

403004



403004

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C
CLASE _____
SUBCLASE _____

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 5-HIDROXI-1-TETRALONA",  
a favor de la firma estadounidense WARNER-LAMBERT COMPANY,  
residente en MORRIS PLAINS, NEW JERSEY, (EE.UU.).

Int. Cl. <sup>2</sup> : C07C

MEMORIA DESCRIPTIVA

EXTRACTO DEL INVENTO

Un procedimiento mejorado para preparar 5-hidroxi-  
-1-tetralona, que comprende condiciones reaccionales rela-  
tivamente suaves, utiliza como material de partida 1,5-di-  
hidroxinaftaleno. Se hace reaccionar una solución hidro-  
alcohólica de 1,5-dihidroxinaftaleno con un equivalente  
molar de hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador  
reductor de paladio y una cantidad equimolar de un hidróxido  
de metal alcalino. Se obtienen elevados rendimientos de  
producto puro.

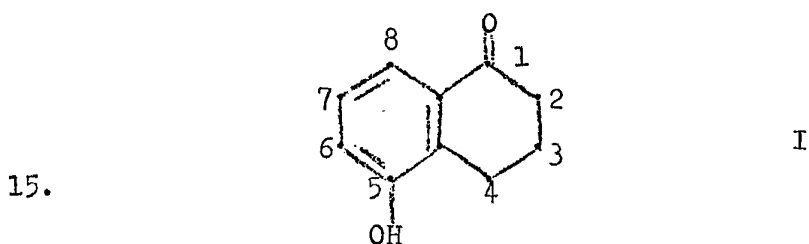
403004



ORIGEN DEL INVENTO

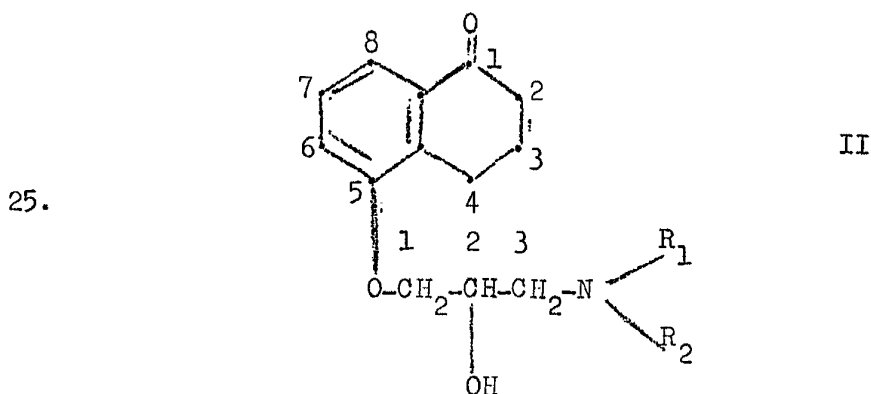
Este invento se refiere a un procedimiento mejorado para preparar 5-hidroxi-1-tetralona. Más concretamente este invento se refiere a un método mejorado para preparar 5-hidroxi-1-tetralona a partir de 1,5-dihidroxi-naftaleno sometiendo una solución hidroalcohólica de 1,5-dihidroxi-naftaleno a reducción catalítica con hidrógeno en presencia de un hidróxido de metal alcalino.

La 5-hidroxi-1-tetralona, preparada según el procedimiento de este invento, tiene la fórmula I siguiente:



Este producto es útil como intermediario en la preparación de ciertas 3,4-dihidro-naftalenoneoxi-2-hidroxi-propilaminas.

20. Estas 3,4-dihidro-naftalenoneoxi-2-hidroxi-propilaminas tienen la fórmula II siguiente:



30. en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, y R<sub>2</sub> es alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono.

403004



Estos compuestos pueden, asimismo, designarse como sigue:

5. 5-[3-(alquil-amino-sustituido)-2-hidroxi-propoxi]-1-tetralonas,  
5-[3-(alquil-amino-sustituido)-2-hidroxi-propoxi]-3,4-dihidro-1-(2H)-naftalenonas,  
1-(alquil-amino-sustituido)-3-[1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-5-naftil)oxi]-2-propanoles.

10. Las 3,4-dihidro-naftalenoneoxi-2-hidroxi-propilaminas, como se han descrito en la patente estadounidense serial nº 761.857, depositada el 23 de septiembre de 1968, poseen actividad bloqueadora beta-adrenérgica. En esta solicitud de patente que acaba de citarse, se describen los compuestos en el sentido de que muestran actividad cuando se administran mediante inyección o por vía oral a mamíferos,
15. tales como perros, gatos, monos y similares. Por ejemplo, la actividad bloqueadora beta-adrenérgica de las 3,4-dihidro-naftalenoneoxi-2-hidroxi-propilaminas puede demostrarse mediante la administración de varias dosis de isoproterenol después de administrar al animal de ensayo el compuesto activo. La fuerza de contracción normal del corazón y el ritmo cardíaco en respuesta al isoproterenol quedan
20. bloqueados por las 3,4-dihidro-naftalenoneoxi-2-hidroxi-propilaminas en grados variables, dependiendo de la dosis administrada. Como ejemplo de la actividad bloqueadora beta-adrenérgica de los compuestos que tienen la fórmula II anterior, se administró por vía intravenosa el compuesto de clorhidrato de 5-[3-(terciutilamino)-2-hidroxi-propoxi]-1-tetralona a perros anestesiados en una proporción de 6,7
25. microgramos/kg. Luego se les dió a los perros 0,3 microgramos/kg de isoproterenol. El compuesto activo fue capaz de
30. eliminar el 50% de los efectos del isoproterenol sobre el ritmo del corazón del perro.

403004

20.

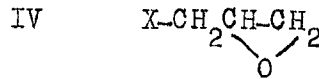
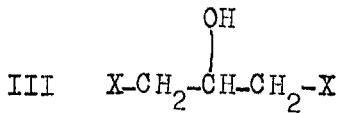


Estos compuestos pueden utilizarse siempre que estén indicados agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, tales como, por ejemplo, el propranolol: en condiciones de angina de pecho, arritmia cardiaca y otros estados isquémicos.

5. Si bien el régimen de la dosificación puede variar según la edad, sexo, peso corporal y especie de los mamíferos que se tratan, por lo general está comprendido entre 0,1 aproximadamente y 1 mg/kg aproximadamente del peso corporal, administrado por vía oral o mediante inyección.

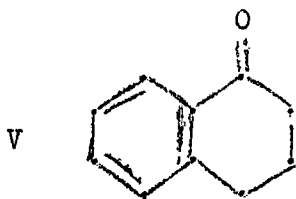
10. Según se describe en la patente estadounidense Serial nº 761.857, antes citada, las 3,4-dihidro-naftalenoneoxi-2-hidroxi-propilaminas se preparan haciendo reaccionar 5-hidroxi-1-tetralone con uno cualquiera de los compuestos III y IV que siguen.

15.

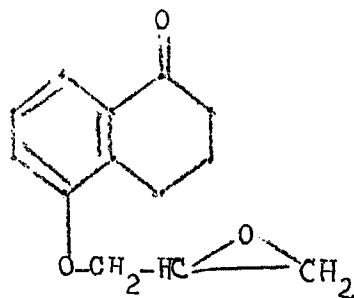


en donde X es halógeno, tal como cloro, para obtener los compuestos intermediarios V y VI, respectivamente, que siguen:

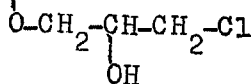
20.



VI



25.



30.

Los compuestos intermediarios V o VI pueden tratarse a continuación, por ejemplo mediante reflujo, con una amina apropiada de la fórmula  $NHR_1R_2$ , en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen el mismo significado indicado antes para la fórmula II, para obtener las 3,4-dihidro-naftalenoneoxi-2-hidroxi-propil-

403004



laminas deseadas.

Según la patente estadounidense serial nº 761.857 el material de partida 5-hidroxi-1-tetralona, para preparar las 3,4-dihidro-naftalenoneoxi-2-hidroxi-propilaminas deseadas, se obtiene tratando el éter correspondiente, que se encuentra en el comercio, con ácido bromhídrico en ácido acético.

- Se conocen, asimismo, métodos adicionales del arte anterior para obtener 5-hidroxi-1-tetralona. Por ejemplo,
10. Papa, D. Schwenk, E y Breiger, H., en J. Organic Chemistry 14: 366-374 (1949), describen la preparación de 5-hidroxi y 6-hidroxi-alfa-tetralona a partir de 1,5- y 1,6-dihidroxitetralinas, respectivamente, empleando un procedimiento de reducción de alceción Raney, En este procedimiento la 6-hidroxi-alfa-tetralona puede recuperarse cuantitativamente, pero únicamente se obtienen escasos rendimientos de 5-hidroxi-alfa-tetralona y todavía, únicamente en forma del derivado etéreo 5-metoxi. Así pues, para preparar el material de partida necesario 5-hidroxi-1-tetralona debe todavía emplearse el
  20. procedimiento descrito antes en la patente estadounidense serial nº 761.857, por ejemplo, reacción con ácido bromhídrico en ácido acético para separar el grupo etéreo y obtener el grupo 5-hidroxi correspondiente, que reaccionará con intermediarios apropiados para formar las 3,4-dihidronaftaleneoxi-2-hidroxi-propilaminas deseadas. Esta separación del derivado etéreo, mediante el empleo de ácido bromhídrico en ácido acético, constituye un procedimiento bastante molesto, y, por lo general, implica un subsiguiente proceso de purificación para aislar un producto apropiado.
  - 25.
  30. Lockett, J. y Short, W.F., en J. Chem. Society, 787-790 (1939), describe la preparación de 5-metoxi-1-tetralona (denominada 1-ceto-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftale-

403004



no) a partir de cumarina mediante un procedimiento dilatado de múltiples etapas. Así pues, al igual que con el método antes citado de Papa y colaboradores, se obtiene la 5-metoxi-1-tetralona, este producto debe hacerse reaccionar con ácido bromhídrico en ácido acético y purificarse luego para obtener la 5-hidroxi-1-tetralona deseada.

Con relación a los métodos generales del arte anterior para la separación de los éteres fenólicos para obtener el sustituyente alcohólico correspondiente, puede citarse, asimismo, el método de Curphey, T. J., Hoffmann, E.J., y McDonald, C., que se inserta en Chemistry and Industry, pag. 1138 (Julio de 1967). En este método se destila una mezcla de piridina y un ligero exceso de ácido clorhídrico concentrado hasta que la temperatura interna alcanza 210°C; con la adición de un éter fenólico a estas sales calientes se obtiene la rápida formación de fenol. El producto fenólico debe separarse de la mezcla reaccional y purificarse. Así pues, todavía este procedimiento mejorado para obtener un sustituyente hidroxilado de un derivado etéreo resulta bastante complicado y requiere procedimientos de purificación.

Si bien los métodos antes citados del arte anterior proporcionan procedimientos adecuados para preparar 5-hidroxi-1-tetralona, son evidentes ciertas desventajas en cada uno de estos procedimientos. Por ejemplo, los materiales de partida de derivados etéreos previamente utilizados son relativamente costosos. Además, el empleo de dichos materiales de partida requiere unas etapas de elaboración bastante molesta para preparar las 3,4-dihidro-naftalenoneoxi-2-hidroxi-propilaminas antes descritas.

30. RESUMEN DEL INVENTO

Se hace reaccionar una solución hidroalcohólica de 1,5-dihidroxinaftaleno con un equivalente molar de hidró-

403004



geno gaseoso en presencia de un catalizador reductor de paladio y una cantidad equimolar de un hidróxido de metal alcalino para obtener elevados rendimientos de 5-hidroxi-1-tetralona relativamente pura.

5. DESCRIPCION DEL INVENTO

Ahora se ha descubierto que la 5-hidroxi-1-tetralona de elevada pureza puede prepararse con elevados rendimientos mediante reducción catalítica del material de partida 1,5-dihidroxinaftaleno, relativamente económico y de fácil adquisición. El procedimiento mejorado de este invento únicamente requiere condiciones reaccionales relativamente suaves en donde una solución hidroalcohólica del material de partida 1,5-dihidroxinaftaleno se somete a reducción catalítica en presencia de hidrógeno gaseoso y un hidróxido de metal alcalino hasta que se absorbe un equivalente molar. La pureza del producto obtenido, la 5-hidroxi-1-tetralona, del orden del 90% al 95%, es tal que, después de separar el catalizador, no es necesario purificar o aislar de nuevo el producto de 5-hidroxi-1-tetralona antes de iniciar reacciones adicionales, por ejemplo, con el dihalopropanol (III) o la epiclorhidrina (IV), para obtener los compuestos intermediarios V o VI, respectivamente. Como se ha descrito antes, los compuestos intermediarios V o VI se tratan de nuevo con una amina apropiada para obtener las 3,4-dihidro-naftalenoneoxi-2-hidroxi-propilaminas dotadas de actividad bloqueadora beta-adrenérgica.

En el procedimiento de reducción catalítica de este invento el material de partida, 1,5-dihidroxinaftaleno, se suspende en una solución hidroalcohólica. Para esta finalidad son apropiados los alcoholes inferiores que son miscibles con el agua. Se prefieren los alcoholes que tienen de 1 a 3 átomos de carbono, y entre éstos se prefiere, particularmente, el alcohol isopropílico. La cantidad de solución alcohólica utili-

403004



zada no es crítica siempre que existe una cantidad suficiente para formar una papilla con la cantidad de material de partida de 1,5-dihidroxi-naftaleno presente en la mezcla reaccional.

5. El catalizador reductor utilizado en el procedimiento mejorado de este invento es paladio sobre un vehículo carbonáceo, como carbón vegetal o carbón animal. Los catalizadores de paladio de este tipo se encuentran en el comercio con diversas concentraciones. Se ha encontrado que, en el
10. procedimiento de reducción catalítica de este invento resulta efectivo del 1% al 30%, de preferencia del 5% al 10%, y más preferiblemente, un 10% de catalizador de paladio sobre un vehículo carbonáceo. Estas concentraciones proporcionarán del 0,156 al 4,69% en peso de catalizador activo en el medio
15. reaccional basado en el 1,5-dihidroxinaftaleno.

- Se ha encontrado, asimismo, que para lograr los elevados rendimientos y la pureza deseada en el producto del invento es necesario que la reacción reductora se lleva a cabo en presencia de una cantidad equimolar de un hidróxido
20. tal alcalino, como hidróxido sódico o potásico, basada en la cantidad inicial del material de partida 1,5-dihidroxinaftaleno.

- La absorción de hidrógeno debe limitarse a un equivalente molar, aproximadamente, de hidrógeno gaseoso, basado
25. en el 1,5-dihidroxinaftaleno de material de partida y es necesaria la continua agitación de la mezcla reaccional. La presión de hidrógeno en la reacción no es particularmente crítica y pueda variar, durante la reacción, entre 15 libras, aproximadamente, por pulgada cuadrada y 400 libras, aproximadamente, por pulgada cuadrada (presión manométrica). Se prefieren las presiones elevadas ya que la reacción se produce
30. con mayor rapidez. La temperatura puede variar, asimismo, de

403004



unos 30°C a unos 90°C, de preferencia entre unos 70°C y unos 90°C. De igual modo, las temperaturas más elevadas aceleran la reacción, y por consiguiente, son preferidas.

- De modo sorprendente se ha descubierto que las condiciones reaccionales de este invento proporciona rendimientos de 5-hidroxi-1-tetralona comprendidos entre el 85 y el 95% y una pureza del producto del 90 al 95%. Teniendo en cuenta los procedimientos del arte anterior son completamente sorprendentes estos rendimientos y la pureza del producto final. Si a esto se le suman las condiciones reaccionales relativamente suaves resulta particularmente ventajoso. Además, el bajo costo y disponibilidad del material de partida 1,5-dihidroxinaftaleno y la idoneidad de llevar a cabo etapas de síntesis subsiguientes sin necesidad de aislar y purificar el producto 5-hidroxi-1-tetralona proporciona un medio considerablemente mejorado para obtener las 3,4-dihidro-naftalenoneoxi-2-hidroxi-propilaminas fisiológicamente activas.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los ejemplos que siguen se incluyen para ilustrar mejor el presente invento.
- 20.

EJEMPLO 1

- Se hacen reaccionar 48 gramos de 1,5-dihidroxinaftaleno, 12 gramos de hidróxido sódico, 30 cc de agua, 235 cc de alcohol isopropílico y 7,5 gramos de un catalizador de carbón paladiado al 10% en una mezcladora Parr en la que se introduce hidrógeno gaseoso a presiones de 52 libras, a lo sumo, por pulgada cuadrada. Durante la reacción se mantiene una temperatura de 70°C a 90°C. Una vez absorbido un equivalente molar de hidrógeno gaseoso se enfría la mezcla reaccional a 25°C y se ventila. Se adiciona agua para disolver cualquier sólido resultante de la cristalización y se calienta la mezcla reaccional a 50°C. Se separa el catalizador de
- 25.
- 30.

= 10 =

403004



- la mezcla reaccional mediante filtración en vacío a través de Super-Cel y se lava con agua. La solución restante se trata, de la forma corriente, con carbón animal, y se destila en vacío a menos de 60°C, hasta que cesa la destilación de alcohol. La solución acuosa restante se acidifica con ácido clorhídrico concentrado hasta, de preferencia, un pH de 2, mientras se mantiene una temperatura de 25°C, aproximadamente. Los sólidos resultantes se separan por filtración, se lavan con agua y se secan hasta obtener un peso constante a 60°C. El rendimiento del producto color tostado verdoso, que funde a 194°C-196°C, es del 89% aproximadamente. La pureza típica del producto aislado 5-hidroxi-1-tetralona es del 95% aproximadamente.

#### EJEMPLO 2

##### 15. A. Preparación de 1,5-dihidroxi-tetralona

- Se hacen reaccionar 600 gramos de 1,5-dihidroxi-naftaleno, 150 gramos de hidróxido sódico, 375 cc de agua, 2938 cc de alcohol isopropílico y 93,8 gramos de catalizador de carbón paladiado al 10% en una autoclave de elevada presión y con agitación, a la que se introduce hidrógeno gaseoso a presiones comprendidas entre 30 y 250 libras por pulgada cuadrada. Durante la reacción se mantiene una temperatura comprendida entre 70°C y 90°C. Una vez absorbido un equivalente molar de hidrógeno gaseoso se enfría la mezcla reaccional a 45°C y se ventila. Para separar el catalizador se vuelve a calentar la mezcla reaccional a 70°C, después de lo cual se añaden 500 cc de agua. Después de la adición del agua la temperatura desciende a 50°C. Se separa el catalizador de esta mezcla reaccional mediante filtración en vacío a través de Super-Cel, luego se lava con 218 cc de agua y se le adicionan 2800 cc de isopropanol. Después de esto la mezcla reaccional contiene las proporciones requeridas de isopropanol y

403004



1972

agua para la etapa subsiguiente, o sea, para la preparación de 5-(2,3-epoxipropoxi)-1-tetralona (B).

B. Preparación de 5-(2,3-epoxipropoxi)-1-tetralona

- La solución de la parte (A) anterior contiene, en teoría, 608 gramos (3,75 moles) de 5-hidroxi-1-tetralona. A esta solución se adicionan 15 gramos de hidróxido sódico y 2430 gramos de epiclorhidrina. Esta mezcla se agita a 25°C durante 22 horas. Luego se separa por destilación en vacío (35 mm) el disolvente y la epiclorhidrina en exceso, mientras que se mantiene una temperatura interna de 50-60°C. El residuo se extrae con tolueno, se lava el tolueno con agua y, a su vez, se destila para obtener un residuo crudo. El residuo se fracciona en vacío para obtener el 71% de la 5-(2,3-epoxipropoxi)-1-tetralona deseada. Este producto se hace reaccionar con una amina apropiada para formar los productos activos deseados, 3,4-dihidronaftalenoneoxi-2-hidroxi-propilaminas: la reacción con butilamina terciaria da 3,4-dihidronaftalenoneoxi-2-hidroxi-(N-terciobutil)-propilamina.

- Es obvio que la detallada descripción que precede se facilita únicamente con fines ilustrativos y que pueden llevarse a cabo diversas variaciones sin por ello apartarse del espíritu y alcance del invento.

= . =

REIVINDICACIONES

- Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 146.852 del 25.5.71
- 1.- Un procedimiento para preparar 5-hidroxi-1-tetralona, caracterizado porque comprende hacer reaccionar una solución hidroalcohólica de 1,5-dihidroxinaftaleno con

ME

403004



hidrógeno gaseoso, en presencia de un catalizador reductor de paladio y una cantidad equimolar de un hidróxido de metal alcalino, hasta que se absorbe un equivalente molar de hidrógeno.

5. 2.- Un procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador reductor es paladio sobre un vehículo carbonáceo.

10. 3.- Un procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 30°C, aproximadamente, y 90°C aproximadamente.

15. 4.- Un procedimiento, según la reivindicación 2, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 70°C, aproximadamente, y 90°C, aproximadamente, con una presión de hidrógeno de unas 15 libras a unas 400 libras por pulgada cuadrada sobre la reacción

20. 5.- Un procedimiento, según la reivindicación 4, caracterizado porque el hidróxido de metal alcalino es hidróxido sódico.

20. 6.- Un procedimiento, según la reivindicación 4, caracterizado porque la solución de 1,5-dihidroxi-naftaleno es una solución acuosa de alcohol isopropílico.

7.- Un procedimiento para preparar 5-hidroxi-1-tetralona.

25. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 20 de Mayo de 1972

p.a.

JAIMESERN

Por José A. Nieto

mpe.