

PATENTE DE INVENCION

=====

CIBA. Case 2243

=====

170775

170775



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de ésteres del ácido 4-arilo-  
"piperidino-4-carboxílico".

=====

Solicitante: C I B A, Sociéte Anonyme, domiciliada en  
Basilea, Suiza.

=====

- Se conoce el hecho de que las  $\alpha$ -betainas alifáticas permiten desproporcionarlas mediante calentamiento formando ésteres de ácidos dialquilaminoacéticos, pero que no se puede realizarlo con las  $\beta$  y  $\gamma$ -betainas (B. 35, 584). También es
5. realizable una transformación análoga de las trimetilo-o-,  
-m- o -p-benzobetainas, formando los correspondientes ésteres metílicos de ácido dimetilamino-benzóico (B. 6, 585 y 37, 401). En cambio no se ha podido conseguir esta trasposición en los compuestos heterocíclicos, como por ejemplo en la arecaidino-
  10. dimetilo-betaina y en la trigonellina. Muy al contrario, al calentar se produce descomposición con formación gaseosa (B. 35, 584). Es decir, la transformación de betainas en los correspondientes ésteres se produce solo excepcionalmente. Había de considerarse muy poco probable el poder someter las
  15. betainas 4-arilo-piperidino-4-carboxílicos a esta reacción, pues



había que suponer que, de acuerdo con el estado antes citado de la técnica, se produciría también en este caso una amplia descomposición.

20. Ahora bien, hemos descubierto el hecho sorprendente que se pueden obtener ésteres 4-arilo-piperidino-4-carboxílicos con buen rendimiento, si se calientan a temperatura más elevada betainas 4-arilo-piperidino-4-carboxílicas hasta su transposición.

25. En las materias primas, el núcleo arílico puede hallarse en forma sustituida o no-sustituida, mientras que se encuentran enlazados con el nitrógeno de la piperidina, grupos metilo, etilo, propilo, alilo, bencilo, feniletilo y similares. El núcleo piperidínico puede aun tener otros sustituyentes.

30. La transposición de las betainas, formando los correspondientes ésteres, se produce en general, a los 200-250°C. En algunos casos, en cambio, resultan ya suficientes menores temperaturas. Simultáneamente con el calentamiento se puede realizar una destilación, con o sin aplicación del vacío. Frecuentemente destila en este caso directamente el éster formado, sin que funda previamente la betaina. La transposición puede realizarse también en un disolvente de elevado punto de ebullición.

40. Se obtienen las betainas 4-arilo-piperidino-4-carboxílico empleadas como materias primas, por ejemplo, mediante saponificación de sales 4-arilo-4-ciano-piperidínicas, cuya obtención se describe en la patente española nº 166.252 y sus certificados de adición.

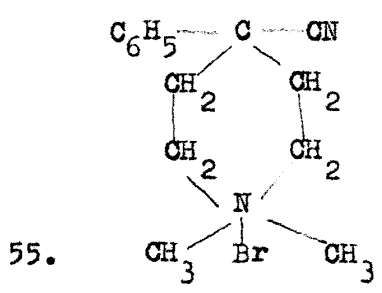
45. Estas sales piperidínicas se pueden fácilmente saponificar por ejemplo, con ácidos minerales. Mediante tratamiento subsiguiente con fuertes álcalis, como por ejemplo hidróxido potásico, hidróxido cálcico, óxido de plata, y similares, se obtienen las correspondientes betainas. Queremos explicar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas, partiendo de

50.

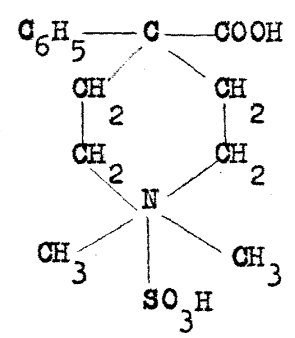
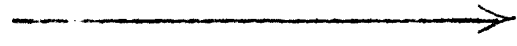
170775



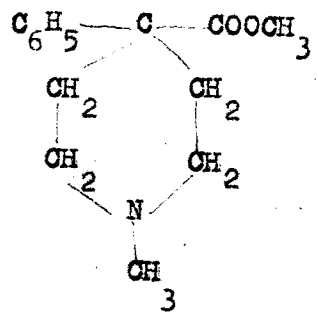
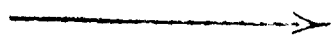
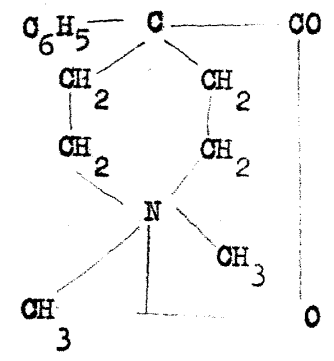
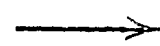
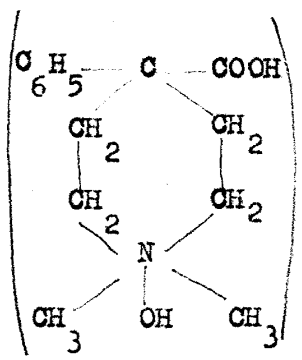
bromuro 1,1-dimetilo-4-fenilo-4-ciano-piperidínico:



saponificación por ejemplo con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 80%



+ por ejemplo Ca(OH)<sub>2</sub>



- 4 - 170775



EJEMPLO 1.

70. 21 partes de betaina 1,1-dimetilo-4-fenilo-piperidino-4-carboxilica, se calientan a 250° C. en una retorta de fraccionamiento en el baño de aire, aplicando el vacio, de chorro de agua. De este modo, no se funde la betaina, sino que se produce directamente destilación, obteniéndose un aceite amarillo que se solidifica a la temperatura del ambiente. Con objeto de una ulterior purificación puede aún eventualmente destilarse fraccionadamente en el alto vacio.
75. De este modo se obtiene el éster metílico 1-metilo-4-fenilo-piperidino-4-carboxílico. Este compuesto se puede recristalizar en hexano y funde entonces a 62-63'5° C.

80. La betaina utilizada como materia prima, se prepara, partiendo de bromuro 1,1-dimetilo-4-fenilo-4-ciano-piperidínico, que se obtiene, segun patente nº 166.252 de cianuro dimetilaminoetilo-bencílico, saponificando a 140° C. con ácido sulfúrico al 80%. Se precipita el ácido sulfúrico con hidróxido cálcico, se filtra y se evapora. Quedará como residuo la betaina 1,1-dimetilo-4-fenilo-piperidino-4-carboxilica en forma de una masa cristalina, fácilmente soluble en agua y alcohol, y que, se descompone al calentarla, sin
85. mostrar un punto de fusión determinado.

90. En lugar de emplear ácido sulfúrico al 80%, se puede ta, bien saponificar el bromuro 1,1-dimetilo-4-fenilo-4-ciano-piperidínico mediante ebullición con ácido bromhídrico 10 veces normal, o bien mediante calentamiento con lejía de potasa cáustica metanólica a 190-200° C. En el primer caso se enlaza el bromión, después de eliminar por destilación del exceso de bromhídrico, con lejía de potasa cáustica, y
95. en el caso último se neutraliza la lejía de 'potasa cáustica con ácido cloro o bromhídrico y se separa la betaina con alcohol de las sales que no son solubles.

EJEMPLO 2.

100. Si en el ejemplo 1 se emplea como materia prima la betaina 1,1-dietilo-4-fenilo-piperidino-4-carboxilica,

170775

- 5 -



se obtiene en la destilación seca, con buen rendimiento, el éster etílico 1-etilo-4-fenilo-piperidino-4-carboxílico, en forma de un aceite que hierve K.p.<sub>0,07</sub> a 115-117° C.

105. En lugar de someter la betaina a la destilación seca, se la puede también calentar en un disolvente de elevado punto de ebullición, hasta que se haya transformado de su estado insoluble en soluble.

110. La betaina necesaria para la reacción se obtiene en forma análoga al ejemplo 1, partiendo de cianuro dietilaminoetil-bencílico, forma una masa cristalina, fácilmente soluble en agua y alcohol, que al calentarla, se descompone sin fundirse.

EJEMPLO 3.

115. Si se emplea en el ejemplo 1 como materia prima la betaina 1,1,2-trimetil-4-fenilo-piperidino-4-carboxílico, se obtiene de una manera análoga el éster metílico 1,2-dimetilo-4-fenilo-piperidino-4-carboxílico en forma de un aceite que hierve K.p.<sub>0,1</sub> a 110-112° C, que forma un hidrocloruro que funde a 223° C.

120. En lugar de destilar la betaina, se la puede también calentar en un disolvente de elevado punto de ebullición, por ejemplo en decalina. Después de disolver, se aisla el éster, por ejemplo, mediante extracción con ácido diluido.

125. Se obtiene dicha betaina en forma de una masa de vidriosa, mediante saponificación del bromuro o 1,1,2-trimetilo-4-fenilo-4-ciano-piperidínico que por su parte se prepara partiendo de dibromuro dimetilaminoetilo-bencilcianúrico y 1,2-dibromuro propilénico.

130. EJEMPLO 4.

135. En el vacío, se calienta a 200° C la betaina 1,1-metilo-bencilo-4-fenilo-piperidino-4-carboxílica, obtenida partiendo de bromuro 1,1-metilo-bencilo-4-fenilo-4-ciano-piperidínico, mediante saponificación en forma de una masa vidriosa. En este caso destila el éster bencílico

170775

- 6 -



del ácido 1-metilo-4-fenilo-piperidino-4-carboxílico en forma de aceite que dá un hidrocioruro de cristalización ahieltrada, con un punto de fusión a 171-173° C.

- En la hidrogenación catalítica se forma de ello el ácido
140. 1-metilo-4-fenilo-piperidino-4-carboxílico. Por lo tanto durante la desproporciónación no se ha formado, como teóricamente sería también posible, el éster metílico 1-bencilo-4-fenilo-piperidino-4-carboxílico que tendría que formar en la hidrogenación el éster metílico 4-fenilo-
145. piperidino-4-carboxílico.

EJEMPLO 5.

- Se calienta betaina 1,1-metilo-allilo-4-fenilo-piperidino-4-carboxílica, obtenida análogamente al ejemplo 1, en forma de una masa cristalina, partiendo de cianuro
150. bencilico metilallilaminoetílico, en el vacío, a 200 - 250° C. hasta que todo haya destilado. De este modo se obtiene el éster allílico 1-metilo-4-fenilo-piperidino-4-carboxílico en forma de un aceite que hierve Kp. 0'05 a 118-120° C.

EJEMPLO 6.

- Si se calienta, como en los anteriores ejemplos, la
155. betaina 1,1-dimetilo-4-p-tolilo-piperidina-4-carboxílica, se obtiene el éster metílico 1-metilo-4-p-tolilo-piperidino-4-carboxílico en forma de un aceite que hierve Kp. 0'15 a 118-120° C. y que se solidifica al enfriar. La betaina
160. empleada para la transposición se obtiene partiendo de cianuro p-tolílico según el anterior método, en forma de una masa cristalina.

EJEMPLO 7.

- Sin vacío, se destila rápidamente la betaina
165. 1,1-metilo-etilo-4-fenilo-piperidino-4-carboxílica, obtenida en forma de masa amorfa según la patente antes citada. Del producto de destilación se puede separar por destilación fraccionada el éster metílico 1-etilo-4-fenilo-piperidino-4-carboxílico, en forma de aceite incoloro que funde K.p. 0'03
170. a 109° C. El hidrocioruro del éster funde a 204-205° C.

170775

- 7 -

N O T A



- 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 altere su principio fundamental. También se hace constar que dicho invento corresponde a una patente presentada en Suiza con fecha 28 de agosto de 1944, nº 95.773, acogiéndose, por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención por veinte años en España: " Procedimiento para la obtención de ésteres del ácido 4-arilo-piperidino-4-carboxílico"; caracterizándose por lo siguiente:
- 175.
- 180.
185.           1º.= Procedimiento para la obtención de ésteres del ácido 4-arilo-piperidino-4-carboxílico, caracterizándose porque se calientan betainas 4-arilo-piperidino-4-carboxílicas a temperatura más elevada, hasta su transposición.
190.           2º.= Procedimiento para la obtención de ésteres del ácido 4-arilo-piperidino-4-carboxílico, caracterizándose porque se someten las betainas 4-arilo-piperidino-4-carboxílicas a una destilación seca.
195.           3º.= Procedimiento según reivindicación 1ª, caracterizándose porque se trabaja en un disolvente de elevado punto de ebullición.
- 4º.= Procedimiento según reivindicación 2ª, caracterizado porque se realiza la destilación en el vacío.
200.           5º.= Procedimiento para la obtención de ésteres del ácido 4-arilo-piperidino-4-carboxílico; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de siete hojas escritas por una sola cara.

Madrid 20 de agosto de 1945.

C I B A, Sociéte Anonyme.  
Por Poder de J. GÓMEZ ACERO