



227608

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE CARBINOLES HETEROCÍCLICOS", a favor de la razón social suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos carbinólicos heterocíclicos.

El procedimiento según la presente invención consiste en someter un éster de ácido piridin-2-carboxílico o piridin-3-carboxílico, en un orden de sucesión cualquiera, por una parte a la hidrogenación en el núcleo heterocíclico y, por otra parte, a la acción de un compuesto fenílico metalo-orgánico, siendo cuaternizados los compuestos substituídos en posición 2, antes de la hidrogenación, por p-toluensulfonato de etilo.

5.

10.

227608



- Como ésteres de ácido piridin-2-carboxílico o piridin-3-carboxílico, conviene utilizar ésteres alcohólicos inferiores, de preferencia los ésteres metílicos y etílicos. Como compuesto fenílico metalo-orgánico, se utiliza de preferencia un halogenuro fenil-magnésico, por ejemplo el bromuro fenil-magnésico o el de fenil-litio. La reacción es efectuada convenientemente en el seno de un disolvente apropiado para la puesta en práctica de condensaciones metalo-orgánicas, por ejemplo en el seno de éter. La hidrogenación es efectuada de la mejor manera en presencia de un metal precioso como catalizador, por ejemplo en presencia de platino, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 20 y 50°C bajo una presión de hasta aproximadamente 70 at. La hidrogenación también se puede efectuar en presencia de níquel Raney, convenientemente a una temperatura elevada, de preferencia superior a 150°C, y bajo presiones elevadas, por ejemplo alrededor de 200 at. Como disolventes para la hidrogenación, se puede utilizar alcoholes, por ejemplo etanol, o hidrocarburos cíclicos saturados, por ejemplo el metil-ciclohexano. Para efectuar la cuaternización con el p-toluensulfonato de etilo, conviene calentar conjuntamente el compuesto que se quiere cuaternizar y el p-toluensulfonato de etilo a una temperatura superior a 100°C, de preferencia sin disolvente.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Según un modo de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, se somete a la hidrogenación un éster piridin-3-carboxílico, en presencia de níquel Raney, se hace reaccionar el éster de ácido piperidin-3-carboxílico resultante con un halogenuro fenil-magnésico en el seno de éter y se hidroliza el producto de condensación resultante para obtener el beta-piperidil-difenil-carbinol. Se obtiene el mismo producto según
- 25.



227608

otra variante de realización del procedimiento según la invención, haciendo reaccionar un éster de ácido piridin-3-carboxílico con fenil-lítio, hidrolizando el producto de condensación resultante e hidrogenando el beta-piridil-difenil-carbinol resultante en presencia de un metal precioso como catalizador.

5.

Otro modo de realización del procedimiento según la invención consiste en cuaternizar un éster de ácido piridin-2-carboxílico por reacción con p-toluensulfonato de etilo, en hidrogenar la sal cuaternaria resultante en presencia de un

10.

metal precioso como catalizador, en condensar con el fenil-lítio el éster de ácido 1-etil-piperidin-2-carboxílico resultante y en hidrolizar el producto de condensación. Se obtiene así el difenil-(1-etil-2-piperidil)-carbinol. Se puede obtener el

15.

mismo compuesto condensando un éster de ácido piridin-2-carboxílico con fenil-lítio, hidrolizando el producto de condensación resultante para llegar al alfapiridil-difenil-carbinol, cuaternizando el carbinol por reacción con p-toluensulfonato de etilo y sometiendo la sal cuaternaria a la hidrogenación en presencia de un metal precioso como catalizador.

20.

Los carbinoles heterocíclicos obtenidos por el procedimiento según la presente invención son bases que pueden ser transformadas de manera conocida en sales, por ejemplo en clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, nitratos, fosfatos, sulfatos, acetatos, citratos, maleinatos, hidroxisuccinatos, tartratos, levulinatos, etansulfonatos, sulfonatos de D-alcanfor, etc.

25.

Las bases y sus sales poseen una actividad farmacológica semejante a la de la amfetamina, y pueden servir, por ejemplo, de agentes estimulantes que actúan sobre el sistema nervioso central.

30.

Los ejemplos siguientes son dados a título de ilustra-

7608



ción no limitativa de la puesta en práctica del procedimiento según la invención.

E J E M P L O 1.

5. Se prepara de manera conocida una solución de fenil-lítio a partir de 3.5 g de lítio y 40 g de bromobenceno en 150 cm³ de éter. Se enfría la solución obtenida a -10°C y se le añade, gota a gota, bajo una atmósfera de nitrógeno, 19 g de éster etílico de ácido piridín-3-carboxílico, mientras se agita. Cuando la adición del éster es terminada, se deja subir gradualmente la temperatura a la temperatura ambiente y se agita la mezcla reaccional durante 1 hora. Luego, se enfría la mezcla reaccional y se le añade agua prudentemente. Se extrae el producto reaccional a partir de la solución etérea con ayuda de ácido clorhídrico diluido, se lo precipita a partir de la solución ácida mediante amoníaco y se lo recoge en éter. Después de secado, de la solución etérea, se elimina el éter por destilación para obtener el difenil-beta-piridil-carbinol. Después de recristalización a partir de acetato de etilo y de éter de petróleo, el carbinol funde a 115-116°C.
- 10.
- 15.
20. Se disuelve 50 g de difenil-beta-piridil-carbinol en 500 cm³ de éter dietílico anhidro y se satura la solución obtenida mediante ácido clorhídrico gaseoso anhidro. El clorhidrato de difenil-beta-piridil-carbinol precipitado, es aislado por filtración y secado. Su punto de fusión es de 222-225°C (corr.), con descomposición.
- 25.
30. Se introduce una solución de 18.0 g de clorhidrato de difenil-beta-piridil-carbinol (0.062 mol) en 150 cm³ de etanol, en un autoclave sacudidor y, después de adición de 200 mg de catalizador de óxido de platino según Adams, se introduce hidrógeno gaseoso bajo una presión de 70 at. en el autoclave. Se

227608



- agita luego la mezcla reaccional a 50°C hasta que la cantidad teórica de hidrógeno haya sido absorbida, lo que requiere unas cinco horas. Después de eliminación del catalizador por filtración, se evapora a sequedad la solución etanólica. Se disuelve el residuo en agua, se elimina por filtración la materia insoluble y se alcaliniza el filtrado por adición de carbonato potásico sódico en exceso. La base que se separa es extraída con éter dietílico. La solución etérea es secada, luego, sobre sulfato de sodio durante la noche, filtrada y evaporada a sequedad para obtener una masa cristalina (con un rendimiento cuantitativo). Se recristalina la base cristalina a partir de acetato de etilo. El difenil-beta-piperidil-carbinol así obtenido presenta un punto de fusión de 160 - 161°C (corr.). El clorhidrato obtenido por saturación de una solución de la base en éter dietílico con ácido clorhídrico gaseoso anhidro, presenta un punto de fusión de 212-213°C (corr.), después de recristalización a partir de acetato de etilo y de metanol.

E J E M P L O 2.

- Se disuelve 38 g de éster etílico de ácido nicótico en metilciclohexano y se somete la solución a la hidrogenación en presencia de 10 g de níquel Raney a 165°C bajo una presión de 200 at. La hidrogenación es terminada al cabo de 1 y 1/2 horas. Se elimina el catalizador por filtración, se desecha el disolvente por destilación y se fracciona el residuo. El éster etílico del ácido piperidin-3-carboxílico formado destila a 83 - 85°C/5 mm.

- Se prepara una solución etérea de bromuro fenil-magnésico a partir de 7.7 g de recortes de magnesio (0.32 mol), 50.0 g (0.32 mol) de bromobenceno y 150 cm³ de éter dietílico anhidro. Se enfría exteriormente la solución de Grignard con ayuda

227608



- de hielo y agua (a aproximadamente $+5^{\circ}\text{C}$) y se le añade lentamente una solución de 10.0 g (0.064 mol) de éster etílico de ácido piperidin-3-carboxílico en 100 cm^3 de éter dietílico anhidro. Cuando se ha terminado la adición de la solución, se
5. deja que la mezcla reaccional se recaliente hasta la temperatura ambiente. El complejo de Grignard formado se presenta en forma de una masa gelatinosa amarilla-verde. Se calienta la mezcla reaccional al reflujo durante 1 y 1/2 horas y luego se la deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. Se enfría
10. la mezcla reaccional con ayuda de hielo y agua y se descompone el complejo de Grignard, de la manera usual, con 600 cm^3 de solución saturada de cloruro de amonio. Se añade 600 cm^3 de éter dietílico y se agita vigorosamente la mezcla. Se agota la capa etérea que se separa, primero con 100 cm^3 de ácido clorhídrico
15. 1 N y luego con 20 cm^3 de ácido clorhídrico 0.5 N. Se reúne las fracciones acuosas ácidas y se satura la solución total con carbonato de potasio sólido pulverulento. Se extrae con cloroformo la base que se separa. Se seca la solución clorofórmica sobre sulfato de sodio anhidro, se la filtra y finalmente
20. se la evapora a sequedad para obtener 10.9 g de difenil-beta-piperidil-carbinol, punto de fusión $161-162^{\circ}\text{C}$ (rendimiento 64%).

El difenil-beta-piperidil-carbinol da las sales siguientes:

<u>Sales</u>	<u>Puntos de fusión</u>	$\left[\alpha \right]_D^{25}$	<u>en solución</u>
D-tartrato	$195-197^{\circ}\text{C}$	$+ 13.6^{\circ} \pm 1^{\circ}$	1% en agua
- otro D-tartrato no se ha dejado cristalizar -			
L-tartrato	$197-198^{\circ}\text{C}$	$- 31.45^{\circ} \pm 1^{\circ}$	1% en agua
L-tartrato	$185-186^{\circ}\text{C}$	$- 8.2^{\circ} \pm 1^{\circ}$	1% en agua

227608



<u>Sales</u>	<u>Puntos de fusión</u>	$[\alpha]_D^{25}$	<u>en solución</u>
L-hidroxisuccinato	174-175°C	- 1.5° ± 0.5°	2% en agua
Nitrato	185-186°C		
Oxalato	202-204°C		

E J E M P L O 3.

Se calienta una mezcla de 25.8 g de p-toluensulfonato de etilo y 19 g de picolinato de etilo (éster etílico del ácido piridin-alfa-carboxílico) en un baño de aceite durante 15 minutos, manteniendo la temperatura interior de la mezcla a 144-161°C. Después del enfriamiento de la mezcla reaccional, se le añade alcohol para obtener un volumen total de 165 cm³. Se somete la solución obtenida a la hidrogenación en presencia de 1.0 g de óxido de platino durante 2 2/3 horas a 26°C bajo una presión de 1.4-2.8 at. Se absorbe una cantidad de 0.4 mol aproximadamente de hidrógeno. Se repite las operaciones de cuaternización y de hidrogenación utilizando 38.7 g de p-toluen-sulfonato de etilo y 28.5 g de picolinato de etilo.

Después de eliminación del catalizador por filtración, se reúne las soluciones alcohólicas y se destila la solución total al vacío. Se añade al residuo, enfriando simultáneamente a una temperatura inferior a 13°C, 150 cm³ de agua y 95 cm³ de solución de carbonato de potasio al 50%. Se agota la mezcla una vez con 200 cm³ de éter y 5 veces con 100 cm³ de éter. Se secan los extractos etéreos sobre sulfato de sodio y se los somete a una destilación. El éster etílico del ácido 1-etil-piperidin-2-carboxílico destila a 87-95°C/10 mm; $n_D^{27} = 1.4471$.

Se prepara de la manera usual una solución de fenil-lítio a partir de 16.1 g de lítio, 180 g de bromobenceno y 2 litros de éter. A la solución de fenil-lítio, se añade en el es-

227608



5. paco de una hora, a 37°C, una solución de 70 g de éster etílico de ácido 1-etil-piperidin-2-carboxílico en 250 cm³ de éter. Se agita la mezcla durante dos horas, y luego se la deja reposar durante la noche. Se vierte la mezcla sobre un Kg. de hielo y se separa la capa etérea. Se agota la capa acuosa con 200 cm³ de éter. Los extractos etéreos son reunidos y secados sobre sulfato de sodio. Se elimina el éter por destilación y se cristaliza el residuo a partir de 200 cm³ de metanol. Se obtiene así el (1-etil-2-piperidil)-difenil-carbinol que funde a 117-118°C.

10.

EJEMPLO 4.

15. A una solución de fenil-lítio, preparada a partir de 2.8 g de lítio, de 32 g de bromobenceno y de 150 cm³ de éter, y enfriada a una temperatura comprendida entre -10 y -5°C, se añade poco a poco una mezcla de 15 g de éster etílico de ácido piridin-2-carboxílico y de 50 cm³ de éter, mientras se agita y se hace borbotear nitrógeno en la mezcla. Se continúa agitando la mezcla reaccional durante 30 minutos a -10°C, luego durante 30 minutos a 0°C, y finalmente durante dos horas a 22°C. Después se enfría la mezcla reaccional con ayuda de agua helada y se descompone el producto reaccional añadiendo lentamente agua.

20. Se separa la capa etérea y se la agota con ácido clorhídrico 1N. Después de alcalinización de la solución ácida con amoníaco, se extrae con éter el producto reaccional precipitado y se seca y

25. evapora el éter. Por recristalización del residuo de destilación a partir de etanol, se obtiene el alfa-piridil-difenil-carbinol en forma de cristales que funden a 104-105°C.

20.

25.

30.

Se calienta una mezcla de 10.4 g de alfa-piridil-difenil-carbinol y de 8 g de p-toluen-sulfonato de etilo en un baño de aceite durante 20 minutos, manteniendo la temperatura inte-



227608

- rior de la mezcla a 144-164°C. Se añade alcohol para obtener un volumen total de 165 cm³ y se somete la solución obtenida a la hidrogenación en presencia de 0.5 g de óxido de platino a la temperatura ambiente bajo una presión de 1.4-2.8 at. durante 6 horas. Después de eliminación del catalizador por filtración, se destila la solución al vacío. Se trata el residuo por 100 cm³ de agua y 35 cm³ de hidróxido de sodio acuoso al 10% y finalmente se agota la mezcla dos veces con 100 cm³ de éter. Se seca la solución etérea sobre sulfato sódico y se elimina luego el disolvente por evaporación. Se cristaliza el (1-etil-2-piperidil)-difetil-carbinol obtenido, a partir de metanol y luego de etanol. El punto de fusión del producto recristalizado es de 114-116°C.
- 5.
- 10.

- La invención en su esencialidad, puede ser llevada a la práctica en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados en cada caso, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.
- 15.
- 20.
- . / .



2276 8

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad estadounidense Serial nº 498.097 del 30 de Marzo de 1955 y Serial nº 524.278 del 25 de Julio de 1955.

5. 1. Procedimiento para la preparación de carbinoles-heterocíclicos, caracterizado porque se somete un éster de ácido piridin-2-carboxílico (piridin-alfa-carboxílico) o piridin-3-carboxílico (piridin-beta-carboxílico), en un orden de sucesión cualquiera, por una parte a la hidrogenación en el núcleo heterocíclico, y por otra parte a la acción de un compuesto fenílico metalo-orgánico, siendo cuaternizados los compuestos substituidos en posición 2, antes de la hidrogenación, mediante p-toluen-sulfonato de etilo.
10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto fenílico metalo-orgánico es bromuro fenil-magnésico o fenil-lítio.
15. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la hidrogenación es efectuada en presencia de un metal precioso como catalizador, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 20 a 50°C y bajo una presión de hasta alrededor de 70 at.
20. 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la hidrogenación es efectuada en presencia de níquel Raney, a una temperatura superior a 150°C y bajo una presión muy elevada.
- 25.

227608



5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa la cuaternización calentando el compuesto a cuaternizar con p-toluen-sulfonato de etilo a una temperatura superior a 100°C en ausencia de disolvente.

5. 6. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 y 4, caracterizado porque se hidrogena un éster de ácido piridin-3-carboxílico en presencia de níquel Raney, se hace reaccionar el éster de ácido piperidin-3-carboxílico resultante con bromuro fenil-magnésico en el seno de éster y luego se hidroliza el producto de condensación resultante.

10. 7. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado porque se hace reaccionar un éster de ácido piridin-3-carboxílico con fenil-lítio, se hidroliza el producto de condensación resultante y se hidrogena el beta-piridil-difenil-carbinol resultante con ayuda de un metal precioso como catalizador.

15. 8. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2, 3 y 5, caracterizado porque se cuaterniza un éster de ácido piridin-2-carboxílico por reacción con p-toluen-sulfonato de etilo, se hidrogena la sal cuaternaria resultante en presencia de un metal precioso como catalizador, se condensa el éster de ácido 1-etil-piperidin-2-carboxílico resultante con fenil-lítio y se hidroliza el producto de condensación resultante.

20. 9. Procedimiento para la preparación de carbinoles heterocíclicos.

25. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 11 hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, a 28 de Marzo de 1956

30. F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cia., S.A.

p.a. JAIME ISERN MIRALLES
P. P.