



1963

288504

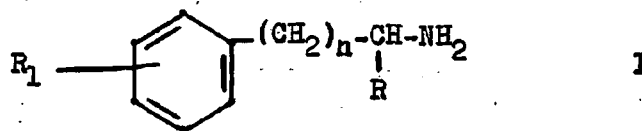
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR AMINAS PRIMARIAS" a favor de la firma alemana E. MERCK Aktiengesellschaft, residente en DARMSTADT (Alemania).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a procedimientos para preparar aminas primarias de la fórmula general I

5.



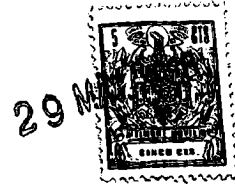
donde

R = H, metilo o etilo

10.

n = 0 a 3, en cuyo caso el grupo  $(CH_2)_n - CHR-$

288504



posee a lo sumo 4 átomos de carbono,

$R_1$  = grupo alquílico terciario con 4 a 6 átomos de carbono

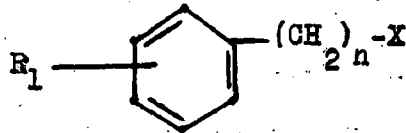
5. y donde el núcleo fenílico está substituido adicionalmente por un grupo hidróxilo y/o un grupo alquílico terciario con 4 a 6 átomos de carbono y/o una o dos veces por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,

10. así como sus sales de adición de ácido.

Los nuevos compuestos pueden prepararse:

a) tratando con agentes reductores un compuesto de la fórmula II

15.



II

20.

donde

$R_1$  y  $n$  tienen el significado expuesto antes y

25.

X significa, o bien un radical transformable por reducción en un grupo  $CHR-NH_2$ , o bien, si en el compuesto de partida de la fórmula II en lugar de átomos de hidrógeno existen radicales dissociables hidrogenolíticamente o uno o más grupos carbonílicos o uno o más enlaces dobles no aromáticos, un

30.



grupo CHR-NH<sub>2</sub> 288504

o bien

5. b) tratando con amoníaco, o con agentes cesionarios de amoníaco, un compuesto de la fórmula I en que en lugar del grupo amínico contiene un radical sustituible por un grupo amínico,

o bien

10. c) en un compuesto con la estructura fundamental de la fórmula I, que contiene en el núcleo fenílico un grupo hidroxilado funcionalmente y/o cuyo grupo amínico está en forma modificada funcionalmente, poniendo en libertad el grupo hidroxilado y/o el grupo amínico.

15. Por último, puede también transformarse en una sal de adición de ácido una amina primaria de la fórmula I, por tratamiento con un ácido compatible fisiológicamente, o bien ponerse en libertad, de su sal de adición de ácido, una base de la fórmula I.

20. A continuación se explican los procedimientos con más detalle:

25. a) Se puede preparar, conforme al invento, una amina primaria de la fórmula I a partir de compuestos que contienen un radical transformable por reducción en un grupo CHR-NH<sub>2</sub>, tratando dichos compuestos con agentes reductores. Así, pueden servir por ejemplo como materiales de partida los compuestos de la fórmula II que contienen un radical azido, un radical hidrazido o hidrazónico, eventualmente substituido, un radical nitrilo, imino, oximo u oximo esterificado o un grupo nitro.
- 30.



288504

Como agente reductor entra en consideración, por ejemplo, el hidrógeno activado catalíticamente. Pueden emplearse todos los catalizadores corrientes, por ejemplo catalizadores de metal noble o bien níquel Raney o cobalto Raney.

5. Estos catalizadores pueden hallarse presentes en forma de catalizadores de oxidación, catalizadores de soporte o catalizadores de metal finamente dividido. La hidrogenación se efectúa por lo general con presión ligeramente elevada. En algunos casos puede ser preciso aumentar la presión hasta
10. unas 200 atmósferas. Es ventajoso agregar un disolvente inerte, por ejemplo un alcohol alifático inferior como el metanol o el etanol. Las temperaturas que se emplean para la reacción van desde la temperatura ambiente hasta unos 150° C. Todos los materiales de partida que se han mencionado pueden
15. reducirse con esta hidrogenación catalítica a las aminas primarias de la fórmula I. En el caso de tratarse de la reducción de un nitrilo, es ventajoso añadir aún amoniaco o un hidróxido alcalino. Sin embargo, la hidrogenación se produce también en ambiente ácido o neutro.

20. Como método de reducción es utilizable además de modo general el tratamiento con hidrógeno nascente. El hidrógeno nascente puede producirse, por ejemplo, mediante tratamiento de metales con ácidos o bases. Así, por ejemplo, para producir el hidrógeno nascente puede emplearse una mezcla de
25. zinc con ácido o lejía alcalina, o de hierro con ácido clorhídrico, o de soluciones de cloruro estánnico con ácido clorhídrico. También es apto el sodio u otro metal alcalino en alcohol, o una aleación de aluminio y níquel en solución acuoso-alcalina, eventualmente con adición de alcohol. Asimismo sirve
30. para producir el hidrógeno nascente la amalgama de aluminio en

288504



solución acuosoalcohólica. En estas reacciones es conveniente actuar en presencia de un disolvente, como ácido acético glacial, benceno, tolueno o agua. La reacción puede efectuarse también en fase heterogénea. Por lo regular no es preciso

5. trabajar bajo presión. Las temperaturas empleadas para la reacción oscilan entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente empleado. Es ventajoso llevar a término la reacción por ebullición en reflujo de la mezcla reaccional.

10. Un agente reductor particularmente apropiado para la reducción de un compuesto nitro o de una azida es el ácido sulfhídrico, que puede emplearse en medio ácido, neutro o alcalino. Normalmente el ácido sulfhídrico se emplea entonces no en forma libre, sino de sulfuro o polisulfuro alcalino o amónico.

15. Todos los compuestos de partida pueden transformarse también por vía electroquímica en una amina primaria de la fórmula I. Para ello se emplea una solución reaccional ácidoacuosa, que eventualmente contiene aún otro disolvente, como el ácido acético glacial o alcohol. La reducción catódica puede llevarse a cabo con un empleo de un electrodo de plomo, de cobre, de níquel o de carbón.

20. Como agentes reductores pueden emplearse además hidruros metálicos complejos, como el tetrahidruroaluminato de litio, el tetrahidruroborato de sodio o el boranato de aluminio. Como material de partida para este método de reducción son particularmente aptos un compuesto nitro o una azida, un nitrilo, una oxima o una imina correspondientes. Las condiciones que se emplean para la reacción son las ordinarias. Se actúa convenientemente en presencia de un disolvente inerte, a veces también en presencia de agua. La reacción se lleva a
- 25.
- 30.

288504



término con ventaja calentando la mezcla reaccional a la temperatura de ebullición del disolvente empleado.

Sumamente aptas para la reducción de un compuesto nitro o de una azida correspondiente son aún las sales alcalinas del ácido ditionigeno o una suspensión alcalina de hidróxido férrico. En ciertos casos puede ser también ventajoso el empleo de hidracina como agente reductor.

5.

En esencia, entran en consideración como métodos de reducción, según se emplee uno u otro de los materiales de partida mencionados, todos los métodos corrientes, tal como se describen, por ejemplo, en Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4ª edición, volumen XI/1, páginas 341 a 731; editorial G. Thieme, Stuttgart, 1957.

10.

15.

Según el invento, las aminas primarias de la fórmula I pueden prepararse además a partir de compuestos con la estructura fundamental de la fórmula I que contengan uno o varios radicales dissociables hidrogenolíticamente. La transformación de esta substancia en las aminas primarias deseadas se logra por hidrogenólisis ordinaria. Como radicales dissociables

20.

hidrogenolíticamente entran en consideración, por ejemplo, los siguientes: halógeno, bencilo, bencilo substituido, radical arilsulfonilo situado junto al grupo amino, grupos hidroxilados situados en posición alfa respecto al núcleo fenílico o grupos hidroxilados o amino eterificados o esterificados, o grupos

25.

amino alquilados. La hidrogenólisis puede efectuarse por tratamientos de los compuestos de partida con hidrógeno activado catalíticamente. En concepto de catalizadores entran en consideración los corrientes, por ejemplo los catalizadores de metal noble, pero también el níquel Raney, el cobalto Raney, el paladio sobre carbón animal, etc. Estos catalizadores pueden

30.

288504



hallarse en forma, por ejemplo, de catalizadores de oxidación, catalizadores de soporte o catalizadores de metal finamente dividido. Se actúa ventajosamente con presión elevada, así como eventualmente a temperatura elevada. Es conveniente además realizar la reacción en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo en presencia de etanol. Puede eliminarse un átomo de halógeno no solamente por tratamiento con hidrógeno activado catalíticamente, sino también por acción de un hidruro metálico complejo, como el tetrahidruroaluminato de litio, o bien por tratamiento con sodio en alcohol, magnesio en alcohol o aleación de níquel y aluminio en álcali acuoso.

En caso de que se emplee como material de partida un compuesto con la estructura fundamental de la fórmula I cuyo grupo amínico esté modificado funcionalmente por un radical arilsulfonílico, se puede disociar este radical arilsulfonílico por vía reductiva, tratando el compuesto de partida con un metal alcalino en un alcohol alifático inferior, como el butanol o el alcohol amílico. Análoga disociación reductiva puede efectuarse también por tratamiento de la amina empleada como material de partida con un metal alcalino en amoníaco líquido o una amina, como por ejemplo la etilamina, la metilamina o la dietilamina. La mezcla reaccional se acaba de elaborar como de ordinario, por ejemplo el producto originado se descompone por tratamiento con cloruro amónico. Después de eliminar el amoníaco, o respectivamente la amina, se recoge el residuo en agua, y se le extrae con un disolvente apropiado, como el éter o el cloroformo.

Como material de partida para preparar una amina de la fórmula I pueden emplearse también compuestos con la estructura fundamental de la fórmula I que contengan uno o



288504

más enlaces dobles C=C no aromáticos. En este caso se someten los compuestos a una hidrogenación catalítica corriente, tal como la que ya se ha descrito. Es conveniente elegir condiciones de hidrogenación que no sean demasiado enérgicas, pues de lo contrario puede atacarse el núcleo fenílico. La hidrogenación se efectúa convenientemente a temperatura ambiente y en presencia de un disolvente como el metanol o el etanol. Si para esta hidrogenación se emplea como material de partida una sal amínica, la reducción puede efectuarse también en solución acuosa.

Es posible además elegir como material de partida para la preparación de las aminas primarias de la fórmula I un compuesto que contenga en la molécula uno o más grupos carbonílicos. Estos grupos carbonílicos pueden reducirse a grupos  $\text{CH}_2$  por los métodos comunes, por ejemplo por el de Wolff-Kishner o por acción de hidrógeno nascente o activado catalíticamente o de hidruros metálicos complejos.

La reducción según Wolff-Kishner se efectúa por tratamiento del compuesto de partida con hidrazina anhidra en alcohol absoluto, así como en autoclave o bien en tubo cerrado a la lámpara, en cuyo caso puede aumentarse hasta  $250^\circ \text{C}$  la temperatura de la reacción. Como catalizador para esta reacción se emplea ventajosamente el alcoholato sódico. La reducción de Wolff-Kishner puede modificarse también según el método de Huang-Minlon, empleando hidrato de hidrazina como agente reductor y efectuando la reacción en un disolvente de punto de ebullición elevado y miscible con el agua, como por ejemplo el dietilenglicol o el trietilenglicol, así como en presencia de álcali, por ejemplo de hidróxido sódico. La mezcla reaccional se hierve en reflujo durante algún tiempo, por



288504

lo general alrededor de 3 o 4 horas. A continuación se destila el agua y se calienta el residuo algún tiempo a temperaturas elevadas, hasta unos 200° C. Se produce así la descomposición de la hidrazona formada y al mismo tiempo el grupo carbonílico que existía al principio se convierte en un grupo  $\text{CH}_2$ .

5. La reducción con hidrógeno nascente puede efectuarse, por ejemplo, mediante tratamiento del compuesto de partida con una mezcla de zinc y ácido clorhídrico, zinc amalgamado y ácido clorhídrico o estaño y ácido clorhídrico. Se actúa o bien en solución acuosoalcohólica, o bien en fase heterogénea con una mezcla de agua y benceno o tolueno. La reacción se lleva a cabo por calentamiento de la mezcla reaccional al punto de ebullición del disolvente empleado. Para ello puede procederse depositando primeramente el metal e instalando el ácido, o bien, viceversa, depositando el ácido y añadiendo luego el metal por porciones.

10. La transformación de un grupo carbonílico en un grupo  $\text{CH}_2$  se logra también por tratamiento con hidrógeno activado catalíticamente. Para ello se emplean los catalizadores corrientes, como catalizadores de metal noble o níquel Raney o cobalto Raney. Los catalizadores pueden hallarse aquí también en forma de catalizadores de oxidación o de soporte o en forma de catalizadores de metal finamente dividido. En caso de que se emplee una amida de ácido como compuesto de partida, puede emplearse también para la hidrogenación catalítica un catalizador de cobre y óxido de cromo. Se actúa, por ejemplo, con presión, ligeramente elevada y a temperatura ambiente o elevada (hasta unos 200° C). Es conveniente agregar para la hidrogenación catalítica un disolvente como el metanol o el
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



288504

etanol, así como, en ocasiones, un ácido como el ácido clorhídrico.

5. Para la reducción con un hidruro metálico complejo entran en consideración, por ejemplo, el tetrahidruroaluminato de litio, el tetrahidruroborato de sodio o el boranato de aluminio. Es conveniente actuar en presencia de un disolvente inerte, y en ocasiones también en presencia de agua. La reacción se lleva a cabo ventajosamente por calentamiento de la mezcla reaccional a la temperatura de ebullición del disolvente empleado.

10. b) También es posible preparar una amina primaria de la fórmula I haciendo reaccionar con amoníaco o agentes cesionarios de amoníaco un compuesto de la fórmula I que, en lugar del grupo amínico, contenga un radical sustituible por un grupo amínico. Como radical sustituible por un grupo amínico entran en consideración, por ejemplo, halógenos, como cloro o bromo, OH, aciloxi o también un grupo amínico secundario o terciario. La reacción puede efectuarse con amoníaco o con agentes cesionarios de amoníaco, por ejemplo hexametilentetramina, carbonato amónico, hidrocarbonato amónico o carbamato amónico.

15. La reacción del haluro con amoníaco o con agentes cesionarios de amoníaco puede realizarse en presencia o ausencia de disolventes. En concepto de disolventes entran en consideración, por ejemplo, los alcoholes alifáticos inferiores o los hidrocarburos como el benceno o el tolueno. Según el haluro que se emplea como material de partida, se actúa a temperaturas bajas, a temperatura ambiente o a la temperatura de ebullición del disolvente empleado. En algunos

288504



casos puede ser preciso efectuar la reacción con presión y a temperatura elevada. El empleo de un catalizador no es por lo regular necesario en estas reacciones. Resulta ventajoso emplear en exceso el amoníaco o el agente cesionario de amoníaco.

5.

Si para material de partida se emplea un alcohol o un éster alifático inferior de tal alcohol, la reacción con el amoníaco, o con uno de los agentes cesionarios de amoníaco que se han mencionado, se realiza convenientemente en presencia de un catalizador. En concepto de catalizadores entran en consideración los agentes deshidratantes o deshidrogenantes

10.

o las mezclas de estos catalizadores. Como agente desdoblador de agua cabe mencionar a título de ejemplo el óxido de aluminio, que eventualmente puede activarse aún con otros óxidos apropiados. En calidad de agentes deshidrogenantes pueden emplearse por ejemplo el níquel Raney o los catalizadores ordinarios de metal noble, como el óxido de paladio o el paladio sobre carbón.

15.

20.

Se puede partir además de un compuesto que tenga un grupo amínico secundario o terciario, el cual puede cambiarse consecutivamente por un grupo amínico primario mediante transaminación efectuada por tratamiento con amoníaco o con agentes cesionarios de amoníaco. Las condiciones de reacción

25.

en una transaminación de esta índole son las que se emplean de ordinario. Es ventajoso introducir en gran exceso el amoníaco o el agente cesionario de amoníaco y actuar en presencia de catalizadores, como ácidos, sales metálicas, yodo, contactos de deshidratación, catalizadores de hidrogenación y de deshidratación o sulfhidrato sódico. En algunos casos, no

30.

obstante, esas transaminaciones se desarrollan también sin la



288504

presencia de catalizadores. La reacción se produce ventajosamente en presencia de un disolvente inerte. Asimismo es conveniente efectuar la reacción con presión elevada y a temperaturas elevadas. En esencia, la introducción del grupo amínico puede efectuarse por cualquiera de las reacciones de cambio corrientes, por ejemplo las descritas o citadas en Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", cuarta edición, volumen XI/1, páginas 24 a 267.

10. c) Como material de partida para la preparación de las aminas primarias de este invento puede tomarse también uno de los compuestos con la estructura fundamental de la fórmula I que contenga en núcleo fenílico un grupo hidroxil modificado funcionalmente, por ejemplo un grupo O-acílico o etéreo, y/o cuyo grupo amínico esté en forma modificada funcionalmente, por ejemplo como radical acílico o como grupo de isocianato, que se forman, por ejemplo, en las conocidas reacciones de desintegración de Hoffman, Curtius, Lossen o Schmidt. El grupo hidroxil se pone en libertad por vía hidrolítica, mientras que la conversión del grupo amínico modificado funcionalmente a grupo amínico libre puede efectuarse tanto por vía hidrolítica como por vía alcoholítica o aminolítica.

25. La hidrólisis puede realizarse en medio ácido o alcalino. Se actúa convenientemente en medio acuosoalcohólico, a la temperatura de ebullición de la solución reaccional. Las condiciones elegidas para la hidrólisis deben ser notablemente energéticas, cuando se trata de la disociación hidrolítica de grupos etéreos. En este caso es ventajoso actuar, por ejemplo, con una solución acuosa concentrada de ácido halogenhídrico y realizar la reacción a temperatura elevada.

30.

288504

29



5. Un grupo amínico de una amina de la fórmula I modificado por un grupo arilsulfonílico puede ponerse en libertad también por vía alcoholítica, tratando dicho compuesto con un alcohol alifático inferior en presencia de ácido clorhídrico.

10. Se puede partir también de un compuesto con la estructura fundamental de la fórmula I cuyo grupo amínico esté acilado. El grupo acilo de este grupo amínico puede eliminarse también por vía aminolítica, tratando por ejemplo el compuesto de partida en autoclave con amoníaco o con una amina como, por ejemplo, la metilamina o la etilamina. La amina empleada, o respectivamente el amoníaco, sirve entonces al mismo tiempo como disolvente y se emplea, como es lógico, en gran exceso. Se utilizan temperaturas hasta unos 250° C para la reacción.

15. Por último, una amina primaria de la fórmula I obtenida según este invento puede transformarse en sales de adición de ácido por tratamiento con ácidos de compatibilidad fisiológica. Los ácidos que entran en consideración para ello son, por ejemplo, los siguientes:

20. -ácidos minerales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico o el ácido ortofosfórico,

25. o bien ácidos orgánicos, como el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido L-ascórbico, el ácido succínico, el ácido cítrico, el ácido gluconico, el ácido láctico, el ácido metansulfónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido tartárico, el ácido málico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido maf-

30.

288504



talindisulfónico, el ácido piválico, el ácido etandisulfónico y el ácido p-toluensulfónico.

Viceversa, es naturalmente posible, a partir de una sal de adición de ácido obtenida, por uno de los procedimientos mencionados, de una amina primaria de la fórmula I, poner en libertad la amina por tratamiento con una base fuerte.

5.

Los nuevos compuestos poseen propiedades farmacológicas avanzadas, que permiten su empleo en la medicina humana y en la veterinaria. Las propiedades farmacológicas de los nuevos productos finales son diferentes a tenor de su constitución. Así, una parte de los compuestos tiene actividad estimulante del sistema nervioso central, y en particular anoréctica. Se ha observado además actividad diurética. La componente excitante es por lo general muy escasa.

10.

15.

Por último, entre los nuevos compuestos se ha descubierto que los hay también con marcada acción bacteriostática o bactericida y en particular tuberculostática o tuberculocida.

20.

Los nuevos compuestos se distinguen por un buen índice terapéutico, así como por efectos secundarios indeseables relativamente escasos.

25.

Se los puede utilizar en medicina humana o veterinaria en mezcla con los vehículos corrientes para los medicamentos. Como sustancias de vehículo entran en consideración las materias orgánicas o inorgánicas aptas para aplicación parenteral, enteral o tópica y que no reaccionan con los nuevos compuestos, como por ejemplo el agua, los aceites vegetales, los polietilenglicoles, la gelatina, la lactosa,

30.

288504



el almidón, el estearato de magnesio, el talco, la vaselina, la colessterina, etc. Para la aplicación parenteral sirven en particular las soluciones, de preferencia las soluciones oleosa o acuosas, así como las suspensiones o las emulsiones.

5. Para la aplicación enteral pueden emplearse además comprimidos o grageas, y para el empleo tópico unguentos o cremas, que eventualmente se esterilizan o se mezclan con materias auxiliares, como agentes de conservación, de estabilización o humectantes, sales para modificar la presión osmótica o substancias amortiguadoras.
- 10.

Las preparaciones farmacéuticas contienen por lo general de 1 a 100 mg aproximadamente de la materia activa. Para el empleo como bacteriostáticos o bactericidas, los nuevos compuestos se presentan de preferencia en solución acuosa diluida, en las concentraciones usuales para estos agentes, junto con las materias excipientes y auxiliares ordinarias.

20. EJEMPLO 1

25. Agitando y enfriando con hielo, se instilan en una solución de 7 g de amoníaco en 100 cc de alcohol absoluto 22,6 g de cloruro de 4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetilbencilo en 100 cc de alcohol absoluto. Se prosigue la agitación durante 2 a 3 horas a temperatura ambiente, se destila luego en vacío la mayor parte del alcohol y se vierte el residuo en unos 250 cc de lejía sódica al 5% aproximadamente, enfriada con hielo. Se recoge en éter el producto bruto
30. y se sacude la solución etérea con unos 200 cc de ácido clor-

288504



- hídrico al 5% aproximadamente. Se mezcla luego la solución ácidoacuosa, enfriando por medio de hielo, con un exceso de lejía sódica al 32%, se recoge en éter la base libre y se acaba la elaboración de la solución eteréa en la forma ordinaria, por lavado con agua hasta neutralidad, secado con sulfato sódico y concentración. Se obtiene 4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetilbencilamina en forma de producto parcialmente cristalino, que, por tratamiento con ácido clorhídrico etéreo, se convierte en el clorhidrato. Este clorhidrato, después de recristalizado en alcohol/éter o alcohol/éter de petróleo, funde a 250° C, con descomposición.
- 5.
- 10.

E J E M P L O      2

15. Se hidrogenan durante unas 3 horas, a más o menos 80 atmósferas y 80°C, 40,2 g de cianuro de 4-tercibutil-2,6-dimetil-bencilo (preparado según el "Bull. Soc. Chim. France", volumen 9, página 891, 1942) en 400 cc de metanol, con adición de 13 g de hidroxido potásico y 25 g de níquel Raney. Se separa el catalizador por filtración y se destila la mayor parte del disolvente. Luego se recoge el residuo en unos 500 cc de agua, se añaden 20 cc de lejía sódica al 32% y se extrae la base con éter. Después del acabado ordinario, se destila la base bruta en vacío (punto de ebullición 0,2 121-122°) y se obtienen así 35 g de 4-tercibutil-2,6-dimetil-fenetilamina en forma de aceite. El clorhidrato, preparado de la manera ordinaria, es recristalizado de alcohol/éter; no funde, sino que se sublima a partir de unos 350° C.
- 20.
- 25.



288504

E J E M P L O 3

5. Se hidrogenan a unas 80 atmósferas y unos 80° C 108 g de cianuro de 4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetil-bencilo (para la preparación, véase la patente alemana 1.117.588, del 10-5-1962) en 0,5 litros de metanol, con adición de 40 g de hidróxido potásico y 40 g de níquel Raney humedecido con metanol. La cantidad teórica de hidrógeno se absorbe en 6 a 8 horas. Después de destilar el metanol, se recoge el residuo en unos 500 cc de éter dietílico y aproximadamente 1 litro de agua y se extrae la fase acuosa 2 veces todavía con 200 cc de éter dietílico cada vez. Los extractos etéreos se lavan de nuevo con unos 500 cc de agua, se secan con sulfato sódico y se concentran. Después de recristalizar el residuo cristalino en benceno/éter de petróleo, se obtienen 90 g de 4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetil-fenetilamina, de punto de fusión 133-135°. La base se puede transformar de manera usual en el clorhidrato, que, recristalizado de alcohol/éter, funde a 302-304° C, con descomposición.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- Punto de fusión del bromhidrato : 258-259° (descomposición)
- Punto de fusión del hidrotartrato : 196-197° (descomposición)
- Punto de fusión del metansulfonato : 222-225° (descomposición)

E J E M P L O 4

30. Se calientan a 100°C durante 12 horas 23,4 g de 4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetil-fenilacetona (preparada por reacción del cianuro empleado en el ejemplo 3 con yoduro

288504

29



- de metil-magnesio; punto de fusión, 137-138°), 40 g de amoníaco líquido y 400 cc de metanol. Luego se añaden 30 g de níquel Raney y se hidrogena la solución reaccional durante unas 20 horas a más o menos 100 atmósferas y 100° C. Después de filtrar y destilar el metanol, se recristaliza el residuo en benceno/éter de petróleo. Se obtienen 18 g de 1-metil-2-(4'-tercibutil-3'-hidroxi-2',6'-dimetilfenil)-etilamina, de punto de fusión 115-117° C. El clorhidrato, que cristaliza de acetona/éter o de n-butanol/éter al cabo de varios días de reposo, funde a 266-268° C.
- 5.
- 10.

E J E M P L O 5

- 150,5 g de nitrilo del ácido 3,5-di-tercibutil-4-hidroxi-cinámico (preparado de manera análoga a la de "J. Am. Chem. Soc." 1957, página 5.019, a partir de 3,5-di-tercibutil-4-hidroxi-benzaldehído y ácido cianoacético; punto de fusión, 113-115°C) se disuelven en 800 cc de metanol y se hidrogenan en presencia de 100 g de amoníaco líquido y 20 g de níquel Raney humedecido con metanol, a 80 atmósferas y 80° C, hasta el final de la absorción. Se evapora bajo presión reducida la solución liberada del catalizador y se recristaliza el residuo en éter de petróleo. Se obtienen 128 g (84% de la teoría) de 3-(3',5'-di-tercibutil-4'-hidroxifenil)-propilamina, de punto de fusión 124-125° C.
- 15.
- 20.
- 25.

E J E M P L O 6

- 17 g de 4-(4'-tercibutil-2',6'-dimetilfenil)-butan-2-on-oxima (preparada con hidroxilamina a base de la cetona
- 30.



288504

fundamental; punto de fusión, 139-141°) se disuelven en 500 cc de metanol y se hidrogenan con 3 g de dióxido de platino a presión normal y a temperatura ambiente. Se destila el disolvente y se transforma la base oleosa, con ácido clorhídrico etéreo, en el clorhidrato. Se obtienen 13 g de clorhidrato de 1-metil-3-(4'-tercibutil-2', 6'-dimetilfenil)-propilamina, de punto de fusión 253-255° C.

E J E M P L O 7

10.

24,8 g de 4-(4'-tercibutil-3'-hidroxi-2', 6'-dimetilfenil)-butan-2-ona (punto de fusión, 102-103°, preparada por síntesis con éster acetoacético a partir del cloruro del 4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetil-bencilo, obtenido a su vez según R. Wegler y colaboradores, "Makromolekulare Chem.", volumen 9, página 1, 1952) se hacen reaccionar con amoníaco, se hidrogenan y se acaban de elaborar tal como se ha descrito en el ejemplo 4. Después de recristalizar del ciclohexano la base bruta, se obtienen 16 g de 1-metil-3-(4'-tercibutil-3'-hidroxi-2', 6'-dimetilfenil)-propilamina, de punto de fusión 130° C. El clorhidrato, preparado de manera ordinaria, funde, después de recristalización en alcohol/éter, a 248°-250° C.

15.

20.

25.

E J E M P L O 8

14,6 g de 4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetilfenil-acetonoxima (mezcla de las formas sin y anti; obtenida a partir de la cetona fundamental con hidroxilamina; punto de fusión, 130-131° o respectivamente 177-179°) se disuelven

30.



288504

29 MA

5. en 400 cc de metanol y se hidrogenan con 3 g de dióxido de platino a presión normal y a temperatura ambiente. Se destila el disolvente y se recristaliza la base en benceno/éter de petróleo. Se obtienen 10,5 g de 1-metil-2-(4'-tercibutil-3'-hidroxi-2',6'-dimetilfenil)-etilamina, de punto de fusión 119-120° C.

EJEMPLO 9

10. 23,1 g de cianuro de 4-terciamil-3-hidroxi-2,6-dimetil-bencilo (preparado por clorometilación de 2-terciamil-4,6-dimetilfenol y reacción con cianuro sódico; punto de ebullición 0,05 158-161° C; punto de fusión, 108° C) se hidrogenan en 200 cc de metanol con adición de 10 g de hidróxido potásico y 10 g de níquel Raney, a unos 80° C y 80 atmósferas. Se separa el catalizador por filtración y se destila la mayor parte del disolvente. El residuo se vierte en unos 250 cc de agua, se añaden 15 cc de lejía sódica al 32% y se extrae la base con éter. Después del acabado ordinario, se hace
15. recristalizar la base bruta en benceno/éter de petróleo y se obtienen así 15,5 g de 4-terciamil-3-hidroxi-2,6-dimetil-
20. fenetilamina, de punto de fusión 122-124° C.

EJEMPLO 10

25. 24,5 g de cianuro de 3-hidroxi-2,6-dimetil-4-(3'-metilpentil-3')-bencilo (preparado por clorometilación de 2,4-dimetil-6-(3'-metilpentil-3')-fenol y reacción con cianuro sódico; punto de fusión, 84-86° C) se hidrogenan y
30. acaban de elaborar como se ha expuesto en el ejemplo 9. Des-

288504



pués de recristalizar de alcohol acuoso o de ciclohexano, se obtienen 17,5 g de 3-hidróxi-2,6-dimetil-4-(3'-metilpentil-3')-fenetilamina, de punto de fusión 124-126° C. El clorhidrato, preparado de manera ordinaria, funde, después de recristalización en alcohol/éter, a 243-245° C.

5.

EJEMPLO 11

10. 48,6 g de cianuro de 2,4-di-tercibutil-6-metil-bencilo (preparado con cianuro sódico a partir del cloruro de 2,4-di-tercibutil-6-metil-bencilo descrito por Beets y colaboradores, "Recueil", volumen 78, 1.959, página 581; punto de ebullición 0,01 125-130° C) se hidrogenan en 200 cc de metanol con adición de 50 g de amoníaco líquido y 30 g de níquel Raney, a 100 atmósferas y 80° C. Después de separar el disolvente por destilación, se destila el residuo en vacío. Se obtienen 42 g de 2,4-di-tercibutil-6-metil-fenetilamina, de punto de ebullición 0,01 112-116° C. El clorhidrato, preparado de manera ordinaria, funde, después de recristalización en alcohol/éter, a 270-272° C.

15.

20.

EJEMPLO 12

25. Procediendo de manera análoga a la del ejemplo 5, se hidrogenan 75 g de nitrilo del ácido 3-tercibutil-4-hidróxi-5-metil-cinámico (preparado a partir del 2-metil-6-tercibutil-fenol, que se hace reaccionar según Vilsmeier, "Ber." 1.927, página 119, para convertirlo en 3-tercibutil-4-hidróxi-5-metil-benzaldehído y éste, según "J. Am. Chem. Soc." 1.957, página 5.019, con ácido cianoacético; punto de fusión,

30.



288504

148-150° C) transformándolo en 3-(3'-tercibutil-4'-hidroxi-5'-metilfenil)-propilamina, de punto de fusión 135-136° C. El hidromaleato funde a 164-166° C, y el hidrofumarato funde a 176-178° C.

5.

EJEMPLO 13

16,6 g de clorhidrato de N-bencil-4-tercibutil-2,6-dimetil-fenetilamina se hidrogenan con 4 g de carbón paladiado al 5%, en solución metanólica, a presión normal y a temperatura ambiente, hasta la absorción de la cantidad calculada de hidrógeno. Después de filtrar y concentrar, se obtienen 10 g de clorhidrato de 4-tercibutil-2,6-dimetil-fenetilamina, que es recristalizada de alcohol/éter. La sal se sublima a partir de 350°.

10.

15.

EJEMPLO 14

Procediendo de modo análogo al del ejemplo 13, se hidrogenan 17,4 g de clorhidrato de N-bencil-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetil-fenetilamina, convirtiéndolo en clorhidrato de 4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetil-fenetilamina, que, después de recristalizado de alcohol/éter, funde a 303-304°, con descomposición.

20.



EJEMPLO 15.

288504

5. Se hierven a reflujo durante 50 horas 5 g de N,N,O-triacetil-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetil-fenetil-amina (preparada por reacción de 4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetil-fenetil-amina con anhídrido acético; punto de fusión 102-104°C) en 150 cc de solución metanólica de hidróxido potásico al 10%. Se diluye la mezcla reaccional con agua de hielo, y la base se aísla por extracción con éter de manera usual y se transforma en el clorhidrato mediante ácido clorhídrico etéreo. Se obtienen 3 g de clorhidrato de 4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetil-fenetil-amina, que recristalizado en alcohol/éter, funde a 300 - 302°C con descomposición.
- 10.

15. EJEMPLO 16.

20. Se hierven a reflujo durante 4 horas, 3 g de N-acetil-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetil-fenetil-amina (preparada por saponificación parcial de N,N,O-triacetil-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetil-fenetilamina, punto de fusión 160 - 161°C) en 100 cc de lejía de potasa acuosa al 16%. Se diluye la mezcla reaccional con la cantidad doble de agua, la base se aísla por extracción usual con éter y se transforma con ácido clorhídrico etéreo en el clorhidrato. Se obtienen 2 g de clorhidrato de 4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetil-fenetilamina, que después de recristalizado en alcohol/éter, funde a 301 - 303°C, con descomposición.
- 25.



288504

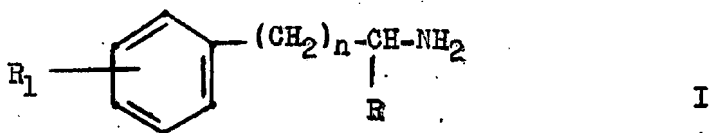
N O T A

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la patente alemana nº M 53053 IV b/12 qu del 30 de Mayo de 1.962.

5.

1. Procedimiento para preparar aminas primarias de la fórmula I

10.



15.

donde

R = H, metilo o etilo

n = 0 a 3, en cuyo caso el grupo  $(CH_2)_n - CHR$  posee 4 átomos de carbono a lo sumo

20.

$R_1$  = grupo alquílico terciario con 4 a 6 átomos de carbono

y en la que el núcleo fenílico está substituido

25.

adicionalmente por un grupo hidróxilo y/o un

288504

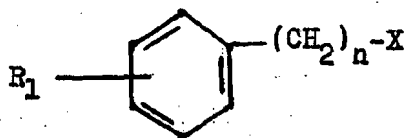


grupo alquílico terciario con 4 a 6 átomos de carbono y/o una o dos veces por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,

5. así como sus sales de adición de ácido, caracterizado por el hecho de que:

a) se trata con agentes reductores un compuesto de la fórmula II

10.



15.

donde

$R_1$  y  $n$  tienen el significado expuesto antes y

20.

X significa, o bien un radical transformable por reducción en un grupo CHR-NH, o bien, si en el compuesto de partida de la fórmula II existen, en lugar de átomos de hidrógeno, radicales eliminables por vía hidrogenolítica, o uno o varios grupos carbonílicos o uno o varios enlaces dobles no aromáticos, un grupo CHR-NH<sub>2</sub>,

25.

o bien

b) se trata con amoníaco, o con agentes cesionarios de amoníaco, un compuesto de la fórmula I que, en lugar del grupo amínico, contiene un radical sustituible por un grupo amínico,

30.



288504

o bien

5.

c) en un compuesto con la estructura fundamental de la fórmula I que contiene en el núcleo fenílico un grupo hidroxil modificado funcionalmente y/o cuyo grupo amínico se halla en forma modificada funcionalmente, se pone en libertad el grupo hidroxil y/o el grupo amínico

o bien

10.

d) se convierte una amina primaria de la fórmula I, por tratamiento con un ácido de compatibilidad fisiológica, en una sal de adición de ácido, o respectivamente se pone en libertad, de su sal de adición de ácido, una base de la fórmula I.

15.

2. Procedimiento para preparar aminas primarias.

20.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de veinticinco páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid a 29 de Mayo de 1.963

E. MERCK Aktiengesellschaft

p. a.

JANNE ISEPN MIRALLES

R.P.

