



PATENTE DE INVENCION

Le.A. 4714-Sp.

254591

# Memoria Descriptiva

sobre:

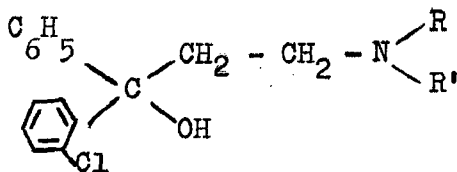
"Procedimiento para la producción de 1-fenil-1-  
[o-clorofenil]-3-terc.-aminopropanoles-(1)".

=====

Solicitante: FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana,  
domiciliada en: Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.

=====

Los 1-fenil-1-[o-clorofenil]-3-terc.-aminopropanoles-(1) de la fórmula:



254591



5. en la cual R y R' representan grupos de alquilo en cadena derecha o ramificada con 1-5 átomos de carbono, que pueden unirse entre ellos en forma de anillo, acaso con intercalación de un hetero-átomo, tal como el oxígeno, azufre o nitrógeno, el cual puede ser sustituido por grupos de alquilo, se caracterizan por una excelente acción anti-tusígena.

10. Para preparar los compuestos citados, se puede operar, según la invención, como sigue: fijar una o-clorobenzofenona en presencia de agentes de condensación fuertemente básicas, p.ej. amida de sodio, en el acetonitril, hidrogenar el  $\beta$ -fenil- $\beta$ -[o-clorofenil]-hidracrilonitril así obtenido en 1-fenil-1-[o-clorofenil]-3-aminopropanol-(1) y sustituir esta base en el nitrógeno por restos alquílicos.

15. Asimismo se puede hidrogenar catalíticamente el  $\beta$ -fenil- $\beta$ -[o-clorofenil]-hidracrilonitril, obtenido a partir de la o-clorobenzofenona y el acetonitril en presencia de agentes de condensación fuertemente básicos, según el procedimiento descrito en la patente alemana N° 1.029.380 registrada el 1° de diciembre de 1956, en presencia de sales de amina secundarias como la dimetilamina, morfolina, piperidina, pirrolidina, N-metilpiperacina, etc.

20. Otra vía para la elaboración de los 1-fenil-1-[o-clorofenil]-3-terc.-aminopropanoles-(1) consiste en la reacción de  $\omega$ -terc.-amino-o-cloropropiofenonas con sustancias que suministran aniones fenilo, como haluros de fenilmagnesio, fenilsodio o fenillitio, por reacción

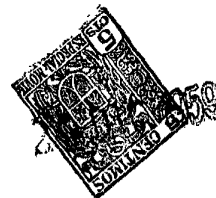
25. de  $\omega$ -terc.-aminopropiofenonas con sustancias que

30.



suministran aniones  $\text{[o-clorofenil]}$  como el bromuro de  $\text{[o-clorofenil]}$ -magnesio, o por reacción de ésteres 2-terc.-amino-propionicos sucesiva o simultáneamente con sustancias que suministran aniones fenilo y  $\text{[o-clorofenil]}$ .

5. Existe también otro procedimiento por reacción de  $\beta$ -halo-o-cloropropiofenonas con sustancias que suministran aniones fenilo, como los haluros de fenil-magnesio, fenilsodio o fenillitio, o por reacción de  $\beta$ -halopropiofenonas con sustancias que suministran aniones  $\text{[o-clorofenil]}$ , como p.ej. el bromuro de o-clorofenil-magnesio, o por reacción de ésteres  $\beta$ -halopropiónicos sucesiva o simultáneamente con sustancias que suministran aniones fenilo y  $\text{[o-clorofenil]}$  y convirtiendo los 1-fenil-1- $\text{[o-clorofenil]}$ -3-halopropanoles-(1) así
10. obtenidos, por procedimiento conocido, en 1-fenil-1- $\text{[o-clorofenil]}$ -3-terc.-aminopropanoles-(1). Esto puede ocurrir, sometiendo los 1-fenil-1- $\text{[o-clorofenil]}$ -3-halopropanoles-(1) directamente a la acción de aminas, o separando en primer lugar el hidrógeno halogenado, por
15. métodos conocidos, y fijando aminas secundarias en los compuestos vinílicos así obtenidos.
- Además puede reducirse el éster  $\beta$ -fenil- $\beta$ - $\text{[o-clorofenil]}$ - $\beta$ -hidroxi-propiónico, obtenido por síntesis de Reformatzky a partir de o-clorobenzofenona y éster bromoacético, con hidruro de litio-aluminio, al
25. 1-fenil-1- $\text{[o-clorofenil]}$ -1,3-propandiol, transformar éste, por método conocido, en un éster monosulfónico y hacer reaccionar este éster con una amina secundaria para obtener un 1-fenil-1- $\text{[o-clorofenil]}$ -3-terc.-amino-
30. propanol-(1).



- Finalmente puede procederse de la siguiente manera: hacer reaccionar haluros de acetileno-mono-magnesio o acetileno sódico con *o*-clorobenzofenona para obtener 1-fenil-1- $\overline{[o}$ -clorofenil $\overline{]}$ -1-hidroxi-propina-(2), hidrogenar parcialmente este compuesto en presencia de un catalizador apropiado en 1-fenil-1- $\overline{[o}$ -clorofenil $\overline{]}$ -1-hidroxi-propeno-(2), y fijar una amina secundaria en el compuesto vinílico así obtenido.
- 5.

EJEMPLO 1

10. Añádase, a una suspensión de 330 g de amida sódica humedecida con toluol en 1500 cm<sup>3</sup> de éter absoluto, gota a gota, progresivamente y removiendo, una solución de 1080 g de *o*-clorobenzofenona y 350 g de acetonitril en 3500 cm<sup>3</sup> de éter absoluto hasta que se establezca una
15. temperatura de reacción de 28-30°C. Introdúzcase, después de remover durante 12 a 15 horas a la temperatura ambiente, con precaución, la mezcla de la reacción en agua helada y extráigase tres veces con éter. Deséquese la solución etérea lavada con agua sobre sulfato sódico, filtrada y
20. concentrada. La solución añadida de 1 litro de éter de petróleo elimina 1240 g (96% de la teoría) de  $\beta$ -fenil- $\beta$ -*o*-clorofenil-hidracionitril, que funde entre 90 y 92°C.
- Disuélvanse 500 g de este nitril en 3 litros de metanol e hidrogénese en presencia de 50 g de cobalto de
25. Raney a 60-70°C y bajo una presión de hidrógeno de 80-85 atmósferas hasta la absorción de 2 moles de hidrógeno. A partir de la solución metanólica separada del catalizador se obtienen 450 g de 1-fenil-1-*o*-clorofenil-3-amino-
30. propanol-(1) que funde a 117°C. Por metilación catalítica (hidrogenación con 2,2 moles de formaldehído en solución



metanólica acuosa sobre níquel de Raney) se obtienen 450 g de 1-fenil-1-o-clorofenil-3-dimetil-amino-propanol-(1), que funde a 120°C (el clorhidrato funde a 186°C).

EJEMPLO 2

5. Hidrogénesese una solución de 12,8 g de  $\beta$ -fenil- $\beta$ -[o-cloro-fenil]-hidracrilonitril, 50 g de N-metil-piperacina y 111 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 4,5 n en 200 cm<sup>3</sup> de metanol, añadida de 10 g de níquel de Raney, a 50-70°C y bajo 80 a 50 atmósferas de presión de hidrógeno hasta la cesación de la absorción de hidrógeno. Después de frío sepárese el catalizador por aspiración, evapórese el metanol bajo vacuo, agréguese agua al residuo, acidule con precaución mediante ácido clorhídrico al 5%, elimínese las fracciones no básicas por extracción con éter y precipítese la base, a partir de la solución acuosa ácida, añadiendo solución de hidróxido sódico al 15%. Se obtiene el 1-fenil-1-[o-clorofenil]-3-(N-metilpiperacino)-propanol-(1) en forma cristalizada. Después de recrystalizar a partir de una mezcla metanol-agua, se obtienen 10 g de la base pura, que funde a 132°C. Si en las materias entradas en juego antes descritas se sustituye la N-metil-piperacina por la cantidad equimolar de morfolina, se obtiene el 1-fenil-1-[o-clorofenil]-3-morfolinopropanol-(1), el cual recrystalizado a partir de metanol, funde a 142°C. El compuesto de piperidina preparado de manera análoga funde a 107°C.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 3

30. Añádese, a una solución de Grignard preparada con 15,7 g de bromobenceno y 19,2 g de o-clorobromobenceno en 100 cm<sup>3</sup> de éter con 5 g de copos de magnesio, en forma acostumbrada, una solución de 14,5 g de éster etílico de



- ácido  $\beta$ -dimetilamino-propiónico en 100 cm<sup>3</sup> de toluol, gota a gota, agitando. Sepárese el éter por destilación y caliéntese la mezcla de reacción durante 2 horas seguidas a 100°C removiendo. Colóquese la mezcla sobre hielo,
5. trátese con ácido clorhídrico diluido hasta que el indicador (rojo Congo) añadido indique reacción ácida. Después de la fusión del hielo sepárese la capa de toluol, clarifíquese la solución acuosa para eliminar los productos accesorios por agitación extractiva con éter y precipítese
10. la base, a partir de la solución acuosa ácida, filtrada límpida, por aditamento de solución de hidróxido sódico. Se obtiene así un aceite que, después de breve trituración, se solidifica en cristales. Sepárese por aspiración, lávese con agua y recristalice el 1-fenil-1-[o-clorofenil]-
15. -3-dimetilamino-propanol-(1) bruto a partir de metanol diluido. Agujitas, color blanco puro, que funden entre 117 y 119°C.

Ejemplo 4

- Añádase, a una solución etérea de  $\omega$ -dimetil-
20. amino-o-cloro-propiofenona (obtenida al liberar la base a partir de 25 g de su clorhidrato), lentamente, gota a gota, una solución etérea, preparada en la forma acostumbrada de bromuro de fenilmagnesio (a partir de 19 g de bromobenceno y 2,9 g de magnesio), agitando vigorosamente
25. y enfriando la mezcla de reacción con agua helada. Caliéntese, concluido el aditamento, moderadamente la mezcla de reacción, durante media hora en baño maría, y viértase, progresivamente, sobre una mezcla de hielo y ácido clorhídrico concentrado, Sepárese la capa etérea y trátese
30. la solución ácida límpida del producto de reacción para



aislar la base, según método descrito en el ejemplo 3. El producto de reacción obtenido, teniendo en cuenta su punto de fusión y de fusión mixta, es idéntico al producto obtenido por procedimiento del ejemplo 3. El clorhidrato del producto, obtenido en la forma habitual, funde entre 185 y 186°C; el fosfato entre 205 y 207°C y el maleato a 173°C.

Sustituyendo la  $\omega$ -dimetilamino-o-cloropropiofenona por la cantidad equivalente de  $\omega$ -piperidino-o-cloropropiofenona, se obtiene, por procedimiento análogo, el 1-fenil-1-o-clorofenil-3-piperidino-propan-1-ol con punto de fusión a 107°C. El compuesto de morfolino obtenido por procedimiento análogo, funde a 142°C, el compuesto de N'-metil-piperacina entre 131 y 132°C.

15. EJEMPLO 5

Agréguese, a una solución etérea de  $\omega$ -dimetilaminopropiofenona (obtenida al liberar la base a partir de 21 g (0,1 mol) de su clorhidrato), lentamente, gota a gota, una solución etérea, preparada en la forma usual, de bromuro de o-clorofenil-magnesio (a partir de 23 g (0,12 mol) de o-clorobenceno y 2,9 g (0,12 mol) de magnesio), agitando vigorosamente y enfriando la mezcla de reacción con agua helada. Concluido el aditamento, sígase calentando, moderadamente, la mezcla de reacción durante media hora en baño maría y viértase, poco a poco, sobre una mezcla de hielo y ácido clorhídrico concentrado. Sepárese la capa etérea y trátase la solución ácida límpida del producto de reacción para aislar la base según el procedimiento descrito en el ejemplo 3. El producto de reacción obtenido, según su punto de fusión y fusión mixta



es idéntico al producto del ejemplo 3.

EJEMPLO 6

- Agréguese, a una solución etérea de bromuro de o-clorofenilmagnesio, obtenida en la forma usual, a
5. partir de 47,9 g de o-clorobromobenceno y 6,4 g de limadura de magnesio, gota a gota y agitando, una solución de 17 g de  $\beta$ -cloropropiofenona en 100 cm<sup>3</sup> de éter absoluto, manténgase la mezcla de reacción a ebullición durante 2 horas. Viértase luego la mezcla sobre hielo y acidule con
10. ácido clorhídrico. Sepárese y deséquese la solución etérea, evapórese el solvente y caliéntese el residuo a 100°C para eliminar las sustancias volátiles acompañantes bajo vacuo de un chorro de agua. Al residuo oleoso así obtenido se le puede tratar de 2 maneras:
15. a) Caliéntese una porción del 1-fenil-1-o-clorofenil-3-cloropropanol-(1) bruto, así obtenido a ebullición, durante media hora, con una solución de 0,5 parte de acetato potásico anhidro en la doble cantidad de metanol, trátese
20. con una porción de piperidina y manténgase a ebullición durante una noche. Disuélvase el producto de reacción así obtenido en ácido clorhídrico diluido a 10%, sepárense las fracciones no básicas por extracción con éter, y
25. alcalice la solución clorhídrica con solución de hidróxido sódico. El 1-fenil-1-clorofenil-3-piperidinopropanol-(1) oleoso, que se precipita, se cristaliza por trituración y, recristalizado del metanol acuoso, funde a 107°C.
30. b) Manténgase a ebullición una porción del residuo



- con una solución de una parte de piperidina en 5 partes de benceno durante una noche. Separado el clorhidrato de piperidina precipitado, trátase la solución bencénica como descrito anteriormente para la fracción básica en ella contenida.
5. La base cristalizada así obtenida por el punto de fusión y de fusión mixta, es idéntica al 1-fenil-1-o-clorofenil-3-piperidino-propan-1-ol obtenido según a).
10. Al sustituir la piperidina por morfolina, se obtiene el compuesto correspondiente de morfolina, que funde a 142°C. Sustituyendo la piperidina por una cantidad equivalente de dimetilamina, será conveniente realizar la conversión con la dimetilamina en autoclave en las condiciones indicadas. El 1-fenil-1-o-clorofenil-3-dimetilaminopropanol-(1) así obtenido se presenta en agujas blancas con punto de fusión entre 117 y 119°C.
15. EJEMPLO 7
- Quando se sustituye en el ejemplo 6 el o-clorobromobenceno por la cantidad equivalente de bromobenceno y la  $\beta$ -cloropropiofenona por la cantidad equivalente de o-cloro- $\beta$ -cloropropiofenona y para el resto se opera como descrito, se llega al mismo producto bruto, que se trata luego de la manera descrita bajo el ejemplo 6.
20. EJEMPLO 8
- Añádase, a una solución de Grignard obtenida a partir de 15,7 g de bromobenceno y 19,2 g de o-clorobromobenceno en 100 cm<sup>3</sup> de éter con 5 g de limadura de magnesio, de manera usual, una solución de 13,7 g de  $\beta$ -cloropropionato etílico en 100 cm<sup>3</sup> de toluol, gota a gota, removiendo.
25. EJEMPLO 8
- Añádase, a una solución de Grignard obtenida a partir de 15,7 g de bromobenceno y 19,2 g de o-clorobromobenceno en 100 cm<sup>3</sup> de éter con 5 g de limadura de magnesio, de manera usual, una solución de 13,7 g de  $\beta$ -cloropropionato etílico en 100 cm<sup>3</sup> de toluol, gota a gota, removiendo.
- 30.



5. Eliéntese aún la mezcla de reacción durante cinco horas a 50-60°C, después de haber ahuyentado el éter por destilación. Viértase a continuación la mezcla sobre hielo, agréguese un exceso de ácido clorhídrico concentrado, sepárese la capa de toluol, eventualmente después de dilución con éter, deséquese sobre sulfato sódico y evapórese, bajo vacuo, la solución toluol-éter. Trátase el residuo de 1-fenil-1-o-clorofenil-3-cloropropanol-(1) bruto, así obtenido, según el procedimiento descrito
10. bajo ejemplo 1.

N O T A

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Bélgica con fecha 4 de Abril de 1959, nº 577.370 acogiéndose por lo tanto, a los beneficios
20. que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la producción de 1-fenil-1-[o-clorofenil]-3-terc.-aminopropanoles-(1)"; caracterizándose por lo siguiente:
- 25.

- 1º.- Procedimiento para la producción de 1-fenil-1-[o-chlorofenil]-3-terc.-aminopropanoles-(1), caracterizado por la fijación de acetonitril a la o-cloro-benzofenona, en presencia de agentes de condensación
30. fuertemente básicos, hidrogenación del  $\beta$ -fenil- $\beta$ -



-[o-chlorofenil]-hidracrilonitril, así obtenido, en 1-fenil-  
-1-[o-chlorofenil]-3-amino-propanol-(1) y sustitución de  
esta base, en el nitrógeno, por restos alquilo.

5. 2º.- Procedimiento según la reivindicación 1,  
caracterizado por la utilización de amida sódica como  
agente de condensación fuertemente básico.

10. 3.- Procedimiento para la producción de 1-fenil-  
-1-[o-chlorofenil]-3-terc.-aminopropanoles-(1) caracte-  
rizado por la hidrogenación catalítica de  $\beta$ -fenil- $\beta$ -  
-[o-chlorofenil]-hidracrolonitril en presencia de sales  
de aminas secundarias.

15. 4º.- Procedimiento para la producción de 1-fenil-  
-1-[o-chlorofenil]-3-terc.-aminopropanoles-(1) caracte-  
rizado por reacción de  $\omega$ -terc.-amino-o-chloropropiofenonas  
con sustancias suministradoras de aniones fenilo, o bien

20. por reacción de  $\omega$ -terc.-aminopropiofenonas con sustancias  
suministradoras de aniones [o-chlorofenil], o bien  
por reacción de ésteres 2-terc.-aminopropiónicos sucesiva  
o simultáneamente con sustancias suministradoras de aniones  
feniles y [o-chlorofenil].

25. 5º.- Procedimiento para la producción de 1-fenil-  
-1-[o-chlorofenil]-3-terc.-aminopropanoles-(1) caracterizado  
por reacción de  $\beta$ -halo-o-chloropropiofenonas con sustan-  
cias suministradoras de aniones feniles, o bien

30. por reacción de  $\beta$ -halo-propiofenonas con sustancias  
suministradoras de aniones [o-chlorofenil], o bien  
por reacción de ésteres  $\beta$ -halopropiónicos sucesiva o  
simultáneamente con sustancias suministradoras de aniones

254591



fenilo y  $\alpha$ -chlorofenil],

y conversión de los 1-fenil-1- $\alpha$ -chlorofenil]-3-halo-  
propanoles-(1), así obtenidos, en forma conocida en  
1-fenil-1- $\alpha$ -chlorofenil]-3-terc.-aminopropanoles-(1).

5. 6º.- Procedimiento para la producción de 1-fenil-  
1- $\alpha$ -chlorofenil]-3-terc.-aminopropanoles-(1), caracteriza-  
do por reducción de ésteres  $\beta$ -fenil- $\beta$ - $\alpha$ -chlorofenil]-  
- $\beta$ -hidroxipropiónicos con hidruro de litio-aluminio al  
1-fenil-1- $\alpha$ -chlorofenil]-1,3-propandiol, conversión de  
10. éste en un éster monosulfónico y reacción de este éster  
con una amina secundaria.

- 7º.- Procedimiento para la producción de 1-fenil-  
1- $\alpha$ -chlorofenil]-3-terc.-aminopropanoles-(1), caracte-  
rizado por hidrogenación parcial de la 1-fenil-1- $\alpha$ -chloro-  
15. fenil]-1-hidroxipropina-(2) en 1-fenil-1- $\alpha$ -chlorofenil]-  
1-hidroxipropeno-(2) y fijación de una amina secundaria  
en el compuesto vinílico así obtenido.

- 8º.- Procedimiento para la producción de 1-fenil-  
1- $\alpha$ -chlorofenil]-3-terc.-aminopropanoles-(1); tal y como  
20. queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Este memoria consta de doce hojas escritas a  
máquina por una sola cara.

Madrid,

FARBENFABRIKEN BAYER Aktiengesellschaft

J. GÓMEZ ACEBO Y MODER  
S. P.

29 DIC. 1950