

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo ES
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

(RAN 6103/8)

PATENTE DE INVENCION

NUMERO	483214	10	A1
FECHA DE PRESENTACION	7 AGO. 1979	11	21
		22	

46 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
8407/78	8 Agosto 1.978	Suiza

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 21/12, 295/02 // A01N 9/22, 9/28	

48 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DERIVADOS DE MORFOLINA Y PIPERIDINA"

51 SOLICITANTE (S)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
BASILEA (Suiza)

52 INVENTOR (ES)
Albert Pfiffner

53 TITULAR (ES)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

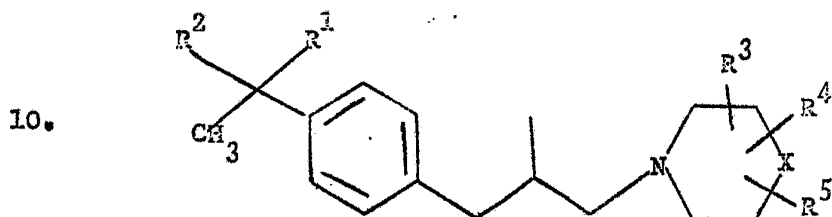
54 REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

POOR
QUALITY

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de derivados de morfolina y piperidina.

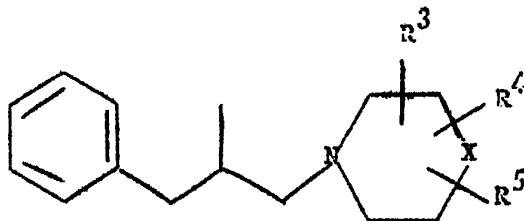
5. Los derivados de morfolina y piperidina preparados de conformidad con el presente invento son compuestos de la fórmula general



15. en donde
R¹ y R² representan, cada uno, un grupo de alquilo inferior conteniendo 1-4 átomos de carbono o un grupo halo-(alquilo inferior) conteniendo 1-4 átomos de carbono, o
20. R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están enlazados representan un grupo cicloalquílico conteniendo 3-7 átomos de carbono o un grupo cicloalquílico alquilo inferior-sustituido conteniendo 4-9 átomos de carbono,
25. R³, R⁴ y R⁵ representan, cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior conteniendo 1-4 átomos de carbono y
X significa un grupo metilénico o un átomo de oxígeno,
30. y las sales de aquellos compuestos que son básicos.
De conformidad con el presente invento los

derivados de morfolina y piperidina antes citados (o sea los compuestos de la fórmula I anterior y las sales de aquellos compuestos que son básicos) se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general

5.



II

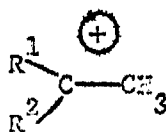
10.

en donde

R³, R⁴, R⁵ y X tienen el significado antes indicado, con un compuesto que cede un ión de carbono de la fórmula general

15.

mula general



III

20.

en donde

R¹ y R² tienen el significado antes indicado.

Los grupos de alquilo que contienen 1-4 átomos de carbono son grupos hidrocarbónicos de cadena lineal o ramificada tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y butilo terciario.

25.

El término "halo-(alquilo inferior)" significa un grupo de alquilo inferior en donde uno de los átomos de hidrógeno se ha sustituido por un átomo de

30.

halógeno, de preferencia un átomo de flúor, cloro o bromo. El término "cicloalquilo" significa un grupo hidro-

carbónico alicíclico que contiene 3-7 átomos de carbono tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

- En calidad de sales de aquellos compuestos de la fórmula I que son básicos entran en consideración sales con ácidos fisiológicamente aceptables. Las sales preferidas son aquellas formadas con ácidos halohídricos (por ejemplo ácido clorhídrico y ácido bromhídrico), ácido fosfórico, ácido nítrico, ácidos carboxílicos mono-
10. -funcionales y bifuncionales y ácidos hidrocarboxílicos (por ejemplo ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido sórbico y ácido láctico) y ácidos sulfónicos (por ejemplo ácido 1,5-naftalen-disulfónico). Las sa-
15. les de este tipo se preparan en forma de por sí conocida.

Los compuestos de la fórmula I poseen actividad fungicida y son especialmente apropiados para el control de hongos en agricultura y horticultura.

- Los compuestos preferidos de la fórmula I son:
20. 1-[3-(p-tercibutilfenil)-2-metil-propil]-piperidina,
1-[3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-3-metil-
-piperidina,
1-[3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-3,5-dimetil-
25. -piperidina,
4-[3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-2,6-dimetil-
-morfolina,
-1-[3-[p-(2-cloro-1,1-dimetil-etil)-fenil]-2-metil-
-propil]-piperidina,
30. 1-[3-[p-(2-cloro-1,1-dimetil-etil)-fenil]-2-metil-
-propil]-3,5-dimetil-piperidina,

- 4- $\sqrt[3]{\overline{p}}$ - $\overline{(2\text{-cloro-1,1-dimetil-etil})}$ - $\overline{\text{fenil}}$ -2-metil-
-propil]-2,6-dimetil-morfolina,
1- $\sqrt[3]{\overline{p}}$ - $\overline{(p\text{-terciamil-fenil})}$ -2-metil-propil]-piperidina,
1- $\sqrt[3]{\overline{p}}$ - $\overline{(p\text{-terciamil-fenil})}$ -2-metil-propil]-3-metil-piperidina,
5. 1- $\sqrt[3]{\overline{p}}$ - $\overline{(p\text{-terciamil-fenil})}$ -2-metil-propil]-3,5-dimetil-
-piperidina,
4- $\sqrt[3]{\overline{p}}$ - $\overline{(p\text{-terciamil-fenil})}$ -2-metil-propil]-2,6-dimetil-
-morfolina,
1- $\sqrt[3]{\overline{p}}$ - $\overline{(1\text{-ciclohexil-1-metil})}$ - $\overline{\text{fenil}}$ -2-metil-propil]-
10. -piperidina,
1- $\sqrt[3]{\overline{p}}$ - $\overline{(1\text{-ciclohexil-1-metil})}$ - $\overline{\text{fenil}}$ -2-metil-propil]-3,5-
-dimetil-piperidina y
4- $\sqrt[3]{\overline{p}}$ - $\overline{(1\text{-ciclohexil-1-metil})}$ - $\overline{\text{fenil}}$ -2-metil-propil]-2,6-
-dimetil-morfolina.

15. El procedimiento proporcionado por el presente invento faculta el que los compuestos de la fórmula I puedan prepararse más económicamente utilizando materias de partida más baratas, en menos etapas y con mejor rendimiento en comparación con, por ejemplo, los procedimientos que se describen en las Offenlegungsschriften alemanas N^{os}. 2.656.747, 2.752.096 y 2.752.135.

- La alquilación de un compuesto de la fórmula II se lleva a cabo en presencia de una cantidad apropiada de un catalizador de Friedel-Crafts. Los catalizadores apropiados son los catalizadores conocidos de Friedel-Crafts tal como, por ejemplo, cloruro de aluminio, cloruro de hierro, cloruro de zinc, trifluoruro de boro, cloruro de estaño, fluoruro de hidrógeno, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Para los fines del presente invento se prefiere, especialmente, el ácido sulfúrico.

El empleo de un disolvente orgánico inerte

no es necesario, pero es preferido. Los disolventes orgánicos inertes apropiados son los alcanos tal como hexano y ciclohexano, hidrocarburos clorados tal como cloroformo, dicloruro de etileno y cloruro de metileno. El cloruro de metileno es el disolvente orgánico inerte especialmente preferido. La temperatura con que se lleva a cabo la alquilación no es crítica, pero como norma se encuentra entre 0°C y 50°C, preferentemente entre 18°C y 20°C.

- cuando en calidad de catalizador de Friedel-Crafts se utiliza de preferencia y especialmente ácido sulfúrico, el producto obtenido después de completada la reacción se extrae en forma de sal con un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, cloruro de metileno. Cuando se desee la amina libre puede obtenerse mediante tratamiento con una base apropiada tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico o hidróxido cálcico.
- 10.
- 15.

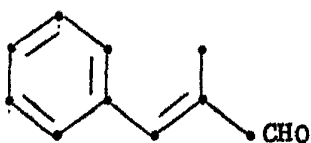
Los compuestos preferidos de la fórmula II son:

- 20.
- 1-(2-metil-3-fenil-propil)-piperidina,
1-(2-metil-3-fenil-propil)-3-metil-piperidina,
1-(2-metil-3-fenil-propil)-3,5-dimetil-piperidina y
4-(2-metil-3-fenil-propil)-2,6-dimetil-morfolina.

- Los compuestos preferidos que ceden un ión de carbono de la fórmula III son algunos tal como isobutileno, 3-cloro-2-metil-1-propeno y 1-metilciclohexeno, alcoholes, especialmente alcoholes terciarios tal como butanol terciario y 2-metil-2-butanol, y alcoholes secundarios, tal como 2-metilciclohexanol y
- 25.
- 30.

Los compuestos de la fórmula II y las sales de aquellos compuestos de la fórmula II que son básicos pueden prepararse mezclando el compuesto de la fórmula

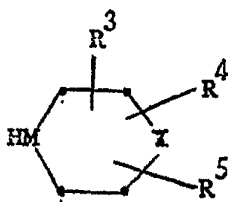
5.



(IV)

10.

con un compuesto de la fórmula general



15.

(V)

20. en donde

R³, R⁴ y R⁵ representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior conteniendo 1-4 átomos de carbono y

X significa un grupo de metileno o un átomo de oxígeno,

25.

e hidrogenando catalíticamente la mezcla obtenida y, si se desea, convirtiendo el compuesto básico obtenido en una sal.

cuando por lo menos dos de R³, R⁴ y R⁵

representan un grupo de alquilo inferior y no se unen

30. al mismo átomo de carbono, los compuestos de la fórmula V

pueden utilizarse, si se desea, en forma del isómero puro.

- En calidad de disolvente se utiliza, de preferencia, un disolvente orgánico (por ejemplo un alcohol tal como metanol). La temperatura no es crítica, pero por lo general se encuentra entre 0°C y 50°C.
- 5.

Para la hidrogenación catalítica se utilizan los catalizadores de hidrogenación habituales, por ejemplo platino, níquel Raney o paladio, prefiriéndose especialmente carbón paladiado al 5%.

10. Los ejemplos que siguen ilustran el presente invento:

EJEMPLO 1

- Se disponen 800 g de 1-(2-metil-3-fenil-propil)-piperidina en 3000 cc de cloruro de metileno y se instilan 2040 g de ácido sulfúrico al 95-96%, durante 1 hora y media, mientras se refrigera con salmuera y se agita vigorosamente a 5-10°C (temperatura interna). A continuación se llevan 266 g de isobutileno a 15-20°C (temperatura interna) durante 2 horas y se instilan 1620 cc de agua mientras se refrigeraba con hielo. Se decolora la solución de ácido sulfúrico de color rojo y se disuelve el producto como el hidrosulfato en la fase de cloruro de metileno. Se separa la solución de ácido sulfúrico incolora (fase inferior) y se reextrae con cloruro de metileno. Se lavan los extractos combinados de cloruro de metileno y se lavan con agua y se libera el producto en la fase de cloruro de metileno mediante la adición en porciones de 1060 g de carbonato sódico cristalino mientras se agita. Se separa la fase de cloruro de metileno de la fase acuosa resultante, se vuelve a lavar con agua y se separa por evaporación del cloruro de metileno. Mediante
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

destilación sobre una columna de plata Goodloe de 30 cm se obtiene 1- $\sqrt[3]$ -(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil-7-piperidina pura de punto de ebullición 118°C/0,07 Torr.

De modo análogo,

5. a partir de 1-(2-metil-3-fenil-propil)-3-metil-piperidina e isobutileno se obtiene 1- $\sqrt[3]$ -(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil-7-3-metil-piperidina de punto de ebullición 116°C/0,02 Torr,
10. a partir de 1-(2-metil-3-fenil-propil)-3,5-dimetil-piperidina e isobutileno se obtiene 1- $\sqrt[3]$ -(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil-7-3,5-dimetil-piperidina de punto de ebullición 128-130°C/0,001 Torr,
15. a partir de 4-(2-metil-3-fenil-propil)-2,6-dimetil-morfolina e isobutileno se obtiene 4- $\sqrt[3]$ -(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil-7-2,6-dimetil-morfolina de punto de ebullición 134-136°C/0,03 Torr,
20. a partir de 1-(2-metil-3-fenil-propil)-piperidina y 3-cloro-2-metil-1-propeno se obtiene 1- $\sqrt[3]$ - $\sqrt[p]$ -(2-cloro-1,1-dimetil-etil)-fenil-7-2-metil-propil-7-piperidina de punto de ebullición 139-140°C/0,04 Torr,
25. a partir de 1-(2-metil-3-fenil-propil)-3,5-dimetil-piperidina y 3-cloro-2-metil-1-propeno se obtiene 1- $\sqrt[3]$ - $\sqrt[p]$ -(2-cloro-1,1-dimetil-etil)-fenil-7-2-metil-propil-7-3,5-dimetil-piperidina de punto de ebullición 155-156°C/0,04 Torr, y
30. a partir de 4-(2-metil-3-fenil-propil)-2,6-dimetil-morfolina y 3-cloro-2-metil-1-propeno se obtiene 4- $\sqrt[3]$ - $\sqrt[p]$ -(2-cloro-1,1-dimetil-etil)-fenil-7-2-metil-propil-7-2,6-dimetil-morfolina de punto de ebullición 155°C/0,04 Torr.

EJEMPLO 2.

- Se disponen 100 g de 1-(2-metil-3-fenil-propil)-piperidina en 375 cc de cloruro de metileno y se instilan 255 g de ácido sulfúrico al 95-96% durante 1 hora y media mientras se refrigera con salmuera y se
5. agita vigorosamente a 10°C (temperatura interna). A continuación se instilan, a 20°C, 42,5 g de butanol terciario y se deja reaccionar la mezcla a la temperatura del ambiente durante 2 horas. La elaboración final se lleva a cabo de modo análogo al descrito en el ejemplo 1. Se
10. purifica el producto bruto mediante destilación fraccionada sobre una columna de plata Goodloe. Se obtiene 1- $\sqrt[3]{3}$ -(p-terciobutil-fenil)-2-metil-propil-7-piperidina pura de punto de ebullición 118°C/0,07 Torr.

De modo análogo,

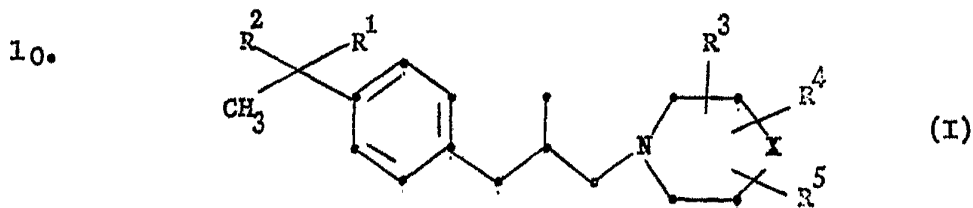
15. a partir de 1-(2-metil-3-fenil-propil)-3-metil-piperidina y butanol terciario se obtiene 1- $\sqrt[3]{3}$ -(p-terciobutil-fenil)-2-metil-propil-7-3-metil-piperidina de punto de ebullición 116°C/0,02 Torr,
- a partir de 1-(2-metil-3-fenil-propil)-3,5-dimetil-piperidina y butanol terciario se obtiene 1- $\sqrt[3]{3}$ -(p-terciobutil-fenil)-2-metil-propil-7-3,5-dimetil-piperidina de punto de ebullición 128-130°C/0,001 Torr,
20. a partir de 4-(2-metil-3-fenil-propil)-2,6-dimetil-morfolina y butanol terciario se obtiene 4- $\sqrt[3]{3}$ -(p-terciobutil-fenil)-2-metil-propil-7-2,6-dimetil-morfolina,
25. de punto de ebullición 134-136°C/0,03 Torr,
- a partir de 1-(2-metil-3-fenil-propil)-piperidina y 2-metil-2-butanol se obtiene 1- $\sqrt[3]{3}$ -(p-terciamil-fenil)-2-metil-propil-7-piperidina de punto de ebullición
30. 160°C/0,15 Torr,
- a partir de 1-(2-metil-3-fenil-propil)-3-metil-piperidina

- y 2-metil-2-butanol se obtiene 1-(3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-propil)-3-metil-piperidina de punto de fusión 164°C/0,15 Torr;
- a partir de 1-(2-metil-3-fenil-propil)-3,5-dimetil-piperidina y 2-metil-2-butanol se obtiene 1-(3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-propil)-3,5-dimetil-piperidina de punto de ebullición 135°C/0,05 Torr,
5. a partir de 4-(2-metil-3-fenil-propil)-2,6-dimetil-morfolina y 2-metil-2-butanol se obtiene 4-(3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-propil)-2,6-dimetil-morfolina de punto de ebullición 136-138°C/0,04 Torr,
10. a partir de 1-(2-metil-3-fenil-propil)-piperidina y 2-metil-ciclohexanol se obtiene 1-(3-(p-(1-ciclohexil-1-metil)-fenil)-2-metil-propil)-piperidina de punto de ebullición 140°C/0,04 Torr,
15. a partir de 1-(2-metil-3-fenil-propil)-3,5-dimetil-piperidina y 2-metil-ciclohexanol se obtiene 1-(3-(p-(1-ciclohexil-1-metil)-fenil)-2-metil-propil)-3,5-dimetil-piperidina de punto de ebullición 130-132°C/0,04 Torr,
20. y a partir de 4-(2-metil-3-fenil-propil)-2,6-dimetil-morfolina y 2-metil-ciclohexanol se obtiene 4-(3-(p-(1-ciclohexil-1-metil)-fenil)-2-metil-propil)-2,6-dimetil-morfolina de punto de ebullición 160-162°C/0,07 Torr.
25. EJEMPLO 3
- Se disponen bajo gasificación de nitrógeno 1000 g de alfa-metil-cinamaldehído, 10 litros de metanol y 640 g de piperidina. A continuación se hidrogena la mezcla mientras se enfría con agua a 30°C (temperatura interna) hasta que se ha completado la absorción de hidrógeno, se separa por filtración el catalizador y se
- 30.

NOTA

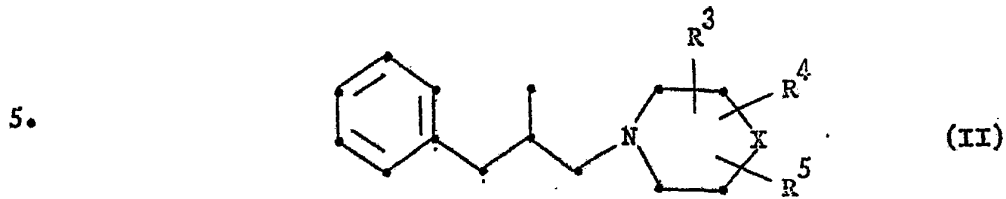
descrito el objeto del presente invento se declaran como nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

5. 1.- un procedimiento para la preparación de compuestos derivados de morfolina y piperidina de la fórmula general



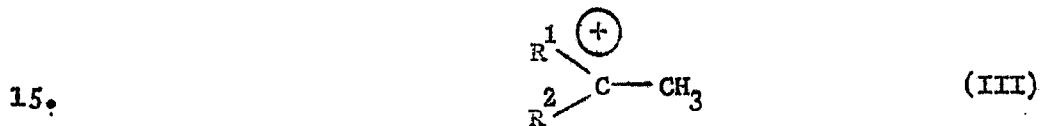
15. en donde
 R^1 y R^2 representan, cada uno, un grupo de alquilo inferior conteniendo 1-4 átomos de carbono o un grupo halo-(alquilo inferior) conteniendo 1-4 átomos de carbono o
20. R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están enlazados representan un grupo cicloalquílico conteniendo 3-7 átomos de carbono o un grupo cicloalquílico alquilo inferior-sustituido conteniendo 4-9 átomos de carbono,
25. R^3 , R^4 y R^5 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior conteniendo 1-4 átomos de carbono y
X significa un grupo metilénico o un átomo de oxígeno,
30. y las sales de aquellos compuestos que son básicos, caracterizado porque comprende reaccionar un compuesto de la fórmula

la general



en donde

10. R^3 , R^4 , R^5 y X tienen el significado antes indicado en esta reivindicación, con un compuesto que cede un ión de carbonio de la fórmula general



en donde

20. R^1 y R^2 tienen el significado antes indicado en esta reivindicación.

2. - Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts.

3. - Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque en la reacción se utiliza ácido sulfúrico en calidad de catalizador de Friedel-Crafts.

4. - Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque después de completada la reacción el producto obtenido se extrae en forma de sal con un disolvente orgánico inerte.

5. - Un procedimiento, de conformidad con cual

5. quiora de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque en una forma preferente de realización el compuesto que ce de el citado ión de carbono de la fórmula III es un alqueno, que en especial es isobutileno, o bien 3-cloro-2-metil-1-propano.
- 6.- un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque en otra realización preferente del mismo el compuesto que cede el citado ión de carbono de la fórmula III es un alcano, elegido entre butanol terciario, 2-metil-2-butanol, o 2-metilciclohexanol.
10. 7.- un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado en su realización porque el compuesto reactivo de la fórmula II es preferentemente 1-(2-metil-3-fenil-propil)-piperidina.
15. 8.- un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado en su realización porque el compuesto reactivo de la fórmula II es también preferentemente 1-(2-metil-3-fenil-propil)-3-metil-piperidina.
20. 9.- un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado en su realización porque el compuesto reactivo de la fórmula II es también preferentemente 1-(2-metil-3-fenil-propil)-3,5-dimetil-piperidina.
25. 10.- un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado en su realización porque el compuesto reactivo de la fórmula II es también preferentemente 4-(2-metil-3-fenil-propil)-2,6-dimetil-morfolina.
30. 11.- un procedimiento, de conformidad con

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y 7, caracterizado porque en una realización preferente se obtiene en calidad de compuesto de la fórmula general I, la 1- $\sqrt[3]$ -(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil- $\sqrt[7]$ -piperidina haciendo reaccionar

5. 1-(2-metil-3-fenil-propil)-piperidina en calidad de compuesto de fórmula II con isobutileno, como compuesto que cede el ión carbonio de fórmula III.

12.- un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 6 y 7, caracterizado porque en otra realización preferente se obtiene la 1- $\sqrt[3]$ -(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil- $\sqrt[7]$ -piperidina en calidad de compuesto de fórmula general I, haciendo reaccionar 1-(2-metil-3-fenil-propil)-piperidina como compuesto de fórmula II con butanol terciario, en calidad de compuesto que cede el ión carbonio de fórmula III.

10. 15.

13.- un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y 10, caracterizado porque en otra realización preferente se obtiene la 4- $\sqrt[3]$ -(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil- $\sqrt[7]$ -2,6-dimetil-morfolina como compuesto de fórmula general I haciendo reaccionar

20. 4-(2-metil-3-fenil-propil)-2,6-dimetil-morfolina en calidad de compuesto de fórmula II con isobutileno, como compuesto que cede el ión carbonio de fórmula III.

14.- un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 6 y 10, caracterizado en otra realización preferente porque se obtienen como compuesto de la fórmula general I la 4- $\sqrt[3]$ -(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil- $\sqrt[7]$ -2,6-dimetil-morfolina haciendo reaccionar

25. 4-(2-metil-3-fenil-propil)-2,6-dimetil-morfolina en calidad de compuesto de fórmula II con butanol terciario, como compuesto que cede el ión carbonio de fórmula III.

30.

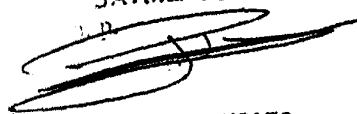
15.- un procedimiento para la preparación de compuestos derivados de morfolina y piperidina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 17 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, a [7 AGO. 1979

P.a.

JESUS PICAZO

JESUS PICAZO