

20

Si se emplea formiato de metilamina en vez de hidrato de cloruro de metilamina, se llegara a obtener hasta el 53 % de la β (p-metoxifenilo)-isopropilmetilamina. Por separación del producto β (p-metoxifenilo)-isopropilmetilamina, por calentamiento con ácidos fuertes, se puede obtener un rendimiento de 30 hasta el 48 % de la β (p-oxifenilo)-isopropilmetilamina

25

Se ha comprobado que se puede obtener de una manera más sencilla y con un rendimiento mucho mayor el β (p-oxibencilmetilcetona, condensando ésta con metilamina y reduciéndola al mismo tiempo o a continuación.

30

En vez de la p-oxibencilmetilcetona, se puede emplear también con sustancia inicial, p-metoxibencilmetilcetona, pero en este caso ha de ser separado por fuertes ácidos minerales el grupo metóxido del producto de la condensación y reducción.

35

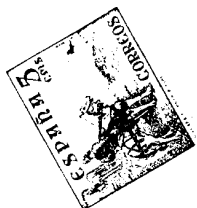
Segun otra forma del procedimiento serán condensadas las cetonas iniciales con amoniaco, en vez de metilamina y reducidas al mismo tiempo o a continuación, metilizando el producto de la reacción en la manera conocida en nitrógeno, cuyo grupo metóxido se separa. La sucesión de los dos últimos procedimientos, podrá ser cambiada a voluntad.

40

Segun el presente invento, se puede conseguir un rendimiento de más del 90 % de la β (p-oxifenilo)-isopropilmetilamina. Permite además el invento, poder prescindir del ácido fórmico que, por sus efectos corrosivos sobre casi todas las materias técnicas, representa un indeseable componente de reacción.

45

Consiste el procedimiento, en mezclar 80 gr p-oxibencilmetilcetona; 40 gr. virutas de aluminio activado: 400 ccm de alcohol y 40 ccm. solución de metilamina acuosa al 40%. Hecha esta mezcla, se mueve en baño de agua hirviendo durante 7 horas; se filtra despues, se destila el alcohol y se une el



50

resto con ácido clorhídrico diluido y extraído con éter. La solución es precipitada con amoníaco, obteniéndose de este modo un buen rendimiento de la β (p-oxifenilo)-isopropilmetilamina.

55

EJEMPLO 2º.- Se mezclan 30 gr p-oxibencilmetilcetona: 350 gr con alcohol (85)º, 30 gr. virutas de aluminio activado, 40 ccm. solución de metilamina acuosa al 40%, y hecho esto, se cuece durante 16 horas en el refrigerador de reflujo. Después de separar el fango de aluminio y de un lavado con alcohol, se acidifica con ácido clorhídrico y se precipita con una solución de carbonato de potasio. La precipitación es filtrada por aspiración y lavada en agua.

Rendimiento: 30,6 gr. base de Smp 162-93% de la teoría.

60

EJEMPLO 3º.- Se mueven 30 gr. p-oxibencilmetilcetona, 40 gr. solución de metilamina acuosa al 40 %, 30 gr. catalizador de níquel, en autoclave con hidrógeno durante 3 horas con 80º y 25 atm. Separado después del catalizador, se sigue como en el ejemplo 2º.

Rendimiento: 30,7 gr, base- 93% de la teoría.

65

EJEMPLO 4º.- Se mezclan 164 gr. metoxibencilmetilcetona, 500 ccm. de éter, 150 ccm. solución de platino coloidal al 1%, 15 ccm. solución de cloruro de platino al 10%, y 121 ccm. solución acuosa de metilamina al 40 %, hecho lo cual se mueve en la máquina agitadora con hidrógeno a 3 Atm de hiperpresión. Después de terminar la absorción de hidrógeno, se une la base obtenida en éter y se quita de la solución de éter con ácido diluido. Añadiendo alcali a la solución ácida, se precipita la base oleica β (p-metoxifenilo)-isopropilmetilamina.

70

El aceite es separado de la lejía madre y cocido durante una hora bajo reflujo, con ácido hidrobromico en exceso al 48%. Esta solución es evaporada en el vacío, hasta secarla, recibida con agua y precipitada con amoníaco. Así se obtiene

75

80



un rendimiento de la β (p-oxifenilo)-isopropilmetilamina de 80 al 90% de la teoria.

85 EJEMPLO 5º.- Se mueven durante 6 ó 7 horas con calentamiento ocasional: 164 gr. p-metoxibencilmetilcetona, 2.500 ccm. éter, 500 ccm. metanos, 100 ccm. solución acuosa de metilamina al 40 % y 100 gr. virutas de aluminio activado, y terminada esta operación se filtra y saca de la solución, mediante ácido diluido, la β (p-metoxifenilo)-isopropilmetilamina.

90 Añadiendo alcalies, se obtiene la base libre como aceite, como en el ejemplo 4. Este se calienta en un recipiente, cerrado durante 1 hora a 130º con la quintuple cantidad de ácido clorídrico concentrado; después se evapora esta solución en el vacío, y añadiendo agua y precipitándolo con amoníaco se obtiene la β (p-oxifenilo)-isopropilmetilamina. El rendimiento es aproximadamente el 90 % de la teoria.

95 EJEMPLO 6º.-Se mezclan 164 gr. p-metoxibencilmetilcetona, 100 gm. solución de metilamina acuosa al 40%, 200 gr. catalizador de níquel al 25 % y 700 ccm. metanos, y después se mueve con hidrógeno durante dos horas y a 80º con una ierpresión de 15-20 Atm. Se filtra y se evapora la solución y el resto sobrante se une con ácido muriático diluido; las partes no básicas son quitadas con éter. Añadiendo alcalies, se disgrega la β (p-metoxifenilo)-isopropilmetilamina. La separación del grupo metóxico se verifica como en el ejemplo 4º

100 y 5º o por coccion con ácido hidro-yódico en presencia de fósforo rojo. Se obtiene la β (p-oxifenilo)-isopropilmetilamina con un rendimiento de aproximadamente el 90% de la teoria.

105 EJEMPLO 7º.- Se hace una mezcla con los elementos que se detallan a continuación: 750 ccm. alcohol, 82 ccm. (- $\frac{1}{2}$ Nol) p-metoxibencilmetilcetona, 75 ccm. solución de metilamina al 40%, 50 ccm. agua, 50gr virutas de aluminio activado; dicha mezcla se cuece durante 6-8 horas bajo reflujo, moviéndola muy bien. Terminada la reacción, se filtra por aspiración



- 110 del cuerpo de fondo, se lava varias veces con alcohol y se evapora la solución alcoholica hasta secarla. El residuo 87.5 gr. es desligado en 260 ccm. de alcohol, hecho congeado con ácido clorhídrico alcoholico añadiendo 1.300 ccm. éter. Despues de dejarlo durante una hora en frio, es aspirado;
- 115 las impurezas se quitan lavandolas con éter. Rendimiento: 98,5gr.hidrocloruro del Smp. 174°. De la lejia madre se obtiene aun 1,5 gr hidrocloruro de Smp 155-160°. El rendimiento total alcanzado es por consiguiente el 93 % de la teoria.
- 120 Del hidrocarburo obtenido, se obtendrá por coccion de una hora con ácido hidro-brómico en exceso al 48% la β (p-oxifenilo)-isopropilmetilamina.
- EJEMPLO 8.- Se mueven en autoclave a 80° con Atm durante 2-3 horas con hidrógeno: 30 gr. p-oxibencilmetilcetona, 50 gr. catalizador de níquel, 370 ccm. alcohol metílico, conteniendo 7,7 gr amoniaco, Separado el catalizador, se sigue como en el ejemplo 2. Rendimiento 30,8 gr. base -97% de la teoria. Por desmetilización de la base con formaldehido e hidrógeno o tambien con aldehido benzpoico y yoduro de metilo, se obtiene la β (p-oxifenilo)-isopropilmetilamina.
- 125
- EJEMPLO 9.- Se mezclan los siguientes elementos: 30 gr. p-oxibencilmetilcetona, 170 ccm. amoniaco metílico y alcoholico en el 10 por 100, 50 gr catalizador de níquel o harina fósil 250 ccm alcohol metílico y se trata esta mezcla a 85° y 25
- 130
- 135 Atm durante 2-3 horas con hidrógeno en el autoclave agitador. Despues de la separacion de los cuerpos del fondo, se hace congeado con ácido clorhídrico, se evapora, y el residuo es acogido en agua. Despues de la separación de las impurezas con éter, se alcaliza la solución ácida, desterrificado y destilado el residuo de éter (Kp 15 137-138). Rendimiento: 70
- 140



gr.=85% de la teoría.

145

16,5 gr, de la base obtenida son disociados en 250 ccm. de alcohol al 85 % ligado con la cantidad calculada de la solución de formaldehído al 40% y 25 gr. virutas de aluminio activado y cocido en reflujo durante 16 horas, moviendolo muy bien, separado del cuerpo del fondo, lavado con alcohol y evaporado hasta secarlo. El residuo (17 5) es disociado en 50 (o disuelto) en 50 ccm. de alcohol puro, acidificado con ácido muriático alcoholico y ligado con 250 ccm. eter.



150

El hidrocarburo precipitado es aspirado despues de haber estado durante una hora en frio y lavado con eter. Rendimiento: 18,4 g. hidrocioruro = 85% de la teoría.

Del hidrocarburo obtenido, se obtiene, segun el ejemplo 4 por coccion con ácido hidro-brómico, la β (p-oxifenilo)-isopropilmetilamina.

155

NOTA DE REIVINDICACIONES

Se reivindica como de la Propia y nueva invencion:

160

1º por Un procedimiento para la obtencion de β (p-oxifenilo)-isopropilmetilamina", caracterizado por la condensación de p-oxibencilmetilcetona con metilamina, reduciendo al mismo tiempo o a continuación.

165

2º por un procedimiento segun anterior reivindicacion, caracterizado por empezar con p-metoxibencilmetilcetona, en vez por p-oxibencilmentilcetona y por separarse en la manera conocida el grupo metoxido del producto de la condensación y reducción.

170

3º. Por procedimiento segun anteriores reivindicaciones, caracterizado por ser condensada la acetona inicial con amoniaco en vez de metilamina y por ser metilizado en el nitrógeno de la manera conocida, el producto de la reaccion despues de su reducción.

4º. por " Un procedimiento para la obtencion de (p-oxifenilo)-isopropilmetilamina".

La presente memoria consta de seis hojas mecanografiadas por una sola cara.

Sevilla 25 mayo de 1.937

edie