

3.ª OFICINA

132425

PATENTE DE INVENCION

JTM 9254/53

*Memoria Descriptiva*

Libro: 2.	COTC

PROCEDIMIENTO DE RECUPERACION DE FENIL-ALQUIL-AMINAS.

-----

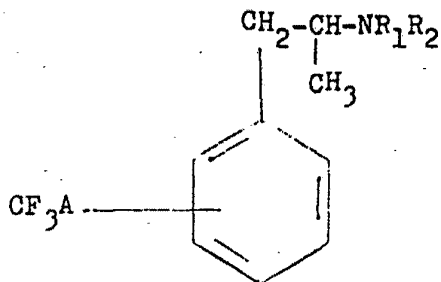
*Solicitante:* SYNTHELABO, entidad francesa, residente en 1 avenue de Villars, PARIS, Francia.

-----

El presente invento se refiere a un procedimiento de recuperación de fenil-alquil-aminas a fin de transformarlas en sus enantiomorfos.

La solicitud de patente nº 415405 del 30/5/73 tiene por objeto fenil-alquil-aminas de fórmula

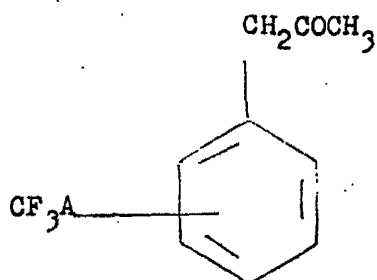
5



10

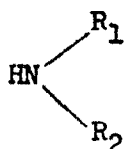
que se obtiene a partir de fenil-1 propanonas de fórmula

15



20

por reacción con una amina



25

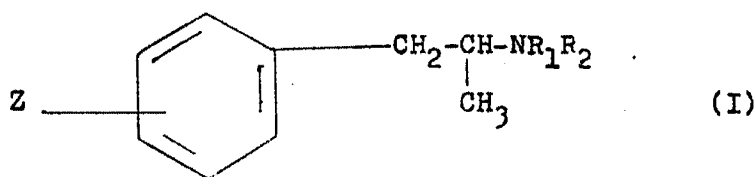
En estas fórmulas: A representa un átomo de azufre ó un átomo de oxígeno,  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$ , que son idénticos o diferentes, representan bien sea un átomo de hidrógeno, o bien un resto alquilo de cadena recta o ramificada, que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, pudiendo formar  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  y el átomo de nitrógeno conjuntamente un radical heterocíclico.

30

Las aminas (I) se obtienen bajo su forma racémica y puede ser ventajoso utilizar uno de los antípodas tras la

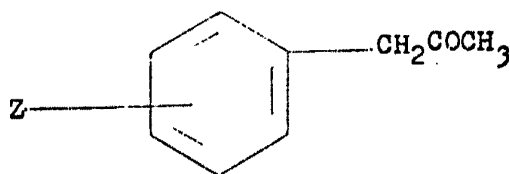
separación para obtener de nuevo el compuesto racémico y, separar este último en sus enantiomorfos. El presente invento aporta una solución a este problema.

El presente invento tiene por objeto la recuperación de fenil-alquil-aminas, de fórmula:



en la cual Z es un grupo  $\text{CF}_3\text{O}$ ,  $\text{CF}_3\text{S}$  ó  $\text{CF}_3$ , un átomo de cloro o un átomo de hidrógeno,  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  que son idénticos ó diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, un radical cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, un radical fenilalquilo que puede llevar un átomo de cloro o  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo, a fin de transformarlos en sus enantiomorfos.

El procedimiento del invento consiste, tras la separación de los antípodos ópticos de la amina I, en transformar uno de los antípodos en cetona II



a partir de la cual se sintetiza de nuevo la amina I en forma racémica.

5 Puede repetirse esta operación con la frecuencia que sea necesaria para aumentar sensiblemente el rendimiento en antípoda óptico deseado.

10 La preparación de la cetona (II) a partir de uno de los antípodas de la amina (I) se efectúa por medio de un método original de oxidación. Se realiza ventajosamente a la temperatura de reflujo de un disolvente polar, tal como un alcohol, por ejemplo el metanol, por reacción de la N-cloro-succinimida con la amina de fórmula (I), seguida de un tratamiento por un alcoholato alcalino y una acidificación.

15 El interés del presente invento queda demostrado por el hecho de que la Solicitante ha efectuado numerosas otras tentativas de racemización, utilizando métodos y procedimientos clásicos, que han conducido a sendos fracasos.

Se han efectuado en particular pruebas:

- 20 - bien de racemización directa (caldeo, por ejemplo, de la amina ópticamente activa en presencia de catalizadores diversos, de sodio o de isopropilato de aluminio);
- 25 - bien de oxidación de la amina en imina, con vistas a una reducción posterior en amina (oxidación, por ejemplo por el bióxido de manganeso, el tetraacetato de plomo o el acetato mercúrico);
- bien de oxidación de la amina en cetona (por el permanganato potásico o por agua oxigenada en presencia de diversos catalizadores);
- 30 - obien de irradiación de la amina.

En todos estos casos, los rendimientos han sido muy

escasos o nulos y se ha observado con frecuencia degradaciones de la molécula. Solo el procedimiento original, objeto del presente invento, ha permitido resolver airoosamente y en forma económica el problema.

5 Los ejemplos siguientes ilustran el invento.

Ejemplo 1:

10 Preparación de (Trifluormetiltio-3 fenil)-1 propanona (II), (A=S, y ACF<sub>3</sub> en posición 3) a partir de 1 (+) (trifluormetiltio-3 fenil)-1etilamino-2 propano (I)

15 En un matraz de 1 litro con tres conductos, equipado con un refrigerante a reflujo y una ampolla de bromo, se introducen 26,4 g (0,1 mol) de 1 (+) (trifluormetiltio-3 fenil)-1 etilamino-2 propano, 250 ml de metanol y 16 g (0,12 mol) de N-cloro-succinimida. Se lleva la mezcla a la temperatura de reflujo agitándola durante una hora y media. Se disminuye el caldeo a fin de detener el reflujo y se agrega una solución de metilato de sodio en 185 ml de metanol. Se lleva la mezcla a la temperatura de reflujo durante 40 minutos, se enfría a 30-40°, se agregan 200 ml de ácido clorhídrico 5N, se agita durante 30 minutos, se vierte el contenido del matraz sobre aproximadamente 1 litro de agua, se extrae cuatro veces por 200 ml de éter cada vez, se lavan con agua los extractos de éter reunidos, se secan en sulfato sódico, se filtra y se elimina el éter. Se recogen así 25 18,8 g (rendimiento: 76%) de (trifluormetiltio-3 fenil)-1 propanona bruta que se rectifica.

Ejemplo 2:

30 Preparación de (trifluormetil-3 fenil)-1 propanona (II),

CF<sub>3</sub> en posición 3) a partir de 1-(trifluormetilfenil)-1 etilamino-2 propano.

5 En un matraz de 1 litro de tres conductos, equipado con un refrigerante a reflujo y una ampolla de bromo, se in-  
troducen 23,1 g (0,1 mol) de 1-(trifluormetil-3 fenil)-1  
etilamino-2 propano, 250 ml de metanol y 16 g (0,12 mol) de  
N-cloro-succinimida. Se lleva esta mezcla a la temperatura  
de reflujo y se agita durante una hora treinta minutos, y  
se agrega una solución de metilato sódico que contiene 10,6  
10 g (0,45 at/g) de sodio en 190 ml de metanol. Se lleva es-  
ta mezcla de nuevo durante 40 minutos a la temperatura de  
reflujo, se enfría por medio de un baño de hielo a aproxi-  
madamente 0°, se agregan 200 ml de ácido clorhídrico 5N, se  
agita durante 30 minutos, se vierte el contenido del matraz  
15 en 1 litro de agua, y se extrae la cetona con dos veces 250  
ml de éter. Se reúnen los extractos de éter, se lavan con  
agua, se secan en sulfato sódico, se filtran, se elimina el  
disolvente del filtrado y se rectifica el residuo.

20 Se recogen así 12,9 g (Rendimiento = 63,5%) de la (tri-  
fluormetil-3 fenil)-1 propanona que pasa a 128-130°/20 mm.

Se neutraliza la solución acuosa mediante sosa, se ex-  
trae por éter, se secan los extractos de éter reunidos en  
sulfato sódico, se filtra y se hace pasar por el filtrado  
una corriente de gas clorhídrico. Se escurre, se seca al  
25 aire y se recuperan así 4 g del clorhidrato de (trifluorme-  
til-3 fenil)-1 etilamino-2 propano que se puede utilizar en  
una operación posterior (Rendimiento en cetona teniendo en  
cuenta la primera materia recuperada en: 74%).

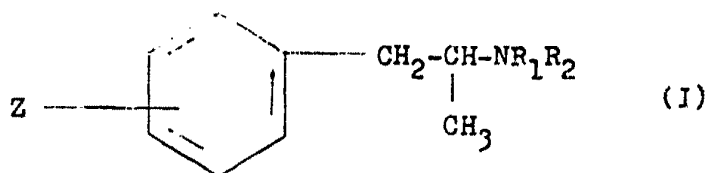
30 Tratando la (trifluormetil-3 fenil)-1 propanona por  
la amina  $\text{HN} \begin{matrix} \nearrow \text{R}_1 \\ \searrow \text{R}_2 \end{matrix}$  en la cual R<sub>1</sub> representa un átomo de hi-

drógeno y R<sub>2</sub> el radical etilo, se obtiene el (trifluorometil-3 fenil)-1 etilamino-2 propano racémico que es separado en sus antípodas ópticos.

NOTA

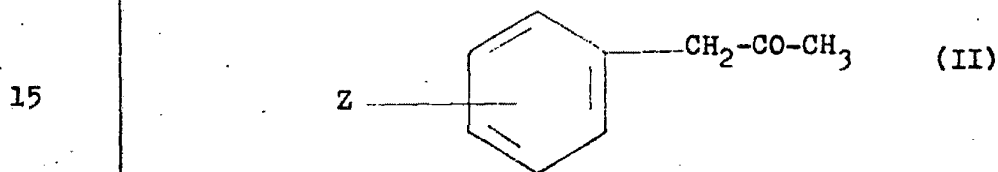
Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Francia con los números 73.42537 de 29 de noviembre de 1973 y 74.36361 de 31 de octubre de 1974, acogándose 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 : PROCEDIMIENTO DE RECUPERACION DE FENIL-ALQUIL-AMINAS ; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento de recuperación de fenil-alquilaminas, de fórmula:

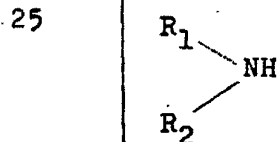


5 en la que Z es un grupo  $CF_3O$ ,  $CF_3S$  ó  $CF_3$ , un átomo de cloro, o un átomo de hidrógeno,  $R_1$  y  $R_2$ , que son idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, un radical cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, un radical fenilalquilo que puede llevar un átomo de cloro, ó  $R_1$  y  $R_2$  con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo, caracterizado porque comprende oxidar uno de los antípodas ópticos de la fenil-alquil-amina de fórmula I en una cetona de fórmula:

10



20 por reacción de la N-cloro-succinimida a la temperatura de reflujo de un disolvente polar, tratar la mezcla obtenida con un alcoholato alcalino y acidificación, y a continuación transformar la cetona de fórmula II en fenil-alquil-amina racémica por reacción con una amina de fórmula:



30 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente utilizado en el curso de la

reacción de oxidación es un alcohol alifático.

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el disolvente es el metanol.

5 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el alcoholato alcalino utilizado es el metilato sódico.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la acidificación se efectúa con ácido clorhídrico.

10 6.- Procedimiento de recuperación de fenil-alquilaminas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 9 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 NOV. 1974

SYNTHELABO.

J. GÓMEZ ACEBU Y MODEI  
p. p. Firmado: L. Gasia Fernández

