

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido al Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES

11

21

NUMERO

459.339

10

A1

22

FECHA DE PRESENTACION

31 mayo 1977

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL c7c	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
64 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO ALTERNATIVO PARA LA SINTESIS DE 2-TERCBUTILAMINO-1-(4 HIDROXI-3 HIDROXIMETIL) FENIL-ETANOL".		
71 SOLICITANTE (S) CALZADA Y CIA., S. R. C.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Esplugas de Llobregat (Barcelona), Calle Angel Guimerà, 123-125		
72 INVENTOR (ES) D. José M ^a CALZADA BADIA y D. Antonio BOLEDA VILA		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE Don Ignacio PONTI GRAU		

El objeto de la presente patente de invención, como su enunciado indica, se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación del producto: 2-Tercbutilamino-1-(4-hidroxi-3 hidroximetil)fenil-etanol, que también se puede nombrar como: 4 hidroxil 3-hidroximetil- α - (tercbutilamino) metilbenzil alcohol, conocido con el nombre de Salbutamol o Albuterol.

Se conoce algún otro procedimiento para la fabricación del producto objeto de esta patente. Más, estudios e investigaciones realizados sobre este tema, nos han llevado a conseguir este nuevo procedimiento para su síntesis, alternativo con los ya conocidos. La preparación del producto se lleva a cabo a través de una síntesis de 6 pasos, con buenos rendimientos.

Esencialmente, el procedimiento objeto de esta patente, parte del 4-hidroxi-3- hidroximetil benzaldehído, que se hace reaccionar con cianuro sódico en un medio ligeramente ácido, como una solución de bisulfito, formándose la cianhidrina correspondiente al grupo aldehído.

La cianhidrina o α -hidroximitrilo así formado, se separa del medio acuoso de reacción, formando una fase que se aísla con un embudo de decantación.

Nada más separar la cianhidrina de la fase acuosa, conviene que se disuelva rápidamente en ácido clorhídrico, para evitar la formación de Acetal por reacción de la cianhidrina con el exceso de aldehído inicial que no haya reaccionado.

La segunda fase de este proceso de síntesis es la

hidrólisis del grupo nitrilo a ácido, que se lleva a cabo con ácido clorhídrico. La reacción puede hacerse en frío, dejando estar el nitrilo en el medio ácido durante varias horas.

5 Se elimina a continuación el exceso de agua y ácido clorhídrico y al enfriar, aparece un sólido que será mezcla de cloruro amónico y ácido α -hidroxi (4 hidroxi-3 hidroximetil) fenil acético.

10 Este sólido se filtra y el filtrado se evapora a sequedad, quedando un residuo sólido que se junta con el obtenido anteriormente.

El ácido obtenido es bastante soluble en agua ya que tiene varios grupos hidróxilo. Por ello, la separación del cloruro amónico se llevó a cabo mediante una extracción continua del ácido con benceno caliente.

15 Los extractos bencénicos se evaporan y se obtiene así el ácido α -hidroxi - (4 hidroxi-3 hidroximetil) fenil-acético.

20 La tercera fase del proceso es la acetilación de los grupos hidróxilo para protegerlos en las fases siguientes. La acetilación se lleva a cabo con cloruro de acetilo. No es necesario calentar, aunque en alguna ocasión se hace para iniciar la reacción. Finalizada la reacción exotérmica, el cloruro de acetilo en exceso se destila en baño de agua, cristalizando después de cierto tiempo el derivado acetilado.

25 Con el derivado triacetilado del ácido α -hidroxi (4 hidroxi-3 hidroximetil) fenil acético crudo, sin purificar, se pasa a la cuarta parte de la síntesis, que consiste en la formación del cloruro ácido. La reacción se hace con

cloruro de tionilo, en principio exotérmica, siendo necesario calentar después a reflujo durante cuatro horas para completarla.

5 El exceso de cloruro de tionilo se elimina y el cloruro de ácido obtenido se purifica por dewtilación a presión reducida.

La quinta fase del proceso es la reacción del anterior cloruro de ácido con tercbutilamina, para formar la correspondiente amida: N-tercbutil, α -hidroxi, (4 hidroxi-3 hidroxi-3
10 hidroxi-3 hidroxi-3) - fenil acetamida.

La tercbutilamina se dispone en solución de sosa, y con agitación se añade muy lentamente el cloruro de ácido. La reacción es instantánea y muy exotérmica, por lo que se debe de controlar la velocidad de la adición y enfriar el ma-
15 traz con un baño de agua y hielo. Finalizada la adición se enfría la mezcla de reacción, precipitando la amida, que se purifica por recristalización.

La sexta y última fase es la reducción de la amida de igual número de carbonos. Se puede utilizar como reductor
20 hidruro de litio y aluminio o sodio y etanol absoluto (Reducción de Bouveault-Blanc).

Esta reducción afecta también a los grupos ésteres, por lo que eliminaremos también los grupos acetilos preparados en la tercera fase del proceso, recuperando los hidróxi-
25 los iniciales.

El producto así obtenido es el 2-tercbutilamino, 1 (4 hidroxi-3 hidroxi-3) fenil-etanol.

Para facilitar la comprensión del procedimiento,

describimos a continuación un ejemplo práctico de la reacción del mismo:

Primera Fase:

5 En un reactor provisto de agitador mecánico, se coloca una solución de 150 grs. (3 mol.) de CN Na en 500 c. c. de agua y 486 (3 mol.) de 4-hidroxi - 3 hidroximetil benzaldehído. Con agitación, se añade lentamente una solución de 850 c.c. de bisulfito sódico. El tiempo de la adición es de unos 15 minutos, siendo necesario al principio enfriar la
10 mezcla con baño de hielo. Aparece una capa de nitrilo en el medio acuoso, se decanta y la solución acuosa se extrae varias veces con benceno. El benceno se evapora y se obtiene más nitrilo, que se une a la porción anterior. Este nitrilo no se purificó, se utilizó en bruto para la siguiente reacción.
15

Segunda Fase:

Hidrólisis del α -hidroxinitrilo (o cianhidrina) a α -hidroxiácido.

20 Esta hidrólisis se lleva a cabo en frío disolviendo el nitrilo en bruto en 50 c.c. de ClH conc. y 500 c.c. de H₂O, y se deja estar durante unas 12 horas.

Se remueve el exceso de agua y de ácido clorhídrico con un baño de vapor. Al enfriar aparece un sólido que se filtra. El filtrado se evapora a sequedad y el residuo se une
25 al sólido filtrado anteriormente. Este sólido es una mezcla del ácido que nos interesa, y de cloruro amónico que se ha formado en la hidrólisis.

La separación del ácido de la mezcla sólida se hi-

zo mediante una extracción continua con benceno caliente en un aparato Soxhlet.

La solución bencénica fue evaporada y se obtuvo el ácido α -hidroxi (4-hidroxi-3 hidroximetil) fenilacético con un rendimiento del 65% respecto del aldehído inicial.

Punto de fusión: 140-142°C.

Análisis cuantitativo ($C_9H_{10}O_5$): 54,5% de C, 5,55% de H.

Tercera Fase:

En un reactor se disponen 19,8 grs. (0,1 mol.) de ácido α -hidroxi (4 hidroxi - 3 hidroximetil) fenilacético, y se adicionan con agitación 46,8 grs. (0,6 mol.) de cloruro de acetilo. La reacción va sin calentar. Se destila el exceso de cloruro de acetilo y precipita el derivado acetilado.

Se obtuvieron 31 grs. de derivado triacetilado bruto, 98% de rendimiento p. Fusión: 80-86°C. Se utilizó el producto bruto para la fase siguiente:

Cuarta Fase:

En un reactor provisto de refrigerante de reflujo y embudo de adición, se disponen 32,4 grs. (0,1 mol.) de ácido α -acetil (4acetil-3 acetilmetil) fenilacético, y se le adicionan poco a poco 37,5 grs. de cloruro de tionilo. La reacción se inicia sin necesidad de calentar, pero es necesario un reflujo de cuatro horas para completarla.

Se elimina el exceso de cloruro de tionilo y de dispone entonces el cloruro de ácido obtenido en un aparato de destilación a presión reducida. Se recoge la fracción a 135-140°C/10 mm de Hg.

Se obtuvieron 30 grs, de producto, con un rendimiento igual al 90%.

Fue identificado como el cloruro del ácido α -acetil (4 acetil - 4 acetilmetil) fenilacético.

5 Análisis cuantitativo ($C_{15}H_{16}O_7 Cl$): 52,5% de C, 4,9% de H.

Quinta Fase:

En un reactor provisto de embudo de adición y agitador, se colocan 186 grs. de NaOH en 300 c.c. de agua y 11 grs. (0,15 mol.) de tercbutilamina. A continuación se adiciona, sin dejar de agitar, 51 grs. (0,15 mol) de cloruro del ácido α -acetil (4 acetil- 3 acetilmetil) fenilacético. La adición se hace muy lentamente y enfriando el matraz con un baño de agua y hielo.

15 Finalizada la adición, la mezcla se enfría y la amida precipita. Se sepsra por filtración, se lava con agua para eliminar los restos de sosa.

Se obtuvieron 5,6 grs. de producto, identificado como N-terbutil - α acetil (4acetil - 3 acetilmetil) fenilacetamida. Rendimiento: 90%.

Análisis cuantitativo ($C_{19}H_{25}N O_7$)
(60,1% de C, 6,58% de H, 3,62% de N).

Sexta Fase:

Se disuelven en 500 ml. de etanol absoluto 37,9 grs. (0,1 mol.) de N-tercbutil- -acetil- (4 acetil - 3 acetilmetil) fenilacetamida. Se añaden a continuación poco a poco y agitando 46 hrs. (2 mol.) de Na limpio y en pequeños trozos.

El sodio al disolverse en el alcohol libera el hidrógeno que reduce los grupos ester y amida. La reacción es exotérmica, por lo que el matraz debe estar conectado a un refrigerante de reflujo.

5 Finalizada la reacción se continúa agitando 1/2 hora más. La mezcla se aciduló con ácido clorhídrico y agua en pH = 7. Esta solución acuosa se extrajo repetidas veces con eter. Los extractos etéreos fueron secados con SO_4H_g ; el éter se evaporó y quedó un residuo sólido de color blanco.

10 Se recristalizó de etanol-acetato de etilo:

P. de Fusión = 153-154°C Rendimiento: 95%

El producto fue identificado como 2-tercbutilamino -1- (4 hidroxil - 3 hidroximetil) fenil-etanol.

Análisis cuantitativo ($\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{H O}_3$)

15 65,25% de C, 8,86% de H, 5,84% de N

Cuanto queda expuesto constituye fiel reflejo de la invención, pudiendo ser variables los detalles y operaciones accesorias que no desvirtúan la esencialidad del procedimiento que se reivindica.

R E I V I N D I C A C I O N E S

1. Procedimiento alternativo para la síntesis de 2-tercbutilamino - 1 - (4 hidroxil - 3 hidroximetil) fenil-etanol, caracterizado porque 4-hidroxil - 3 hidroximetil benzaldehído reacciona con cianuro sódico en medio ácido para dar: α hidroxil -(4 hidroxil - 3 hidroximetil) fenil acetoni-trilo, el cual se hidroliza en medio ácido para dar ácido α -hidroxil (4 hidroxil - 3 hidroximetil) fenilacético, que se acetila con cloruro de acetilo para dar el derivado tri-acetilado correspondiente.

10 2. Procedimiento alternativo para la síntesis de 2-tercbutilamino - 1 - (4 hidroxil - 3 hidroximetil) fenil-etanol, según la reivindicación 1, que se caracteriza por el hecho de que el ácido α -acetil (4 acetil - 3 acetilmetil) fenilacético reacciona con cloruro de tionilo para dar el cloruro del ácido α acetil (4 acetil - 3 acetilmetil) fe-
15 nilacético.

3. Procedimiento alternativo para la síntesis de 2-tercbutilamino - 1 - (4 hidroxil - 3 hidroximetil) fenil-etanol, según la reivindicación 1, que se caracteriza por el hecho de que el cloruro del ácido α acetil (4 acetil - 3 acetilmetil) fenilacético reivindicado anteriormente reaccio-
20 na con tercbutilamina en medio básico, para dar N-tercbutil α -acetil (4 acetil - 3 acetilmetil) fenilacetamida.

4. Procedimiento alternativo para la síntesis de 2-tercbutilamino - 1 - (4 hidroxil - 3 hidroximetil) fenil-
25 -etanol, según las reivindicaciones 1 y 3, que se caracteri-

za por el hecho de que el N-tercbutil α -acetil (4 acetil - 3 acetilmetil) fenilacetamida se reduce con sodio y etanol absoluto para dar 2 tercbutilamino - 1 (4 hidroxil - hidroximetil) fenil-etanol.

- 5 5. Procedimiento alternativo para la síntesis de 2-tercbutilamino -1 - (4 hidroxil - 3 hidroximetil) fenil-etanol.

La presente memoria descriptiva consta de diez hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 31 de mayo de 1977

CALZADA Y CIA., S.R.C.

P. a. I. PONTI

P. Pi

