



253626

253626

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

a favor de:

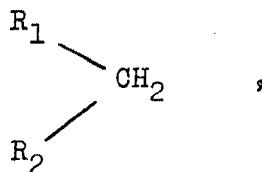
FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, vormalis Meister Lucius
& Brüning, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt
(M) - Hoechst (República Federal Alemana), por:
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS AMINICOS".

- - - - -

Memoria descriptiva

Es conocido el procedimiento de transformar difenilmetano
con cloracetaldehido-dietilacetal empleando fenilato sódico
como medio de condensación.

Ahora bien, se ha comprobado que se obtienen valiosos
5 compuestos amínicos si se condensan con acetales α -halogenados
dos compuestos de la fórmula general



10 donde R_1 representan un resto fenilo eventualmente substituído

253626



15 y R₂ un resto hétérocíclico que contiene nitrógeno, empleando amida sódica, se separan de los productos de reacción obtenidos mediante ácido clorhídrico los grupos de acetal en un disolvente no polar y se hidrogenan catalíticamente los compuestos de carbonilo obtenidos en forma de clorhidratos en presencia de aminas primarias o secundarias, con formación de aminas secundarias y respectivamente terciarias.

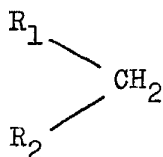
20 No era de prever que esta transformación sería posible también en el caso de compuestos que contienen restos hétérocíclicos, porque es un hecho conocido que la α -picolina reacciona al bromoacetaldehído-dietilacetal formando resinas oscuras (Ber. d. dtsh. Chem. Ges. 60 (1927), página 1616). Es de suponer que esta formación de resinas se verifica a consecuencia de la cuaternización del átomo de nitrógeno y sucesiva polimerización. Era sorprendente, por consiguiente, que el átomo de nitrógeno de los compuestos para emplear según la invención no fuera atacado. Aún cuando, mediante transformación de α -picolina con cloracetaldehído-dietilacetal en presencia de litio fenílico, es posible obtener con rendimiento del 20% acetal β -piridil-(2)-propiónico (I.P. Wibaut y M.G. Beets, Rec. 59 (1940, páginas 653 a 658), se dice sin embargo explícitamente en la página 654 que no es posible emplear amida sódica como medio de condensación porque el cloracetal es atacado por la amida sódica y respectivamente por el amoníaco que se forma. En el procedimiento según la invención, puede evitarse esta reacción eliminando mediante la cocción de la mezcla, después de añadir la amida sódica, el amoníaco que se ha formado.

35 Como materias primas son de considerar, para el procedimiento de la invención, compuestos de la fórmula general



253626

40



donde R_1 y R_2 tienen el significado anteriormente indicado, de los cuales se indicarán los siguientes a título de ejemplo:

45

2-bencil-piridina, 4-bencil-piridina, 2-bencil-tiazol, 2-bencil-quinolina, 2-(p-clorobencil)-piridina, 2-(p-metoxibencil)-piridina.

50

Como acetales α -halogenados son de considerar los acetales de aldehidos y cetonas de número de átomos de carbono preferiblemente bajo, como por ejemplo los acetales de acetaldehido, propionaldehido, acetona, metiletilcetona, dietilcetona y similares. Menciónense por ejemplo: acetal de α -cloracetaldehido, acetal de α -cloropropionaldehido, acetal de cloracetona, acetal de α -clorometiletilcetona, etc. Naturalmente, en lugar de los compuestos de cloro pueden también emplearse los correspondientes compuestos de bromo o de yodo.

55

60

Como acetales se emplean ventajosamente aquellos que se derivan de bajos alcoholes alifáticos, como por ejemplo los acetales de dimetilo o de dietilo. Pero también pueden emplearse otros acetales y también los de alcoholes polivalentes, como por ejemplo glicol.

65

Convenientemente, se realiza la reacción disolviendo los metanos, substituídos por restos aromáticos o hétérocíclicos, en disolventes indiferentes, por ejemplo hidrocarburos aromáticos, como benzol, toluol o xilol y obteniendo primero, mediante amida sódica, los compuestos alcalinos de los materiales iniciales. En muchos casos, puede ser conveniente obtener primero en amoníaco líquido estos compuestos alcalinos y subs

253626



70 tituir eventualmente el amoníaco con disolventes indiferentes,
como benzol, toluol o xilol.

75 Sobre las suspensiones obtenidas de los compuestos alca
linos se hacen actuar ahora los acetales α -halogenados. Para
ello, es ventajoso mantener sobre un valor moderadamente ele
vado, mediante enfriamiento, la temperatura de la mezcla de
reacción, y completar a continuación, por cocción, la reacción.
A veces es conveniente emplear disolventes de elevado punto de
ebullición, como por ejemplo cumol o cimeno.

80 Los productos de condensación obtenidos, que pueden ser
empleados en la síntesis de otros productos, son transforma
dos, previa separación de los restos de alcohol, en compuestos
con grupos carbonilo libres, y a continuación, en presencia de
aminas primarias o secundarias, en los compuestos amínicos
deseados.

85 La transformación de los productos de condensación que
contienen grupos acetal en los correspondientes compuestos con
grupos carbonilo libres se realiza por tratamiento de los mis
mos con ácido clorhídrico. Se evita el aislamiento del compues
to carbonilo libre menos estable obteniendo por tratamiento
directo del acetal con ácido clorhídrico en disolventes no po
90 lares, el clorhidrato que cristaliza inmediatamente y sometien
do éste directamente a la aminación hidrogenante. Los compues
tos obtenidos en forma de clorhidratos y que contienen un gru
po CO libre, son transformadas por reducción, en presencia de
aminas primarias o secundarias, en compuestos valiosos desde
95 el punto de vista farmacéutico. La reducción se verifica con
hidrógeno activado catalíticamente.

El presente procedimiento se distingue por su desarrollo
fácil y por sus buenos rendimientos. Los productos finales

253626



100 están constituidos por productos en parte ya conocidos y pueden ser empleados como antihistamínicos y espasmolíticos.

Ejemplo 1

105 Se mezcla una solución de 419 g de 2-bencilpiridina en 1100 cm³ de toluol con 110 g de amida sódica pulverizada y a continuación se calienta durante 30 minutos la mezcla, removiendo a 75° - 80° C., en atmósfera de nitrógeno. Luego se calienta durante otras 2 horas, hasta la ebullición, la mezcla de reacción, de color rojo oscuro. Después del enfriamiento, se añaden a gotas, removiendo y con transitorio enfriamiento a unos 30° C., 536 g de dietilacetal de α -bromacetaldehído

110 y se vuelve a calentar durante 3 horas la mezcla hasta la ebullición. Después del enfriamiento, se mezcla con agua la mezcla de reacción, se separa la capa de toluol, se lava con agua y se concentra a presión reducida. En la destilación en el vacío del residuo obtenido, se separa luego primero por destilación, a una presión de unos 5 mm y una temperatura de baño de unos 175° C., el material inicial no transformado, y a continuación se somete el residuo que queda a una destilación en vacío alto. Se obtienen 520 g de dietilacetal de β -fenil- β -piridil-(2)-propionaldehído en forma de líquido rojo cuyo color, después de un reposo de dos días, se vuelve amarillo hasta naranja. P.e._{0,02} 123° - 133° C.

125 Se disuelven en 1000 cm³ de benzol 285 g del dietilacetal de β -fenil- β -piridil-(2)-propionaldehído y se añaden a gotas a la solución, en el transcurso de 5 minutos, 100 cm³ de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se calienta entonces automáticamente a unos 35° C. y se solidifica a los

253626



130 2-3 minutos formando una pasta sólida de cristales. Se deja re-
posar 15 minutos, se mezcla con 500 cm³ de acetona y luego se
remueve durante algunos minutos más. Se filtra por aspiración
la pasta de cristales y se lava con acetona hasta que los cris-
tales se han puesto incoloros. Después del secado en el vacío,
se obtienen 224 g (90,5% de la teoría) de clorhidrato de β -fe-
nil- β -piridil-(2)-propionaldehido en forma de cristales inco-
135 loros o de un color que llega a un rosa palido, de punto de fu-
sión 235 - 236° C. (con descomposición). Por recristalización en
una mezcla de alcohol y éter se obtiene el compuesto completa-
mente incoloro.

Se disuelven 50 g de este clorhidrato de β -fenil- β -pi-
ridil-(2)-propionaldehido en una solución de 35 - 45 g de dime-
140 tilamina en 400 cm³ de metanol y se hidrogenan previa adición
de níquel Raney a 60° C. y a una presión de unas 100 atmósfe-
ras. La absorción de hidrógeno concluye a los pocos minutos.
Se filtra por aspiración el catalizador y se condensa el pro-
ducto de filtración. Se absorbe el residuo en 200 cm³ de ácido
145 2n-acético y se trata con 3 g de carbón. A. Después de filtrar
por aspiración, se alcaliniza el producto de filtración, de
color amarillo, mediante adición de 260 cm³ de lejía 2n-sódica,
se absorbe en éter la base libre que se ha separado, se destila
el éter después del secado de la solución con sulfato sódico
150 y, luego, se seca durante otros 15 minutos en baño de vapor
y en vacío de chorro de agua el residuo obtenido. Se obtienen
44,2 g (91% de la teoría) de 1-fenil-1-piridil)-(2')-3-dimetil-
amino-propano en forma de aceite de color naranja que pasa
por destilación incoloro y sin residuo digno de mención, de
155 P.e. 0,03 127 - 130° C.

Ejemplo 2



253626

Se mezcla una solución de 203,5 g de 2-(p-cloro-bencil)-
piridina en 700 cm³ de benzol con 43,5 g de amida sódica pulve-
rizada y se calienta removiendo la mezcla haciendo pasar por
160 ella una débil corriente de nitrógeno durante 30 minutos, te-
niendo que ser de 60° C. la temperatura interior. Después de
dejar enfriar, se añaden a gotas, en el transcurso de 35 minu-
tos, 237 g de α -bromo-acetaldehido-dietilacetal, no teniendo
que superar la temperatura los 35° C. Luego se sigue removiendo
165 la mezcla durante otra 1½ horas y, por fin, se calienta durante
5 horas hasta la ebullición. Después de dejarse enfriar, se
mezcla con agua, se separa la capa orgánica, se lava con agua
y se condensa a presión reducida. Luego se destila en el vacío,
a una presión de aproximadamente 5 mm, material inicial sin al-
170 teración y se somete el residuo a destilación en vacío elevado.

Se obtienen 215 g de β -(p-cloro-fenil)- β -piridil-(2)-
propionaldehido-dietilacetal en forma de líquido rojo oleoso
de p.e. 0,01 130° - 140°; Al reposar varios días, el compuesto
adquiere un color moreno claro y revela una fluorescencia azul-
175 verde.

A una solución de 160 g de β -(p-cloro-fenil)- β -piridil-
(2)-propionaldehido-dietilacetal en 1500 cm³ de benzol se aña-
den, removiendo, 45 cm³ de ácido clorhídrico concentrado (D^{20°}
1,18). Se calienta la mezcla durante 30 minutos hasta la ebulli-
180 ción en refrigerador descendente, formandose una pasta de cris-
tales en forma de copos de color gris-verde, pasando por desti-
lación unos 275 cm³ de benzol que contiene agua. Se deja enfriar
removiendo, luego se enfría con hielo y se filtra por aspira-
ción el producto de cristalización. Primero se lava en el filtro
185 con 100 cm³ de benzol, luego con 100 cm³ de acetato de etilo y

253626



se seca a 60°. El producto en bruto así obtenido contiene aproximadamente un 15% de disolvente y se funde a 180° - 183° (sinterización a partir de 165°); rendimiento 159 g.

190 Mediante una recristalización única en metanol/éter, se obtiene el clorhidrato de β -(p-cloro-fenil)- β -piridil-(2)-propionaldehído en forma de un polvo cristalino incoloro, de punto de fusión 199° - 200° (descomposición). Para la ulterior transformación puede utilizarse directamente el producto en bruto.

195 Se disuelven 28 g de clorhidrato de β -(p-cloro-fenil)- β -piridil-(2)-propionaldehído (producto en bruto) en una mezcla de 200 cm³. de metanol y 16 g de dimetilamina y se hidrogena a temperatura ambiente y a débil presión empleando níquel Raney como catalizador. Una vez concluida la absorción de hidrógeno, se separa filtrando por aspiración el catalizador y se condensa el producto de filtración. Se absorbe el residuo en 100 cm³ de ácido 2n-acético y 50 cm³ de agua y se filtra por aspiración la solución turbia con 3 g de carbón A. Se alcaliniza el producto claro de filtración con lejía 2n-sódica, se absorbe en éter la base libre que se ha separado, se separa por destilación el éter después del secado con sulfato sódico y se calienta el residuo obtenido, durante unos 15 minutos, en baño de vapor y en el vacío de chorro de agua.

210 Se obtienen 17,8 g (el 73% de la teoría, referido al acetil que constituye la base del clorhidrato de aldehído en bruto empleado) de 1-(p-clorofenil)-1-piridil-(2')-3-dimetilaminopropano en forma de aceite de color naranja. La base hierve al P.e. 0,03 134° - 136° C. y se destila casi cuantitativamente en forma de aceite de color débilmente amarillo.

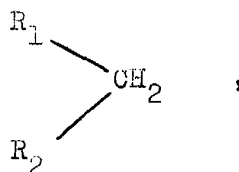
253623



215 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania
 el 5 de Diciembre de 1953, bajo el número F 13 399 IVc / 12o,
 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto
 sobre Propiedad Industrial y del artículo 42 del Convenio de
 220 la Unión. Igualmente esta Patente de Invención se acoge a los
 beneficios del Convenio para la rehabilitación de derechos de
 Propiedad Industrial entre España y la República Federal de
 Alemania, de acuerdo con la parte I del mismo, artículos 1º y
 2º (Boletín Oficial del Estado 26 de Junio de 1959).

REIVINDICACIONES

225 1). Procedimiento para la obtención de compuestos amínicos, ca
 racterizado por condensarse con acetales α -halogenados, emplean
 do amida sódica, compuestos de la fórmula general



230 donde R_1 es un resto fenilo eventualmente sustituido y R_2 re-
 presenta un resto heterocíclico nitrogenado, por separarse de
 los productos de reacción obtenidos los grupos acetal en un di-
 solvente no polar mediante ácido clorhídrico y por hidrogenar-
 235 se catalíticamente, con formación de aminas secundarias y res-
 pectivamente terciarias, los compuestos de carbonilo obtenidos
 en forma de clorhidratos, en presencia de aminas primarias o
 secundarias.

2). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE COMPUESTOS AMÍNICOS.

240 Esta Memoria consta de nueve hojas foliadas y mecanogra-
 fiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 21 de Noviembre de 1.959