

375218

PATENTE DE INVENCION

SEC	ONCA
CLASIFICACION	C
CLASIF. C. 07	A. 61
SUBCLASIF. D	K

P-1900585.7



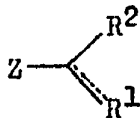
# Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE  
P-AMINOARILALCANAL.

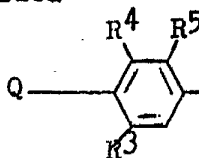
*Solicitante* E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente  
en Frankfurter Strasse 260, 61 DARMSTADT, Alemania.

La invención se refiere a un procedimiento para la  
obtención de derivados de p-aminoarilalcanal de fórmula ge-  
neral I



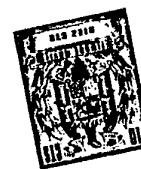
1

en la que Z significa



R<sup>1</sup> significa un grupo aldehído libre o funcionalmente modifi-  
cado, R<sup>2</sup> significa H, CH<sub>3</sub> ó C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>3</sup> significa F, Hal,  
NO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>S, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>S ó , en caso

375218



de que  $R^4$  y  $R^5$  sean juntos  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ , también H,

$R^4$  y  $R^5$  significan H ó juntos  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,

Q significa pirrolidino, piperidino ú homopiperidino y

Hal significa Cl, Br ó J,

5. así como sus sales de adición de ácido.

Se ha descubierto que éstos compuestos, con buena compatibilidad, tienen un excelente efecto antiflogístico que vá acompañado de un buen efecto analgético y antipirético. Se presentan además efectos bacterioestáticos, bactericidas, antiprotozoáricos, 10. diuréticos, reductores del azucar sanguíneo, coleréticos, reductores del nivel de la colessterina y protectores contra los rayos. Los compuestos se pueden emplear, por lo tanto, como medicamentos.

Así se demostró, por ejemplo, al comparar los valores límite en el ensayo eritémico ultravioleta en las cobayas que el 15. producto de condensación de bisulfito sódico del 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanol  $\bar{L}$  sal sódica del ácido 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-1-propanol-1-sulfónico;  $\bar{A}$  tiene aproximadamente 300 veces aquél del 2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-propanol  $\bar{L}$  sal sódica del ácido 2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-1-propanol-1-sulfónico;  $\bar{B}$  aproximadamente 100 veces el efecto del anti- 20. tiflogístico constitucionalmente similar Ibufenac (ácido p-isobutilfenílico). Aquí muestran las sustancias según la presente invención aproximadamente la misma toxicidad aguda como la sustancia comparativa (en el ratón).

25. También en comparación con otros antiflogísticos constitucionalmente no comparables muestra los compuestos según la pre-



375218

sente invención claras ventajas. Así se determinaron, por ejemplo, en comparación con la fenilbutazona (1,2-difenil-4-n-butil-3,5-pirazolidindion)- con toxicidades aproximadamente iguales de los compuestos de la presente invención,- en los distintos ensayos

5. usuales las siguientes relaciones de efecto:

	Ensayo analgético (ratón)	Ensayo colin-edémico (rata)
Fenilbutazona (sustancia comparativa)	1	1
10. A	13	10
B	3	
Etilenacetal de 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal	4	
2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal	4	
15. Sal sódica del ácido 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-1-propanol-1-sulfónico	2	

20. En comparación con el antiflogístico conocido indometacina (ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-indolil-3-acético) se caracterizan los compuestos de la presente invención, con un efecto aproximadamente igual de fuerte, por una toxicidad en general considerablemente más reducida. Por ejemplo son los compuestos A y B en el eritema ultravioleta de la cobaya aproximadamente tres veces más fuerte ó bien igual de eficaces como la indometacina, poseen sin embargo solamente 1/20 de su toxicidad aguda (en el ratón).

25. Los compuestos de fórmula 1 se pueden emplear también



375218

como productos intermedios para la preparaci3n de otras sustancias de efecto biol3gico. Por ejemplo se pueden transformar por oxidaci3n en los correspondientes 1cidos carboxilicos de f3rmula

- 5.  $Z-CHR^2-COOH$ , mediante reducci3n en los correspondientes alcoholes de f3rmula  $Z-CHR^2-CH_2OH$ , que a su vez son valiosos medicamentos.

- 10. En la formula 1 puede ser el resto  $R^1$  monovalente 3 bivalente. En el primero de los casos est1 3ste enlazado mediante un enlace simple con el 1tomo de carbono que lleva los tres restos  $Z$ ,  $R^1$  y  $R^2$ , en el segundo de los casos mediante un enlace doble, de manera que la f3rmula 1 comprende las dos f3rmulas parciales  $Z-CHR^2-R^1$  y  $Z-CR^2=R^1$ .

En especial se refiere la invenci3n a los aldehidos de base de f3rmula la

- 15.  $Z-CHR^2-CHO$  la

- 20. en la que  $Z$  y  $R^2$  tienen los significados indicados, as1 como a aquellos de sus derivados funcionalmente modificados en el grupo aldehido, que bajo condiciones fisiol3gicas (por ejemplo, en el est3mago 3 en la circulaci3n de la sangre) se pueden volver a disociar a los aldehidos. En primer lugar son de mencionar aqu1 los compuestos de f3rmula lb



375218



en la que Z y R<sup>2</sup> tienen los significados indicados,

Y<sup>1</sup> significa -CHOH-SO<sub>3</sub>M<sup>1</sup>, -CHOH-OA, -CH(OA)<sub>2</sub>, -CH(OAc)<sub>2</sub>, -CHOA-SA, -CH(SA)<sub>2</sub> ó -CH=NOH,

A significa alquilo con 1 - 8, preferentemente 1 - 4 átomos de carbono,

5.

Ac, significa acilo con 1 - 8 átomos de carbono, preferentemente el resto de un ácido graso con 2 - 4 átomos de carbono y

M<sup>1</sup> significa un equivalente de un metal alcalino ó alcalino-térreo, preferentemente Na, pudiendo significar dos restos A juntos tam-

10. bién un grupo alquilenos con 2- 4 átomos de carbono, y de la fórmula  
lc



lc

en la que Y<sup>2</sup> significa -CHOA, -CHOAc ó -CHOAr y

Ar significa arilo, en caso dado sustituido, con un total de

15.

6 - 10 átomos de carbono y

Z, R<sup>2</sup>, Y<sup>1</sup> y Ac tienen el significado indicado, así como las sales de adición de ácido de éstos compuestos.

Los compuestos de fórmula lb comprenden por lo tanto

los correspondientes compuestos de adición de bisulfito de metal

20.

alcalino ó bién de metal alcalino-térreo, preferentemente los com-

puestos de adición de bisulfito sódico Z-CHR<sup>2</sup>-CHOH-SO<sub>3</sub>M<sup>1</sup>, los

semiacetales Z-CHR<sup>2</sup>-CHOH-OA, los acetales Z-CHR<sup>2</sup>-CH(OA)<sub>2</sub>, los

acilatos Z-CHR<sup>2</sup>-CH(OAc)<sub>2</sub>, los hemimercaptales Z-CHR<sup>2</sup>-CHOA-SA,

los mercaptales Z-CHR<sup>2</sup>-CH(SA)<sub>2</sub> y las oximas Z-CHR<sup>2</sup>-CH=NOH. Los

375218



compuestos de fórmula 1c comprenden los enoléteres  $Z-CR^2-CHOA$  ó bien  $Z-CR^2-CHOAr$  y enoléteres  $Z-CR^2-CHOAc$  de los aldehidos de base de fórmula 1a.

- Estos derivados funcionales, de los cuales se dá preferencia a los compuestos de bisulfito y a los acetales, son por regla general más estables que los aldehidos libres que reaccionan con mucha más facilidad, y se puede elaborar, por lo tanto, con más facilidad a preparados farmacéuticos estables que éstos últimos.
- Es de suponer que el efecto de éstos derivados funcionales se basa en que se disocian bajo condiciones fisiológicas, formándose los aldehidos libres 1a; por lo tanto en los compuestos de fórmula 1, en los cuales  $R^1$  significa un grupo aldehido funcionalmente modificado, no es crítica la clase de la modificación funcional, mientras solamente el grupo aldehido funcionalmente modificado sea disociable bajo condiciones fisiológicas, preferentemente a valores pH entre 1 y 8, y fisiológicamente compatibles.

El objeto de la invención son por lo tanto los derivados de p-aminoarilalcanal de fórmula 1, especialmente de fórmula 1a, 1b y 1c, así como sus sales de adición de ácido.

- El objeto de la invención son además los siguientes grupos seleccionados de los compuestos de fórmula 1, (ó bien 1a, 1b y 1c), así como sus sales de adición de ácido, donde los restos no especificados con más detalle tienen los significados arriba indicados, donde, sin embargo,

- 1)  $R^1$  significa  $-CHO$ ,  $-CHOH-SO_3Na$ ,  $-CHOH-OA$ ,  $-CH(OA)_2$ ,  $-CH(OAc)_2$ ,  $-CHOA-SA$ ,  $-CH(SA)_2$  ó  $-CH=NOH$ ;



375218

- 2)  $R^1$  significa  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{CHOH}-\text{SO}_3\text{Na}$  ó  $-\text{CH}(\text{OA})_2$ ;
- 3)  $R^2$  significa  $\text{CH}_3$ ;
- 4)  $R^3$  significa F, Cl, Br,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{S}$  ó  $\text{C}_2\text{H}_5\text{S}$  ó, en caso de que  $R^4$  y  $R^5$  juntos signifiquen  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ , también significa
5. H;
- 5)  $R^4$  y  $R^5$  significan H;
- 6)  $R^4$  y  $R^5$  juntos significan  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ;
- 7) Q significa piperidino;
- 8)  $R^1$  significa  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{CHOH}-\text{SO}_3\text{Na}$  ó  $-\text{CH}(\text{OA})_2$ ,
10.  $R^3$  significa F, Cl, Br,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{S}$  ó  $\text{C}_2\text{H}_5\text{S}$  y  $R^4$  y  $R^5$  significan H;
- 9)  $R^1$  significa  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{CHOH}-\text{SO}_3\text{Na}$  ó  $-\text{CH}(\text{OA})_2$ ,  $R^3$  significa H y  $R^4$  y  $R^5$  juntos significan  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ;
15. 10)  $R^1$  significa  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{CHOH}-\text{SO}_3\text{Na}$  ó  $-\text{CH}(\text{OA})_2$ ,  $R^2$  significa  $\text{CH}_3$ ,  $R^3$  significa F, Cl, Br,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{S}$  ó  $\text{C}_2\text{H}_5\text{S}$ ,  $R^4$  y  $R^5$  significan H y Q significa piperidino;
20. 11)  $R^1$  significa  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{CHOH}-\text{SO}_3\text{Na}$  ó  $-\text{CH}(\text{OA})_2$ ,  $R^2$  significa  $\text{CH}_3$ ,  $R^3$  significa H,  $R^4$  y  $R^5$  juntos significan  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$  y Q significa piperidino;
25. 12)  $R^1$  significa  $-\text{CHO}$  ó  $-\text{CHOH}-\text{SO}_3\text{Na}$ ,  $R^3$  significa F, Cl, Br,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{S}$  ó  $\text{C}_2\text{H}_5\text{S}$  y



375218

- $R^4$  y  $R^5$  significan H;
- 13)  $R^1$  significa -CHO ó -CHOH-SO<sub>3</sub>Na,  
 $R^3$  significa H y  
 $R^4$  y  $R^5$  juntos significan -CH=CH-CH=CH-;
5. 14)  $R^1$  significa -CHO ó -CHOH-SO<sub>3</sub>Na,  
 $R^2$  significa CH<sub>3</sub>,  
 $R^3$  significa F, Cl, Br ó CH<sub>3</sub>,  
 $R^4$  y  $R^5$  significan H y  
Q significa piperidino.
10. Además es objeto de la invención un procedimiento para la obtención de los derivados de p-aminoarilalcanal de fórmula general 1, así, como, en caso dado, de sus sales de adición de ácido, caracterizado porque
- a) un compuesto, por lo demás correspondiente a la fórmula 1, pero
15. que adicionalmente ó en lugar de  $R^1$  y/ó átomos de hidrógeno contiene como mínimo un grupo reducible y/ó enlace múltiple C-C y/ó C-N, se trata con agente reductores, ó
- b) un compuesto de fórmula 2



2

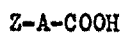
20. en la que  $R^6$  significa =CH<sub>2</sub>, =CH-CH<sub>3</sub> ó ( $R^2$ , Hal), se trata con CO y H<sub>2</sub> en presencia de un catalizador de metal pesado ó
- c) un compuesto, que por lo demás corresponde a la fórmula 1, pero que sin embargo en lugar del resto  $R^1$  posee un sustituyente



375218

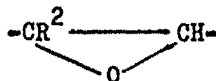
oxidable a R<sup>1</sup>, se trata con agentes deshidrogenantes ó bien oxidantes, ó

d) un ácido carboxílico de fórmula 3

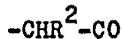


3

5. en la que A significa

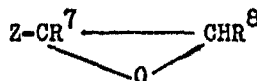


ó



se trata con un agente de descarboxilización, ó

10. e) un epóxido de fórmula 4

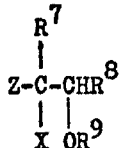


4

en la que uno de los restos R<sup>7</sup> ó bien R<sup>8</sup> significa R<sup>2</sup>, el otro H, se disocia, ó

f) un compuesto de fórmula 5

15.



5

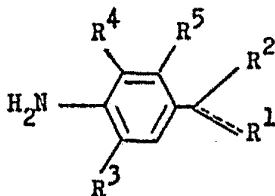
en la que X significa Hal ó un grupo OH, en caso dado esterificado ó eterizado y R<sup>9</sup> significa H, A ó Ac,



375218

se trata con agentes disociadores de HX, ó

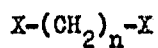
g) un compuesto de fórmula 6



6

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 7

5.



7

en la que n significa 4, 5 ó 6, ó

h) un compuesto de fórmula 8



8

en la que M significa un equivalente de un átomo de metal ó del

10. resto organometálico, se hace reaccionar con derivado del

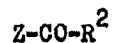
ácido fórmico de fórmula 9



9

en la que R<sup>10</sup> significa (OA)<sub>3</sub>, (=O, OA), (=NAr, OA), (=O, NAr)  
ó (=O, NAr<sub>2</sub>), ó

15. i) un compuesto de fórmula 10

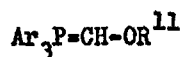


10

375218



se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 11



11

en la que  $\text{R}^{11}$  significa A ó Ar,

y/ó en un compuesto de fórmula 1, un grupo aldehído funcionalmen-

5. te modificado se libera mediante tratamiento con agentes solvo-  
lizantes, y/ó un grupo aldehído libre se transforma funcionalmente  
mediante tratamiento con agentes acetalizantes ó acilantes ó con  
un sal ácida del ácido sulfuroso, y/ó un compuesto de fórmula 1  
se transforma mediante tratamiento con ácido en sus sales de adi-  
10. ción de ácido fisiológicamente compatibles, y/ó los racematos de  
fórmula 1 se separan en sus antípodos ópticos, y/ó los compuestos  
de fórmula 1 se liberan con una base de sus sales de adición de  
ácido.

15. Tanto en los compuestos arriba mencionados como en los  
que figuran a continuación significa Z, preferentemente uno de los  
restos siguientes:

- 3-fluor-4-piperidino-fenilo, 3-cloro-4-piperidino-fenilo, 3-  
bromo-4-piperidino-fenilo, 3-metil-4-piperidino-fenilo ó 4-  
piperidino-naftilo-(1). Además significa Z especialmente 3-  
20. yodo-4-piperidino-fenilo, 3-etil-4-piperidino-fenilo, 3-trifluor-  
metil-4-piperidino-fenilo, 3-metilmercapto-4-piperidino-fenilo,  
3-etilmercapto-4-piperidino-fenilo, 3-fluor-4-pirrolidino-fenilo,  
3-cloro-4-pirrolidino-fenilo, 3-bromo-4-pirrolidino-fenilo,  
3-fluor-4-homopiperidino-fenilo, 3-cloro-4-homopiperidino-fenilo,  
25. 3-bromo-4-homopiperidino-fenilo, 3-fluor-4-piperidino-naftilo-(1),

375218

3-cloro-4-piperidino-naftilo-(1), 3-bromo-4-piperidino-naftilo-(1),  
3-metil-4-piperidino-naftilo-(1).

5.  $R^1$  significa preferentemente CHO,  $Y^1$  ó  $Y^2$ . El grupo aldehído puede, sin embargo, estar también modificado funcionalmente como base de Schiff ( $R^1 = -CH=NAr$ ), como hidrazona ( $R^1 = -CH=N-NHY^3$ , donde  $Y^3$  significa preferentemente H, Ar,  $CONH_2$ ,  $CONHAr$ ,  $COOA$ ,  $CSNH_2$  ó el resto de un reactivo de Girard) ó como azina ( $R^1 = -CH=N-N=CH-CHR^2-Z$ ).

10. A significa preferentemente metilo y etilo; éste resto puede significar además, por ejemplo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec.-butilo, isobutilo, terc.-butilo, n-amilo, isoamilo, hexilo, isohexilo, heptilo, isheptilo, octilo ó isooctilo.

15. Los acetales, hemimercaptales y mercaptales significan dos restos A juntos, especialmente  $-CH_2CH_2-$ , pero también  $-CH_2-CH_2CH_2-$  ó  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ , además  $-CH_2CH(CH_3)-$ ,  $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$  ó  $-CH_2CH(C_2H_5)-$ .

20. Ac significa preferentemente acetilo, además propionilo, butirilo ó isobutirilo. Ac puede significar además, por ejemplo, formilo, valerilo, isovalerilo, caproilo, trimetilacetilo, heptanoilo, octanoilo ó benzoilo.

25. Ar significa especialmente fenilo, pero también fenilo sustituido por 1 - 3 ulteriores sustituyentes, tales como metilo, etilo, metoxi, etoxi, F, Cl, Br, por ejemplo o-, m- ó especialmente p-tolilo, o-, m- ó p-etilfenilo, o-, m- ó p-metoxifenilo, p-, m- ó p-etoxifenilo, o-, m- ó p-fluorfenilo, o-, m- ó p-clorofenilo, o-, m- ó p-bromofenilo, 1- ó 2-naftilo ó p-cloro-



375218

fenilo, o-, m- ó p-bromofenilo, 1- ó 2-naftilo.

X es en primer lugar Cl, Br, OH, OAc, OA, -O-SO<sub>2</sub>-A ó -O-SO<sub>2</sub>Ar. En especial significa X en los compuestos de fórmula 5, preferentemente OH, Cl, Br ó OA, en los compuestos de fórmula 7

5. Cl, Br, J ó -O-SO<sub>2</sub>Ar.

M significa preferentemente MgHal ó Li, además, por ejemplo, ZnHal, CdHal ó Na. M<sup>1</sup> significa especialmente Na, pero también, por ejemplo, K ó un equivalente de un átomo de Ca ó de Mg.

Las distintas formas del procedimiento se describen a continuación con más detalle.

10.

a) Es posible obtener un compuesto de fórmula 1 partiendo de un producto previo que, adicionalmente ó en lugar de R<sup>1</sup> y/ó átomos de H, contiene uno ó varios grupos reducibles ó sustituibles por hidrógeno y/ó dobles enlaces C=C y/ó C=N y/ó triples enlaces C≡C y/ó C≡N, y éstos se tratan con agentes reductores.

15.

Grupos sustituibles por hidrógeno son especialmente Hal; oxígeno en un grupo N-oxi, sulfinilo ó carbonilo; azufre en un grupo tiocarbonilo; hidroxilo; mercapto; amino; un hidroxilo, mercapto ó amino, sustituido por un resto hidrocarburo. Fundamentalmente es posible transformar los compuestos que contienen solo uno de los grupos arriba mencionados ó bien enlaces múltiples ó aquellos que uno al lado del otro contienen dos ó varios de éstos grupos ó bien enlaces múltiples, según los métodos de reducción descritos en la literatura en un compuesto de fórmula 1. Preferentemente se emplea para ello hidrógeno catalíticamente activado ó nascente ó hidruros de metal complejo.

20.

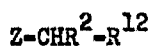
25.



375218

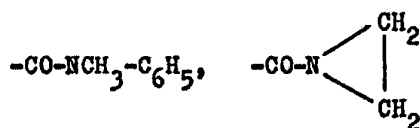
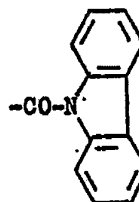
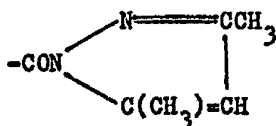
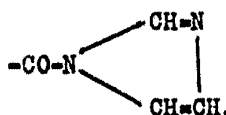
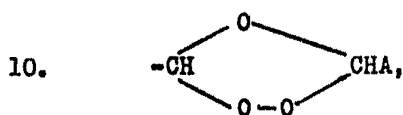
Productos de partida preferentes para la reducción son especialmente aquellos que, por lo demás corresponden a la fórmula 1, pero en lugar de R<sup>1</sup> contienen un resto de mayor grado de oxidación, por ejemplo, un resto carboxilo ó carboxilato, un

5. grupo haluro de ácido carboxílico, iminoéter, amidina, carboxi-amida ó nitrilo. Productos de partida típicos corresponden a la fórmula 12

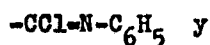


12

donde R<sup>12</sup> significa -COOH, -COCl, -CN, -COOA, -CO-SA, -CON(A)<sub>2</sub>,



6



Z, R<sup>2</sup> y A tienen el significado indicado.

15. Otros productos de partida preferentes para la reducción son las olefinas de fórmula Z-CR<sup>6</sup>-R<sup>12</sup>, en la que R<sup>6</sup> y R<sup>12</sup> pueden tener los significados arriba indicados, sin embargo significan especialmente =CH<sub>2</sub> ó bien -COOA. Los productos de partida mencionados, especialmente aquellos de fórmula Z-CHR<sup>2</sup>-COOH, Z-CHR<sup>2</sup>-



375218

COOA, Z-CHR<sup>2</sup>-COCl, Z-CHR<sup>2</sup>-CON(A)<sub>2</sub> y Z-CH<sup>6</sup>-COOA y su preparación se describen en las solicitudes de patentes alemanas P 16 95 385.8, P 16 95 440.8 y P 16 95 544.5 ó bien se pueden obtener de, ó análogo, a los compuestos allí descritos mediante métodos generalmente conocidos.

- 5.
- Sí se obtiene, por ejemplo, el 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal de cloruro  $\alpha$ -(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propionílico mediante hidrogenación catalítica según el método de Rosenmund ó por reacción con quinolina y NaCN según el método de Reissert, de  $\alpha$ -(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propionitrilo por reducción con SnCl<sub>2</sub>/HCl según el método de Stephen, de  $\alpha$ -(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propionato de etilo con hidruro de litio tri-terc.-butoxialuminio, de  $\alpha$ -(3-cloro-4-piperidino-fenil)-acrilato de etilo ó de N- $\overline{\alpha}$ -(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propionil- $\overline{\text{imidazol}}$  ó bien -3,5-dimetil-pirazol ó bien -carbazol con LiAlH<sub>4</sub> ó de cloruro fenilimídico del ácido  $\alpha$ -(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propiónico con ácido tetracloroestánnico (II).
- 10.
- 15.

- Además se puede reducir, por ejemplo, con hidrógeno catalíticamente activado, el dietilacetal de 2-hidroxi-(en CuCr<sub>2</sub>O<sub>4</sub>), 2-cloro-, 2-bromo- ó 2-yodo- (en Pt), 2-mercapto- (en níquel Raney), 2-amino-, 2-benciloxi- ó 2-bencilamino- (en Pt), 2-oxo- (en PdCl<sub>2</sub>) ó bien 2-tio-2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-etanal (en níquel Raney) a dietilacetal de 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-etanal.
- 20.

- 25.
- Además, es posible reducir los 2-metilen- ó bien 2-etilen-fenil-alcanalacetales, sustituidos, por ejemplo, aquellos de



375218

fórmula  $Z-CR^6-CH(OA)_2$  a los correspondientes compuestos saturados de fórmula  $Z-CHR^2-CH(OA)_2$ . Así se obtiene, por ejemplo del diacetil de 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-2-propanal, por hidrogenación en carbón Pd, el dietilacetal de 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal.

- 5.
- Además, se pueden reducir los compuestos que contienen un grupo ceto ó lactama en el anillo heterocíclico a los compuestos de la presente invención. Así se obtienen, por ejemplo, de dietilacetal de 2-[3-metil-4-(2-oxo-piperidino)-fenil]-propanal, ó bién de N-[2-(3-metil-4-(2-oxo-piperidino)-fenil)-propionil]-imidazol, con  $LiAlH_4$  el diacetal de 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal ó bién el correspondiente aldehído libre ó de etilenacetal de 2-[3-metil-4-(4-oxopiperidino)-fenil]-propanal, por reducción con hidrazina en dimetilsulfóxido, el etilenacetal de 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal.
- 10.
- 15.

También se pueden transformar los compuestos sulfinílicos, tales como el dietilacetal de 2-(3-metilsulfinil-4-piperidino-fenil)-propanal reductivamente en los correspondientes tioéteres.

- Los compuestos, que por lo demás corresponden a la fórmula 1, con el grupo aldehído protegido en forma adecuada, pero que en las posiciones  $\alpha$  hacia el N-átomo del anillo heterico llevan 1 ó bién 2 grupos hidroxil, se pueden transformar en compuestos de fórmula 1, retirándose reductivamente el (los) grupo (s) hidroxil. Estos compuestos hidroxil se forman como productos intermedios en la alquilización reductiva de aminas de fórmula 6 con dialdehídos de fórmula  $OCH-(CH_2)_m-CHO$  ( $m = 2, 3$  ó  $4$ ) en
- 20.
- 25.



375218

presencia de hidrógeno ó catalizadores de hidrogenación; por lo general no se aislan sino que se continua la reacción reductiva de dialdehido succínico, dialdehido glutárico ó bien dialdehido adípico con 6 directamente hasta la etapa de los compuestos 1.

Fundamentalmente entran en consideración como métodos de reducción, según cual de los mencionados productos de partida se selecciona, todos los demás descritos en la literatura.

10. Para las hidrogenaciones catalíticas y/ó hidrogenólisis se emplean como catalizadores, por ejemplo, los catalizadores de metal noble, de níquel y de cobalto, para la reducción de los derivados del ácido carboxílico, además, también los catalizadores mixtos tales como óxido de cromo cúprico. Los catalizadores de metal noble se pueden presentar sobre soportes (por ejemplo, platino sobre carbón, paladio sobre carbonato de calcio ó carbonato de estroncio), como catalizadores de óxidos (por ejemplo, óxido de platino) ó como catalizadores metálicos de partícula fina.
15. Los catalizadores de níquel y de cobalto se emplean convenientemente como metales Raney, el níquel también sobre tierra de infusorios ó piedra pómez como soporte. La hidrogenación se puede efectuar a temperatura ambiente y presión normal ó también a temperatura más elevada y/ó presión más elevada. Preferentemente se trabaja a presiones entre 1 y 100 atmósferas y a temperaturas entre  $-80^{\circ}$  y  $200^{\circ}$ , ante todo entre temperatura ambiente y  $+100^{\circ}$ .
20. La reacción se realiza convenientemente en presencia de un disolvente, tal como agua, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol,
- 25.

375218



acetato de etilo, dioxano, ácido acético ó tetrahidrofurano; también se pueden emplear las mezclas de éstos disolventes entre sí. Para la hidrogenación se pueden emplear los compuestos libres ó bien las sales correspondientes, por ejemplo, los hidrocioruros.

- 5.
- En la hidrogenación de enlaces múltiples y en la hidrogenólisis de grupos bencílicos se trabaja preferentemente a presión normal, interrumpiéndose la hidrogenación después de la recepción de la cantidad de hidrógeno calculada. Fundamentalmente se puede trabajar en medio ácido, neutro ó básico. Para aquellos
10. compuestos que contienen una agrupación viniléter ó acetal ó un doble enlace C=N, se dá preferencia a una reacción en medio neutro ó bien alcalino.

- Entre los métodos de hidrogenación se dá preferencia
15. a la hidrogenación de cloruros de ácido de fórmula  $Z-CHR^2-COCl$  según el método de Rosenmund. Esta se efectua convenientemente a presión normal con catalizadores de  $Pd/BaSO_4$ , sirviendo convenientemente como disolventes los hidrocarburos aromáticos, tales como el benceno, tolueno ó xileno.

20. Como método de reducción se puede emplear además la reacción con hidrogeno nascente. Este se puede producir, por ejemplo, mediante tratamiento con metales con ácido ó bases. Así se puede emplear, por ejemplo, una mezcla de cinc con ácido acético, ventajosamente para la reducción de ozonuros a aldehidos.

25. El polvo de cinc en lejía potásica acuosa ó níquel-Raney en etanol acuoso son adecuados, por ejemplo, para la preparación

375218



de aldehidos de los tiolésteres. La reducción de los nitrilos con níquel-Raney y ácido fórmico, así como de amidas de ácido con sodio en amoniaco conduce asimismo a los aldehidos de fórmula la.

- Como agentes de reducción pueden servir además, con especial ventaja, los hidruros de metal complejos, tales como, ante todo, el  $\text{LiAlH}_4$ , además  $\text{NaAlH}_4$ , así como los hidruros de litio-alcoxialuminio, tales como el hidruro de litio tri-terc.-butoxi-, litiodietoxi- ó litiotrietoxi-aluminio ó hidruro de sodio trieto-xialuminio, además los hidruros dialquílicos de aluminio, así como el hidruro de diisobutilo-aluminio. Aquí se trabaja convenientemente en presencia de un disolvente inerte, tal como éter, tetrahidrofurano, etilenglicoldimetiléter. Las reacciones se efectúan ventajosamente entre  $-80^\circ$  y el punto de ebullición del disolvente. La descomposición de los complejos de metal formados se puede realizar en la forma usual, por ejemplo, con éter húmedo ó una solución acuosa de cloruro amónico.
- b) Los compuestos de fórmula 2 (en detalle los derivados estirénicos de fórmula  $\text{Z-CH=CH}_2$  ó bien  $\text{Z-CH=CHCH}_3$  ó bien los haluros bencílicos de fórmula  $\text{Z-CHR}^2\text{-Hal}$ ) se pueden reaccionar en presencia de catalizadores de metal pesado, especialmente catalizadores de cobalto, tales como, por ejemplo, acetato de cobalto (II), cobalto en forma de polvo ó, preferentemente, octacarbonilo de dicobalto, con una mezcla de monóxido de carbono e hidrógeno gaseoso a aldehidos de la fórmula la. Aquí se trabaja ventajosamente bajo presiones más elevadas de  $\text{H}_2$  y CO entre unos 10 y unas 250 atmósferas y a temperaturas de 0 hasta  $200^\circ$ , en caso



375218

dado bajo adición de un disolvente inerte, tal como dietiléter, tetrahidrofurano, etilenglicoldialquiléteres y/ó acetona.

- c) Los compuestos de fórmula 1 se pueden obtener por oxidación de aquellos compuestos que corresponden a la fórmula 1, pero que en lugar de  $R^1$  contienen un resto orgánico, que por reacción con agentes oxidantes se puede transformar en el resto  $R^1$ .
- 5.

Productos de partida adecuados son, por ejemplo, aquellos de fórmula 13



10. en la que  $R^{13}$  significa  $-CH_2OH$ ,  $-CH-CHR^{14}$ ,  $-CHOH-CHOH-R^{14}$ ,  $-CHOH-CO-R^{14}$ ,  $-CHOH-COOR^{14}$  ó  $-CHOH-CHNH_2-R^{14}$  y  $R^{14}$  significa H ó un resto orgánico arbitrario, preferentemente A, Ar ó CN.

- (Como aquella parte de la molécula del compuesto 13, que lleva el resto  $R^{14}$  se retira oxidativamente, no es crítica la importancia del resto  $R^{14}$ ).
- 15.

- Más importancia para la obtención de los aldehidos de fórmula 1 tiene la oxidación de alcoholes de fórmula  $Z-CHR^2-CH_2OH$ . Esta oxidación se puede realizar según un gran número de métodos, que están detalladamente descritos en la literatura.
- 20.

Así se pueden deshidrogenar los alcoholes catalíticamente bajo disociación de hidrógeno ó tomando como ayuda agentes de oxidación.

La deshidrogenación catalítica se realiza ventajosamente



375218

bajo presión reducida en la fase vapor. Como catalizadores se emplean, en primer lugar, los compuestos de cobre, plata y cinc.

La temperatura de reacción se encuentra por regla general entre 100 y 450°. La deshidrogenación se puede efectuar también

5. en presencia de aceptores de hidrógeno. Como tales entran ante todo en consideración los hidrocarburos aromáticos nitrados, por ejemplo, el nitrobenzeno ó el m-dinitrobenzeno. Como catalizador sirve polvo de cobre. La reacción se efectua mediante calentamiento de los participantes en la reacción en un disolvente inerte, por ejemplo, xileno, conduciendo aire a través.

10. La oxidación se puede efectuar además, por ejemplo, con ácido crómico. Se trabaja en solución acuosa ó en cualquier otro disolvente inerte, a temperaturas entre 0 y 100°. También el complejo ácido crómico-piridina se adapta bién como agente de oxidación. En la mezcla de reacción se puede introducir nitrógeno ó dióxido de carbono para evitar la ulterior oxidación del aldehído formado.

15. Una variante de la oxidación con  $\text{CrO}_3$  es la deshidrogenación con cromato terc.-butílico, que se efectua en terc.-butanol en exceso ó en un diluyente inerte tal como éter de petróleo, benceno ó  $\text{CCl}_4$ .

20. Ulteriores agentes de oxidación son  $\text{MnO}_2$ , que se emplea en ácido sulfúrico diluido, pero que también se puede emplear suspendido en disolventes orgánicos inertes (por ejemplo, éter de petróleo);  $\text{PbO}_2$ ; tetraacetato de plomo, que se emplea en ácido acético ó también en benceno, en caso dado bajo adición

25.



375218

de algo de piridina;  $\text{SeO}_2$ ;  $\text{N}_2\text{O}_4$ , preferentemente en  $\text{CHCl}_3$  ó  $\text{CCl}_4$ ; N-halogenamidas, tal como, por ejemplo, N-bromosuccinimida que se pueden emplear en ácido acético glacial/acetato de sodio ó en piridina;  $\text{HNO}_3$  concentrado ó ácido m-nitrobencenosulfónico;

5. 1-cloro-benzotriazol.

Empleando compuestos de carbonilo de difícil volatilización como aceptores de hidrógeno, por ejemplo, el difenil-carbaldehído, la benzoquinona ó la fenantrenquinona se pueden transformar los alcoholes de fórmula  $\text{Z-CHR}^2\text{-CH}_2\text{OH}$ , también según el método de Oppenauer, en los aldehídos. Aquí se transforma el alcohol primeramente con la cantidad calculada de aluminio-isopropilato ó aluminio-fenóxido en el alcoholato y después se mezcla con un exceso del aceptor de hidrógeno de alto punto de ebullición; el aldehído formado se puede separar, por ejemplo, por destilación bajo presión reducida del equilibrio Redox.

10.

15. La oxidación anódica se puede emplear también para la deshidrogenación de los alcoholes de fórmula 1.

Un método de oxidación especialmente preferido consiste en transformar los alcoholes  $\text{Z-CHR}^2\text{-CH}_2\text{OH}$  con sulfóxido dimetílico en los aldehídos 1a. Se trabaja en presencia de un agente disociador de agua, tal como anhídrido acético ó, con más suavidad aún, en presencia de carbodiimida dicitclohexílico, bajo adición de un ácido adecuado, tal como ácido trifluoroacético ó  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , dejando reaccionar entre sí los componentes a temperatura ambiente durante media hasta 24 horas.

20.

25.



375218

- Los compuestos de fórmula  $Z-CHR^2-CH=CH-R^{14}$  (por ejemplo, con  $R^{14} = CN$ ) obtenibles por reducción de un compuesto carbonilo  $Z-CO-R^2$  con acrilnitrilo en presencia de trifenilfosfina en ciclohexanol, se pueden transformar asimismo oxidativamente en aldehidos. La oxidación con  $KMnO_4$  ó  $OsO_4$  conduce a los 1,2-glicoles  $Z-CHR^2-CHOH-CHOH-R^{14}$ , que, por ejemplo, con  $H_5JO_6$  se pueden disociar a los aldehidos 1a. La oxidación del doble enlace olefínico con ozono conduce a los azonuros que se pueden disociar reductivamente a los aldehidos 1a, mediante cinc en ácido acético ó por hidrogenación catalítica con paladio/carbonato de calcio.
- 5.
- 10.

- Los compuestos de fórmula 13, que llevan los restos con grupos funcionales en átomos de carbono adyacentes, por ejemplo, los 1,2-dioles, 1,2-cetoles, ácidos  $\alpha$ -hidroxi ó 1,2-hidroxiamina, se pueden disociar con tetraacetato de plomo, con  $NaBiO_3$  ó con  $H_5JO_6$  entre los átomos de carbono que llevan los grupos funcionales bajo desarrollo de una función aldehido. La oxidación de tetraacetato de plomo se efectua con la cantidad de agente de oxidación calculada en un disolvente inerte, tal como ácido acético glacial, cloroformo, tetracloroetano, benceno ó nitrobenzeno a temperaturas de  $0 - 60^\circ$ . Se oxida con ácido peryódico, entonces se trabaja en medio acuoso, como facilitador de la solución para el glicol son adecuados los emulsionadores, dioxano, ácido acético glacial ó terc.-butanol. La temperatura de reacción se mantiene entre  $0$  y  $15^\circ$ . Finalmente se pueden obtener los aldehidos de fórmula 1 ( $R^2 = H$ ) oxidando un compuesto de boro etilénico de fórmula  $Z-CH=CH-B(R^{14})_2$ , que se puede obtener por hidro-
- 15.
- 20.
- 25.



575218

borización de un arilacetileno  $Z-C\equiv CH$ , con agua oxigenada según métodos conocidos.

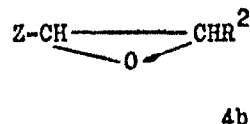
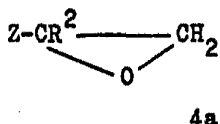
- d) Los ácidos glicídicos de fórmula 3 ( $E = -\underset{\text{O}}{\text{C}}(\text{R}^2)-\text{CH}-$ ) se pueden disociar térmicamente ó bajo la influencia de ácidos a los aldehidos de fórmula 1a y  $\text{CO}_2$ . La descomposición térmica se efectua convenientemente bajo presión más reducida, bajo adición de catalizadores de cobre ó de bromuro de cobre a temperaturas entre 100 hasta 300°. Si se quiere descomponer el ácido glicídico en presencia de ácidos, entonces se disuelven ó suspenden éstos en un disolvente inerte, tal como agua, benceno, tolueno ó xileno, se agrega entonces un ácido, por ejemplo,  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{COOH}$  ó el ácido p-toluenosulfónico y se calienta a temperaturas que se encuentran entre 50° y el punto de ebullición del disolvente empleado, hasta que haya terminado la descarboxilización. Los ácido glicídicos se obtienen ventajosamente por condensación de compuestos carbonilo de fórmula  $Z-\text{CO}-\text{R}^2$  con cloroacetato de etilo y ulterior saponificación alcalina; es conveniente no aislarlos sino acidificar la mezcla de saponificación alcalina y calentar hasta terminar la descarboxilización, con lo que se obtienen los aldehidos deseados. Los ácidos glicídicos (ó bien sus ésteres) se pueden preparar también por epoxidación de los ácidos cinamónicos  $Z-\text{CR}^2=\text{CH}-\text{COOH}$  (ó bien de sus ésteres).
- También los ácidos  $\alpha$ -oxo-carboxílicos de fórmula 3 ( $E = -\text{CHR}^2-\text{CO}-$ ), que se pueden obtener por reacción de ácidos Lewis (por ejemplo,  $\text{BF}_3$ ) sobre éster glicídico de la fórmula  $Z-\underset{\text{O}}{\text{C}}(\text{R}^2)-\text{CH}-\text{COOA}$  y ulterior saponificación se disocian a temperaturas entre 100 y 300°, bajo formación de aldehido  $\text{CO}_2$ . La descarboxilización
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



375218

- se favorece por la adición de aminas; el platino coloidal, el osmio ó el ruteno catalizan asimismo la descomposición. Así se puede realizar la descarboxilización en presencia de bases primarias, secundarias ó terciarias, por regla general en su punto de ebullición. Sí se trabaja en presencia de aminas primarias, por ejemplo, de anilina, entonces se forma, bajo disociación de  $H_2O$  y  $CO_2$ , las bases de Schiff de los aldehidos la que entonces se pueden liberar al elaborar en forma ácida. En otra forma de ejecución se pueden descarboxilar también los compuestos bisulfito de los ceto-ácido 3 ( $E = -CHR^2-CO-$ ) a temperaturas de 100 hasta  $300^\circ$ , obteniéndose los compuestos bisulfíticos de los aldehidos la.
5. e) La transformación de los óxidos etilénicos de fórmula 4, en detalle de las fórmulas 4a y 4b
- 10.

15.



- en compuestos de fórmula 1, se puede realizar en principio según las reacciones de transposición descritas en la literatura, bajo condiciones de reacción catalíticas ó térmicas. Para las transposiciones catalíticamente gobernadas se hace reaccionar el epóxido en un disolvente adecuado con el catalizador. Como disolventes para las reacciones de transposición se pueden emplear tanto los disolventes inertes tales como benceno, xileno,  $CCl_4$ , acetonitrilo, éter, tetrahydrofurano, dioxano, alcoholes, por
- 20.



375218

- ejemplo, etanol, propanol, butanol ó los ácidos, por ejemplo, el ácido fórmico, ácido acético, como disolventes anhidro, así como también en mezcla con agua. La transposición se puede efectuar también en la fase límite de dos disolventes no miscibles, conteniendo una de las fases el catalizador y la otra el compuesto a transponer. Como catalizador se emplean preferentemente: Acidos minerales, tales como  $H_2SO_4$ ,  $HCl$ ,  $HBr$ ,  $HF$ ,  $HClO_4$ ; ácidos orgánicos, por ejemplo, el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido oxálico, el ácido p-toluenosulfónico; los ácidos Lewis tales como  $BF_3$ ,  $AlCl_3$ ,  $ZnCl_2$ ,  $MgBr_2$ ,  $FeCl_3$ ,  $SnCl_2$ . Por ejemplo, se puede efectuar la transposición mediante calentamiento de una solución epóxido en tetrahidrofurano con ácido sulfúrico al 25 % ó con  $BF_3$ , ácido p-toluenosulfónico ó  $ZnCl_2$  como catalizador en benceno anhidro. La transposición se puede realizar también con ayuda de agentes disociadores de agua, tales como el ácido polifosfórico; el ácido polifosfórico puede servir simultaneamente como disolvente.

- Los epóxidos se pueden transponer sin embargo también mediante reacción puramente térmica, por ejemplo, en una destilación ó al calentar el epóxido en un sistema de aparatos cerrados. Aquí puede asumir la superficie de cristal de los aparatos la función de catalizador; también se puede acelerar la transposición agregando reducidas cantidades de un catalizador, por ejemplo,  $ZnCl_2$ . Para la transposición de los epóxidos se pueden emplear, además, catalizadores de cuerpos sólidos, por ejemplo, los silicatos de magnesio, los óxidos de aluminio, los contactos de



375218

óxido de cromo-óxido de tungsteno, trabajándose a temperaturas entre 100 y 250° y presiones entre presión normal y 200 atmósferas.

- Según la estabilidad del epóxido y según la clase del catalizador se puede efectuar la transposición en la fase gaseosa ó en la fase líquida.
- 5.

Un breve calentamiento de los epóxidos con solución concentrada de  $\text{NaHSO}_3$  suministra directamente los correspondientes compuestos de adición de bisulfito sódico de los aldehidos la.

10. Los epóxidos de fórmula 4 se obtienen, por ejemplo, mediante reacción de compuestos carbonílicos de fórmula  $\text{Z-CO-R}^2$  con haluros alquílicos de magnesio, hidrólisis a los carbinoles, deshidrogenación a los derivados del estireno de fórmula  $\text{Z-CR}^7\text{-CHR}^8$  y epoxidización con perácidos, por ejemplo, ácidos perbenzóicos.

15. Los óxidos etilénicos 4 se pueden preparar también de las clorohidrinas de fórmula  $\text{Z-CR}^7(\text{OH})\text{-CHR}^8\text{-Cl}$  mediante tratamiento con bases bajo disociación de  $\text{HCl}$ . Las clorohidrinas se obtienen a su vez, de las halógeno-acetofenonas de fórmula  $\text{Z-CO-CH}_2\text{Cl}$  mediante reacción con yoduro de magnesio metílico ó bien etílico ó por reducción. También se pueden reaccionar las clorometilcetonas de fórmula  $\text{R}^2\text{-COCH}_2\text{Cl}$  con compuestos de metal arílico  $\text{Z-M}$ , no aislándose el epóxido por regla general. Se obtienen así del bromuro de magnesio 3-metil-4-piperidino-fenílico por reacción con clorometiletilcetona, el 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-butanal.
- 20.
- 25.

También en otros casos frecuentemente no es necesario



375218

el aislamiento de los epóxidos 4. Así se puede obtener, por ejemplo, del 2-cloro-2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanol, mediante tratamiento con bases, el correspondiente epóxido que, sin aislamiento, "in situ", se transpone mediante tratamiento con

5. ácido al 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal.

f) Especial importancia para la preparación de los aldehidos de fórmula 1 tiene la disociación de HX en los compuestos de fórmula general 5.

En el centro del interés está la deshidratación que se

10. realiza bajo transposición de glicoles vecinales de fórmula  $Z-CR^7(OH)-CHR^8-OH$ , preferentemente  $Z-CR^2(OH)-CH_2OH$ , pero también  $Z-CHOH-CHR^2-OH$  que se cataliza con ácidos, haluros de metal, ácidos Lewis ó catalizadores de cuerpo sólido. Como ácidos se emplean ventajosamente el HCl, HBr,  $H_2SO_4$ ,  $H_3PO_4$ ,  $H_2SO_3$ ,  $HClO_4$ , HCOOH,

15.  $CH_3COOH$ ,  $CF_3COOH$ , el ácido oxálico ó el ácido p-toluenosulfónico. Como ácidos Lewis son adecuados, por ejemplo,  $ZnCl_2$ ,  $BCl_3$ ,  $BF_3$ ,  $AlCl_3$ ,  $SnCl_2$ . Como catalizadores de cuerpo sólido sirven las arcillas activadas, los fosfatos de litio, los catalizadores de óxido de cromo, los contactos de óxido de cromo-óxido de tungste-

20. no. En lugar de ácidos se pueden emplear también resinas intercambiadoras de iones ácidas, en cuya superficie se puede realizar la reacción de transformación. La disociación de agua se puede efectuar con ó sin adición de un disolvente inerte; también es posible emplear como disolvente un exceso del ácido, el ácido

25. fórmico, ácido acético, ácido trifluoracético, ácido sulfúrico ó ácido polifosfórico. Como ulteriores disolventes para las reac-



375218

- ciones solvolíticas son adecuados los normalmente usados, por ejemplo, los hidrocarburos, tales como el tolueno, benceno, xileno, la tetrahidronaftalina, la decahidronaftalina; los hidrocarburos halogenados, tales como clorobenceno; los éteres, tales como anisol, tetrahidrofurano, dioxano, dietiléter, diisopropiléter, 1,2-dimetoxietano, dietilenglicoldimetiléter, los alcoholes tales como el etanol, propanol, butanol; además la dimetilformamida, el dimetilsulfóxido, el sulfóxido dimetílico, la hexametilfosforotriamida, la N-etilmorfolina, el agua ó sus mezclas. La
5. reacción se puede realizar en disolventes anhídros ó en presencia de agua. En algunos casos es necesaria la adición de agua para disolver el catalizador empleado. Si se trabaja bajo condiciones anhídros, entonces se puede ligar el agua que se forma durante la reacción con aditivos adecuados, por ejemplo, tensoactivos, moléculares
10. (tales como silicatos de aluminio tensioactivos) ó retirar mediante un dispositivo adecuado (por ejemplo, separadores de agua al emplear tolueno como disolvente). Las temperaturas de reacción pueden variar entre amplios límites para las distintas transposiciones; preferentemente se trabaja a temperaturas entre  $-10^{\circ}$  y
15.  $200^{\circ}$ , en forma especialmente conveniente en el punto de ebullición del disolvente correspondiente. Además del aldehído deseado se puede formar durante la transposición, como producto secundario, también la correspondiente cetona isómera; la separación del aldehído no ofrece dificultades y se logra, por ejemplo, a través
20. del enlace bisulfito.
- 25.

Además de los glicoles de fórmula 5 ( $X = OH$ ,  $R^9 = H$ ) se

375218



- pueden transformar sus monoésteres ó bien monoésteres de fórmula 5 ( $X = OH, R^9 = Ac$  ó bien A) asimismo mediante una reacción catalizadora ácida en los correspondientes aldehidos 1a. Los monoésteres son accesibles a través de la síntesis de Grignard de los
5. aldehidos ó bien fenilalquilcetonas de fórmula  $Z-CO-R^2$  con clorometilalquiléteres de fórmula  $ClCH_2-OA$ . Así se forma, por ejemplo, del 2-metoxi-1-metil-1-(3-metil-4-piperidino-fenil)-etanol mediante ebullición en ácido fórmico ó con ácido oxálico anhidro el 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal. La transformación
10. de los ésteres ó bien éteres 5 ( $X = OH, R^9 = Ac$  ó bien A) en los aldehidos 1a se puede realizar fundamentalmente según los métodos descritos para los dioles 5 ( $X = OH, R^9 = H$ ).

- Además, se pueden obtener de los compuestos de fórmula  $Z-CR^2(OH)-CH_2OA$  mediante disociación de agua, los enoléteres de
15. fórmula general 1c ( $Y^2 = -CHOA$ ). La deshidratación se efectúa, por ejemplo, con  $P_2O_5$  en piridina, ácido polifosfórico, tamices moleculares, óxidos extractores de agua ó mediante deshidratación aceotrópica.

- Además, se pueden transformar los compuestos de fórmula
20. general 5 ( $X = Hal$ ) por deshidrohalogenización en compuestos de fórmula general 1. Como reactivos disociadores de hidrógeno halogenado son adecuadas las bases orgánicas ó inorgánicas, tal y como se emplean generalmente para ésta finalidad, por ejemplo, la trietilamina, tributilamina, piridina, lutidina, quinolina,
25. N-metilpiperidina, terc.-butilamina, colidina, 1,5-diazabicyclo-[3,4,0]-nonen-(5), dimetilnilina, cloruro tetraetilamónico,



375218

- 1,4-diazabicyclo-[2,2,2]-octano, dimetilformamida, terc.-butila-  
topotásico en sulfóxido dimetílico,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{LiBr}$ ,  $\text{LiCl}$ ,  
 $\text{MgBr}_2$ ,  $\text{NaJ}$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{NaNH}_2$ ,  $\text{Ag}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{COONa}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$  ó  $\text{Al}_2\text{O}_3$ .  
Como disolvente se emplea ó bién un exceso de las bases líquidas
5. mencionadas ó los disolventes descritos en la literatura para  
las reacciones de deshidrohalogenización, tales como el sulfó-  
xido dimetílico; la acetona; el éter, tal como el dietiléter,  
tetrahidrofurano, dioxano; el acetonitrilo; los alcoholes tales  
como el metanol, etanol ó terc.-butanol; el agua ó las mezclas de
10. los disolventes antes mencionados. Así se obtiene, por ejemplo,  
del 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-2-cloro-propanol-(1), mediante  
tratamiento con piridina ó 1,5-diazabicyclo-[3,4,0]-nonen-(5),  
bajo calentamiento el 2-(3-cloro-4-piperidino)-propanal ó del  
2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-2-bromopropanol-(1) con dimetil-
15. anilina el 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal. Como productos  
secundarios se forman parcialmente los epóxidos correspondientes  
que, mediante tratamiento con ácidos, se pueden transformar en  
los aldehidos de fórmula la arriba descritos.
- g) La reacción de los compuestos de fórmula 6 con los compues-
20. tos de fórmula 7 se efectua fundamentalmente según las reacciones  
de intercambio descritas en la literatura ó bién usuales. La  
reacción se puede efectuar en presencia ó bajo ausencia de un  
disolvente. Como disolventes entran por ejemplo, en consideración,  
los alcoholes alifáticos, el etilenglicol, el benceno, el toluene,
25. el cloroformo, el diclorobenceno, el tetrahidrofurano, el  
dioxano ó la dimetilformamida. Según los productos de partida

375218



que se empleen se trabaja a temperaturas bajas, por ejemplo, a temperatura ambiente, ó a temperaturas más elevadas, hasta el punto de ebullición del disolvente empleado. En algunos casos puede ser necesario efectuar la reacción bajo presión (hasta 5. 200 atmósferas) ó a temperatura más elevada (hasta 300°). El empleo de un catalizador, por ejemplo, una base, tal como carbonato sódico ó potásico es posible pero no imprescindible.

Como compuestos de fórmula 7 se emplea con especial ventaja un dihalogenoalcano, tal como 1,4-dicloro-, 1,4-dibromo- 10. ó 1,4-diyodobutano, 1,5-dicloro-, 1,5-dibromo ó 1,5-diyodopentano, 1,6-dicloro-, 1,6-dibromo- ó 1,6-diyodohexano ó también un éster capaz de reacción del diol en cuestión (butan-1,4-diol, pentan-1,5-diol ó bien hexan-1,6-diol) tal como, por ejemplo, 1,5-bis-(p-toluenosulfoniloxi)-pentano.

15. Aminas de fórmula 6 preferentes son aquellas cuyo grupo aldehído se encuentra presente modificado en forma de acetal ó como enoléter; sin embargo se logra la reacción también con aldehídos libres de fórmula 6. Así se obtiene, por ejemplo del dietilacetal de 2-(4-amino-3-fluor-fenil)-propanol con 1,5-dibromopentano el dietilacetal de 2-(4-piperidino-3-fluor-fenil)-propenal 20. ó bien de 1-metoxi-2-(3-cloro-4-amino-fenil)-propeno el 1-metoxi-2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propeno.

h) Además se obtienen los compuestos de fórmula 1 si un compuesto organometálico de fórmula 8 se hace reaccionar con un derivado de ácido fórmico de fórmula 9. 25.

La reacción de los compuestos de fórmula 8 con formiatos



375218

de fórmula  $\text{HCOOA}$  conduce directamente a los aldehidos deseados. Como la reacción sin embargo se pasa facilmente de la etapa aldehido se trabaja ventajosamente con un exceso en éster y a temperaturas bajas de  $-100$  hasta  $-50^{\circ}$ .

5. Los ortoformiatos de fórmula  $\text{HC(OA)}_3$  reaccionan con los compuestos 8 bajo formación de acetales de fórmula  $1 \text{ Z-CHR}^2\text{-CH(OA)}_2$ , de manera que en la elaboración ácida de la mezcla de reacción se obtienen los aldehidos de fórmula la. La reacción se realiza ventajosamente en cantidades equimolares de los componentes de
10. reacción; primeramente se deja reaccionar varias horas en frío y finalmente se calienta a  $50 - 80^{\circ}$ , en caso dado sustituyendo el disolvente inerte de bajo punto de ebullición, tal como éter, por un disolvente de punto de ebullición más alto, tal como benceno.
15. Se obtienen las bases de Schiff de fórmula  $\text{Z-CHR}^2\text{-CH=NAr}$ , sí los reactivos organometálicos 8 se hacen reaccionar con N-(alcoximetilen)-arilaminas de fórmula  $\text{AO-CH=NAr}$ , por ejemplo, etoximetilenanilina, Esta reacción se desarrolla muy suave y se termina generalmente después de hervir los componentes durante media
20. hora en solución heterica. Mediante descomposición de las mezclas de reacción con hielo y ácido clorhídrico se obtienen directamente los aldehidos de fórmula la.

25. Finalmente se pueden reaccionar también las formamidas sustituidas, preferentemente las formilmonoalquilanilinas de fórmula  $\text{CHO-NAAr}$  ó formildiarilaminas de fórmula  $\text{CHO-NAr}_2$  con los reactivos organometálicos de fórmula 8. Se trabaja general-



375218

- mente a temperatura ambiente, las formamidas se emplean en exceso y los amoniacos aldehídicos formados intermediariamente se descomponen mediante elaboración ácida bajo formación de los aldehidos deseados de fórmula la. Formamidas preferentes son
5. la N-metil-formanilida y la N-fenil-formanilida.
- i) Además, es posible obtener los compuestos de fórmula 1 haciendo reaccionar los compuestos de fórmula general 10 según los métodos descritos por Wittig con triarilfosfin-metileno de fórmula 11. Estos comprenden los trifenilfosfinalcoximetileno de fórmula
10.  $Ar_3P=CH-OA$  y los trifenilfosfinariloximetileno de fórmula  $Ar_3P=CH-OAr$ . Se pueden obtener de trifenilfosfina y alquil- ó aril-halogenometiléteres bajo adición de base. Por regla general se producen los compuestos 11 "in situ"; no se aislan, sino que la mezcla de reacción, que contiene éstas sustancias, se hace
15. reaccionar directamente con los compuestos carbonilo 10. Como disolventes se emplean disolventes anhidro inertes, por ejemplo, éter, tetrahidrofurano, dioxano, benceno. Para la liberación de los compuestos trifenilfosfin-alcoxi- ó ariloxi-metilénicos se emplean ventajosamente bases fuertes, tales como  $C_6H_5Li$ ,  $n-C_4H_9Li$ , K-terc.-butilato,  $NaOC_2H_5$ . La reacción se realiza a
20. temperaturas entre  $-60^\circ$  y  $100^\circ$ . Así se obtiene, por ejemplo, la 3-metil-4-piperidino-acetofenona, por reacción con trifenilfosfin- metoximetileno el 1-metoxi-2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propeno.
25. j) Un compuestos de fórmula 1, en el cual el grupo aldehído está presente en forma funcionalmente modificada, preferente-

373218

3 MAR.



mente en un compuesto de fórmula 1b ó 1c, se puede liberar el grupo aldehído mediante tratamientos con agentes solvolizantes.

- Así se pueden obtener de los semiacetales, por hidrólisis, los aldehídos 1a libres. Los semiacetales (por ejemplo, aquellos de fórmula  $Z-CHR^2-CHOH-OA$ ) y los acetales (por ejemplo, aquellos de fórmula  $Z-CHR^2-CH(OA)_2$ ) se hidrolizan por regla general muy fácilmente con agua en presencia de ácidos. Para la disociación se emplean por regla general ácidos minerales diluidos ó concentrados, tales como el ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico ó ácidos orgánicos tales como el ácido oxálico, el ácido tártrico, el ácido cítrico. La disociación se puede efectuar a temperaturas entre unos  $-20$  y  $+100^\circ$ , preferentemente entre  $+20$  y  $+80^\circ$ , sin ó en presencia de un disolvente adicional. Así se pueden disolver los acetales, mediante adición de acetona, etanol, tetrahidrofurano ó ácido acético glacial, antes de disociarlos. Los acetales se pueden reaccionar también con ácidos en presencia de anhídridos. Como anhídridos ácidos, que se emplean preferentemente en proporción molar equivalente, son adecuados, por ejemplo, el anhídrido acético, el anhídrido del ácido benzoico y el anhídrido del ácido ftálico. También se puede emplear el bromuro acetílico. La hidrólisis de los acetales con solución  $NaHSO_3$  acuosa conduce a través de los aldehídos 1a, a sus compuestos bisulfíticos  $Z-CHR^2-CHOH-SO_3Na$ .
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Los aldehídos de fórmula 1a se pueden obtener además por disociación de los hemiacetales (por ejemplo, aquellos de fórmula  $Z-CHR^2-CHOA-SA$ ) ó tioacetales (mercaptales; por ejemplo,
- 25.

POOR  
QUALITY



375218

aquellos de fórmula  $Z-CHR^2-CH(SA)_2$ ). La disociación de los hemiacetales se logra con níquel-Raney, la de los mercaptales con  $HgCl_2$  en acetona, tetrahidrofurano ó dioxano. Para la disociación se pueden emplear también mezclas de  $HgCl_2$  y  $CdCO_3$  ó de  $HgCl_2$  y  $HgO$ .

5.

Las bases de Schiff, por ejemplo, aquellas de fórmula  $Z-CHR^2-CH=NAr$ , se pueden disociar mediante breve calentamiento con ácidos diluidos, por ejemplo, los ácidos minerales arriba mencionados ó ácido oxálico, en caso dado bajo adición de disolventes tales como etanol ó ácido acético. Las bases de Schiff se pueden disociar también con  $NaHSO_3$ , retirándose la amina formada  $ArNH_2$  por destilación ó extracción y aislando el aldehído la como compuesto de adición de bisulfito ó liberandole de éste como descrito más abajo. Los aldehídos de fórmula 1a se pueden liberar también por hidrólisis de sus productos de condensación con compuestos del tipo amida de ácido, tales como carboxamidas, sulfonamidas, uretanos, derivados de úrea, mediante tratamiento con ácidos.

10.

15.

20.

25.

Los aldehídos de fórmula 1a se pueden obtener además por hidrólisis de hidrazonas de fórmula  $Z-CHR^2-CH=N-NY^3$  ó bien azinas de fórmula  $(Z-CHR^2-CH=N-)_2$ . Por lo general se efectúa la disociación de éstos derivados preferentemente por hidrólisis ácida. Para la descomposición se puede emplear una solución diluida de ácido oxálico ó de ácido ftálico. También se puede emplear ácido sulfuroso, bajo calor, para disociar las oximas. Para la disociación son también adecuados los ácidos minerales acuosos



375218

- disolviendo los compuestos a disociar mediante adición de etanol, tetrahidrofurano, ácido acético ó dioxano. Las hidrazonas se pueden disociar también, tratándolas con otros compuestos de carbonilo, por ejemplo, p-nitrobenzaldehído, 2,4-dinitrobenzal-
5. dehído ó ácido pirúvico; en la mezcla de equilibrio que se forma se libera el aldehído ía mientras se forma el correspondiente derivado, por regla general de más difícil solubilidad, del compuesto carbonilo agregado. Se procede convenientemente calentando bajo reflujo la hidrazona y el compuesto carbonilo en sus-
10. pensión acuosa ó en suspensión alcohólica-acuosa. Si los aldehídos de fórmula ía se presentan en forma de sus derivados de Girard T ó P, entonces se pueden liberar éstos por disociación con ácido clorhídrico ó ácido sulfúrico a temperaturas de 0° hasta el punto de ebullición del disolvente empleado, por ejemplo,
15. agua, en caso dado en mezcla con metanol ó etanol; el aldehído formado se extrae de la fase acuosa con un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo,  $\text{CHCl}_3$ .

- Las oximas de fórmula  $\text{Z-CHR}^2\text{-CH=NOH}$  se pueden disociar también oxidativamente mediante tratamiento con ácido nítrico
20. ó bien amilnitrito ó  $\text{FeCl}_3$  en presencia de ácidos.

- Los compuestos de adición de bisulfito de fórmula  $\text{Z-CHR}^2\text{-CHOH-SO}_3\text{M}^1$  se pueden diciar a aldehídos de fórmula la mediante tratamiento con bases ó ácidos. La disociación se puede efectuar ya al calentar en solución acuosa; ventajosamente se calienta
25. con ácidos acuosos diluidos, tales como  $\text{HCl}$  ó  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , con bicarbonatos tales como  $\text{NaHCO}_3$ , con carbonatos, tales como  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ó con



375218

lejías tales como NaOH. La disociación se puede efectuar asimismo mediante adición de otro compuesto carbonilo, que tenga una mayor afinidad hacia el bisulfito, por ejemplo, formaldehído.

- Los aldehídos de fórmula  $\text{Ia}$  se pueden obtener, además,
5. por disociación de enoléteres de fórmula  $\text{Z-CR}^2=\text{CHOAr}$  ó bien  $\text{Z-CR}^2=\text{CHOAr}$ . Los enoléteres se pueden disociar, por ejemplo, con ácidos minerales diluidos, tales como HCl ó  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . La disociación se puede efectuar con ácido acético ó  $\text{NaHCO}_3$ . Con enoléteres muy sensibles basta ya el calentamiento en agua a  $100^\circ$  bajo
10. presión más elevada. La disociación se puede realizar también con hidrocioruro hidroxilamínico ó hidrocioruro semicarbacídico, aislandose los aldehídos en forma de las oximas ó de las semicarbazonas.

- Los aldehídos libres de fórmula  $\text{Ia}$  se pueden transformar,
15. en caso dado, mediante tratamiento con agente acetalizantes, por ejemplo, con alcoholes en semiacetales (por ejemplo, aquellos de fórmula  $\text{Z-CHR}^2-\text{CHOH-OA}$ ) ó bien acetales (por ejemplo, aquellos de fórmula  $\text{Z-CHR}^2-\text{CH(OA)}_2$ ). Por ejemplo se hace reaccionar el aldehído con un alcohol de fórmula  $\text{A-OH}$ , por ejemplo, metanol,
20. etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, con un glicol de fórmula  $\text{HO-C}_m\text{H}_{2m}-\text{OH}$  ( $m = 2, 3$  ó  $4$ ), por ejemplo, etilenglicol, propan-1,2-diol, propan-1,3-diol, butan-1,2-diol, butan-2,3-diol, butan-1,4-diol, ó con un fenol de fórmula  $\text{Ar-OH}$  bajo
25. adición de un catalizador. La condensación de los aldehídos con los alcoholes polivalentes ó fenoles conduce a acetales cíclicos; por ejemplo se obtienen, con 1,2-glicoles derivados de 1,3-dioxolano, con 1,3-glicoles derivados de 1,3-dioxano.



375218

- Como catalizadores se emplean ácidos, por ejemplo, ácidos minerales, tales como  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ; ácidos sulfónicos tales como el ácido p-toluenosulfónico; además son adecuados:  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$ ;  $\text{CaCl}_2$ ;  $\text{FeCl}_3$ ;  $\text{ZnCl}_2$ ; yodo;  $\text{CuSO}_4$  anhidro; intercambiadores de cationes. El agua de reacción se puede retirar convenientemente mediante destilación azeotrópica empleando un medio de arrastre, por ejemplo, benceno, tolueno, éter de petróleo. Una forma de ejecución ventajosa para la preparación de los dimetil- ó bien dietilacetales consiste, por ejemplo, en introducir hidrógeno clorado gaseoso (aproximadamente hasta 1 %) en la solución metanólica ó etanólica del aldehído.
- 5.
- 10.

- Los acetales de fórmula  $\text{Z-CHR}^2\text{-CH(OA)}_2$  se pueden obtener también mediante reacción de aldehídos de fórmula Ia con ortoformiatos de fórmula  $\text{HC(OA)}_3$  en presencia de catalizadores ácidos.
- 15.
- 20.
- 25.
- Por lo general se dejan reaccionar éstas sustancias en el correspondiente alcohol de fórmula  $\text{A-OH}$ . Como catalizador se emplean convenientemente, pequeñas cantidades de ácido mineral, ácidos sulfónicos aromáticos,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{NH}_4\text{NO}_3$ ,  $\text{KHSO}_4$  ó los hidrocioruros de bases, por ejemplo, hidrocioruro de piridina, para lo cual la mezcla de reacción se calienta brevemente y después se deja reposar durante algún tiempo a temperatura ambiente. En lugar del ortoformiato se pueden emplear también las sales del éster formimido, por ejemplo, los hidrocioruros del éster formimido. La reacción de los aldehídos la con ortosilicatos de fórmula  $\text{Si(OA)}_4$  en solución alcohólica en presencia de ácidos



375218

5. ó de sustancias de reacción ácida conduce asimismo a los acetales deseados. Además se puede emplear para la acetalización también una combinación de un alcohol de fórmula A-OH con sulfito dimetílico en presencia de un catalizador ácido; durante la reacción se libera  $\text{SO}_2$ , de manera que el desarrollo de la reacción se puede seguir mediante observación del desarrollo de gas.

10. Otro método para la preparación de los acetales es la reacetalización de un acetal inferior (dimetil- ó dietil-acetal), en presencia de un catalizador ácido y de un alcohol de punto de ebullición más alto, por ejemplo, un glicol de fórmula  $\text{HO}-\text{C}_m\text{H}_{2m}-\text{OH}$ . El equilibrio que se presenta se puede desplazar mediante eliminación del alcohol inferior a favor del acetal del alcohol de punto de ebullición más alto. Para la realización de la reacción es suficiente hervir durante algún tiempo el acetal inferior con un exceso del alcohol de punto de ebullición más alto  
15. bajo adición de un catalizador de efecto ácido, por ejemplo,  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , ácido p-toluenosulfónico,  $\text{FeCl}_3$  ó  $\text{BF}_3$ . Los alcoholes bi- ó polivalentes reaccionan con los acetales inferiores en forma especialmente llana, de manera que éste procedimiento es especialmente  
20. adecuado para la preparación de acetales cíclicos. También es posible reunir la preparación del acetal con los ortoformatos y la reacetalización en una sola operación. Bajo las condiciones de la reacetalización se puede presentar también un intercambio de los compuestos carbonilo; así se puede transformar un aldehído de fórmula Ia con acetondimetilcetal ó butanon-etilencetal en  
25.

375218

presencia de ácido p-toluenosulfónico en el correspondiente dimetil ó bien etilenacetal; la acetona ó bien butanona que se libera se retira del equilibrio.

- Los hemitioacetales (por ejemplo, aquellos de fórmula
5.  $Z-CHR^2-CHOA-SA$ ) ó bien tioacetales (por ejemplo, aquellos de fórmula  $Z-CHR^2-CH(SA)_2$ ) se obtienen por reacción de los aldehidos 1a con mercaptoalcanoles (por ejemplo, aquellos de fórmula  $HS-C_mH_{2m}-OH$ , preferentemente con 2-mercaptoetanol), mercaptanos (por ejemplo, aquellos de fórmula  $A-SH$ , preferentemente con mercap
- 10 captano metílico ó etílico, pero también con mercapto n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, n-amílico, n-hexílico, n-heptílico, n-octílico) ó ditioles (por ejemplo, aquellos de fórmula  $HS-C_mH_{2m}-SH$ , preferentemente con etan-1,2-ditiole, pero también con propan-1,2-ditiole, propan-1,3-ditiole,
15. butan-1,2-ditiole, butan-2,3-ditiole, butan-1,4-ditiole). En la presente invención están incluidos los mercaptoalcanoles, mercaptanos y ditioles en el concepto de los agentes acetalizantes.
- La condensación de los aldehidos con éstos productos se desarrolla
20. ya rápidamente a temperatura ambiente; por lo general entran en consideración para la reacción las temperaturas entre  $-70^\circ$  y  $+200^\circ$ . La reacción, especialmente con mercaptanos de bajo punto de ebullición, se puede efectuar en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo, en presencia de un hidrocarburo tal como benceno, tolueno ó xileno. Como catalizador se dá preferencia
25. al eterato de trifluoruro de boro con ó sin adición de ácido

375218

- acético. Además se pueden transformar los aldehidos de fórmula la mediante tratamiento con agentes acilantes, por ejemplo, anhídridos de ácidos, en los correspondientes acilatos (por ejemplo, aquellos de fórmula  $Z-CHR^2-CH-(OA)_2$ ). Así se puede trans-
5. formar, por ejemplo, el 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal, mediante tratamiento con anhídrido acético en presencia de acetato de sodio, en el diacetato de 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal. De los acilatos se puede eliminar, a temperatura más elevada y en presencia de catalizadores ácido, un mol de ácido
10. H-OAc bajo formación de los enolacilatos correspondientes (por ejemplo de fórmula  $Z-CR^2=CH-OAc$ ).

- Los aldehidos libres de fórmula la se pueden transformar además mediante reacción con soluciones de bisulfito metálico en compuestos de adición estables, frecuentemente cristalinos,
15. de fórmula  $Z-CHR^2-CHOH-SO_3M^1$ . Por lo general se procede disolviendo la sustancia en éter y tratándola con una solución acuosa concentrada de  $NaHSO_3$ . Algunas veces es conveniente emplear un alcohol, por ejemplo, metanol ó etanol como disolvente adicional ó agregarle hacia el final de la reacción para obtener un precipitado cuantitativo. La solución bisulfítica se puede preparar fresca mediante reunión de 1 mol de  $Na_2SO_3$  y 1 mol de ácido acético. Otra forma de ejecución consiste en reunir el aldehido y una solución acuosa de  $Na_2SO_3$ , introducir  $SO_2$  y neutralizar continuamente la lejía sódica que se libera. También la reacción de
20.  $SO_2$  sobre soluciones ó suspensiones acuosas de aldehido bajo adición constante de NaOH conduce a los compuestos bisulfíticos.



375218

Los compuestos bisulfíticos son en la mayoría de los casos de difícil solubilidad en solución de  $\text{NaHSO}_3$  en exceso; por lo tanto se pueden separar bien y por regla general limpiar mediante recristalización en etanol acuoso.

5. Un compuesto de fórmula 1 se puede transformar con un ácido, en forma usual, en la correspondiente sal de adición de ácido. Para ésta reacción entran aquellos ácidos en consideración que suministran sales fisiológicamente compatibles. Así se pueden emplear los ácidos orgánico e inorgánicos, tales como,
10. por ejemplo, los ácidos carboxílicos ó sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos ó heterocíclicos, mono ó polibásicos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, piválico, dietilacético, oxálico, malóico, succínico, pimélico, fumárico, maléico, láctico, tártrico, málico, los ácidos amino-
15. carboxílicos, el ácido sulfamínico, el ácido benzóico, el ácido salicílico, el ácido fenilpropiónico, el ácido cítrico, el ácido glucóico, el ácido ascórbico, el ácido nicotínico, el ácido isonicotínico, el ácido metan- ó etansulfónico, el ácido etan-
20. disulfónico el ácido  $\beta$ -hidroxietansulfónico, el ácido p-tolueno-sulfónico, los ácidos naftalinmono- y-di-sulfónicos, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, los hidrácidos halogenados, tales como el ácido clorhídrico ó bromhídrico ó los ácidos fosfóricos, tales como el ácido ortofosfórico.

25. A la inversa se pueden liberar los compuestos de fórmula 1 de sus sales de adición de ácido mediante tratamiento con bases fuertes, tales como hidróxido sódico ó potásico, carbonato sódico



375218

6 potásico.

En caso de que los compuestos de fórmula 1 contengan un centro asimétrico se presentan generalmente en forma racémica.

5. Tales racematos se pueden separar en sus antípodas ópticos según un gran número de métodos conocidos, tal y como se indican en la literatura.

10. Así se pueden precipitar algunas mezclas racémicas como eutécticos en lugar de en forma de cristales mixtos y separar de ésta manera rápidamente, pudiendo en éstos casos también ser posible un precipitado selectivo. El método de la separación química tiene sin embargo preferencia. Según éste se forman los diastereómeros de la mezcla racémica mediante reacción con un agente de separación ópticamente activo. Por ejemplo se puede formar la sal diastereómera de los aminofenil-alcanales de fórmula 1, en caso dado con ácidos ópticamente activos, tales como

15. el ácido D- y L-tártrico, el ácido dibenzoil-D- y -L-tártrico, el ácidodiacetil-D- y -L-tártrico, el ácido  $\beta$ -canfersulfónico, el ácido D- y L-mandélico, el ácido D- y L-málico ó el ácido D- y L-láctico. Además se pueden transformar los aldehidos con reactivos de aldehido ópticamente activo, por ejemplo, l-metilhidrazina,

20. hidrazida del ácido tartramídico ó butan-2,3-diol en mezclas de diastereómeros de los correspondientes derivados, por ejemplo, de las correspondientes hidrazonas ó acetales. La diferencia en la solubilidad de los diastereómeros obtenidos permite una cristalización selectiva de una de las formas y la regeneración de

25.

375218



- la mezcla de los aminoarilalcanales sustituidos cada vez ópticamente activos. También se pueden emplear para la separación de los diastereómeros métodos cromatográficos, por ejemplo, cromatográficos de gas. Los antípodas ópticos se pueden separar también bioquímicamente mediante la aplicación de reacciones enzimáticas selectivas. Así se pueden exponer los aminoarilalcanales racémicos a una oxidación asimétrica que, por oxidación, destruye una de las formas mientras la otra forma se mantiene invariable. El empleo de una hidrólisis es posible en un derivado de la mezcla racémica para la formación preferente de una de las formas de los aminoarilalcanales sustituidos. Así se pueden exponer los derivados funcionales de los aminoarilalcanales de fórmula I a los efectos de una hidrólisis que saponifica selectivamente un enantiomorfo y deja el otro invariable.
- 5.
- 10.
15. Además, también es posible obtener compuestos ópticamente activos según los métodos descritos en las secciones a) hasta l) empleando para ello productos de partida que ya son ópticamente activos.
20. Los compuestos de fórmula I y/ó, en caso dado, sus sales de adición de ácido de compatibilidad fisiológica, se pueden emplear en mezcla con los excipientes medicinales usuales en la medicina humana y veterinaria. Como sustancias excipiente entran aquellos productos orgánicos ó inorgánicos en consideración que son adecuados para la aplicación parenteral, enteral ó topical
25. y que no reaccionan con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatina,

375218



5. lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, vaselina, coles-  
terina. Para la aplicación parenteral sirven especialmente las  
soluciones, preferentemente las soluciones oleinosas ó acuosas,  
así como las suspensiones ó emulsiones. Para la aplicación en-  
teral son además adecuadas las tabletas ó grageas, para la apli-  
cación topical los ungüentos ó cremas, que en caso dado estarán  
esterilizados y/ó mezclados con adyuvantes, tales como agentes  
de conservación, estabilización ó humectación ó sales para in-  
fluenciar la presión osmótica ó con sustancias tampón.

10. Las sustancias de la presente invención se aplican pre-  
ferentemente en una dosificación de 1 hasta 2000 mg por unidad  
de dosis.

15. En los ejemplos siguientes se indican las temperaturas  
en grados centígrados. "Elaboración usual" significa: se agrega  
agua, la mezcla de reacción se ajusta, en caso dado mediante adi-  
ción de ácido clorhídrico ó lejía sódica, al valor pH indicado,  
se extrae con acetato de etilo, cloroformo ó éter, se seca sobre  
sulfato sódico, se filtra, el disolvente se separa por destila-  
ción y el residuo se destila ó cristaliza en el disolvente indi-  
cado. DMSO = dimetilsulfóxido, Diglyme = dietilenglicoldimetil-  
éter, THF = tetrahidrofurano. Los compuestos de adición de bisul-  
fito sódico indicado ("compuesto bisulfítico") funden bajo des-  
composición.



375218

Ejemplo 1

- 16,4 g de cloruro 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propionílico (P.eb. 156 - 160°/0,1 mm; obtenido por ebullición durante 1,5 horas del ácido con SOCl<sub>2</sub> en benceno) se hidrogenan con 6 g de catalizador de Pd-BaSO<sub>4</sub>, al 2 %, en 350 cc de tolueno hasta la recepción de la cantidad de hidrógeno calculada. Se evapora bajo presión reducida, el 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal en bruto obtenido se mezcla con solución de NaHSO<sub>3</sub>, se agita durante 5 horas, se aspira y se lava con agua, etanol y éter.
- 5.
10. Se obtiene el compuesto bisulfítico del ~~el~~ 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal, P.f. 185 - 190° (en etanol / agua).

En forma análoga se obtiene de

- cloruro 3-fluor-4-piperidino-fenilacetílico
- cloruro 3-cloro-4-piperidino-fenilacetílico
15. cloruro 3-bromo-4-piperidino-fenilacetílico
- cloruro 3-metil-4-piperidino-fenilacetílico
- cloruro 3-trifluormetil-4-piperidino-fenilacetílico
- cloruro 2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-propionílico
- cloruro 2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-propionílico
20. cloruro 2-(3-yodo-4-piperidino-fenil)-propionílico
- cloruro 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propionílico
- cloruro 2-(3-etil-4-piperidino-fenil)-propionílico
- cloruro 2-(3-trifluormetil-4-piperidino-fenil)-propionílico
- cloruro 2-(3-metilmercapto-4-piperidino-fenil)-propionílico



375218

- cloruro 2-(3-etilmercapto-4-piperidino-fenil)-propionílico
- cloruro (+)-2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propionílico
- cloruro (-)-2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propionílico
- cloruro (+)-2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-propionílico
- 5. cloruro (-)-2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-propionílico
- cloruro (+)-2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propionílico
- cloruro (-)-2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propionílico
- cloruro (+)-2-(3-etilmercapto-4-piperidino-fenil)-propionílico
- cloruro (-)-2-(3-etilmercapto-4-piperidino-fenil)-propionílico
- 10. cloruro 2-(3-fluor-4-pirrolidino-fenil)-propionílico
- cloruro 2-(3-cloro-4-pirrolidino-fenil)-propionílico
- cloruro 2-(3-bromo-4-pirrolidino-fenil)-propionílico
- cloruro 2-(3-metil-4-pirrolidino-fenil)-propionílico
- cloruro 2-(3-metilmercapto-4-pirrolidino-fenil)-propionílico
- 15. cloruro 2-(3-etilmercapto-4-pirrolidino-fenil)-propionílico
- cloruro 2-(3-cloro-4-homopiperidino-fenil)-propionílico
- cloruro 2-(3-bromo-4-homopiperidino-fenil)-propionílico
- cloruro 2-(3-etilmercapto-4-homopiperidino-fenil)-propionílico
- cloruro 2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-butirílico
- 20. cloruro 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-butirílico
- cloruro 2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-butirílico
- cloruro 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-butirílico
- cloruro 2-(3-etilmercapto-4-piperidino-fenil)-butirílico
- cloruro 4-piperidino-naftil-1-acetílico
- 25. cloruro 2-(4-piperidino-naftil-1)-propionílico
- cloruro 2-(4-pirrolidino-naftil-1)-propionílico

375218

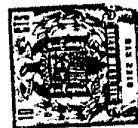


- cloruro 2-(4-homopiperidino-naftil-1)-propionílico  
cloruro 2-(3-cloro-4-piperidino-naftil-1)-propionílico  
cloruro 2-(3-metil-4-piperidino-naftil-1)-propionílico  
cloruro (+)-2-(4-piperidino-naftil-1)-propionílico  
5. cloruro (-)-2-(4-piperidino-naftil-1)-propionílico  
cloruro 2-(4-piperidino-naftil-1)-butirílico  
mediante hidrogenación según el método de Rosenmund los aldehí-  
dos indicados a continuación y mediante ulterior reacción con  
solución de  $\text{NaHSO}_3$  los correspondientes compuestos bisulfíticos:
10. acetaldehído de 3-fluor-4-piperidino-fenilo, P.eb.  $100-106^\circ$ /  
0,05 mm;  
acetaldehído de 3-cloro-4-piperidino-fenilo, P.eb.  $124-126^\circ$ /  
0,01 mm;  
acetaldehído de 3-bromo-4-piperidino-fenilo, P.eb.  $150-152^\circ$ /  
0,01 mm;  
15. acetaldehído de 3-metil-4-piperidino-fenilo, P.eb.  $100-105^\circ$ /  
0,1 mm;  
acetaldehído de 3-trifluormetilo-4-piperidino-fenilo, P.eb.  
 $115-118^\circ/0,03$  mm;  
20. 2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-propanal, P.eb.  $115-118^\circ/0,03$  mm  
compuesto bisulfítico P.f.  
 $190-192^\circ$ ;  
2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-propanal, P.eb.  $160-165^\circ/0,01$  mm;  
compuesto bisulfítico P.f.  $193-195^\circ$ ;  
25. 2-(3-yodo-4-piperidino-fenil)-propanal, compuesto bisulfítico  
P.f. a partir de  $190^\circ$



375218

- 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal, P.eb. 108-110<sup>o</sup>/0,01 mm;  
2-(3-etil-4-piperidino-fenil)-propanal, P.eb. 130-135<sup>o</sup>/0,01 mm;  
2-(3-trifluormetil-4-piperidino-fenil)-propanal, P.eb. 120-123<sup>o</sup>/  
0,05 mm;
5. 2-(3-metilmercapto-4-piperidino-fenil)-propanal, P.eb. 150-160<sup>o</sup>/  
0,01 mm;  
2-(3-etilmercapto-4-piperidino-fenil)-propanal, P.eb. 168-175<sup>o</sup>/  
0,01 mm;
- (+)-2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal  
10. (-)-2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal  
(+)-2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-propanal  
(-)-2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-propanal  
(+)-2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal  
(-)-2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal
15. (+)-2-(3-etilmercapto-4-piperidino-fenil)-propanal  
(-)-2-(3-etilmercapto-4-piperidino-fenil)-propanal  
2-(3-fluor-4-pirrolidino-fenil)-propanal, P.eb. 100-105<sup>o</sup>/0,02 mm;  
2-(3-cloro-4-pirrolidino-fenil)-propanal, P.eb. 120-126<sup>o</sup>/0,01 mm;  
2-(3-bromo-4-pirrolidino-fenil)-propanal, P.eb. 150-155<sup>o</sup>/0,04 mm;
20. 2-(3-metil-4-pirrolidino-fenil)-propanal, P.eb. 85-92<sup>o</sup>/0,01 mm;  
2-(3-metilmercapto-4-pirrolidino-fenil)-propanal, P.eb. 130-  
135<sup>o</sup>/0,02 mm;  
2-(3-etilmercapto-4-pirrolidino-fenil)-propanal, P.eb. 152-  
156<sup>o</sup>/0,01 mm;
25. 2-(3-cloro-4-homopiperidino-fenil)-propanal, P.eb. 150-158<sup>o</sup>/  
0,05 mm;



375218

- 2-(3-bromo-4-homopiperidino-fenil)-propanal, P.eb. 170-175°/  
0,02 mm;
- 2-(3-etilmercapto-4-homopiperidino-fenil)-propanal, P.eb. 185-  
195°/0,01 mm;
5. 2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-butanal, P.eb. 140°/0,01 mm;  
2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-butanal, P.eb. 125 - 129°/0,03 mm;  
2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-butanal, P.eb. 175-185°/0,01 mm;  
2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-butanal, P.eb. 127-133°/0,01 mm;  
2-(3-etilmercapto-4-piperidino-fenil)-butanal, P.eb. 185-190°/  
10. 0,02 mm;  
acetaldehido de 4-pirrolidino-naftilo-1, P.eb. 142-147°/0,01 mm;  
2-(4-piperidino-naftil-1)-propanal, P.f. 32°, P.eb. 160-165°/  
0,05 mm;  
2-(4-pirrolidino-naftil-1)-propanal, P.eb. 145-150°/0,1 mm;
15. 2-(4-homopiperidino-naftil-1)-propanal, P.eb. 172-176°/0,01 mm;  
2-(3-cloro-4-piperidino-naftil-1)-propanal, P.eb. 190-200°/  
0,01 mm;  
2-(3-metil-4-piperidino-naftil-1)-propanal, P.eb. 170-175°/  
0,01 mm;
20. (+)-2-(4-piperidino-naftil-1)-propanal  
(-)-2-(4-piperidino-naftil-1)-propanal  
2-(4-piperidino-naftil-1)-butanal, P.eb. 180-186°/0,02 mm;

Ejemplo 2



375218

a) A 1,1 g de  $\text{LiAlH}_4$  en 100 cc de THF absoluto se gotea lentamente, a temperatura ambiente, una solución de 9 g 2-(4-piperidino-naftil-1)-acrilato de etilo (obtenible por disociación de agua de 2-hidroxi-2-(4-piperidino-naftil-1)-propionato de etilo).

5. La mezcla de reacción se hierve entonces durante 18 horas. El  $\text{LiAlH}_4$  en exceso se destruye con acetato de etilo y la mezcla de reacción se mezcla con solución de NaOH al 20 %. Después de la elaboración usual se transforma el 2-(4-piperidino-naftil-1)-propanal (P.eb. 160-170°/0,01 mm), mediante agitación con solución acuosa de  $\text{NaHSO}_3$ , en el compuesto bisulfítico. P.f. 105 - 120° (en etanol).
- 10.

En forma análoga se obtiene de

- 2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-acrilato de etilo  
2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-acrilato de etilo  
15. 2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-acrilato de etilo  
2-(3-yodo-piperidino-fenil)-acrilato de etilo  
2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-acrilato de etilo  
2-(3-etil-4-piperidino-fenil)-acrilato de etilo  
2-(3-trifluormetilo-4-piperidino-fenil)-acrilato de etilo  
20. 2-(3-metilmercapto-4-piperidino-fenil)-acrilato de etilo  
2-(3-etilmercapto-4-piperidino-fenil)-acrilato de etilo  
2-(3-fluor-4-pirrolidino-fenil)-acrilato de etilo  
2-(3-cloro-4-pirrolidino-fenil)-acrilato de etilo  
2-(3-bromo-4-pirrolidino-fenil)-acrilato de etilo  
25. 2-(3-metil-4-pirrolidino-fenil)-acrilato de etilo

375218



- 2-(3-fluor-4-homopiperidino-fenil)-acrilato de etilo
- 2-(3-cloro-4-homopiperidino-fenil)-acrilato de etilo
- 2-(3-bromo-4-homopiperidino-fenil)-acrilato de etilo
- 2-(3-metil-4-homopiperidino-fenil)-acrilato de etilo
- 5. 2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-crotonato de etilo
- 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-crotonato de etilo
- 2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-crotonato de etilo
- 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-crotonato de etilo
- 2-(3-cloro-4-piperidino-naftil-1)-acrilato de etilo
- 10. 2-(3-metil-4-piperidino-naftil-1)-acrilato de etilo
- 2-(4-piperidino-naftil-1)-crotonato de etilo

mediante reducción con  $\text{LiAlH}_4$  los aldehidos correspondientes.

- En lugar de los ésteres de etilo se pueden emplear otros ésteres alquilo inferior de los ácidos en que se basan, por ejemplo,
- 15. los ésteres de metilo, de isopropilo ó de n-butilo.

- b) 5,4 g de 2-(4-piperidino-naftil-1)-propanal se hierven con 100 cc de benceno absoluto, 2,5 g de glicol etilénico y 0,2 g de ácido p-toluenosulfónico durante 6 horas con separación de agua. Después de enfriar se lava neutro la fase bencénica con
- 20. lejía sódica 1-N y agua, se seca y se evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice con benceno/éter de petróleo 9 : 1. Las primeras fracciones se evaporan y el residuo se destila. Se obtiene el etilenacetal de 2-(4-piperidino-naftil-1)-propanal, P.eb.  $180 - 185^{\circ}/0,01$  mm.

- 25. En forma análoga se obtiene de los aldehidos correspondientes mediante acetalización con etilenglicol:



375218

- el etilenacetal de 3-fluor-4-piperidino-fenilacetaldehido,  
P.eb. 110-112<sup>o</sup>/0,02 mm;
- etilenacetal de 3-cloro-4-piperidino-fenilacetaldehido, P.eb.  
120-125<sup>o</sup>/0,02 mm;
5. etilenacetal de 3-bromo-4-piperidino-fenilacetaldehido, P.eb.  
140-144<sup>o</sup>/0,05 mm;
- etilenacetal de 3-metil-4-piperidino-fenilacetaldehido, P.eb.  
122-125<sup>o</sup>/0,01 mm;
- etilenacetal de 3-trifluormetil-4-piperidino-fenilacetaldehido,  
10. P.eb. 151-153<sup>o</sup>/0,1 mm;
- etilenacetal de 2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-propanal, P.eb.  
124-130<sup>o</sup>/0,01 mm;
- etilenacetal de 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal, P.eb.  
137-139<sup>o</sup>/0,01 mm;
15. etilenacetal 2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-propanal, P.eb.  
155-160<sup>o</sup>/0,01 mm;
- etilenacetal de 2-(3-yodo-4-piperidino-fenil)-propanal, P.eb.  
189-195<sup>o</sup>/0,01 mm;
- etilenacetal de 2-(3-nitro-4-piperidino-fenil)-propanal, P.eb.  
20. 187-191<sup>o</sup>/0,01 mm;
- etilenacetal de 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal; P.eb.  
140<sup>o</sup>/ 0,05 mm;
- etilenacetal de 2-(3-etil-4-piperidino-fenil)-propanal, P.eb.  
156-160<sup>o</sup>/0,01 mm;
25. etilenacetal de 2-(3-trifluormetil-4-piperidino-fenil)-propanal,  
P.eb. 147-150<sup>o</sup>/0,03 mm;



375218

- etilenacetal de 2-(3-metilmercapto-4-piperidino-fenil)-propanal,  
P.eb. 163-166°/0,02 mm;
- etilenacetal de 2-(3-etilmercapto-4-piperidino-fenil)-propanal,  
P.eb. 178-182°/0,01 mm;
5. etilenacetal de 2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-butanal, P.eb.  
147-151°/0,05 mm;
- etilenacetal de 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-butanal, P.eb.  
155-160°/0,02 mm;
- etilenacetal de 2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-butanal, P.eb.  
170-175°/0,01 mm;
10. etilenacetal de 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-butanal, P.eb.  
156-157°/0,01 mm;
- etilenacetal de 4-piperidino-naftil-1-acetaldehido, P.eb.  
161-165°/0,01 mm;
15. etilenacetal de 2-(3-cloro-4-piperidino-naftil-1)-propanal,  
etilenacetal de 2-(3-metil-4-piperidino-naftil-1)-propanal,  
etilenacetal de 2-(4-piperidino-naftil-1)-butanal.
- c) 10 g de 2-(4-piperidino-naftil-1)-propanal se disuelven en  
una mezcla de 150 cc de benceno absoluto y 150 cc de metanol  
absoluto junto con 500 mg de ácido p-toluenosulfónico y bajo  
separación de una mezcla de agua/metanol/benceno se hierve con  
separador de agua durante 10 horas. La cantidad de benceno/me-  
tanol extraída al separador de agua se sustituye por una can-  
tidad igual de disolvente absoluto. Después de la elaboración  
usual (pH 10) se obtiene el dimetilacetal de 2-(4-piperidino-
- 25.



375218

naftil-1)-propanal, P.ob. 169-175<sup>o</sup>/0,01 mm.

En forma análoga se obtienen de los aldehidos correspondientes, mediante acetalización con metanol, el:

- dimetilacetal de 3-fluor-4-piperidino-fenilacetaldehido
- 5. dimetilacetal de 3-cloro-4-piperidino-fenilacetaldehido
- dimetilacetal de 3-bromo-4-piperidino-fenilacetaldehido
- dimetilacetal de 3-metil-4-piperidino-fenilacetaldehido
- dimetilacetal de 3-trifluormetilo-4-piperidino-fenilacetaldehido
- dimetilacetal de 2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-propanal
- 10. dimetilacetal de 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal
- dimetilacetal de 2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-propanal
- dimetilacetal de 2-(3-yodo-4-piperidino-fenil)-propanal
- dimetilacetal de 2-(3-nitro-4-piperidino-fenil)-propanal
- dimetilacetal de 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal
- 15. dimetilacetal de 2-(3-etil-4-piperidino-fenil)-propanal
- dimetilacetal de 2-(3-trifluormetil-4-piperidino-fenil)-propanal
- dimetilacetal de 2-(3-metilmercapto-4-piperidino-fenil)-propanal
- dimetilacetal de 2-(3-etilmercapto-4-piperidino-fenil)-propanal
- dimetilacetal de 2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-butanal
- 20. dimetilacetal de 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-butanal
- dimetilacetal de 2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-butanal
- dimetilacetal de 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-butanal
- dimetilacetal de 4-piperidino-naftil-1-acetaldehido
- dimetilacetal de 2-(3-cloro-4-piperidino-naftil-1)-propanal
- 25. dimetilacetal de 2-(3-metil-4-piperidino-naftil-1)-propanal
- dimetilacetal de 2-(4-piperidino-naftil-1)-butanal.



375218

- d) 15,5 g de dimetilacetal de 2-(4-piperidino-naftil-1)-propanal se hierven bajo reflujo junto con 6,2 g de etilenglicol y 1 g de ácido p-toluenosulfónico en 150 cc de tolueno absoluto. Durante éste tiempo se separa por destilación una parte del tolueno junto con el metanol que se forma durante la reacetilización; la cantidad de tolueno separada por destilación se sustituye por tolueno absoluto. Tan pronto como el tolueno separado por destilación no contenga ya ningún metanol más, se elabora la mezcla de reacción en la forma usual. Se obtiene así el etilenacetal de 2-(4-piperidino-naftil-1)-propanal del P.eb. 180 - 185°/0,01 mm.
- 5.
- e) 10,5 g de 2-(4-piperidino-naftil-1)-propanal se hierven durante 8 horas en 200 cc de acetoadimetilcetal con 2 g de ácido p-toluenosulfónico, separandose la acetona que se libera, a través de una columna, de la mezcla de reacción. Después de la elaboración usual y destilación fraccionada se obtiene el dimetilacetal de 2-(4-piperidino-naftil-1)-propanal del P.eb. 169 - 175°/0,01 mm.
- 10.
- 15.

Ejemplo 3

- a) A una solución de 27,3 g de cloruro 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propiónico en 100 cc de diglima absoluta se gotean a -70 hasta -80°, bajo agitación e introducción de nitrógeno seco, en el plazo de 1 hora, una solución de 25,5 g de tri-terc.-butoxi-hidruro de litioaluminio en 150 cc de diglima absoluta. Se deja subir la temperatura de la mezcla de reacción en el plazo de 1
- 20.

375218



hora a temperatura ambiente. La solución de reacción se vierte sobre hielo y se elabora en la forma usual. Se obtiene el 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal del P.eb. 135-140<sup>o</sup>/0,05 mm.

En forma análoga se obtiene de los cloruros de ácido

5. indicados en el ejemplo 1 los aldehidos allí descritos y de ellos con NaHSO<sub>3</sub>, los correspondientes compuestos bisulfíticos, por ejemplo:

Producto de adición de bisulfito sódico de acetaldehido de 3-fluor-4-piperidino-fenilo

10. Producto de adición de bisulfito sódico de acetaldehido de 3-cloro-4-piperidino-fenilo, P.f. 185<sup>o</sup>;

Producto de adición de bisulfito sódico de 2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-propanal, P.f. 190-192<sup>o</sup>;

15. Producto de adición de bisulfito sódico de 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal, P.f. 185-190<sup>o</sup>;

Producto de adición de bisulfito sódico de 2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-propanal, P.f. 193-195<sup>o</sup>;

Producto de adición de bisulfito sódico de 2-(3-yodo-4-piperidino-fenil)-propanal, P.f. a partir de 190<sup>o</sup>;

20. Producto de adición de bisulfito sódico de 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal, P.f. 172-175<sup>o</sup>;

Producto de adición de bisulfito sódico de 2-(3-etil-4-piperidino-fenil)-propanal

25. Producto de adición de bisulfito sódico de 2-(3-metilmercapto-4-piperidino-fenil)-propanal,

Producto de adición de bisulfito sódico de 2-(3-etilmercapto-

375218



- 4-piperidino-fenil)-propanal  
Producto de adición de bisulfito sódico de (+)-2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal  
Producto de adición de bisulfito sódico de (-)-2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal
5. Producto de adición de bisulfito sódico de 2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-butanal  
Producto de adición de bisulfito sódico de 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-butanal, P.f. 170-171<sup>o</sup>;
10. Producto de adición de bisulfito sódico de 2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-butanal  
Producto de adición de bisulfito sódico de 2-(4-piperidino-1)-acetaldehído  
Producto de adición de bisulfito sódico de 2-(4-piperidino-naftil-1)-propanal, P.f. 105-120<sup>o</sup>;
15. Producto de adición de bisulfito sódico de 2-(3-metil-4-piperidino-naftil-1)-propanal  
Producto de adición de bisulfito sódico de 2-(3-cloro-4-piperidino-naftil-1)-propanal.
20. b) 8,5 g de producto de adición de bisulfito sódico del 2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-propanal se suspenden en 150 cc de ácido clo rhídrico 1,0-N y se calienta en el baño María durante 30 minutos. Después de la elaboración usual (pH 5,5) se obtiene el 2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-propanal del P.eb. 115-118<sup>o</sup>/
25. 0,03 mm.

En forma análoga se pueden transformar los restantes



375218

productos de adición de bisulfito sódico arriba mencionado en los aldehidos libres.

5. c) 6,2 g de 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal se calientan en el baño María durante 1,5 horas en 20 cc de etanol junto con 1,75 g de hidrocioruro de hidroxilamina y 2,1 g de acetato sódico anhidro. Después de retirar el alcohol y elaboración usual se obtiene la oxima de 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal del P.f. 57-59° (éter de petróleo).

10. En forma análoga se obtiene de los aldehidos correspondientes:

- la 2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-acetaloxima
- la 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-acetaloxima
- la 2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-propanal-oxima
- la 2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-propanal-oxima
- 15. la 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal-oxima, P.eb. 165-170°/0,05 mm
- la 2-(4-piperidino-naftil-1)-propanal-oxima.

Ejemplo 4

20. a) A una solución de 7,3 g de hidruro de diisobutilaluminio en 150 cc de hexano absoluto se gotean a -70°, en el plazo de 1 hora, 17 g de 2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-propionato de propilo. Después se agita la mezcla de reacción aún durante 1 hora a -70° y después se descompone mediante adición de solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl. La fase hexano se separa y la fase acuosa se ex-



375218

- trae con éter. La solución éter/hexano se seca y se evapora. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con benceno/hexano (9:1) y de la fracción principal se obtiene el 2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-propanal. P.eb. 160-165°/0,01 mm.
5. b) 14,5 g de 2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-propanal se agitan durante 30 minutos en 100 cc de ácido sulfuroso acuoso al 5 %. Después se neutraliza la solución mediante adición de 120 cc de solución 1-N de NaOH y el compuesto bisulfito formado se precipita mediante adición de poco etanol. Se deja cristalizar
10. durante la noche y se obtiene el compuesto de bisulfito del 2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-propanal del P.f. 193-195°.

Ejemplo 5

- A una solución de 14 g de N-[ $\alpha$ -(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propionil]-aziridina (obtenida por reacción de cloruro del
15. ácido 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propiónico con etilenimina) en 400 cc de éter absoluto se gotean, a 0°, durante 20 minutos, 30 cc de una solución etérica 1,1 molar de  $\text{LiAlH}_4$ . La mezcla de reacción se agita durante 1,5 horas a 0° y después se hidroliza mediante adición de ácido sulfúrico diluido.
20. Después de la elaboración usual (pH 5,5) se obtiene el 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal; P.eb. 135-140°/0,05 mm.

Ejemplo 6



375218

5. A una solución de 7,5 g de hidruro de diisobutilaluminio en 150 cc de éter absoluto, se gotean en el plazo de 30 minutos, bajo  $N_2$ , a temperatura ambiente, 11,3 g de 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propionitrilo en 150 cc de éter absoluto. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y después se descompone con solución acuosa de cloruro amónico. Después de la elaboración usual se obtiene como fracción principal el 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal del P.eb. 135-140°/0,05 mm.

10. Ejemplo 7

15. 11,4 g de etilenacetal de 2-(3-cloro-4-amino-fenil)-propanal (obtenido por transposición catalizadora de ácido de 2-(3-cloro-4-nitro-fenil)-propan-1,2-diol. Transformación del 2-(3-cloro-4-nitro-fenil)-propanal obtenido en el etilenacetal e hidrogenación catalítica bajo condiciones neutras) se disuelven en 200 cc de acetato de etilo, se mezcla con 5 g de dialdehído glutárico recién destilado y a 50° se hidrogena en  $PtO_2$ . Terminada la recepción de hidrógeno y elaboración usual se obtiene el etilenacetal de 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal del P.eb. 20. 137-139°/0,01 mm.

Ejemplo 8

9 g de etilenacetal de 2-(3-metil-4-(4-oxo-piperidino)-fenil)-



375218

- propanal (obtenible por reacción de etilenacetal de 2-(3-metil-4-amino-fenil)-propanal con 2 moles de acrilato de etilo, condensación de éster intramuscular, saponificación y descarboxilización) se disuelven en 30 cc de n-butanol y se agrega 1 g de
5. hidrazina anhidro. La mezcla de reacción se calienta durante 30 minutos en el baño María. Después se separa por destilación el n-butanol, el residuo se mezcla con 100 cc de tolueno y 4 g de terc.-butilato potásico y se hierve hasta que haya terminado el desarrollo de gas. Después de la elaboración usual (pH 5,5)
10. se obtiene el etilenacetal de 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal del P.eb.  $140^{\circ}/0,05$  mm.

Ejemplo 9

- 12,5 g de etilenacetal de 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-acroleína (obtenible por oxidación de 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-
15. 2-propen-1-ol al aldehído y acetalización) se hidrogenan en 100 cc de etanol absoluto con 4 g de Pd-C al 5 % hasta que pare la recepción de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración. Después de la elaboración usual se obtiene el etilenacetal de 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal del P.eb.  $140^{\circ}/$
20. 0,05 mm.

Ejemplo 10



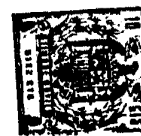
375218

14,1 g de etilenacetal de 2-(3-metil-4-(2-oxo-piperidino)-fenil)-propanal (obtenible por reacción de 2-(4-amino-3-metil-fenil)-propanol con cloruro del ácido 4-bromoaléxico y oxidación y acetalización del 2-(3-metil-4-(2-oxo-piperidino)-fenil)-propanol) obtenido) se disuelven en 100 cc de THF absoluto y se gotea a una suspensión de 2,5 g de  $\text{LiAlH}_4$  en 80 cc de THF absoluto. La mezcla de reacción se hierve durante 12 horas.

Se agregan 10 cc de solución NaOH al 20 % y, después de la usual elaboración se obtiene el etilenacetal de 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal del P.eb.  $140^\circ/0,05$  mm.

Ejemplo 11

14,5 g de ácido 4-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-2-penténico (obtenible por reacción de 3-cloro-4-piperidino-acetofenona con acrilnitrilo en presencia de trifenilfosfina y ulterior saponificación del nitrilo del ácido 4-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-2-penténico obtenido) se disuelven en 150 cc de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  absoluto. A  $-70^\circ$  se introduce una mezcla de ozono/oxígeno al 3 % hasta que una solución de bromo diluida de la solución de reacción ya no se decolore. La mezcla de reacción se evapora cuidadosamente y el residuo se agita en 100 cc de ácido acético con 5 g de polvo de cinc durante 4 horas y a temperatura ambiente. Los componentes inorgánicos sólidos se separan por filtración. Después de la elaboración usual se obtiene el 2-(3-cloro-4-pi-



375218

peridino-fenil)-propanal del P.eb. 135-140°/0,05 mm.

Ejemplo 12

- Una solución de 23 g de 3-metil-4-piperidino-estireno (obtenible por reducción de 3-metil-4-piperidino-acetofenona con
5.  $\text{NaBH}_4$  y deshidrogenación del 1-(3-metil-4-piperidino-fenil)-etanol obtenido con ácido polifosfórico) y 15 g de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  en 250 cc de éter se agita con una mezcla de monóxido de carbono e hidrógeno (1:1) a 140 atmósferas y 120° durante 8 horas en el autoclave. Después de enfriar y retirar el disolvente, así como
10. el catalizador, se destila el residuo fraccionadamente. Se obtiene el 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal, P.eb. 108-110°/0,01 mm.

Ejemplo 13

- 12 g de 2-(3-nitro-4-piperidino-fenil)-propanol se dejan reposar
15. en 100 cc de DMSO y 100 cc de benceno junto con 12,4 g de dicitclohexilcarbodiimida, 3,2 g de piridina y 1,54 cc de ácido trifluoracético durante 4 horas a temperatura ambiente. Se diluye con benceno, la dicitclohexilúrea precipitada se separa por filtración, el filtrado se lava varias veces con agua y
20. se evapora. El 2-(3-nitro-4-piperidino-fenil)-propanal en bruto que queda como residuo se agita con solución acuosa de  $\text{NaHSO}_3$  y se deja reposar durante 24 horas a 0°. El compuesto bisulfi-



375218

tico precipitado del 2-(3-nitro-4-piperidino-fenil)-propanal se aspira y se lava con poco etanol, agua y éter.

En forma análoga se obtiene de

- 2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-etanol
- 5. 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-etanol
- 2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-etanol
- 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-etanol
- 2-(3-trifluormetil-4-piperidino-fenil)-etanol
- 2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-propanol
- 10. 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanol
- 2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-propanol
- 2-(3-yodo-4-piperidino-fenil)-propanol
- 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanol
- 2-(3-etil-4-piperidino-fenil)-propanol
- 15. 2-(3-trifluormetil-4-piperidino-fenil)-propanol
- 2-(3-metilmercapto-4-piperidino-fenil)-propanol
- 2-(3-etilmercapto-4-piperidino-fenil)-propanol
- (+)-2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-propanol
- (-)-2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-propanol
- 20. (+)-2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-propanol
- (-)-2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-propanol
- (+)-2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanol
- (-)-2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanol
- (+)-2-(3-etilmercapto-4-piperidino-fenil)-propanol
- 25. (-)-2-(3-etilmercapto-4-piperidino-fenil)-propanol
- 2-(3-cloro-4-pirrolidino-fenil)-propanol



375218

- 2-(3-bromo-4-pirrolidino-fenil)-propanol  
2-(3-metil-4-pirrolidino-fenil)-propanol  
2-(3-metilmercapto-4-pirrolidino-fenil)-propanol  
2-(3-etilmercapto-4-pirrolidino-fenil)-propanol  
5. 2-(3-cloro-4-homopiperidino-fenil)-propanol  
2-(3-bromo-4-homopiperidino-fenil)-propanol  
2-(3-etilmercapto-4-homopiperidino-fenil)-propanol  
2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-butanol  
2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-butanol  
10. 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-butanol  
2-(3-etilmercapto-4-piperidino-fenil)-butanol  
2-(4-piperidino-naftil-1)-etanol  
2-(4-piperidino-naftil-1)-propanol  
2-(4-pirrolidino-naftil-1)-propanol  
15. 2-(4-homopiperidino-naftil-1)-propanol  
2-(3-metil-4-piperidino-naftil-1)-propanol  
2-(3-cloro-4-piperidino-naftil-1)-propanol  
(+)-2-(4-piperidino-naftil-1)-propanol  
(-)-2-(4-piperidino-naftil-1)-propanol  
20. por oxidación con dicitclohexilcarbodiimida/DMSO los correspondientes aldehidos.

Ejemplo 14

2,3 g de 2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-propanol se agitan en



375218

150 cc de acetonitrilo junto con 10 g de dióxido de manganeso activo durante 30 horas a temperatura ambiente. Después se separa del catalizador y se obtiene, después de la elaboración usual, el 2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-propanal del P.eb.

5. 115-118<sup>o</sup>/0,03 mm.

Ejemplo 15

20,7 g de 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanol se disuelven en 200 cc de CCl<sub>4</sub> absoluto. En ésta solución se gotea bajo exclusión de humedad a 0<sup>o</sup> lentamente una solución de 9,1 g de CrO<sub>3</sub>, 13,5 g de terc.-butanol y 15,1 g de CH<sub>3</sub>COOH en 150 cc de CCl<sub>4</sub> absoluto. La mezcla de reacción se deja reposar, después de gotear la solución de terc.-butilcromato durante 24 horas a temperatura ambiente. Después se gotea una solución saturada de NaHSO<sub>3</sub> y se obtiene el compuesto bisulfítico del 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal del P.f. 172-175<sup>o</sup>.

10.

15.

Ejemplo 16

a) Se disuelven 2,5 g de sodio, en 75 cc de etanol absoluto y bajo agitación y en atmósfera de nitrógeno se gotean lentamente, a 20-25<sup>o</sup>, 32,4 g de 2,3-epoxi-3-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-butirato de etilo (P.eb. 185-193<sup>o</sup>/0,01 mm; obtenible por reacción de 3-nitro-4-cloro-acetofenona con piperidina a la 3-nitro-

20.

375218



- 4-piperidino-acetofenona (P.f. 92<sup>o</sup>), reducción a la 3-amino-4-piperidino-acetofenona (P.f. 134-136<sup>o</sup>) reacción según Sandmeyer en presencia de CuCl a la 3-cloro-4-piperidino-acetofenona (P.eb. 158-160<sup>o</sup>/0,2 mm) y reacción con cloroformiato de etilo
5. en terc.-butanol en presencia de terc.-butilato potásico a 10-15<sup>o</sup>). La mezcla de reacción se enfría en el baño de hielo. Se gotean 2 cc de H<sub>2</sub>O, se deja reposar durante la noche, se separa por filtración, se lava con éter, se disuelve después en 60 cc de agua y 10 cc de HCl concentrado y se calienta cuidadosamente en el baño de vapor hasta que haya terminado el desarrollo de CO<sub>2</sub>. Después de la elaboración usual se obtiene el 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal, P.eb. 135-140<sup>o</sup>/0,01 mm.

En forma análoga se obtienen los correspondientes aldehidos de

15. 2,3-epoxi-3-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-propionato de etilo  
2,3-epoxi-3-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propionato de etilo  
2,3-epoxi-3-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-propionato de etilo  
2,3-epoxi-3-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propionato de etilo  
2,3-epoxi-3-(3-trifluormetil-4-piperidino-fenil)-propionato de etilo
20. 2,3-epoxi-3-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-butirato de etilo  
2,3-epoxi-3-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-butirato de etilo  
2,3-epoxi-3-(3-yodo-4-piperidino-fenil)-butirato de etilo  
2,3-epoxi-3-(3-metil-4-piperidino-fenil)-butirato de etilo
25. 2,3-epoxi-3-(3-etil-4-piperidino-fenil)-butirato de etilo  
2,3-epoxi-3-(3-trifluormetil-4-piperidino-fenil)-butirato de etilo



375218

- 2,3-epoxi-3-(3-metilmercapto-4-piperidino-fenil)-butirato de etilo
- 2,3-epoxi-3-(3-etilmercapto-4-piperidino-fenil)-butirato de etilo
5. 2,3-epoxi-3-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-valerianato de etilo
- 2,3-epoxi-3-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-valerianato de etilo
- 2,3-epoxi-3-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-valerianato de etilo
- 2,3-epoxi-3-(3-metil-4-piperidino-fenil)-valerianato de etilo
- 2,3-epoxi-3-(4-piperidino-naftil-1)-propionato de etilo
10. 2,3-epoxi-3-(4-piperidino-naftil-1)-butirato de etilo
- 2,3-epoxi-3-(3-cloro-4-piperidino-naftil-1)-butirato de etilo
- 2,3-epoxi-3-(3-metil-4-piperidino-naftil-1)-butirato de etilo
- 2,3-epoxi-3-(4-piperidino-naftil-1)-valerianato de etilo.
- b) 12,5 g de 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal se hier-
15. ven en 150 cc de benceno absoluto junto con 7 g de 1,2-etanditiol y 1 g de ácido p-toluenosulfónico durante 12 horas en el separador de agua. Después de enfriar se obtiene, después de la elaboración usual, el etilen-tioacetal de 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal del P.eb. 150-154<sup>o</sup>/0,03 mm.
20. En forma análoga se obtiene de los aldehidos correspondientes, mediante reacción con 1,2-etanditiol, 1,3-propanditiol, metilmercaptano ó bien etilmercaptano:
- el etilentioacetal de 3-fluor-4-piperidino-fenilacetaldehido
- el etilentioacetal de 3-cloro-4-piperidino-fenilacetaldehido
25. el etilentioacetal de 3-bromo-4-piperidino-fenilacetaldehido
- el etilentioacetal de 3-metil-4-piperidino-fenilacetaldehido



375218

- el etilenticetalo de 3-trifluormetil-4-piperidino-fenilacetaldido
- el etilenticetalo de 2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-propanal
- el 1,3-propilenticetalo de 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal
5. el dimetilmercaptal de 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal
- el dietilmercaptal de 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal
- el etilenticetalo de 2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-propanal
- el etilenticetalo de 2-(3-yodo-4-piperidino-fenil)-propanal
10. el etilenticetalo de 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal
- el etilenticetalo de 2-(3-etil-4-piperidino-fenil)-propanal
- el etilenticetalo de 2-(3-trifluormetil-4-piperidino-fenil)-propanal
- el etilenticetalo de 2-(3-metilmercapto-4-piperidino-fenil)-propanal
15. el etilenticetalo de 2-(3-etilmercapto-4-piperidino-fenil)-propanal
- el etilenticetalo de 2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-butanal
- el etilenticetalo de 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-butanal
20. el etilenticetalo de 2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-butanal
- el etilenticetalo de 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-butanal
- el etilenticetalo de 4-piperidino-naftil-1-acetaldehido
- el etilenticetalo de 2-(4-piperidino-naftil-1)-propanal
- el etilenticetalo de 2-(3-cloro-4-piperidino-naftil-1)-propanal
25. el etilenticetalo de 2-(3-metil-4-piperidino-naftil-1)-propanal
- el etilenticetalo de 2-(4-piperidino-naftil-1)-butanal.



375218

Ejemplo 17

- 1,5 g de ácido 2-oxo-3-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-butírico, (obtenible por oxidación de 2-oxo-3-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-butano con  $\text{KMnO}_4$ ) se calientan en 5 cc de anilina a  $140^\circ$  hasta que haya terminado la disociación de  $\text{CO}_2$ . Después de enfriar se mezcla la mezcla de reacción con 15 cc de agua, se ajusta con ácido clorhídrico a un pH de 3,5, para la disociación del anil formado intermediariamente se calienta durante 10 minutos en el baño María y después se extrae con éter. La elaboración usual suministra el 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal, P.eb.  $135-140^\circ/0,05$  mm.
- 5.
- 10.

Ejemplo 18

- a) 9,5 g de óxido 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-2-metil-etilénico (P.f.  $202-204^\circ$ ; obtenible por reacción de 3-metil-4-piperidino-acetofenona con yoduro metilmagnésio, deshidratación del 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanol-(2) con ácido polifosfórico al 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propeno y tratamiento con ácido m-cloro-perbenzóico) se calientan en 25 cc de THF y 50 cc de solución acuosa saturada de  $\text{NaHSO}_3$  cuidadosamente en el baño de vapor.
- 15.
- 20.

La solución de reacción se agita durante 1 hora, calentandola frecuentemente en el baño de vapor. Se agrega agua, se filtra y se obtiene el compuesto bisulfítico del 2-(3-metil-4-

375218



piperidino-fenil)-propanal, P.f. 172-175°.

- b) 10 g de óxido 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-2-metil-etilénico se calientan en 50 cc de THF y 150 cc de ácido clorhídrico al 10 % durante 1 hora a 50°. Después de la elaboración usual
5. (pH 5,0) se obtiene el 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal P.eb. 108-110°/0,01 mm.

Ejemplo 19

- a) 9 g de 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propan-1,2-diol (obtenible por reducción de 2-hidroxi-2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propionato de etilo con  $\text{LiAlH}_4$ ) y 1 g de ácido p-toluenosulfónico, se hierve en 100 cc de tolueno absoluto durante 1 hora con separación de agua. La solución de reacción se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico y después con agua, se seca y se evapora. El residuo se destila. Se obtiene el 2-(3-metil-4-
10. piperidino-fenil)-propanal, P.eb. 108-110°/0,01 mm.
- 15.

En lugar del ácido p-toluenosulfónico se puede emplear también ácido bencenosulfónico, ácido sulfúrico ó ácido fosfórico.

- En forma análoga se obtienen, por transposición de
20. 1-(3-fluoro-4-piperidino-fenil)-etan-1,2-diol  
1-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-etan-1,2-diol  
1-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-etan-1,2-diol  
1-(3-metil-4-piperidino-fenil)-etan-1,2-diol  
1-(3-trifluormetil-4-piperidino-fenil)-etan-1,2-diol

375218



- 2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-propan-1,2-diol  
2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propan-1,2-diol  
2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-propan-1,2-diol  
2-(3-yodo-4-piperidino-fenil)-propan-1,2-diol  
5. 2-(3-etil-4-piperidino-fenil)-propan-1,2-diol  
2-(3-trifluormetil-4-piperidino-fenil)-propan-1,2-diol  
2-(3-metilmercapto-4-piperidino-fenil)-propan-1,2-diol  
2-(3-etilmercapto-4-piperidino-fenil)-propan-1,2-diol  
2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-butan-1,2-diol  
10. 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-butan-1,2-diol  
2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-butan-1,2-diol  
2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-butan-1,2-diol  
1-(4-piperidino-naftil-1)-etan-1,2-diol  
2-(4-piperidino-naftil-1)-propan-1,2-diol  
15. 2-(3-cloro-4-piperidino-naftil-1)-propan-1,2-diol  
2-(3-metil-4-piperidino-naftil-1)-propan-1,2-diol  
2-(4-piperidino-naftil-1)-butan-1,2-diol  
en presencia de ácidos fuertes los aldehidos correspondientes.  
b) A una solución de 0,4 g de hidrocloreuro de semicarbácida,  
20. 0,6 g de acetato sódico anhidro y 4 cc de agua se agregan 0,4 g  
de 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal. Se agrega tanto etanol hasta que se forme una solución clara, se calienta durante 30 minutos en el baño María, se enfría, se filtra y se obtiene la semicarbazona del 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal del  
25. P.f. 170-171<sup>o</sup> (acetato de etilo).

En forma análoga se obtiene de los correspondientes



375218

aldehidos:

la semicarbazona de 2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-acetaldehido

la semicarbazona de 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-acetaldehido

la semicarbazona de 2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-propanal

5. la semicarbazona de 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal

la semicarbazona de 2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-propanal

la semicarbazona de 2-(4-piperidino-naftil-1)-propanal

c) A una solución caliente de 0,8 g de hidrazina 2,4-dinitro-fenólica en 4 cc de  $H_2SO_4$ , 6 cc de  $H_2O$  y 20 cc de etanol se

10. agrega una solución de 1 g de 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal en 40 cc de etanol. Se deja reposar durante 1 hora

a temperatura ambiente y después de la elaboración usual

se obtiene la 2,4-dinitrofenilhidrazona de 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal, P.f. 135-136° (acetato de etilo/éter

15. de petróleo).

d) 6,5 g de 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal se calientan

con 15 cc de anhídrido acético y 1 g de acetato sódico anhidro

durante 1 hora en el baño María y después se deja reposar du-

rante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción

20. se mezcla con benceno, se lava dos veces con agua y se seca.

Para retirar el anhídrido acético en exceso se evapora el resi-  
duo dos veces con 50 cc de benceno absoluto bajo presión reduci-

da. Del residuo se obtiene, por destilación fraccionada, el

diacetato de 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal del

25. P.cb. 130-135°/0,01 mm.



375218

En forma análoga se obtienen, por acilización de los correspondientes aldehidos, el:

- diacetato de 3-fluor-4-piperidino-fenilacetaldehido
- diacetato de 3-cloro-4-piperidino-fenilacetaldehido
- 5. diacetato de 3-bromo-4-piperidino-fenilacetaldehido
- diacetato de 3-metil-4-piperidino-fenilacetaldehido
- diacetato de 3-trifluormetil-4-piperidino-fenilacetaldehido
- diacetato de 2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-propanal
- diacetato de 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal
- 10. dipropionato de 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal
- dibutirato de 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal
- diacetato de 2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-propanal
- diacetato de 2-(3-yodo-4-piperidino-fenil)-propanal
- diacetato de 2-(3-etil-4-piperidino-fenil)-propanal
- 15. diacetato de 2-(3-trifluormetil-4-piperidino-fenil)-propanal
- diacetato de 2-(3-metilmercapto-4-piperidino-fenil)-propanal
- diacetato de 2-(3-etilmercapto-4-piperidino-fenil)-propanal
- diacetato de 2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-butanal .
- diacetato de 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-butanal
- 20. diacetato de 2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-butanal
- diacetato de 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-butanal
- diacetato de 4-piperidino-naftil-1-acetaldehido
- diacetato de 2-(4-piperidino-naftil-1)-propanal
- diacetato de 2-(3-cloro-4-piperidino-naftil-1)-propanal
- 25. diacetato de 2-(3-metil-4-piperidino-naftil-1)-propanal
- diacetato de 2-(4-piperidino-naftil-1)-butanal.

375218



Ejemplo 20

- 15 g de 2-(4-piperidino-naftil-1)-propan-1,2-diol (obtenible por reducción de 2-hidroxi-2-(4-piperidino-naftil-1)-propionato de etilo con  $\text{LiAlH}_4$ ) se disuelven en 100 cc de ácido fórmico y se
5. agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después se separa por destilación el ácido fórmico y el residuo se agita con 150 cc de agua y 15 cc de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la elaboración usual (pH 7) se
10. limpia cromatográficamente el producto en bruto a través de una columna de gel de sílice con benceno: éter de petróleo (P.eh. 50-70°) 9:1. Las primeras fracciones se evaporan y el 2-(4-piperidino-naftil-1)-propanal obtenido se transforma en el compuesto bisulfítico. P.f. 105-120°.

Ejemplo 21

15. 9,5 g de 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-butan-1,2-diol se calientan en 70 cc de THF y 30 cc de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  al 25 % durante 50 minutos a 80°. Después de la elaboración usual (pH 5,5) se obtiene el 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-butanal del P.eh. 125-129°/0,03 mm.

20. Ejemplo 22



375218

- a) 10 g de 1-etoxi-2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal-(2)  
(obtenible por reacción de 3-metil-4-piperidino-acetofenona con  
cloruro etoximetílico de magnesio en THF y ulterior hidrólisis)  
se hierven durante 1 hora con 150 cc de ácido fórmico. Después  
5. de enfriar se mezcla la solución de reacción con 100 cc de ácido  
sulfúrico al 15 % y se agita durante 3 horas a 50°. Después de  
la elaboración usual se obtiene el 2-(3-metil-piperidino-fenil)-  
propanal del P.eb. 108-110°/0,01 mm.

En forma análoga se obtiene, tratando con ácido, *sde*

10. 2-etoxi-1-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-etanol  
2-etoxi-1-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-etanol  
2-etoxi-1-(4-piperidino-naftil-1)-etanol  
1-etoxi-2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-propanol-(2)  
1-etoxi-2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanol-(2)  
15 1-etoxi-2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-propanol-(2)  
1-etoxi-2-(3-yodo-4-piperidino-fenil)-propanol-(2)  
1-etoxi-2-(3-nitro-4-piperidino-fenil)-propanol-(2)  
1-etoxi-2-(3-etil-4-piperidino-fenil)-propanol-(2)  
1-etoxi-2-(3-trifluormetilo-4-piperidino-fenil)-propanol-(2)  
20. 1-etoxi-2-(3-metilmercapto-4-piperidino-fenil)-propanol-(2)  
1-etoxi-2-(3-etilmercapto-4-piperidino-fenil)-propanol-(2)  
  
1-etoxi-2-(4-piperidino-naftil-1)-propanol-(2)

los aldehidos correspondientes.

- En lugar de los compuestos etoxi se pueden emplear tam-  
25. bién otros éteres alquílicos, tales como los metiléteres, co-

375218



mo productos de partida, por ejemplo, el 1-metoxi-2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanol-(2).

- b) 13,8 g de 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal se calientan junto con 12 g de ortoformiato de trietilo, 0,5 g de nitrato amínico y 5 cc de etanol absoluto durante 20 minutos hasta hervir. Después de enfriar se filtra, se diluye con éter y la solución etérica se lava con solución acuosa diluida de amoniaco. Se seca la solución etérica, se evapora y se obtiene el dietilacetal de 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal del P.eb.
- 5.
10. 128-130<sup>o</sup>/0,01 mm.

En forma análoga se obtienen los aldehidos correspondientes, mediante reacción con ortoformiato de trietilo:

- el dietilacetal de 3-fluor-4-piperidino-fenil-acetaldehido  
dietilacetal de 3-cloro-4-piperidino-fenil-acetaldehido  
15. dietilacetal de 3-bromo-4-piperidino-fenil-acetaldehido  
dietilacetal de 3-metil-4-piperidino-fenil-acetaldehido  
dietilacetal de 3-trifluormetil-4-piperidino-fenil-acetaldehido  
dietilacetal de 2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-propanal  
dietilacetal de 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal  
20. dietilacetal de 2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-propanal  
dietilacetal de 2-(3-yodo-4-piperidino-fenil)-propanal  
dietilacetal de 2-(3-nitro-4-piperidino-fenil)-propanal  
dietilacetal de 2-(3-etil-4-piperidino-fenil)-propanal  
dietilacetal de 2-(3-trifluormetil-4-piperidino-fenil)-propanal  
25. dietilacetal de 2-(3-metilmercapto-4-piperidino-fenil)-propanal  
dietilacetal de 2-(3-etilmercapto-4-piperidino-fenil)-propanal



375218

- diethylacetal de 2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-butanal
- diethylacetal de 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-butanal
- diethylacetal de 2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-butanal
- diethylacetal de 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-butanal
- 5. diethylacetal de 4-piperidino-naftil-1-acetaldehido
- diethylacetal de 2-(4-piperidino-naftil-1)-propanal
- diethylacetal de 2-(3-cloro-4-piperidino-naftil-1)-propanal
- diethylacetal de 2-(3-metil-4-piperidino-naftil-1)-propanal
- diethylacetal de 2-(4-piperidino-naftil-1)-butanal.

10. Ejemplo 23

- 6,5 g de 1-etoxi-2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanol-(2) se disuelven en 75 cc de tolueno absoluto y después de agregar 150 mg de ácido p-toluenosulfónico se hierve durante 1,5 horas. La solución toluénica se lava con solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$ , se seca y se evapora. Se obtiene el 1-etoxi-2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propeno del P.eb. 135-140°/0,01 mm.

En forma análoga se obtienen del

- 1-metoxi-2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-propanol-(2)
- 1-etoxi-2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-propanol-(2)
- 20. 1-metoxi-2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanol-(2)
- 1-etoxi-2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanol-(2)
- 1-metoxi-2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-propanol-(2)
- 1-etoxi-2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-propanol-(2)

375218



1-metoxi-2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanol-(2)  
1-metoxi-2-(4-piperidino-naftil-1)-propanol-(2)  
1-etoxi-2-(4-piperidino-naftil-1)-propanol-(2)  
mediante disociación de agua con ácido p-toluenosulfónico, el

5. 1-metoxi-2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-propeno  
1-etoxi-2-(3-fluor-4-piperidino-fenil)-propeno  
1-metoxi-2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propeno  
1-etoxi-2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propeno  
1-metoxi-2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-propeno
10. 1-etoxi-2-(3-bromo-4-piperidino-fenil)-propeno  
1-metoxi-2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propeno  
1-metoxi-2-(4-piperidino-naftil-1)-propeno  
1-etoxi-2-(4-piperidino-naftil-1)-propeno.

Ejemplo 24

15. 13,5 g de 1,2-dietoxi-1-(3-metil-4-piperidino-fenil)-etano  
(obtenido por reacción de bromuro 3-metil-4-piperidino-fenílico  
de magnesio con dietilacetal de etoxi-acetaldehído) se hierven  
en 250 cc de THF y 50 cc de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 15 % durante 3 horas.  
Se elabora como de costumbre (pH 5,5) y se obtiene el 2-(3-metil-
20. 4-piperidino-fenil)-acetaldehído del P.eb. 105-110<sup>o</sup>/0,03 mm.

Ejemplo 25

375218



- 8 g de 1-etoxi-2-bromo-2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-etano (obtenible por reacción de 2-etoxi-1-(3-metil-4-piperidino-fenil)-etanol con  $PBr_3$  en éter) se disuelven en 100 cc de benceno absoluto y gota a gota se mezcla a 0 hasta 5° con 12,4 g de
5. 1,5 diaza-biciclo[4,3,0]-noneno-(5). Después se calienta la mezcla de reacción durante 30 minutos a 60°, se vierte sobre hielo y se obtiene, después de la elaboración usual el 1-etoxi-2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-etileno del P.eb. 122-125°/0,01 mm.

Ejemplo 26

10. a) 34 g de etilenacetal de 2-(3-cloro-4-amino-fenil)-propanal (obtenible por oxidación de 2-(3-cloro-4-nitro-fenil)-propanol con DMSO/diciclohexilcarbodiimida al aldehído, acetalización con etilenglicol y ulterior hidrogenación con níquel-Raney) se calientan en 200 cc de 1,5-dibromopentano junto con 25 g de
15. carbonato potásico durante 7 horas a 140°. Se enfria, se filtra y se evapora. Después de cromatografiar el residuo en gel de sílice con benceno/éter de petróleo (9:1) se obtiene el etilenacetal de 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal del P.eb. 137-139°/0,01 mm.
20. b) 1 g del etilenacetal obtenido se calienta con 5 cc de ácido clorhídrico al 10 % en 15 cc de THF durante 30 minutos a 60°. Después de la elaboración usual se obtiene el 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal, compuesto bisulfítico, P.f. 185-190°.

375218



Ejemplo 27

- 13,8 g de bromuro 1-(3-metil-4-piperidino-fenil)-etílico (obtenido por reacción de 1-(3-metil-4-piperidino-fenil)-etanol con HBr en THF) se transforman con 1,3 g de virutas de magnesio en
5. 200 cc de éter en el compuesto de Grignard. Después se gotean en el plazo de 15 minutos de octoformiato de trietilo. La mezcla de reacción se agita durante 10 horas a temperatura ambiente. Después se sustituye el éter por benceno y la mezcla de reacción se calienta durante 3 horas a 75°. Se descompone con solución de NH<sub>4</sub>Cl, se elabora en la forma usual y después de la
10. destilación fraccionada se obtiene el diacetal de 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal del P.eb. 128°/0,01 mm.

Ejemplo 28

- Una solución de Grignard, preparada de 26 g de cloruro 1-(3-metil-4-piperidino-fenil)-etílico (obtenible de 3-metil-4-piperidino-acetofenona por reducción y ulterior reacción con SOCl<sub>2</sub>) en 500 cc de éter absoluto se gotea a una solución de
15. 16 g de etoximetilenanilina en 100 cc de eter absoluto. A continuación se hierve durante media hora, el éter se separa por
20. evaporación y el residuo se descompone con hielo y ácido clorhídrico 5-N. Después de la elaboración usual (pH 5 - 6) se obtiene el 2-(3-metil-4-piperidino-fenil)-propanal, P.eb. 108-110°/0,01 mm.



375218

Ejemplo 29

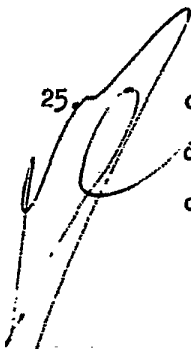
5. a) A una suspensión de 17,1 g de cloruro metoximetil-trifenilfosfónico en 250 cc de éter absoluto se agrega lentamente una solución de 0,05 moles de litio fenílico en 100 cc de éter absoluto. Después de 15 minutos se gotea bajo agitación una solución de 11,5 g de 3-cloro-4-piperidino-acetofenona en 120 cc de éter absoluto. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Después se separa por filtración, la solución etérica se lava con agua, se seca, se evapora y se obtiene el 1-metoxi-2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propeno del P. eb. 128-132<sup>o</sup>/0,02 mm.

15. En forma análoga se obtiene con trifenilfosfin-p-toliloximetileno (obtenible "in situ" de trifenilfosfina y cloruro p-toliloximetílico) el 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-1-p-toliloxi-propeno.

20. b) 6,5 g de 1-metoxi-2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propeno se calientan durante 10 horas en 75 cc de ácido acético y 15 cc de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 10 %. Después de la neutralización se extrae la mezcla de reacción con éter y la solución etérica se evapora. El residuo oleaginoso se limpia sobre Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> con benceno : hexano (1:1). De las primeras fracciones se obtiene el 2-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-propanal, P. eb. 135-140<sup>o</sup>/0,01 mm.

NOTA

25. Describa suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de llevarlo a la práctica, se hace constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental,



375218



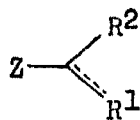
también se hace constar que el presente invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Alemania, con fecha y número siguiente: 7 de enero 1968, n° P 1900585.7, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención por 20 años, en España por: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE P-AMINOARILALCANAL, caracterizándose por lo siguiente:

5.

1.- Procedimiento para la obtención de deriva-

10.

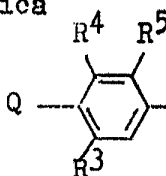
dos de p-aminoarilalcanal, de fórmula general 1



1

en la que Z significa

15.



20.

R<sup>1</sup> significa un grupo aldehído libre ó funcionalmente modificado, R<sup>2</sup> significa H, CH<sub>3</sub> ó C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>3</sup> significa F, Hal, NO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>S, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>S ó, en caso de que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> sean juntos -CH=CH-CH=CH-, también H, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> significan H, ó juntos -CH=CH-CH=CH-, Q significa pirrolidino, piperidino ú homopiperidino y Hal significa Cl, Br ó J así como en caso dado sus sales de adición de ácido, caracterizado porque un compuesto correspondiente por lo demás a la fórmula 1, pero que

25.



375218

adicionalmente o en lugar de R<sup>1</sup> y/o átomos de hidrógeno contiene como mínimo un grupo reducible y/o enlace múltiple C-C y/o C-N, se trata con agentes reductores; ó un compuesto de fórmula 2

5.



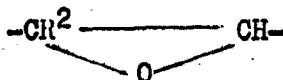
en la que R<sup>6</sup> significa =CH<sub>2</sub>, =CH-CH<sub>3</sub> ó (R<sup>2</sup>, Hal), se trata con CO y H<sub>2</sub> en presencia de un catalizador de metal pesado; ó un compuesto, que por lo demás corresponde a la fórmula 1, pero que sin embargo en lugar del resto R<sup>1</sup> posee un sustituyente oxidable a R<sup>1</sup>, se trata con agentes deshidrogenantes o bien oxidantes; ó un ácido carboxílico de fórmula 3

10.

15.

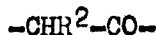


en la que E significa

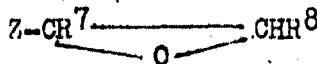


ó

20.



se trata de un agente de descarboxilización; ó un epóxido de fórmula 4



4

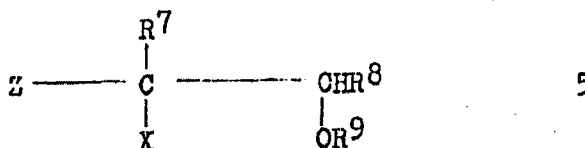
25.

en la que uno de los restos R<sup>7</sup> o bien R<sup>8</sup> significa R<sup>2</sup>, el

375218



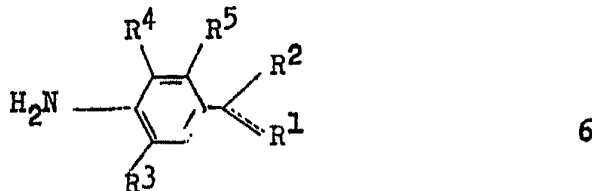
otro H, se disocia; ó un compuesto de fórmula 5.



5.

en la que X significa Hal o un grupo OH, en caso dado esterificado o eterizado y R<sup>9</sup> significa H, A ó Ac, A significa alquilo con 1 - 8 átomos de carbono y Ac significa acilo con 1 - 8 átomos de carbono, se trata con agentes disociadores de HX; o un compuesto de fórmula 6

10.



15.

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 7



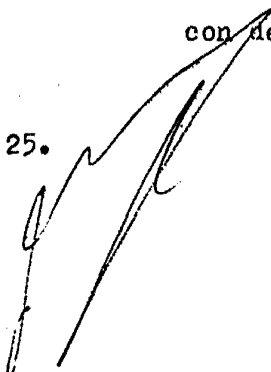
en la que n significa 4,5 ó 6; o un compuesto de fórmula 8

20.



en la que M significa un equivalente de un átomo de metal o del resto organometálico, se hace reaccionar con derivado del ácido fórmico de fórmula 9

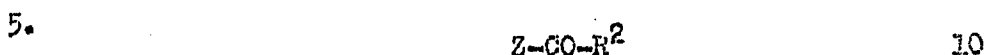
25.



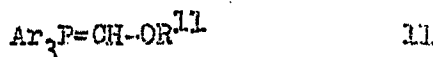
375218



en la que R<sup>10</sup> significa (OA)<sub>3</sub>, (=O, OA), (=NAr, OA), (=O, NAr) ó (=O, NAr<sub>2</sub>) y Ar significa el yá mencionado arilo sustituido con un total de 6 - 10 átomos de carbono; ó un compuesto de fórmula 10



se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 11



10. en la que R<sup>11</sup> significa A ó Ar, y/o en un compuesto de fórmula 1, un grupo aldehído funcionalmente modificado se libera mediante tratamiento con agentes solvolyzantes y/o un grupo aldehído libre se transforma funcionalmente mediante tratamiento con agentes acetilantes o acilantes o con una sal ácida del ácido sulfuroso, y/o un compuesto de fórmula 1 se transforma mediante tratamiento con ácido en sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles, y/o los racematos de fórmula 1 se separan en sus antípodos ópticos, y/o

15. los compuestos de fórmula 1 se liberan con una base de sus sales de adición de ácido.  
20.

2.- Procedimiento para la obtención de derivados de p-aminoarilalcanal, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

POOR QUALITY

- 89 -

20



375218

Esta Memoria consta de 89 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

20 MAR 1972  
E. MEYER ALUMINUMGESELLSCHAFT.---

SOMER ACEBU Y MODRY

Firmado: F. Hernández Ruiz

POOR  
QUALITY