

274854

274 854



22

MEMORIA DESCRIPTIVA

=====

Correspondiente a la solicitud de registro de Patente de In  
vención que, por veinte años, se solicita para España y sus  
Colonias, a favor de la firma " SOCIETE DE PRODUITS CHIMI--  
QUES ET DE SYNTHESE ", entidad de nacionalidad francesa, re  
sidente en Bezons (Seine-et-Oise) (Francia), 29, rue Emile  
Zola, con prioridad de la Patente francesa núm. P.V. 854325  
de fecha 2 de Marzo de 1.961, -----

p o r

" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE  
LA BETA-FENIL-ETANOLAMINA "

=====

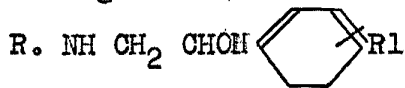
La presente invención concierne un procedimiento para la  
obtención de nuevos derivados aromáticos y heterocíclicos -  
no saturados de la beta-fenil-etanolamina. Los nuevos deri



1962

vados obtenidos por el procedimiento de la invención tienen la siguiente fórmula general:

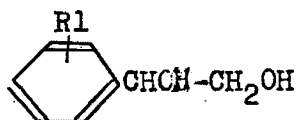
5



en la cual R indica un resto aromático o heterocíclico no saturado y R1 hidrógeno, uno o dos metilos, o uno o dos halógenos.

10

El procedimiento según la invención consiste en hacer reaccionar, a elevada temperatura, un arilglicol de la fórmula



15

con una amina aromática o heterocíclica no saturada R-NH<sub>2</sub>. La reacción es sometida ventajosamente a la acción de un catalizador constituido por una pequeña cantidad de un agente alcalino fuerte, como sosa cáustica, potasa cáustica, barita anhidra o etilato sódico.

20

Como amina aromática o heterocíclica no saturada, se pueden utilizar especialmente: la anilina, o-cloranilina, p-cloranilina, o-toluidina, p-etilanilina, p-anisidina, beta-naftilamina, alfaaminopiridina, 2-amino-4-picolina, 5-amino tetrazol, 6-aminobenzotiazol.

25

El arilglicol puede ser el fenilglicol, un toliilglicol, un xililglicol o un halógenofenilglicol.

30

El procedimiento según la invención es aplicado ventajosamente sin disolvente, poseyendo el arilglicol, en sí mismo, un poder disolvente muy marcado sobre la amina aromática o heterocíclica no saturada, que hace homogénea la mezcla de reacción. La reacción, verificándose con desprendimiento de agua bajo la acción del calor, no necesita fundamentalmente disolvente. Sin embargo, el procedimiento de la invención puede realizarse en presencia de un disolvente

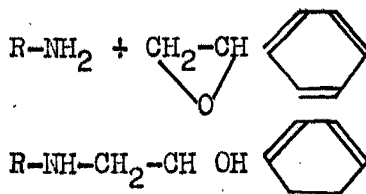


35 de elevado punto de ebullición, que no reaccione por sí --  
 mismo con uno de los reactivos. Tal disolvente puede ser --  
 elegido especialmente en la clase de los carburos aromáti--  
 cos o alifáticos pesados y la clase de las cetonas pesadas,  
 con exclusión de las que son susceptibles de combinarse con  
 40 la amina reactiva o de polimerizarse, bajo la acción de un --  
 álcali cáustico en caliente.

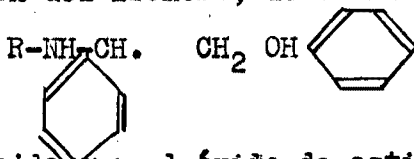
Para favorecer la eliminación del agua puede aplicarse --  
 un vacío parcial, sin llegar por otra parte a la ebullición  
 de los reactivos.

45 El procedimiento de la invención ofrece numerosas venta--  
 jas sobre otros métodos conocidos que permiten llegar a los  
 mismos derivados de la beta-fenil-etanolamina.

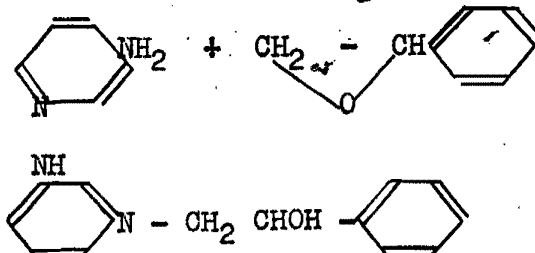
Es sabido, particularmente, que el óxido de estireno es  
 capaz de reaccionar con las aminas aromáticas según la reac--  
 50 ción:



Sin embargo, esta reacción no es selectiva y va acompaña--  
 55 da de la formación del isómero, de la fórmula:



También es sabido que el óxido de estireno no reacciona  
 en el sentido deseado con ciertas aminas heterocíclicas. Se  
 60 observa especialmente la reacción siguiente:



65 Resulta entonces necesario preparar previamente el deri-



vado sodado o potasado de la función NH<sub>2</sub> para volver a orientar en un máximo la reacción en el sentido deseado.

70

Otro método bastante general de obtención de los derivados de la beta-feniletanolamina consiste en hacer reaccionar con la amina aromática o heterocíclica la alfa-cloracetofenona. La amino-cetona obtenida, tiene entonces que ser hidrogenada en el alcohol correspondiente. Este método tiene el inconveniente de ser indirecto y menos económico. Además, la cetona halogenada puede reaccionar, para cuaternizarlos o alquilarlos, con los nitrógenos terciarios o los otros átomos reactivos de la amina heterocíclica. La hidrogenación del compuesto intermedio es delicada y corre asimismo el riesgo de provocar reacciones anexas al nivel de otros puntos de reacción de los ciclos aromáticos o heterocíclicos.

75

80

La solicitante ha comprobado que, de manera sorprendente, el procedimiento de la invención presenta una gran especificidad.

85

Así, unos glicoles distintos de los arilglicoles de la invención, tales como el etilenglicol, el butilenglicol-1,3, el hexilenglicol (nombre comercial del compuesto: (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(OH)-CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>3</sub>), el o-cresoxipropandiol, la glicerina, no han dado lugar a una condensación según la reacción de la invención.

90

Por otra parte, la reacción no ha podido ser realizada en las condiciones del procedimiento, entre el fenilglicol y aminas distintas de las aromáticas o heterocíclicas no saturadas, como la ciclohexilamina y la n.dodecilamina.

95

Los ejemplos siguientes ilustran el procedimiento de la invención sin limitar su carácter general.

Ejemplo 1



En un balón calentado eléctricamente y provisto de una -  
corta columna de rectificación seguida de un refrigerador -  
descendente, se introduce:

100

1 mol. de alfa-aminopiridina  
1,4 mol. de fenilglicol  
potasa sólida a razón del 10% del peso de la alfa-amino-  
piridina.

105

Primero se calienta a 180°, luego se eleva, en 3 horas, -  
la temperatura á 220°. El agua que se ha formado durante -  
la reacción se destila, arrastrando una pequeña cantidad de  
fenilglicol.

110

Se deja enfriar a 100° C., luego se vierte la mezcla de  
la reacción en un volumen igual de agua fría. El aminoalco-  
hol que se ha formado se decanta en forma oleosa. Se lava  
con agua, luego se acidifica con un exceso de HCl diluido -  
que deja el fenilglicol en exceso no disuelto.

115

Se vuelve a precipitar el aminoalcohol por alcaliniza-  
ción mediante sosa cáustica diluida. Se vuelve a lavar con  
agua tibia, luego se seca en vacío el producto oleoso. Me-  
diante enfriamiento y reposo, cristaliza en un sólido de --  
P.F. 83-84° C., previa recristalización en benceno adiciona-  
do de esencia C. La titulación perclórica indica un conte-  
nido de base del 99%.

120

El clorhidrato del aminoalcohol es obtenido por disolu-  
ción de la base en alcohol y el éter sulfúrico (proporción  
1:2) y el borboteo de ácido clorhídrico seco. Se obtiene -  
el clorhidrato de (beta-hidroxifenetil)-amino-2-piridina en  
forma de finos cristales blancos de P.F. 142° C. Título de  
cloro = 14,2 % (teoría = 14,2 %). Índice de ácido en el po-  
tenciómetro : 219 (teoría 223).

125

Ejemplo 2



En las condiciones de trabajo del Ejemplo 1, se hacen --  
reaccionar:

130

64 g de p-cloranilina (0,5 mol.)

96,5 g de fenilglicol (0,7 mol.)

en presencia de 4,5 g de potasa cáustica sólida a 200° C.

El agua que se ha formado se destila rápidamente y la --  
temperatura baja a 170° C. Se eleva entonces lentamente la  
135 temperatura hasta 250° C. en 5 horas. Se vuelve a tomar la  
mezcla de reacción en:

300 cm<sup>3</sup> de benceno y

300 cm<sup>3</sup> de agua.

140

Se separa, se lava la capa de benceno hasta la neutrali-  
dad. Se elimina el benceno, luego se destila en vacío la p-  
cloranilina que no ha reaccionado. (100-110° C. bajo 15 mm  
de Hg).

145

El producto en bruto es purificado entonces por cristali-  
zación en la mezcla benceno-esencia C., como se indica en --  
el Ejemplo 1. Se transforma en clorhidrato de N-(beta-hi-  
droxifenetil)-p-cloralinila. Cristales blancos de P.F. 134°. .  
Título de cloro : 100 % de la teoría. Titulación alcalimé-  
trica potenciométrica : 100 % de la teoría. Este producto,  
base libre o clorhidrato, no había sido descrito todavía, --  
150 por lo que es un nuevo compuesto.

Ejemplo 3

En las condiciones de trabajo del Ejemplo 2, se hacen --  
reaccionar:

46,5 partes de anilina

155

y 96,5 partes de fenilglicol

en presencia de 4 partes de sosa cáustica sólida.

La reacción es llevada a 180-225° C. durante 3 horas.

Se obtiene la N-(beta-hidroxifenetil)-anilina, que es --

274854 22



aislada directamente en forma de clorhidrato, P.F. 130°, Cl  
160 % : 14,2 (teoría 14,2).

Titulación alcalimétrica potenciométrica : 1A : 223 (teo  
ría 224).

Ejemplo 4

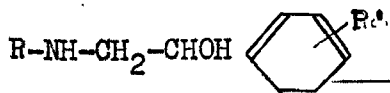
Se conduce la reacción del Ejemplo 3 en presencia de ---  
165 "Dowtherm" que actúa como disolvente pesado (el "Dowtherm"  
es una mezcla de bigenilo y de óxido de difenilo.) El ami-  
noalcohol formado es separado del Dowtherm por extracción -  
con ácido clorhídrico diluido y nueva precipitación alcali-  
na. Se obtiene el clorhidrato de N-(beta-hidroxifenetil)--  
170 anilina de iguales características analíticas.

Los nuevos productos según la invención son susceptibles  
de aplicaciones industriales varias de gran interés : son -  
agentes complejantes en medio orgánico, ya que poseen una -  
acción antidegradante en los cauchos, los hidrocarburos del  
175 petróleo, etc. Estos productos constituyen también produc-  
tos intermedios de gran valor en la industria de los colo-  
rantes. Pueden también servir como agentes antiestéticos -  
para las materias plásticas. Poseen por fin propiedades --  
farmacológicas que ejercen una acción sedante y tranquili-  
180 zante.

N O T A

EN RESUMEN: La Patente de Invención que, por veinte años,  
se solicita para España y sus Colonias, con prioridad de la  
Patente francesa núm. P.V. 854.325, de fecha 2 de Marzo de  
185 1.961, ha de recaer sobre las siguientes reivindicaciones:

1ª.- " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERI-  
VADOS DE LA BETA-FENIL-ETANOLAMINA ", que tienen la fórmula  
general :



274854

-8-

274854<sup>2</sup> FEB

190

donde R indica un resto aromático o heterocíclico no saturado y R' indica uno o dos átomos de hidrógeno, uno o dos grupos metilo y/o uno o dos átomos de halógeno, caracterizado por consistir en hacerse reaccionar en caliente un arilglicol de fórmula

195



con una amina aromática o heterocíclica no saturada.

200

2ª.- " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA BETA-FENIL-ETANOLAMINA ", según la reivindicación 1ª; caracterizado por catalizarse la reacción mediante una pequeña proporción de un agente alcalino fuerte.

3ª.- " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA BETA-FENIL-ETANOLAMINA ", según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado por el hecho de elegirse la temperatura de reacción entre 150 y 250° C.

205

4ª.- " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA BETA-FENIL-ETANOLAMINA ", según las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado por conducirse la reacción en ausencia de todo disolvente.

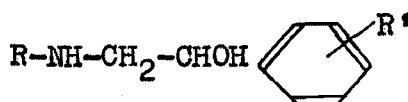
210

5ª.- " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA BETA-FENIL-ETANOLAMINA ", según las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado por el hecho de que se conduce la reacción en un disolvente inerte para los reactivos.

215

6ª.- " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA BETA-FENIL-ETANOLAMINA ", según las reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado por conducirse en vacío la reacción.

7ª.- " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA BETA-FENIL-ETANOLAMINA ", de fórmula general:





274854

220

donde R y R' tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª, y más particularmente la N-(beta-hidroxifenetil)-p-cloranilina y sus sales, así como sus aplicaciones en la industria.

225

8ª.- Por último, se reivindica como objeto sobre el cual ha de recaer la Patente de Invención, que, por veinte años, se solicita para España y sus Colonias, -----

p o r

" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA BETA-FENIL-ETANOLAMINA "

230

Todo conforme queda expresado en la presente Memoria descriptiva, que consta de nueve hojas, escritas a máquina por una sólo cara.

Madrid, 22 de Febrero de 1.962.

P.A.,