

372333

9 OCT



PATENTE DE INVENCION

O.Z.436

"ST 1512 L-Form".

Memoria Descriptiva

sobre:

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C	
CLASE C-07	A-61
SUBCLASE C	H

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE N,N'-BIS-[2-(3',4'-
-DIHIDROXIFENIL)-2-HIDROXIETIL]-7-HEXAMETILENEDIAMINA.

Solicitante: OSTERREICHISCHE STICKSTOFFWERKE AKTIENGESELLSCHAFT,
entidad austriaca, residente en St. Peter 224,
Linz/Donsu, Austria.



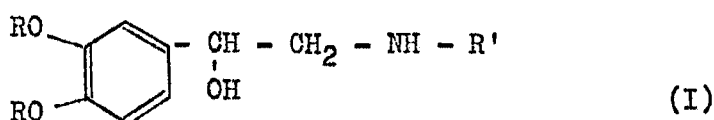
- Es sabido que el compuesto N,N'-bis-[2-(3',4'-dihidroxifenil)-2-hidroxi-etil]-hexametilendiamina y sus sales poseen un excelente efecto antiasmático y que, además, se destacan especialmente por un efecto prolongado. La preparación de este compuesto se realizaba hasta ahora mediante hidrogenación catalítica del correspondiente compuesto bis-ceto N,N'-bis-[2-(3',4'-dihidroxifenil)-2-oxoetil]-hexametilendiamina, en presencia de catalizadores de metal noble.
5. Este bisalcanol tiene dos átomos de carbono asimétricos de igual clase, es decir, aquellos que llevan los grupos hidroxil en la cadena lateral, de manera que de estos debe existir una forma racémica y meso. Como en la preparación del bisalcanol por reducción del compuesto bis-ceto se reducen si multáneamente ambos grupos ceto y no se aprecia razón alguna por la cual con esta forma de obtención se favorezca la forma 15. ción de una forma estereo determinada, se ha de suponer que el producto que aquí se obtiene, es una mezcla de la forma ra 20. cémica y meso. Una separación de esta mezcla en las distintas formas estereoisómeras, incluyendo una separación del racemato en las formas ópticamente activas, es extraordinariamente lenta y llena de pérdidas debido a la similitud de las propiedades químicas. Como los dos átomos de carbono asimétricos sóla 25. mente se forman en la etapa de reacción, el procedimiento conocido no ofrece tampoco una posibilidad para efectuar la separación de las formas ópticamente activas ya en los productos



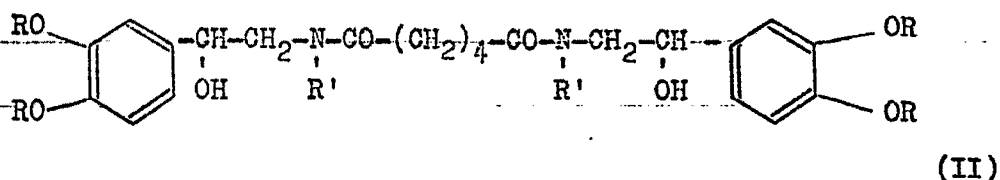
de partida.

5. Se ha encontrado ahora un procedimiento que no sólo permite la obtención de la mezcla de las formas estereoisómeros sino también la forma L-(-) ó bien la forma D-(+) puras de la N,N'-bis- \lceil 2-(3',4'-dihidroxifenil)-2-hidroxietil \rceil -hexametildiamina así como, en la reacción por etapas, hasta la forma meso y que además se destaca porque los productos se obtienen en forma especialmente pura. En este procedimiento se parte de feniletanolaminas, es decir, de compuestos en los cuales el grupo hidroxilo de la cadena lateral ya está previamente formado. 2 moles de estos compuestos se enlazan a través de una reacción de amidación y ulterior reducción con la cadena hexametilénica, habiéndose demostrado que en el transcurso del procedimiento no se presente una modificación de la configuración del átomo de carbono que lleva el grupo hidroxilo alifático. La separación en las formas ópticamente activas se puede realizar, ya que se efectúa antes de la introducción de la cadena hexametilénica, en los compuestos con sólo un átomo de carbono asimétrico, de manera que esto no ofrece dificultades esenciales.
- 10.
- 15.
20. El objeto de la presente invención es, por lo tanto, un procedimiento para la obtención de N,N'-bis- \lceil 2-(3',4'-dihidroxifenil)-2-hidroxietil \rceil -hexametildiamina y sus sales, que se caracteriza porque 2 Moles de un derivado feniletanolamínico sustituido de fórmula general I:
- 25.

**POOR
QUALITY**



- en la que R significa un resto hidrogenolíticamente disociable, preferentemente el resto bencilo y R' significa un átomo de hidrógeno o un resto hidrogenolíticamente disociable, preferentemente el resto bencilo, se hacen reaccionar con ácido adípico o sus derivados capaces de reacción y las diamidas así obtenidas, de fórmula general II:
- 5.



- en la que R y R' son como más arriba se ha definido, se reducen con hidruros complejos del aluminio a las diaminas correspondientes y finalmente los grupos hidrogenolíticamente disociables se disocian, en forma en si conocida, mediante hidrogenación catalítica con catalizadores de metal noble, después de lo cual las bases obtenidas se transforman en sales o bien tales se pueden liberar de las sales.
- 10.

- Para la reacción de los derivados feniletanolámínicos sustituidos de fórmula I con el ácido adípico o sus derivados se pueden emplear diversas variantes de procedimiento. Así,
- 15.



- por ejemplo, es posible hacer reaccionar el mismo ácido adípico con los compuestos de fórmula I, debiendo entonces estar presentes medios disociadores de agua, tal como, por ejemplo, carbodiimida. Muy favorablemente, se desarrolla la
5. reacción con haluros del ácido adípico, especialmente los dicloruros, como producto de partida. Aquí, se trabaja favorablemente en disolventes orgánicos inertes, tales como dioxano, benceno o dimetilformamida; las cetonas, tales como acetona, no se consideran en este caso como inertes ya que pueden reaccionar con los compuestos de fórmula I. La adición
10. necesaria para la reacción de los haluros de agentes aceptores de ácido puede efectuarse en forma de lejías alcalinas acuosas, tales como lejía sódica o lejía potásica o carbonatos alcalinos acuosos, pero se recomienda especialmente el
15. empleo de bases orgánicas, especialmente de aminas terciarias, tales como trietilamina, pudiendo ser ventajoso un exceso con relación a la cantidad de ácido formada.
- Si se trabaja en piridina como disolvente entonces es innecesaria una adición especial de un agente aceptor de ácido.
20. Pero también se puede ligar el ácido mediante un exceso del derivado de feniletanolemina de fórmula I. Además son adecuados para la reacción los ésteres capaces de reacción del ácido adípico, tales como, por ejemplo, el éster cianometílico, el éster metoximetílico, el éster carboximetílico
- 25.



9 OCT 1944

- o el éster o- ó p-nitrofenílico y una ulterior variante del procedimiento consiste en que las diimidazolidas del ácido adípico se hacen reaccionar con los compuestos de fórmula I presentándose así una re-amidación. Esta amidación se puede
5. realizar sin disolventes, simplemente mediante fusión conjunta de los participantes en la reacción o también en un disolvente, tal como dimetilformamida. Aquí no es necesario preparar la diimidazolida en forma independiente, también se puede preparar in situ.
10. La reducción de las diamidas así obtenidas de fórmula II se puede lograr, con buenos rendimientos, con hidruros complejos del aluminio. Es de destacar especialmente el hidruro de litio-aluminio, pero también es adecuado el dihidro-bis-(2-metoxi-etoxi)-aluminato de sodio que suministra buenos rendimientos.
15. Si con el procedimiento según la presente invención no se quiere obtener la mezcla de estereoisómeros sino una de las dos formas ópticamente activas, que hasta ahora no han sido descritas y de las cuales la forma L-(-) ha demostrado ser la de más fuerte eficacia, entonces esto es posible simplemente
20. partiendo de la forma L de la feniletanolamina sustituida de fórmula I. La síntesis conduce aquí, a través de la forma ópticamente activa de las diamidas de fórmula II que, sorprendentemente, es dextrogiro, después de la reducción y desbencilación, a la forma L levogiro de la N,N'-bis- \sphericalangle 2-(3',4'-di-
- 25.



9 OCT. 1969

hidroxifenil)-2-hidroxietyl-7-hexametilendiamina. Una forma de ejecución especialmente acreditada del procedimiento para la obtención de esta forma L transcurre aquí de la manera siguiente:

5. La forma L del 1-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-aminoetanol-(1), que se puede obtener del racemato mediante cristalización fraccionada de los tartratos, se hace reaccionar en un disolvente orgánico inerte y en presencia de alcalis acuos con dicloruro del ácido adípico. Aquí se obtiene la diamida del ácido L-(+)-N,N'-bis-2-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-hidroxietyl-7-adípico que, con buenos rendimientos y sin destruir la configuración óptica, se puede reducir con hidruro de litio-aluminio en un agente de reacción orgánico inerte. La desbencilación mediante hidrogenación catalítica con paladio-carbón y liberación de la base conduce entonces a la
- 10.
15. forma L deseada, que posee una rotación $[\alpha]_{546}^{24}$ de $-49,3^{\circ}$, o bien $[\alpha]_{578}^{24}$ de $-43,2^{\circ}$ o bien $[\alpha]_D^{24}$ de $-41,3^{\circ}$ ($\alpha = 2$, ácido acético glacial).
20. Esta base se puede transformar arbitrariamente en sales de distintos ácidos representando una forma de aplicación farmacéutica preferente siempre que el ácido sea fisiológicamente compatible. Como tales sales sean mencionadas por ejemplo, el sulfato, el acetato, el bromuro, el cloruro, el ciclohexilsulfamato o el tartrato.
25. La forma L es asimismo eficaz como bronquodilatador



9 OCT. 1969

como la mezcla de la forma racémica y meso, el efecto es sin embargo más fuerte y lo que es sorprendente, de mayor duración que el de la mezcla.

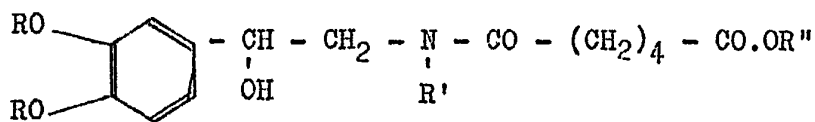
5. Igual que con la forma L se puede preparar también la forma D de la N,N'-bis- \int 2-(3',4'-dihidroxifenil)-2-hidroxi- \int -etil-hexametilendiamina si se parte de la forma D de las feniletanolaminas sustituidas de fórmula I.

10. El procedimiento según la presente invención también se puede emplear para la obtención de la forma meso de la N,N'-bis- \int 2-(3',4'-dihidroxifenil)-2-hidroxi- \int -etil-hexametilendiamina si la reacción de la feniletanolamina sustituida con el ácido adípico o sus derivados capaces de reacción se efectúa por etapas. Esto se logra si 1 Mol de una de las formas ópticamente activas de la feniletanolamina de fórmula I se hace reaccionar con un derivado del ácido adípico en el que solamente un grupo carboxilo está modificado de manera que sea capaz de reaccionar con el grupo amino de los compuestos de fórmula I. Esto es, por ejemplo, el caso cuando un grupo carboxílico está presente como cloruro de ácido o grupo éster reactivo, por ejemplo, el grupo éster cianometílico, mientras el segundo grupo carboxílico está libre o puede estar esterificado con un alcohol alifático inferior, que en caso dado está sustituido por halógeno. En la semi-amida formada en esta reacción, de fórmula III:

15.

20.

25.



(III)

- en la que R'' significa un átomo de hidrógeno o un resto alquilo inferior, en caso dado halogenado, y R, R' tienen la definición de arriba, se transforma entonces el segundo grupo carboxilo, en caso dado después de saponificar en caso
5. de estar presente un grupo éster, asimismo en un grupo capaz de reacción, tal como, por ejemplo, un éster capaz de reacción, tal como el éster cianometílico. Este compuesto se hace reaccionar entonces con la otra forma ópticamente activa de la feniletanolamina sustituida de fórmula I. Las ulteriores etapas del procedimiento, es decir, la reducción y la desbencilación, se realizan entonces como para la obtención de las formas ópticamente activas.
- 10.

- La preparación de las formas ópticamente activas de la feniletanolamina sustituida de fórmula I, que sirven como
15. productos de partida, se logra en la forma usual mediante cristalización fraccionada de sus sales con un ácido ópticamente activo. Como tal puede servir, por ejemplo, el ácido d-tartárico, como disolventes la dimetilformamida o las mezclas de dimetilformamida y agua dan unos resultados muy buenos durante la separación. Esta separación se acredita especialmente en los compuestos de fórmula I en los cuales R'
- 20.



- significa un átomo de hidrógeno. El correspondiente compuesto N-bencilico se obtiene entonces con facilidad de tales bases ópticamente activas no benciladas en el átomo de nitrógeno. Así es posible reaccionar, por ejemplo, éstas con benzaldehído al correspondiente compuesto benzal e hidrogenar a continuación sin que se varíe la configuración óptica.
5. -----

Ejemplo 1

- 24,0 g de (-)-1-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-amino-etanol-(1) ($[\alpha]_{546}^{22} - 27,25^{\circ}$) se disuelve en 300 cc de dimetilformamida y en el transcurso de una hora se mezcla bajo agitación simultáneamente, gota a gota, con una solución de 6,27 g de dicloruro del ácido adípico en 68,7 cc de dimetilformamida y 68,7 cc de lejía sódica normal. Terminada la adición se agita durante $1\frac{1}{2}$ horas. Después se vierten en el transcurso de una hora 600 cc de agua y se agita durante otra hora. Ya durante la adición del agua comienza a cristalizar la diamida formada en la solución. Esta se aísla a continuación, se lava bien con agua y se seca. Se obtienen 16,5 g de diamida en bruto ópticamente activa, lo que corresponde a un rendimiento de un 60,2 % de la teoría.
10. -----
15. -----
20. -----

- Micro-punto de fusión: $175-183^{\circ}\text{C}$. Este producto se re-cristaliza para su purificación en ácido acético glacial. Se obtienen así 13,7 g de diamida del ácido L-(+)-N,N'-bis-[2-(3',4'-dibenciloxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-adípico del p.f. $182-184^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{546}^{24} +5,5^{\circ}$, $[\alpha]_{578}^{24} +4,5^{\circ}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +4,2^{\circ}$
25. -----



- de (-)-N,N'-bis- \lceil 2-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-hidroxietyl \rceil -hexametilendiamina. Después de aislar se obtienen 7,4 g de diacetato en bruto, lo que corresponde a un rendimiento de aproximadamente un 60,5 % de la teoría. Este producto se re
5. cristaliza para su purificación en dimetilformamida. Se obtienen 6,5 g de diacetato de L-(-)-N,N'-bis- \lceil 2-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-hidroxietyl \rceil -hexametilendiamina puro, p.f. 170-175°C, descomposición; $\lceil\alpha\rceil_{546}^{23}$ -20,5°, $\lceil\alpha\rceil_{578}^{23}$ -18,0°, $\lceil\alpha\rceil_D^{23}$ -17,3° (o = 2, ácido acético glacial).
10. Si en igual forma se emplea en la reacción en lugar de la forma 1-(+) de la diamida del ácido N,N'-bis- \lceil 2-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-hidroxietyl \rceil -adípico su forma D-(-) se obtiene en un rendimiento prácticamente igual el diacetato de D-(+)-N,N'-bis- \lceil 3',4'-dibenciloxifenil)-2-hidroxietyl \rceil -hexametilendiamina de p.f. 171-175°C, descomposición, $\lceil\alpha\rceil_{546}^{23}$ +21,0°, $\lceil\alpha\rceil_{578}^{23}$ +18,5°, $\lceil\alpha\rceil_D^{23}$ +17,5°.
15. Si la diamida de p.f. 179-181°, que se ha obtenido de 1-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-aminoetanol-(1) racémico, se reduce en igual forma a la diamina y esta última se aísla como diacetato y se purifica, se mantiene el rendimiento asimismo prácticamente igual, solo que el diacetato de la N,N'-bis- \lceil 2-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-hidroxietyl \rceil -hexametilendiamina así obtenido, que es una mezcla de forma racémica y forma me
20. so, funde a 181-185°C con descomposición.
25. 6,0 g de diacetato de L-(-)-N,N'-bis- \lceil 2-(3',4'-diben



5. ciloxifenil)-2-hidroxietyl]-hexametildiamina se disuelven en 120 cc de ácido acético glacial y se termina de hidrogenar en presencia de 1,2 g de paladio-carbón (10 % de Pd) a temperatura ambiente y presión normal. El tiempo de reacción asciende a unos 30 minutos y el consumo de hidrógeno corresponde a la cantidad a esperar según la teoría. Terminada la hidrogenación se separa el catalizador y el filtrado claro como el agua se mezcla con una solución de 3,0 g de sulfato sódico en 60 cc de agua. Inmediatamente comienza a cristalizar en la solución el sulfato de (-)-N,N'-bis-[2-(3',4'-dihroxifenil)-2-hidroxietyl]-hexametildiamina. La sustancia se aísla después de algunas horas. Se obtienen 2,5 g del sulfato, lo que corresponde a un rendimiento de un 72,5 % de la teoría. La sustancia funde a 197-200° C con descomposición y analíticamente se puede considerar tan pura que ya no necesita ser ulteriormente purificada. $[\alpha]_{546}^{21} -37,0^{\circ}$, $[\alpha]_{578}^{21} -32,5^{\circ}$, $[\alpha]_{D}^{21} -31,5^{\circ}$ (o = 1, agua).
- 10.
- 15.

La base libre obtenida por alcalinización con piridina da, en ácido acético glacial, los siguientes valores de rotación específicos:

20. $[\alpha]_{546}^{24} -49,3^{\circ}$, $[\alpha]_{578}^{24} -43,2^{\circ}$, $[\alpha]_{D}^{24} -41,3^{\circ}$.

25. Si en igual forma en lugar de la forma L-(-) de la N,N'-bis-[2-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-hidroxietyl]-hexametildiamina, se termina de hidrogenar la forma D-(+) y la mezcla de reacción se elabora asimismo inmediatamente, se ob-



tiene en un rendimiento prácticamente igual el sulfato de D-(+)-N,N'-bis- γ -2-(3',4'-dihidroxifenil)-2-hidroxiethyl-hexametilendiamina. Este no se diferencia con respecto al punto de fusión de la forma L-(-), la rotación asciende a

5. $[\alpha]_{546}^{23} +36,0^{\circ}$, $[\alpha]_{578}^{23} +32,0^{\circ}$, $[\alpha]_D^{23} +31,0^{\circ}$.

La base libre-correspondiente da, en ácido acético glacial, los siguientes valores de rotación específicos:

$[\alpha]_{546}^{25} +49,5^{\circ}$, $[\alpha]_{578}^{25} +43,1^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25} +41,2^{\circ}$.

10. Un sulfato de N,N'-bis- γ -2-(3',4'-dihidroxifenil)-2-hidroxiethyl-hexametilendiamina, que se ha obtenido según el mismo procedimiento, pero de la N,N'-bis- γ -2-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-hidroxiethyl-hexametilendiamina ópticamente inactiva, funde a 203-206°C con descomposición.

15. El racemato sintético del sulfato de N,N'-bis- γ -2-(3',4'-dihidroxifenil)-2-hidroxiethyl-hexametilendiamina se puede obtener de las formas -(+) y -(-) de la sustancia. Si se disuelven cantidades iguales de las formas -(+) y -(-) en agua caliente cristaliza en la solución la forma racémica. P.f. 204 - 207°C, Los valores $[\alpha]_{\lambda}^t$ son $\pm 0^{\circ}$.

20. La preparación de las formas ópticamente activas, que sirven como producto de partida, del 1-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-aminoetanol-(1) se realiza mediante cristalización fraccionada de los tartratos en una mezcla de dimetilformamida-agua 10:1. Como fracción de difícil solubilidad cristaliza priméramente un producto que está enriquecido en el (+)-tartra

25.

POOR
QUALITY



- to del (-)-1-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-amino-etanol-(1). Después de recrystalizar varias veces en dimetilformamida-agua 10:1 se obtiene el (+)-tartrato del (-)-1-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-aminoetanol-(1) ópticamente puro, que posee los siguientes valores de rotación: $[\alpha]_{546}^{26} -20,0^{\circ}$, $[\alpha]_{578}^{26} -18,25^{\circ}$, $[\alpha]_D^{26} -17,0^{\circ}$.
5. De este tartrato se puede obtener, mediante tratamiento con lejía sódica 4N en dimetilformamida, ulterior evaporación, recepción del resto de evaporación en cloroformo, evaporación del cloroformo, después de lavar la solución con agua, y recrystalización del residuo sólido en benceno, el (-)-1-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-amino-etanol puro de p.f. 104,5 - 106°C, que posee los siguientes valores de rotación: $[\alpha]_{546}^{24} -27,6^{\circ}$, $[\alpha]_{578}^{25} -24,25^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25} -23,2^{\circ}$.
10. De la lejía madre de la cristalización del (+)-tartrato del (-)-1-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-aminoetanol, se puede obtener después de evaporar la misma después de agregar lejía sódica 4N, una base enriquecida en la forma -(+) del 1-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-aminoetanol-(1). Esta se puede transformar por reacción con (-)-ácido tártrico en una solución en dimetilformamida-agua = 10:1 como disolvente, en el (-)-tartrato, cristalizando el (-)-tartrato del (+)-1-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-aminoetanol-(1) que, después de recrystalizar en dimetilformamida-agua = 10:1 da los siguientes valores de rotación: $[\alpha]_{546}^{25} +20,0^{\circ}$, $[\alpha]_{578}^{25} +17,5^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25} +16,8^{\circ}$.
15. 20. 25.



- 9 OCT. 1969

La liberación de la (+)-base de este tartrato se logra en forma análoga a la liberación de la (-)-base. Posee asimismo un punto de fusión de 104,5 - 106°C y los valores de rotación $[\alpha]_{546}^{24} +27,6^\circ$, $[\alpha]_{578}^{24} +24,3^\circ$, $[\alpha]_D^{24} +23,2^\circ$.

5.

Ejemplo 2

22,0 g de (+)-1-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-aminoetanol-(1) ($[\alpha]_{546}^{24} +27,5^\circ$) cuya obtención se ha descrito en el ejemplo 1, se disuelven en 134 cc de cloruro metilénico seco, la solución se mezcla con 3,4 cc de N,N-dimetilanilina, se enfría a 0°C y bajo agitación se gotea en el transcurso de 35 minutos una solución de 14,1 g del cloruro del adipato de mono-β-cloroetilo en 37 cc de cloruro metilénico seco. Después de la adición se sigue agitando durante 1 hora a temperatura ambiente, después se lava la solución de cloruro metilénico con ácido sulfúrico aproximadamente al 5 %, frío como el hielo y solución al 3 % de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora totalmente en vacío. El éster (+)-β-cloroetílico de la monoamida del ácido N-[2-(3'4'-dibenciloxifenil)-2-hidroxietil]-adípico se obtiene como aceite muy viscoso que se puede seguir elaborando sin ulterior purificación. Rendimiento: 33,6 g, lo que corresponde a aproximadamente a un 100 % de la teoría. $[\alpha]_{546}^{20} +2,25^\circ$, $[\alpha]_{578}^{20} +2,5^\circ$, $[\alpha]_D^{20} +2,65^\circ$, $[\alpha]_{365}^{20} -10,2^\circ$ (o = 2, ácido acético glacial).

10.

15.

20.

25.



33,5 g del éster así obtenido se disuelven en 375 cc de metanol, la solución se mezcla con 126 cc de lejía sódica normal y se hierve durante 1 hora al reflujo. Después se enfría y la solución se ajusta a un pH de 3,5 mediante adición de ácido sulfúrico N. Después de separar por destilación en metanol, recoger el ácido en cloroformo y elaboración del residuo de evaporación se obtiene la monoamida del ácido D-(+)-N-[2-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-hidroxietyl]-adípico como aceite incoloro extremadamente viscoso. Rendimiento en producto en bruto: 30,0 g (teoría 29,6 g). El producto se puede seguir elaborando sin ulterior purificación. $[\alpha]_D^{23}$ $_{546}$ $-0,5^\circ$, $[\alpha]_D^{23}$ $_{578}$ $\pm 0^\circ$, $[\alpha]_D^{23}$ $_{0,35^\circ}$ (o = 2, ácido acético glacial).

32,9 g de este ácido, 21,0 g de trietilamina y 15,6 g de cloroacetnitrilo se agitan priméramente durante una hora a temperatura ambiente y a continuación durante 1 hora a 40-50°C. Poco tiempo después de que se forma una solución clara se presenta un ligero aumento de calor y el hidrocioruro de la trietilamina cristaliza en la solución. Terminada la reacción se disuelve la mezcla de reacción en éster acético y agua de hielo, la solución éster acética se separa, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. Se obtiene el éster D-(-)-cianometílico de la monoamida del ácido N-[2-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-hidroxietyl]-adípico como aceite muy viscoso, Rendimiento: 30,8 g, lo que corresponde aproximadamente a un 86 % de la teoría.



También este producto se emplea sin ulterior purificación.

$[\alpha]_{546}^{23} -1,5^{\circ}$, $[\alpha]_{578}^{23} -0,75^{\circ}$, $[\alpha]_{D}^{23} -0,06^{\circ}$, $[\alpha]_{365}^{23} -22,5^{\circ}$, (o = 2, ácido acético glacial).

5. 30,7 g de este éster ($[\alpha]_{546}^{23} -1,5^{\circ}$) y 16,5 g de (-)-1-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-aminoetanol-(1) ($[\alpha]_{546}^{24} -27,6^{\circ}$) se disuelven en 400 cc de éster acético y se deja durante 1 semana a 30-40°C. La forma meso formada de la diamida del ácido N,N'-bis-2-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-hidroxiethyl-adípico cristaliza en la solución. Después de aislar y secar se obtienen 29,0 g de producto en bruto, lo que corresponde a un rendimiento de un 60,3 % de la teoría. P.f. 177-183°C. Para su purificación se recristaliza el producto priméramente en ácido acético glacial, después nuévemente en n-butanol. Se obtienen así 19,4 g de diamida de la forma meso, lo que corresponde a un 67 % de la cantidad de los productos en bruto empleados, p.f. 182-185°C. $[\alpha]_{\lambda}^{20}$ para $\lambda = 578, 546, 436, 405 \pm 0$ (o = 2, ácido acético glacial).

20. La reducción de la forma meso de la diamida se puede realizar en forma análoga al ejemplo 1. Se obtiene así un producto en bruto en un rendimiento de aproximadamente un 70 % de la teoría. P.f. 181-184°C, descomposición. Después de recristalizar el producto en bruto primero en dimetilformamida y a continuación en n-butanol se obtienen 8,15 g de la forma meso pura del diacetato de N,N'-bis-2-(3',4'-diben
- 25-



ciloxifenil)-2-hidroxietyl]-hexametilendiamina, lo que corresponde aproximadamente a un 80 % de la cantidad de producto en bruto empleada. P.f. 191 - 194°C, descomposición.

5. La hidrogenólisis del producto obtenido se logra así mismo en forma análoga al ejemplo 1. Se obtiene aquí la forma meso del sulfato de N,N'-bis-[2-(3',4'-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]-hexametilendiamina en un rendimiento del 91,4 % de la teoría. P.f. 189 - 192°C, descomposición. Un control de los valores $[\alpha]_{\lambda}^t$ con $\lambda = 578, 546, 436, 405$ y 365 dió según la teoría cada vez $\pm 0^{\circ}$ ($\alpha = 0,5$, agua).

Ejemplo 3

15. 5,6 g de 1-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-aminoetanol racémico se disuelven a una temperatura de 40°C en 50 cc de benceno y a esta temperatura se mezcla bajo agitación, gota a gota, con una solución de 0,73 g de dicloruro del ácido adípico (proporción cloruro - base 1:4) en 20 cc de benceno. Terminada la adición se deja reaccionar aún durante 30 minutos a 40°C y entonces se aísla la diamida precipitada que se lava con benceno y se seca. Se obtienen 3,25 g de diamida del ácido N,N'-bis-[2-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-hidroxietyl]-adípico de micro-punto de fusión 179-181°C. Después de recristalizar en tetrahidrofurano se obtienen 3,0 g de producto puro del micro-punto de fusión 181-182°C, rendimiento más de un 92 % de la teoría.

La base en exceso se puede recuperar de la solución

9 OCT. 1969

- 19 -



bencénica.

5. Si en lugar de benceno se emplea tetrahidrofurano como disolvente para la reacción se obtiene la diamida del ácido N,N'-bis- \int 2-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-hidroxietyl- \int -adípico con un micro-punto de fusión 180-182°C en un rendimiento del 97 %, con cloroformo como disolvente se obtiene el producto con el micro-punto de fusión 180-182°C en un rendimiento del 88 % de la teoría.

10. La diamida del ácido N,N'-bis- \int 2-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-hidroxietyl- \int -adípico obtenida de esta manera se reduce en forma análoga al ejemplo 1 con hidruro de litio-aluminio y a continuación se desbencila mediante hidrogenación en ácido acético glacial con paladio-carbón como catalizador como se ha descrito en el ejemplo 1, con lo que se obtiene el sulfato de N,N'-bis- \int 2-(3',4'-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl- \int -hexametildiamina ópticamente inactivo de punto de fusión 203 hasta 206°C con descomposición.
- 15.

Ejemplo 4

20. 5,6 g de 1-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-aminoetanol-(1) racémico se disuelven conjuntamente con 5,6 g de trietilamina a 40°C en 50 cc de benceno. A esta mezcla se gotea a igual temperatura, bajo agitación, una solución de 1,46 g de dicloruro del ácido adípico en 20 cc de benceno (La proporción molar entre dicloruro del ácido adípico : aminoetanol : trietilamina asciende, por lo tanto a 1:2:7). Terminada la adición
- 25.



- se deja reaccionar la mezcla durante 30 minutos a 40°C bajo agitación, después de lo cual se deja cristalizar la diamida mediante enfriamiento, se aísla y se lava con benceno. Para eliminar el hidrocloreuro trietilamínico encerrado se digiere el cristalizado con metanol. Después de aspirar y secar se obtienen 6,0 g de diamida del ácido N,N'-bis- γ -(3',4'-dibenciloxifenil)-2-hidroxi- γ -adípico en bruto de micro-punto de fusión 177-179°C, lo que corresponde a un rendimiento de un 93 % de la teoría. Después de recrystalizar en dioxano se obtienen de esto 5,4 g de diamida pura de punto de fusión 180-181°C.
- 5.
- 10.

- En igual forma se logra la reacción, si en lugar de trietilamina se emplean 10,6 g de tri-n-butylamina, obteniéndose la diamida del ácido N,N'-bis- γ -(3',4'-dibenciloxifenil)-2-hidroxi- γ -adípico en un rendimiento del 80 %.
- 15.

- La transformación de la diamida del ácido N,N'-bis- γ -(3',4'-dibenciloxifenil)-2-hidroxi- γ -adípico en el sulfato de N,N'-bis- γ -(3',4'-dihidroxifenil)-hidroxi- γ -hexametildiamina se realiza según las instrucciones dadas en el ejemplo 1.
- 20.

Ejemplo 5

- 14,0 g de 1-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-aminoetanol-(1) racémico y 4,48 g de adipato de bis-cianometilo se disuelven en 160 cc de acetato de etilo y se deja reposar durante 1 semana a temperatura ambiente. La diamida formada cristaliza en
- 25.



la solución. Esta se aísla, se lava con éster acético y se seca. Se obtienen así 11,5 g de diamida del ácido N,N'-bis- $\text{-}\int\text{-}(3',4'\text{-dibenciloxifenil})\text{-}2\text{-hidroxietil}\int\text{-}$ adípico con un micro-punto de fusión de $179\text{-}181^{\circ}\text{C}$, lo que corresponde a un rendimiento del 71,5 % de la teoría.

5.

Un rendimiento aproximadamente igual y un producto de igual pureza se obtiene si la mezcla de reacción en lugar de dejar reposar a temperatura ambiente se deja reaccionar a 50°C durante 40 horas bajo agitación.

10.

La transformación de la diamida del ácido N,N'-bis- $\text{-}\int\text{-}(3',4'\text{-dibenciloxifenil})\text{-}2\text{-hidroxietil}\int\text{-}$ adípico en el sulfato de N,N'-bis- $\text{-}\int\text{-}(3',4'\text{-dihidroxifenil})\text{-}2\text{-hidroxietil}\int\text{-}$ hexametildiamina se efectúa según las instrucciones dadas en el ejemplo 1.

15.

Ejemplo 6

17,6 g de 1-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-bencil-amino-etanol-(1) se disuelven junto con 4,05 g de trietilamina en 200 cc de benceno absoluto, la solución se mezcla con 3,7 g de dicloruro del ácido adípico y se hierve durante 2 horas

20.

bajo reflujo. A continuación se deja reposar la mezcla durante la noche y el hidrocioruro trietilamínico cristalizado se aspira. Después de evaporar el filtrado en vacío se recoge el

residuo en cloroformo, la solución se lava consecutivamente con ácido clorhídrico, agua y lejía sódica diluida y se seca con sulfato sódico. Después de evaporar se obtienen 19,0

25.



g de diamida del ácido N,N'-dibencil-N,N'-bis- γ -2-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-hidroxietyl- γ -adípico como producto oleaginoso.

5. Este aceite se disuelve en 600 cc de tetrahidrofurano absoluto y bajo agitación se gotea a una suspensión de 7,8 g de LiAlH_4 en 180 cc de tetrahidrofurano absoluto. Terminada la adición se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y a continuación se hierve durante 1 hora bajo reflujo.

10. Después de enfriar, se mezcla la mezcla lentamente con algo de agua y después se separa de los productos sólidos.

Después de secar el filtrato se evapora el disolvente y el residuo de la evaporación se disuelve en éter. Al enfriar cristaliza la N,N'-dibencil-N,N'-bis- γ -2-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-hidroxietyl- γ -hexametildiamina. Rendimiento 11,7 g de micro-punto de fusión $73-75^\circ\text{C}$, lo que corresponde a un 60 % de la teoría.

15. Si se parte de la forma levogira del 1-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-bencilaminoetanol-(1) se obtiene en igual forma la N,N'-dibencil-N,N'-bis- γ -2-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-hidroxietyl- γ -hexametildiamina levogira que en ácido acético glacial ($\alpha = 2$) muestra los siguientes valores de rotación específicos: $[\alpha]_{546}^{21} -42,25^\circ$, $[\alpha]_{578}^{21} -37,25^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -35,6^\circ$, micro-punto de fusión $98-100^\circ\text{C}$.

20. 5,0 g de la N,N'-dibencil-N,N'-bis- γ -2-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-hidroxietyl- γ -hexametildiamina así obtenida se disuelven en 70 cc de ácido acético glacial y se termina de

25.

**POOR
QUALITY**



- hidrogenar en presencia de 0,5 g de paladio-carbón (al 10%) a temperatura ambiente y presión normal. La reacción se desarrolla con rapidez. Terminada la recepción de hidrógeno se separa del catalizador por aspiración y el ácido acético
5. glacial se separa por destilación en vacío. El residuo de evaporación se mezcla con la cantidad calculada de ácido clorhídrico alcohólico y se digiere con algo de etanol con lo que cristaliza el hidrocloreuro formado. Este se aísla, se lava con alcohol etílico y éter y se seca. Se obtienen 2,26 g de
10. producto en bruto, lo que corresponde aproximadamente a un 89 % de la teoría. Para su purificación se disuelve en agua y se precipita con isopropanol. Se obtienen así 1,98 g de dihidrocloreuro de N,N'-bis- $\left[2-(3',4'\text{-dihidroxifenil})\text{-2-hidroxi-etil}\right]$ -hexametilendiamina puro de p.f. 198-200°C con descomposición.
15. En igual forma se puede desbencilar la N,N'-dibencil-N,N'-bis- $\left[2-(3',4'\text{-dibenciloxifenil})\text{-2-hidroxi-etil}\right]$ -hexametilendiamina levogira. Se obtiene así el dihidrocloreuro de (-)-N,N'-bis- $\left[2-(3',4'\text{-dihidroxifenil})\text{-2-hidroxi-etil}\right]$ -hexametilendiamina de micro-punto de fusión 197-200°C con descomposición y los valores de rotación específicos: $[\alpha]_{546}^{22} -38,8^\circ$, $[\alpha]_{578}^{22} -34,1^\circ$, $[\alpha]_{D}^{22} -33,1^\circ$ (o = 1, H₂O).
20. El (-)-1-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-bencilaminoetanol (1) empleado como producto de partida se puede obtener del
25. (-)-1-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-aminoetanol por reacción con



benzaldehido a la base de Schiff y ulterior reducci3n con hidruro de litio-alumino.

N O T A

5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, as3 como la manera de realizarlo en la pr3ctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. Tambi3n se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Austria con el n3mero y fecha siguiente: A 9871/68 de 10 de octubre de 1.968, acogi3ndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita una Patente de Invenci3n por 20 a3os, en Espa3a, sobre:
10. PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE N,N'-BIS-[2-(3',4'-DIHIDROXIFENIL)-2-HIDROXIETIL]-HEXAMETILENDIAMINA;
15. caracteriz3ndose por lo siguiente:
20. 1.- Procedimiento para la obtenci3n de N,N'-bis-[2-(3',4'-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]-hexametildiamina, y sus sales, caracterizado porque
- 25.



- dientes y finalmente se disocian los grupos hidrogenolíticamente dissociables, mediante hidrogenación catalítica con catalizadores de metal noble, después de lo cual las bases obtenidas se transforman en sales, o bien tales se pueden liberar de las sales.
5. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque las bases de fórmula I se hacen reaccionar con dicloruro del ácido adípico, en disolventes orgánicos inertes, en presencia de álcalis acuosos.
10. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque las bases de fórmula I se hacen reaccionar con dicloruro del ácido adípico, en disolventes orgánicos inertes, en presencia de aminas terciarias en exceso.
15. 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque las bases de fórmula I se hacen reaccionar con ésteres capaces de reacción del ácido adípico.
- 5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque las diamidas de fórmula II se reducen con hidruro de litio-aluminio.
20. 6ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque para la obtención de L-(-)-N,N'-bis-[2-(3',4'-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]-hexametilendiamina y sus sales, la forma L del 1-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-aminoetanol-(1), en disolventes orgánicos inertes y en presencia de álcalis acuosos, se hace reaccionar con dicloruro
- 25.

9 OCT. 1969

- 27 -

5. del ácido adípico; la diamida del ácido L-(+)-N,N'-bis-[2-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-hidroxietyl]-adípico así obtenida se reduce con hidruro de litio-aluminio en un agente de dispersión orgánico inerte y finalmente el compuesto tetrabencílico resultante se debencila, mediante hidrogenación catalítica con paladio-carbón en ácido acético glacial, después de lo cual el diacetato, que se obtiene, se puede transformar en sales con otros ácidos, o bien en la base libre.

10. 7^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque para la obtención de la forma meso de la N,N'-bis-[2-(3',4'-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]-hexametilendiamina y sus sales, la reacción de los derivados feniletanolamínicos sustituidos de fórmula general I con el ácido adípico, respectivamente sus derivados capaces de reacción, se efectúa por etapas, haciendo reaccionar primeramente 15. una de las formas ópticamente activas del derivado feniletanolamínico sustituido de fórmula general I con un derivado del ácido adípico, en el que un grupo carboxilo está presente en forma de haluro o ésteres capaces de reacción, mientras el segundo grupo carboxilo está libre o presente como 251 agrupación éster alquílico inferior o de haloalquilo, después de lo cual la semi-amida del ácido adípico resultante de fórmula

