

326978



326978

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: McNEIL LABORATORIES, INCORPORATED.

RESIDENCIA: Fort Washington, Pennsylvania, ESTADOS UNIDOS.-

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN  
COMPUESTO UTIL COMO RELAJANTE MUSCULAR Y TRANQUILIZANTE".

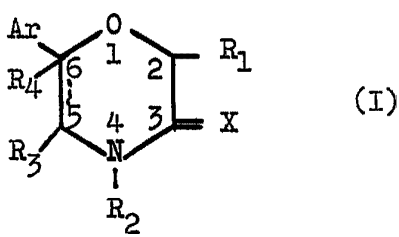
Prioridad: Patente n.° del



1

Este invento se refiere a una nueva serie de com-  
 puestos orgánicos. Más particularmente el invento se refie-  
 re a nuevos derivados de 3-morfolinona y morfolin-3-tiona  
 que pueden representarse por la siguiente fórmula estructu-  
 ral:

5



10

Los nuevos compuestos de esta invención son útiles  
 como relajantes musculares y tranquilizantes. En la ante-  
 rior representación general, X es un miembro seleccionado  
 entre el grupo formado por oxígeno y azufre; R<sub>1</sub> es un miem-  
 bro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, hi-  
 droxilo, alquilo inferior y arilo, con tal de que cuando R<sub>1</sub>  
 es hidroxilo X sea oxígeno; R<sub>2</sub> es un miembro seleccionado  
 entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, -  
 aminoalquilo inferior, alquilaminoalquilo inferior, acilo  
 y arilo, con tal de que cuando R<sub>2</sub> es acilo X sea oxígeno y  
 R<sub>1</sub> sea hidrógeno, alquilo inferior o arilo; R<sub>3</sub> es un miem-  
 bro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, al-  
 quilo inferior y arilo; R<sub>4</sub> es un miembro seleccionado en-  
 tre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y ari-  
 lo; Ar es arilo; y la línea de puntos entre los átomos de  
 carbono 5 y 6 indica la presencia de un doble enlace opcio-  
 nal con Ar como único sustituyente en la posición 6, con -  
 tal de que, cuando se encuentra presente dicho doble enla-  
 ce, R<sub>1</sub> sea un grupo distinto del hidroxilo. Cuando X es -  
 oxígeno, los correspondientes compuestos saturados pueden  
 ser denominados 2-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-5-R<sub>3</sub>-6-R<sub>4</sub>-6-Ar-3-morfolinonas. -

15

20

25

30

326978

2011



1 Cuando X es azufre, los correspondientes compuestos saturados pueden ser denominados 2-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-5-R<sub>3</sub>-6-R<sub>4</sub>-6-Ar-morfolin-3-tionas.

5 Más específicamente con respecto a los sustituyentes designados del núcleo de morfolina utilizados aquí, el grupo alquilo inferior incluye enlaces saturados carbono-carbono de cadena recta o ramificada y contiene de 1 a 7 átomos de carbono, comprendiendo los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, heptilo, hexilo y  
10 similares; grupos haloalquilos tales como trifluormetilo, clorometilo y similares; grupos aminoalquilo tales como 2-aminoetilo, 3-metilaminopropilo, 3-dimetilamino-2-pentilo y similares; y grupos alcoxi(inferior)-alquilo inferior tales como 2-etoxietilo, 3-metoxipropilo y similares. El grupo  
15 arilo es preferiblemente un arilo monocíclico tal como el radical fenilo que, si se desea, puede estar sustituido con uno o más grupos. Tales grupos comprenden, por ejemplo los grupos hidroxilo; alquilo inferior; haloalquilo inferior como, por ejemplo, trifluormetilo; alcoxi inferior como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isobutoxi  
20 y similares; arilalcoxi inferior tal como fenilmetoxi; halógenos tal como cloro o fluor; nitro; amino y alquilamino inferior; y éteres cíclicos tales como metilendioxo. Si se desea, los sustituyentes Ar, además de los grupos fenilo y  
25 fenilo sustituido indicados anteriormente, pueden ser grupos arilo policíclicos tales como naftilo y fluorenilo o grupos heterocíclicos que contengan de 4 a 5 átomos de carbono interrumpidos por enlaces de oxígeno, nitrógeno o azufre, tales como, por ejemplo, pirrolidilo, piperidilo, morfolilo, tiamorfolilo, piridilo, tienilo, furilo, piperaci-

30

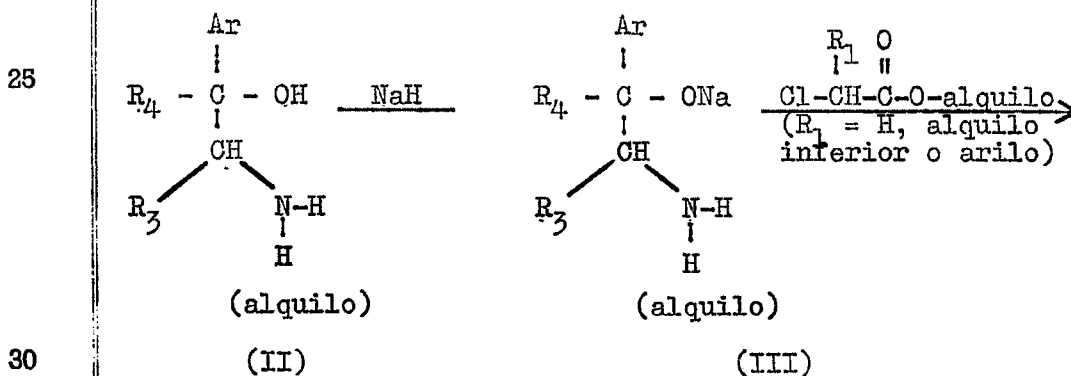
326978

20



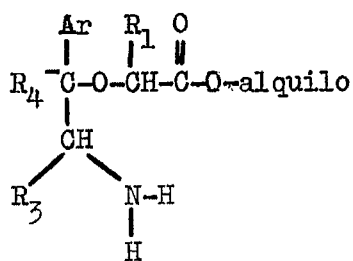
1 nilo y similares. El término acilo comprende acilos alifá-  
 ticos, aromáticos y heterocíclicos. Son acilos típicos que  
 pueden ser utilizados aquí los alquilcarbonilos inferiores  
 por ejemplo acetilo, propionilo, butirilo, y similares; -  
 5 benzoílo y benzoílo sustituido tales como trifluormetilben-  
 zoílo, halobenzoílo y similares; fenilacetilo; difenilace-  
 tilo; furoílo y similares.

Los compuestos de esta invención donde X es oxígeno,  
 R<sub>1</sub> es un grupo distinto del hidroxilo, R<sub>2</sub> es un grupo  
 10 distinto de los acilos y existe un enlace simple entre los  
 átomos de carbono 5 y 6, se preparan convenientemente con-  
 virtiendo el aminoalcohol (II) apropiado en su sal de me-  
 tal alcalino (III) mediante reacción con una base de metal  
 alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo, un hidruro, amida  
 15 o alcoxi. El hidruro sódico es especialmente útil para es-  
 te fin. Por tratamiento de (III) con un éster de haloalqui-  
 lo adecuado da una unión éter (IV) por desplazamiento del  
 halógeno. La ciclación a la lactama (V) se produce por eli-  
 minación del alcohol, realizándose ventajosamente la reac-  
 20 ción en presencia de un disolvente orgánico inerte tal co-  
 mo los disolventes hidrocarbonados, por ejemplo, benceno,  
 tolueno, xileno, hexano, heptano y similares. La reacción  
 puede ilustrarse con el siguiente esquema:





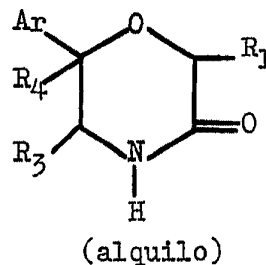
1



5

(alquilo)

(IV)

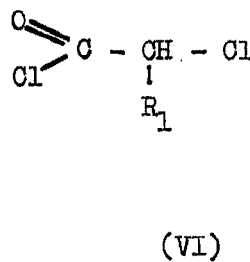
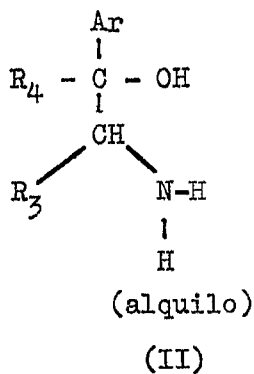


(alquilo)

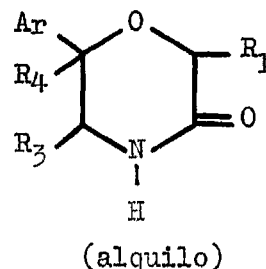
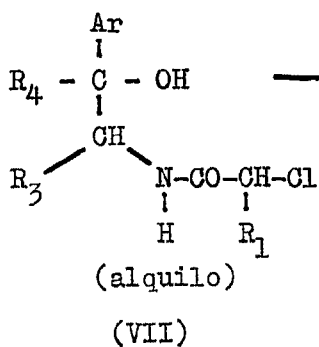
(V)

Otro método para obtener los citados compuestos (V) consiste en hacer reaccionar el aminoalcohol (II) con un agente acilante tal como el haluro o anhídrido de un ácido  $\alpha$ -halosustituído (VI) apropiado para dar la correspondiente amida (VII) que, por tratamiento con una base tal como un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, da la lactama (V) deseada. El esquema de la reacción es el siguiente:

20



25



(alquilo)

(V)

30

326978 20M



1           La introducción de un alquilo inferior o de un al-  
quilo inferior sustituido en la posición 4 del núcleo de -  
morfolina, es decir, en el anillo nitrogenado, puede conse-  
5           guirse alternativamente tratando los correspondientes deri-  
vados 4-no-sustituídos de fórmula (V) con un agente alqui-  
lante apropiado, tal como un haluro de alquilo inferior o  
haluro de alquilo inferior sustituido, por ejemplo, el bro-  
muro o cloruro, en presencia de una base fuerte, por ejem-  
plo amida sódica o hidruro sódico, en condiciones de reflú-  
10          jo en un disolvente orgánico inerte adecuado, tal como los  
hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno y -  
similares.

          La acilación de los compuestos de fórmula (V), don-  
de el anillo nitrogenado no está sustituido, es decir, don-  
15          de  $R_2$  es hidrógeno, se lleva a cabo por las técnicas habi-  
tuales de acilación. Los agentes acilantes típicos compren-  
den los anhídridos de los ácidos alifáticos inferiores, -  
por ejemplo, anhídrido acético, anhídrido propiónico, anhí-  
drido n-butírico, anhídrido isobutírico, anhídrido valéri-  
20          co y similares. También pueden utilizarse ventajosamente -  
como agentes acilantes los haluros de ácido por ejemplo, -  
cloruro de acetilo, cloruro de butirilo, cloruro de benzoi-  
lo, cloruros de benzoiilo sustituidos, cloruro de fenilace-  
tilo, cloruro de furoiilo y similares. La reacción de acila-  
25          ción puede llevarse a cabo en presencia de una base y de -  
diversos disolventes no hidróxicos anhidros tales como -  
benceno, tolueno, cloroformo, cloruro de metileno, tetrahi-  
drofurano, dietiléter, etc.

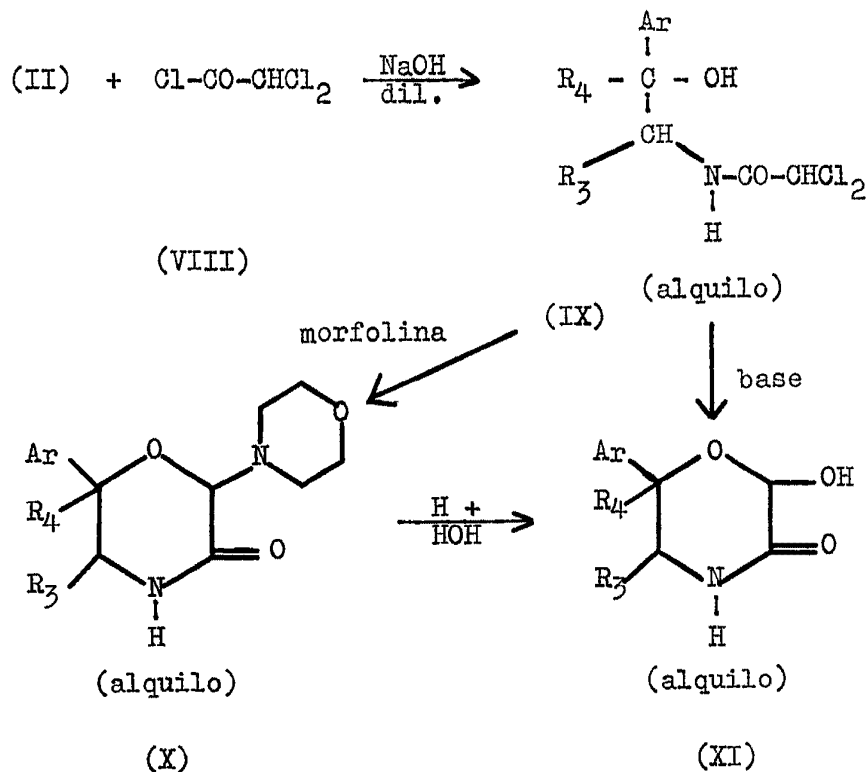
          La introducción de un grupo hidroxilo en la posi-  
30          ción 2 del núcleo de morfolina de los compuestos (V) se -

326978 20



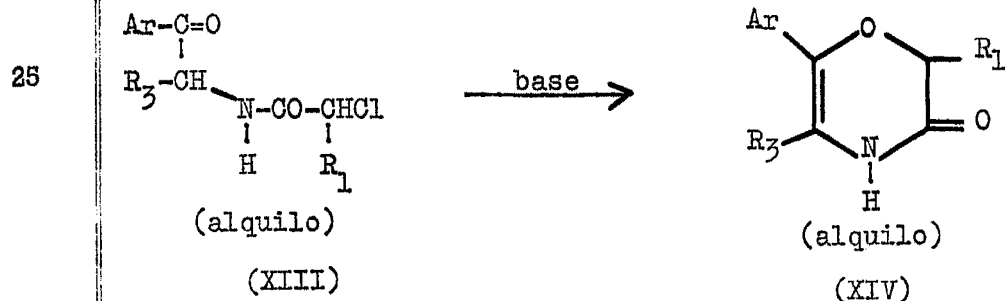
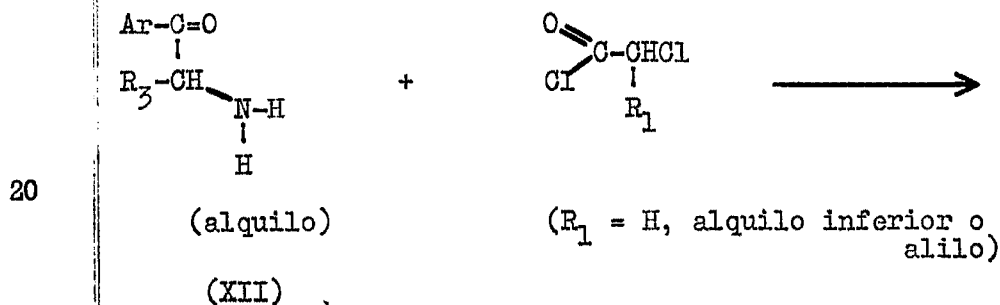
1 realiza acilando el aminoalcohol (II) con un haluro de di-  
 haloacetilo, tal como cloruro de dicloroacetilo (VIII), en  
 presencia de un álcali diluído, para dar las correspondien-  
 tes acetamidas tales como (IX) que, por posterior trata-  
 5 miento con una amina orgánica básica, como la morfolina, -  
 preferiblemente en condiciones de reflujo en un disolvente  
 hidrocarbonado seco tal como benceno, tolueno, xileno, etc  
 dan las correspondientes 2-morfolino-3-morfolinonas (X). -  
 Por hidrólisis ácida convencional de estas últimas se ob-  
 10 tienen fácilmente las 2-hidroxi-3-morfolinonas (XI) desea-  
 das. Alternativamente, las dihaloacetamidas (IX) pueden -  
 ser convertidas directamente en (XI) mediante tratamiento  
 con una base de metal alcalino tal como bicarbonato sódico  
 carbonato potásico, hidróxido sódico y similares.

15 El esquema de la reacción es el siguiente:





1 Los compuestos donde X es oxígeno, R<sub>1</sub> es un grupo  
 distinto del hidroxilo, R<sub>2</sub> es un grupo distinto de los aci  
 los y existe un doble enlace entre los átomos de carbono 5  
 y 6 del núcleo de morfolina, pueden obtenerse acilando un  
 5 cetoderivado de fórmula (XII) con un agente acilante, tal -  
 como el haluro o anhídrido de un ácido α-halosustituído  
 apropiado, en las condiciones habituales de acilación, pa-  
 ra dar la correspondiente amida (XIII). Por posterior tra-  
 tamiento con una base, tal como hidróxidos y alcóxidos de  
 10 metales alcalinos, por ejemplo hidróxido sódico, terc-butó  
 xido potásico y similares y, preferiblemente, una resina -  
 cambiadora de ión fuertemente básica, tal como una resina  
 de poliestireno-amonio cuaternario y similares, se produce  
 la ciclación de (XIII) para dar los compuestos (XIV) desea  
 15 dos. El esquema de la reacción es el siguiente:



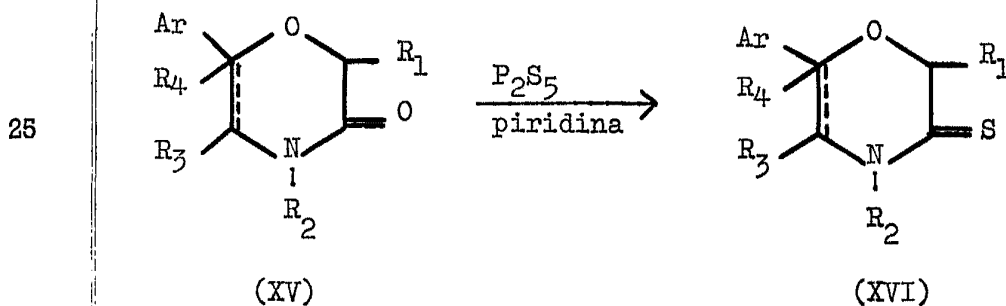
30 Un método alternativo de preparación de los deriva

326978<sup>2011</sup>



1 dos N-alquilo inferior de (XIV) es la alquilación de los -  
correspondientes derivados N-no-sustituídos de (XIV). Por  
acilación normal de estos últimos se obtienen también los  
correspondientes derivados N-acilados del mismo. Por hidro  
5 genación del doble enlace 5,6, por ejemplo mediante hidró-  
geno activado catalíticamente con catalizador de platino,  
paladio o níquel, se obtienen las correspondiente morfoli-  
nonas saturadas de esta invención.

La sustitución de la función oxo en la posición 3  
10 del anillo de morfolina por azufre se realiza adecuadamen-  
te mediante tratamiento de la 3-morfolinona adecuada con -  
pentasulfuro de fósforo a temperaturas superiores general-  
mente a la ambiente o a la temperatura ambiente y, preferi  
blemente, en presencia de piridina. Esta reacción es parti  
15 cularmente adecuada para convertir las 3-morfolinonas de -  
fórmula (XV) en las correspondientes morfolin-3-tionas de  
fórmula (XVI) donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno de ellos  
un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidróge  
no, alquilo inferior y arilo; y, cuando el doble enlace se  
20 encuentra presente entre los átomos de carbono 5 y 6, Ar -  
es el único sustituyente en la posición 6.



30 Según sean los materiales de partida obtenidos, los  
sustituyentes en el anillo de morfolinona pueden encontrar-

326978<sup>20</sup>



1 se en posición "cis" o "trans" uno con respecto a otro en  
la representación tridimensional. Debe entenderse, por lo  
tanto, que los nuevos compuestos descritos y reivindicados  
5 genéricamente incluyen ambas configuraciones, encontrándo-  
se dentro del alcance de cualquier experto en la técnica -  
determinar que configuración final va a obtener iniciando  
el proceso con el producto de partida adecuado. Por lo tan-  
to, los ejemplos que damos a continuación han de ser consi-  
derados como ilustraciones de especies determinadas y no -  
10 como limitaciones del alcance de la invención o como ejem-  
plos restringidos de configuraciones "cis" o "trans" de un  
compuesto dado.

Ejemplo 1

A una suspensión de 50 partes en peso de alcohol  
15  $\alpha$ -(1-aminoetil)-bencílico, (dl-norefedrina), en 500 partes  
en volumen de benceno se añade, en porciones, 24 partes en  
peso de dispersión de hidruro sódico al 50%. La mezcla se  
agita durante 1 hora. A continuación se añade una solución  
que contiene 43 partes en peso de cloroacetato de etilo re-  
20 cién destilado en 50 partes en volumen de benceno. La adi-  
ción requiere 15 minutos. La solución clara resultante se -  
agita durante 1 hora. Al cabo de la primera 1/2 hora preci-  
pita un sólido. Esta suspensión se trata con una cantidad  
de agua suficiente para disolver el sólido. La mezcla se -  
25 extrae con solución acuosa al 5% de ácido clorhídrico. La  
solución ácida se vuelve a extraer con éter. Se combinan -  
los extractos en éter y benceno, se secan con sulfato mag-  
nésico anhidro y se concentran a presión reducida. El sólido  
oleoso resultante se lava con una pequeña cantidad de -  
30 éter y se recoge. Se obtiene 54,4 partes en peso (87%) de

326978 20



1 producto sólido. Con dos recristalizaciones en acetato de etilo se obtiene la cis-5-metil-6-fenil-3-morfolinona pura p.f. 138-140,5°C.

Ejemplo 2

5 Se calienta a reflujo durante 4 horas una mezcla de 21,3 partes en peso de norpseudo-efedrina, 6,7 partes en peso de dispersión de hidruro sódico al 50 % y 200 partes en volumen de benceno y después se enfría. Sobre esta suspensión se añade una solución que contiene 24,5 partes en peso de cloroacetato de etilo recién destilado en 80 partes en volumen de benceno. La mezcla resultante se agita durante 1 hora y después se extrae con solución acuosa al 5% de ácido clorhídrico y agua. Las porciones acuosas se extraen de nuevo con éter. Se combinan los extractos en 10 benceno y éter, se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran a presión reducida. El sólido oleoso resultante se trata con una pequeña cantidad de éter y el producto sólido resultante se recoge por filtración. Se obtienen 16,8 partes en peso de sólido blanco. Una recristalización en acetato de etilo da 15,0 partes en peso (57%) de 15 trans-5-metil-6-fenil-3-morfolinona, p.f. 168-171°C.

Ejemplo 3

25 Se disuelven 20 partes en peso de hidrocioruro de fenetanolamina en solución acuosa al 10% de hidróxido sódico y se extrae rápidamente con 2 porciones de éter. Los extractos etéreos combinados se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran con una columna Vigreux. La base libre residual se disuelve en 200 partes en volumen de benceno y sobre esta solución se añaden, en porciones, 8,3 partes en peso de dispersión de hidruro sódico al 50%. La 30

326978

20



1 mezcla se agita durante 0,5 horas. Después se añade una -  
solución que contiene 14 partes en peso de cloroacetato -  
de etilo destilado en 100 partes en volúmen de benceno. La  
mezcla se agita durante 2 horas, se extrae con solución -  
5 acuosa al 5% de ácido clorhídrico y después con agua. La -  
fase acuosa se vuelve a extraer con éter. Se combinan los  
extractos en éter y en benceno, se secan con sulfato magné  
sico anhidro y se concentran a presión reducida. El sólido  
residual se trata con una pequeña cantidad de éter y se re  
10 coge. Se obtienen 11,1 partes en peso (54%) de sólido blan  
co. Una recristalización en acetato de etilo da 6,6 partes  
en peso (32%) de 6-fenil-3-morfolinona pura, p.f. 108-109,5  
°C.

Ejemplo 4

15 A una mezcla de 20 partes en peso del alcaloide l-  
efedrina en 200 partes en volumen de benceno se añaden 9  
partes en peso de dispersión de hidruro sódico al 50%. La  
mezcla se agita durante 1 hora. Sobre esta mezcla se añade  
una solución que contiene 15 partes en peso de cloroaceta  
20 to de etilo destilado en 100 partes en volumen de benceno.  
La mezcla se agita durante 1 hora y después se extrae con  
solución acuosa al 5% de ácido clorhídrico. La solución -  
ácida se vuelve a extraer con cloruro de metileno. Se com  
binan los extractos en cloruro de metileno y en benceno, se  
25 secan sobre sulfato magnésico anhidro y se concentran a -  
presión reducida. El aceite residual se pasa por una colum  
na de alúmina para eliminar el aceite mineral. A continua  
ción se destila el aceite dos veces dando 11,2 partes en -  
peso (45%) de 4,5-dimetil-6-fenil-3-morfolinona, p.e. 117-  
30 120°C/0,1 mm,  $n_D^{23}$  1,5428.

326978

20



1

Ejemplo 5

A una solución de 15,7 partes en peso de alcohol  $\alpha$ -  
-(1-aminometil)-p-metoxibencílico en 160 partes en volúmen  
de benceno se añaden 7,0 partes en peso de dispersión de  
5 hidruro sódico al 50%. La mezcla se agita durante 0,5 ho--  
ras. A continuación se añade una solución que contiene 11,8  
partes en peso de cloroacetato de etilo destilado en 120 -  
partes en volumen de benceno. La mezcla resultante se agi-  
ta durante 2 horas y después se extrae con solución acuosa  
10 al 5% de ácido clorhídrico. La porción acuosa se vuelve a  
extraer con éter. Se combinan los extractos en éter y ben-  
ceno, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se concen-  
tran a presión reducida. El sólido residual se trata con -  
una pequeña cantidad de éter y se recoge. Una recristaliza-  
15 ción en acetato de etilo da 6,1 partes en peso (30%) de 6-  
(p-metoxifenil)-3-morfolinona pura, p.f. 151,8-152,8°C.

15

Ejemplo 6

A una solución que contiene 5,8 partes en peso de  
hidróxido sódico en 150 partes en volumen de agua se añaa-  
20 den 20 partes en peso de dl-norefedrina. Se enfría la mez-  
cla y se añade sobre ella, en porciones con intensa agita-  
ción, 27,4 partes en peso de cloruro de  $\alpha$ -clorofenilaceti-  
lo. El sólido resultante se recoge por filtración y se la-  
va a fondo con agua y se seca. El sólido se tritura con -  
25 éter y se recoge. Una recristalización en etanol da 6,8 -  
partes en peso (17%) de 2-cloro-N-( $\beta$ -hidroxi- $\alpha$ -metilfenetil)  
-2-fenilacetamida, p.f. 150-152°C.

25

Ejemplo 7

A una solución que contiene 0,44 partes en peso de  
30 hidróxido potásico en 20 partes en volumen de etanol abso-

30

326978



1 luto se añaden 2,37 partes en peso de 2-cloro-N-( $\beta$ -hidroxi  
- $\alpha$ -metilfenetil)-2-fenilacetamida. La mezcla se agita du-  
rante 4 horas. El cloruro potásico se separa por filtra- -  
ción y el filtrado se concentra a presión reducida. El pro  
5 ducto residual se cristaliza en una mezcla de éter y éter  
de petróleo. Dos recristalizaciones en acetato de etilo -  
dan 2,6-difenil-5-metil-3-morfolinona, p.f. 177-182°C.

Ejemplo 8

10 Se añade una solución de 11,2 g (0,28 moles) de hi  
dróxido sódico en 150 ml de agua sobre una solución de 20  
g (0,0885 moles) de alcohol  $\alpha$ -aminometilbencílico en 200  
ml de cloruro de metileno. Se enfría la mezcla, se agita y  
se añaden 10,0 g (0,089 moles) de cloruro de cloroacetilo.-  
El precipitado que se forma en la mezcla de reacción se re  
15 coge por filtración. Por recristalización del producto en  
etanol se obtiene 2-cloro-N-( $\beta$ -hidroxi- $\alpha$ -metil- $\beta$ -fenil-  
fenetil)-acetamida, p.f. 180°C. Se purifica de nuevo recrís-  
talizando en metanol, p.f. 181-181,5°C.

Ejemplo 9

20 Se agita durante 18 horas una solución de 4,9 g -  
(0,086 moles) de hidróxido potásico y 13,0 g (0,043 moles)  
de 2-cloro-N-( $\beta$ -hidroxi- $\alpha$ -metil- $\beta$ -fenilfenetil)-acetami-  
da en metanol. Se evapora el disolvente a vacío y el resi-  
duo se recristaliza en benceno dando 5-metil-6,6-difenil-3  
25 -morfolinona, blanca, cristalina, p.f. 248-255°C. Por re-  
cristalización en benceno se obtiene un producto más puro  
que funde a 265-266°C.

Ejemplo 10

30 Se añade una solución de 9,4 g (0,236 moles) de hi  
dróxido sódico en 50 ml de agua sobre una solución de 25 g

326978



1 (0,118 moles) de dl-eritro-1,2-difenil-2-aminoetanol en 50  
ml de cloroformo. A la mezcla fría y agitada se añaden go-  
ta a gota 13,3 g (0,118 moles) de cloruro de cloroacetilo.  
El pesado precipitado que se forma se recoge por filtra--  
5 ción al cabo de 30 minutos y se recristaliza en metanol -  
dando 2-cloro-N-( $\beta$ -hidroxi- $\alpha$ -fenilfenetil)-acetamida pu-  
rificada, p.f. 187-189°C.

Ejemplo 11

A una solución de 2,73 g (0,0245 moles) de terc-bu-  
10 tóxido potásico en 450 ml de terc-butanol se añaden 7,0 g  
(0,0245 moles) de 2-cloro-N-( $\beta$ -hidroxi- $\alpha$ -fenilfenetil)-  
acetamida. La mezcla se agita y se calienta durante varias  
horas y después se guarda en frío durante 16 horas. Se eva-  
pora el disolvente a presión reducida y el residuo se di--  
15 suelve en cloruro de metileno. La solución se lava dos ve-  
ces con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concen-  
tra a sequedad. El sólido residual (5,7 g) se recristaliza  
en benceno dando 5,6-difenil-3-morfolinona pura, p.f. 182-  
183°C.

20

Ejemplo 12

Se disuelve en una mezcla de 300 ml de cloruro de  
metileno y 220 ml de solución acuosa al 5% de hidróxido só-  
dico 28,1 g (0,127 moles) de hidrocloreuro de alcohol  $\alpha$ -(1-  
-aminoetil)-p-clorobencílico. La solución se agita y se en-  
25 fría en un baño de hielo y sal. Se añaden gota a gota 21,5  
g (0,191 moles) de cloruro de cloroacetilo sobre la mezcla  
reaccionante. Al cabo de 15 minutos se interrumpe la reac-  
ción. Se separa la capa alcalina y se desprecia y la capa  
de cloruro de metileno se lava con ácido clorhídrico 1 N.  
30 Se separa la capa orgánica, se seca sobre sulfato magnési-

326978 20



1 co y se concentra, dando un producto crudo que funde a 87-  
91°C. Por recristalización en acetato de etilo se obtiene  
2-cloro-N-(p-cloro-β-hidroxi-α-metilfenetil)-acetamida,  
p.f. 92-94°C.

5 Ejemplo 13

Se añaden, a velocidad moderada, 24,3 g (0,093 mo-  
les) de 2-cloro-N-(p-cloro-β-hidroxi-α-metilfenetil)-ace-  
tamida sobre una solución de terc-butóxido potásico, prepa-  
rada haciendo reaccionar 7,25 g (0,186 átomos gramo) de -  
10 potasio con un exceso de alcohol terc-butílico seco, en  
750 ml de terc-butanol seco. La mezcla de reacción se agi-  
ta durante toda la noche a la temperatura ambiente, y des-  
pués se concentra a presión reducida para separar el terc-  
butanol. El residuo se disuelve en cloruro de metileno y -  
15 agua. Se separa la capa orgánica, se seca sobre sulfato -  
magnésico y se concentra, dando un aceite que cristaliza.  
Por recristalización en acetato de etilo se obtiene 6-(p-  
clorofenil)-5-metil-3-morfolinona, p.f. 146-148,5°C.

Ejemplo 14

20 Una solución que contiene 13,2 g de efedrina en 100 ml de  
cloruro de metileno se mezcla con 100 ml de solución acuo-  
sa al 15% de hidróxido sódico. La mezcla se enfría en un -  
baño de hielo y se trata, agitando rápidamente, con 17,1 g  
de cloruro de α-clorofenilacetilo. Al cabo de 15 horas de  
25 agitar a la temperatura ambiente, se separan las dos capas  
y la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno. La so-  
lución orgánica combinada se lava con ácido clorhídrico di-  
luído y agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se  
concentra a sequedad. El aceite residual es en gran parte  
30 2-cloro-N-(β-hidroxi-α-metilfenetil)-N-metil-2-fenilace-

326978



1 tamida como muestra su espectro infrarrojo.

Ejemplo 15

Una solución de 16,6 g de 2-cloro-N-( $\beta$ -hidroxi- $\alpha$ -  
-metilfenetil)-N-metil-2-fenilacetamida, en 100 ml de eta-  
5 nol al 95 % se añade con agitación sobre una solución de 4,0  
g de hidróxido potásico en 100 ml de etanol. Después de -  
agitar a la temperatura ambiente durante 5 horas, se fil--  
tra la mezcla y el filtrado se concentra a sequedad. Por -  
destilación del aceite residual se obtiene 4,5-dimetil-2,6-  
10 difenil-3-morfolinona pura, p.e. 172-176°C/0,05 mm.

Ejemplo 16

A. Sobre 10,0 g de 5-metil-6-fenil-3-morfolinona di  
sueltos en 100 ml de benceno se añaden 2,6 g de hidruro só-  
dico al 50% en aceite. Después de agitar la mezcla a la -  
15 temperatura ambiente durante 3 horas y calentar a reflujo  
durante 1 hora, se desprende la cantidad teórica de hidró-  
geno. Entonces se añade una solución que contiene 0,11 mo-  
les de cloruro de dietilaminoetilo en 250 ml de benceno se-  
co y se calienta a reflujo durante 15 horas más. Después de  
20 enfriar, se extrae la solución bencénica dos veces con áci-  
do clorhídrico diluido. Se alcaliniza la fase acuosa y se  
extrae tres veces con éter. Después de secar sobre sulfato  
magnésico anhidro y filtrar, la solución etérea se concen-  
tra a sequedad dando el producto básico en forma de aceite.  
25 Por conversión en el hidrocioruro con cloruro de hidrógeno  
seco en éter, seguida de 2 recristalizaciones en una mez--  
cla de etanol y éter se obtiene hidrocioruro de 4-dietila-  
minoetil-5-metil-6-fenil-3-morfolinona puro, p.f. 224-225,5°C.

30

B. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 16-A, pe



1 ro sustituyendo el cloruro de dietilaminoetilo utilizado -  
allí por una cantidad equivalente de etilenimina y cloruro  
de 3-metilaminopropilo, respectivamente, se obtienen los -  
correspondientes derivados 4-amino-alquilo de la 5-metil-6  
5 -fenil-3-morfolinona.

Ejemplo 17

Se lava 3 veces con benceno seco para separar el -  
aceite mineral una dispersión al 50% en aceite mineral de  
hidruro sódico que contiene 4,5 g (0,09 moles) de éste. A  
10 continuación se añaden 50 ml de benceno seco y se agita la  
mezcla de reacción. Se disuelven 10 g (0,06 moles) de alco  
hol  $\alpha$ -aminometil-p-clorobencílico en 75 ml de benceno se-  
co y se añade lentamente sobre la pasta clara de hidruro.-  
A continuación la mezcla de reacción se agita durante 1 ho  
15 ra y se añaden gota a gota 7,5 g (0,06 moles) de cloroace-  
tato de etilo. Se agita la mezcla de reacción durante 2 ho  
ras, se añade agua para descomponer el hidruro y la mezcla  
reaccionante se agita durante toda la noche. Se separa la  
capa bencénica de la capa alcalina y se lava con ácido clor  
20 hídrico diluído. La capa orgánica se seca sobre sulfato -  
magnésico y se concentra dando un aceite con aspecto de go  
ma. Por trituración con una mezcla de benceno y éter se ob  
tiene un sólido crudo que funde a 142,5-147,5°C. Por re- -  
cristalización de una muestra de este sólido en benceno se  
25 obtiene 6-(p-clorofenil)-3-morfolinona, p.f. 148,5-150°C.

Ejemplo 18

Se disuelven 6,57 g (0,028 moles) de alcohol  $\alpha$ -ami  
nometil-3,4,5-trimetoxibencílico en 70 ml de cloruro de me  
tileno y 40 ml de solución acuosa al 10% de hidróxido sódi  
30 co. La solución se enfría y agita y se añaden gota a gota

326978

20



1 3,5 g (0,031 moles) de cloruro de cloroacetilo. La mezcla  
de reacción se agita durante 30 minutos. Se separa la capa  
de cloruro de metileno, se lava con ácido clorhídrico di-  
luido, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra, dan-  
5 do 2-cloro-N-( $\beta$ -hidroxi-3,4,5-trimetoxifenetil)-acetamida  
p.f. 111-112°C.

Ejemplo 19

Se añaden a velocidad moderada 13,8 g (0,046 moles)  
de 2-cloro-N-( $\beta$ -hidroxi-3,4,5-trimetoxifenetil)-acetamida  
10 sobre una solución de terc-butóxido potásico, preparada ha-  
ciendo reaccionar 3,74 g (0,096 moles) de potasio con terc-  
butanol seco en exceso, en 350 ml de terc-butanol seco. La  
mezcla de reacción se agita durante el fin de semana. Des-  
pués se concentra la mezcla de reacción para separar el -  
15 terc-butanol. El residuo se disuelve en agua y cloruro de  
metileno. Se separa la capa orgánica, se seca sobre sulfa-  
to magnésico y se concentra dando un producto crudo que -  
funde a 159,5-161°C. Por recristalización en acetato de -  
etilo se obtiene 6-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-morfolinona, p.  
20 f. 161,5-161,8°C.

Ejemplo 20

Una dispersión de hidruro sódico en aceite (5,1 g  
de dispersión al 50%) se lava 3 veces con porciones de 200  
ml de benceno seco y se deja en suspensión en 200 ml de -  
25 benceno seco. Sobre esta mezcla se añaden con agitación  
10,0 g de 5-metil-6-fenil-3-morfolinona. Una vez completa-  
da la reacción (1 hora) se añade lentamente una solución -  
de 8,4 g de cloruro de acetilo en 80 ml de benceno seco. -  
La mezcla resultante se agita durante 15 horas, se extrae  
30 con agua y solución diluida de bicarbonato sódico, se seca



326978

1 sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a sequedad. Por destilación del aceite residual se obtiene 4-acetil-5-metil-6-fenil-3-morfolinona pura, p.e. 108-129°C/0,06-0,08 mm.

5 Ejemplo 21

Una dispersión de hidruro sódico en aceite (7,5 g, 0,16 moles) se lava con 3 porciones de 200 ml de benceno seco y se suspende en 200 ml de benceno seco. Sobre esta mezcla se añaden con agitación 15,0 g (0,079 moles) de 5-  
10 metil-6-fenil-3-morfolinona. Una vez completada la reacción (1 hora) se añade lentamente una solución de 16,7 g (0,16 moles) de cloruro de isobutirilo en 150 ml de benceno. La mezcla resultante se agita durante 15 horas, se extra con agua y solución acuosa diluída de bicarbonato sódico, se  
15 seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a sequedad. Por destilación del aceite residual se obtiene 4-isobutiril-5-metil-6-fenil-3-morfolinona pura, p. e. 126-128°C/0,06 mm.

Ejemplo 22

20 Una dispersión de hidruro sódico en aceite (4,32 g de dispersión al 50%) se lava con 3 porciones de 150 ml de benceno seco y se suspende en 200 ml de benceno seco. Sobre esta mezcla se añaden con agitación 15,0 g de 5-metil-6-fenil-3-morfolinona. Una vez completada la reacción (1 ho-  
25 ra), se añade una solución de 12,0 g de cloruro de benzóilo en 100 ml de benceno seco. La mezcla resultante se agita durante 4 horas, se extrae con agua y solución diluída de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a sequedad. Por trituración  
30 del producto oleoso residual con éter se obtiene un sólido



1 cristalino. Mediante dos recristalizaciones en una mezcla  
de acetato de etilo y hexano y una recristalización en una  
mezcla de benceno y hexano se obtiene la 4-benzoil-5-metil  
-6-fenil-3-morfolinona pura, p.f. 119,5-124,5°C.

5 Ejemplo 23

Se lava tres veces con monoglima seca una disper-  
sión al 50% de hidruro sódico en aceite mineral (2,78 g,  
0,058 moles). Se añaden 100 ml de monoglima y se agita la  
pasta clara que se forma, añadiendo a continuación 10 g -  
10 (0,052 moles) de 5-metil-6-fenil-3-morfolinona. La mezcla  
se agita y calienta durante 30 minutos, después de lo cual  
cesa el desprendimiento de hidrógeno. Se añaden lentamente  
7,95 g (0,058 moles) de bromuro de butilo. La mezcla de -  
reacción se calienta a reflujo durante 1 hora y después se  
15 agita a la temperatura ambiente durante toda la noche. A -  
continuación se calienta a reflujo durante 1,5 horas más.  
Se añaden agua y éter y se separan las dos capas que se -  
forman. La capa acuosa se extrae de nuevo con éter. Las so-  
luciones orgánicas combinadas se secan sobre sulfato magné-  
20 sico y se concentran, dando un aceite que por destilación -  
da la 4-butil-5-metil-6-fenil-3-morfolinona, p.e. 115°C/  
0,03 mm.

Ejemplo 24

Se lava tres veces con monoglima destilada seca -  
25 (destilada sobre hidruro de litio y aluminio) una disper-  
sión al 50% de hidruro sódico (2,88 g, 0,06 moles) de hi-  
druro sódico en aceite mineral. A continuación se añaden -  
100 ml de monoglima y se agita la pasta que se forma. Se -  
añaden 9,6 g (0,054 moles) de 6-fenil-3-morfolinona y la -  
30 mezcla de reacción se agita hasta que cesa el desprendi- -

326978

20



1 miento de hidrógeno (30-45 minutos). Se añade una nueva -  
cantidad de disolvente porque se forma un voluminoso preci-  
pitado. A continuación se añaden 8,2 g (0,06 moles) de bro-  
muro de butilo y la mezcla de reacción se calienta a refluj-  
5 jo durante 4,75 horas. Después la mezcla de reacción se -  
agita durante toda la noche a la temperatura ambiente. Se  
añade agua y se extrae la mezcla dos veces con éter. Los  
extractos etéreos combinados se secan sobre sulfato magné-  
sico y se concentran dando un aceite crudo. Por destila- -  
10 ción se obtiene la 4-butil-6-fenil-3-morfolinona, p.e. 123-  
125°C/0,075 mm.

Ejemplo 25

Se disuelven en 50 ml de cloruro de metileno y 30  
ml de solución acuosa al 15% de hidróxido sódico 5 g (0,024  
15 moles) de alcohol  $\alpha$ -aminometil-p-trifluormetilbencílico.-  
La solución se enfría y agita. Se añaden gota a gota sobre  
la mezcla de reacción 4,2 g (0,037 moles) de cloruro de -  
cloroacetilo en 42 ml de cloruro de metileno. Después de -  
agitar durante 0,5 horas, se separa la capa orgánica y se  
20 lava con ácido clorhídrico 1 N. La solución orgánica se se-  
ca sobre sulfato magnésico y se concentra dando 2-cloro-N-  
( $\beta$ -hidroxi-p-trifluormetilfenetil)-acetamida, p.f. 92,5-  
95°C.

Ejemplo 26

25 Se disuelven 12,4 g (0,11 moles) de terc-butóxido  
potásico (comercial) en 500 ml de terc-butanol seco. Sobre  
la solución en butanol se añaden a velocidad moderada 11 g  
(0,039 moles) de 2-cloro-N-( $\beta$ -hidroxi-p-trifluormetilfene-  
til)-acetamida. La mezcla de reacción se agita durante to-  
30 da la noche y después se concentra para eliminar el terc-bu

326978 20



1 tanol. El residuo se disuelve en cloruro de metileno y -  
agua. La solución orgánica se separa, se seca sobre sulfa-  
to magnésico y se concentra. Por recristalización en aceta-  
to de etilo se obtiene la 6-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluor-p-tolil)-3-  
5 -morfolinona, p.f. 115,5-116,5°C.

Ejemplo 27

Se prepara una solución de bromuro de etilmagnesio  
mediante adición cuidadosa de 134 ml (1,81 moles) de bromu-  
ro de etilo sobre una suspensión agitada de 45 g (1,86 mo-  
10 les) de magnesio en 600 ml de éter seco. Cuando la reacción  
es completa, se añaden 101,4 g (0,60 moles) de m-trifluor-  
metilbenzonitrilo y la solución oscura que se forma se agi-  
ta durante 18 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre  
1 litro de hielo machacado que contiene 200 ml de ácido -  
15 clorhídrico concentrado. Entonces se calienta la mezcla en  
un baño de vapor durante 2 horas y se enfría a la tempera-  
tura ambiente. La capa oleosa se extrae con éter. Se sepa-  
ra la capa etérea y se seca sobre sulfato magnésico. El -  
éter se evapora a vacío obteniéndose 3'-trifluormetilpro-  
20 piofenona oleosa, de color amarillo, que se purifica por -  
destilación a través de una corta columna Vigreux, p.e. 58  
-60°C/0,05 mm.

Ejemplo 28

Se pasa una corriente de cloruro de hidrógeno seco  
25 a velocidad moderada, por una solución de 43,3 g (0,213 mo-  
les) de 3'-trifluormetilpropiofenona en 300 ml de éter. Se  
añade sobre la solución agitada, a lo largo de un período  
de 15 minutos, 24,1 g (0,234 moles) de nitrito de n-butilo.  
Se mantiene el paso de cloruro de hidrógeno y se continúa  
30 durante 20 minutos después de haber terminado la adición -

326978



1 de nitrito de butilo. La solución se agita a la temperatu-  
ra ambiente durante 3 horas. Se evapora el disolvente a va-  
cío y los cristales resultantes se trituran con hexano y -  
se recogen por filtración, dando 2-hidroxi-imino-3'-tri- -  
5 fluormetilpropiofenona, que se purifica por recristaliza-  
ción en metilciclohexano, p.f. 115-116°C.

Ejemplo 29

Sobre una solución de 15,1 g (0,065 moles) de 2-hi-  
droxi-imino-3'-trifluormetilpropiofenona y 7 g de cloruro  
10 de hidrógeno seco en 500 ml de etanol absoluto se añaden 3  
g de paladio al 10% sobre carbón. La mezcla se hidrogena -  
durante 17 horas, a 50 libras/pulgada<sup>2</sup> (0,35 kg/cm<sup>2</sup>) de -  
presión, en un agitador Paar. Se absorben tres equivalen-  
tes de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración  
15 y el disolvente se separa a presión reducida. El residuo -  
se tritura con éter y los cristales blancos de hidrocloru-  
ro de alcohol  $\alpha$ -(1-aminoetil)-m-trifluormetilbencílico se  
recogen por filtración, p.f. 202-204°C, y se purifican -  
por recristalización en una mezcla de metanol y éter, p.f.  
20 204°C.

Ejemplo 30

Sobre 1,0 g de hidrocloruro de alcohol  $\alpha$ -(1-ami-  
noetil)-m-trifluormetilbencílico en 10 ml de diclorometano  
y 10 ml de solución de hidróxido sódico al 15% se añaden  
25 0,86 g de cloruro de cloroacetilo a la temperatura ambien-  
te. La mezcla se agita durante 1 hora. Se separan las dos  
capas y la solución acuosa se extrae una vez con dicloro-  
metano. Las soluciones orgánicas combinadas se lavan dos  
veces con ácido clorhídrico 0,5 N, se secan sobre sulfato  
30 magnésico, se filtran y se concentra. Por recristaliza-

326978



1 ción en una mezcla de éter y éter de petróleo se obtiene -  
la 2-cloro-N-( $\beta$ -hidroxi- $\alpha$ -metil-m-trifluormetilfenetil)-  
acetamida pura, p.f. 65,5-68,5°C.

Ejemplo 31

5 Sobre una solución de 0,76 g de terc-butóxido potásico en 10 ml de terc-butanol se añade en porciones 1,0 g de 2-cloro-N-( $\beta$ -hidroxi- $\alpha$ -metil-m-trifluormetilfenetil)-acetamida. La solución se agita a la temperatura ambiente durante 15 horas y después se concentra. El residuo se disuelve en agua y diclorometano y se separan las dos capas. La solución acuosa se lava una vez con diclorometano. Las soluciones orgánicas combinadas se lavan una vez con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se concentran dando un producto oleoso que cristaliza dejándolo en reposo. Por re-  
10 cristalización en una mezcla de éter y éter de petróleo se obtiene la 5-metil-6-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluor-m-tolil)-3-morfolinona, p.f. 100-101,5°C.

Ejemplo 32

20 Sobre 3,2 g de hidruro sódico (al 54% en aceite) - (lavado con 1,2-dimetoxietano para separar el aceite mineral) en 100 ml de 1,2-dimetoxietano se añaden en porciones 8,4 g de 5-metil-6-fenil-3-morfolinona. La mezcla se agita durante 10 minutos a la temperatura ambiente y durante 20 minutos a reflujo y después se enfría a la temperatura ambiente. Sobre esta mezcla se añaden 10 g de cloruro de p-  
25 trifluormetilbenzoílo en 50 ml de 1,2-dimetoxietano y la mezcla resultante se deja en reposo a la temperatura ambiente durante toda la noche. Después de calentar a reflujo durante 0,5 horas, la mezcla de reacción se enfría y se diluye con una solución de 98 ml de agua y 1,2 ml de ácido  
30

326978



1 acético glacial. La solución se extrae dos veces con éter.  
La solución orgánica se lava con salmuera, se seca sobre -  
sulfato magnésico, se filtra y se concentra a vacío. El -  
aceite residual se tritura dos veces con éter de petróleo.  
5 Por trituración en una mezcla de éter y éter de petróleo -  
se obtiene un semi-sólido. Por recristalización en una mez-  
cla de benceno y hexano se obtiene la 5-metil-6-fenil-4-  
( $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluor-p-tolil)-3-morfolinona pura, p.f. 1195  
-120,5°C.

10

Ejemplo 33

15

20

25

30

A. Se lavan tres veces con monoglíma seca para se-  
parar el aceite mineral 7,7 g (0,16 moles) de hidruro sódico  
(en dispersión al 50% en aceite mineral). A continua-  
ción se añaden 100 ml de monoglíma y después 20 g (0,105  
moles) de 5-metil-6-fenil-3-morfolinona. La mezcla de reac-  
ción se agita durante 0,5 horas, después se calienta a re-  
flujo y se agita durante otras 0,5 horas más. A continua-  
ción se enfría en un baño de hielo. Se disuelven 28 g (0,16  
moles) de cloruro de p-clorobenzoílo en 200 ml de monoglí-  
ma y se añaden lentamente sobre la mezcla de reacción. La  
mezcla reaccionante se agita durante toda la noche y des-  
pués se concentra para separar la monoglíma. El residuo se  
disuelve en benceno y agua que contiene unas gotas de ácido  
acético. Se separa la capa orgánica y la capa acuosa se la-  
va de nuevo con benceno. Las soluciones orgánicas combina-  
das se secan sobre sulfato magnésico y se concentran, dan-  
do un aceite. El aceite se tritura con éter y hexano, dan-  
do anhídrido p-clorobenzoíco. Las aguas madres cristalizan  
dejándolas en reposo. Por filtración se obtiene un sólido  
crudo, p.f. 104-110°C. Por recristalización en acetato de -

326978

20



1 etilo se obtiene la 4-(p-clorobenzoil)-5-metil-6-fenil-3-morfolinona pura, p.f. 113-114°C.

B. Se sigue el procedimiento del ejemplo 33-A excepto en que en lugar de la 5-metil-6-fenil-3-morfolinona  
5 utilizada allí se emplean cantidades equivalentes de 6-(p-clorofenil)-5-metil-4H-1,4-oxacin-3(2H)-ona (Ejemplo 41-A) y 5-metil-6-fenil-4H-1,4-oxacin-3(2H)-ona (Ejemplo 47), respectivamente, para dar los correspondientes 4-(p-clorobenzoil)-acilados derivados de la misma.

10 Ejemplo 34

Se prepara un reactivo de Grignard mediante la adición de 134 ml de bromuro de etilo en 300 ml de éter a 45 g de magnesio en 100 ml de éter y dejando que la mezcla  
hierva a reflujo intensamente. La solución de Grignard se  
15 enfría a la temperatura ambiente y se trata con una solución de 101,4 g de p-trifluormetilbenzonitrilo en 200 ml de éter. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas y se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de Grignard se hidroliza añadiéndola con  
20 precaución sobre 2 litros de hielo machacado y 200 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después de filtrar para separar el magnesio en exceso, la solución se calienta durante 2 horas en un cono de vapor. Después se enfría y se extrae tres veces con éter. Los extractos etéreos se lavan  
25 con salmuera, se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y se concentran dando 4'-trifluormetilpropiofenona, sólido de bajo punto de fusión.

30 Ejemplo 35

Se pasa una rápida corriente de cloruro de hidrógeno gaseoso seco, durante 20 minutos y enfriando, por una -

326978



1 solución de 112 g de 4'-trifluormetilpropiofenona en 750 -  
partes de éter. El paso de gas se continúa mientras se añan  
5 den 59,5 g de nitrito de butilo a lo largo de un periodo -  
de 15 minutos. Se prosigue el paso de cloruro de hidrógeno  
durante 20 minutos y después la solución se deja en reposo  
a la temperatura ambiente durante 15 horas. La solución se  
concentra a pequeño volumen y se diluye con éter de petró-  
leo. Se filtran los cristales, se lavan con éter de petró-  
leo y se secan al aire dando 2-hidroxiamino-4'-trifluorme-  
10 tilpropiofenona, p.f. 134-137°C. Puede obtenerse una canti-  
dad adicional de producto a partir de las aguas madres.

Ejemplo 36

Se hidrogena en un sacudidor Paar una mezcla de 30  
g de 2-hidroxi-imino-4'-trifluormetilpropiofenona, 6 g de  
15 paladio al 10% en carbón y 500 ml de ácido clorhídrico 2 N  
en etanol. La cantidad teórica de hidrógeno se consume en  
18 minutos y entonces se interrumpe la reducción. La mez-  
cla se calienta suavemente y se filtra y el catalizador se  
lava seis veces con etanol al 95% caliente. El filtrado se  
20 concentra a vacío hasta pequeño volumen y el hidrocioruro -  
cristalino se recoge por filtración dando hidrocioruro de  
2-amino-4'-trifluormetilpropiofenona puro, p.f. 255-256°C.

Ejemplo 37

Se hidrogena en un sacudidor Paar una mezcla de 27,5  
25 g de hidrocioruro de 2-amino-4'-trifluormetilpropiofenona,  
6 g de paladio al 10% en carbón y solución alcohólica al  
50% de ácido clorhídrico 2 N. La reacción se completa en -  
35 minutos y entonces se filtra la mezcla. El catalizador  
se lava a fondo con etanol y el filtrado se concentra a va-  
30 cío hasta pequeño volumen. El producto cristalino se reco-

326978<sup>20</sup>



1 ge por filtración se lava con éter y se seca sobre cloruro  
cálcico, dando hidrocioruro de alcohol  $\alpha$ -(1-aminoetil)-p-  
trifluormetilbencílico purificado, p.f. 240-250°C.

Ejemplo 38

5 Se añaden 6,8 g de cloruro de cloroacetilo sobre  
10 g de hidrocioruro de alcohol  $\alpha$ -(1-aminoetil)-p-trifluor  
metilbencílico en 100 ml de hidróxido sódico al 15% y 100  
ml de diclorometano, enfriados en un baño de hielo. La mez  
cla se agita a la temperatura ambiente durante 15 horas. -  
10 Se separan las dos capas que se forman y la solución acuosa  
se lava una vez con diclorometano. Las soluciones orgánicas  
combinadas se lavan dos veces con ácido clorhídrico  
0,5 N, se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y se -  
concentran a vacío, dando 2-cloro-N-( $\beta$ -hidroxi- $\alpha$ -metil-p-  
15 -trifluormetilfenetil)-acetamida purificada, p.f. 93-95°C.

Ejemplo 39

Sobre una solución de 8,05 g de terc-butóxido potásico  
en 100 ml de terc-butanol se añaden en porciones, con  
agitación y a la temperatura ambiente, 10,7 g de 2-cloro-N  
20 -( $\beta$ -hidroxi- $\alpha$ -metil-p-trifluormetilfenetil)-acetamida. -  
La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 15 ho  
ras y después se concentra a vacío. El residuo se disuelve  
en agua y diclorometano y se separan las dos capas. La so  
lución acuosa se extrae con diclorometano y acetato de eti  
25 lo. Las soluciones orgánicas combinadas se lavan una vez -  
con agua y se concentran a vacío. Cristaliza el producto -  
que se recrystaliza en una mezcla de éter y éter de petró  
leo dando 5-metil-6-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluor-p-tolil)-3-morfoli  
30 nona pura, p.f. 127,5-129°C.

Ejemplo 40

326978



1 A. Se disuelven 2,5 g (0,011 moles) de hidroclo-  
ro de 2-amino-4'-cloropropiofenona en 20 ml de agua y 25 g  
de hielo. Se combinan 2,5 g (0,022 moles) de cloruro de  
5 cloroacetilo con una solución concentrada de 4,5 g (0,055  
moles) de acetato sódico en agua. La mezcla se añade de  
una sola vez sobre el hidroclo-  
ro de amina. La mezcla de  
reacción se agita durante 2 horas (inmediatamente comienzan  
a formarse cristales), al cabo de cuyo tiempo ha alcanzado  
la temperatura ambiente. Filtrando la mezcla de reacción  
10 se obtienen unos cristales húmedos que una vez secos dan  
un sólido crudo. Recristalizando una porción de este sólido  
en acetato de etilo se obtiene 2-cloro-acetamido-4'-clo-  
ropropiofenona, p.f. 104,5-105,5°C.

15 B. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 40-A, pe-  
ro utilizando una cantidad equivalente de hidroclo-  
ro de 2-amino-4'-trifluormetilpropiofenona, hidroclo-  
ro de  $\omega$ -aminoacetofenona e hidroclo-  
ro de 2-amino-3'-4'-5'-trimetoxipropiofenona, respectivamente,  
en lugar del hidroclo-  
ro de 2-amino-4'-cloropropiofenona empleado allí, se obtie-  
20 nen como productos correspondientes: 2-cloroacetamido-4'-  
trifluormetilpropiofenona,  $\omega$ -cloroacetamidoacetofenona y  
2-cloroacetamido-3',4',5'-trimetoxipropiofenona.

Ejemplo 41

25 A. Una resina cambiadora de ión básica (60 g de  
IRA-400) en forma de cloruro se transforma en la forma hi-  
droxílica agitando durante 45 minutos con un exceso de so-  
lución acuosa al 10% de hidróxido sódico. Después se lava  
la resina con agua hasta que las aguas de lavado dan reac-  
ción neutra con el papel de pH. Se suspende la resina en  
30 400 ml de metanol y se agita, añadiendo 1,2 g (0,005 moles)



1 de 2-cloroacetamido-4'-cloropropiofenona. La mezcla de -  
reacción se agita durante toda la noche y después se fil--  
tra. La resina se lava varias veces con metanol. El filtra  
do se concentra dando un aceite. Por trituración con éter  
5 se obtiene un sólido crudo que recristalizado en cloroformo  
da 6-(p-clorofenil)-5-metil-4H-1,4-oxacin-3(2H)-ona, p.  
f. 205-207°C.

B. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 41-A, pe  
ro utilizando una cantidad equivalente de los respectivos -  
10 productos obtenidos en el Ejemplo 40-B en lugar de la 2-  
cloroacetamido-4'-cloropropiofenona del Ejemplo 41-A, se -  
obtienen los siguientes productos: 6-(p-trifluorometilfenil)  
-5-metil-4H-1,4-oxacin-3(2H)-ona, 6-fenil-4H-1,4-oxacin-3  
(2H)-ona y 6-(3',4',5'-trimetoxifenil)-5-metil-4H-1,4-oxa-  
15 cin-3(2H)-ona.

#### Ejemplo 42

Se combinan con 100 ml de xileno 5 g (0,022 moles)  
de 6-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluor-p-tolil)-3-morfolinona y 4,6 g -  
(0,022 moles) de anhídrido benzoico. Se añade una cantidad  
20 catalítica de ácido p-toluensulfónico. La mezcla de reac--  
ción se calienta a reflujo durante toda la noche. A conti-  
nuación se enfría y se lava con solución acuosa diluída de  
hidróxido sódico. Las soluciones orgánicas se secan sobre  
sulfato magnésico y se concentra, dando un aceite. Por tri-  
25 turación con éter de petróleo se obtiene un sólido crudo,  
p.f. 148,5-152°C. Por recristalización en acetato de etilo  
se obtiene la 4-benzoil-6-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluor-p-tolil)-3-  
morfolinona, p.f. 156-157°C.

#### Ejemplo 43

30 A. Se disuelven 5,0 g (0,033 moles) de norefredina



1 en 50 ml de cloruro de metileno y 30 ml de solución acuosa  
al 10% de hidróxido sódico. La solución se enfría en un ba  
ño de hielo y se agita. Se disuelven 5,35 g (0,036 moles)  
de cloruro de dicloroacetilo en 20 ml de cloruro de metile  
5 no y se añaden gota a gota lentamente sobre la mezcla de -  
reacción que a continuación se agita durante 20 minutos. -  
Se separa la capa de cloruro de metileno y se lava con áci  
do clorhídrico 1 N. Las soluciones orgánicas se secan con  
sulfato magnésico y se concentran dando unos cristales -  
10 blancos, p.f. 90,5-92,5°C. Por recristalización de una por  
ción de estos cristales se obtienen 2,2-dicloro-N-(β-hidro  
xi-α-metilfenetil)-acetamida, p.f. 96-97°C.

B. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 43-A, pe  
ro utilizando en lugar de la norefredina cantidades equiva  
15 ltnes de alcohol α-(1-metilaminoetil)-bencílico, alcohol  
α-(1-aminoetil)-bencílico, dl-eritro-1,2-difenil-2-amino  
etanol, alcohol α-aminometil-3,4,5-trimetoxibencílico y -  
alcohol α-aminometil-p-trifluormetilbencílico, respectiva  
mente, se obtienen como productos correspondientes los si  
20 guientes: 2,2-dicloro-N-metil-N-(β-hidroxi-α-metilfene--  
til)-acetamida, 2,2-dicloro-N-(β-fenil-β-hidroxi-α-me  
tilfenetil)-acetamida, 2,2-dicloro-N-(β-hidroxi-α-fenil-  
α-metilfenetil)-acetamida, 2,2-dicloro-N-(β-hidroxi-3,4,  
5-trimetoxifenetil)-acetamida y 2,2-dicloro-N-(β-hidroxi-  
25 p-trifluormetilfenetil)-acetamida.

Ejemplo 44

A. Se mezclan 8,5 g (0,033 moles) de 2,2-dicloro-N-  
-(β-hidroxi-α-metilfenetil)-acetamida con 5,8 g (0,066  
moles) de morfolina en 100 ml de tolueno. La mezcla de reac  
30 ción se agita y calienta a reflujo durante toda la noche.-

326978



1 Durante el curso de la reacción se depositan continuamente  
cristales de hidrocloreuro de morfolina. A continuación se  
deja enfriar la mezcla reaccionante a la temperatura am- -  
biente. Por filtración se obtienen 5 g de hidrocloreuro de  
5 morfolina. El filtrado se enfría en un baño de hielo y se  
añade éter. El sólido resultante se separa por filtración  
dando un producto impuro, p.f. 195-197°C. Por recristaliza  
ción en etanol se obtiene 2-morfolino-5-metil-6-fenil-3-  
morfolinona, p.f. 212-215°C.

10 B. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 44-A pe-  
ro utilizando una cantidad equivalente de los respectivos  
productos obtenidos en el Ejemplo 43-B en lugar de la 2,2-  
dicloro-N-( $\beta$ -hidroxi- $\alpha$ -metilfenetil)-acetamida del Ejem-  
plo 44-A, se obtienen los siguientes productos:

15 2-morfolino-4,5-dimetil-6-fenil-3-morfolinona,  
2-morfolino-5-metil-6,6-difenil-3-morfolinona,  
2-morfolino-5,6-difenil-3-morfolinona,  
2-morfolino-6-(3',4',5'-trimetoxifenil)-3-morfolinona y  
2-morfolino-6-(p-trifluormetilfenil)-3-morfolinona.

20 Ejemplo 45

A. Se suspenden 1 g (0,0036 moles) de 2-morfolino  
-5-metil-6-fenil-3-morfolinona en 36 ml (0,0036 moles) de  
ácido clorhídrico 0,1 N. La suspensión se coloca en un sa-  
cudidor durante toda la noche. La suspensión resultante -  
25 se filtra dando 2-hidroxi-5-metil-6-fenil-3-morfolinona,  
p.f. 197-198,5°C.

B. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 45-A, pe-  
ro utilizando una cantidad equivalente de los respectivos  
productos obtenidos en el Ejemplo 44-B en lugar de la 2-  
30 morfolino-5-metil-6-fenil-3-morfolinona del Ejemplo 45-A,



1 se obtienen los siguientes 2-hidroxiderivados:  
2-hidroxi-4,5-dimetil-6-fenil-3-morfolinona,  
2-hidroxi-5-metil-6,6-difenil-3-morfolinona,  
2-hidroxi-5,6-difenil-3-morfolinona,  
5 2-hidroxi-6-(3',4',5'-trimetoxifenil)-3-morfolinona y  
2-hidroxi-6-(p-trifluormetilfenil)-3-morfolinona.

Ejemplo 46

Se disuelven 35,9 g (0,19 moles) de hidrocioruro  
de 2-aminopropiofenona en 45 ml de agua y se añaden 50 g.  
10 de hielo. El matraz completo se enfría en un baño de hie-  
lo. Se mezclan 44 g (0,39 moles) de cloruro de cloroaceti-  
lo con una solución concentrada de 79,7 g (0,97 mdes) de  
acetato sódico en agua. La mezcla se añade de una sola -  
vez sobre el hidrocioruro de amina formándose inmediata-  
15 mente cristales blancos. La mezcla de reacción se agita -  
durante 1 hora y después se filtra. El producto húmido se  
seca al aire dando un sólido blanco, p.f. 84-85°C. Por re  
cristalización de una porción en acetato de etilo se obtie-  
ne la 2-cloroacetamidopropiofenona pura, p.f. 87-88°C.

20

Ejemplo 47

A. Una resina cambiadora de ión básica (750 g de  
IRA-400, en forma de cloruro) se transforma en la forma hi-  
droxílica agitándola durante 45 minutos con solución acuo-  
sa al 10% de hidróxido sódico en exceso. A continuación se  
25 lava la resina con agua hasta que las aguas de lavado dan  
reacción neutra con el papel de pH. Después la resina se -  
lava a fondo con metanol para eliminar la mayor cantidad -  
de agua posible. Se suspende la resina en 1500 ml de meta-  
nol y se agita añadiendo a continuación 25 g (0,11 moles)  
30 de 2-cloroacetamidopropiofenona. La mezcla reaccionante se

326978



1 agita durante toda la noche y después se filtra. La resina  
se lava varias veces con metanol. El filtrado se concentra  
parcialmente y después se filtra dando cristales blancos,  
p.f. 228-229,5°C. Por nueva evaporación del filtrado se ob  
5 tiene un sólido crudo que por recristalización en metanol  
da 5-metil-6-fenil-4H-1,4-oxacin-3(2H)-ona pura, p.f. 227-  
229°C.

B. Por alquilación del producto anterior con bromu  
ro de butilo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 23 se  
10 obtiene el correspondiente 4-butil derivado de 5-metil-6-  
fenil-4H-1,4-oxacin-3(2H)-ona.

#### Ejemplo 48

Se suspenden en un litro de éter anhidro 178 g -  
(0,74 moles) de 4'-benciloxipropiofenona y se agita. Mien  
15 tras se hace burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso por la  
suspensión se añaden lentamente 84 g (0,81 moles) de nitr  
to de butilo, a lo largo de un período de 1 hora. Se pros  
gue burbujear gas durante 10 minutos más. Durante la adi  
ción la cetona se disuelve; al cabo de 0,5 horas comienza  
20 a formarse un precipitado. La mezcla de reacción se agita  
durante toda la noche y después se filtra dando un produc  
to impuro. Por recristalización en metanol se obtiene  $\alpha$ -hi  
droxi-imino-4'-benciloxipropiofenona, p.f. 137-138°C. Por  
concentración de la otra solución de la mezcla de reacción  
25 se obtiene más producto crudo. Por recristalización en eta  
nol se obtiene  $\alpha$ -hidroxi-imino-4'-bencil-oxipropiofenona,  
p.f. 138-139°C.

#### Ejemplo 49

Se hidrogenan 10 g (0,037 moles) de  $\alpha$ -hidroxi-imi  
30 no-4'-benciloxipropiofenona en 150 ml de ácido acético gla



1 cial, a 50 libras/pulgada<sup>2</sup> (0,35 kg/cm<sup>2</sup>) de presión, sobre  
un puñado de catalizador de níquel lavado. La hidrogena-  
ción se prosigue durante toda la noche absorbiéndose tres  
equivalentes de hidrógeno. Se filtra la mezcla de reacción  
5 y el catalizador se lava varias veces con etanol. Se con-  
centra el filtrado dando un aceite que cristaliza al ras-  
car, dando un producto crudo, en forma de sal de acetato.-  
El sólido crudo se disuelve en hidróxido sódico diluido y  
se extrae dos veces con cloruro de metileno. Las solucio--  
10 nes orgánicas se secan sobre sulfato magnésico y se concen-  
tran dando alcohol  $\alpha$ -(1-aminoetil)-p-benciloxibencílico -  
crudo, p.f. 114-121,5°C. Una muestra de éste se convierte  
en el correspondiente hidrocloruro, p.f. 195-200°C.

Ejemplo 50

15 Se disuelven 28 g (0,088 moles) de alcohol  $\alpha$ -(1-  
aminoetil)-p-benciloxibencílico en 200 ml de cloruro de me-  
tileno y 100 ml de solución acuosa al 15% de hidróxido só-  
dico. La solución se enfría y agita. Se disuelven 11 g -  
(0,097 moles) de cloruro de cloroacetilo en 110 ml de clo-  
20 ruro de metileno y se añaden gota a gota sobre la primera  
solución. La mezcla reaccionante se agita durante 1,5 horas.  
Se acidula la capa acuosa (este procedimiento se lleva a -  
cabo porque se forma una emulsión espesa con la base y el  
cloruro de metileno) y se separa la capa orgánica. La capa  
25 ácida se lava con cloruro de metileno y los extractos orgá-  
nicos combinados se lavan con hidróxido sódico diluido. -  
Las soluciones orgánicas se secan sobre sulfato magnésico  
y se concentran dando un sólido crudo. Por recristaliza-  
ción en tetracloruro de carbono se obtiene 2-cloro-N-(p-  
30 bencil-oxi- $\beta$ -hidroxi- $\alpha$ -metilfenetil)-acetamida, p.f. 123-

32697820



1 124,5°C.

Ejemplo 51

5 Sobre una solución de 9,1 g (0,081 moles) de terc-butóxido potásico (comercial) en 500 ml de terc-butanol se  
co se añaden 12 g (0,036 moles) de 2-cloro-N-(p-benciloxi-  
β -hidroxi-α -metilfenetil)-acetamida. La mezcla de reac-  
ción se agita durante toda la noche y después se concentra  
a sequedad. El residuo se disuelve en agua y cloruro de me-  
tileno. Se separa la capa de cloruro de metileno, se seca  
10 y se concentra, dando un sólido crudo. Recristalizando dos  
veces en cloroformo se obtiene la 6-(p-benciloxifenil)-5-  
metil-3-morfolinona pura, p.f. 181,5-182,5°C.

Ejemplo 52

15 Se hidrogenan 8,2 g (0,028 moles) de 5-(p-bencilo-  
xifenil)-5-metil-3-morfolinona en 150 ml de etanol, a 50  
libras/pulgada<sup>2</sup> (0,35 kg/cm<sup>2</sup>) de presión, sobre 0,82 g de  
paladio al 10% en carbón. Cuando cesa la absorción de hi-  
drógeno se saca la mezcla de reacción y se filtra. El cata-  
lizador se lava varias veces con etanol. Se concentra el -  
20 filtrado dando un producto crudo, p.f. 226,5-230,5°C. Por  
recristalización en agua se obtiene la 6-(p-hidroxifenil)-  
5-metil-3-morfolinona pura, p.f. 240,5-242,0°C.

Ejemplo 53

25 A. Una mezcla íntima de 10,0 g (0,0523 moles) de -  
cis-5-metil-6-fenil-3-morfolinona y 4,7 g (0,0212 moles) de  
pentasulfuro de fósforo se trata con 10 ml de piridina y -  
la masa viscosa oscura resultante se agita durante 20 minu-  
tos en un baño de vapor. Se vierte la mezcla sobre agua y  
se recoge el sólido por filtración. Se lava el sólido con  
30 una mezcla fría a partes iguales de éter y etanol. Se re-



326978

1 cristaliza tres veces en benceno, dando un sólido blanco  
pulverulento, la cis-5-metil-6-fenil-morfolin-3-tiona, p.  
f. 160-161°C.

5 B. Se sigue el procedimiento del Ejemplo 53-A pero  
en lugar de la 5-metil-6-fenil-3-morfolinona utilizada -  
allí se emplean cantidades equivalentes de 5-metil-6,6-di-  
fenil-3-morfolinona, 5,6-difenil-3-morfolinona, 4,5-dime--  
til-6-fenil-3-morfolinona, 4-butil-5-metil-6-fenil-3-morfo-  
linona, 4-butil-6-fenil-3-morfolinona, 6-(p-trifluormetil-  
10 fenil)-3-morfolinona y 6-(p-clorofenil)-5-metil-4H-1,4-oxa-  
cin-3(2H)-ona, respectivamente, para dar las correspondien-  
tes morfolin-3-tionas.

Ejemplo 54

15 Se agitan en 100 ml de éter anhidro 22,0 g (0,832  
átomos gramo) de limaduras de magnesio y la mezcla se en-  
fría. Se disuelven 82,4 g (0,756 moles) de bromuro de eti-  
lo en 250 ml de éter anhidro y se añaden a velocidad mode-  
rada. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos y  
después se disuelven 43,1 g (0,252 moles) de o-trifluorme-  
20 tilbenzotrilo en 50 ml de éter anhidro y se añaden sobre  
la mezcla. La mezcla de reacción se agita durante toda la  
noche y después se agrega con agitación sobre una mezcla -  
de ácido clorhídrico concentrado (300 ml) y hielo (1,5 li-  
tros). El éter se elimina por ebullición. La mezcla ácida  
25 se calienta en un baño de vapor durante 2 horas, durante -  
cuyo tiempo se separa un aceite negro. Se extrae la mezcla  
dos veces con éter. La solución etérea se seca sobre sulfa-  
to magnésico y se concentra dando un aceite negro. Por des-  
30 tilación se obtiene la 2'-trifluormetilpropiofenona, p.e.  
55-58°C/0,5 mm.



326978

1

Ejemplo 55

Se disuelven 71,0 g (0,35 moles) de 2-trifluorometilpropiofenona en 800 ml de éter anhidro. Se hace burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso seco por la solución -  
5 agitada, al mismo tiempo que se añaden gota a gota 40,2 g (0,39 moles) de nitrito de butilo. El cloruro de hidrógeno gaseoso se continúa burbujear durante 20 minutos después de haberse completado la adición de nitrito de butilo y se continúa agitando la mezcla de reacción durante 1  
10 hora más. Se concentra la mezcla reaccionante y los cristales resultantes se lavan con hexano. Por filtración se obtiene la 2-hidroxi-imino-2'-trifluorometilpropiofenona pura, p.f. 96-97°C.

15

Ejemplo 56

Se hidrogenan 10,0 g (0,043 moles) de 2-hidroxi-imino-2'-trifluorometilpropiofenona en 150 ml de ácido clorhídrico 2 N en solución etanólica, a 50 libras/pulgada<sup>2</sup> -  
(0,35 kg/cm<sup>2</sup>) de presión sobre 1,0<sup>g</sup> de paladio al 10% de -  
20 carbón. La reducción es completa al cabo de 2,5 horas. El catalizador se separa por filtración, se concentra el filtrado y los cristales blancos resultantes se trituran con éter, dando hidrocloreuro de 2-amino-2'-trifluorometilpropiofenona, p.f. 223,5-224°C.

25

Ejemplo 57

Se hidrogenan 7,5 g (0,03 moles) de hidrocloreuro de 2-amino-2'-trifluorometilpropiofenona, a 50 libras/pulgada<sup>2</sup> (0,35 kg/cm<sup>2</sup>) de presión, en 150 ml de agua más 5 ml de ácido clorhídrico concentrado sobre 0,8 g de paladio al 10% en carbón. Cuando la reducción es completa, se separa  
30 el catalizador por filtración. Se concentra el filtrado dando un producto crudo, p.f. 237,5-242,5°C. Por recrista

326978



1 lización en isopropanol se obtiene hidrocioruro del alcohol  
 $\alpha$  -(1-aminoetil)-o-trifluormetilbencílico, p.f. 247-250°C.

Ejemplo 58

5 Se disuelven en 250 ml de cloruro de metileno y 150  
ml de solución acuosa al 10% de hidróxido sódico 18,0 g -  
(0,07 moles) de hidrocioruro de alcohol  $\alpha$  -(1-aminoetil)-o-  
-trifluormetilbencílico. La solución se enfría en un baño  
de hielo y se agita. Se disuelven 8,35 g (0,078 moles) de  
10 cloruro de cloroacetilo en 85 ml de cloruro de metileno y  
se añaden gota a gota lentamente sobre la solución ante- -  
rior. La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos. -  
La capa de cloruro de metileno se separa y se lava con áci  
do clorhídrico diluído. La solución orgánica se seca sobre  
sulfato magnésico y se concentra, dando un aceite incoloro  
15 de 2-cloro-N-( $\beta$  -hidroxi- $\alpha$ -metil-o-trifluormetilfenetil)-  
acetamida ligeramente impura.

Ejemplo 59

20 Se añaden 20,0 g (unos 0,07 moles) de 2-cloro-N-( $\beta$   
-hidroxi- $\alpha$ -metil-o-trifluormetilfenetil)-acetamida ligera  
mente impura sobre una solución de terc-butóxido potásico,  
preparada haciendo reaccionar 5,5 g (0,14 moles) de potasio  
con un exceso de alcohol terc-butílico seco, en 500 ml de  
terc-butanol seco. La mezcla de reacción se agita durante  
toda la noche y después se concentra para separar el terc-  
25 butanol. El residuo se disuelve en cloruro de metileno y -  
agua. Se separa la capa de cloruro de metileno, se seca so  
bre sulfato magnésico y se concentra, dando un producto -  
crudo, p.f.137-140°C. Por recristalización en acetato de -  
etilo se obtiene la 5-metil-6-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluor-o-tolil)-  
30 3-morfolinona, p.f. 142,5-144,5°C.

326978



1

Ejemplo 60

5

10

15

20

25

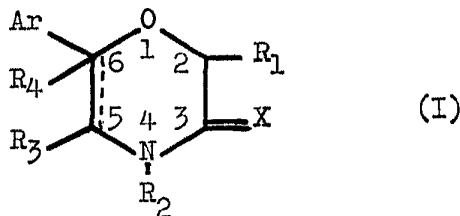
30

Una solución de 0,20 g (0,01 moles) de 5-metil-6-fenil-4H-1,4-oxacin-3(2H)-ona en 50 ml de ácido acético -  
 glacial se hidrogena sobre catalizador de paladio (0,04 g  
 de paladio al 10% en carbono), a 50 libras/pulgada<sup>2</sup> (0,35  
 kg/cm<sup>2</sup>) de presión. La mezcla de reacción se sacude duran-  
 te toda la noche. Se absorbe 1,4 libras (635 g) de hidróge-  
 no (cantidad teórica 0,5 libras, 227 g). El catalizador -  
 se separa por filtración y el filtrado se concentra a se-  
 quedad, dando un aceite que cristaliza. Se lavan los cris-  
 tales con éter y éste se separa por filtración. El rendi-  
 miento es de 0,07 g (35%) de 5-metil-6-fenil-3-morfolinona,  
 cuyo espectro infrarrojo y su cromatograma en capa fina -  
 son idénticos a los de la muestra previamente preparada.

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

- REIVINDICACIONES -

1. Un procedimiento para preparar un compuesto útil  
 como relajante muscular y tranquilizante de fórmula gene-  
 ral

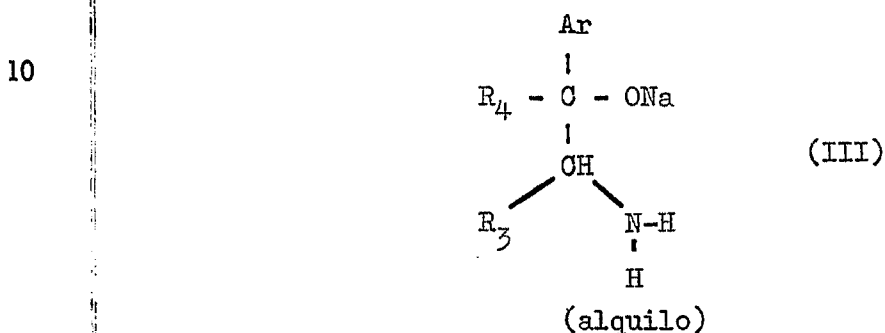


donde X es oxígeno o azufre; R<sub>1</sub> es hidrógeno, hidroxilo, al-  
 quilo inferior o arilo, con tal de que, cuando R<sub>1</sub> es hidro-  
 xilo X sea oxígeno; R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo inferior, ami-  
 noalquilo inferior, alquil(inferior)-aminoalquilo inferior  
 acilo o arilo, con tal de que cuando R<sub>2</sub> es acilo X sea oxí-  
 geno y R<sub>1</sub> sea un grupo distinto del hidroxilo; R<sub>3</sub> es hidró-

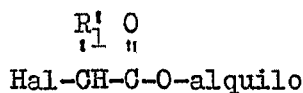
326978<sup>20</sup>



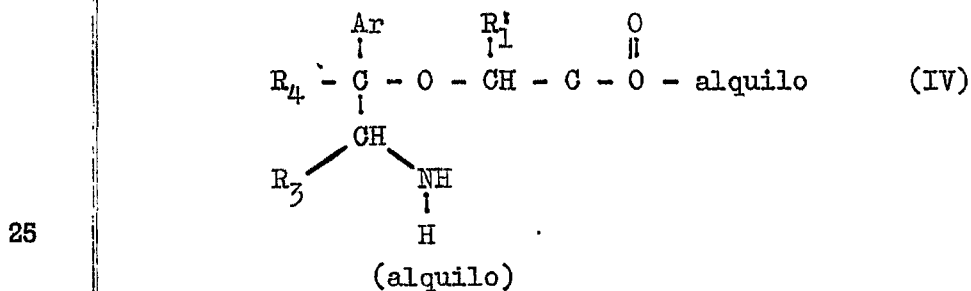
1 geno, alquilo inferior o arilo; R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo -  
 inferior o arilo; Ar es arilo; y la línea de puntos entre  
 los átomos de carbono 5 y 6 indica la presencia de un do-  
 5 ble enlace opcional con Ar como único sustituyente en la -  
 posición 6, con tal de que cuando se encuentra presente di-  
 cho doble enlace R<sub>1</sub> sea un grupo distinto del hidroxilo; -  
 caracterizado por el hecho de hacer reaccionar un compues-  
 to de fórmula general (III)



con un haloalquiléster de fórmula general



20 para producir un compuesto de fórmula general (IV)



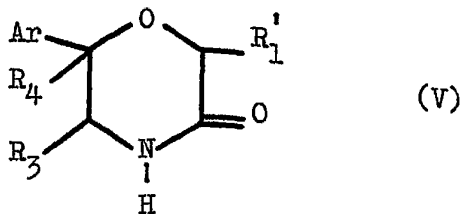
cuyo compuesto (IV) es ciclado después por eliminación de  
 alcohol para producir un compuesto de fórmula general (V)

30

3269782



1

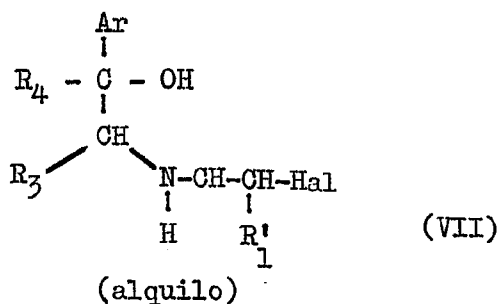


5

(alquilo) ;

o ciclar un compuesto de fórmula general (VII)

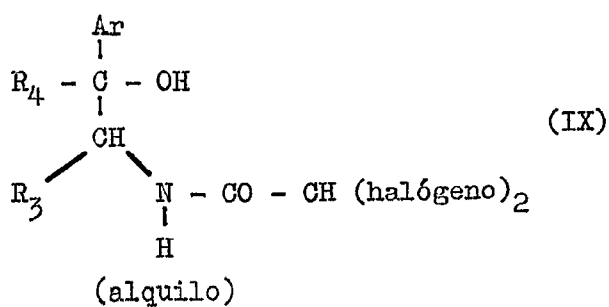
10



15

para producir un compuesto de fórmula general (V) y en el caso en que R<sub>1</sub> en el compuesto (I) sea hidroxilo, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX)

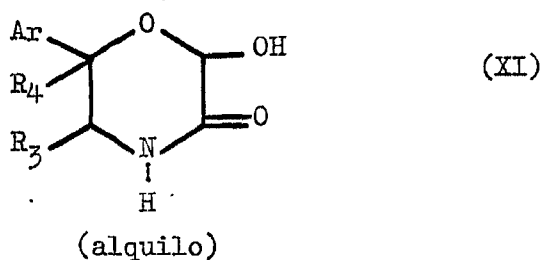
20



25

con una amina orgánica básica e hidrolizar el producto para dar un compuesto de fórmula (XI)

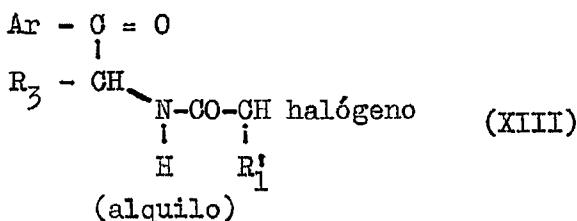
30



326978 20

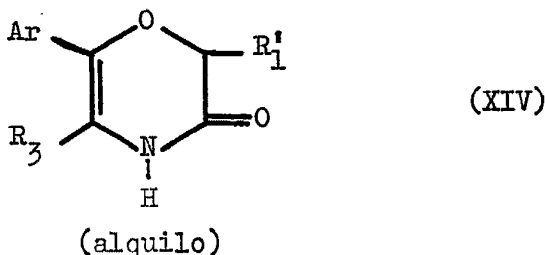


1 o convertir directamente dicho compuesto (IX) en el com- -  
 puesto (XI) mediante tratamiento con una base de metal al-  
 calino; y en los casos en que X sea oxígeno, R<sub>2</sub> un grupo -  
 distinto del acilo y de que exista un doble enlace entre -  
 5 los átomos de carbono 5 y 6 del núcleo de morfolina del -  
 compuesto (I), ciclar un compuesto de fórmula (XIII)



10

con una base para dar un compuesto de fórmula (XIV)



15

20

25

30

donde Ar, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el significado indicado anterior-  
 mente, Hal es halógeno y R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo inferior  
 o arilo; y si se desea introducir un alquilo inferior o al-  
 quilo inferior sustituido en la posición 4 del núcleo de -  
 morfolina, tratando el correspondiente compuesto 4-no-sus-  
 tituido de fórmula (V) o (XIV) con un agente alquilante o  
 si se desea acilando un compuesto de fórmula (V) o (XIV) -  
 en la posición 4 tratando el derivado 4-no-sustituido con -  
 un agente acilante adecuado y, en el caso de que X sea azu-  
 fre, tratando la 3-morfolinona apropiada con pentasulfuro  
 de fósforo para convertir la misma en la correspondiente -  
 morfolin-3-tiona.



1           2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el  
caso en que el producto obtenido contenga un doble enlace -  
5,6, caracterizado por hidrogenar dicho doble enlace con hi-  
drógeno activado catalíticamente.

5           3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación  
1 caracterizado además porque comprende la preparación de 6-  
( $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluor-p-tolil)-3-morfolinona ciclada mediante  
cloro-N-( $\beta$ -hidroxi-p-trifluormetilfenetil)-acetamida en -  
presencia de una base.

10           4. Se reivindica por último como objeto sobre el que  
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN -  
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPUESTO UTIL COMO RELAJANTE  
MUSCULAR Y TRANQUILIZANTE".

15           Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-  
sente Memoria descriptiva que consta de cuarenta y cinco pá-  
ginas mecanografiadas.

Madrid, 20 de Mayo de 1966.

BERNARDO UNGRIA

P.P.

20

25

30