



306773

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años en España, por "PROCEDIMIENTO
DE PREPARACION DE 1-AMINOADAMANTANO"

a favor de

E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

domiciliado en Wilmington 98, Delaware, EE.UU.

PRIORIDAD : de las solicitudes de patentes estadounidenses No. 331.956 del 19 de diciembre 1963, No. 365.134 del 5 mayo 1964 y No. 373.825 del 9 de junio 1964.-

INVENTORES: Harold E. Cupery, Robert Lowry Brown Jack Austin Snyder y James Charles Kauer, todos de nacionalidad estadounidense.-



Esta invención se relaciona con un procedimiento - de preparación de adamantano 1-amino o su hidrocioruro, que exhibe valiosas propiedades farmacológicas, especialmente - como compuesto antiviral.

5 En su primera operación, esta invención está dirigida hacia un procedimiento perfeccionado de producción de adamantano mediante la isomerización de norbornano trimetilénico con tricloruro aluminico y ácido clorhídrico, que -- comprende el mantenimiento de las condiciones del procedi--
10 miento a presión atmosférica y a 90-120°C. durante 1 a 4 horas mientras se agita norbornano trimetilénico con 0,1 a -- 0,3 mol de ácido clorhídrico y 0,4 a 0,6 mol de cloruro alu-- mánico por mol de norbornano trimetilénico. Mediante este procedimiento puede producirse del 32 al 35% de adamantano.
15 Este procedimiento tiene la ventaja de su bajo costo y seguridad, al tiempo que produce buenas cantidades de adamantano.

Nuestra operación anteriormente descrita incluye - dos etapas y consiste en primer lugar en la hidrogenación -
20 de dicitolopentadieno a una mezcla de norbornano exotrimetilénico y endotrimetilénico, seguida de isomerización en ada mantano empleando cloruro aluminico y ácido clorhídrico.

En la primera etapa, se pone dicitolopentadieno co-
mercial bajo presión de hidrógeno de 5 a 100 atmósferas en
25 presencia de un catalizador de níquel sobre kieselgur que - contiene del 60 al 65% de níquel, durante 3 a 4 horas, a 80-150°C.

El espacio de tiempo de la reacción depende del sig-
tema refrigerante y del grado de agitación y específicamen-
30 te del tipo de equipo y temperatura del agua refrigerante.--

- 3 300773



Bajo condiciones normales, serán suficientes de 3 a 4 horas.

5 La cantidad de catalizador empleada es de 0,2 a 2,0 kg. por 100 kg. de dicitlopentadieno. El producto de la primera reacción es un líquido a una temperatura superior a unos 70°C. Este líquido debe filtrarse mientras está caliente para separar el catalizador empleado. El líquido comprende una mezcla de norbornano exotrimetilénico y endotrimetilénico.

10 La siguiente etapa se lleva a cabo inmediatamente sobre el norbornano exotrimetilénico y endotrimetilénico fundido o bien puede apartarse el norbornano trimetilénico para su enfriamiento y solidificación para su ulterior uso.

15 El norbornano trimetilénico fundido se agita con un 0,4 a 0,6 mol de Cl_3Al anhidro por mol de norbornano trimetilénico, mientras se mantiene el sistema saturado con ClH anhidro a razón de 0,1 mol de ClH por mol de norbornano trimetilénico. Se requiere una buena agitación para obtener una buena producción del material. Durante la reacción se mantiene una atmósfera de ClH anhidro sustancialmente a presión atmosférica. La temperatura se controla entre 90 y 120°C. y preferiblemente entre 95 y 115°C. La reacción se completa en una a 4 horas.

25 Subsiguientemente, se enfría la mezcla de reacción aproximadamente a 70°C. y se extracta con exano. Hemos observado que el exano es un disolvente muy selectivo para el adamantano y que dos o tres extracciones por cargas separan virtualmente todo el producto de la masa de reacción. Yo prefiero emplear un volumen de exano aproximadamente igual al del material inicial de norbornano trimetilénico. En una versión particularmente preferida de mi procedimiento las so

30

306773



5 luciones exánicas más diluídas de las últimas extracciones son recirculadas para extraer subsiguientes cargas y reducir así el grado de destilación requerido. Como variante, la extracción puede llevarse a cabo como operación continua a contracorriente.

10 El exano disuelve al adamantano, dejando alquitrán y materiales inorgánicos. Es importante destacar que no se emplea agua para disociar los complejos de cloruro aluminico o disolver sales en este procedimiento. El empleo de agua en esta capacidad desciende la producción, causando problemas de manipulación, siendo generalmente perjudicial para el procedimiento. El exano se destila de las soluciones y puede usarse de nuevo. La resultante suspensión es enfriada y filtrada y los cristales de adamantano se liberan por lavado de las impurezas inorgánicas complejadas y orgánicas con metanol. El resultante adamantano altamente puro se aísla en seco en una producción del 30 al 35%.

15 En su segunda operación, esta invención se relaciona con procedimientos de preparación de 1-aminoadamantano a partir de adamantano, y especialmente con un procedimiento perfeccionado de purificación de 1-aminoadamantano y de preparación de hidrocloreuro de 1-aminoadamantano.

20 El adamantano se reacciona con 2 a 3 moles de bromo líquido para formar 1-bromoadamantano. El exceso de bromo se destila luego y se disuelve el compuesto de bromo en 2 a 25 12 moles de acetonitrilo. Puede destilarse algún acetonitrilo para facilitar la separación del bromo residual. Luego se añaden gradualmente de 0,5 a 3,0 moles de SO_4H_2 concentrado durante un periodo de una hora aproximadamente, para efectuar la reacción de Ritter. El producto intermedio, disuelto 30



5

en acetonitrilo, se reacciona luego con un exceso de agua - para formar 1-acetamidoadamantano. Esta reacción puede llevarse a cabo añadiendo de 1 a 10 moles de agua a la solución nitrilo para precipitar el derivado acetamido. Como variante, la solución nitrilo puede anegarse con un gran exceso de agua, que oscile entre 10 y 500 moles por mol de compuesto acetamido. Este último se aísla luego por filtración. Puede secarse o dejarse en forma de pasta de filtro húmeda.

10

Seguidamente se convierte el acetamido adamantano en 1-aminoadamantano mediante hidrólisis alcalina. Hemos observado que se requieren unas temperaturas del orden de 160 a 220°C. para completar la hidrólisis en 4 a 16 horas. Pueden emplearse un mayor tiempo de reacción o una superior temperatura, pero con ello se consigue poco en el sentido de una producción perfeccionada.

15

En la mayoría de los casos, las condiciones de la hidrólisis requieren reaccionar bajo presión superatmosférica. Sin embargo, en un procedimiento perfeccionado se obtienen resultados satisfactorios a presión atmosférica empleando glicol dietilénico como disolvente de la hidrólisis. Se emplean aproximadamente 600 cm³ de disolvente consistente en agua más solubilizador por molécula-gramo de acetamidoadamantano. Se requiere por lo menos un mol de álcali para efectuar la hidrólisis, empleándose ordinariamente un exceso. Nosotros preferimos unos 3 moles de NaOH por mol. Al completarse la hidrólisis puede destilarse cualquier disolvente orgánico de baja ebullición, tal como metanol, empleado en la hidrólisis, para su desecho o nuevo uso.

20

25

30

Mediante codestilación de esta suspensión cruda de 1-aminoadamantano con agua, se obtiene 1-aminoadamantano --

300773



5 purificado. La amina libre se extrae del destilado con va--
por de agua refrigerado con un disolvente orgánico, de baja
ebullición e inmezclable con agua, siendo dicho disolvente -
inerte respecto al ácido clorhídrico y no reactivo con amina
se mezcla la resultante solución de 1-aminoadamantano con un
ligero exceso de la cantidad estequiométricamente equivalen-
te de cloruro de hidrógeno anhidro y se separa el hidrocloru
ro de 1-aminoadamantano formado del disolvente.

10 Hemos descubierto que el 1-aminoadamantano recién -
destilado con vapor de agua se solidifica con suficiente len-
titud por encima de 60°C. cuando se encuentra en contacto --
con agua para que pueda pasarse como corriente líquida de -
dos fases a través de condensadores y tubos ordinarios.

15 La destilación es un medio ampliamente empleado pa-
ra purificar los compuestos orgánicos susceptibles de manipu-
lación como líquidos por debajo de sus puntos de ebullición.
Sin embargo, algunos compuestos tales como el 1-aminoadaman-
tano, tienen una gama de temperaturas muy limitada entre su
punto de congelación y punto de ebullición o pasan directa--
20 mente del estado sólido al gaseoso sin licuarse, es decir se
subliman. La sublimación se emplea a veces para purificar -
productos químicos, pero requiere un equipo considerablemen-
te más complejo y por consiguiente es más costosa que la des-
tilación. Por esta razón, nuestro descubrimiento de un méto-
25 do de obtención de 1-aminoadamantano como líquido tiene una
significación de gran alcance al permitir la utilización de
un procedimiento sencillo pero altamente eficaz de destila--
ción con vapor de agua para purificación. Hemos observado -
que el 1-aminoadamantano, en contacto con agua por encima de
30 70°C. y preferiblemente de 80°C., forma un hidrato inestable

- 7 306773 - 4



5 que es líquido a la temperatura de operación. La composición del hidrato parece variar entre 0,5 y 1 mol aproximadamente de agua por mol de amina y entre dos y a veces tres moles de agua por mol de amina. Medido en tubos sellados que contengan mezclas conocidas de agua y 1-aminoadamantano, el verdadero punto de fusión oscila entre 86°C. aproximadamente, para las composiciones que contengan más de dos moles de agua por mol de amina, y 95-100°C. para un mol de agua por mol de amina. Cuando se halla presente menos de 0,5 mol de agua, -
10 el punto de fusión asciende rápidamente desde unos 150°C., - es decir, a 0,4 mol de agua por mol de amina, hasta más de - 200°C. en estado anhidro. El hidrato muestra tendencia a sobreenfriarse. En consecuencia, pueden subenfriarse mezclas recién condensadas y destiladas con vapor de agua de 1-amino
15 adamantano y agua a 60°C. aproximadamente, antes de que se solidifiquen. Es por consiguiente esencial, de acuerdo con -- nuestra invención, mantener las superficies de condensación por encima de 60°C. y preferiblemente de 80°C. mediante el - empleo de agua condensadora templada.

20 El hidrato de 1-aminoadamantano formado en el procedimiento anteriormente descrito, es un líquido básico incoloro que tiene un punto de fusión del orden de 70 a 150°C. Como se describe anteriormente, el grado de fusión depende de la cantidad de agua presente. Ordinariamente éste será
25 de 0,5 a 2,0 moles de agua por cada mol de 1-aminoadamantano.

30 Para reducir al mínimo las pérdidas de 1-aminoadamantano, los receptores pueden estar provistos de camisas de agua y ser enfriados. El 1-aminoadamantano sólido se recupera del destilado mediante extracción con un disolvente. Puede emplearse cualquier disolvente de baja ebullición e inmez

300773



5

clable con agua que no reaccione con la amina libre ni con el ClH. Pueden emplearse éteres, hidrocarburos alifáticos o aromáticos y una variedad de parafinas halogenadas. Típicos de estos son el éter dietílico, exano, benceno, cloruro de metileno, tetracloruro de carbono, cloroformo y similares. Se obtienen notables resultados empleando un exano disolvente o cloruro de metileno, particularmente este último.

10

Una o dos extracciones con un total de 5 a 10 kg. de disolvente por kg. de 1-aminoadamantano, recuperan eficazmente al 1-aminoadamantano del destilado con vapor de agua. Varias impurezas volátiles solubles en agua, arrastradas durante la destilación con vapor de agua, se dejan en el agua y se desechan.

15

La solución de amina puede secarse para eliminar vestigios de agua. Pueden emplearse agentes de secado químicos o destilación bien conocidos en el arte. Nosotros conseguimos los mejores resultados no secando el extracto, sino simplemente decantando toda fase acuosa libre arrastrada en la solución. Es preferible agregar de 5 a 10 kg. adicionales de disolvente por kg. de 1-aminoadamantano antes de convertir a hidrocloreuro, puesto que ello da una suspensión más móvil.

20

25

Luego se introduce a una temperatura que oscila entre 0 y 40°C. cloruro de hidrógeno anhidro estequiométricamente equivalente al 1-aminoadamantano presente, para formar la sal hidrocloreuro. Es importante que se añada un ligerísimo exceso de cloruro de hidrógeno para evitar el dejar cualquier amina libre en el producto. Es preferible del 1 al 2%. Un mayor exceso de ClH tiene por resultado unas pro

30

306773



ducciones reducidas.

Otra operación para preparar 1-aminoadamantano crudo, que puede purificarse como anteriormente se indica, constituye también un objeto de la presente invención.

5 Este nuevo y ventajoso método consiste en someter a aminolisis 1-bromoadamantano u otro adamantano con un "grupo restante" tal como halógeno, sulfato, fosfato, perclorato, -
10 el "grupo restante" es cloro, bromo, yodo, metanosulfoniloxilo, bencenosulfoniloxilo o p-toluenosulfoniloxilo.

La expresión "grupos restantes" se emplea aquí en -
el sentido definido en la página 261 de "Mechanism and Structure in Organic Chemistry" de Gould e incluye grupos tales -
15 como cloro, bromo, yodo, p-bromobencenosulfoniloxilo, p-toluenosulfoniloxi(tosiloxilo), metanosulfoniloxilo, butanosulfoniloxilo, bencenosulfoniloxilo, nitrato, perclorato, fosfato, sulfato y similares.

20 El nuevo procedimiento de esta invención consiste en someter a aminolisis en un reactor un adamantano del tipo antes mencionado que contenga un "grupo restante" en posición 1, deseablemente en presencia de un medio de reacción - que esté esencialmente libre de grupos hidroxilos.

25 Teóricamente, la reacción de aminolisis requiere un mol de amoníaco por mol de adamantano 1-sustituido. En la práctica, se emplean por lo menos dos moles de amoníaco por equivalente de grupo restante.

30 El procedimiento puede llevarse a cabo a presiones atmosférica, subatmosférica, o superatmosférica. Por conveniencia, generalmente se lleva a cabo en un reactor cerrado.

300773



5 Como el ritmo de la reacción se incrementa aumentando la --
temperatura, es conveniente cargar el reactor con una canti-
dad de amoníaco tal que a la temperatura de reacción la pre-
sión interna total sea del orden de 5 a 3000 atmósferas. El
curso de la reacción puede seguirse observando la caída de
presión a medida que se consume amoníaco. No es esencial -
seguir el cambio de presión de esta manera, sin embargo. El
completamiento de la reacción puede determinarse simplemen-
te examinando una porción de la mezcla de reacción. Gene--
ralmente, el procedimiento requiere de 15 minutos a 30 horas
10 dependiendo de las particulares condiciones de reacción.

La temperatura empleada para la reacción es de 80 a -
325°C. Sin embargo, como los mejores resultados desde el -
punto de vista de la producción de material y del ritmo de
15 la reacción se obtienen dentro del orden más restringido de
100 a 300°C., la aminolisis se lleva a cabo generalmente --
dentro de este orden.

La aminolisis puede realizarse en ausencia de un -
medio de reacción añadido. Es ordinariamente deseable ope-
20 rar bajo condiciones anhidras en presencia de un medio nor-
malmente líquido que no reaccione con los reactivos y los -
productos de la reacción. Tales medios son preferiblemente
compuestos no hidroxílicos. Un exceso de amoníaco constitu-
ye un buen medio. Ejemplos de otros medios adecuados son -
25 el eptano, cicloexano, tetrahidronaftaleno, éter dietílico,
tetrahidrofurano y similares.

La cantidad de medios de reacción empleada no es -
crítica y puede ser igual o exceder al peso de los reactivos
en muchas veces.

30 En una forma conveniente de realización de la amino



306773

5 lisis, se carga con el adamantano 1-sustituído un reactor a
presión que ha sido purgado de oxígeno mediante barrido con
nitrógeno y evacuación. El reactor cargado se coloca luego
en un mecanismo oscilante y se carga con amoníaco de manera
que a 80-325°C. la presión dentro del reactor sea de 5 a -
3.000 atmósferas. Después de completarse la reacción, que
ordinariamente requiere de 15 minutos a 30 horas, dependien
do del particular sustitutivo presente en el adamantano, se
deja enfriar la mezcla de reacción, se purga el exceso de -
10 amoníaco, se abre el reactor y finalmente se descarga. El
deseado 1-aminoadamantano se aísla convenientemente de la -
mezcla de reacción y se purifica como anteriormente se indi
ca.

15 Los siguientes ejemplos pueden ilustrar esta inven
ción.

EJEMPLO 1

A. Hidrogenación de dicitlopentadieno.

20 Se carga un recipiente de hidrogenación a presión
de 100 galones (387,5 litros) de capacidad con 450 libras -
(204,12 kgs.) de dicitlopentadieno y 2 libras (0,91 kgs.) -
de catalizador Girdler nº 49 (60-65% de níquel sobre kiesel
gur). Se burbujea hidrógeno a través del fondo del reactor
hasta que la presión es de 1000 libras ppc (70,30 kgs./cm²)
mientras se aplica calor mediante un serpentín interno. Al
25 alcanzar la temperatura los 60°C., se inicia la refrigera-
ción y se deja ascender la temperatura a 115°C. Se mantie-
ne una presión de hidrógeno de 900 a 1000 libras por pulga-
da cuadrada (63,27 a 70,30 kgs./cm²) durante hora y media, -
mientras se disipa el calor de la reacción a 110-120°C. me-
30 diante circulación de agua a través del serpentín. Final--



306773

mente, se mantiene el sistema durante una hora a 100°C. -
mientras se incrementa la presión de hidrógeno a 1500 lpc.
(105,46 kgs./cm²).

5

Luego se enfría el producto hidrogenado a 90°C. y
se filtra para separar el catalizador usado. El peso de di-
ciclopentadieno hidrogenado es de 419 libras (190,06 kgs.).
Unas exploraciones infrarrojas y ultravioletas no muestran
evidencia alguna de olefina residual.

10

B. Isomerización de diciticlopentadieno hidrogenado
para dar adamantano.

15

Se carga un recipiente agitado de 50 galones --
(189,27 litros) de capacidad y provisto de un condensador -
de reflujo y una camisa, con 158 libras (71,67 kgs.) de di-
ciclopentadieno hidrogenado a una temperatura de 95°C. Lue-
go se añaden 78 libras (35,38 kgs.) de cloruro aluminico an-
hidro. Se introduce una corriente de cloruro de hidrógeno
anhidro por debajo de la superficie líquida a razón de 3 li-
bras (1,36 kgs.) por hora. Se inicia la agitación y se ca-
lienta el sistema a una temperatura de 107°C. Luego se apli-
ca refrigeración y se mantiene la temperatura de la reacción
a 110-112°C. durante 3 horas.

20

25

El cloruro de hidrógeno introducido se corta luego
y se enfría el sistema a 75°C. Luego se cargan 138 libras
(62,60 kgs.) de exano normal en el recipiente y se calienta
el sistema a reflujo a una temperatura de 76-77°C. Se man-
tiene en reflujo el sistema durante 10 minutos. Luego se -
interrumpe la agitación y se deja reposar el sistema duran-
te 15 minutos, tras lo cual se separa en dos fases.

30

La capa superior es transferida a un recipiente de
100 galones (378,5 litros) agitado y provisto de un conden-

306773



5

sador de salida total. El recipiente de 50 galones (189,27 litros) que contiene a la capa inferior se carga con 83 libras (37,65 kgs.) de exano normal. Se agita el sistema y se calienta de nuevo a reflujo a una temperatura de 67 a 68°C. Después de agitar a reflujo durante 10 minutos, se interrumpe la agitación y se deja sedimentar el sistema de 2 fases durante 15 minutos. La capa superior se transfiere al recipiente de 100 galones (378,5 litros) anteriormente usado.

10

Los extractos exánicos sucesivamente cargados en el recipiente de 100 galones (378,5 litros) se agitan y calientan para destilar prácticamente todo el disolvente exánico. Luego se enfría el sistema a 22°C. y se filtra. Los sólidos son suspendidos con 33 libras (14,97 kgs.) de metanol y filtrados. La masa del filtro se lava con 33 libras (14,97 kgs.) de metanol y se seca. El peso del adamantano obtenido es de 49,9 libras (22,63 kgs.). Mediante cromatografía en fase vapor, se observa que el producto es adamantano de una pureza del 99%. En un tubo capilar sellado, su punto de fusión es de 260°C.

15

20

EJEMPLO 2

Bromoadamantano a partir de adamantano.

25

Se provee un recipiente de 50 galones (189,27 litros) agitado de un condensador adecuado para refluir o para salidas. Se cargan 500 libras (226,80 kgs.) de bromo y se ajusta la temperatura de este último a 27°C. Luego se añaden por porciones 151 libras (68,49 kgs.) de adamantano durante un periodo de 5 horas, manteniendo la temperatura a 27-28°C. durante toda la adición. El condensador se fija para un reflujo total y se calienta gradualmente la carga a

30

306773 4 P. 10



temperatura de reflujo de 79°C., a la que se mantiene duran-
te 2 horas. Luego se fija el condensador para una salida to-
tal y se destilan 162 libras (73,48 kgs.) de bromo, alcanzan-
do la temperatura de la reacción 105°C. Se enfría el siste-
5 ma a temperatura ambiente y se reduce y mantiene la presión a
180 mm. de mercurio mientras se eleva gradualmente la tempe-
ratura a 101°C. De esta manera se destilan 90 libras (40,82
kgs.) más de bromo. Luego se enfría el sistema a 40°C. y se
añaden 65 libras (29,48 kgs.) de acetonitrilo. Se ajusta la
10 presión a 230 mm. de mercurio y se aplica calor. Se retira
destilado después de que la temperatura alcanza 45°C. Se --
añade acetonitrilo fresco al sistema a un ritmo igual al del
destilado que sale. El acetonitrilo introducido de esta ma-
nera asciende a 198 libras (89,81 kgs.). El destilado obte-
15 nido pesa 200 libras (90, 72 kgs.). Se incrementa la presión
al valor atmosférico y se añaden 65 libras (29,48 kgs.) de -
acetonitrilo fresco. La suspensión obtenida de esta manera
pesa 405 libras (183,70 kgs.) y contiene 235 libras (106,59
kgs.) de 1-bromoadamantano.

20

EJEMPLO 3

Acetamidoadamantano a partir de 1-bromoadamantano.

Se carga un recipiente de 50 galones (189,27 litros)
agitado con 160 libras (72,57 kgs.) de una suspensión de 1-
bromoadamantano en acetonitrilo que contiene 2,10 libras
25 (0,95 kgs.) de acetonitrilo por libra de 1-bromoadamantano.
Se calienta la carga a 62°C. y se introduce ácido sulfúrico
concentrado a razón de 1,50 libras (0,68 kgs.) por minuto.--
Se requiere un enfriamiento para mantener una temperatura de
reacción de 62 a 64°C. Después de introducirse 44 libras --
30 (19,96 kgs.) de ácido, aumenta rápidamente la formación de -



300773

5 calor, requiriendo la momentánea interrupción de la corriente de ácido y la aplicación plena de agua refrigerante. La adición de ácido se continúa hasta introducirse un total de 75 libras (34,02 kgs.) del mismo. Al cabo de un periodo de retención de 90 minutos a 64°C., se introduce lentamente la masa de reacción en 250 galones (946,27 litros) de agua en un recipiente bien agitado. La operación de anegación requiere 30 minutos.

10 Luego se agita la suspensión acuosa durante una hora y se filtra. Los sólidos obtenidos son lavados con agua y la masa húmeda se divide en dos porciones iguales. Una porción se seca bajo vacío a 50°C. El peso de 1-acetamidoadamantano obtenido es de 20,7 libras (9,38 kgs.). La segunda porción se mantiene húmeda con un contenido de agua del 15 55%.

EJEMPLO 4

(a) Hidrólisis de 1-acetamidoadamantano.

20 Se carga un recipiente de 50 galones (189,27 litros) agitado con 159 libras (72,12 kgs.) de glicol dietilénico, 31,4 libras (14,24 kgs.) de hidróxido sódico anhidro y 51,1 libras (23,17 kgs.) de 1-acetamidoadamantano seco. Se agita la mezcla y se calienta a 170°C., manteniéndose luego a esta temperatura durante 6 horas. Se enfría la carga a 95°C. y se añaden 30 galones (113,56 litros) de agua. La suspensión 25 así obtenida contiene 39,8 libras (18,05 kgs.) de 1-aminoadamantano.

30 Se carga en un recipiente de destilado de 50 galones (189,27 litros) una porción de este licor de hidrólisis que pesa 260 libras (117,93 kgs.) y contiene 21,5 libras (9,75 kgs.) de 1-aminoadamantano. El material se agita y calienta

300773

4 Dic



5 a 85°C. Luego se introduce vapor de agua abierto por debajo de la superficie líquida. Después de que la temperatura alcanza 102°C., destila una mezcla de 2 fases de hidrato de 1-aminoadamantano y agua. Esta mezcla se condensa en un condensador provisto de camisa y suministrado con agua refrigerante templada a 55°C. y se opera a un ritmo que mantenga al condensado líquido de 2 fases entre 60 y 90°C. El hidrato de 1-aminoadamantano puede recuperarse en este punto mediante decantación de la capa superior. Después de unas 3 horas, 10 el destilado se torna esencialmente claro, indicando que se ha destilado todo el 1-aminoadamantano. El contenido del receptor de destilado se enfría a 35°C.

15 Seguidamente se añaden 50 libras (22,68 kgs.) de cloruro de metileno, se agita durante 5 minutos y se dejan separarse las dos fases líquidas durante 20 minutos. Se retira la fase inferior, consistente en cloruro de metileno y 1-aminoadamantano disuelto. La extracción de la amina se repite dos veces más, usando 36 libras (16,33 kgs.) de cloruro de metileno en cada una de ellas. Los tres extractos de cloruro de metileno son mezclados, mostrando el análisis que las 20 134 libras (60,78 kgs.) de solución contienen 19,5 libras (8,84 kgs.) de 1-aminoadamantano.

(b) Hidrólisis de 1-acetamidoadamantano.

25 Se carga un recipiente de 50 galones (189,27 litros) agitado y a presión con 129 libras (58,51 kgs.) de metanol, 55 libras (24,95 kgs.) de agua, 62,8 libras (28,48 kgs.) de solución acuosa de hidróxido sódico al 50% y 51,1 libras (23,17 kgs.) de 1-acetamidoadamantano seco. Se inicia la 30 agitación y se aplica exteriormente calor hasta que el sistema alcanza una temperatura de 170°C. y una presión absoluta -

300773



de 220 libras por pulgada cuadrada (15,46 kgs./cm²). El sistema se mantiene a 170°C. durante 20 horas y luego se enfría a 25°C. La suspensión obtenida contiene 39 libras (17,69 kgs) de 1-aminoadamantano. Se diluye una porción de 298 libras -
5 (135,17 kgs.) del producto de la hidrólisis con 250 libras - (113,40 kgs.) de agua y se calienta a 95°C. durante un periodo de una hora, mientras se recogen en el receptor 172 libras (78,02 kgs.) de destilado. Este, que contiene un 75% de metanol, se conserva para su recirculación. Luego se lleva a cabo una destilación con vapor de agua y extracción como en el apartado (a) de este ejemplo, para recuperar 128 libras (58,06 kgs.) de solución de cloruro de metileno que contiene 18,8 libras (8,52 kgs.) de aminoadamantano.

(c) Hidrólisis de 1-acetamidoadamantano.

15 Se carga un recipiente de 50 galones (189,27 litros) agitado y a presión con 110 libras (49,90 kgs.) de glicol etilénico, 84 libras (38,10 kgs.) de agua, 12,7 libras (5,75 kgs.) de hidróxido sódico anhidro y 46,0 libras (20,87 kgs.) de masa de filtro húmeda de 1-acetamidoadamantano que contiene un 55% de agua. Se agita el sistema y se calienta a 170°C. a una presión autógena de 125 libras por pulgada cuadrada (8,78 kgs./cm²). El sistema se mantiene a 170°C. durante 16 horas. Luego se enfría la masa de reacción a 25°C., se aligera la presión al valor atmosférico y se añaden 20 galones
20 (75,70 litros) de agua. El sistema así formado contiene 16,0 libras (7,26 kgs.) de 1-aminoadamantano. El producto es destilado con vapor de agua y el destilado es extracto como en el apartado (a) de este ejemplo, para recuperar 98 libras --
25 (44,45 kgs.) de solución de cloruro de metileno que contiene 14,5 libras (6,57 kgs.) de 1-aminoadamantano.
30



EJEMPLO 5

Hidrocloruro de aminoadamantano a partir de 1-aminoadamantano.

5 Se carga el extracto de cloruro de metileno del --
apartado (a) del ejemplo 4 en un recipiente de 50 galones -
(189,27 litros) agitado. Se añaden 250 libras (113,40 kgs.)
más de cloruro de metileno. Se agita la solución diluida y
se mantiene a 11°C. mientras se introduce cloruro de hidró-
10 geno anhidro por debajo de la superficie líquida a razón de
de 4,73 libras (2,145 kgs.) de ClH anhidro. La resultante
suspensión se enfría a 2°C. y se filtra. La masa del fil--
tro es lavada tres veces con 25 libras (11,34 kgs.) de clo-
ruro de metileno y se seca bajo vacío a 50°C. El peso de -
15 hidrocloruro de 1-aminoadamantano seco obtenido es de 22,0
libras (9,98 kgs.).

EJEMPLO 6

Preparación de hidrato de 1-aminoadamantano.

20 Se mezclan 5 gramos de 1-aminoadamantano cristalino
y 12 gramos de agua en un tubo de ensayo y se calientan en
un baño de agua a 85°C. El 1-aminoadamantano se funde y for-
ma el hidrato de amina que flota en el agua. Se retira una
muestra de esta capa superior por medio de una pipeta calen-
tada y se deja solidificar. Esta muestra se analiza para -
25 determinar el contenido de agua y resulta contener un 20% -
en peso, equivalente a 2 moles aproximadamente de agua por
mol de amina. Este producto es un material cristalino inco-
loro que funde a 93°C. y torna azul el papel tornasol.

EJEMPLO 7

30 Se calienta con agitación una mezcla de 10 gramos

- 19
300773



de 1-bromoadamantano y 13 gramos de amoníaco anhidro en un reactor de acero inoxidable sellado a 200°C., durante 6 horas, enfriándose luego a la temperatura ambiente. Después de que se deja evaporar el exceso de amoníaco, se disuelve la mezcla del producto en 200 ml. de ácido clorhídrico 1N, se extracta la solución con éter y se desecha el extracto. Se alcaliniza la solución mediante adición de 200 ml. de hidróxido sódico acuoso al 50%, se extracta la mezcla con éter etílico y se seca el extracto etéreo sobre carbonato potásico anhidro y se evapora, para dar 4,1 gramo de 1-aminoadamantano. El producto se identifica mediante comparación de su espectro de absorción infrarroja con el de una muestra auténtica.

- REIVINDICACIONES -

1. Procedimiento de preparación de 1-aminoadamantano, que comprende la isomerización de norbornano trimetilénico con Cl_3Al y ClH manteniendo las condiciones del procedimiento a presión atmosférica y a 90-120°C. durante 1 a 4 horas mientras se agita norbornano trimetilénico con 0,1 a 0,3 mol de ácido clorhídrico y 0,4 a 0,6 mol de cloruro aluminico por mol de norbornano trimetilénico.

2a.) Bromación de dicho adamantano.

2b.) Sujeción de este 1-bromoadamantano a la reacción de Ritter con acetonitrilo y ácido sulfúrico.

2c.) Hidrolización de este producto o, como variante,

2aa.) Preparación de un adamantano 1-sustituído con un "grupo restante" en dicha posición 1.

2bb.) Calentamiento bajo presión de este adamantano 1-sustituído, en el que el sustitutivo en la posición 1 es -



306773

un grupo restante, con amoníaco, al nivel de 80 a 325°C.

5

3.) Purificación de dicho 1-aminoadamantano, que comprende: A) La codestilación de una suspensión acuosa de 1-aminoadamantano crudo con agua; B) Condensación de los vapores producidos en la operación A; C) Mantenimiento del resultante condensado a 60°C.-120°C. hasta que haya salido del condensador; y D) Separación del producto purificado.

10

4.) Eventualmente, la preparación de hidrocioruro de 1-aminoadamantano, que comprende: A) La codestilación de una suspensión acuosa de 1-aminoadamantano crudo con agua; B) La extracción de la amina libre del destilado con vapor de agua refrigerado, con un disolvente orgánico, de baja ebullición e inmezclable con agua, siendo dicho disolvente inerte respecto al ácido clorhídrico y no reactivo con amina; C) La mezcla de la resultante solución de 1-aminoadamantano con un ligero exceso de la cantidad estequiométricamente equivalente de cloruro de hidrógeno anhidro; y D) La separación del hidrocioruro de 1-aminoadamantano formado del disolvente.

15

20

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
" PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 1-AMINOADAMANTANO "

25

Todo tal y conforme se describe y reivindica en la presente Memoria descriptiva que consta de veinte páginas mecanografiadas.

30

Madrid, 4 de diciembre 1964

ALFONSO UNGRIA

P.P.