

420295



F.E. 17-9-75

PATENTE DE INVENCION

Cl. C. 07C, 07D

SC 4156

420295

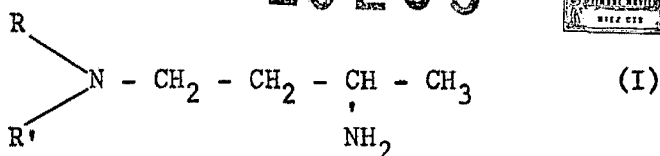
Memoria Descriptiva

sobre:

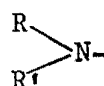
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA BUTANODIAMINA-1,3.

Solicitante: RHONE-POULENC, S.A., entidad francesa, residente en
22, Avenue Montaigne, Paris 8ème, Francia.

La presente invención tiene por objeto un
procedimiento de preparación de butanodiaminas-1,3 de
fórmula general:

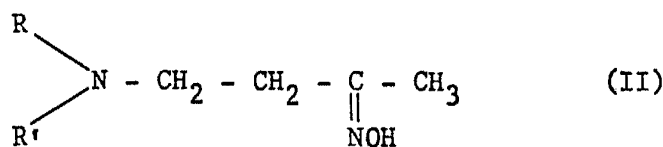


5. en la que R representa un radical alquilo inferior (que tiene preferentemente 1 ó 2 átomos de carbono) y R' representa un radical alquilo inferior, un radical arilo tal como fenilo, un radical aralquilo tal como bencilo, un radical ciclánico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono en el ciclo o un radical arilo, aralquilo o ciclánico, como uno de los precedentes, sustituidos por uno o dos sustituyentes, en particular por 1 ó 2 átomos o radicales del grupo cloro, fluor, metilo, metoxilo, pudiendo representar además el conjunto



10. un radical heterocíclico de 5 ó 6 átomos nucleares que presentan eventualmente un segundo heteroátomo tal como N u O y que puede ser portador de uno o dos sustituyentes tales como un radical alquilo inferior, un radical fenilo o fenilo sustituido como se indica anteriormente, un radical bencilo o bencilo sustituido, como se indica anteriormente.

15. Según la invención, se somete a hidrogenación con hidrógeno naciente una oxima de (amino-2 etil)-metilcetona que tiene la siguiente fórmula general:

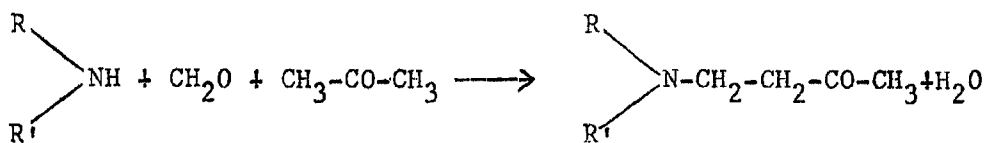


20. en la que R y R' se definen como anteriormente, obteniéndose el hidrógeno in situ por medio de la aleación de

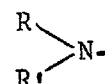


Raney en presencia de una cantidad suficiente de un álcali cáustico, particularmente sosa cáustica.

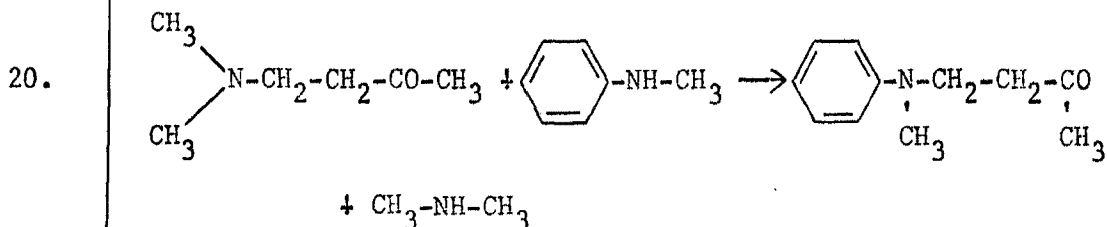
5. Estas oximas pueden obtenerse a su vez por los métodos habituales (oximación con hidroxilamina) a partir de las (amino-2 etil)-metilcetonas correspondientes, que son bases de Mannich derivadas de la acetona conforme a la reacción:



10. Pueden aplicarse igualmente otros métodos para la preparación de las (amino-2 etil)-metilcetonas que sirven para la preparación de las butanodiaminas-1,3 por el procedimiento según la invención. Por ejemplo, se puede partir de una amino-butanona más simple que la que se necesita, por ejemplo de la dimetilamino-1 butanona-3, introduciendo en ella por sustitución el grupo



15. escogiendo, por ejemplo, un grupo N-metilanolino por acción de metilanolina que desplaza la dimetilamina conforme a la reacción



Las bases de partida $\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{NH} \\ \diagup \\ \text{R}' \end{array}$ que convienen más particularmente son, sin que esta enumeración sea li-



mitativa: N-metilanilina, N-metil-ciclohexilamina, fenil-4 piperazina, p-fluorfenil-4 piperazina, p-clorofenil-4 piperazina, (metoxi-3 fenil)-4 piperazina, etil-4 piperidina, bencil-4 piperidina y morfolina.

5. Las bases de Mannich definidas anteriormente, así como sus oximas, están caracterizadas por una marcada sensibilidad a la hidrólisis y a la hidrogenólisis, particularmente en un medio alcalino. Por este motivo, cuando se practica la hidrogenación de las oximas por medio de hidrógeno molecular en presencia de un catalizador, se obtiene solo un rendimiento muy pequeño del producto deseado. Por otra parte, este último va acompañado de sub-productos en fuertes proporciones que estorban considerablemente su purificación. La hidrogenación efectuada por el procedimiento según la invención no presenta estos inconvenientes.

10. Conforme al procedimiento de la invención, para realizar cómodamente la hidrogenación, se utiliza preferentemente una aleación comercial de Raney, que contiene aproximadamente un 50 % en peso de aluminio y un 50 % en peso de níquel. También preferentemente se ejecuta la hidrogenación en presencia de un disolvente de la oxima miscible en agua; se asegura así un mejor contacto entre la oxima y la aleación de Raney. Como disolventes se pueden utilizar un alcohol o un poliol inferior, por ejemplo, tal como metanol, etanol, propanol y propilenglicol.

15. También preferentemente se efectúa la hidrogenación a una temperatura que no excede los 40° C, mas particularmente a una temperatura de 10 a 25° C, lo que



asegura a su vez un rendimiento elevado y una buena calidad del producto obtenido.

5. Finalmente conviene a menudo, cuando se aplica a escala industrial el procedimiento de la presente invención, ejecutar la operación de oximación in situ, es decir, en el mismo recipiente donde seguidamente se hará la hidrogenación. Esta forma de actuar asegura en cierta forma un aumento en el rendimiento.

10. Los ejemplos siguientes se dan a título no limitativo, para ilustrar la forma de ejecutar la preparación de las aminas según la presente invención:

EJEMPLO 1 - Preparación de (fenil-1 piperazinil-4)-1 butil-amina-3

15. a) Preparación de (fenil-1 piperazinil-4)-1 butanona-3 bajo la forma de su clorhidrato

20. A 24,3 g. (0,15 moles) de fenil-1 piperazina en 15 ml de etanol, se añaden 5,47 g. de HCl en solución en 45 ml de etanol para hacer precipitar el monoclóridato de la fenil-1 piperazina. Se introducen entonces en la mezcla, 36 ml de acetona y 4,5 g. (0,15 moles) de trioximetileno y se mantiene la mezcla reaccional resultante en ebullición a reflujo durante tres horas. Después se introducen otros 2,25 g. de trioximetileno y se mantiene de nuevo en ebullición a reflujo durante 3 horas.

25. Se enfría la mezcla muy pastosa así obtenida, se añaden 25 ml de acetona para facilitar la agitación, se introduce en hielo, se enjuaga la fase sólida y se la vuelve a reempastar en acetona. Después del secado, se recogen 30,5 g. de un producto sólido color crema, que representa un rendimiento del 75,8 %.

30.



Los índices de base de este producto, determinados por dosificación potenciométrica con ácido perclórico en el seno de ácido acético, son los siguientes:

- 5. - I B correspondiente al primer punto de equivalencia :
211,7 (calculado : 208,2) ;
- I B correspondiente al segundo punto de equivalencia :
409,4 (calculado : 416,4).

b) Preparación de la (fenil-1 piperazinil-4)-1 butilamina-3

- 10. A 49 g. de clorhidrato de (fenil-1 piperazinil-4)-1 butanona-3 en solución en 126 ml de etanol al 95 % en volumen, se añaden 15,6 g. de clorhidrato de hidroxilamina en solución en 32 ml de agua. Se ajusta el pH de la mezcla a 5-6 por adición de un poco de lejía de sosa al 30 % y se agita el conjunto durante un cuarto de hora para dejar a la oximación el tiempo suficiente para que termine. Acto seguido se añade el resto de la cantidad de solución de sosa necesaria para la neutralización del clorhidrato de oxima y del exceso de clorhidrato de hidroxilamina, es decir, 40,5 ml, y para la operación de reducción, es decir, 95,4 ml. Se introduce progresivamente la solución sódica de oxima así obtenida en una suspensión de 51,5 g. de aleación de Raney en 126 ml de agua, agitada moderadamente, manteniéndose la temperatura del medio reaccional por debajo de los 25°. Una vez terminada esta introducción se prosigue la agitación de la mezcla durante 3 horas todavía, sin dejar de mantener su temperatura entre los 20 y los 25°.

- 25.
- 30. Se separa entonces el catalizador por filtración, se elimina el etanol del filtrado por evaporación a



presión reducida y se somete la fase acuosa restante a una extracción con cloruro de metileno.

5. Se lava con agua la solución orgánica obtenida, se seca por contacto con sulfato de sodio y se la concentra.

10. Se destila el residuo de esta concentración. La amina deseada pasa a la destilación a una temperatura de 158° bajo una presión absoluta de 2,5 mm de mercurio. De esta manera se recogen 28 g. de producto que se presenta como un líquido que cristaliza rápidamente. El sólido resultante es blanco y presenta las siguientes características:

15. - Temperatura de fusión : alrededor de los 56° (poco neto)
- Indice de base (con ácido perclórico) = 461 (calculado : 480).

Características del monoclóhidrato de esta amina:

20. - Punto de fusión : 175° (con descomposición).
- Indice de base (con ácido perclórico) : 422 (calculado : 415,5).
- Cloro ionizado : 12,9 % (calculado : 13,1 %).

EJEMPLO 2 - Preparación del [(fluor-4 fenil)-1 piperazinil-4]-1 butilamina-3 a escala industrial

25. a) Preparación de solución sódica de la oxima de la [(fluor-4 fenil)-1 piperazinil-4]-1 butanona-3

30. En un recipiente de reacción de 100 litros, dotado de agitador y rodeado de una envoltura para la circulación del fluido para el intercambio de calor, se introduce, a la temperatura ambiente, y por este orden: 6,9 kg (24 moles) de clorhidrato de [(fluor-4 fenil)-1 piper-



razinil-47-1 butanona-3 y 17,25 litros de etanol absoluto. Después se añade a la mezcla obtenida, de una vez, una solución de 2,08 kg de clorhidrato de hidroxilamina en 4,1 litros de agua (2 volúmenes).

5. El pH de la mezcla resultante es igual a 1. Se le lleva a un valor de 5 a 6 por adición de 5,3 litros de lejía de sosa al 30 %. Se hace circular agua fría en la envoltura con el fin de mantener la temperatura de la mezcla reaccional entre 20 y 25° y se deja reaccionar en estas condiciones durante un cuarto de hora.

10. Se añade acto seguido, en porciones sucesivas, el resto de la lejía de sosa al 30 % que hay que utilizar, lo que representa un total de 18,25 litros, de manera que la temperatura continúa permaneciendo entre 20 y 25°. Finalmente, se añaden 17,25 litros de agua.

15. b) Preparación de la / (fluor-4 fenil)-1 piperazinil-47-1 butilamina-3

20. En la mezcla así obtenida se introducen, en 7 horas, 6,9 kg de aleación de Raney al 50 % de níquel, haciendo circular salmuera de refrigeración en la envoltura, de manera que la temperatura de la mezcla no supere los 25°. Durante esta introducción, se practica una agitación intermitente : alternativamente 5 minutos de agitación y 5 minutos sin agitación. Acto seguido se abandona la mezcla resultante durante unas tres horas, manteniéndose la agitación y haciendo circular agua fría por la camisa.

25. Se enjuaga entonces el níquel, que es pirofórico, se lava con etanol al 50 % del volumen, se separa por decantación la fase orgánica alcohólica (capa superior de la decantación) y se destila el alcohol en vacío.

30.



5. Se recupera el residuo de esta destilación con benceno, se decanta, se lava el extracto tres veces con agua y se le concentra por evaporación en vacío.
- Se obtienen así 4.850 g. de un producto aceitoso que cristaliza lentamente. El rendimiento en este producto bruto es el del 81 %.
10. Su título (después del índice de base, que es de 204; valor calculado: 224) es del 91 %, lo que corresponde a una producción del 74 % expresada en producto puro.
15. Se purifica este producto por destilación en el vacío, la temperatura de ebullición es de 141 a 142° bajo una presión absoluta de un milímetro de mercurio. Destilado en estas condiciones, cristaliza enfriándose. Su punto de fusión es de aproximadamente 60°. Su título (dosificación acidimétrica) es entonces del 99 % y su control por cromatografía en una capa pequeña no muestra más que una mancha.
20. EJEMPLO 3 - Preparación del N-metilanilino-1 butilamina-3.
a) Preparación del N-metilanilino-1 butanona-3
25. Se mantiene en ebullición a reflujo, durante 4 horas, una mezcla de 106 g. (0,7 moles) de clorhidrato de dimetilamino-1 butanona-3, 75 g. (0,7 moles) de metilanilina, 350 ml de etanol absoluto y 350 ml de agua. A continuación se concentra por evaporación del etanol y se somete la mezcla restante a una extracción por medio de cloroformo. Se lava la solución clorofórmica con agua, se la seca poniéndola en contacto con sulfato de sodio y se la concentra por evaporación bajo presión reducida.
30. Se destila el residuo de esta última evapora-



5. ción, lo que permite aislar 54,5 g. del producto buscado, es decir, un rendimiento del 47 %. Este producto es un líquido cuyo punto de ebullición es de 107° bajo una presión absoluta de 2 mm de mercurio e índice de base es 320 (valor calculado: 316,4).
- b) Preparación del monoclórhidrato de la N-metilanilino-1 butilamina-3
10. A una solución de 25 g. (0,14 moles) de N-metilanilino-1 butanona-3 en 97 ml de etanol al 95 % en volumen, se añade una solución de 15,2 g. de clorhidrato de hidroxilamina en 24 ml de agua. Se ajusta el pH de la mezcla a un valor de 5 a 6 con ayuda de un poco de lejía de sosa al 30 % y se agita el conjunto durante un cuarto de hora para que se produzca la oximación. Se añade acto
15. seguido la cantidad de lejía de sosa necesaria para la neutralización del clorhidrato de la oxima y del exceso del clorhidrato de hidroxilamina, es decir, 17,5 ml, y para la reducción, o sea 73 ml.
20. Se introduce poco a poco la solución sódica de oxima así obtenida en una suspensión de 39,7 g. de aleación de Raney (es decir, un exceso de 300 %) en 97 ml de agua, agitando moderadamente y manteniendo la temperatura de la mezcla reaccional por debajo de los 25°. La duración de la introducción es de 2 h. 1/4.
25. Se agita a continuación la mezcla resultante durante otras cuatro horas a una temperatura de 20 a 25°, y después se enjuaga el catalizador. Se concentra el líquido aislado haciendo evaporar el etanol, y se somete la mezcla restante a una extracción por medio de cloruro de metileno. Se lava el extracto orgánico con agua, se le
- 30.



seca por contacto con sulfato de sodio y se le concentra por evaporación bajo presión reducida.

5. Se pone el residuo de esta evaporación en solución en acetona y se acidifica esta solución por introducción de gas clorhídrico. Se purifica el clorhidrato de N-metilnilino-1 butilamina-3 así formado haciéndole cristalizar a partir de su solución en isopropanol.

Se obtienen así 11 g. de producto blanco que tienen las siguientes características:

10. - Punto de fusión : 179°.
- Índice de base : 523 (calculado 522).
- Cloro ionizado : 16,7 % (calculado: 16,6 %).

EJEMPLO 4 - Preparación de la piperidino-1 butilamina-3

a) Preparación de la oxima

15. Se ponen en suspensión 38,3 g. (es decir, 0,2 moles) de clorhidrato de N-piperidino-butanona-3 en 140 ml de etanol al 95 % en volumen, y se ajusta el pH de la suspensión a un valor comprendido entre 6 y 7, por la adición de sosa. Se añade entonces a la mezcla una solución de
20. 17,5 g. (es decir, 0,25 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 180 ml de agua, después se reajusta el pH del conjunto a un valor comprendido entre 6 y 7, igualmente añadiendo sosa. Se mantiene a continuación la mezcla reaccional en ebullición y reflujo durante una hora, mantenido el
25. pH entre 6 y 7, siempre por la adición de sosa, para alcanzar la reacción de oximación. Acto seguido se enfría, se añade después la cantidad de sosa necesaria para que, teniendo en cuenta las adiciones que se han hecho ya desde el comienzo de la operación, la cantidad total de sosa
30. introducida sea de 0,45 moles. La oxima se obtiene así en



forma de base que precipita.

b) Reducción de la oxima

5. A la mezcla reaccional obtenida al término de la operación a), se añaden 1,06 moles de sosa, lo que representa la cantidad necesaria para la operación de reducción: la mezcla resultante es homogénea. Se añade entonces, en dos horas y media, en pequeñas fracciones, 57,6 g. de aleación de Raney, manteniendo la temperatura de la mezcla reaccional entre 20 y 25° por medio de un baño refrigerante.
10. Después de terminar la adición de la aleación, se continúa agitando durante otras 3 horas manteniendo la temperatura entre 20 y 25°. Después se filtra la mezcla reaccional y se lava el catalizador sobre el filtro con una mezcla de volúmenes iguales de etanol y de agua. Se concentra el conjunto del líquido así obtenido haciendo evaporar el etanol a presión reducida y se somete al residuo de esta evaporación a una extracción con cloruro de metileno.
15. Se lava con agua la fase resultante de esta extracción, se la seca por contacto con sulfato de sodio, y se separa el cloruro de metileno por destilación.
- 20.

La piperidino-1 butilamina-3 así obtenida presenta las características siguientes:

- Aspecto : líquido incoloro
- Punto de ebullición : de 60 a 61° bajo una presión absoluta de 2,5 mm de mercurio.
- 25. - Indice de base por dosificación potenciométrica con ácido sulfúrico en medio acuoso : 654 (calculado : 718).
- Indice de base por dosificación potenciométrica con salicilaldehído en medio etanólico : 355 (calculado: 359).
- 30. - Indice de base por dosificación potenciométrica con áci-



do perclórico en el seno de ácido acético : 644 (calculado : 718).

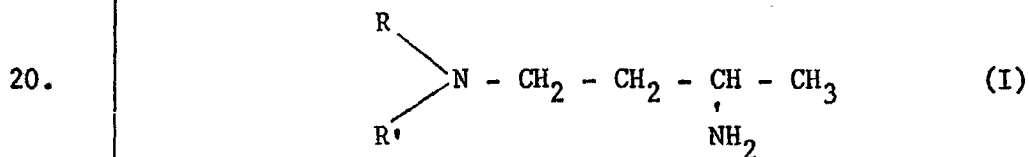
NOTA

5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

10. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Francia, con fecha 6 de noviembre de 1972, bajo el número 72 39 177 ; acogiéndose 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 Patente de Invención por 20 años en España, sobre :

15. PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA BUTANODIAMINA-1,3 ; caracterizándose por lo siguiente:

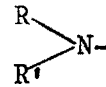
1.- Procedimiento para preparar una butanodiamina-1,3, de fórmula general



25. en la que R representa un radical alquilo inferior, conteniendo más particularmente 1 ó 2 átomos de carbono y R' representa un radical alquilo inferior, un radical arilo tal como fenilo, un radical aralquilo tal como bencilo, un radical ciclánico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono en el ciclo o un radical arilo, aralquilo o ciclánico tal como cualquiera de los precedentes, sustituido con



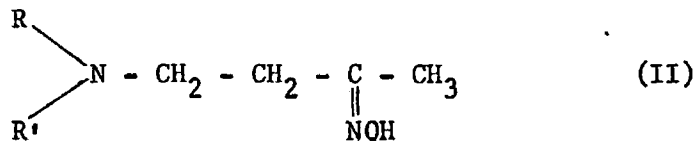
uno o dos sustituyentes, en particular por 1 o 2 átomos o radicales del grupo cloro, fluor, metilo, metoxilo, pudiendo representar además el conjunto



un radical

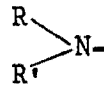
5. heterocíclico de 5 ó 6 átomos nucleares que puede presentar un segundo heteroátomo tal que N u O, y llevar eventualmente uno o dos sustituyentes tales como un radical alquilo inferior, un radical fenilo o fenilo sustituido, como se ha indicado anteriormente, un radical bencilo o

10. bencilo sustituido, como se ha indicado anteriormente; caracterizado porque se somete a hidrogenación con hidrógeno naciente una oxima de (amino-2 etil)-metilcetona de fórmula general



15. en la que R y R' son como se definen mas arriba, obteniéndose el hidrógeno in situ por medio de aleación de Raney en presencia de una cantidad suficiente de un álcali cáustico.

20. 2.- Procedimiento según la reivindicacion 1, caracterizado porque el resto



es uno de los radicales siguientes:

25. N-metilanilino, N-metil-ciclohexil-amino, fenil-4 piperazinilo, p-fluorfenil-4 piperazinilo, p-clorofenil-4 piperazinilo, (metoxi-3 fenil)-4 piperazinilo, etil-4 piperidilo, bencil-4 piperidilo.

3.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se utiliza una aleación



ción de Raney comercial, que contiene alrededor del 50 % en peso de aluminio y un 50 % en peso de níquel.

5. 4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado porque se ejecuta la hidrogenación en presencia de un disolvente de la oxima miscible en agua, siendo este disolvente particularmente un alcohol inferior tal como metanol, etanol o propanol, o un poliol inferior, tal como propilenglicol.

10. 5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se ejecuta la hidrogenación a una temperatura que no pasa los 40° C, más particularmente a una temperatura de 10 a 25° C.

15. 6.- Procedimiento para preparar una butanodiamina-1,3, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 6 NOV. 1973

RHONE-POULENC, S.A.

CONTEJ ASESOR Y ABOGADO
C/ Juan de I. Costa Fernández