

23 AGO 1973



1- fenilo -2- (1', 1',- difenilpropilo- (3')- amino)- pro-
pano y al mismo tiempo representa un favorable producto
clave para la producción de sales terapéuticamente apro-
vechables del 1- fenilo -2- (1', 1'- difenilpropilo -
5 (3')- amino)- propano, con diferentes ácidos fisiologi-
camente tolerables. Así se puede utilizar, por ejemplo,
la combinación sulfato normal 1- fenilo -2- (1', 1'- di-
fencilpropilo- (3')- amino propano, que de ahora en adelan-
te, para mayor brevedad, se designará prenilaminsulfato,
10 como producto principal de salida para la producción de
lactato de prenilamino, por transformación con lactato
de calcio, según el principio de la sustitución doble.

Hasta ahora no se ha descrito ningún procedimien-
to para la síntesis del sulfato normal del 1- fenilo -2-
15 (1', 1' - difenilpropilo- (3')- amino)- propano.

Se conoce, que el 1- fenilo -2- (1', 1'- difenil-
propilo-(3')- amino)- propano, se puede producir por di-
versos procedimientos, entre ellos según un esquema de
síntesis por medio de la reducción del 1- fenilo -2- -
20 (β, β - propionilamino de difenilo)- propano con hidruro
de aluminio y litio, descrita en los certificados bulga-
ros de propiedad No 11336 y No 11369. Sin embargo, este
procedimiento no es bastante rentable y exige un método
de trabajo tecnológico complicado.

La meta del presente invento es encontrar una pro-
cedimiento rentable y facilmente realizable Para la pro-
ducción de prenilaminsulfato con un alto grado de pure-
za. En el presente invento se determina, que una tioamida
N- monosustituída, tal como 1- fenilo -2- (β, β - difeni-
lo- tiopropionilo-amino)- propah, puede ser desulfurada
30 a temperaturas medianamente altas en alcoholes aleváticos

.../...



con de 2 a 4 átomos de carbono, en presencia de contacto de níquel de esqueleto, por lo que se puede obtener resultados excelentes.

5 El presente invento consiste esencialmente en que se desulfura el 1- fenilo -2- (β, β , - difenilo- tiopropionilo- amino) - propano, suspendido o disuelto en alcoholes - bajos alifáticos, con 2 a 4 átomos de carbono, en presencia de contacto de níquel de esqueleto (níquel Raney) - que contiene una cantidad considerable de hidrógeno ad-
10 sorbido y se obtiene de la aleación de níquel y aluminio por el aumento gradual de la concentración alcalina en el baño desaluminizante (levigante), a temperaturas de 0° a 50° C, en ciertos casos bajo la mezcla e introducción de gases con una sobrepresión de 0'1 a 5 atmósferas, los cuales, en ciertos casos, son gases inertes, como -
15 por ejemplo N₂ o que constan de una mezcla de gases inertes y gases que participan en la reacción, como por ejemplo N₂ y H₂, por lo que la transformación se realiza interrumpida (discontinua) o a través de contacto ininte-
20 rrumpido. El producto de reacción se separa del catalizador de contacto desulfurante por filtración o por decantación bajo presión normal o elevada de gas inerte - (de nitrógeno) y, a continuación, se aísla el producto final como base, de manera conocida o, dado el caso, se
25 precipita en un medio de disolventes orgánicos medianamente polares preferentemente no mezclables con agua, - con ácido sulfúrico preferentemente en solución acuosa diluida, como 1- fenilo -2- (1', 1'- difenilo-propilo- (3')- amino)- propano- sulfato.

30 Del esquema 1 se puede ver el transcurso del proceso. A la vista del presente invento se determinó una dependencia complicada entre el transcurso de reacción

23 

5 de la desulfuración y las condiciones de reacción en la superficie de contacto del catalizador de níquel. Se encontró que, bajo ciertas condiciones y una temperatura menor a 60° C, la desulfuración del 1- fenilo -2- (β, β_1 - difenilo- tiopropionilo-amino)- propano, es decir de la tioamida (I), transcurre principalmente como hidrogenólisis y conduce a 1- fenilo -2- (1', 1', - difenilo- propilo - (3')- amino)- propano con buen rendimiento. Bajo otras condiciones, por ejemplo con la desulfuración de 10 la tioamida (I) en etanol hirviendo, en el transcurso de 1-3 horas se forman combinaciones básicas con un peso molecular mayor a el del prenilamino, por lo que se produce una nueva ligazón C-C. En un tercer caso, concretamente con temperaturas bajo 0° C, se varía la tioamida 15 solamente un poco, bajo el efecto del contacto de níquel de esqueleto.

El resultado de la desulfuración de 1- fenilo -2- (β, β_1 difenilo- tiopropionilo- amino)- propano es determinado, como se probó en el presente invento, por una 20 serie de condiciones de reacción y parámetros, de los cuales, los siguientes, hacen el papel más importante:

1.- La superficie de contacto de esqueleto de níquel y el tipo y modo de su formación, o en otras palabras, los antecedentes del níquel de esqueleto, el carácter de la aleación del níquel, de la que se parte, la 25 alcalinidad, a través de la cual se desarrolla la superficie del sistema de esqueleto y el valor pH de este último, medido exactamente antes de la transformación entre hidrógeno adsorbido sobre él y ocluido y la tioamida (I). 30

2.- El tipo de disolvente, su polaridad, tensión

.../...



23 AGO. 1933

superficial, propiedades de capilares y la resistencia química, que muestra bajo las condiciones de la hidrogenolisis.

5 3.- La temperatura, a la que se desarrolla la acción del níquel de esqueleto sobre la tio amida.

 Según una de las realizaciones efectuadas del invento, se encontró que la aleación desmenuzada de aluminio y níquel con un grosor de grano de 40 a 200 μ (preferentemente un 70% de las partículas tienen un grosor de grano en el intervalo entre 60 μ y 1 mm) está en condiciones en la desaluminización, es decir, la levigación del aluminio, para desarrollar una superficie bastante grande y para ligar, por adsorción o de otra manera, - hasta 200 ml de hidrógeno con 1 ml de contacto de esqueleto de níquel rociado con agua, con lo que se obtienen resultados óptimos en la transformación de la tioamida en 1- fenilo -2- (1', 1'- difenil-propilo - (3')- amino)-propano.

10

15

 Se encontró que una aleación de níquel y aluminio en una relación de 1:2 a 2:1, preferentemente 1:1, es la más apropiada para alcanzar la capacidad máxima de desulfuración del contacto. En cuanto a las condiciones del baño de desaluminización, a fin de saturar al máximo la superficie de níquel con hidrógeno, bajo dificultades tecnológicas mínimas y según el presente invento, es conveniente que la desaluminización empiece con una alcalinidad escasa y que, a través de la adición de una solución de sosa caustica, el contenido de hidróxido sódico en la mezcla de reacción alcance un 20% y más.

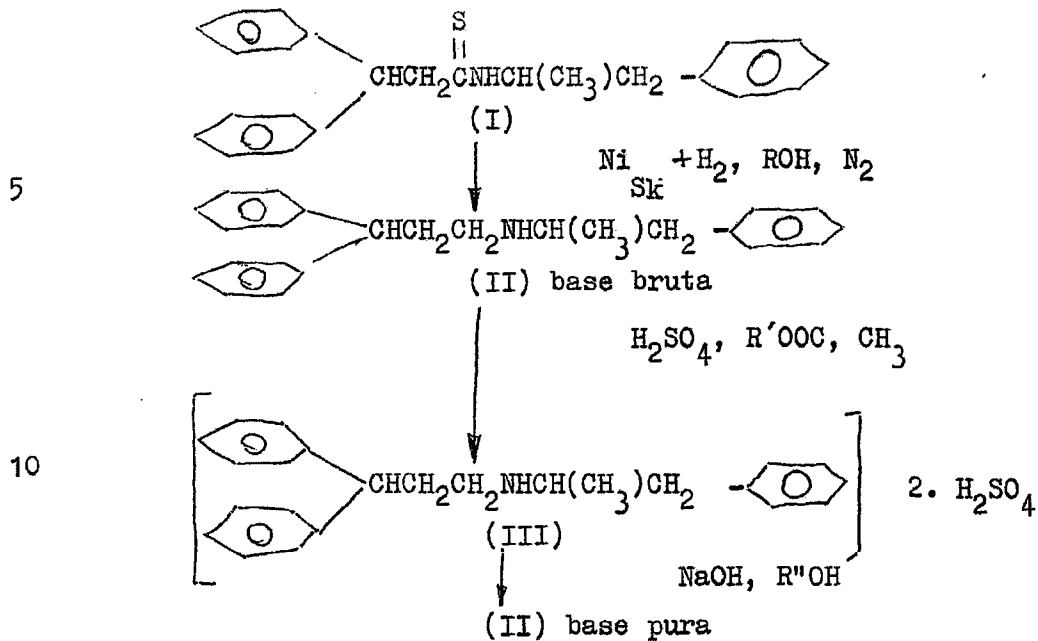
20

25

30 Esta maniobra asegura también la mejor supervisión del proceso de desaluminización .



ESQUEMA 1



La lixiviación del aluminio se produce a una temperatura de 26 a 32° C y termina con 50° C.

A la vista de este invento se demuestra que los contactos de esqueleto que se parecen, por ejemplo, a la marca níquel-Raney W₆(7), que, como recomiendan unos autores (H. Billica, H. Adkins, Org. Synth. 29, 24 (1949); B. Bogoslowski, Z. Kasakova- Los catalizadores de esqueleto, sus características y uso en la química orgánica, Moscu 1957, Pag. 20, 104), pueden ser ganados por la adición - de una aleación de aluminio y níquel para soluciones de sosas alcalinas, por lo que se produce una reducción gradual de la alcalinidad a través de su consumo, pudiendo ser utilizados también para la desulfuración de la tioamida en etanol y otros alcoholes elevados. Los resultados en estos casos no son tan elevados como cuando se realiza la desaluminización (lixiviación) con alcalinidad creciente.

.../...



Se determinó, que la cantidad de hidrógeno ligado con contacto húmedo de esqueleto de níquel está en relación directa con el arrastrado por agua de los hidroxiliones y aluminatos fuera del contacto. Se encontró -
5 el grado óptimo de lavado después de la desaluminación, según lo cual, los sistemas alcalinos más elevados de esqueleto de níquel, ligan en principio mayores cantidades de hidrógeno. Según una de las soluciones preferidas en el presente invento, los contactos de níquel Ra-
10 ney con un valor ph menor a 11, preferentemente con un valor ph de 8, 5-9, muestran un efecto óptimo. Además, en el medio acuoso conservan su actividad relativamente más tiempo.

El arrastrado por agua de los álcalis superflúos fuera del polvo de níquel de esqueleto, se realiza mejor
15 a través de varias decantaciones o refiltración del agua de lavado por medio de un equipo apropiado para la filtración en un medio muy alcalino.

La cantidad de agua de lavado depende de hasta -
20 qué punto se eliminan por completo las porciones de lavado, como también del grado de dispersión del níquel, sin embargo, normalmente no es menor a 100 partes en peso de agua, por una parte en peso de aleación. A continuación se efectúa una deshidratación parcial bajo atmósfera de
25 gas inerte con alcohol, posiblemente el mismo que se utilice para la desulfuración.

Un importante logro del invento consiste en que -
se determinaron las condiciones bajo las cuales puede utilizarse etanol, isopropanol, propanol o butanol, en
30 el curso de la desulfuración. Estos disolventes tienen un poder disolvente especialmente bueno frente a la tioa-

23 AGO 1973



mida (I). Están caracterizados, en sustancia, por el hecho de que sus soluciones que contienen tioamida soportan una cierta adición de agua sin volverse heterogeneas. Los alcoholes C_2 a C_4 utilizados en el presente invento permiten la realización del proceso de desulfuración en soluciones concentradas de tioamida (inclusive menores a 1:10). Así, el proceso transcurre intensivamente: la concentración del hidrógeno catalíticamente activado en la mezcla de reacción, aumenta y así aumenta también la cuota de probabilidad de su aprovechamiento efectivo.

Una característica distintiva del etanol e isopropanol, utilizados en el invento como medios de reacción, es su capacidad efectiva de irrigación frente al contacto de níquel y especialmente su capacidad de separación por lavado de su superficie del 1-fenilo-2-(1', 1' difenilpropilo - (3') - amino) propano básico adherido por adsorción.

Según una de las realizaciones favorables del presente invento, en caso de que se trabaje con etanol y contacto de esqueleto marca C_8 , se necesita una cantidad mínima de níquel de esqueleto para realizar la transformación de la tioamida en base de prenilamino con un rendimiento de 80-85% de la teoría. Convertida en aleación de níquel y aluminio, esta cantidad importa 3,4 partes de peso Ni-Al (aleación 1:1) para la desulfuración de 1 parte de peso de tioamida.

En ciertos casos, el invento permite, a través de la prolongación de la duración de la hidrogenólisis sobre el contacto de níquel, por lo que, simultáneamente, se introduce desde fuera gas de hidrógeno bajo presión normal o elevada, una reducción de la relación de la aleación:

.../...



tioamida a 0'42:1, por lo que el rendimiento teórico sigue siendo 56%.

5 A la vista del invento se aclaró que, a temperaturas de 45° a 60° (la desulfuración del 1- fenilo- (β, β , - difenilo- tiopropionilo-amino)- propano, transcurre practicamente por completo en 30-120 minutos, y con un aumento de la concentración de la tioamida o con la utilización de la tioamidsina en forma de grano grueso, puede - transcurrir paralelamente sin solución previa. Al mismo tiempo se encontró que el aumento de la temperatura de -
10 reacción a más de 60° C y su mantenimiento a este nivel durante más tiempo, compromete el transcurso de la reacción y conduce a productos de reacción que no son idénticos al 1- fenilo -2- (1', 1' - difenilpropilo - (3') - amino)- propano. La elevación de la temperatura de reacción a más de 60° C tampoco es deseable a causa de la -
15 rápida pérdida de hidrógeno.

La realización práctica del invento es posible - bajo presión normal en una atmósfera inerte (de nitrógeno) que no contiene más de 2% de ácido. Aún más favorable es la introducción de nitrógeno, y especialmente -
20 de hidrógeno, a través de la mezcla de reacción. Este modo de trabajo sirve para la homogeneización de la mezcla de reacción, garantizándose así una atmósfera inerte, -
25 como también se dirige el proceso en el favorable sentido y se eliminan los gases formados que contengan azufre.

La homogeneización por medio de gas inerte o hidrógeno, se realiza por dosis, preferentemente con una sobrepresión de 0'5 at. de la corriente de gas.

30 Según el presente invento, la realización del aislamiento de uno de los productos finales (el sulfato de

23 AGO.



5 prenilamino), tiene un importante significado para la -
perfección del procedimiento. Se alcanza la meta del mo-
do más ventajoso cuando la base se precipita en un disol-
vente que no se puede mezclar con agua, como eter, alco-
holes de baja molecularidad o su ester con ácidos carbón-
icos afeáticos , preferentemente acetato etílico, ami-
lacetato o acetato de butilo. Si se emprende la precipi-
tación de la base prenilamino ácido sulfúrico de 10%, -
bajo cumplimiento de los otros parámetros necesarios, se
10 precipita el sulfato de prenilamino casi cuantitativamen-
te. Cuando se trabaja con soluciones concentradas de ácido
sulfúrico, la separación del sulfato de prenilamino requie-
re manipulaciones adicionales y, por eso, los rendimien-
tos son muy bajos.

15 Una ventaja del método es que las condiciones des-
critas permiten una separación de sulfato de prenilamino
puro y su separación del producto de salida no transfor-
mado o combinaciones secundarias que permanecen en el disol-
vente orgánico o en la solución de ácido sulfúrico. En -
20 casos especiales el producto final obtenido- (el sulfato
de prenilamino cristalino), se purifica de las cantidades
mínimas de materias impuras por medio del removido en -
etanol hirviendo.

25 La realización de la purificación de sulfato de -
prenilamino (III) por medio de precipitación y lavado, -
está relacionada por pérdidas mínimas de baja solubilidad
de la combinación en la mayoría de los disolventes. Simul-
táneamente se aísla el producto con un alto grado de pu-
reza. El aislamiento y procedimiento de purificación del
30 sulfato de prenilamino- (una etapa de salida para la pro-
ducción de la medicación de buen resultado, lactato de -

.../...



23 AGO 1973

prenilamino,)- tiene una gran ventaja frente a rectificación por vacío que, normalmente, representa una etapa tecnológica intratable para la transformación de base de prenilamino en lactado de prenilamino.

5 Según otra modificación del invento, es posible una representación de la base de prenilamino superpurificada sin utilizar rectificación por vacío. Para este fin, se transforma la base de prenilamino cruda, aislada de manera conocida después de la desulfuración, en sulfato
10 de prenilamino. Después de la purificación con etanol caliente, puede obtenerse sulfato de prenilamino de alta calidad, que puede ser transformado en la base cristalina por medio de calentado con un residuo molar quintuple de sosa alcalina agualcohólica de 5%.

15 Los siguientes ejemplos aclaran el invento:

Representación de 1- fenilo -2- (1', 1'- difenilo-propilo- (3') - amino)- propano-sulfato desde 1- fenilo -2- (1', 1'- difenilo- propilo- (3')- amino)- propano- base.

20 Ejemplo 1. 4,3 gramos (0'13 mol) de 1- fenilo -2- - (1', 1'- difenilo-propilo- (3')- amino)- propano (base de prenilamino) se disuelven en 10 ml de acetoato de butilo y se revuelve durante 1 hora con 40 ml de ácido sulfúrico de 10%. La precipitación blanca separada se filtra y se
25 lava con un poco de acetato de butilo y agua destilada, hasta la reacción neutra. Rendimiento 4'7 gr. de 1- fenilo -2- (1', 1'- difenilo-propilo- (3') amino- propano sulfato normal (96% de la teoría), punto de fundición 241-3°C.

30 1'14 gr. del producto se disuelve, después de hervido prolongadamente, en 150 ml de etanol de 99%. Se filtra en caliente. Después del enfriado se separan agujas

.../...



blancas. Rendimiento 0'60 gr. Punto de fundición 246-247.

(Todos los puntos de fundición se han determinado con el aparato Koffler y están corregidos).

Calculado: C% 76,15 H%7'45 N% 3'70 S%4'23

Encontrado: 75'80 7'40 3'81 4'37

5 Ejemplo 2. 6,6 gr. (0'02 mol) de base de prenila-
mino se disuelven en 30 ml de eter dietílico y se revuel-
ve con 25 ml de ácido sulfúrico acuoso de 12% (0'033 mol)
durante 1 hora. La precipitación blanca separada se fil-
tra y se lava con eter y agua destilada. Rendimiento 7'5 gr.
10 (99% de la teoria). Punto de fundición 243-245°C.

En lugar de los disolventes indicados en los ejem-
plos 1. y 2, pueden utilizarse en relaciones analógicas otros
esteres de ácidos orgánicos afeáticos, dioxano, tolmemo,
ciclohexano, eter de petróleo, etc.

15 Ejemplo 3. 3'29 gr. (0'01 mol) de base de prenila-
mino se disuelve en 120 ml de benzól y se revuelve inten-
sivamente durante 2 horas con 1'12 ml de ácido sulfúrico
de 96% (0'021 mol) diluído con 20 ml de agua. La preci-
pitación filtrada se lava con eter y agua destilada y -
se seca. El rendimiento es casi cuantitativo. Punto de -
20 fundición 242-244°C.

Ejemplo 4. 3'29 gr. (0'01 mol) de base de preni-
lamino se disuelve en 10 ml de etanol y se revuelve con
0'49 gr. (0'005 mol) de ácido sulfúrico concentrado di-
25 suelto en 10 ml de etanol. El disolvente se evapora bajo
vacío hasta que comience la cristalización. Se enfría el
residuo, se filtra y se lava con agua. Rendimiento 3'78
gr. de sulfato normal. Punto de fundición 242-244°C.

Un resultado análogo se alcanza cuando se parte de
30 3'29 gr. de base de prenilamino disuelto en 10 ml y tra-

.../...



23

tado con 40 ml de ácido sulfúrico acuoso de 8 a 12%, por lo que se concentra finalmente bajo vacío. En este caso el rendimiento también es casi cuantitativo, Punto de fundición 239-241° C.

5 Ejemplo 5. 1'65 gr. (0'005 mol) de base de prenilamino en forma de una solución de eter de 15%, se revuelven con 5 ml de ácido sulfúrico concentrado etanólico de 10% (0'005 mol). La solución clara se hace turbia después de la adición de 60 ml de eter. Se separa un producto
10 pesado y aceitoso que, después de revolver con 20 ml de agua, se transforma en sulfato de prenilamino normal cristalino. Se aísla 1'8 gr. (95% de la teoría). Punto de fundición 238-242° C. 0'8 gr. de este producto se re-
15 cristaliza desde 130 ml de etanol y 70 ml de agua, por lo que se obtiene 0'65 gr. de cristales de aguja con un punto de fundición de 244-245° C.

Ejemplo 6. 3'29 gr. (0'01 mol) de base de prenilamino se disuelve en 10 ml de acetato de butilo- n y se precipita con 10 ml de ácido sulfúrico acuoso de 10% - -
20 (0'011 mol) se revuelve durante 1 hora y se filtra. El producto importa 3'8-4'0 gr. Punto de fundición 233-238° C. Para la transformación completa en sulfato normal se revuelve el producto otra vez durante 1 hora con 20 ml de ácido sulfúrico de 10%. Se aísla 3'78 gr. de sulfato normal (10% de la teoría). Punto de fundición 243-244° C.
25

Ejemplo 7. 3'29 gr. (0'1 mol) de base de prenilamino, se disuelven en 10 ml de acetato de butilo- n y se revuelve durante 1 hora a 70° C con 40 ml de ácido -
30 sulfúrico de 10%. La precipitación blanca separada se filtra en caliente. Rendimiento: aproximadamente 3'4 gr. (90%). Punto de fundición 244-5° C. Después del enfriado



del agua madre se separan aún 0'38 gr. de sulfato de -
prenilamino cristalino con punto de fundición 242-4º C.

Purificación del 1- fenilo -2- (1', 1'- difenilo-
propilo- (3')- amino- propano- sulfato.

5 Ejemplo 8. 18'9 gr. de sulfato de prenilamino con
un punto de fundición de 241-3º C, obtenido según el ejem-
plo 1, se revuelven, con fines de purificación, con 100 -
ml de etanol absoluto o de 95%, y se hierve de 1 a 3 ho-
ras bajo el condensador de reflujo. Después se enfría y
10 se filtra la precipitación microcristalina. Rendimiento:
18'5 gr. Punto de fundición 245-6º C. La purificación del
producto determinada por filtración en medio no acuoso con
ácido perclórico, produjo un valor de 99'5 a 100'5%.

15 Representación de 1- fenilo -2- (1', 1' - difenilo-
propilo- (3')- amino)- propano- sulfato por la desulfura-
ción de 1- fenilo -2- (β, β , - difenilo- tiopropionilo- ami-
no)- propano.

Ejemplo 9.

20 a) Se prepara 37 ml de contacto de níquel Raney hú-
medo, por lo que se disuelve 107 gr. de sosa caústica de
100% (o el equivalente) en 175 ml de agua. Después de un
breve hervido, se enfría la solución alcalina hasta 10-
15º C. Se separa 80'2 gr. de aleación de níquel y alumi-
nio (con un contenido de níquel: aluminio de 1:1 y un
25 grosor de grano: 70% de las partículas son menores a 60
 μ). Se suspende en 250 ml de agua, se enfría desde fuera
bajo removido hasta que la suspensión alcance 18º C. A -
continuación se añade a la suspensión por partes, la so-
lución ya preparada de sosa alcalina y ciertamente de for-
30 ma que la temperatura no pase de 32º C. Después de la adi-
ción de 17 ml de solución alcalina, se eleva la temperatura

.../...



espontaneamente durante poco tiempo, en algunos casos inclusive a más de 50° C. Sin interrumpir el removido se añade hielo lavado y finalmente triturado. Cuando la temperatura de la mezcla de reacción haya bajado otra vez a 26-30° C. Se continúa la adición de la solución de sosa alcalina. En aproximadamente 60-80 minutos, se añade toda la cantidad de reacción restante, por lo que se presta atención a que la temperatura de la mezcla de reacción permanezca en el límite entre 26-32° C. La mezcla se revuelve a continuación durante 1 hora bajo calentado exterior a 50° C, hasta que se cierra la desaluminización (lixiviación).

La suspensión blanca grisácea se diluye con agua hasta un volumen de aproximadamente 600 ml y se enfría a temperatura de ambiente. Se lava con agua por medio de decantación repetida hasta un valor pH de 8'5- 9. Se decanta la suciedad de las combinaciones de aluminio, se añade más agua, se deja la masa de esqueleto en reposo para la levigación y se vierte otra vez el agua de lavado. Después de alcanzar el valor de régimen de pH 8'5- 9'0, para lo que se necesita normalmente de 8 a 10 porciones de agua de lavado, el contacto de esqueleto, junto con algo de agua adherida, tiene un volumen de aproximadamente 37 ml (24 horas después del comienzo de la desaluminización). El agente desulfurante se lava finalmente con 50 ml de etanol de 90-95%.

b) Después de la decantación del último lavado de etanol, se vierte 125 ml etanol sobre el catalizador, se añade 18 gr. (0,05 mol) de 1- fenilo -2- (β, β - difenilotiopropienilo-amino)-propano, se revuelve y calienta la mezcla durante 60 minutos bajo reflujo a 50° C. La mezcla de reacción se filtra a través de un filtro de frita de -

.../...

23 AGO 1978



vidrio, con un grosor de poros de 15 a 40 μ (filtro de
mámparo 9-4) y se lava el niquel tres veces sobre el -
filtro, con 50 ml de etanol calentado cada vez, hasta -
40° C. Se lleva cuidado de que no se seque el metal. El
5 filtrado se reduce bajo vacio a un aceite viscoso de co-
lor amarillo claro. Este aceite se disuelve en 50 ml de
acetato de butilo-n y se precipita en frio con 150 ml -
de ácido sulfúrico de 10%. La precipitación obtenida se
revuelve durante 1 hora, se filtra y se lava neutralmen-
10 te con 20 ml de acetato de butilo y 100 ml de agua. La -
cantidad de sulfato de prenilamino seco importa 14,5 gr.
(76% de la teoria). Punto de fundición 242-243° C.

Ejemplo 10.

a) 620 gr. de aleación de niquel y aluminio (11'5
15 átomos gramos Al), con datos característicos como se han
indicado en el ejemplo 9, se desaluminizan (se lixivian)
a fin de preparar un contacto de niquel C₃. La aleación
de niquel y aluminio se tarquina en 1, 9 l de agua y se
mezcla con una solución ya preparada y enfríada de 870 gr.
20 de hidróxido sódico de 95% (20,7 mol) en 1,35 l de agua.
La solución alcalina se vierte por partes pequeñas o gran-
des, por lo que se mantienen los regímenes de temperatura
indicados en el ejemplo 9a. Para retirar el efecto de -
calor durante el tratamiento alcalino, después de la adi-
25 ción de aproximadamente 135 ml de solución de sosa cáus-
tica, se mezcla con 620 gr. de hielo finamente triturado.
La cantidad restante (aproximadamente 1'4- 1'45 l) de la
sosa cáustica de 37%, se añade rapidamente en aproximada-
mente, 30 minutos. Se atiende a que la temperatura de la
30 suspensión de niquel permanezca entretanto entre 26 y -
32° C.

.../...



El tratamiento alcalino (lixiviación) y el lavado posterior con agua del níquel de esqueleto, se lleva a cabo como en el ejemplo 9a. Sin embargo, cuando la mezcla haya alcanzado un valor pH de 10-11, se traslada a un
5 recipiente de reacción, de presión baja, provisto de un equipo para la refiltración desde dentro hacia afuera. El lavado de la suspensión de níquel dura hasta la completa eliminación de los aluminatos y la separación casi completa del hidróxido sódico. El lavado se efectúa con agua
10 descalcificada y desmineralizada. La suspensión se revuelve cada vez con 3'5 l de agua, que se conduce a través de la instalación de filtración del aparato, y finalmente, después de la levigación de las partículas de níquel, se decanta.

15 Cuando la alcalinidad del agua de lavado haya alcanzado un valor bajo (pH 8,5- 9,0), el contacto C₈ está listo para la reacción, debiéndose de librar, tanto como sea posible, del agua adherida. La suspensión de níquel se filtra a través de la instalación de filtración del
20 recipiente de reacción, por medio de nitrógeno en forma de gas (sobrepresión de 0,8 a 1,0 at). El níquel de esqueleto, en forma de una pasta espesa, se tarquina en 500 ml de etanol frío y se somete a una filtración posterior, otra vez bajo atmósfera de nitrógeno. El proceso de lavado ha transcurrido normalmente cuando la concentración del
25 etanol retirado del agua, después de la filtración, no es menor a 75%.

b) Al contacto de esqueleto obtenido de esta manera se añade 1,5 l de etanol de 95% y 180 gr. (0,5 mol) de
30 1- fenilo -2- (β, β , - difenilo-tiopropionilo-amino)- propano (tioamida). La mezcla se revuelve. Simultáneamente se



ajusta sobre la suspensión una atmósfera de nitrógeno sin sobrepresión. La mezcla de reacción se calienta a 50-52° C y se revuelve bajo el reflujo durante 60 a 90 minutos. Al final del proceso de desulfuración empieza la introducción de gas inerte (nitrógeno), bajo una sobrepresión de 0,1 a 0,5 at a través del sistema de reacción. El gas se conduce por la instalación de filtración. Con la terminación de la desulfuración, se eleva la presión del gas inerte en el aparato. Así se separa la solución etanólica de base de prenilamino del sistema de níquel pirófero por filtración. Finalmente se lava tres veces con etanol (cada vez con 0,5 l) y se filtran las soluciones de lavado etanólicas, también bajo presión de nitrógeno y se recoge junto con la cantidad principal de la solución de reacción.

Las soluciones etanólicas de la base de prenilamino se concentran bajo vacío. El aceite obtenido se disuelve en 1,0 l de acetato de butilo- n, se enfría la solución hasta 25° C y se mezcla despacio y bajo removido, con 1,34 Kg de ácido sulfúrico de 10% (espesor 1,07 20° C). Ambas soluciones se homogeneizan durante 1 hora, hasta que se produzca una pasta espesa de sulfato de prenilamino. Se deja $\frac{1}{2}$ hora en reposo, se filtra la trompa y se lava - varias veces con agua destilada y acetato de butilo. Los dos líquidos de lavado se utilizan por alternado hasta que la precipitación muestre un valor pH de 5,5- 6,0. Después del secado a 80° C. se obtiene 157 gr. (82,7% del rendimiento teórico) de sulfato de prenilamino con un punto de fundición de 244- 6° C.

Ejemplo 11. El contacto de esqueleto modificado W_1 (8) se prepara de la siguiente forma:

.../...

23 AGO 1972



5 a) En un matraz de tres bocas, provisto de un re-
frigerador por aire, agitador y termómetro, se coloca -
400 ml de sosa caústica de 10% (42,5 gr. de hidróxido -
sódico), se enfría el recipiente con un baño de agua y
hielo y se añade en el transcurso de 2 horas 66 gr. de -
aleación de níquel y aluminio (50%), en pequeñas dosis,
por lo que se mantiene la temperatura interior a 16 a -
20° C. Si fuera necesario se añade hielo triturado. A -
continuación se revuelve la mezcla durante 30 minutos a 20°
10 C y se succiona el agua alcalina a través de un filtro de
frita de vidrio, por medio de refiltración, El catalizador
que queda en el recipiente se trata otra vez con 400 ml
de sosa caústica de 10%, que se introduce despacio en el
transcurso de 1 hora. Se atiende a que la temperatura in-
15 terior no pase de 20° C. Se revuelve otra hora a 20° C,
se separa el agua alcalina y se lava el catalizador tres
veces, cada vez con 400 ml de agua. El catalizador húme-
do tiene un volumen de 38 ml y un valor pH de 7,5.

20 b) La desulfuración con el contacto obtenido se -
efectúa sólo después de la cuidadosa liberación del ca-
talizador de agua. A continuación, se vierte 70 ml de -
etanol sobre él y se mezcla, bajo un removido intensivo
con una solución calentada hasta 45° C 14,4 gr. (0,04 mol)
de 1- fenilo-2- (β, β_1 - difenilo-tiopropionilo-amino)- pro-
25 pano en 130 ml de etanol. La mezcla se mantiene durante
30 minutos a 37-47° C. El catalizador se filtra a través
de un filtro preparado con un tejido de vidrio textil y
se lava por porciones con 170 ml de etanol. La mezcla de
reacción reducida se disuelve en 50 ml de acetato de bu-
30 tilo- n y se revuelve durante 60 minutos con 120 ml de -
ácido sulfúrico de 10%. Se aísla 7,4 gr. (49% de la teoría)

.../...

23 AGO. 1978

de sulfato de prenilamino. Punto de fundición 244° C.

Ejemplo 12.

5 a) El níquel de esqueleto modificado x-50 se prepara de 25 gr. de aleación de níquel y aluminio 1:1, que se cuele a través de un colador con una luz de malla de 0,1 mm. La aleación se añade, a 35-40° C, en el transcurso de 10 minutos, a una solución de 85 gr. de hidróxido sódico en 180 ml de agua (relación molar Al: NaOH 1: 4,6). La mezcla alcalina se calienta a continuación durante 1 hora a 70-80° C. El agua alcalina se refiltra y el contacto de esqueleto se lava 8 veces, cada vez con 180 ml de agua, hasta un pH 7.

15 b) 19 ml de níquel Raney x-50, preparado de 25 gr. de aleación de níquel y aluminio, se lava con 50 ml de etanol y se mezcla con 5,4 gr. (0,015 mol) de tioamida, disuelta en 80 ml de etanol a 45°C. La desulfuración se realiza a 45-40°C durante 30 minutos. El catalizador se filtra y se lava con 100 ml de etanol caliente. El filtrado se evapora y el residuo se absorbe en 50 ml de acetato de butilo- n. Después de la adición de 50 ml de ácido sulfúrico de 10%, se revuelve la precipitación durante 1 hora, se filtra y se lava neutralmente con acetato de butilo y agua. Rendimiento: 2,2 gr. (39% de la teoría). Punto de fundición: 241-3° C.

25 El rendimiento puede ser aumentado tratándo el líquido de reacción filtrado después de la primera desulfuración, con una nueva cantidad de níquel Raney x-50, que se obtiene de otros 25 gr. de aleación de níquel y aluminio. Después de una segunda desulfuración se filtra otra vez y se lava con etanol caliente. En este caso, el rendimiento del producto aislado importa 58% de la teoría.

30

.../...



23 AGO 1973

Ejemplo 13.

5 a) Representación del níquel de esqueleto modificado tipo W 6 (7). En un matraz de tres bocas de 0'5 l, provisto de agitador, condensador de reflujo, y termómetro, se revuelve 32 gr. NaOH en 120 ml de agua, por lo que se eleva la temperatura lentamente hasta 50-52° C. A esta temperatura se añade 25 gr. de aleación de níquel y aluminio con los datos característicos que se indican en el ejemplo 9. La desaluminización se realiza, a 50° C durante 50 minutos. El agua alcalina se decanta y el metal de esqueleto se lava 8 veces, cada vez con 200 ml de agua, hasta pH 8. El volumen de catalizador importa 17 ml.

10 b) El contacto de níquel modificado W 6 (7) obtenido según el punto "a" se une a 180 ml de etanol y se mezcla con una solución calentada hasta 20° C de 5'39 gr. (0'15 mol) de tioamida en 100 ml de etanol. Se revuelve durante 30 minutos a 20° C. La mezcla de reacción está tratada como se indica en el ejemplo 9. Se aísla 3'0 gr. (53'5% de la teoría) de sulfato de prenieamino con un punto de fundición de 240-3° C.

20 Ejemplo 14.

Níquel-Raney, que se obtiene por un tratamiento alcalino de 15'0 gr. de aleación de níquel y aluminio (1:1), por lo que 40% de las partículas muestran un grosor de grano entre 0'2 y 0'1 mm y 40% entre 0'1 y 0'06 mm, y bajo mantenimiento de las condiciones descritas según el ejemplo 10, se lava 3 veces con 50 ml de etanol cada vez y finalmente se vierte 100 ml del mismo disolvente sobre él. A la suspensión se le añade 36'0 gr. (0'1 mol) de tioamida disuelta en 800 ml de etanol a 50° C. El matraz

.../...

23 ABO



se evacua y se hidrogeniza con hidrógeno electrolítico a presión normal sobre la sacudidora. Por el calentado con una lámpara infrarroja se mantiene la temperatura a 30-50° C. La hidrogenización se termina después de aproximadamente 36 horas, por lo que se absorbe durante este tiempo 1.050 ml de hidrógeno (teóricamente 2'2 l). El catalizador se filtra y se reduce la solución bajo vacío. El residuo aceitoso se disuelve en 200 ml de acetato de butilo- n y se revuelve durante 1 hora con 250 ml de ácido sulfúrico de 10%. Se obtiene 20'8 gr. de sulfato de prenilamino (55% de la teoría), punto de fundición 243-245° C.

Ejemplo 15:

20 ml de níquel de esqueleto 08, obtenido según el ejemplo 10, de 25 gr. de aleación de níquel y aluminio - y lavado además hasta pH 7'5-8'0, se trata con 5'4 gr. - (0'015 mol) de 1- fenilo -2- β, β_1 - difenilo-tiopropionilo-amino)- propano disuelto en 150 ml de etanol. La desulfuración se efectúa a 20° C en el transcurso de 30 minutos. El catalizador se filtra y se lava con 170 de etanol. Se aísla 4'5 gr. (80% de la teoría) de sulfato de prenilamino con un punto de fundición de 240-2° C.

Ejemplo 16.

33 ml de níquel de esqueleto, obtenido según el ejemplo, 10 de 40 gr. de aleación de aluminio y níquel, se lavan neutralmente con agua. Después de la separación de la última agua de lavado se vierte 200 ml de etanol de 80% sobre el catalizador, se añade 4'0 gr. de tioamida y se calienta la mezcla durante una hora bajo removido hasta hervir. El catalizador se filtra a través de una frita de vidrio F- 4 y se lava 2 veces con 50 ml de etanol de 95% en total. Después de remover con acetato de butilo y

.../...



5 ácido sulfúrico, se aísla 27% del sulfato de prenilamino
teorético. Del agua madre clara, de ácido sulfúrico, se
obtiene, después de la alcalinización, de la extracción
final con benzól o éter, de la destilación del disolven-
te y la transformación del residuo con ácido oxálico, -
2'0 gr. de oxalato, punto de fundición: 96-8° C, con -
una estructura no aclarada.

Ejemplo 17.

10 21 ml de contacto de níquel, obtenido según el -
ejemplo 10, de 25 gr. de aleación de aluminio y níquel,
se lava neutralmente 20 veces, cada vez con 100 ml de -
agua. Después de la separación de la última agua de la-
vado se suspende el metal en 40 ml de agua y 100 ml de
isopropanol. El níquel suspendido se revuelve a 60° C y
15 se mezcla con 5'0 gr. de tioamida. La desulfuración dura
30 minutos. El catalizador se filtra y la base adherida
a él se lava con 100 ml de isopropanol. Después de la -
destilación de los filtrados de isopropanol y de la ela-
boración del residuo con acetato de butilo y ácido sul-
fúrico, de 10%, se aísla 4'1 gramos (78%) de sulfato de
20 prenilamino con un punto de fundición de 242-4° C.

Análogamente se realiza la desulfuración en buta-
nol- n. De 18 gramos (0'05 mol de tioamida en 180 ml de
butanol- n y níquel de esqueleto C₈, obtenido de 62 gr.
25 de aleación de aluminio y níquel, y en un tiempo de con-
tacto de 60 minutos, se obtiene 12'6 gr. (67% de la teo-
ria) de sulfato de prenilamino con un punto de fundición
de 243-5° C.

Ejemplo 18.

30 62'0 gr. de aleación de níquel y aluminio con un
contenido de níquel de aproximadamente 33% y un contenido

23 AGO 1970

de aluminio de 66% (grosor de grano mayor o 0'100 mm).
Suspendida en 140 ml de agua, se trata durante 2 horas
a 20-50° C con 1'6 gr. de hidróxido sódico disuelto en
167 ml de agua. Las condiciones de temperatura detalla-
5 das corresponden a las que se indican en el ejemplo 9. El
contacto de níquel obtenido se lava 8 veces, cada vez con
200 ml de agua, hasta pH, con 50 ml de etanol, necesario
para la eliminación del agua de lavado, y se vierte 90 ml
de etanol sobre él. La suspensión se mezcla con 9'4 gramos
10 (0'026 mol) de 1- fenilo -2- ($\beta\beta$, - difenilo-tiopropionilo
amino)- propano. En 30 minutos se eleva la temperatura de
la mezcla de reacción por medio de un baño de agua, hasta
50° C y se revuelve a esa temperatura aún durante 60 mi-
nutos. El metal de esqueleto se filtra y se lava 3 veces,
15 cada vez con 20 ml de etanol.

La solución de etanol se concentra y de ahí se aísla
el sulfato de prenilamino con acetato de butilo- n y 60
ml de ácido sulfúrico de 10%. Se filtra y se lava con ace-
tato de butilo. Como resultado se obtiene 6'5 gr. (66'5 %
20 de la teoría) de sulfato de prenilamino, punto de fundi-
ción 243-5° C.

1- fenilo -2- (1', 1'- difenilpropilo- (3')- amino)-
propano base de sulfato de prenilamino.

Ejemplo 19.

25 75'7 gr. (0'1 mol) sulfato normal de 1- fenilo -2-
(1', 1'- difenilpropilo- (3')- amino)- propano, punto de
fundición 244-5° C, obtenido según el ejemplo 10, se sus-
pende en 500 ml de etanol. Se añade una solución de 24'0 gr.
(0'6 mol) de hidróxido sódico en 40 ml de agua. La suspen-
30 sión se calienta bajo removido durante una hora hasta her-
vir y, finalmente, se reduce. Se mezcla la pasta cristalina

.../...

23 AGO 1972



5 restante con 200 ml de agua, se separa el aceite y se extrae la capa acuosa con acetato de butilo. El extracto de acetato de butilo (3x 100 ml) se purifica con el producto aceitoso y se seca la solución obtenida sobre 25
10 gramos de sulfato sódico libre de agua. Después de la destilación del disolvente, queda un aceite de color amarillo claro. Rendimiento: 64'3 gramos (97'6% de la teoría). Después de la distribución en baño de hielo, la base de prenilamino aceitosa se cristaliza en forma de cristales de color amarillo claro. Punto de fundición: 40-42° C.

La base de prenilamino es prácticamente incolora cuando se parte de un sulfato de prenilamino con un punto de fundición de 245-6° C, purificado según el ejemplo 8.

15

NOTA REIVINDICATORIA

En la presente Patente de Invención se reivindica:

1.- Procedimiento de fabricación de 1- fenilo -2- (1', 1'- difenilpropilo-(3')- amino) propano como sulfato normal, caracterizado porque, el 1- fenilo- (β, β , - difenilo tiopropionilo-amino)- propano, suspendido o disuelto en
20 alcoholes poco alefáticos con de 2 a 4 átomos de carbono, se desulfura por medio de un contacto de níquel de esqueleto (níquel Raney), que contiene cantidades considerables de hidrógeno adsorbido y se obtiene de aleación de -
25 níquel y aluminio por el aumento gradual de la concentración alcalina en el baño desaluminizante (lixiviante), a temperaturas de 0 a 50° C bajo la simultánea mezcla e introducción de gases con una sobrepresión de 0'1 a 5 at. -
30 que, en caso de necesidad, son gases inertes, como por ejemplo N₂, o que constan de una mezcla de gases inertes y gases que participan en la reacción, como por ejemplo -



23 AGO 1973

5 N₂ y H₂, por lo que la transformación se realiza interrumpidamente o ininterrumpidamente (continuadamente); el producto de reacción se separa, por filtración o por decantación bajo presión de gas inerte (de nitrógeno), normal o elevada, del catalizador de contacto desulfurante y, a continuación, el producto de meta se aísla como base de manera conocida o dado el caso se precipita como sulfato de 1- fenilo -2- (1',1'- difenilpropilo)- (3') amino)-propano en un medio de disolventes orgánicos medianamente polares, preferentemente no mezclables con agua, con ácido sulfúrico, preferentemente como solución acuosa diluída.

15 2.- Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque la desulfuración se realiza con un contacto de níquel de esqueleto en forma de polvo, obtenido de una aleación de aluminio y níquel, en la que la relación de elementos es preferentemente Ni: Al 1:2 hasta 2:1, y el grosor de grano, (dispersidad) de las partículas, importa de 40 a 200 μ por lo que 70% son menores a 60 μ .

20 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2 caracterizado porque el contacto de níquel de esqueleto se obtiene por la desaluminización de una suspensión de aleación de aluminio y níquel en agua, con soluciones de sosa cáustica de 15 a 25%, preferentemente con concentraciones de 17-20%, con una relación molar de 1'8 mol de sosa, sobre cada átomo-gramo de aluminio presente en la aleación.

30 4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque el contacto de níquel de esqueleto se obtiene de una aleación de aluminio y níquel dispersada en agua y sosa cáustica, según un proceso en caliente, por lo que la lixiviación del aluminio se realiza a tempera-



.../...



turas de 26 a 32° C y se termina a 50° C y el niquel de esqueleto puede utilizarse una o varias veces en el proceso.

5 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4 caracterizado porque el contacto de niquel de esqueleto, después de la lexivación del aluminio (desaluminización), por medio de removido, de decantación y de refiltración, se lava con agua hasta un valor pH menor de 11, preferentemente un valor pH de 8'5-9'0.

10 6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5 caracterizado porque el contacto de niquel de esqueleto, despues de alcanzar el valor pH menor de 11, se deshidrata parcialmente con un alcohol C₂ a C₄, preferentemente el mismo alcohol que se utiliza para la desulfuración, por lo que, la retirada de agua, se efectúa bajo atmósfera de gas inerto.

20 7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6 caracterizado porque la desulfuración del 1- fenilo -2- - (β, β , - difenilo - tiopropionilo- amino)- propano con niquel de esqueleto, se realiza en un medio de etanol, isopropanol, propanol o butanol- n, en presencia o ausencia de agua, preferentemente en etanol de 91 a 96% y a una temperatura de 45° hasta 60° C.

25 8.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 7 caracterizado porque la desulfuración se efectúa en soluciones de etanol considerablemente concentradas, preferentemente de 10 a 20%, del 1- fenilo -2- (β, β , - difenilo- tiopropionilo-amino)- propano.

30 9.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 8 caracterizado porque la desulfuración se emprende, prefe-



23 AGO 1912



rentemente, revolviendo bajo presión normal en atmósfera de aire flematizado o de nitrógeno, por lo que los gases se introducen en el sistema de reacción también por barbutación (corriente de gases).

5 10.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 9 caracterizado porque la desulfuración se purifica con una hidrogenización con hidrógeno en el autoclave, bajo presión normal o elevada.

10 11.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a - 10 caracterizado porque el producto de reacción se aísla, como sulfato normal, de la base 1- fenilo -2- (1', 1'- difenilpropilo -(3')- amino propano, obtenida después de la separación del contacto del níquel de esqueleto y del disolvente alcohólico, a través de precipitación con ácido sulfúrico en presencia de éteres, alcoholes, bajos o sus esterres, con ácidos, carbónicos alefáticos, preferentemente en acetato de etilo, acetato de butilo- n o amilacetato.

15 12.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 11 caracterizado porque la precipitación del sulfato de prenilamino se efectúa preferentemente con ácido sulfúrico acuoso de 10%.

20 13.- Procedimiento según la reivindicación 12 caracterizado porque el sulfato de prenilamino se purifica por lavado en caliente con alcoholes, como por ejemplo por la ebullición en etanol.

25 14.- "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE 1- FENILO -2- (1', 1'- DIFENILPROPILO-(3')-AMINO)- PROPANO, COMO SULFATO NORMAL", de conformidad en un todo en lo esencial y fi-



.../...



23 AGO. 1973

nes industriales a lo descrito en la precedente memoria descriptiva.

Esta memoria consta de VEINTINUEVE hojas, escritas o mecanografiadas por una sola cara a doble espacio.

Madrid, 23 AGO. 1973

Por autorización de la interesada.