

317077



317077

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED

RESIDENCIA: Beecham House, Great West Road,

Brentford, Middlesex, Inglaterra.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE AMINAS ACETILENICAS"

Prioridad: Patente británica n.º 36205 del 3.9.64

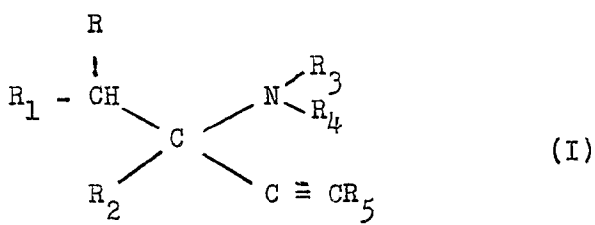


317077

1 Este invento se refiere a aminas acetilénicas que  
presentan actividad hipotensora.

El presente invento proporciona aminas acetilénicas  
de fórmula:

5

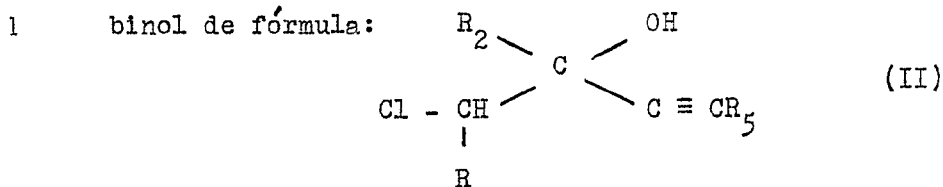


10 y sales de adición con ácidos y sales de amonio cuaternarias  
de las mismas, no tóxicas, donde R es un átomo de hidrógeno  
o un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono,  
R<sub>1</sub> es un grupo hidroxilo, alcoxilo, aciloxilo, carbamoiloxi-  
lo, ariloxilo o aralcoxilo o un átomo de halógeno, R<sub>2</sub> es un  
15 grupo alquilo, arilo ó aralquilo, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son iguales o di-  
ferentes y cada uno de ellos es un átomo de hidrógeno o un  
grupo alquilo, hidroxi-alquilo ó aralquilo, o bien R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> uni-  
dos forman con el átomo N al que están enlazados un anillo -  
heterocíclico de 5 ó 6 miembros, y R<sub>5</sub> es un átomo de hidróge-  
no, un grupo alquilo o arilo o un grupo ciclopentilo o ciclo-  
20 hexilo.

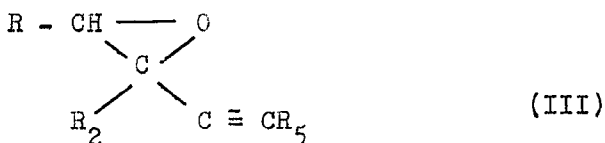
Dado que los compuestos de la presente invención  
25 continen centros asimétricos, pueden existir en varias for-  
mas ópticamente activas y el presente invento se extiende a  
estas formas ópticamente activas, así como a las correspon-  
dientes mezclas racémicas.

La invención también proporciona un procedimiento  
de preparación de compuestos de fórmula (I) y sales de adi-  
ción con ácidos y sales de amonio cuaternarias de los mismos,  
cuyo procedimiento consiste en calentar amoniaco o una amina  
de fórmula R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>NH, en presencia de un metal con un clorocar-  
30

317077



5 ó bien con un epóxido de fórmula:



10 para dar un producto en el que  $R_1$  es un grupo hidroxilo y, si se desea, esterificando, eterificando o halogenando este grupo, y cuando  $R_3$  y/o  $R_4$  son átomos de hidrógeno, si se desea, alquilando, hidroxialquilando o aralquilando, y cuando  $R_3$  es un grupo t-butilo, si se desea, pirolizando y/o formando una sal de adición con ácidos o una sal de amonio cuaternaria del mismo.

15

Preferiblemente, los metales utilizados en la reacción entre el clorocarbinol (II) y el amoniaco o una amina  $R_3R_4NH$  son cobre, plata, hierro y níquel, y la reacción se lleva a cabo calentando las sustancias reaccionantes en un disolvente inerte. Si es necesario, la reacción se lleva a cabo a presión más elevada cuando se trata de sustancias reaccionantes muy volátiles.

20

Preferiblemente, cuando se calienta un epóxido (III) con  $R_3R_4NH$  se encuentra presente una sal de adición de ácido de la misma. La reacción se realiza adecuadamente en un disolvente inerte a  $50^\circ - 60^\circ C$ .

25

Algunos de los epóxidos (III) son también compuestos nuevos y se obtienen tratando un clorocarbinol (II) con un hidróxido de metal alcalino en un disolvente etéreo.

30 Las aminas (I) pueden recuperarse directamente de las



1 mezclas de reacción o pueden convertirse en sales de adición  
de ácido o sales de amonio cuaternarias, recuperándose éstas.

Los productos obtenidos por el procedimiento de la  
invención contienen un grupo hidroxilo (es decir,  $R_1$  es OH)  
5 y pueden ser esterificados, eterificados, y/o halogenados por  
los métodos usuales, bien conocidos en química orgánica.

Según los sustituyentes presentes en los compuestos  
de partida, los productos pueden ser sometidos a varias re-  
acciones modificadoras. Por ejemplo, al preparar un producto  
10 en el que  $R_3 = R_4 = C_2H_5$ , aumentan los rendimientos utili-  
zando etilamina en la reacción inicial para dar un producto  
en el que  $R_3 = C_2H_5$  y  $R_4 = H$  y después etilando con yoduro  
de etilo en presencia de carbonato potásico, en lugar de uti-  
lizar dietilamina en la reacción inicial. Mediante éste y -  
15 otros procedimientos similares bien conocidos pueden obtener  
se otras aminas.

Cuando  $R_3$  en el producto es t-butilo, este grupo -  
puede ser eliminado por pirolisis para dar el compuesto en el  
que  $R_3 = H$ . Al preparar los compuestos de la invención en -  
20 los que  $R_3 = R_4 = H$  por reacción con amoníaco, se ha encon-  
trado que los rendimientos son algo bajos. Por lo tanto, el  
camino a través del t-butil derivado puede conducir a tales  
compuestos con mejor rendimiento.

Los compuestos del presente invento pueden ser em-  
25 pleados mezclándolos con vehículos farmacéuticos adecuados  
en diversas unidades de dosificación medicinales.

Por lo tanto, el presente invento incluye también  
una composición que comprende un vehículo farmacéutico y un  
compuesto de fórmula (I).

30 Los siguientes ejemplos ilustran la invención.



1

EJEMPLO 1

3-etilamino-3-hidroxi-metilpent-1-ino

Se calientan a 60°C durante 24 horas, en una vasija de presión de borosilicato -vidrio, 3-clorometilpent-1-ino -3-ol (20 g) etilamina (48 ml), éter de petróleo (p.e. 60-80°C)(30 ml) y rejilla de hierro de 50 mallas (105 g, previamente atacada con ácido sulfúrico diluido). Se añaden éter y agua a la mezcla de reacción y se separan las capas etérea y acuosa. Después de añadir solución acuosa al 40% de hidróxido sódico (20 ml), se extrae la capa acuosa con éter y las soluciones etéreas combinadas se secan (MgSO<sub>4</sub>). Por eliminación del disolvente se obtiene un sólido de color castaño (20,19 g), p.f. 64-66°C, que con cloruro de hidrógeno en solución etérea da hidrocloruro de 3-etilamino-3-hidroxi-metilpent-1-ino (18,5 g, 69%), p.f. 183°C, cristalizado en forma de cristales incoloros en etanol -acetona. (Encontrado: C, 53,8, H, 9,1; Cl, 19,9; N, 7,85. C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>ClNO requiere: C, 54,1; H, 9,0; Cl, 20,0; N, 7,9%).

15

La base libre, liberada a partir del hidrocloruro puro, tiene un p.f. de 68-68,5°C (Encontrado, C, 67,8; H, 11,0; N, 9,6. C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N requiere: C, 68,1; H, 10,6; N, 9,9%).

20

EJEMPLOS 2 - 17

Siguiendo el método descrito en el ejemplo 1, la reacción de un clorocarbono adecuado con una amina apropiada R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>NH, en presencia de hierro, da compuestos de fórmula CH<sub>2</sub>OH. CR<sub>2</sub>(NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>).C≡CH como se indica en la Tabla I; en algunos casos, cuando se emplea una amina R<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, el producto es N-alquilado.

25

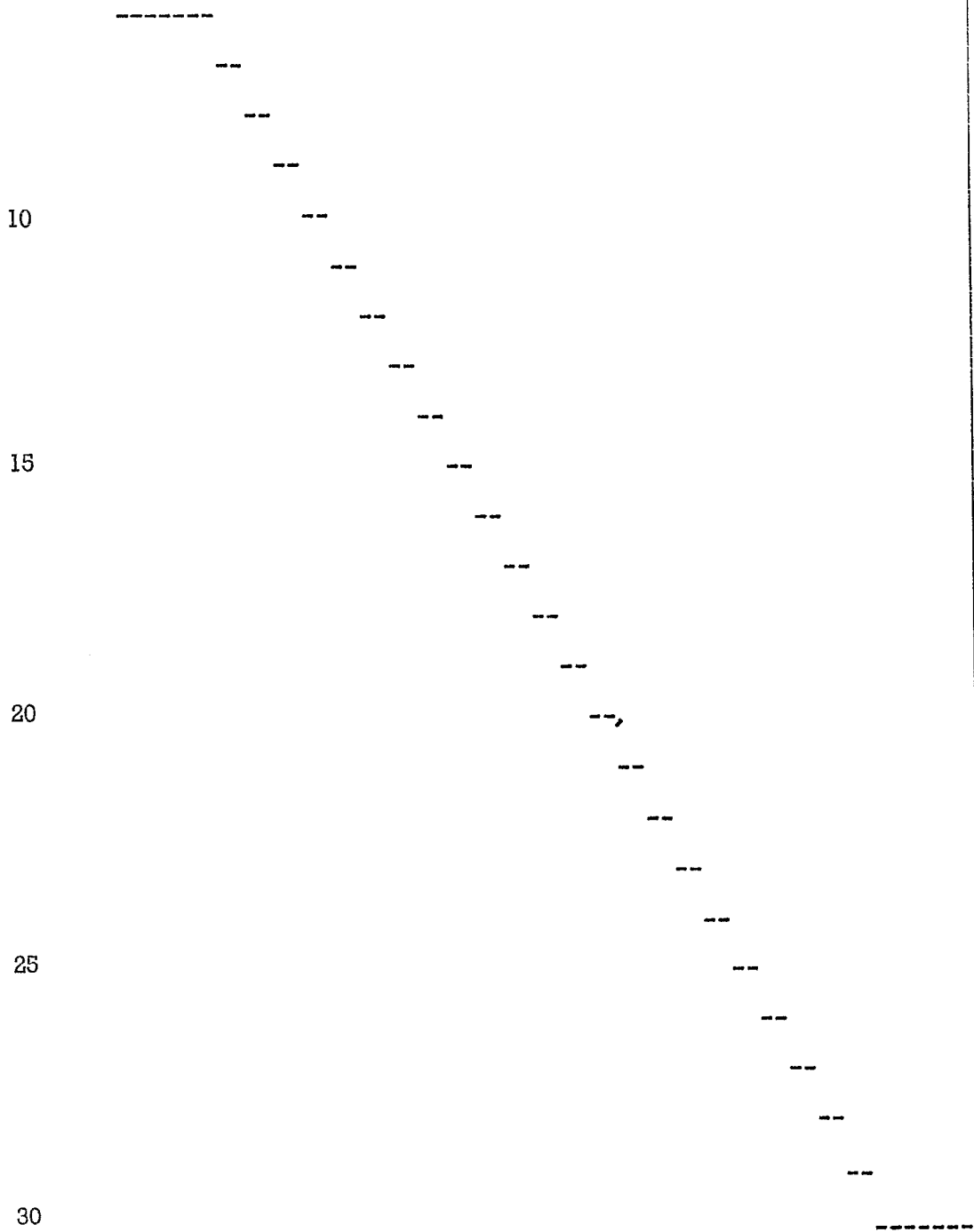
El 4-cloro-3-fenilbut-1-ino-3-ol requerido para los ejemplos 11 a 15 se prepara a partir de bromuro de etilnag

30

317077



1 nesio y  $\alpha$ -cloroacetofenona en la forma conocida. Los rendi  
mientos del ejemplo 15 y los que se encuentran entre parén-  
tesis en el ejemplo 8 se obtienen con un catalizador de co-  
bre. Las bases libres de los ejemplos 5 y 8 son aceites con  
5  $n_D^{20}$  1,4600 y 1,4642 respectivamente.



317077

- 7 -

- 7 Bis -



1	Ejemplo no	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Sal	p.f. °C	Rendimiento %	Analysis
2	Et	Me	H	HCl	180	52	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> ClNO Encontrado: C=51,2; H=8,2; Cl=21,7; N=8,7% Teórico: C=51,4; H=8,6; Cl=21,7; N=8,6%	
5	Et	Me	H	-	48-49	-	C <sub>7</sub> H <sub>13</sub> NO Encontrado: C=66,35; H=10,3; N=10,8% Teórico: C=66,1; H=10,2; N=11,0%	
3	Et	nPr	H	HCl	176-176,5	24	C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> ClNO Encontrado: C=56,4; H=9,6; Cl=18,4; N=7,4% Teórico: C=56,4; H=9,4; Cl=18,5; N=7,3%	
10	Et	nPr	H	-	60-60,5	-	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> NO Encontrado: C=69,9; H=10,9; N=9,1% Teórico: C=69,7; H=11,0; N=9,0%	
4	Et	iPr	H	HCl	193-194	47	C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> ClNO Encontrado: C=56,7; H=9,65; Cl=18,6; N=7,0% Teórico: C=56,4; H=9,4; Cl=18,5; N=7,3%	
15	Et	iPr	H	-	50,5-51	-	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> NO Encontrado: C=69,4; H=11,2; N=8,9% Teórico: C=69,7; H=11,0; N=9,0%	
5	Et	tFu	H	HCl	184-185 desp.	34	C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> ClNO Encontrado: C=58,4; H=9,7; Cl=17,5; N=6,9% Teórico: C=58,4; H=9,7; Cl=17,3; N=6,8%	
20	Et	tEu	H	-	aceite	-	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> NO Encontrado: C=70,6; H=11,3; N=7,9% Teórico: C=71,0; H=11,25; N=8,3%	
6	Et	Me	Me	HCl	139-139,5	20	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> ClNO Encontrado: C=54,4; H=9,1; Cl=20,1; N=8,2% Teórico: C=54,1; H=9,0; Cl=20,0; N=7,9%	
25	Et	Me	Me	-	77-77,5	-	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> NO Encontrado: C=67,9; H=10,7; N=10,0% Teórico: C=68,1; H=10,6; N=9,9%	

317077

- 7 -

	Ejemplo nº	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Sal	p.f. °C	Rendimiento %
1	2	Et	Me	H	HCl	180	52
5		Et	Me	H	-	48-49	-
	3	Et	nPr	H	HCl	176-176,5	24
10		Et	nPr	H	-	60-60,5	-
	4	Et	iPr	H	HCl	193-194	47
15		Et	iPr	H	-	50,5-51	-
	5	Et	tBu	H	HCl	184-185 desp.	34
20		Et	tBu	H	-	aceite	-
	6	Et	Me	Me	HCl	139-139,5	20
25		Et	Me	Me	-	77-77,5	-

30



°C	Rendimiento %	Analisis
0	52	$C_7H_{14}ClNO$ Encontrado: C=51,2; H=8,2; Cl=21,7; N=8,7% Teórico: C=51,4; H=8,6; Cl=21,7; N=8,6%
49	-	$C_7H_{13}NO$ Encontrado: C=66,35; H=10,3; N=10,8% Teórico: C=66,1; H=10,2; N=11,0%
76,5	24	$C_9H_{18}ClNO$ Encontrado: C=56,4; H=9,6; Cl=18,4; N=7,4% Teórico: C=56,4; H=9,4; Cl=18,5; N=7,3%
105	-	$C_9H_{17}NO$ Encontrado: C=69,9; H=10,9; N=9,1% Teórico: C=69,7; H=11,0; N=9,0%
194	47	$C_9H_{18}ClNO$ Encontrado: C=56,7; H=9,65; Cl=18,6; N=7,0% Teórico: C=56,4; H=9,4; Cl=18,5; N=7,3%
-5'	-	$C_9H_{17}NO$ Encontrado: C=69,4; H=11,2; N=8,9% Teórico: C=69,7; H=11,0; N=9,0%
185 desp.	34	$C_{10}H_{20}ClNO$ Encontrado: C=58,4; H=9,7; Cl=17,5; N=6,9% Teórico: C=58,4; H=9,7; Cl=17,3; N=6,8%
site	-	$C_{10}H_{19}NO$ Encontrado: C=70,6; H=11,3; N=7,9% Teórico: C=71,0; H=11,25; N=8,3%
139,5	20	$C_8H_{16}ClNO$ Encontrado: C=54,4; H=9,1; Cl=20,1; N=8,2% Teórico: C=54,1; H=9,0; Cl=20,0; N=7,9%
-77,5	-	$C_8H_{15}NO$ Encontrado: C=67,9; H=10,7; N=10,0% Teórico: C=68,1; H=10,6; N=9,9%



- 8 -  
- 8Bis -

317077.

Ejemplo nº      R<sub>2</sub>      R<sub>3</sub>      R<sub>4</sub>      Sal      p.f.ºc      Rendimiento %      Análisis

7	Et	Et	Et	HCl	128-129	5	C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> ClNO Encontrado: C=58,3; H=9,7; Cl=17,3; N=6,6% Teórico: C=58,4; H=9,7; Cl=17,3; N=6,8%
	Et	Et	Et	-	aceite	-	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> NO Encontrado: C=70,5; H=11,5; N=8,1% Teórico: C=71,0; H=11,25; N=8,3%
8	Me	Et	H	HCl	146,5-148	33(5L)	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> ClNO Encontrado: C=51,1; H=8,6; Cl=21,6; N=8,8% Teórico: C=51,4; H=8,6; Cl=21,7; N=8,6%
	Me	Et	H	-	72,5-73	-	C <sub>7</sub> H <sub>13</sub> NO Encontrado: C=65,9; H=10,5; N=10,95% Teórico: C=66,2; H=10,2; N=11,0%
9	Me	nBu	H	HCl	145,5-146,5	40	C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> ClNO Encontrado: C=56,5; H=9,5; Cl=18,6; N=7,0% Teórico: C=56,4; H=9,4; Cl=18,5; N=7,3%
	Me	nBu	H	-	55,5-56,5	-	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> NO Encontrado: C=69,5; H=11,3; N=9,1% Teórico: C=69,7; H=11,0; N=9,0%
10	Me	tBu	H	HCl	191-192 desc.	33	C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> ClNO Encontrado: C=56,5; H=9,2; Cl=18,4; N=7,0% Teórico: C=56,4; H=9,4; Cl=18,5; N=7,3%
	Me	tBu	H	-	31-32,5	-	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> NO Encontrado: C=69,65; H=11,1; N=9,2% Teórico: C=69,7; H=11,0; N=9,0%
11	Pen	Et	H	HCl	168-169	-	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> ClNO Encontrado: C=63,75; H=7,1; Cl=15,5; N=6,35% Teórico: C=63,2; H=7,1; Cl=15,7; N=6,2%
	Pen	Et	H	-	65-65,5	35	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO Encontrado: C=75,8; H=8,2; N=7,2% Teórico: C=76,2; H=7,9; N=7,4%
12	Pen	nPr	H	-	54	50	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO Encontrado: C=76,5; H=8,5; N=6,8% Teórico: C=76,8; H=8,4; N=6,9%

1      5      10      15      20      25      30



7.

- 8 -

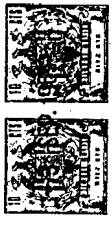
- 872 -



Rendimiento %		Análisis
5		$C_{10}H_{20}ClNO$ Encontrado: C=58,3; H=9,7; Cl=17,3; N=6,6% Teórico: C=58,4; H=9,7; Cl=17,3; N=6,8%
-		$C_{10}H_{19}NO$ Encontrado: C=70,5; H=11,5; N=8,1% Teórico: C=71,0; H=11,25; N=8,3%
48	33(51)	$C_{11}H_{14}ClNO$ Encontrado: C=51,1; H=8,6; Cl=21,6; N=8,8% Teórico: C=51,4; H=8,6; Cl=21,7; N=8,6%
3	-	$C_{7}H_{13}NO$ Encontrado: C=65,9; H=10,5; N=10,95% Teórico: C=66,2; H=10,2; N=11,0%
6,5	40	$C_{9}H_{18}ClNO$ Encontrado: C=56,5; H=9,5; Cl=18,6; N=7,0% Teórico: C=56,4; H=9,4; Cl=18,5; N=7,3%
,5	-	$C_{9}H_{17}NO$ Encontrado: C=69,5; H=11,3; N=9,1% Teórico: C=69,7; H=11,0; N=9,0%
desc.	33	$C_{9}H_{18}ClNO$ Encontrado: C=56,5; H=9,2; Cl=18,4; N=7,0% Teórico: C=56,4; H=9,4; Cl=18,5; N=7,3%
5	-	$C_{9}H_{17}NO$ Encontrado: C=69,65; H=11,1; N=9,2% Teórico: C=69,7; H=11,0; N=9,0%
9	-	$C_{12}H_{16}ClNO$ Encontrado: C=63,75; H=7,1; Cl=15,5; N=6,35% Teórico: C=63,9; H=7,1; Cl=15,7; N=6,2%
5	35	$C_{12}H_{15}NO$ Encontrado: C=75,8; H=8,2; N=7,2% Teórico: C=76,2; H=7,9; N=7,4%
	50	$C_{13}H_{17}NO$ Encontrado: C=76,5; H=8,5; N=6,8% Teórico: C=76,8; H=8,4; N=6,9%

317077

- 785 -



Análisis

Rendimiento %

P.f.ºC

Sal

R<sub>4</sub>

R<sub>3</sub>

R<sub>2</sub>

Ejemplo nº

Ejemplo nº	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Sal	P.f.ºC	Rendimiento %	Análisis
13	Fen	nBu	H	-	42-43	45	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO Encontrado: C=77,8; H=8,8; N=6,2% Teórico: C=77,4; H=8,75; N=6,45%
14	Fen	iPr	H	HCl	170-171	39	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> ClNO Encontrado: C=65,1; H=7,7; Cl=14,4; N=6,1% Teórico: C=65,1; H=7,5; Cl=14,8; N=5,9%
15	Fen	tBu	H	HCl	192-193	26	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> ClNO Encontrado: C=66,0; H=8,0; Cl=14,2; N=5,5% Teórico: C=66,3; H=7,9; Cl=14,0; N=5,5%
16	Et	tBu	Me	HCl	125-125,5		C <sub>11</sub> H <sub>22</sub> ClNO Encontrado: C=60,3; H=9,7; Cl=16,25; N=6,4% Teórico: C=60,1; H=10,0; Cl=16,2; N=6,4%
17	Me	tBu	Me	HCl	116-117		C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> ClNO Encontrado: C=58,1; H=9,7; Cl=16,9; N=6,7% Teórico: C=58,4; H=9,7; Cl=17,3; N=6,8%

1

5

10

15

20

25

30

317077

- 9 -

	Ejemplo nº	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Sal	p.f.°C	Rendimiento %	
1	13	Fen	nBu	H	-	42-43	45	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> Encon Teóric
5	14	Fen	iPr	H	HCl	170-171	39	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> Encon Teóric
	15	Fen	tBu	H	HCl	192-193	26	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> Encon Teóric
10	16	Et	tBu	Me	HCl	125-125,5		C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> Encon Teóric
	17	Me	tBu	Me	HCl	116-117		C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> Encon Teóric

15

20

25

30



Rendimiento %

Análisis

45	$C_{14}H_{19}NO$ Encontrado: C=77,2; H=8,8; N=6,2% Teórico: C=77,4; H=8,75; N=6,45%
39	$C_{13}H_{18}ClNO$ Encontrado: C=65,1; H=7,7; Cl=14,4; N=6,1% Teórico: C=65,1; H=7,5; Cl=14,8; N=5,9%
26	$C_{14}H_{20}ClNO$ Encontrado: C=66,0; H=8,0; Cl=14,2; N=5,5% Teórico: C=66,3; H=7,9; Cl=14,0; N=5,5%
	$C_{11}H_{22}ClNO$ Encontrado: C=60,3; H=9,7; Cl=16,25; N=6,4% Teórico: C=60,1; H=10,0; Cl=16,2; N=6,4%
	$C_{10}H_{20}ClNO$ Encontrado: C=58,1; H=9,7; Cl=16,9; N=6,7% Teórico: C=58,4; H=9,7; Cl=17,3; N=6,8%

317077<sup>-3</sup>



1

EJEMPLO 18

3-pirrolidino-3-hidroximetilbut-1-ino

Se calientan a 60°C durante 24 horas, en una vasija de presión de borosilicato-vidrio, 3-clorometilbut-1-in-3-ol (8,9 g), pirrolidina (31,3 ml), éter de petróleo (p.e. 60-80°C)(35 ml) y lámina delgada de cobre (40 g; previamente atacada con ácido nítrico diluido). Después de trabajar en la forma descrita en el ejemplo 1, por separación del disolvente se obtiene un sólido de color castaño oscuro que, después de 2 sublimaciones, se convierte con cloruro de hidrógeno en solución etérea en un hidrocloreuro casi incoloro. - Por cristalización en etanol-acetona se obtiene hidrocloreuro de 3-pirrolidino-3-hidroximetilbut-1-ino (8,79 g, 62%), p.f. 163-164°C. (Encontrado: C, 56,95; H, 8,4; Cl, 18,7; N, 7,5;  $C_9H_{16}ClNO$  requiere: C, 57,0; H, 8,4; Cl, 18,7; N, 7,4%).

15

La base libre que se libera a partir del hidrocloreuro puro tiene un p.f. de 91,5-92,5°C (Encontrado: C, 70,8; H, 10,0; N, 9,3.  $C_9H_{15}NO$  requiere: C, 70,6; H, 9,8; N, 9,2%).

EJEMPLO 19

20

3-amino-3-hidroximetilbut-1-ino

25

La reacción del clorocarbinol (II;  $R = H$ ,  $R_2 = Me$ ,  $R_5 = H$ ) con amoníaco, en presencia de un catalizador de hierro, da la amina primaria con rendimiento bajo. Se obtiene este compuesto con mejor rendimiento mediante el siguiente procedimiento.

30

3,21 g de toluen-p-sulfonato de 3-t-butilamino-3-hidroximetilbut-1-ino, p.f. 138-139°C, se calientan a vacío en un baño de aceite a 180-190°C durante 45 minutos, al cabo de cuyo tiempo ha cesado el desprendimiento de gases. El residuo oscuro se disuelve en agua (30 ml) y la solución se hace fuer

317077



1       temente básica por adición de solución acuosa al 40% de hi-  
dróxido sódico (10 ml). Después de saturar con cloruro sódico,  
5       la solución se extrae con éter en forma continua durante  
24 horas para dar, después de secado ( $MgSO_4$ ) y evaporación  
del éter, un aceite (0,7 g). Por tratamiento con cloruro de  
hidrógeno en solución etérea se obtiene hidrocloruro de 3-  
amino-3-hidroximetilbut-1-ino (0,73 g, 58%), p.f. 144-145°C,  
que cristaliza en etanol/acetona/éter de petróleo (p.e. 60-  
80°C) en forma de plaquitas incoloras, p.f. 145-146°C.

10

EJEMPLO 20

3-hidroximetil-3-metilaminopent-1-ino

0,37 g de hidrocloruro de 3-t-butilmetilamino-3-hi-  
droximetilpen-1-ino se calientan en atmósfera de nitrógeno  
a 140-180°C durante 30 minutos, al cabo de cuyo tiempo ya ha  
15       cesado el desprendimiento de gases. Al enfriar, el residuo se  
solidifica y se disgrega en éter y se filtra. Por cristaliza-  
ción en etanol-acetona se obtiene hidrocloruro de 3-hidroxime-  
til-3-metilaminopent-1-ino (0,22 g, 80%), p.f. 179-179,5°C, en  
forma de agujas incoloras.

20

EJEMPLO 21

3-dietilamino-3-hidroximetilpent-1-ino

Se calienta a reflujo con agitación durante 48 horas  
3-etilamino-3-hidroximetilpent-1-ino (11,76 g), yoduro de  
etilo (40 ml) y carbonato potásico anhidro (11,76 g). Después  
25       de enfriar, la mezcla de reacción se diluye con éter y se fil-  
tran las sales inorgánicas. El filtrado se lava con solución  
de tío-sulfato sódico, solución acuosa diluida de hidróxido  
sódico y agua y finalmente se seca ( $MgSO_4$ ). Por separación  
del disolvente se obtiene un aceite de color castaño que,  
30       con cloruro de hidrógeno en solución etérea, da un hidrocloruro



1 ruro con aspecto de goma. Por tratamiento de este material -  
con acetona se obtiene hidrocloruro de 3-dietilamino-3-hidro-  
ximetilpent-1-ino (15,44 g, 90%) en forma de sólido casi in-  
coloro, p.f. 128-129°C. Por cristalización en cloroformo-ace-  
5 tonas se obtienen unos prismas incoloros, p.f. 128,5-129°C.

La base libre derivada de este hidrocloruro, por  
tratamiento con yoduro de metilo, da el metilyoduro (77%),  
p.f. 125°C (descompuesto), en forma de prismas incoloros -  
cristalizado en acetona. (Encontrado: C, 42,5; H, 7,2; I,<sup>-</sup>  
10 40,5; N, 4,5.  $C_{11}H_{22}NO$  requiere: C, 42,4; H, 7,1; I,<sup>-</sup> 40,8;  
N, 4,5%).

#### EJEMPLO 22

3-dietilamino-3-hidroximetilbut-1-ino se prepara a  
partir de 3-etilamino-3-hidroximetilbut-1-ino en la forma -  
15 descrita en el ejemplo 21 y se aísla como el di-p-toluoil-D  
(-)-tartrato (72%), p.f. 158-159°C (descompuesto), en forma  
de cristales incoloros cristalizados en acetona-éter de pe-  
tróleo (p.e. 60-80°C). (Encontrado: C, 64,6; H, 6,6; N, 2,5.  
 $C_{29}H_{35}NO_9$  requiere: C, 64,4; H, 6,5; N, 2,6%).

#### EJEMPLO 23

#### 3-etil(prop-2-inil)amino-3-hidroximetilpent-1-ino

La alquilación de 3-etilamino-3-hidroximetilpent-1-  
ino (1,4 g) con bromuro de propargilo (5,95 g) en butan-2-  
ona (5 ml) que contiene carbonato potásico anhidro (1,4 g) da  
25 3-etil(prop-2-inil)amino-3-hidroximetilpent-1-ino aislado co-  
mo su hidrocloruro (29%), p.f. 190-191°C (descompuesto) cris-  
talizado en etanol-acetona. (Encontrado: C, 61,05; H, 8,0;  
Cl,<sup>-</sup> 16,5; N, 6,6.  $C_{11}H_{18}ClNO$  requiere: C, 61,25; H, 8,35; Cl,<sup>-</sup>  
16,5; N, 6,5%).

#### EJEMPLO 24



1 3-bencil(metil)amino-3-hidroximetilpent-1-ino

Se prepara en la forma descrita en el ejemplo 23 pero utilizando acetona como co-disolvente. Se aísla en forma de la base libre (26%), p.f. 33,5-34°C, por cristalización a  
 5 -20°C en éter de petróleo (p.e. 40-60°C), después de una destilación previa (p.e. 93°C/0,1 mm). (Encontrado; C, 77,6; H, 9,2; N, 6,4.  $C_{14}H_{19}NO$  requiere; C, 77,4; H, 8,8; N, 6,45%).

EJEMPLO 25

3-metil(i-propil)amino-3-hidroximetilpent-1-ino

10 Se hace reaccionar 3-i-propilamino-3-hidroximetilpent-1-ino (1,55 g) con yoduro de metilo (1,42 g) en acetona (5 ml) a 40°C durante 43 horas. Por dilución con éter se obtiene un sólido granular que cristaliza en cloroformo en forma de microcristales incoloros (2,34 g), p.f. 128-131°C. Debido a  
 15 que el hidroyoduro libera yodo cuando se deja en reposo, se convierte en el hidrocioruro pasando por la base libre. La cristalización de este material en cloroformo-éter de petróleo (p.e. 60-80°C) da hidrocioruro de 3-metil(i-propil)amino-3-hidroximetilpent-1-ino (0,94 g, 49%), p.f. 185-186°C, en  
 20 forma de prismas incoloros. (Encontrado; C, 58,2; H, 9,7; Cl, 17,7; N, 6,6.  $C_{10}H_{20}ClNO$  requiere: C, 58,4; H, 9,7; Cl, 17,3; N, 6,8%).

EJEMPLO 26

Carbamato de 3-dietilamino-3-hidroximetilpent-1-ino.

25 La 3-dietilamino-3-hidroximetilpent-1-ino (4,95 g) se agita en cloruro de metileno (40 ml) que contiene carbonato potásico anhidro (5 g), mientras se añade gota a gota a la temperatura ambiente cloroformato de fenilo (5,5 g) en cloruro de metileno (20 ml). Después de agitar después de 24 ho  
 30 ras, la mezcla de reacción se diluye con éter y las sales inor

317077



1 gánicas se filtran. El filtrado se añade gota a gota, con  
agitación, sobre amoniaco líquido (100 ml) y la mezcla de  
reacción se agita durante toda la noche. El exceso de amoniaco  
se deja evaporar y la solución etérea residual se lava con so-  
5 lución acuosa al 10% de hidróxido sódico (2 x 10 ml) y se se-  
ca (Mg SO<sub>4</sub>). Por eliminación del disolvente a vacío queda un  
aceite viscoso que solidifica por agitación mecánica con éter  
de petróleo (p.e. 60-80°C). Por cristalización en éter de pe-  
tróleo (p.e. 60-80°C) se obtiene el carbamato deseado (3,53  
10 g 56%), p.f. 68-68,5°C, en forma de agujas incoloras dispue-  
tas en forma de pluma. (Encontrado: C 62,5; H 9,8; N 13,3.  
C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> requiere: C 62,3; H 9,4; N 13,2%).

Por tratamiento del carbamato con cloruro de hidrógeno  
en solución etérea se obtiene el correspondiente hidrocloruro  
15 p.f. 194,5°C (descompuesto), en forma de cristales incoloros  
cristalizados en etanol. (Encontrado: C 53,35; H 8,4; Cl<sup>-</sup> 14,2  
N 11,3. C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> requiere: C 53,1; H 8,45; Cl<sup>-</sup> 14,3; N -  
11,3%).

Con yoduro de metilo, se obtiene el correspondiente  
20 metilyoduro p.f. 150° (descompuesto), en forma de plaquitas  
incoloras cristalizadas en etanol. (Encontrado; C 40,8; H  
6,7; I<sup>-</sup> 36,1; N 7,9. C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> requiere: C 40,7; H 6,5; I<sup>-</sup>  
35,9; N 7,9%).

#### EJEMPLO 27

25 1,1-difenil-1-metoxiacetato de 3-dietilamino-3-hidroximetil-  
pent-1-ino

Se calienta a reflujo en heptano (100 ml) 3-dietilami-  
no-3-hidroximetilpent-1-ino (2,54 g) y 1,1-difenil-1-metoxi-  
acetato de metilo (10,24 g) mientras se añade gota a gota -  
30 una solución de metóxido sódico en metanol (a partir de 0,046

- 15 317077



1 g de sodio y 3 ml de metanol). El metanol y el heptano se se  
paran de la mezcla de reacción destilando lentamente mientras  
se mantiene constante el volumen por adición de heptano. Al  
cabo de tres horas, se deja enfriar la mezcla de reacción,  
5 se diluye con éter, se lavan con agua las soluciones orgáni-  
cas y finalmente se extraen con ácido clorhídrico 5 N. Por  
alcalinización de los extractos ácidos con solución acuosa  
al 40% de hidroxido sódico se libera un aceite, que se extrae  
con éter y se seca ( $MgSO_4$ ). Por tratamiento con cloruro de  
10 hidrógeno en solución etérea se obtiene una goma que por agi-  
tación mecánica con acetona da un sólido incoloro (4,78 g),  
p.f. 166°C (descompuesto). Por cristalización en etanol se ob-  
tienen microcristales del hidrocloruro de éster básico de-  
seado (4,65 g, 72%), p.f. 167-168°C (descompuesto). (Encon-  
15 trado: C 69,55; H 7,6;  $Cl^-$  8,3; N 3,5.  $C_{25}H_{32}ClNO_3$  requiere:  
C 69,8; H 7,45;  $Cl^-$  8,3; N 3,3%).

#### EJEMPLO 28

##### 3-isopropilamino-3-hidroximetilpent-1-ino

Se calienta en un baño de agua a 50°C, durante 48  
20 horas, con agitación, 3-etil-3,4-epoxibut-1-ino (3,61 g), -  
isopropilamina (13,6 ml), hidrocloruro de isopropilamina (3,63  
g), metanol (16,5 ml), agua (3,5 ml) y limaduras de hierro -  
(30 g, 60 mallas). Las limaduras de hierro se filtran y se  
lavan bien con éter y agua, añadiendo los líquidos de lavado  
25 al filtrado. Se separa la capa orgánica, se lava la solución  
acuosa con éter y las soluciones etéreas reunidas se secan  
( $Na_2SO_4$ ). Por separación del disolvente queda un aceite que  
se disuelve en ácido clorhídrico diluido y algo de material  
neutro no disuelto se extrae con éter (2 x 50 ml.) La solu-  
30 ción acuosa se alcaliniza con solución de hidróxido potásico

317077-



1 al 45% y la base liberada se extrae con éter (4 x 50 ml) y  
se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Por eliminación del disolvente se obtiene  
un sólido de color castaño claro, que se convierte en su  
hidrocloruro. Por cristalización en cloroformo se obtiene -  
5 hidrocloruro de 3-isopropilamino-3-hidroxi-metilprop-1-ino.

EJEMPLO 29

3-fenil-3-n-propilamino-3-hidroxi-metilprop-1-ino

Se calienta a 60°C durante 24 horas, en una vasi-  
ja de presión de borosilicato-vidrio, 3,4-epoxi-3-fenilbut-  
1-ino (7,2 g), n-propilamina (11,8 g, 16,4 ml), hidrocloruro  
10 de n-propilamina, (4,7 g) metanol (60 ml) y rejilla de  
hierro (70 g). Después de decantar, se elimina el disolvente  
a vacío, se disuelve el residuo en ácido clorhídrico 5 N y  
la solución acuosa se extrae con éter. Por alcalinización de  
15 la solución acuosa se obtiene un aceite que se extrae con -  
éter. Por eliminación del disolvente, después de secar, se  
obtiene un producto que se destila (6,5 g) p.e. 95-100°C/  
0,08 mm. El destilado solidifica y se cristaliza en éter -  
de petróleo (p.e. 60-80°C) para dar 3-fenil-3-n-propilamino  
20 -3-hidroxi-metilprop-1-ino en forma de agujas incoloras (6,13  
g, 60%) p.f. 53-54°C.

Cuando no se incluye en la mezcla de reacción hi-  
drocloruro de n-propilamina, se obtiene un rendimiento menor  
(33 %) del amino-alcohol.

25 3,4-epoxi-3-fenilbut-1-ino (91 %), p.e. 68-69°C/  
2 mm,  $n_D^{19}$  1,5430. Se prepara agitando 4-cloro-3-fenilbut-1-  
in-3-ol con hidróxido sódico en polvo en éter durante 6 horas  
(Encontrado: C 83,1; H 6,1.  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}$  requiere: C 83,4; H 5,6%).

30 En resumen, la Patente de Invención que se solici-  
ta recaerá sobre las siguientes:



317077



1 se desea, esterificando, eterificando o halogenando este -  
grupo, y cuando  $R_3$  y/o  $R_4$  son átomos de hidrógeno, si se -  
desea, alquilando, hidroxilando o aralquilando, y cuan  
do  $R_3$  es un grupo t-butilo, si se desea, pirolizando y/o for  
5 mando una sal de adición de ácido o una sal de amonio cua-  
ternaria del mismo.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, ca-  
racterizado por llevar a cabo la reacción entre el cloro-  
carbinol y el amoniaco o la amina  $R_3R_4NH$  calentando con un  
10 catalizador de cobre, plata, hierro o níquel.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, ca-  
racterizado por realizar la reacción entre el epóxido (III)  
y el amoniaco o una amina  $R_3R_4NH$  calentando en presencia -  
de la sal de adición de ácido de  $R_3R_4NH$ .

15 4. Un procedimiento según la reivindicación 3, ca-  
racterizado por obtener el epóxido (III) tratando un cloro-  
carbinol (II) con un hidróxido de metal alcalino en un di-  
solvente etéreo.

5. Un procedimiento para preparar aminas acetilé-  
20 nicas de fórmula (I) esencialmente como el descrito en cual-  
quiera de los ejemplos específicos expuestos anteriormente.

6. Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la patente de Invención que se solicita:  
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMINAS ACETILENICAS".

25 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de dieciocho páginas  
mecanografiadas.

Madrid, 3 de setiembre de 1.965

ALFONSO UNGRIA

3.2. 2  
210