionar 4.0 g (17.8 moles) de \lceil 1-metil-3-
-(2,6,6-trimetilciclohexil)-propil \rceil -dimetilamina y 2.4 g (8.9
moles) de 1,8-dibromooctano, de acuerdo con el procedimiento
descrito en el último párrafo del ejemplo 9, para obtener bis-
(metobromuro) de N,N'-bis- \lceil 1-metil-3-(2,6,6-trimetilciclohexil)-
-propil \rceil -N,N'-dimetil-1,8-octandiamina; punto de fusión 216-217^o
con descomposición (cristalizado de acetonitrilo-éter).

EJEMPLO 15.

25. Se hace reaccionar 4.0 g (17.8 moles) de \lceil 1-metil-3-
-(2,6,6-trimetilciclohexil)-propil \rceil -dimetilamina y 2.7 g (8.9
moles) de 1,10-dibromodecano, de acuerdo con el procedimiento
descrito en el último párrafo del ejemplo 9, para obtener bis-
(metobromuro) de N,N'-bis- \lceil 1-metil-3-(2,6,6-trimetilciclohexil)-
-propil \rceil -N,N'-dimetil-1,10-decandiamina; punto de fusión 197-
30. -199^o (cristalizado de etanol-acetona-éter).



E J E M P L O 16.

5. A una solución de 200 g de 4-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2-metil-2-buten-1-al y 115 g de metilamina anhidra en 300 ml de metanol, se añade tres cucharadas de té de catalizador de níquel Raney. La mezcla es hidrogenada a 150° y a una presión de 105 kg/cm². El catalizador es filtrado y el exceso de metilamina y metanol es destilado. Al aceite residual, disuelto en 114 ml de ácido fórmico al 90% se añade 85.5 ml de formaldehído al 35%. La solución es agitada sobre un baño de vapor durante 3 horas, y el exceso de formaldehído y ácido fórmico es destilado. El aceite residual es alcalinizado fuertemente con hidróxido sódico al 30% y la mezcla es extraída con éter. El extracto etéreo es lavado con agua, secado sobre carbonato potásico, y el éter es destilado. El aceite residual es fraccionado in vacuo para dar N-2-metil-4-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-butil7-dimetilamina de punto de ebullición 100° a 0.4 mm. Cuando es tratado con ácido clorhídrico alcohólico se obtiene el clorhidrato cristalino de punto de fusión 150-151° (cristalizado de acetonitrilo-éter).
- 10.
- 15.
20. 50 g de clorhidrato de N-2-metil-4-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-butil7-dimetilamina y 3.5 g de óxido de platino en 100 ml de ácido acético glacial son hidrogenados de acuerdo con el procedimiento descrito en el tercer párrafo del ejemplo 9 para dar clorhidrato de N-2-metil-4-(2,6,6-trimetilciclohexil)-butil7-dimetilamina de punto de fusión 159-160°. Este último es neutralizado con hidróxido sódico acuoso y da la base libre, N-2-metil-4-(2,6,6-trimetilciclohexil)-butil7-dimetilamina.
- 25.
30. 8.1 g (0.034 mol) de N-2-metil-4-(2,6,6-trimetilciclohexil)-butil7-dimetilamina y 4.1 g (0.018 mol) de 1,6-dibromo-



hexano, son hechos reaccionar de acuerdo con el procedimiento descrito en el último párrafo del ejemplo 9 para obtener bis-(metobromuro) de N,N'-bis- $\overline{2}$ -metil-4-(2,6,6-trimetilciclohexil)-butil $\overline{7}$ -N,N'-dimetil-1,6-hexandiamina de punto de fusión 235-237° con descomposición (cristalizado de etanol-éter).

5.

EJEMPLO 17.

A 20 g de N,N'-bis- $\overline{1}$ -metil-3-(2,6,6-trimetilciclohexil)-propil $\overline{7}$ -N,N'-dimetil-1,6-hexandiamina, disueltos en 250 ml de etanol, se añade 21.8 g de bromuro de etilo. La solución es calentada a 80° durante 15 horas. Los volátiles son destilados y el residuo es cristalizado de acetona-éter para dar bis-(etobromuro) de N,N'-bis- $\overline{1}$ -metil-3-(2,6,6-trimetilciclohexil)-propil $\overline{7}$ -N,N'-dimetil-1,6-hexandiamina de punto de fusión 196-198°.

10.

15.

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

20.

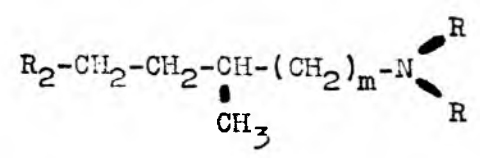


2148303006

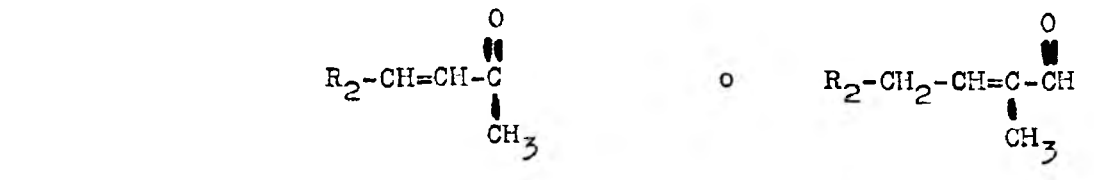
N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridades estadounidenses Seriales No. 729.077 del 17 de Abril de 1958 y No. 733.814 del 8 de Mayo de 1958, existiendo en ambas unidad de invención.

5. 1. Procedimiento para la manufactura de compuestos de diaminas bis-cuaternarias, el cual comprende el hacer reaccionar un compuesto de amina mono-terciaria que tiene la fórmula general



10. en la cual m representa un entero de 0 a 1,
R representa radicales alkilo idénticos, y
R₂ representa un radical de 2,6,6-trimetilciclohexilo o la forma 1,2-dehidro del mismo, y con un alfa,omega-dihaloalcano, o condensar reductivamente un compuesto carbonílico que tiene la fórmula general

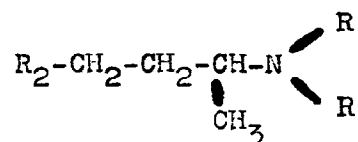


20. en las que el enlace doble C-C puede estar hidrogenado, y R₂ representa un radical 2,6,6-trimetilciclohexílico o la forma 1,2-dehidro del mismo, con un alfa,omega-diaminoalcano, alkilando el compuesto de amina disecundaria resultante y cuaternizando el compuesto de amina dterciaria obtenido.



244536

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de amina mono-terciaria que tiene la fórmula general



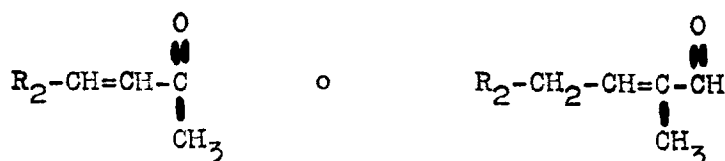
en la que R representa radicales alkilo inferiores, y

5. R_2 tiene el mismo significado que en la reivindicación 1,

con un alfa,omega-dihaloalcano que contiene de 2 a 12 átomos de carbono en el grupo alquileno.

10. 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, en el que se hace reaccionar $\overline{\text{I}}$ -metil-3-(2,6,6-trimetilciclohexil)-propil-7-dimetilamina con un alfa,omega-dihaloalcano para formar bis(metohalogenuro) de N,N'-bis- $\overline{\text{I}}$ -metil-3-(2,6,6-trimetil-ciclohexilo)-propil-7-N,N'-dimetil-1,6-hexandiamina.

15. 4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se condensa reductivamente un compuesto carbonílico que tiene la fórmula



en las cuales el enlace doble C-C puede ser hidrogenado, y

20. R_2 tiene el mismo significado que en la reivindicación 1, con un alfa,omega-diaminoalcano que contiene de 2 a 12 átomos de carbono en el grupo alquileno, en presencia de hidrógeno y de un catalizador de níquel Raney, el compuesto de amina di-secundaria resultante es tratado con un agente metilador y el derivado N,N'-dimetilico así obtenido es hecho reac-

244636



cionar con un halogenuro de metilo para formar el correspondiente compuesto de diamina biscuaternaria.

5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 4, en el que se condensa reductivamente cis-tetrahidroionona con 1,6-diaminohexano, en presencia de hidrógeno y de níquel Raney, la N,N'-bis-[1-metil-3-(2,6,6-trimetilciclohexil)-propil]-propil-1,6-hexandiamina resultante es tratada con ácido fórmico y formaldehído, y la N,N'-bis-[1-metil-3-(2,6,6-trimetilciclohexil)-propil]-N,N'-dimetil-1,6-hexandiamina así obtenida es hecha reaccionar con un halogenuro de metilo para formar bis-(metohalogenuro) de N,N'-bis-[1-metil-3-(2,6,6-trimetilciclohexil)-propil]-N,N'-dimetil-1,6-hexandiamina.

6. Procedimiento para la preparación de diaminas bis-cuaternarias.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veinte hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 13 de Octubre de 1958

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

20. p.a.