

299402

28



299402

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

a favor de:

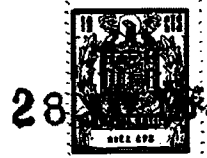
C.H. BOEHRINGER SOHN, de nacionalidad alemana, residente en  
Ingelheim/Rhein (Alemania), por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE TRANS-2-FENIL-3-METILMOR-  
POLINA".

-----  
Memoria descriptiva

La presente invención se refiere a un procedimiento para  
la obtención de trans-2-fenil-3-metilmorfolina y especialmen-  
te a la transformación de cis-2-fenil-3-metilmorfolina, que  
es un producto secundario de la obtención industrial de 2-fenil-  
3-metilmorfolina, en el trans-isómero deseado de la 2-fenil-  
3-metilmorfolina.

La 2-fenil-3-metilmorfolina o 2-fenil-3-metil-tetrahydro-  
1,4-oxacina constituye, por ejemplo en la forma de su clorhi-  
drato, un eficaz moderador del apetito para el tratamiento de



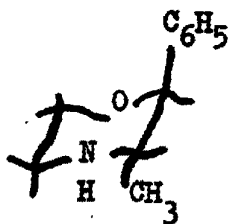
# 299402

10 personas obesas.

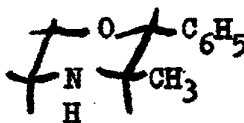
En la Patente estadounidense nº 2 835 669 se describe un procedimiento para la obtención de clorhidrato de 2-fenil-3-metilmorfolina, en el cual se cicliza en ácido sulfúrico una dietanolamina sustituida, y precisamente la beta-fenil-alfa-metil-beta,beta'-dihidroxi-dietilamina, se extrae el producto  
15 en forma de base, se destila y se transforma en el clorhidrato.

El producto obtenido puede encontrarse en las formas isómeras siguientes, cada una de las cuales representa una mezcla racémica de la forma d y de la forma l :

20

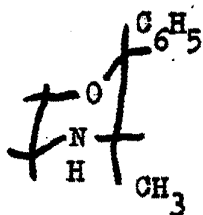


trans-diaxial  
(1)

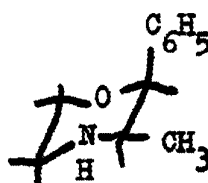


trans-diecuatorial  
(2)

25



cis-diecuatorial-axial  
(3)



cis-axial/ecuatorial  
(4)

30

A base de consideraciones estereoquímicas, el trans-producto diecuatorial (2), llamado a continuación trans-2-fenil-3-metilmorfolina o trans-compuesto, constituye la forma estable y es obtenido con los más altos rendimientos (aproximadamente  
35 95 a 97%), mientras que la forma cis (3), llamada a continuación

299402



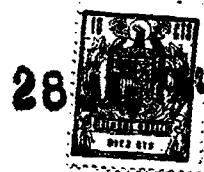
cis-2-fenil-3-metilmorfolina o cis-compuesto, es obtenida con rendimientos del 3 - 5% aproximadamente. La presencia de las formas isómeras (1) y (4) es improbable y no fué tampoco nunca comprobada.

40 En el producto comercial, la 2-fenil-3-metilmorfolina está presente en forma de trans-isómero, ya que, en el procedimiento usual de obtención de la 2-fenil-3-metilmorfolina, el cis-isómero es eliminado a base de su mayor solubilidad en acetona, que se emplea como disolvente en la obtención del clorhidrato.

45 A consecuencia de ello, las aguas madres de acetona obtenidas de este modo contienen, además de algún trans-compuesto que ha quedado en disolución en la acetona, una considerable proporción de cis-compuesto, que después de la destilación de la acetona queda en la solución parda siruposa que se desechaba hasta aquí como desperdicio.

50 Ahora bien, se ha comprobado que este cis-compuesto puede ser transformado con excelentes rendimientos en el trans-compuesto, lo cual se consigue, de manera sorprendente e inesperada, tratando con ácido sulfúrico el cis-compuesto. El trans-compuesto es obtenido así con rendimientos del 95 al 97% aproximadamente, mientras que  
55 el cis-compuesto está presente todavía en el producto en cantidades del 3 al 5%. Por consiguiente, la cis-2-fenil-3-metilmorfolina, hasta aquí sin valor, es transformada en un producto valioso, de modo que el procedimiento presente es de gran importancia industrial.

60 El procedimiento según la invención para la obtención de trans-2-fenil-3-metilmorfolina consiste en tratarse cis-2-fenil-3-metilmorfolina con ácido sulfúrico concentrado. Preferiblemente, este tratamiento es ejecutado durante unas 10 a 20 horas a temperaturas elevadas comprendidas entre aproximadamente 50° C. y



299402

65 100° C. Es particularmente favorable calentar la mezcla de  
reacción a 90 - 100° C. durante unas 2 a 3 horas, y mantener  
luego la mezcla de reacción a temperaturas comprendidas entre  
aproximadamente 50 y aproximadamente 65° C. durante otras 12 ho-  
ras. Se obtiene luego, de manera usual, el trans-compuesto de-  
70 seado.

Según el presente procedimiento, se puede también emplear  
como materia de partida la mezcla de isómeros de los trans- y  
cis-compuestos, obtenida partiendo de la solución de acetona  
de los clorhidratos, y tratar de la manera anteriormente des-  
75 crita esta mezcla con ácido sulfúrico concentrado. Se transfor-  
ma así la cis-2-fenil-3-metilmorfolina en trans-2-fenil-3-metil  
morfolina adicional. Cuando se trabaja en la práctica por este  
procedimiento, se prefiere recoger las aguas madres de acetona  
obtenidas por el procedimiento usual de obtención, o el resi-  
80 duo siruposo obtenido previa destilación de la acetona, y ela-  
borar en grandes cantidades el cis-compuesto acumulado, mez-  
clado con un poco de trans-compuesto.

Se procede entonces preferiblemente alcalinizando el resi-  
duo siruposo que ha quedado después de la evaporación del disol-  
85 vente de las aguas madres para la neutralización del ácido clor-  
hídrico presente, extrayendo con tolueno las bases libres obte-  
nidas de cis- y trans-2-fenil-3-metilmorfolina, o separándolas  
directamente tal como están, prefiriéndose esto último en el  
caso de grandes operaciones industriales. Luego, preferible-  
90 mente agitando enérgicamente, se mezcla la base libre con ácido  
sulfúrico concentrado de una concentración del 85 al 92% apro-  
ximadamente, y preferiblemente del 88 al 90% aproximadamente,  
se calienta removiendo lentamente la mezcla de reacción a 90 -

299402

28



100<sup>o</sup> C. aproximadamente y se mantiene a esta temperatura durante  
95 unas 2 a 3 horas. A continuación, se mantiene la mezcla de reac-  
ción durante unas 4 horas a una temperatura de aproximadamente  
60 - 65<sup>o</sup> C., y, por fin, durante unas 8 horas, a una temperatura  
de aproximadamente 50 a 55<sup>o</sup> C., después de lo cual se verifica  
de manera usual la preparación en el producto de reacción desea-  
do, la trans-2-fenil-3-metilmorfolina, por ejemplo vertiendo so-  
bre hielo, alcalinización, extracción con éter o tolueno, purifi-  
cación por destilación y transformación en el clorhidrato.

105 La posibilidad de transformar en principio, a base del pre-  
sente procedimiento, el cis-compuesto de 2-fenil-3-metilmorfoli-  
na en el correspondiente trans-compuesto, resulta de los ensayos  
siguientes:

1. Se transformó en el clorhidrato una muestra de la 2-fenil-  
3-metilmorfolina obtenida de las aguas madres, de un contenido  
del 17 al 20% de cis-compuesto, según análisis por cromatogra-  
fía de gases. El punto de fusión del producto fué de 128 -  
110 142<sup>o</sup> C. Se pudieron obtener dos distintos picratos, y precisa-  
mente el picrato típico del cis-compuesto y el picrato típico  
del trans-compuesto.
2. Se trató por el presente procedimiento una muestra del ma-  
115 terial indicado anteriormente. El clorhidrato obtenido a  
continuación tenía un punto de fusión de 176,2 - 178,8<sup>o</sup> C.,  
correspondiente al punto de fusión del clorhidrato del  
trans-compuesto. (F. del clorhidrato del cis-compuesto =  
152 - 154<sup>o</sup> C.).
- 120 3. El picrato de la 2-fenil-3-metilmorfolina de aguas madres  
normales reveló un punto de fusión de 170<sup>o</sup> C. Después de

299402<sup>28</sup>



- la transformación, el picrato presenta un punto de fusión de 190 - 194<sup>o</sup> C., se trata pues del picrato del trans-compuesto. (P. del picrato del cis-compuesto = 210 - 211<sup>o</sup> C.).
- 125 4. La 2-fenil-3-metilmorfolina de aguas madres normales presenta una banda cis en el cromatograma de gases. La banda subsiste incluso después de una destilación. El producto destilado transformado no revela ya dicha banda cis y delata una sola clase de picrato, y precisamente el picrato del
- 130 trans-compuesto, con un punto de fusión de 190 - 194<sup>o</sup> C.
5. El 2-fenil-3-metilmorfolina-clorhidrato procedente de aguas madres normales revela bandas cis típicas en el espectro IR a 8,95  $\mu$ , 10,85  $\mu$ , 13,50  $\mu$  y 14,75  $\mu$ . Después de la transformación, estas bandas han desaparecido. Algunas otras
- 135 bandas típicas del espectro IR están desplazadas después de la transformación, y precisamente las bandas a 8,80  $\mu$ , 9,20  $\mu$ , 10,75  $\mu$ , 13,20  $\mu$  y 14,40  $\mu$ .

El espectro del trans-2-fenil-3-metilmorfolina-clorhidrato obtenible según la invención es idéntico al espectro de un

140 trans-2-fenil-3-metilmorfolina-clorhidrato obtenido por procedimientos corrientes, y distinto del espectro de cis-2-fenil-3-metilmorfolina-clorhidrato puro.

Los ejemplos siguientes sirven para la ulterior explicación de la invención, sin limitarla.

145 Ejemplo 1

Se introdujeron en un matraz de tres bocas, de una capacidad de 250 ml, 10 partes en volumen de agua y 100 partes en volumen de ácido sulfúrico al 96%. Se añadieron removiendo gota a gota, durante  $\frac{1}{2}$  hora, 50 partes en peso de la base destilada, es decir de 2-fenil-3-metilmorfolina que había sido aisla-

150

299402<sup>28</sup>



155 da de las aguas madres de acetona y que estaba constituida por  
cis-compuesto y por trans-compuesto. Mediante un baño de hielo,  
se mantuvo la temperatura a 50° C. Una vez concluida la adición,  
se calentó la mezcla durante 2 horas a 100° C. Luego se mantuvo  
160 durante 4 horas una temperatura de 60° C. y, por fin, durante 8  
horas, una temperatura de 50° C. Por fin, se vertió la mezcla de  
reacción en una mezcla de hielo y agua, se neutralizó con hidró-  
xido sódico y se llevó el pH a 12. Se extrajo la base con éter  
etílico, se secó la solución etérea y se evaporó el éter etíli-  
co. Se obtuvieron 47 g de la base bruta, que se destilaron, ob-  
teniéndose las fracciones siguientes:

- |                           |        |
|---------------------------|--------|
| 1. Cabezas de destilación | 4,0 g  |
| 2. Fracción principal     | 35,8 g |
| 3. Colas de destilación   | 2,5 g  |

165 Se transformaron 34 g de la fracción principal en el trans-  
2-fenil-3-metil-morfolina-clorhidrato, con un rendimiento de  
35 g de trans-2-fenil-3-metilmorfolina-clorhidrato; F = 176  
- 178,6° C.

#### Ejemplo 2

170 Se llevó a cabo la reacción empleando 50 g de base con un  
contenido de cis-compuesto del 18-20%. Según el procedimiento  
descrito en el Ejemplo anterior, se obtuvieron 49 g de base  
cruda. En la destilación, se obtuvieron las siguientes frac-  
ciones:

- |     |    |           |   |
|-----|----|-----------|---|
| 175 | 1. | 90° C.    | 1 g (picrato, F = 190-194° C., $n_D^{20} = 1,5398$ )  |
|     | 2. | 90-91° C. | 31 g (picrato, F = 190-194° C., $n_D^{20} = 1,5393$ ) |
|     | 3. | 91-92° C. | 8 g (picrato, F = 190-194° C., $n_D^{20} = 1,540$ )   |

299402 28



4. 92-95° C 2 g (picrato, F = 190-193° C.,  $n_D^{20} = 1,541$ )

5. 1 g de residuo pardo.

180 El índice de refracción  $n_D^{20}$  de la base corriente de trans-2-fenil-3-metilmorfolina es 1,538 - 0,002. Se transformaron en el clorhidrato 40 g de las fracciones 1 a 4 reunidas. Se obtuvieron 42 g de clorhidrato, F = 176,2 - 178,8° C.

### Ejemplo 3

185 En una operación en mayor escala, se transformaron 628,2 kgs. del residuo de aguas madres normales, con un contenido prevalente de cis-2-fenil-3-metilmorfolina, en trans-2-fenil-3-metilmorfolina por el procedimiento indicado en el Ejemplo 1. Se obtuvieron 503 kgs. del producto deseado, lo cual corresponde a un rendimiento del 80,1%.

190

### Ejemplo 4

Si en el procedimiento del Ejemplo 1 se emplea cis-2-fenil-3-metilmorfolina pura en forma de base, se obtiene, después de la extracción con éter, un producto de reacción que revela al examen cromatográfico de gases una composición del 95 - 97% del trans-compuesto y del 3 - 5% del cis-compuesto. Previs transformación en el clorhidrato, se obtiene un punto de fusión del clorhidrato de 176,2 - 178,8° C., es decir el punto de fusión del trans-compuesto.

195

200 También pueden obtenerse de forma usual otras sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo del sulfato, fosfato, bromuro, acetato, oleato, citrato, tartrato, succinato, lactato, maleato, benzoato y similares.

205 Esta solicitud se corresponde con la presentada en los Estados Unidos de América el día 1 de Mayo de 1.963 bajo el número 277 399, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4° del



Convenio de la Unión.

299402

REIVINDICACIONES

- 210 1). Procedimiento para la obtención de trans-2-fenil-3-metilmorfo-  
lina, caracterizado por tratarse cis-2-fenil-3-metilmorfolina  
con ácido sulfúrico concentrado.
- 215 2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por  
ejecutarse el tratamiento a temperaturas elevadas en el intervalo  
comprendido entre aproximadamente 50 y 100° C durante aproxi-  
madamente 10 a 20 horas.
- 3). Procedimiento según las reivindicaciones 1) o 2), caracte-  
rizado por calentarse la mezcla de reacción, durante unas 2 - 3  
horas, a 90 - 100° C., y mantenerse a continuación a una tem-  
220 peratura comprendida entre aproximadamente 50 y 65° C., durante  
aproximadamente 12 horas.
- 4). Procedimiento según las reivindicaciones 1) a 3), caracte-  
rizado por emplearse como materia prima mezclas de isómeros con  
un considerable contenido de cis-2-fenil-3-metilmorfolina.
- 225 5). Procedimiento según las reivindicaciones 1) a 4), caracte-  
rizado por emplearse como materia prima una mezcla de isómeros de  
trans- y de cis-2-fenil-3-metilmorfolina, obtenida del residuo  
de la solución de acetona empleada para la obtención del clor-  
hidrato de trans-2-fenil-3-metilmorfolina.
- 230 6). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE TRANS-2-FENIL-3-METIL-  
MORFOLINA.

Esta Memoria consta de nueva hojas foliadas y mecanogra-  
fiadas por un sólo lado de sus caras.

Madrid, 30 de Abril de 1.964