

178269 78269

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I Ó N



por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE HIDROCLORURO DE N-FENIL-N-(P-METOXI-BENCIL)-N',N'-DIMETIL-ETILENDIAMINA", a favor de la razón social suiza J.R. GEIGY A.-G., domiciliada en Basilea (Suiza).-

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

- La N-fenil-N-(p-metoxi-bencil)-N',N'-dimetil-etilendiamina puede prepararse con arreglo a los métodos que son conocidos para la preparación de la N-bencil-N-fenil-N',N'-dimetil-etilendiamina; sin embargo, los procedimientos y, especialmente, los rendimientos, en su aplicación a la preparación de la
5. N-fenil-N-(p-metoxi-bencil)-N',N'-dimetil-etilendiamina, técnicamente no resultan satisfactorios; así, se obtiene, vg., según los métodos descritos en la patente francesa Nº 909.604, a base del monoclóridato de la N-( $\beta$ -dimetil-amino-etil)-anilina
10. y cloruro de p-metoxi-bencilo, un rendimiento de un 20-25 % en N-fenil-N-(p-metoxi-bencil)-N',N'-dimetil-etilendiamina pura, no pudiendo recuperarse los productos de partida, sino solamente por una parte bastante reducida, especialmente el cloruro de p-metoxibencilo.
15. Si se parte, en lugar del monoclóridato, de N-( $\beta$ -dime-

173269



til-amino-etil)-anilina libre, efectuando la transformación con cloruro de p-metoxi-bencilo en presencia de un cuerpo de acogida HCl básico, como la sosa o potasa, en un disolvente orgánico, si bien se obtienen rendimientos algo más buenos;

5. sin embargo, no se podrá prescindir, tampoco aquí, de destilaciones fraccionadas al vacío, para separar la nueva combinación del producto de partida, de una intensidad básica aproximadamente igual.

10. Todos los métodos que requieren cloruro de p-metoxi-bencilo como material de partida, tienen además, la gran desventaja de que este compuesto se puede descomponer o, respectivamente, polimerizar fácilmente durante la preparación, depuración, destilación o conservación, la cual hace muy difícil su empleo técnico (véase por ejemplo: CANNIZARRE, A. 98. 191, 15. (1856), ANGELI y POZZI, C. 1929 I, 383; QUELET, C. r. 1934, 198, 102; Bl. (5) 3 1794 (1936); DEWAR y READ, J. Soc. chem. Ind., Chem. & Ind. 55 347 (1936)).

20. También la condensación de bencilanilina con  $\beta$ -dimetil-amino-etanol en presencia de medios de condensación ácidos, como  $ZnCl_2$ , ó  $P_2O_5$  (patente suiza N° 237.502), proporciona, aplicada a la preparación de la N-fenil-N-(p-metoxi-bencil)-N',N'-dimetiletlen-diamina, rendimientos que no satisfacen del todo. La condensación de bencilanilina, o respectivamente, N-bencil-p-toluidina, con cloruro de  $\beta$ -dimetilamino-etilo, 25. o el clorhidrato del mismo (patentes suizas N° 237.502 y N° 238.285, así como la patente francesa N° 913.161), no ofrece ventaja alguna para la preparación de N-fenil-, o respectivamente, N-p-tolil-N-bencil-N',N'-dimetil-etilendiamina, puesto que, aquí también, los productos de condensación básicos tienen 30. que ser aislados del modo usual, y depurados por destilaciones

170269



en el vacío.

En cambio, se ha encontrado que se puede modificar el procedimiento mencionado en último lugar, para la preparación de la N-fenil-N-(p-metoxi-bencil)-N',N'-dimetil-etilendiamina, de tal manera que se puede llegar directamente al hidrocioruro puro de la base deseada, la cual constituye la forma de aplicación medicinal.

- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- A este efecto, se lleva a reacción, en presencia o ausencia de disolventes orgánicos adecuados, la N-(p-metoxi-bencil)-anilina con cloruro de  $\beta$ -dimetilamino-etilo, o el hidrocioruro del mismo, a temperaturas encima de 100°. En el caso de reacción con cloruro de  $\beta$ -dimetilamino-etilo libre, se elige la relación de moles 1:1, si bien se puede trabajar con un exceso de N-(p-metoxi-bencil)-anilina, sirviendo al efecto este exceso de disolvente y dispersante para la homogeneización de la fusión, pudiendo ser recuperado. En el caso de reacción con hidrocioruro-cloruro de  $\beta$ -dimetilamino-etilo, es ventajoso elegir la relación molar de, por lo menos, 2 : 1. La terminación de elaboración y el aislamiento del hidrocioruro puro de la N-fenil-N-(p-metoxi-bencil)-N',N'-dimetil-etilendiamina, efectúase de modo que se separa por destilación disolvente que se haya empleado, eventualmente, tratando la mezcla reaccional con agua caliente, y -en tanto que se haya trabajado con hidrocioruro-cloruro de  $\beta$ -dimetilamino-etilo- neutralizando el pH de la solución acuosa a 5,5-6,5, separando la N-(p-metoxi-bencil)-anilina sobrante o no entrada en reacción, a 30-40°. En esta operación queda el hidrocioruro de la N-fenil-N-(p-metoxi-bencil)-N',N'-dimetil-etileno, en solución. De enfriarse el filtrado acuoso, eventualmente después de una repetida filtración sobre poco carbón animal, a aproximadamente

17826<sup>30</sup>



0°, se va separando por cristalización el monohidrocioruro deseado en forma químicamente pura, pudiendo obtenerse por filtración en rendimiento bueno.

5. Como se ha encontrado, no resulta posible el aislamiento completo del hidrocioruro puro, sinó en el presente caso. Esto es debido, en parte, a que la p-metoxi-bencilanilina es tan débilmente básica, que su hidrocioruro con un pH de aproximadamente 6, es hidrolizado completamente, de manera que la p-metoxi-bencil-anilina libre se va precipitando en forma sólida,
10. pudiendo separarse por simple filtración, mientras que el hidrocioruro de la N-(p-metoxi-bencil)-N-fenil-N',N'-dimetil-etilendiamina está estable con este pH. Además, resulta importante el gran coeficiente de temperatura de la solubilidad de este hidrocioruro, el cual a 30° aún queda ámpliamente en solución, mientras que a 0° se separa por cristalización en su mayor parte.
- 15.

- El aislamiento completo del hidrocioruro de la N-(p-metoxi-bencil)-N-fenil-N',N'-dimetil-etilendiamina, no se logra si se trabaja con arreglo al procedimiento antes mencionado, de la patente francesa N° 909.604, partiendo de la
20. N-( $\beta$ -dimetilaminoetil)-anilina y cloruro de p-metoxibencil, ya que la N-( $\beta$ -dimetilaminoetil)-anilina posee aproximadamente la misma intensidad básica del producto final, de modo que el hidrocioruro de la N-(p-metoxi-bencil)-N-fenil-N',N'-dimetil-
25. -etilendiamina que se va precipitando es ensuciada con el hidrocioruro de la N-( $\beta$ -dimetilamino-etil)-anilina, incluso cuando el compuesto mencionado en último lugar, exista sólo en cantidad subordinada.

- Tampoco es posible preparar, según el procedimiento de
30. la presente patente, el hidrocioruro puro de combinaciones aná-

178269



- logas, vg., de la N-bencil-N-fenil-N',N'-dimetilaminoetilendiamina. Por una parte, está dificultada la separación limpia de la bencilanilina que -bajo las condiciones de este procedimiento- se precipita en forma sucia, o respectivamente, se
5. hace posible solamente por agitación con disolventes. Por otra parte, ni siquiera entonces se logra aislar el hidrocloruro puro de la N-bencil-N-fenil-N',N'-dimetil-aminoetilendiamina, de la solución acuosa. Es muy sorprendente que el aislamiento del hidrocloruro se logra, en el presente caso, porque la
10. solubilidad de los clorhidratos de N-bencil-N-fenil-N',N'-dimetilamino-etilendiamina, y N'-(p-metoxi-bencil)-N-fenil-N',N'-dimetilamino-etilendiamina, es muy semejante (ambos son fácilmente solubles en el calor, a temperatura interior en un 1-2 por ciento), de modo que la causa para este comportamiento distinto no es fácil de comprender. Por esta razón,
15. tampoco se podía prever a base de los hechos conocidos, que el aislamiento del hidrocloruro puro de N-(p-metoxi-bencil)-N-fenil-N',N'-dimetilamino-etilendiamina, se logra de una manera tan sencilla.
20. La (p-metoxi-bencil)-anilina, empleada como material de partida, es obtenible de modo sencillo y conocido, casi cuantitativamente, a base de las substancias fundamentales anilina y anisaldehído, bajo condiciones hidrogenantes, por lo cual se elude también la preparación de cloruro de p-metoxi-
25. -bencilo con sus propiedades desagradables, antes reseñadas; la (p-metoxi-bencil)-anilina, además que es recuperada por simple separación mediante filtración, se presenta asimismo en tal estado de pureza que puede usarse nuevamente, sin pérdidas, directamente en otra nueva mezcla de partida. En cambio
30. se logra, vg. la preparación de la N-( $\beta$ -dimetilamino-etil)-

178269



5. anilina, o respectivamente, el clorhidrato de la misma, la cual puede servir de material de partida para otros métodos, conocidos, solamente con rendimientos de un aproximadamente 70 %. En la transformación ulterior de la N-( $\beta$ -dimetilamino-  
-etil)-anilina, un exceso, eventualmente empleado, o una fracción no entrada en reacción, solamente pueden regenerarse por destilación fraccionada del producto de transformación, y nó sin pérdidas considerables.

10. La ventaja principal del procedimiento estriba en el aislamiento técnicamente sencillo del hidrocioruro de N-fenil-N-(p-metoxi-bencil)-N',N'-dimetil-etilendiamina, por el cual resulta supérflua toda destilación en el vacío, o respectivamente, el aislamiento sobre la base libre y consecutivas preparación y recristalización del hidrocioruro.

15. En los Ejemplos siguientes, han de entenderse por "partes" siempre: "partes en peso".

EJEMPLO 1.

20. 80 partes de (p-metoxi-bencilo)-anilina son fundidas, amasadas con 27 partes del hidrocioruro cristalizado de cloruro de  $\beta$ -dimetil-aminoetilo, y calentadas durante 10 horas, bajo moderada agitación, a 135-140°. La fusión homogénea que se ha formado, es tratada con 200 partes de agua caliente, la mezcla reaccional ácido, acuosa, graduada a un pH 6, a aproximadamente 30°, por medio de amoníaco, u otra substancia de reacción básica, vg. bicarbonato sódico, y libertada por absorción de  
25. (p-metoxi-bencil)-anilina sobrante que se presenta en forma sólida. El filtrado es, acto seguido, enérgicamente enfriado, en cuya operación se separa, por cristalización, el hidrocioruro puro de la N-fenil-N-(p-metoxi-bencil)-N',N'-dimetil-etilendiamina, en hojitas que brillan como la plata. Después de absorción  
30.

178269



y secado, se obtienen 50 partes, con el punto de fusión 185°. Rendimiento: 83,5 % de la teoría.

EJEMPLO 2.

5. 22 partes de cloruro de  $\beta$ -dimetilamino-etilo, disueltas en 60 partes de benzol, son introducidas en gotas, bajo agitación, dentro de una hora, en una fusión, con temperatura de 130-140°, de 72 partes de (p-metoxi-bencil)-anilina, de manera que se vaya separando, por destilación, de un modo continuo, el benzol. Seguidamente se digiere la fusión a 100°,
10. con 200 partes de agua caliente. Una vez enfriada aproximadamente a 30°, se separa por aspiración la (p-metoxi-bencil)-anilina sobrante, solidificada, filtrando el filtrado acuoso sobre una poca cantidad de carbón animal, y enfriando durante unas cuantas horas a 0°; en esta operación, se va separando la
15. principal cantidad del hidrocloreuro de la N-fenil-N-(p-metoxi-bencil)-N',N'-dimetil-etilendiamina, ya químicamente pura, en hojitas cristalinas con brillo de la plata; después de absorción y secado, de éllo son obtenidas 35 partes del punto de fusión 185°. Por reducción, pueden obtenerse de la lejía madre aún,
20. 18 partes más del hidrocloreuro. Rendimiento: 80,5 % de la teoría.

25. Como es natural, queda sobreentendido que la protección que se recaba para la invención, no queda limitada a los ejemplos de ejecución práctica indicados en la descripción, pues la protección se extiende a todas aquellas formas equivalentes de ejecución basadas en la solución lograda por el invento.

178269



NOTA

Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que esta solicitud se acoge a los derechos de prioridad de la patente N<sup>o</sup> 12.489, depositada en SUIZA, en fecha 31 de Mayo de 1946, y se declaran como nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

5.

1<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de hidrocioruro de N-fenil-N-(p-metoxi-bencil)-N',N'-dimetil-etilendiamina puro, caracterizado porque se condensa anilina, bajo simultánea hidrogenación, con anisaldehído, llevando la N-(p-metoxi-bencil)-anilina obtenida, con cloruro de  $\beta$ -dimetilamino-etilo, o el hidrocioruro del mismo, por calentamiento a temperaturas de más allá de los 100<sup>o</sup>, a reacción, tratando la mezcla reaccional con agua caliente, graduando en caso de necesidad a un pH 5,5-6,5, separando de N-(p-metoxi-bencil)-anilina sobrante, o nó entrada en reacción, a 30-40<sup>o</sup>, enfriando la solución acuosa aproximadamente a 0<sup>o</sup>, en cuya operación se separa, por cristalización, el monohidrocioruro de la N-fenil-N-(p-metoxi-bencil)-N',N'-dimetil-etilendiamina en forma pura.

10.

15.

20.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado porqué se efectúa la condensación de la N-(p-metoxi-bencil)-anilina con cloruro de  $\beta$ -dimetilamino-etilo, o el hidrocioruro del mismo, en una fusión de N-(p-metoxi-bencil)-anilina sobrante.

25.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación primera, caracterizado porque se efectúa la condensación de la N-(p-

178269<sup>30 MA</sup>



-metoxi-bencil)-anilina con cloruro de  $\beta$ -dimetilamino-etilo, o el hidrocioruro del mismo, en un disolvente orgánico conveniente.

5. 4<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación primera, caracterizado porque se lleva a cabo la condensación de la N-(p-metoxi-bencil)-anilina con cloruro de  $\beta$ -dimetilamino-etilo, o el hidrocioruro del mismo, a 130-140°.

5<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de hidrocioruro de N-fenil-N-(p-metoxi-bencil)-N',N'-dimetil-etilendiamina.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de nueve hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 30 de Mayo de 1947.

J.R. GEIGY A.G.

p.a. JAIME IGERN

D. D.