

302198

302198



M E M O R I A D E S C R I P T I V A

.....

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 razón social " SOCIETE DE PRODUITS
CHIMIQUES ET DE SYNTHESE ", de nacionalidad francesa, domi-
ciliada en Bazons (Seine-et-Oise, Francia), 29 Rue Emile Zo
la, con prioridad de la Patente francesa Nº P.V. 946.086, -
de fecha 30 de Agosto de 1.963,-----

p o r

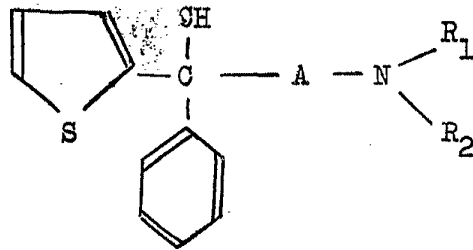
" PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1-ALFA-TIENIL-1-FENIL-
CARBINOL ".

La presente invención se refiere a un procedimiento per-
feccionado para la obtención de 1-alfa-tienil-1-fenil-carbi
noles de la fórmula general:

302198



5



Fórmula I

donde A es un alquileno y R₁ y R₂ son radicales alquilo que contienen o no sustituyentes. R₁ y R₂ pueden comprender también un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno.

10

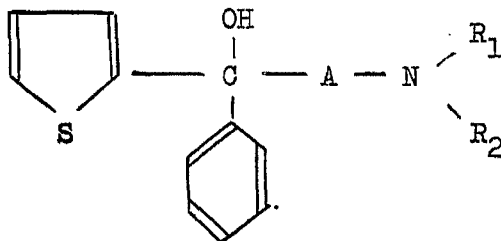
Hace algún tiempo que se conocen por sus propiedades fisiológicas, y en particular espasmolíticas, los carbinoles sustituidos por una parte por un resto de amino-alquilo, y, por otra, por dos anillos aromáticos o por anillos heterocíclicos, o por un anillo aromático y un anillo heterocíclico.

15

Sin embargo, estas propiedades varían en su intensidad según la estructura exacta del carbinol de que se trata. Esto explica la abundante literatura que se refiere a ellos y el gran número de tales carbinoles que han sido estudiados fisiológicamente.

20

La invención consiste en un procedimiento para la preparación de un 1-alfa-tienil-1-fenil-carbinol de la fórmula



25

en la cual A representa un grupo alquilénico y R₁ y R₂ representan radicales alquilo con o sin sustituyentes y R₁ y R₂ pueden comprender un anillo heterocíclico con el átomo

30

de nitrógeno, comprendiendo el procedimiento las fases de liberar una amino-alquilen-alfa-tienona de una sal de la misma por tratamiento con hidróxido de calcio, en presencia de un disolvente aromático que tiene un punto de ebullición



35

comprendido entre 100° y 200° C, de hacer reaccionar la solución aromática así obtenida de amino-alquilen-alfa-tienona con un haluro de fenil-magnesio preparado en tetrahydrofurano, de quitar el tetrahydrofurano de la mezcla de reacción y de liberar el 1-alfa-tienil-1-fenil-carbinol en forma de base libre de su complejo de magnesio en la mezcla de reacción.

40

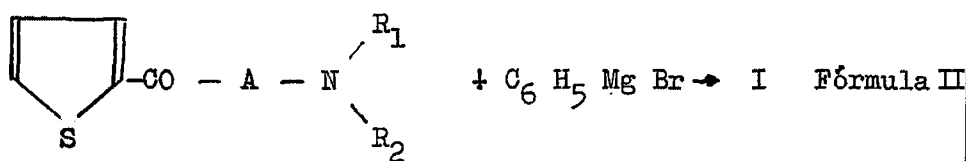
Los carbinoles que tienen como sustituyente un resto de fenol y un resto de alfa-tienilo y preparados según el procedimiento de la invención son de particular importancia debido a su elevado índice terapéutico. Los mismos se presentan, además, para la preparación, por métodos conocidos, de sales cuaternarias de amonio, algunas de las cuales han sido descritas por su gran eficacia terapéutica.

45

Los tienil-fenil-carbinoles de la fórmula I pueden obtenerse por reacciones clásicas empleando derivados intermedios de organomagnesio.

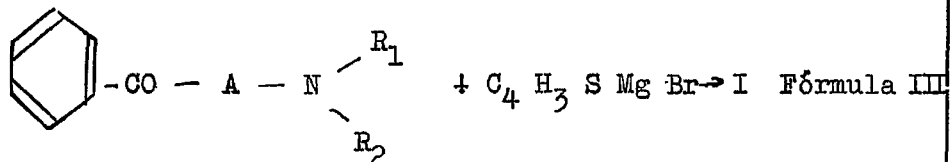
50

Según una de estas reacciones, se hace reaccionar bromuro de fenil-magnesio sobre una amino-alquilenotienona según la reacción:



55

o se hace reaccionar bromuro de alfa-tienil-magnesio con una amino-alquilenofenona según la reacción



60

o se hace reaccionar una mezcla equimolar de bromuro de fe

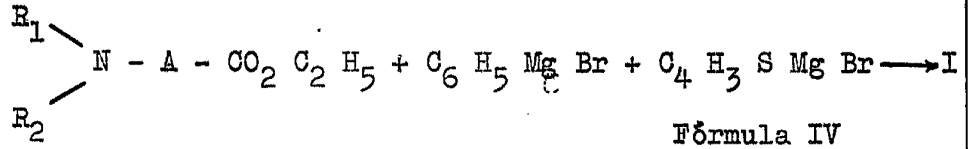
302198

197-511



nil-magnesio y de bromuro de alfa-tiénil-magnesio sobre un éster carboxílico de amino-alquileo según la reacción

65



Los solicitantes han realizado investigaciones sistemáticas sobre la ejecución de las reacciones anteriormente descritas.

70

En lo que concierne a la reacción de la fórmula IV, se ha establecido que el producto de la reacción es una mezcla compleja de productos intermedios, tales como difenil-carbinol sustituido, ditienilcarbinol sustituido y una variedad de productos secundarios de los cuales se ha comprobado que el producto buscado puede ser separado sólo con grandísima dificultad. En efecto, aun cuando el principio de la reacción IV ha sido reivindicado en ciertas Patentes, no hay descripción alguna del aislamiento en estado puro de carbinoles de la estructura I, lo cual es obviamente necesario para la obtención de un compuesto destinado a uso terapéutico. Por tanto, no se ha mostrado cómo podría ser comercialmente practicable la reacción IV.

75

80

En lo que concierne a la reacción de la fórmula III, se ha comprobado que un considerable exceso de derivado de magnesio era necesario para obtener una transformación completa como la indicada en la ecuación. Estas condiciones se traducen en un altísimo precio de mercado del producto final, debido al elevado coste del bromuro de alfa-tienil-magnesio y a la dificultad de su preparación.

85

90

Los solicitantes han creado un perfeccionado procedimiento industrial para la preparación de carbinoles de la fórmula I según un procedimiento derivado de la reacción III.

362198

17:11



95

Al empezar este proceso perfeccionado, el nivel de la técnica estaba indicado particularmente en la Memoria de la Patente francesa nº 941.465 de 12 de febrero de 1947, actualmente de uso común. Dicha Memoria describe la preparación de 1-fenil-1-(2-tienil)-3-piperidino-1-propanol por reacción de bromuro de fenil-magnesio en éter etílico sobre alfa-piperidino-metil-2-propiotienona, es decir, una típica reacción II.

100

Los solicitantes han perfeccionado la síntesis de los carbinoles de la fórmula I en los aspectos siguientes:

105

1) Se obtiene una amino-alkileno-tienona por una reacción de Mannich o por otro método adecuado. Esta amino-tienona es estable en forma de sal, por ejemplo de clorhidrato, pero se descompone rápidamente en forma de base libre en un medio alcalino. La liberación de esta base partiendo de una de sus sales ha sido previamente descrita por tratamiento con un álcali cáustico y extracción con un disolvente, como por ejemplo éter, empleándose la solución obtenida para una sucesiva condensación con bromuro de fenil-magnesio.

110

La inestabilidad de la base en presencia de agentes alcalinos trae consigo una gran caída en el rendimiento cuando las operaciones son ejecutadas en escala industrial. Los solicitantes han creado un procedimiento para liberar la amino-tienona con buenos rendimientos y con una satisfactoria estabilidad de la amino-tienona, consistiendo el procedimiento en tratar el clorhidrato de la base con hidróxido de calcio en presencia de un disolvente aromático con un punto de ebullición comprendido entre 100° C. y 200° C. Se divide la base liberada en el disolvente mientras el cloruro de calcio que se forma contribuye a deshidratar el medio. Además, el disolvente aromático es mucho más fácil de manejar que -

115

120

30219817



125

el éter etílico antes empleado, por ser menos volátil, me--
nos inflamable y menos hidrófobo.. Se filtra la solución de
la base para separar el cloruro de calcio hidratado que se
ha formado.

130

Como disolventes aromáticos pueden emplearse homólogos -
del benceno de un punto de ebullición comprendido entre -
100° C. y 200° C, por ejemplo tolueno, xilenos e isopropil--
benceno. Según una forma preferida de ejecución del proce-
dimiento de la invención, se empleo xileno comercial, cons-
tituido por una mezcla de tres isómeros y cuyo punto de ebu-
llición está comprendido entre 138° C. y 143° C.

135

2) La base de amino-alquileno-tienona en solución en un
disolvente aromático, obtenida de la manera que se acaba de
describir, es condensada con un exceso de haluro de fenil--
magnesio. Según el procedimiento de la invención, se prepara
el haluro de fenil-magnesio en tetrahidrofurano y se ha-
ce reaccionar la solución aromática de amino-alquileno-tie-
nona con esta solución de tetrahidrofurano. Las ventajas -
de la preparación de cloruro de fenil-magnesio y de bromuro
en tetrahidrofurano han sido descritas en la Memoria de la
Patente francesa nº 1.133.783 de 28 de octubre de 1955, -
siendo ahora de uso común el procedimiento de dicha Paten--
te. El uso de tetrahidrofurano permite obtener más rápida-
mente y con mayor rendimiento el reactivo de Grignard. Tam-
bién permite usar clorobenceno en lugar de bromobenceno, -
mientras que para ello, con los métodos clásicos, es neces-
ario trabajar en condiciones extraordinarias, por ejemplo a
una elevada presión y a 160° C. durante 3 á 4 horas, obte-
niéndose incluso entonces rendimientos muy bajos. El proce-
dimiento de la invención, que es un método industrial prác-
tico de preparación, se basa en dichas mejoras.

140

145

150

302198

17-11



155

Del uso de tetrahidrofurano se obtienen también ventajas específicamente relacionadas con la reacción de formación de alfa-tienil-fenil-carbinoles según el procedimiento en cuestión. Así, unos experimentos realizados han demostrado que, en igualdad de todas las demás condiciones, el rendimiento de producto final es considerablemente mayor, cuando se emplea haluro de fenil-magnesio en solución en tetrahidrofurano, que cuando se usa en una solución de éter etílico. Esta reactividad superior del reactivo de Grignard en tetrahidrofurano permite recoger el exceso óptimo de reactivo, que es del 60 al 80% de la cantidad teórica, mientras que, según la literatura y los experimentos de los solicitantes, el reactivo de Grignard en éter etílico tiene que ser usado en un exceso del 100 al 200%, quedando el rendimiento del producto final, a pesar de este mayor consumo de reactivo, considerablemente inferior al obtenido por el procedimiento de la invención.

160

165

170

Además, el tratamiento industrial de los dos disolventes (un disolvente aromático cuyo punto de ebullición está comprendido entre 100° y 200° C. y tetrahidrofurano) es sencillo, siendo fácilmente condensables estos disolventes una vez destilados (no siendo éste el caso con éter etílico) y los dos disolventes tienen una diferencia de punto de ebullición suficientemente grande para que puedan ser separados fácilmente (el tetrahidrofurano tiene un punto de ebullición de 66° C. y el xileno, por ejemplo, de 138 - 142° C.).

175

180

El procedimiento según la invención es particularmente útil para la fabricación de carbinoles de la fórmula I, donde A representa un grupo etilénico $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$. Es sabido que las bases de Mannich tienen, en este caso, una inestabilidad particular debido especialmente a su disociación en -

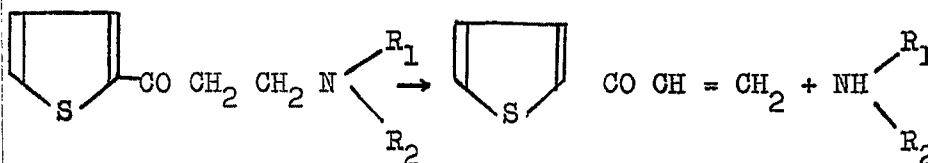
185

17 JUL



302198

185 una tienona sin saturar y una amina, según la reacción:



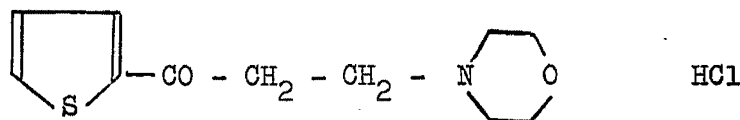
190 La presencia de un álcali fuerte cataliza esta descomposición y la liberación de la base mediante hidróxido de calcio en el procedimiento de la invención permite la obtención de más elevados rendimientos de productos puros.

195 También en el caso en que A representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, los carbinoles de la fórmula I tienen cierta tendencia a la deshidratación, tendencia que puede ser catalizada mediante álcalis o ácidos fuertes. Los solicitantes han comprobado que es ventajoso purificar los carbinoles finales no ya en estado de clorhidrato o de sales de un ácido mineral fuerte sino en forma de base libre.

200 Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin tener por otra parte carácter limitativo alguno.

Ejemplo 1

205 110 partes en peso de clorhidrato de 1-alfa-tienil-3-morfolino-propanona, obtenido por el método de Herradence y Lions (J. Proc. Roy, Soc. N.S. Wales 72, 233 - 1938) :



210 son suspendidas en 335 volúmenes de xileno seco (mezcla comercial que contiene los tres isómeros).

Removiendo, y a temperatura ordinaria, se añaden en forma de polvo 61 partes en peso de cal hidratada de un título del 90%. Se sigue removiendo enérgicamente durante 2 horas. Se seca la solución de xileno y se lava con 80 volúmenes de xileno del cloruro de calcio hidratado que se ha cristaliza

215



302198

do. Se añade a la solución principal el xileno de lavado. Se titulan acidimétricamente, usando ácido perclórico, las soluciones combinadas de xileno. Se comprueba que el 95% de la base contenida en el clorhidrato ha pasado a esta solución de xileno.

220

Se mantiene a temperatura ordinaria durante 7 días la solución de xileno de la base. Al final de este período, se comprueba que la cantidad de base ha quedado invariada.

225

En un experimento comparativo, se neutraliza el clorhidrato de la base mediante la cantidad teórica de sosa cáustica de 36° Bé, extrayéndose la base con éter etílico. Se observa la formación de morfolina, que se separa mediante extracción en agua de la fase de éter. Según el período de contacto de la base con las aguas de lavado alcalino y con las aguas de lavado, la titulación de la base indica un rendimiento máximo del 80%, que cae al 30% cuando el período de contacto de la base con la solución alcalina diluída alcanza las 3 horas.

230

Ejemplo 2

235

Se añade gradualmente a 276 partes en peso de limaduras de magnesio una mezcla de 1840 partes en peso de bromobenceno y de 3250 volúmenes de tetrahidrofurano seco, iniciándose la reacción mediante la adición de algunos cristales de iodo. En cuanto se ha añadido una cantidad suficiente de líquido, se remueve bien la mezcla. Se ejecuta esta operación enteramente a una temperatura de 40 á 45° C. La formación del reactivo de Grignard va seguida del empleo de medios de titulación iodométrica. Al final de 4 horas, se alcanza una proporción máxima de transformación del magnesio, siendo del 75% dicha proporción. La solución resultante de bromuro de fenil-magnesio en tetrahidrofurano es hecha reac

240

245

47 JUL 1958

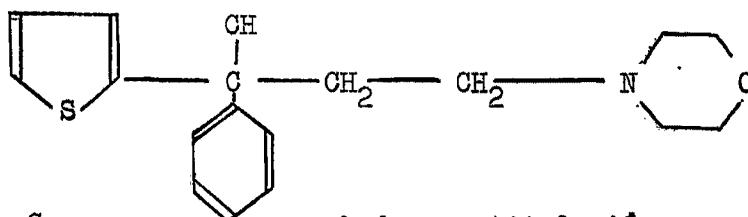
362198

cionar con una solución en xileno de 1-alfa-tienil-3-morfo-
lino-propanona, obtenida por el método del Ejemplo 1.

250 Para ello, la solución de bromuro de fenil-magnesio es -
enfriada a 8º C. y, mientras es enérgicamente removida y -
mantenida a menos de 10º C., se añade gradualmente la solu-
ción de alfa-tienil-morfolino-prdpanona. Una vez que se ha
realizado la adición, se deja volver la mezcla de reacción
a la temperatura normal y reposar durante 15 horas. Se deg-
255 tilla entonces el tetrahidrofurano bajo un ligero vacío, ca-
lentándose la mezcla de reacción a una temperatura compren-
dida entre 40º C. y un máximo de 45º C.

260 Se destruye entonces el complejo de magnesio vertiéndolo
sobre hielo triturado, acidificándose progresivamente me---
diante la adición de ácido acético para disolver el magen--
sio que se ha formado, deteniéndose a un pH de 6. Se alca-
liniza luego la solución mediante un exceso de amoníaco has-
ta un pH = 9, lo que pone en libertad el amino-alcohol sin
265 volver a precipitar el magnesio. Se lava tres veces con -
agua la solución en xileno de amino-alcohol y se decanta ca-
da vez. Luego se elimina al xileno destilando el agua a -
presión reducida y a una temperatura de 90-95º C. Se puri-
fica el residuo formado del amino-alcohol bruto disolviendo
en tres partes en peso de etanol acuoso al 55% a una tempe-
270 ratura de 70º C, tratando con un 3% de negro de humo, fil--
trando y congelando.

Se obtiene 1-alfa-tienil-1-fenil-3-morfolino-1-propanol:



275 Su pureza es comprobada por titulación para determinar

17 JUL



3-2198

su índice de base perclórica : 183 (teóricamente 185), su -
 punto de solidificación : 84º C., y su punto de fusión en -
 el bloque de Maquenne: 86º C. La ausencia de productos ce-
 tónicos es comprobada midiendo los grupos CO, caracteriza-
 dos por banda de su absorción de rayos infrarrojos a una -
 longitud de onda de 6 μ . Cuando se efectúa la medición -
 con una solución de xileno al 1%, se comprueba una absor-
 ción inferior a 0,004. En comparación, los métodos que no
 son conformes a la invención proporcionan productos con por-
 centajes de productos cetónicos 20 veces superiores e inclu-
 so más.

Ejemplo 3

Los Ejemplos 1 y 2 se refieren a la liberación de la base
 de Mannich y a la preparación del reactivo de Grignard y a
 su reacción con la base de Mannich.

La tabla siguiente muestra la influencia de distintos ex-
 cesos del reactivo de Grignard sobre el rendimiento de pro-
 ductos finales purificados durante la reacción, titulándose
 la cantidad de reactivo por iodometría.

Exceso de bromuro de fenil- Rendimiento de 1-alfa-tienil-
 magnesio con respecto a la 1-fenil-3-morfolino-1-propa-
 base de Mannich : nol :

	47%	40%
	55%	51%
	70%	63%
300	77%	66%
	87%	65%

En experimentos comparativos, liberando la base de Man-
 nich mediante sosa cáustica en presencia de éter, y prepa-
 rando bromuro de fenil-magnesio en éter y haciendo reaccio-
 nar las dos soluciones etéreas al punto de ebullición del -
 éter, con adición de un exceso del 100% del reactivo de -
 Grignard, se obtiene un rendimiento del 42% de amino-alco-
 hol recristalizado de pureza comparable.



3,2198

Ejemplo 4

310 Se prepara cloruro de fenil-magnesio haciendo reaccionar
288 partes en peso de limaduras de magnesio y 100 partes en
peso de bromobenceno en 150 volúmenes de tetrahidrofurano,
en presencia de algunos cristales de iodo para iniciar la -
reacción. Luego se añaden gradualmente 1450 partes en peso
315 de clorobenceno, mezcladas con 2100 volúmenes de tetrahidro
furano. Se mantiene la temperatura a 40-45º C. Cuando se
ha añadido todo el clorobenceno, se eleva a 70º C. la tempe
ratura, haciendo refluir el tetrahidrofurano, durante 4 ho
ras. Al final de este período, una medición iodométrica de
320 cloruro de fenil-magnesio indica una transformación del 60%
de magnesio en el derivado deseado. La solución de cloruro
de fenil-magnesio en tetrahidrofurano es hecha reaccionar -
con 1-alfa-tienil-3-morfolino-1-propanona en condiciones -
análogas a las del Ejemplo 2, Se añade un exceso del 80% -
325 de cloruro de fenilmagnesio, que la iodometría revela ser -
ventajoso.

La reactividad del cloruro de fenilmagnesio resulta en -
esta reacción ser inferior a la del bromuro de fenil-mage
sio, por cuanto el amino-alcohol final en bruto revela a la
330 espectrografía a los rayos infrarrojos un porcentaje más -
elevado de productos secundarios cetónicos. Dos recristali
zaciones permiten obtener 1-alfa-tienil-1-fenil-3-morfolino
-1-propanol puro con un rendimiento equivalente al 40% del
teórico, según la base de Mannich empleada.

335 Ejemplo 5

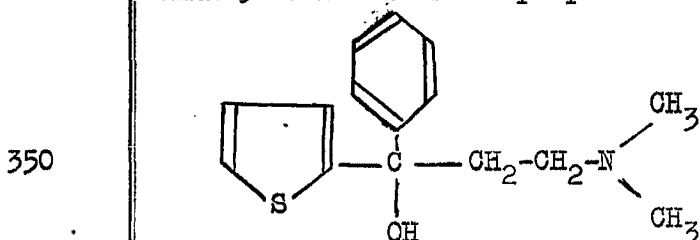
De acuerdo con las condiciones de trabajo del Ejemplo 1,
se hace reaccionar cal hidratada con clorhidrato de 1-alfa-
tienil-dimetilamino-1-propanona obtenido por la reacción de
Mannich partiendo de alfa-aceto-tienona de formaldehído y -

17 JUL



302198

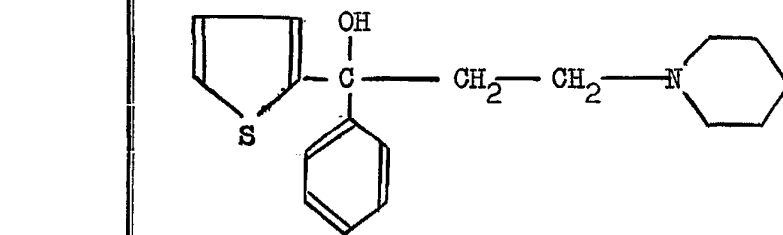
340 clorhidrato de dimetilamina. La base de Mannich es puesta
 en libertad y pasa en solución al xileno con un rendimiento
 del 92%. En las condiciones de trabajo del Ejemplo 2, se
 hace reaccionar con dicha solución un exceso del 80% de bro
 muro de fenil-magnesio en solución en tetrahidrofurano. Pre
 345 via recristalización en etanol al 50% en presencia de un 3%
 de carbón vegetal decolorante, se obtiene 1-alfa-tienil-1-
 fenil-3-dimetilamino-1-propanol :



El índice de la base perclórica es 208 (teóricamente 214)
 y el punto de fusión se emuentra a 126º C.

355 Ejemplo 6

En las condiciones de trabajo de las páginas 1 y 2, se
 hacen reaccionar 0,25 moles de bromuro de fenil-magnesio
 con 0,25 moles de 1-alfa-tienil-3-piperidil-1-propanol. Pre
 360 via recristalización en etanol al 55%, se obtiene 1-alfa-
 tienil-fenil-3-piperidil-1-propanol :



cuyo índice de base perclórica es 186 (teóricamente 186) y
 365 cuyo punto de fusión se encuentra a 98º C. El punto de fu-
 sión del picrato se encuentra a 131º C.

Ejemplo 7

(Empleo de tolueno en lugar de xileno).

Este procedimiento, ejecutado con una unidad de trabajo



302198

370

de 0,22 moles, se divide en tres partes.

1) Bromuro de fenil-magnesio (unidad de trabajo 0,5 moles).

375

Se prepara mediante la adición a 40-45° C. de una solución de 81 g. de bromobenceno (0,51 moles) en 120 g. de tetrahidrofurano a 12 g. de magnesio y 45 g. de tetrahidrofurano. Previa disolución del magnesio, se titula iodométricamente el reactivo de magnesio. Rendimiento 75% (0,375 moles).

2) Preparación de la solución de 1-alfa-tienil-3-morfolino-1-propanona (unidad de trabajo 0,23 moles).

380

Se somete a una enérgica remoción durante 2 horas, a temperatura ordinaria, una mezcla de 60 g. (0,23 moles) de clorhidrato de 1-alfa-tienil-3-morfolino-1-propanona, 34 g. de cal apagada y 200 g. de tolueno.

385

Se filtra el sólido y se remueve durante 1 hora, hasta obtener una pasta, con 50 g. de tolueno. Se titulan las fases combinadas de tolueno para hallar el índice de base en un medio acético, con ácido perclórico. Se obtiene un rendimiento de aminocetona del 95% (0,22 moles).

3) Condensación (unidad de trabajo 0,22 moles).

390

Se enfría a 5-10° C. la mezcla de reacción de bromuro de fenil-magnesio y se añade la solución en tolueno de aminocetona en este intervalo de temperatura, durante 1 hora.

395

Luego, se calienta la mezcla de reacción a 35° C. y se reduce progresivamente la presión para destilar el tetrahidrofurano.

El complejo de magnesio es destruido por la adición de 150 g. de hielo en 50 g. de agua a la mezcla.

400

Se añaden progresivamente 36 g. de ácido acético, removiendo hasta un pH 6; luego, se alcaliniza la solución con 15 g. de solución comercial de amoníaco (hasta un pH 9). Se



obtienen entonces dos fases líquidas claras; se decanta la fase acuosa y se lava tres veces la fase orgánica con 100 cm³ de agua destilada.

Se controla la fase de tolueno :

405 - midiendo el índice de base en un medio acético mediante ácido perclórico (recuperándose un 93% de la base con respecto a la aminocetona empleada);

- exámen a los rayos infrarrojos a 6,0 μ (para determinar la presencia de grupos cetónicos)

410 A { 1 % (xileno) a 6,0 μ = 0,023
100 μ

Se concentra la solución de tolueno a presión reducida - (20 mm.) calentando en un baño de agua hasta un peso constante. Se vuelve a disolver el residuo en tres veces su peso de etanol al 55% y se decolora con carbón vegetal activado CECA 50 S a 60°.

415 El amino-alcohol se cristaliza durante la congelación - con remoción de la solución. Se drena entonces y se seca a 50°.

Rendimiento : 65% (48 g.).

Características del producto obtenido :

- Índice de base perclórica en un medio acético : 177 (teóricamente 185).

425 - Fase crioscópica : 81°.

- Exámen a los rayos infrarrojos (presencia de grupos cetónicos) :

430 A { 1 % (xileno) a 6,0 μ = 0,003
100 μ

- Acidez desarrollada por cuaternización (con CH₃I) = 3,1%, expresada en moléculas.

Ejemplo 8



302138

(Empleo de ácido fórmico en lugar de ácido acético).

El procedimiento, ejecutado con una unidad de trabajo de 0,22 moles, se divide en tres partes :

1) Bromuro de fenil-magnesio (unidad de trabajo 0,5 moles).

435

Se prepara mediante la adición a 40-45° C. de una solución de 81 g. de bromobenceno (0,51 moles) en 120 g. de tetrahidrofurano a 12 g. de magnesio y 45 g. de tetrahidrofurano.

440

Previa disolución del magnesio, se titula iodométricamente el reactivo de magnesio.

Rendimiento 75% (0,375 moles).

2) Preparación de la solución de 1-alfa-tienil-3-morfolino-1-propanona (unidad de trabajo 0,23 moles).

445

Se somete a una enérgica remoción durante 2 horas, a temperatura ambiente, una mezcla de 60 g. (0,23 moles) de clorhidrato de 1-alfa-tienil-3-morfolino-1-propanona, 34 g. de cal apagada y 160 g. de xileno.

450

Se filtra el sólido y se remueve hasta obtener una pasta durante 1 hora, con cada una de dos porciones de 60 g. de xileno. Se titulan las fases combinadas de xileno, para hallar el índice de base en un medio acético, con ácido perclórico. Se obtiene un rendimiento del 95% de aminocetona (0,22 moles).

455

3) Condensación (unidad de trabajo 0,22 moles)

460

Se enfría la mezcla de reacción de bromuro de fenil-magnesio hasta 5-10° C. y se añade la solución en xileno de aminocetona en este campo de temperatura durante 1 hora. Se calienta luego a 60° la mezcla de reacción y se reduce progresivamente la presión para efectuar la destilación de tetrahidrofurano. Se destruye el complejo de magnesio mediante la adición a la mezcla de 150 g. de hielo en 50 g. de -



3.2198

agua.

Se añaden progresivamente unos 24 g. de ácido fórmico re-
 moviendo hasta un pH 5. Luego se alcaliniza la solución -
 465 con 50 g. de solución comercial de amoníaco (hasta un pH 00).
 Se obtienen dos fases líquidas claras : se decanta la fase
 acuosa y se lava tres veces la fase orgánica con 100 cm³ de
 agua destilada. Se controla la fase de xileno con :

- el índice de base perclórica en un medio acético : se
 470 recupera el 82% de la base (con respecto a la aminocetona -
 empleada),

- el exámen a los rayos infrarrojos a 6,0 μ (presencia
 de grupos cetónicos) :

475

$$A \begin{cases} 1 \% \\ 100 \mu \end{cases} \quad a \ 6,0 \mu = 0,018$$

Se concentra la solución xilénica a presión reducida (20
 mm.) calentando en baño de agua hasta obtener un peso cons-
 tante. Se vuelve a disolver el residuo en tres veces su pe-
 480 so de etanol al 55% y se decolora con carbón vegetal activo
 GECA 50 S a 60º.

El aminoalcohol se cristaliza durante la congelación con
 remoción de la solución, filtrándose y secándose a 50º C.

El rendimiento es del 63% (44 g.).

485 Características del producto obtenido :

- Índice de base perclórica en un medio acético : 178 -
 (teóricamente 185).

- Fase crioscópica : 80º.

- Exámen a los rayos infrarrojos (grupos cetónico).

490

$$A \begin{cases} 1 \% \text{ (xileno)} \\ 100 \mu \end{cases} \quad a \ 6,0 \mu = 0,002$$



302198

- Acidez desarrollada por cuaternización (mediante CH₃I), 3%, expresada en moléculas.

495

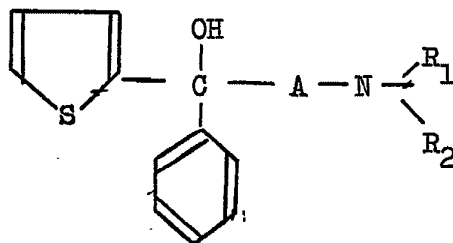
N O T A

EN RESUMEN: La Patente de Invención que, por veinte años, se solicita para España y sus Colonias, con prioridad de la Patente francesa nº P.V. 946.086, de fecha 30 de Agosto de 1963, ha de recaer sobre las siguientes reivindicaciones:

500

1ª.- Procedimiento para la obtención de 1-alfa-tienil-1-fenil-carbinol de la fórmula

505



510

donde A representa un grupo alquilénico y R₁ y R₂ representan radicales alquilo con o sin sustituyentes, pudiendo comprender R₁ y R₂ un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno, caracterizado por comprender las operaciones de liberar una amino-alquilen-alfa-tienona de una sal de la misma por tratamiento con hidróxido de calcio en presencia de un disolvente aromático que tiene un punto de ebullición entre 100° y 200° C., de hacer reaccionar la solución aromática así obtenida de amino-alquilen-alfa-tienona con un haluro de fenil-magnesio preparado en tetrahidrofurano, de eliminar el tetrahidrofurano de la mezcla de reacción y de liberar el 1-alfa-tienil-1-fenil-carbinol de forma de base libre de su complejo de magnesio en la mezcla de reacción.

515

520

2ª.- Procedimiento para la obtención de 1-alfa-tienil-1-fenil-carbinol, según la reivindicación 1ª, caracterizado por liberarse el 1-alfa-tienil-1-fenil-carbinol de su complejo de magnesio mediante un ácido orgánico diluido.

3ª.- Procedimiento para la obtención de 1-alfa-tienil-1-



3.2.58

525

fenil-carbinol, según la reivindicación 2ª, caracterizado -
por ser ácido acético el ácido orgánico diluido.

4ª.- Procedimiento para la obtención de 1-alfa-tienil-1-
fenil-carbinol, según la reivindicación 2ª, caracterizado -
por ser ácido fórmico el ácido orgánico diluido.

530

5ª.- Procedimiento para la obtención de 1-alfa-tienil-1-
fenil-carbinol, según cualquiera de las anteriores reivindi-
caciones, caracterizado por ser xileno el disolvente aromá-
tico.

535

6ª.- Procedimiento para la obtención de 1-alfa-tienil-1-
fenil-carbinol, según cualquiera de las reivindicaciones 1ª
á 4ª, caracterizado por ser tolueno el disolvente aromático.

7ª.- 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

540

" PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1-ALFA-TIENIL-1-FENIL-
CARBINOL "

Todo conforme queda expresado en la presente Memoria des-
criptiva, que consta de diecinueve hojas, escritas a máqui-
na por una sôla cara.

545

Madrid, 17 de Julio de 1964.

P.A.,