



300183

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

por VEINTE años

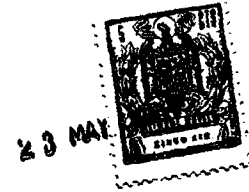
cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía,
a favor de:

D. ANTONIO LUIS PALOMO COLL

de nacionalidad española, domiciliado en
Barcelona, calle Maestro Pérez Cabrero,
núm. 7, relativa a:

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE SULFONATOS
Y SULFINATOS DE ALFA-FENILETIL-AMINAS Y
ALFA-AMINO-FENACILOS"

=====



300183

MEMORIA DESCRIPTIVA

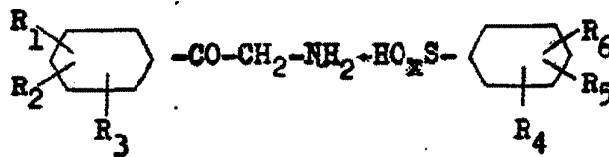
La presente Patente de Invención se contrae, conforme se indica en su enunciado, a un procedimiento de obtención de sulfonatos y sulfinatos de alfa-feniletilaminas y alfa-amino-fenacilos. - - - - -

5.

Estas sustancias tienen aplicación como intermedios en la síntesis de aminodíoles y oxazoles, compuestos utilizados en la preparación de medicamentos con propiedades de antibiótico, antiviral y scintilladores en el campo de la industria física. - - - - -

10.

En la presente memoria se describe un proceso técnico de preparación de nuevos arilsulfonatos y sulfinatos de alfa-amino-fenacilo con fórmula general:



15. donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, son substituyentes tales como los grupos CH₃, CH₂-CH₃, NO₂, NH₂, CH₃SO₂, SO₃H y otros, además de indistintamente representar el hidrógeno y en la que el subíndice (x) es igual a dos o tres. - - -

20.

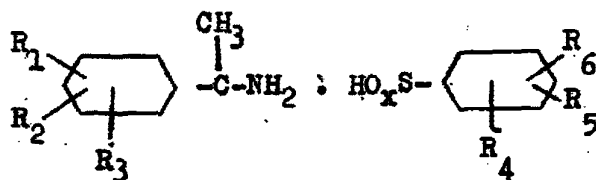
Son utilizados como intermedios importantes, objeto de la presente invención, los productos que intervienen en la secuencia de reacciones químicas del proceso, como com-

23



puestos con la fórmula general:

300183



en la que dichos grupos tienen la significación dada anteriormente. - - - - -

5. Para la obtención de estos últimos, se parte de alfa-feniletilaminas con o sin sustituyentes, y tanto en un caso como en el otro es utilizado el medio de reacción donde han sido preparadas, caracterizándose el proceso por el tratamiento del extracto o solución clorhídrica o sulfúrica acuosa de la amina con ácidos arilsulfónicos, arilsulfínicos o sus sales alcalinas o alcalino-térreas, aislando el nuevo compuesto aril-sulfonato o sulfinato de la amina por simple filtración, con elevado rendimiento y pureza. - - - - -
- 10.
15. Las alfa-feniletilaminas son obtenidas por amonólisis de alfa-cloroetilbenceno con o sin sustituyentes en el anillo, o bien por aminación reductiva de cetonas, o bien por combinación del estireno con amoníaco. - - - - -
20. Se procede en el caso de la acetofenona, producto comercial de bajo costo, aplicando la técnica propuesta por A.W. Ingersoll (Org. Synt. Col. Vol. II) de amidación reductiva, por la que es obtenida la alfa-feniletilamina con un rendimiento del 60/66%, el cual es mejorado

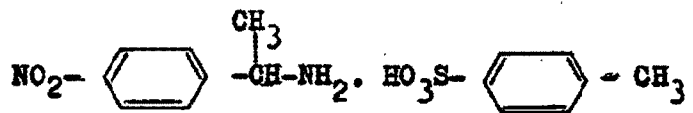


300183

notablemente, para los fines de la presente patente, aislando la alfa-fenil-etilformamida con un rendimiento del 90% respecto a la acetofenona y recuperación del formiato amónico y formamida que son reciclados en el proceso.

5. Nitrande por métodos conocidos, usando la mezcla sulfonítrica, y aislando el aceite resultante formado por la amida nitrada, es preparado un extracto acuoso clorhídrico, o bien con otros ácidos inorgánicos, y adicionando ácidos arilsulfónicos o sulfínicos, sus sales, como tales, o en

10. solución acuosa, se origina un precipitado cristalino del compuesto de fórmula:



en el caso particular del ácido p-toluensulfónico. - - -

Utilizando mezclas de ácidos orto y para-toluensulfónicos, la composición del precipitado la forma una

15. mezcla en proporciones variables. Son adecuados los ácidos mesitilensulfónico, naftalensulfónicos, xilensulfónicos, etilsulfónicos, antracensulfónicos, cumensulfónico y otros, no obstante son preferentemente seleccionados los toluensulfónicos por ser inicialmente de más bajo costo, como

20. también los naftalensulfónicos, caso de aril-sulfónico con anillo condensado, y en general poseyendo otros substituyentes como al principio de la presente memoria ha sido indicado. - - - - -

25. En la transformación de estos arilsulfonatos de

23



300183

- alfa-feniletilamina y más concretamente el p-toluensulfonato de alfa-p-nitrofeniletilamina en aril-sulfonatos de alfa-aminofenacilo, se consiguen rendimientos del orden del 90%, con una técnica más sencilla y de aplicación industrial que las descritas por H.E. Baumgarten y J.M. Petersen (J.Am. Chem.Soc. 82-459-1960) en la obtención del clorhidrato de alfa-p-nitrofenacilamina con un rendimiento del 50/56% y el de L.M. Long y D.D. Trutmann (J.Am. Chem. Soc. 2473-5-1949), que utiliza p-nitroacetofenona, bromo y hexametil-entetramina, productos más costosos y de menor rendimiento que la acetofenona, cloro y bases inorgánicas, empleadas en el procedimiento objeto de la presente invención. - -
- 5.
- 10.

- El tratamiento de los aril sulfonatos con bases inorgánicas como los hidróxido sódico, potásico, cálcico, carbonatos y bicarbonatos alcalinos o alcalinotérreos, fosfatos y otras, libera la base orgánica con una pureza mínima del 99% y regenera la solución del arilsulfonato o arilsulfinato en su caso, para ser nuevamente empleados en el proceso, formando un ciclo de continuidad, debiéndose adicionar pequeñas cantidades para reponer las pequeñas pérdidas normales ocasionadas durante la manipulación. La alfa-feniletilamina es extraída con un disolvente orgánico, como benceno, tolueno o tetracloruro de carbono, al cual se le adiciona una solución de bicarbonato sódico, y a 0-5°C se pasa una corriente de cloro gas hasta que son absorbidos dos equivalentes de cloro por mol de la amina; se decanta la fase orgánica, lava con agua y seca con sulfato sódico anhidro. Calen
- 15.
- 20.
- 25.

23



300183

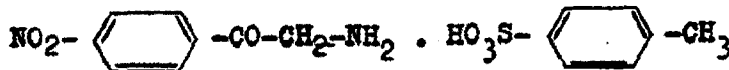
tando a unos 60°C se le adiciona una solución alcohólica de un alcohórido metálico, pudiendo emplearse el de sodio, potasio, aluminio, o antimonio; después de calentar durante una o dos horas para completar la reacción, se destila la mayor parte de disolvente, no siendo necesario en el caso de usar pequeñas cantidades de alcohol. Son igualmente utilizables los hidróxidos alcalinos en soluciones alcohólicas diluidas. - - - - -

5.

La solución orgánica obtenida anteriormente, decantada y filtrada de los sólidos si es preciso, se añade sobre una solución clorhídrica o sulfúrica, de ácidos arilsulfónicos o sulfínicos, agitando a temperatura ambiente, luego se procede a elevar progresivamente la temperatura a 60°C, se aísla el compuesto de fórmula

10.

15.



en el caso de emplear el ácido p-toluensulfónico. - -

En la memoria, se ha expresado el uso de arilsulfónicos con anillos condensados entendiéndose y especificándose como tales el uso de ácidos sulfónicos de hidrocarburos policíclicos condensados. - - - - -

20.

Para facilitar la comprensión de las ideas expuestas, se describen a continuación unos ejemplos de realización del presente procedimiento. - - - - -

EJEMPLO I

25.

ALFA-FENILETILFORMAMIDA

A una mezcla de formiato amónico y formamida



23 MAY

300183

- preparada con 176 g. de ácido fórmico 85% y 153,6 g. de carbonato-carbamato amónico, o en su defecto una mezcla equivalente de formiato amónico y formamida, se le adicionan 120 g. de acetofenona. La mezcla se calienta progresivamente hasta alcanzar los 185°C y se tiene a esta temperatura durante 4 horas. Al alcanzar los 185°C, en el destilado han sido recogidos unos 20 g. de acetofenona. Se deja enfriar la masa homogénea de color ambarino y adiciona agua, agita y decanta la fase no acuosa superior, pesando unos 135/140 g., la cual se destila a presión reducida, eliminando primero la humedad y recogiendo de 25/30 g. más de acetofenona, en total de 45/50 g. utilizables en otra operación. A continuación se rectifica recogiendo la fracción que pasa a 2 a 3 mm. de 143°C-146°C, pesando 78,5 g. de alfa-feniletilformamida con un rendimiento del 90%, la cual solidifica a temperatura ambiente formando cristales blancos compactos con F = 40/42°C.

EJEMPLO II

p-TOLUENSULFONATO ALFA p-NITROFENILETILAMINA

20. A una solución enfriada a 0°C, preparada con 74,5 g. de alfa-feniletilformamida, 60 ml. de anhídrido acético y 80 ml. de ácido sulfúrico, se le adiciona lentamente y con agitación una mezcla de 30 ml. de ácido nítrico concentrado y 30 ml. de ácido sulfúrico, regulando la temperatura entre 5°C/10°C. Luego se tiene agitando durante 6 horas a 15°C y vierte sobre una mezcla de hielo/agua; se

23
300185



- decañta la fase de color naranja oscuro y adicionan 1000 cc. de solución de ácido clorhídrico del 8%, y 100 grs. de ácido p-toluensulfónico cristalizado, calentando a suave reflujo durante unas tres horas, obteniendo una solución la cual es decolorada con carbón activo y filtrada en caliente, por enfriamiento a 10°/15°C cristalizan 160 g. de p-toluensulfonato- de alfa-p-nitrofeniletilamina en agujas blancas muy ligeramente amarillas con F= 237,5°/39,5°C y rendimiento del 95%. Con la misma técnica es obtenido el
- 5.
10. p-toluensulfinato de alfa-p-nitrofenil-etilamina. - - - -

EJEMPLO III

p-TOLUENSULFONATO-ALFA-AMINO-p-NITROFENACILO

- Se suspenden 168,5 g. de p-toluensulfonato-alfa-p-nitrofeniletilamina en 250 ml. de agua y 100 ml. de benceno, agitando se añaden 65 ml. de solución de hidróxido sódico al 30% y 24 g. de bicarbonato sódico. A continuación enfriando a 0°C se pasa una corriente de cloro hasta que prácticamente se ha disuelto todo el bicarbonato, y el pH se mantiene a 7. durante toda la operación, siendo al final 6; en pequeñas porciones se va adicionando bicarbonato hasta completar un peso de 84/86 g. Ocasionalmente puede producirse un precipitado de p-toluensulfonato sódico, el cual se redisuelve adicionando más agua, si bien ello no presenta ningún inconveniente. - - - - -
- 15.
- 20.



300183

- La fase bencénica de color amarillo verdoso, se decanta de la acuosa, seca con sulfato sódico anhidro y adicionan a una temperatura de 65°C una solución de 60 g. de metóxido de sodio en 250 ml. de metanol, destilando a continuación la azeótropa, el residuo concentrado es añadido lentamente agitando a temperatura ambiente sobre una solución de 800 ml de ácido clorhídrico al 10% y 90 g. de ácido p-toluensulfónico cristalizado, después de 30 minutos es elevada progresivamente la temperatura hasta alcanzar los 60°C/65°C, se enfría a 15°C y filtra obteniendo 153,5 g. de p-toluensulfonato alfa-amino-p-nitrofenacilo de color blanco ligeramente amarillo con F= 228°C/230°C (d) y rendimiento del 86/90%. De la misma forma es obtenido el p-toluensulfinato alfa-amino-p-nitrofenacilo F= 164-66°C (d). - - - - -

EJEMPLO IV

SULFONATOS Y SULFINATOS ALFAFENILETILAMINA

- a) Preparada la alfafeniletilformamida bruta según el ejemplo 12, decantada de la fase acuosa y lavada, se le adiciona 150 ml. de ácido clorhídrico concentrado y calienta a reflujo durante 60 m. Se decolora con carbón activo y filtra, ajusta pH = 6 y adicionan 220 g. 3-nitro-4-metilbenceno sulfonato sódico, agitando por espacio de 15 m., inmediatamente se produce un precipitado, enfría a 5-10°C, filtra y seca obteniendo 303 g. de 3-nitro-4 metilbenceno-sulfonato alfa-feniletilamina; cristales blancos ligera-



mente amarillentos, F= 181-3°C. Rendimiento 90% 300183 - - - -

- 5. b) Si en lugar de añadir el anterior sulfonato sódico, al hidrolizado de la alfa-feniletilformamida, se adicionan 160 g. de p-toluensulfonato sódico, se obtiene un precipitado cristalino, color blanco de p-toluensulfonato-alfa-feniletilamina F= 155-60°C. - - - - -
- 10. c) La alfa-feniletilformamida se calienta con 400 g. de solución de ácido clorhídrico conteniendo 200 g. de ácido alfa-naftalensulfónico, durante 30 m. En el transcurso de la remoción, se obtiene una solución que después se enturbia. Se enfría, ajusta pH = 6 y decanta el aceite formado, lava con agua y en reposo después de algunas horas cristaliza en agujas blancas F= 187-90°C. - - - -
- 15. d) Una solución alcohólica de 92,7 g. de p-nitro-alfa-cloroetilbenceno, es saturada con amoníaco gas y deja 24 h. a temperatura ambiente. Se destila el alcohol, siendo recogido el exceso de amoníaco desprendido en otra solución alcohólica de p-nitro-alfa-cloroetilbenceno, Al residuo se le adicionan 500 ml. de agua y 45 g. de ácido sulfúrico,
- 20. agita y filtra recogiendo 23 g. de p-nitro-alfa-cloroetilbenceno. A la solución acuosa se adicionan 76 g. de ácido p-toluensulfónico a 60°C, por enfriamiento rápido y agitación la masa se cuaja, filtra y lava, obteniendo 120 g. secos, color blanco débilmente amarillo, F= 237,5-39,5°C;
- 25. rendimiento 95%. - - - - -

Habiendo descrito suficientemente las características

23 MAY



300183

cas del presente procedimiento, se hace constar que en el mismo podrán introducirse cuantas variantes de detalle pueda aconsejar la práctica y la experiencia, siempre que no modifique su esencialidad que es la que se concreta en la primera de las reivindicaciones que siguen, ya sea considerada aisladamente, ya lo sea en combinación con una o varias de las reivindicaciones restantes. - - - - -

5.

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, las siguientes: - - - - -

10.

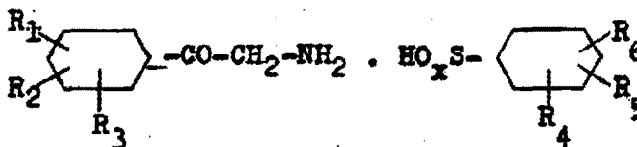
R E I V I N D I C A C I O N E S

19.- Procedimiento de obtención de sulfonatos y sulfinatos de alfa-feniletilaminas y alfa-aminofenacilos, caracterizado por el tratamiento de soluciones acuosas de ácidos inorgánicos de las aminas, con ácidos sulfónicos o sulfínicos, sus sales alcalinas o alcalinotérreas, como tales sustancias o en medios acuosos, o ácidos sulfónicos de hidrocarburos policíclicos condensados. - - - - -

15.

20.- Procedimiento de obtención, según la anterior reivindicación, caracterizado por someter una solución del producto de reacción de N-dicloraminas con alcoholidos metálicos en disolventes orgánicos, con ácidos arilsulfónicos o arilsulfínicos o sus sales en presencia de ácidos inorgánicos, para obtener nuevos compuestos de fórmula general:

25.





300182

donde los radicales $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$, son sustituyentes como los grupos $CH_3, -CH_2-CH_3, NH_2, CH_3SO_2, \cdot SO_3H, NO_2$ y otros, pudiendo ser representados indistintamente y al hidrógeno, siendo el subíndice (x) igual a dos o tres. - - - - -

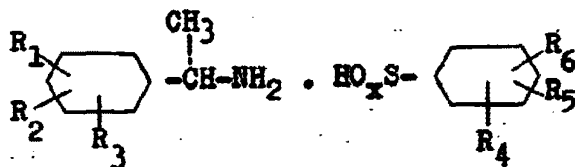
5.

3º.- Procedimiento de obtención según la anterior reivindicación, caracterizado por hacer reaccionar arilsulfonatos o arilsulfatos de alfa-feniletilamina en medio acuoso de bases inorgánicas con cloro a temperatura de $-5^{\circ}C$ a $10^{\circ}C$ para obtener N-dicloraminas. - - - - -

10.

4º.- Procedimiento de obtención, según la anterior reivindicación, caracterizado por hacer reaccionar la solución de ácidos inorgánicos de alfa-feniletilaminas con ácidos arilsulfónicos o arilsulfínicos, sus sales como tales o en soluciones acuosas para obtener los nuevos compuestos de fórmula

15.



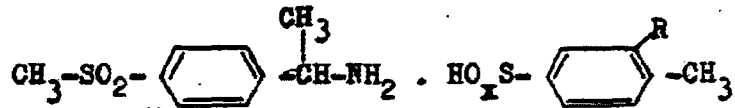
donde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ y (x) tienen la significación dada en la 2ª reivindicación. - - - - -

20.

5º.- Procedimiento de obtención, según la anterior reivindicación, caracterizado por hacer reaccionar una solución clorhídrica o sulfúrica de alfa-feniletilamina-p-metilsulfona con ácidos arilsulfónicos o arilsulfínicos,

23 MAY 1953
300183

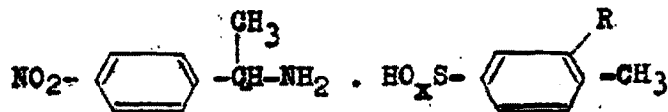
para obtener los nuevos compuestos de fórmula



donde (x) es igual a dos o tres y R igual a hidrógeno o nitro. - - - - -

5. 6º.- Procedimiento de obtención, según la reivindicación 4ª, caracterizado por someter las alfa-p-nitrofenil etilamidas a temperaturas de 60º/100ºC en medios acuosos de ácidos inorgánicos con ácidos p-toluensulfónicos o toluensulfínicos para obtener el p-toluensulfonato o p-toluensulfinato de alfa-p-nitrofeniletilamina. - - - - -
- 10.

- 7º.- Procedimiento de obtención, según la anterior reivindicación, caracterizado por nitrar las alfa-feniletilamidas con mezcla sulfonítrica a temperaturas de 0º-25ºC, diluir en agua el producto de la reacción, y someter a tratamiento térmico de ácidos inorgánicos en presencia de ácidos arilsulfónicos o arilsulfínicos para obtener los nuevos compuestos de fórmula:
- 15.



- en la que (x) es igual a dos o tres y R igual al hidrógeno o nitro. - - - - -
- 20.

- 8º.- Procedimiento de obtención, según la anterior reivindicación, caracterizado por aislar la alfa-feniletil-



formamida por rectificación del producto de la reacción de la acetofenona y mezclas de formiato amónico y formamida.

- 9º.- Procedimiento de obtención, según las anteriores reivindicaciones, procediendo a la combinación de soluciones de ácidos inorgánicos de aminas con ácidos sulfónicos o sulfínicos para la obtención de nuevos sulfonatos o sulfinatos de alfa-feniletilaminas y alfa-aminofenacilo.-
- 5.

10º.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE SULFONATOS Y SULFINATOS DE ALFA-FENILETIL-AMINAS Y ALFA-AMINO-FENACILOS".

10. Todo ello tal como se describe y reivindica en la presente memoria que consta de catorce hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

23 MAY 1954