



266780

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

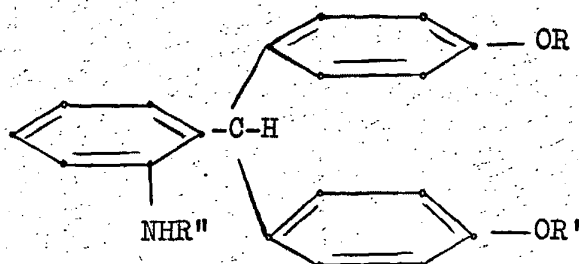
a favor de:

DR. KARL THOMAE G.m.b.H., de nacionalidad alemana, residente en Biberach an der Riss (República Federal Alemana), por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 4,4'-DIHIDROXI-2"-AMINO-TRIFENILMETANO Y DE SUS DERIVADOS".

- - - - -

Memoria Descriptiva

La presente invención concierne un procedimiento para la obtención de 4,4-dihidroxi-2"-amino-trifenilmetano y de sus derivados de la fórmula general I



donde R y R', que pueden ser iguales o distintos, representan un



ejecución de la transformación, son preferiblemente adecuados medios ácidos de condensación, como por ejemplo ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido perclórico, ácido fosfórico, cloruro de zinc, trifloruro de boro, tetracloruro de estaño y similares.

Se trabaja para ello a temperatura ambiente, aunque puede ser recomendable ejecutar la transformación con enfriamiento, como por ejemplo cuando se emplea ácido sulfúrico, o con moderado calentamiento, como por ejemplo cuando se emplea ácido fosfórico, tetracloruro de estaño o cloruro de aluminio.

La condensación puede eventualmente ser emprendida también en presencia de un disolvente adecuado, como por ejemplo benzol, toluol, xilol, ácido acético glacial y similares.

De obtenerse un compuesto en el cual R y/o R' y/o R'' tienen un significado distinto de hidrógeno, el mismo puede ulteriormente transformado, de manera conocida, en 4,4'-dihidroxi-2''-amino-trifenilmetano; en derivados O-alquílicos, por ejemplo por calentamiento con ácido yodhídrico, clorhidrato de piridina, etc., por ejemplo compuestos O-acílicos o N-acílicos por tratamiento con álcalis acuosos, en compuestos N-benzol-sulfonílicos o N-tosílicos por calentamiento con ácidos, y compuestos N-bencílicos por tratamiento con hidrógeno producido catalíticamente.

Una forma de ejecución particularmente preferida para la obtención de 4,4'-dihidroxi-2''-amino-trifenilmetano consiste en condensar a temperatura ambiente o-amino-p'-metoxi-difenilcarbinol con fenol en benzol haciendo pasar ácido clorhídrico gaseoso. De la carga de la reacción se obtiene - previa concentración y tratamiento con un adecuado disolvente, como por ejemplo acetona o éter - el clorhidrato cristalino del 4-hidroxi-4-metoxi-2''-amino-trifenilmetano, que puede ser transformado muy fácilmente en el 4,4'-dihidroxi-2''-amino-trifenilmetano.



Si se ejecuta con calentamiento la mencionada condensación, se produce ya una parcial disociación del grupo etérico.

65 Los compuestos obtenidos según la invención constituyen valiosos medios terapéuticos, y especialmente buenos laxantes.

70 Los carbinoles de la fórmula general II son fácilmente accesibles, de manera corriente, por reducción de las correspondientes cetonas. Así, por ejemplo, se obtiene el o-amino-p'-metoxidifenilcarbinol (p.f. 53 - 54°, en ciclohexano) por tratamiento de o-amino-p-metoxibenzofenona con hidrógeno, en presencia de níquel Raney, a presión y a temperatura moderadamente elevadas, por ejemplo de 50 atmósferas y respectivamente 50° C. El o-amino-p-hidroxidifenilcarbinol, que se obtiene por reducción de o-amino-p-hidroxibenzofenona, funde a 128° C.

75 Ejemplo 1

En una solución de 56 g de o-amino-p-metoxidifenilcarbinol y 70 g de fenol en 500 ml de benzol, se alimenta removiendo, durante 2 horas, hidruro de cloro, manteniéndose la temperatura de la mezcla de reacción sobre 20° C mediante un ligero enfriamiento, y se deja reposar la mezcla de reacción durante 12 horas. Se separa entonces un depósito viscoso del cual se separa la solución benzólica. Se añaden luego al depósito 100 ml de acetona, separándose después de un corto reposo cristales, de p.f. 231 - 233° C, que se filtran por aspiración y se lavan 80 ulteriormente con un poco de acetona. El rendimiento es de 47,5 g. Se concentra hasta unos 100 cm³ la solución benzólica que se ha separado y se adiciona con 150 cm³ de éter. Después de reposar algún tiempo, se vuelven a obtener 10 g de cristales incoloros de p.f. 225 - 232° C.

90 Se calientan 50 g del clorhidrato obtenido de la manera



288780

95 anterior con 50 ml de ácido acético glacial y 80 ml de ácido bromhídrico al 48%, con reflujo, hasta que se forma una solución clara, lo cual ocurre después de unos 10 minutos. Se diluye luego con un poco de agua, se alcaliniza con solución de sosa caústica, se acidifica con ácido clorhídrico y se neutraliza con carbonato sódico. Se recristaliza el precipitado que se separa en etanol/agua. Se obtienen así 37 g de 4,4'-dihidroxi-2"-amino-trifenilmetano, de p.f. 215 - 217° C.

Ejemplo 2

100 Se adiciona una solución de 25 g de o-amino-p'-metoxi-di
fenilcarbinol y 35 g de fenol en 50 ml de ácido acético glacial,
removiendo y enfriando a 10° C, a gotas, con 25 ml de ácido
sulfúrico concentrado. Después de dejar reposar 12 horas, se
105 diluye la mezcla de reacción con agua, se alcaliniza fuertemen
te con solución de sosa cáustica y se filtra. Mediante adición
al producto de filtración de ácido clorhídrico hasta la reacción
ácida y saturación con carbonato sódico, se hace precipitar el
4-hidroxi-4'-metoxi-2"-amino-trifenilmetano en bruto, que se
recoge, se lava con agua, se seca al aire y luego se deja repo
110 sar durante algún tiempo con un poco de benzol frio. Se obtie
nen así 26 g de cristales incoloros, que se filtran por aspira
ción y se lavan ulteriormente con benzol. Los mismos funden a
85 - 87° C y contienen benzol cristalino.

115 Se calientan durante 10 minutos, con reflujo, 25 g de los
cristales en 30 cm³ de ácido acético glacial con 30 cm³ de áci
do yodhídrico (al 70%). Luego, se añade agua y un poco de bisul
fito sódico, se satura con adición de solución de sosa cáusti
ca y se neutraliza con carbonato de sodio. Se filtra por aspi
ración el precipitado que se ha formado, se lava con agua y se



120. recristaliza en etanol al 70%. Se obtienen así 16 g de 4,4'-dihidroxi-2"-amino-trifenilmetano, de p.f. 215 - 217 $\frac{1}{2}$ C.

Ejemplo 3

125. A 25 g de o-amino-p'-metoxidifenil-carbinol y 35 g de fenol se añaden a temperatura ambiente, removiendo, 30 ml de una solución al 35% de trifluoruro de boro en ácido acético glacial y se deja reposar la carga de la reacción durante 24 horas, removiendo ocasionalmente. Luego se diluye con un poco de agua, se añade solución de sosa cáustica hasta que el precipitado que se separa está disuelto, se filtra, se acidifica el producto de filtración con ácido clorhídrico y se neutraliza mediante adición de carbonato sódico. Se recoge precipitado que se separa, se lava con agua y se trata después de secado, a temperatura ambiente, con un poco de benzol frío. Se obtienen entonces cristales incoloros, que contienen benzol cristalino, del 4-hidroxi-130 4'-metoxi-2"-amino-trifenilmetano de p.f. 85 - 87 $\frac{1}{2}$ C, con un rendimiento de 28 g.

135. Cuando, en lugar de trifluoruro de boro-ácido acético glacial, se emplean, como medio de condensación, 20 cm $\frac{3}{3}$ de solución de ácido perclórico, se obtiene el mismo resultado.

140. Si, como medio de condensación, se emplean 40 g de ácido fosfórico, se calienta durante 4 horas a 50 $\frac{1}{2}$ C y se deja reposar la carga durante 24 horas, se obtienen 15 g de 4-hidroxi-4'-metoxi-2"-amino-trifenilmetano,

Ejemplo 4

145. Se calientan durante 12 horas a 70 - 90 $\frac{1}{2}$ C, 5 g de o-amino-p'-metoxidifenil-carbinol, 6,5 g de fenol y 30 ml de tetracloruro de estaño. Después de este tiempo, se decanta el líquido de arriba y se trata varias veces el residuo con ácido clorhídrico

206780



drico al 2%, que luego se elimina. Para purificarlo, se disuel
150 ve el producto en bruto en solución de sosa cáustica diluida,
se filtra, se añade ácido clorhídrico hasta reacción ácida,
se neutraliza con carbonato de potasio, se filtra por aspira
ción el precipitado que se ha formado y, después de un secado
avanzado, se frota con un poco de benzol. Se obtienen 5 g de
155 cristales de p.f. 85 - 87º C.

Ejemplo 5

Se calienta durante 12 horas, a unos 70º C, una mezcla
constituída por 5 g de o-amino-p'-metoxidifenil-carbinol, 6,5
g de fenol, 30 ml de benzol y 5 g de cloruro anhidro de alumi
160 nio y se vierte luego la capa de benzol, que se tira. Se absor
be el residuo en solución de sosa cáustica, se filtra y se aci
difica luego ligeramente el producto de filtración mediante
adición de ácido acético. Después de filtrar por aspiración,
lavar con agua y frotar con un poco de benzol, se obtienen 4,4
165 g de cristales de p.f. 85 - 87º C.

Ejemplo 6

Removiendo y enfriando ligeramente, se adicionan 4,3 g de
o-amino-p'-hidroxidifenil-carbinol y 9 g de fenol con 10 ml de
ácido perclórico al 70%. Después de un reposo de 12 horas a
170 temperatura ambiente, se añade agua, se alcaliniza mediante
adición de solución de sosa cáustica, se filtra y se precipita
mediante adición de ácido acético el 4,4'-dihidroxi-2"-amino-
trifenilmetano. Se filtra por aspiración el precipitado, se
lava con agua y se recristaliza en etanol/agua. Se obtienen
175 3,5 g de cristales incoloros de p.f. 215 - 217º C.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania
el 26 de Abril de 1.960, bajo el número T 18 284 IVb/12qu, se

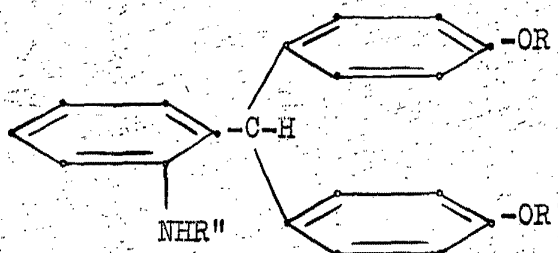
266780



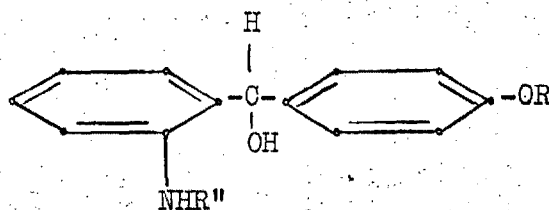
acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

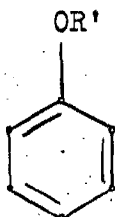
1). Procedimiento para la obtención de 4,4'-dihidroxi-2"-amino trifenilmetano y de sus derivados de la fórmula general I



donde R y R', que pueden ser iguales o distintos, representan un átomo de hidrógeno, un resto de alquilo o de acilo inferior y R'' representa hidrógeno o un grupo transformable en hidrógeno, especialmente un resto acilo inferior, un resto de ácido benzol sulfónico eventualmente substituido o el resto de bencilo, caracterizado por condensarse con separación de agua un carbinol de la fórmula general II



donde R y R'' tienen el significado anteriormente indicado, con un fenol de la fórmula III



200180



205 donde R' tiene el significado anteriormente indicado, preferi-
blemente en presencia de un medio ácido de condensación y even-
tualmente en presencia de un disolvente, y de obtenerse un com-
puesto en el cual los restos R y/o R' y/o R" tienen un signifi-
cado distinto de hidrógeno, transformarse eventualmente el mis-
mo, de manera en sí conocida, ulteriormente, en un compuesto
con grupos hidroxilo fenólicos libres, y respectivamente con
un grupo amino libre.

210 2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado
por ejecutarse la reacción en un campo de temperaturas compren-
didos entre 0 y 100° C.

3). Procedimiento según las reivindicaciones 1) y 2), caracte-
rizado por emplearse eventualmente, como disolvente, benzol,
toluol, xilol o ácido acético glacial.

215 4). Procedimiento según las reivindicaciones 1) a 3), caracte-
rizado por emplearse como medios ácidos de condensación ácido
sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido perclórico, ácido fosfóri-
co, cloruro de cinc, trifluoruro de boro o tetracloruro de
estaño.

220 5). Procedimiento según las reivindicaciones 1) a 4), caracte-
rizado por ejecutarse la reacción en benzol y con introducción
de hidrácido de halógeno gaseoso.

6). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 4,4'-DIHIDROXI-2"-
AMINO-TRIFENILMETANO Y DE SUS DERIVADOS.

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

Caero