



266793

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

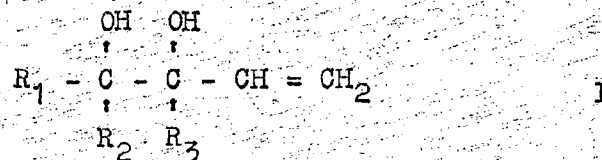
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BIS-GLICOLES TERCIA-
RIOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., domiciliada
en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la
preparación de nuevos bis-glicoles terciarios que presentan
valiosas propiedades farmacológicas.

Los bis-glicoles terciarios de la fórmula general



5. en la que

R₁ significa un radical alquilo inferior o el radi-
cal ciclopropilo,



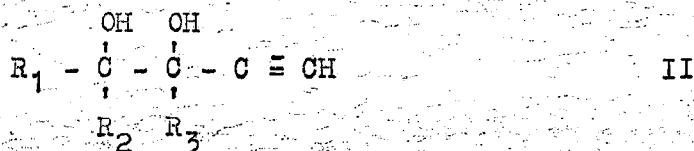
266793

R_2 significa un radical alquilo inferior o, junto con R_1 , un radical alquilenó, y

R_3 significa un radical alquilo inferior,

5. aparte de que el número total de átomos de carbono en los radicales R_1 , R_2 y R_3 juntos debe ser de 5-6 y en los radicales alquilo R_1 y R_3 juntos debe ser de 4-5, no se conocían anteriormente. Según se ha descubierto ahora, estos compuestos poseen una excelente actividad hipnótica y sedante, así como relajadora de la musculatura. Además
10. de eso, son valiosos productos intermedios para la preparación de otras materias de valor en farmacología.

Para la preparación de los nuevos compuestos antes definidos, se reducen bis-glicoles terciarios de la fórmula general

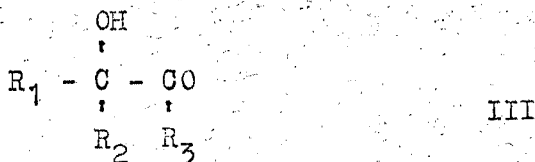


15. en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado indicado antes, parcialmente en el enlace triple, convirtiéndolo en enlace doble. La reducción parcial puede obtenerse, por ejemplo en la actuación de hidrógeno en presencia de níquel Raney, interrumpiendo la reacción poco antes de la absorción de un
20. mol de hidrógeno y elaborando el producto de la reacción. Pero la reducción parcial puede también efectuarse por medio de hidrógeno en presencia de catalizadores preparados especialmente (véase, por ejemplo, H. Lindlar, Helv. Chim. Acta 35, 446, 1952, así como D. J. Cram y colaboradores, J. Am.
25. Chem. Soc. 78, 2518, 1956), con cuyo empleo la reacción se detiene después de la absorción de un mol de hidrógeno.

266793



Los bis-glicoles terciarios de la fórmula general II se obtienen, por ejemplo, mediante etinilación de alfa-hidroxi-cetonas de la fórmula general



en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado indicado antes.

5. Estas últimas son obtenibles, a su vez, siempre que en ellas R_3 esté materializado por el grupo metilo, mediante etinilación de alcanonas, cicloalcanonas o ciclopropil-alquilketonas con 5-6 átomos de carbono y adición de agua a los etinilcarbinoles originados, por ejemplo en presencia de ácido sulfúrico e iones de mercurio. Los compuestos de la fórmula general III con un radical etilo, propilo o isopropilo en calidad de radical R_3 , se obtienen, por ejemplo, haciendo reaccionar los éteres tetrahidropiránlicos de las cianhidrinas de alcanonas con 4-5 átomos de carbono, ciclopentanona o ciclopropil-metilcetona, o respectivamente el éter tetrahidropiránlico de la butanoncianhidrina, con los correspondientes haluros alquílicos de magnesio según Grignard, seguido por la liberación del grupo hidroxilo y del grupo ceto.
- 10.
- 15.

20. En los productos finales de la fórmula general I, R_1 , R_2 y R_3 pueden estar materializados por el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario o butilo terciario, en cuyo caso, conforme a la suma indicada de los átomos de carbono, dos de los símbolos, a lo sumo, pueden estar materializados por el radical metilo, y uno, a lo sumo, por un radical superior al radical etilo. Además
25. R_1 , o sea el más elevado de los dos radicales variables que



266793

se hallan en el mismo átomo de carbono, significa un radical con 3 átomos de carbono por lo menos, cuando R_3 está materializado por el radical metilo. Por otra parte, R_1 puede materializar por sí solo el radical ciclopropilo o, junto con R_2

5. y con la magnitud correspondiente de R_3 , el radical tetrametilo o pentametileno. Como ejemplos de materiales de partida de la fórmula general II cabe mencionar, por el orden de cadena no ramificada más larga, los siguientes:
10. -el 3-etil-4-metil-hexin-(1)-diol-(3,4),
 -el 3,4-dietil-hexin-(1)-diol-(3,4),
 -el 3,4,5-trimetil-hexin-(1)-diol-(3,4),
 -el 3,5-dimetil-4-etil-hexin-(1)-diol-(3,4),
 -el 4,5-dimetil-3-etil-hexin-(1)-diol-(3,4),
 -el 3,4,5,5-tetrametil-hexin-(1)-diol-(3,4),
15. -el 3,4-dimetil-heptin-(1)-diol-(3,4),
 -el 3-metil-4-etil-heptin-(1)-diol-(3,4),
 -el 3-etil-4-metil-heptin-(1)-diol-(3,4),
 -el 3,4,5-trimetil-heptin-(1)-diol-(3,4),
 -el 3,4,6-trimetil-heptin-(1)-diol-(3,4),
20. -el 3,4-dimetil-octin-(1)-diol-(3,4),
 -el 3-metil-4-ciclopropil-pentin-(1)-diol-(3,4),
 -el 3-etil-4-ciclopropil-pentin-(1)-diol-(3,4),
 -el 3-metil-4-ciclopropil-hexin-(1)-diol-(3,4),
 -el 3-(1'-hidroxi-ciclopentil)-butil-(1)-ol-(3),
25. -el 3-(1'-hidroxi-ciclopentil)-pentin-(1)-ol-(3) y
 -el 3-(1'-hidroxi-ciclohexil)-butin-(1)-ol-(3).

Materiales de partida de la fórmula general III son, por ejemplo, los éteres tetrahidropiranílicos y los bromuros magnésicos de los siguientes alfa-cetoles:

30. -la 3,4-dimetil-pentol-(3)-ona-(2),

266703



- la 3,4,4-trimetil-pentanol-(3)-ona-(2),
- la 4-metilhexanol-(4)-ona-(3),
- la 4-etil-hexanol-(4)-ona-(3),
- la 3,5-dimetil-hexanol-(3)-ona-(2),
- 5. -la 3-metil-heptanol-(3)-ona-(2),
- la 3-ciclopropil-butanol-(3)-ona-(2),
- la 4-ciclopropil-pentanol-(4)-ona-(3),
- el 1-acetil-ciclopentanol,
- el 1-propionil-ciclopentanol y
- 10. -el 1-acetil-ciclohexano.

15. Los ejemplos que siguen tienen por objeto explicar más detalladamente la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I. En ellos, las partes significan partes en peso y éstas se refieren a los volúmenes como los gramos a los centímetros cúbicos. Las temperaturas están registradas en grados Celsius.

E J E M P L O 1.

20. Se disuelven en 300 volúmenes de etanol 78,1 partes (0,5 moles) de 3,4-dimetil-pentán-(1)-diol-(3,4), se la trata con 5 partes de catalizador LINDLAR y 2 partes de quinolina sintética y se hidrogena a temperatura ambiente y presión normal. La hidrogenación se acaba después de absorberse el 95 al 100%, de la cantidad de hidrógeno calculada. Seguidamente se separa el catalizador por filtración y se concentra el filtrado en baño de vapor. Los últimos residuos del disolvente se eliminan en vacío de chorro de agua a una temperatura de baño de 40 a 50°, después de lo cual se fracciona el residuo empleando una columna VIGREUX de 10 cm, con presión reducida. La porción con el intervalo de ebullición de 25. 98-100°/11 Torr, n_D^{20} : 1,468 cristaliza y es recristalizada

30.



266793

en éter/n-pentano. Los cristales incoloros de 3,4-dimetil-hepten-(1)-diol-(3,4) funden a 50-53°.

E J E M P L O 2.

5. 42,5 partes (0,25 moles) de 3,4,6-trimetil-heptin-(1)-diol-(3,4) se disuelven en 150 volúmenes de etanol y se hidrogenan a temperatura ambiente y con presión normal sobre 5 partes de níquel Raney. Después de absorbido el 95% de la cantidad de hidrógeno calculada, se interrumpe la hidrogenación y se separa inmediatamente el catalizador. El filtrado se elabora como en el ejemplo 1 y da el 3,4,6-trimetil-hepten-(1)-diol-(3,4), de punto de ebullición 100-100,5°/10 Torr, n_D^{20} : 1,465.
- 10.

De la manera que se ha descrito en los ejemplos anteriores, se obtienen también, por ejemplo:

15. -el 3,4-dietil-hexen-(1)-diol-(3,4), con un intervalo de ebullición de 102-103°/10 Torr, n_D^{20} : 1,473
-el 3,4,5-trimetil-hexen-(1)-diol-(3,4)
punto de fusión: 64° (en éter/pentano)
-el 3,4,5,5-tetrametil-hexen-(1)-diol-(3,4)
punto de ebullición₅: 88° n_D^{20} : 1,471
20. -el 3,4-dimetil-octen-(1)-diol-(3,4)
punto de ebullición₁₀: 109° n_D^{20} : 1,466
-el 3-metil-4-ciclopropil-penten-(1)-diol-(3,4)
punto de ebullición₁₀: 98° n_D^{20} : 1,479
-el 3-(1'-hidroxi-ciclopentil)-buten-(1)-ol-(3)
punto de ebullición₁₀: 109° p.f.: 45°
25. -el 3-(1'-hidroxi-ciclohexil)-buten-(1)-ol-(3)
punto de fusión: 73° (en éter/pentano)
-el 3-n-propil-4-metil-penten-(1)-diol-(3,4)
punto de ebullición₁₁: 95° n_D^{20} : 1,462



266793

- el 3-1-propil-4-metil-penten-(1)-diol-(3,4)
punto de ebullición_{11,5}: 88-89° n_D²⁰: 1,464,
- el 3-1-propil-4-metil-hexen-(1)-diol-(3,4)
punto de ebullición_{11,5}: 101-102° n_D²⁰: 1,469,
- 5. -el 3,4-dimetil-hepten-(1)-diol-(3,4)
punto de fusión 50-53° (en éter/pentano); y
- el 3,4,6-trimetil-hepten-(1)-diol-(3,4)
punto de ebullición₁₀: 100-100,5° n_D²⁰: 1,465.

10. 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.

15.



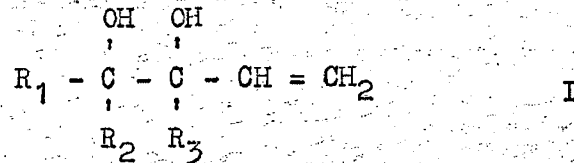
266793

N O T A

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridades suizas núms. 4528/60 del 22 de Abril de 1960 y 3710/61 del 29 de Marzo de 1961; existiendo en ambas unidad de invención:

5.

1. Procedimiento para la preparación de bis-glicoles terciarios, caracterizado por prepararse compuestos de la fórmula general



en la que

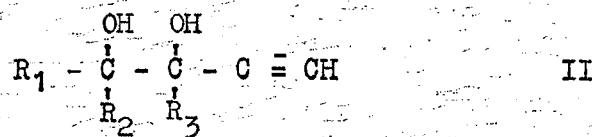
10. R_1 significa un radical alquilo inferior o el radical ciclopropilo,

R_2 significa un radical alquilo inferior o, junto con R_1 , un radical alquilenos, y

R_3 significa un radical alquilo inferior,

15. debiendo el número total de los átomos de carbono en los radicales R_1 , R_2 y R_3 , juntos, ser de 5-6 y en los radicales alquilos R_1 y R_3 , juntos, ser de 4-5,

reduciendo parcialmente un bis-glicol terciario de la fórmula general





266793

2. Procedimiento para la preparación de bis-glicoles terciarios.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de nueve hojas foliadas y escritas a máquina por

5. una sola cara.

Madrid, a 21 de Abril de 1961.

J. R. GEIGY A.C.

p. e.

JAIME ISERN MIRALLES
P. P.

tr:sb
rm.