



373134

PATENTE DE INVENCION

Ref: ICE Case MD. 20902/21089/21534/

21585/21586/21620 - SPAIN/Div. 3A

*Memoria Descriptiva* 373134

sobre:

SECRETARIA DE ECONOMIA
REGISTRO DE PATENTES
CLASIFICACION
SUBCLASE

Procedimiento para la producción de bipi-  
ridilos.

=====

*Solicitante:* IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa, residente en Imperial Chemical House, Millbank, Londres, S.W.1., Inglaterra.

=====

El presente invento se refiere a un procedimiento para la obtención de biperidilos, las nuevas piridinas sustituidas empleadas como intermediarios de síntesis en el mismo y al procedimiento para la producción de éstas.

5.



- 2 -  
373154

- Conforme al presente invento, entonces, se provee un procedimiento para la obtención de biperidilos que comprende oxigenar la piridina substituida correspondiente con el oxígeno molecular y en la fase vapor, teniendo dicha piridina substituida un substituyente que es un grupo piperídilo o un grupo de fórmula  $-C(R)(R_9)(R_{10})$ , en donde R representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidróxido, un grupo alcoxi, un átomo de halógeno o un grupo amino,  $R_9$  representa un grupo de fórmula general  $-CH_2.CN$ ,  $-CH_2.CON(R_5)(R_6)$  ó  $-CH_2.CH_2N(R_7)(R_8)$  en la que  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  significan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo alcali, alqueno, arilo, alcarilo, aralquilo o cicloalifático y  $R_{10}$  puede representar un grupo como se define para  $R_9$  o un grupo de fórmula general  $-CH_n(XR_1)_{2-n}.CH_m(XR_2)_{3-m}$  donde X representa un átomo de azufre u oxígeno, n es 0, 1 ó 2, y m es 1 ó 2, y  $R_1$  y  $R_2$  representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo, alqueno, arilo, alcarilo, aralquilo o cicloalifático.
5. En los derivados de piridina el substituyente puede estar en la posición 2, 3 ó 4 del núcleo piridina.
10. La reacción se lleva a cabo, preferentemente, en la presencia de amoníaco.
15. El material de partida de piridina substituida, en la fase vapor, se calienta con oxígeno y preferentemente también con amoníaco ventajosamente a una temperatura superior a los  $250^{\circ}C$ , preferentemente  $350-450^{\circ}C$ , por ejemplo alrededor de  $380^{\circ}C$ , generalmente en la presencia de un catalizador. Los catalizadores apropiados
20. incluyen sales de alúmina, sílice, alúmino-sílice, magne-
- 25.
- 30.



- 3 -  
377 134

sia, cromo y mezclas de los mismos; estos catalizadores pueden contener platino y/o paladio (tanto metálicos cuanto sus óxidos) bajo forma finamente dividida. Catalizadores particularmente apropiados son aquellos de

5. deshidrogenación, por ejemplo, níquel, cobalto, cobre, cromo y cromito de cobre. Preferentemente la mezcla de reacción contiene oxígeno molecular como, por ejemplo, oxígeno gaseoso que puede ser convenientemente agregado como aire, aún cuando cualquier gas conteniendo oxígeno molecular puede ser empleado.
- 10.

El material de partida puede ser vaporizado por simple calentamiento hasta la temperatura requerida siendo una técnica particularmente apropiada aquella de volcar el material según una corriente de gotícula sobre una superficie caliente, por ejemplo, sobre un vaporizador o sobre el catalizador para la reacción con oxígeno. El material puede convenientemente ser vaporizado en un vaporizador antes de ponerse en contacto con el catalizador. Algunos de los materiales de partida son, no obstante, líquidos o sólidos viscosos y pegajosos a temperaturas ordinarias, y conviene disolverlos en un solvente apropiado antes de la vaporización. Como ejemplos de solventes apropiados para estos fines pueden citarse al agua y alcoholes, especialmente alcoholes alifáticos inferiores y particularmente metanol.

15.

20.

25.

- Los biperidilos obtenidos mediante este procedimiento pueden ser aislados de los productos de reacción mediante técnicas convencionales. Por ejemplo, los productos de reacción gaseosos pueden ser condensados y el biperidilo entonces aislado desde el condensado me-
- 30.



373434

dante extracción por solvente y/o destilación fraccionada, la cual puede ser llevada a cabo, si se desea, bajo presión reducida. Si en el producto de reacción obtenido en la producción de 4,4'-bipiridilos, estos últimos pueden ser separados por filtración.

5.

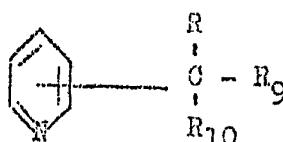
El procedimiento, sea simple o de dos etapas, puede ser realizado intermitentemente, pero tiene la ventaja de que puede ser llevado a cabo según una operación continua.

10.

El procedimiento resulta particularmente apropiado para la producción de 4,4'-bipiridilos aun cuando pueden obtenerse otros isómeros, por ejemplo 2,2'-; 2,4'-; 2,3'- y 3,4'-bipiridilos, eligiendo adecuadamente los materiales de partida.

15.

Las piridinas substituidas a emplear en este procedimiento tienen la fórmula estructural básica:



que también puede contener uno o más substituyentes, por ejemplo grupos alquilo en uno o mas de los restantes átomos de carbono del núcleo piridina. Comprenden también a los compuestos que tienen un substituyente en el átomo de nitrógeno, por ejemplo los N-óxidos de piridina substituida.

20.

Las piridinas substituidas en las cuales el substituyente tiene la fórmula estructural  $-\text{C}(\text{R})(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$



773474

pueden prepararse haciendo reaccionar el correspondiente derivado de piridina con una amida metálica o un compuesto orgánico de litio y con un compuesto orgánico halogenado adecuado o (si debe introducirse un grupo  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  con una imina de alquileo. Mas adelante se discuten combinaciones particulares de derivados de piridina y compuestos orgánicos clorados.

5.

Las piridil-alcano-diaminas pueden ser preparados haciendo reaccionar una alquil-piridina con una amida metálica o un compuesto orgánico de litio y con una imina de alquileo. Este proceso resulta particularmente apropiado para la obtención de 3-(4'-piridil)-pentano-1,5-diamina, haciendo reaccionar gamma-picolina con una amida metálica o un compuesto orgánico de litio y con etileno-imina.

10.

15.

La reacción puede, si se desea, llevarse a cabo por simple mezcla de reactivos en cantidades apropiadas y en ausencia de solventes, pero usualmente se realiza en un solvente para el derivado de piridina. Fue de emplearse cualquier solvente que sea inerte a los reactivos y al producto de reacción. Alternativamente, puede proveerse un exceso de la alquil-piridina, alcohol piridina o piridina misma, para que actúe como solvente. Un solvente particularmente apropiado para emplear en reacciones donde se encuentra una amida metálica, resulta ser el amoniaco líquido aún cuando otros, como por ejemplo aminas orgánicas tales como la dietilamina, pueden emplearse. Como ejemplos de solventes que pueden ser utilizados cuando se emplea un compuesto orgánico de litio, puede citarse a los hidrocarburos, especialmente

20.

25.

30.



373134

éteres alifáticos, y particularmente dietil-éter y dimetil-sulfóxido, especialmente una solución de la sal sódica de dimetil-sulfóxido en un exceso de éste.

5. La temperatura a la cual la reacción se lleva a cabo depende del solvente que se emplee y la presión a la cual se realiza la reacción. De tal manera, cuando se utiliza amoníaco líquido como solvente a presiones normales, la temperatura deberá ser de  $-33^{\circ}\text{C}$  o inferior, pero también pueden emplearse temperaturas superiores a ésta y hasta temperatura ambiente, cuando se usa como solvente a una amina o un éter. No obstante, comúnmente la reacción se lleva a cabo a una temperatura inferior a  $-40^{\circ}\text{C}$ .
- 10.

15. Pueden emplearse también temperaturas mas elevadas que aquellas recién mencionadas, y se logran llevando a cabo la reacción a presiones superatmosféricas, tal como en una autoclave, por ejemplo.

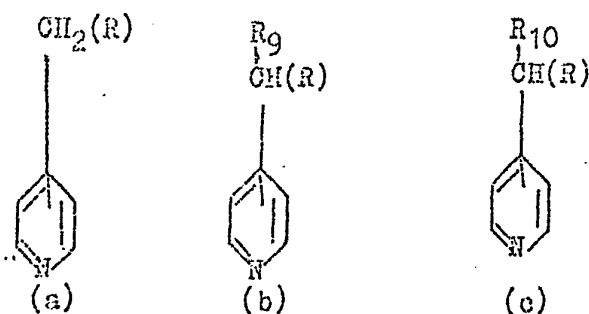
20. La amida metálica puede particularmente ser una amida alcalino-metálica, especialmente sodamida o potasamida. La amida puede ser agregada bajo la forma de compuesto preformado, o puede ser formada "in situ". Por ejemplo, la sodamida o potasamida pueden formarse "in situ" agregando sodio o potasio metálico a amoníaco líquido anhidro en presencia de un catalizador, tal como el nitrato férrico (iones férricos). El compuesto orgánico de litio puede, en particular, ser un alquil-lítico, por ejemplo etil-litio, butil-litio, fenil-litio o bencil-litio.
- 25.

30. Como se expresara anteriormente, los nuevos compuestos pueden prepararse partiendo de un derivado de

375134

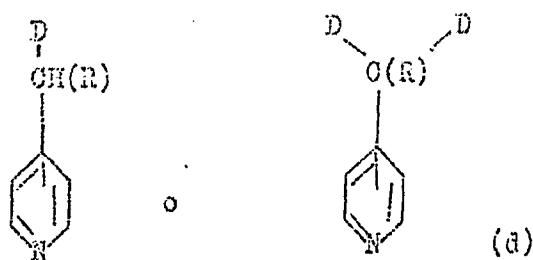


piridina y el compuesto orgánico halogenado apropiado. Los derivados de piridina que pueden emplearse incluyen aquellos de fórmulas:

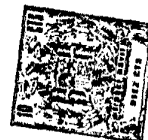


5. en las cuales R, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> tienen los significados anteriormente definidos.

10. Los compuestos orgánicos halogenados que pueden ser reaccionados con el derivado de piridina tiene la fórmula DHal, en la que D representa R<sub>9</sub> ó R<sub>10</sub> según la definición anterior y Hal es un átomo de halógeno, especialmente cloro. El producto obtenido haciendo reaccionar el derivado de piridina (a) con el compuesto orgánico halogenado DHal, puede tener la fórmula:



dependiendo que se empleen uno o dos moles de DHal por mol, de derivado de piridina.



- Los derivados de piridina (b) y (c) (preparados, por ejemplo, como se describe en el párrafo anterior) pueden ser reaccionados con el compuesto orgánico DHal para formar el compuesto (d). Alternativamente, los
5. compuestos (d) pueden ser preparados haciendo reaccionar los derivados de piridina (b) con una amida metálica o un compuesto orgánico de litio y una imina de alquileo, particularmente una imina de etileno. El empleo de iminas de alquileo teniendo 3 o mas átomos de carbono tiene la ventaja de que el grupo alifático introducido en el núcleo piridina puede tener, como substituyente, un
10. grupo alquilo; y de estos derivados pueden obtenerse bipyridilos en los cuales el núcleo piridina lleva substituyentes alquilo.
15. Los productos pueden ser separados de la mezcla de reacción en la cual se forman, de cualquier manera conveniente. Por ejemplo, especialmente si el compuesto ha sido preparado en amoníaco líquido, puede agregarse cloruro de amonio y el amoníaco (u otro solvente) eliminado por evaporación. La cantidad de cloruro de amonio es comúnmente por lo menos de 1 mol por mol de producto a ser separado. El residuo se extrae con un solvente, por ejemplo, piridina, cloruro de metileno o dietil-éter, que luego se evapora. El producto de reacción es luego
20. aislado del residuo por destilación fraccionada bajo presión reducida. En el caso que se preparen piridil-alcano-diaminas mediante gamma picolina y una imina de alquileo, las cantidades de amida metálica o compuesto orgánico de litio y de imina de alquileo empleado que se
25. utilizan son, preferentemente, de al menos 2 moles de
- 30.



- imina de alquileo y al menos 2 moles de la amida metálica o compuesto orgánico de litio, por mol de alquilpiridina. Se prefiere particularmente que las cantidades tanto de imina de alquileo cuanto de amida metálica o compuesto orgánico de litio, sean ligeramente superiores a 2 moles por mol de alquilpiridina. La amida metálica o el compuesto orgánico de litio pueden ser agregado antes que la imina de alquileo, o estos tres reactivos pueden ser mezclados entre sí inicialmente.
- 5.
10. Las piridil piperidinas pueden prepararse calentando el piridil-alcano-diol, -ditiol o hidroxil-tiol apropiado, a una temperatura de por lo menos 250°C en presencia de amoniac; en este caso la temperatura de será ser inferior a aquella en que puede ocurrir la deshidrogenación del grupo piperidilo.
- 15.
- Los piridil-alcano-dioles y ditioles que pueden ser utilizados son 3-(piridil)-pentano-1,5-diol o ditiol. El diol o ditiol pueden emplearse sin aislación respecto de la mezcla en la cual ha sido preparado. La temperatura a la cual se calienta el diol y ditiol con amoniac para convertirlo en el correspondiente piridilo de piperidina es de por lo menos 250°C, y preferéntemente al menos 300°C. Basta con simplemente calentar el diol o ditiol con amoniac a la temperatura deseada, pero se prefiere llevar a cabo el calentamiento en la presencia
- 20.
25. de un catalizador de deshidratación, por ejemplo, alúmina, sílice, sílice/alúmina o mezclas de los mismos. Una técnica particularmente conveniente es la de pasar el diol o ditiol en fase vapor junto con amoniac a través
30. de un lecho del catalizador contenido en un tubo, tal co

373134



mo por ejemplo un tubo de vidrio. Si se desea, el calentamiento puede ser realizado a presión superatmosférica, en cuyo caso es posible requerir temperaturas menores para efectuar la conversión. Puede agregarse o disolverse amoniaco en el diol o ditiol.

5.

La invención queda ilustrada, pero de ninguna manera limitada, en los siguientes ejemplos.

Ejemplos 1 a 9 -

Estos ejemplos ilustran la conversión de piridinas substituidas en bipyridilos.

10.

El proceso experimental en cada ejemplo fué el siguiente:

Se preparó un lecho catalizador con píldoras de catalizador (ver mas abajo) y de la profundidad especificada, dentro de un tubo reactor vertical de vidrio con diámetro interno de 2,5 cm. Al tubo se incorporó un alojamiento central para termo-cupla que contenía anillos Raschig sobre el lecho catalizador. Los anillos Raschig no llenaban completamente el tubo. Este se colocó en un horno vertical mantenido a la temperatura apropiada.

15.

20.

La piridina substituida se disolvió en agua o metanol, y la solución se alimentó al extremo superior del tubo reactor, en donde se vaporiza al tomar contacto con los anillos Raschig. Los vapores fueron pasados hacia abajo a través del lecho catalizador, y mezclados con oxígeno y amoniaco, según se indica en la Tabla, a este fin, aun cuando en algunos casos la mezcla se llevó a cabo debajo de la superficie del lecho catalizador.

25.

El efluente del reactor se condensó y el condensado, en el caso de ser un líquido (como en la mayo-

30.



373134

ría de los experimentos) se analizó por cromatografía gas/líquido utilizando técnicas convencionales. Cuando el condensado era un sólido, éste se disolvió en metanol y la solución analizada.

5. En la tabla, los catalizadores están designados por una letra de referencia A,

A = alúmina en píldoras de 3 x 3 mm (Actal 'A').

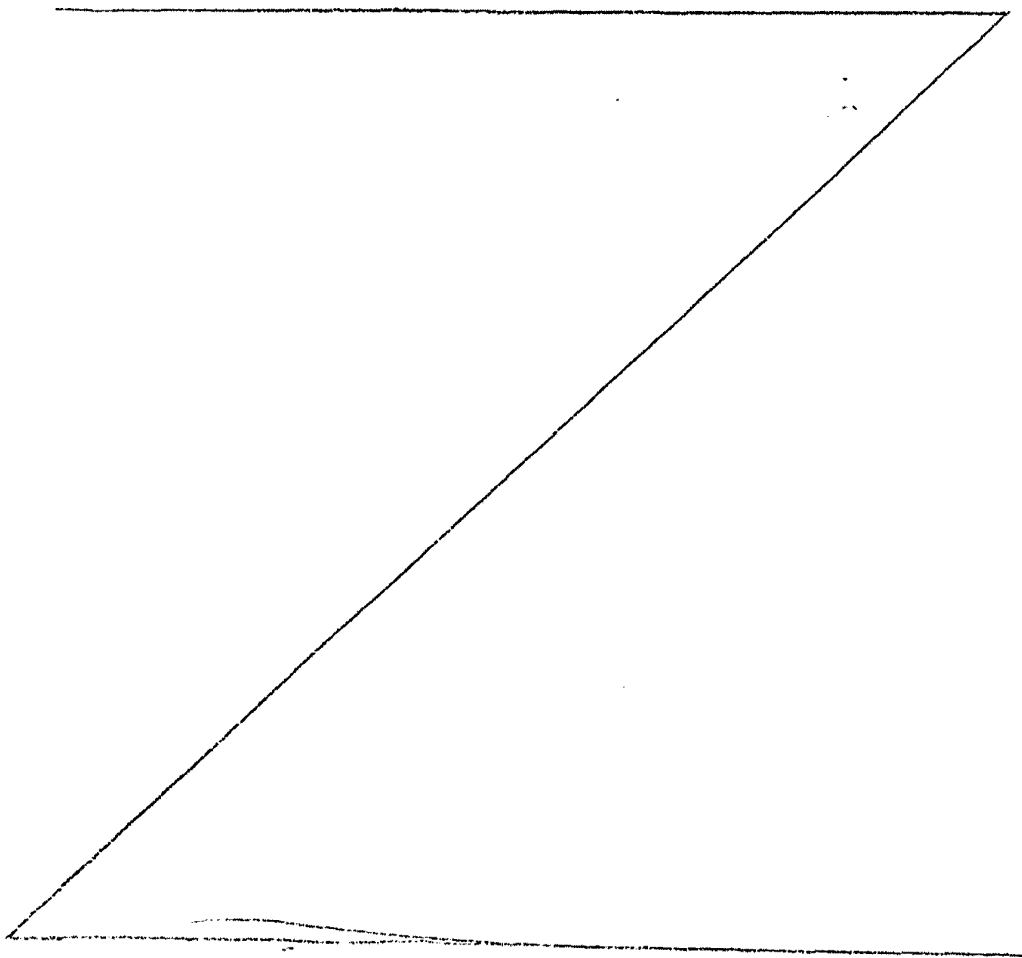
También en la Tabla:

'Long.' es el largo del lecho catalizador;

10. 'Temp.' es la temperatura del lecho catalizador;

'Dilución' está expresado en términos de *gramos de material de partida/mililitros de solvente*;

'MeOH' es metanol.





373134

373134

Ejemplo No	Piridina sustituida	gaseosos		4'4'-bipiridilo (Conversión %)
		$\text{C}_2\text{H}_2$ (mls/ min)	$\text{NH}_3$ (mls/ min)	
1	3-(4-piridil)-1,1-dietoxi- 5-dimetilamino pentano	-	830	57
2	6-(4-piridil)-8-dimetilamino- 3-oxaoctan-1-ol	-	830	72
3	3-(4-piridil)-5-dimetilamino- penta-1-ol	-	830	41
4	3-(4-piridil)-1,5bis-dimetil- amino pentano	-	830	39
5	3-(4-piridil)-5-dietilamino- penta-1-ol	-	830	36
6	3-(4-piridil)-1,5bis-dietil- amino pentano	-	830	34
7	4-(4-piridil)-piperidina	-	830	89
8	2-(3-piridil)-piperidina (Ana- lesina)	-	830	2,3'-bipiridilo 72
9	4,4'-bipiperidil-3-(4-piridil)- 5-dietilamino-penta-1-ol	400	-	15

373134



En la Tabla anterior el producto mencionado es el principal producto de reacción. No obstante, en muchos ejemplos se identificaron otros productos, como queda expresado a continuación:

5. Ejemplo N°
- 3 { 4-(4-piridil)-tetrahidropirano (19 %)
   
    (N-metil-4-(4-piridil)-piperidina
  - 4 N-metil-4-(4-piridil)-piperidina
  - 5 { 4-(4-piridil)-tetrahidropirano
   
    (N-etil-4-(4-piridil)-piperidina
  - 10. 6 N-etil-4-(4-piridil)-piperidina
  - 8 { 2'- o 3-metil-2,3'-bipiridilo
   
    5-metil-2,3'-bipiridilo
  - 9 4-(4-piridil)-piperidina

15. La mayoría de los productos (incluyendo aquellos referidos como "otros productos") fueron identificados por comparación con compuestos de referencia auténticos. Aquellos que no fué posible identificar de esta manera, se sometió a destilación fraccionada o análisis cromatográfico gas/líquido, y sus espectros se dan a continuación:

20. N-etil-4-(4-piridil)-piperidina.  
 IR  $\nu$  max (CCl<sub>4</sub>) 3000; 2800; 2780; 1600; 1440; 1400; 1370 y 1130 cm<sup>-1</sup>
25. RMN  $\chi$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO] 1,5; 2,35; 7,1; 7,6-8,4; 8,98  
 (Intensidades Relativas 2:2:1:10:3)  
 EM  $\frac{M}{E}$  = 190,1469 (C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub> tiene  $\frac{M}{E}$  = 190,1470)  
Un metil-2,3'-bipiridilo (sea 2'- o 3-metil-2,3'-bipiridilo; caracterización incompleta).
- 30.



IR  $\backslash$  max (película líquida) 3020; 1585; 1575; 1405;  
1010; 790; 770; 760 y 710  $\text{cm}^{-1}$

EM  $\frac{M}{\xi}$  = 170,0833 ( $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2$  tiene  $\frac{M}{\xi}$  = 170,0843)

5-metil-2,3'-bipiridilo

5. IR  $\backslash$  max (Nujol) 1575; 1420; 1030; 1020; 840; 810; 775;  
760 y 710  $\text{cm}^{-1}$

RMN  $\chi$  ( $\text{CCl}_4$ ) 0,75; 1,4; 1,6; 2,28; 2,42; 2,62; 7,6

(Intensidades Relativas 1:2:1:1:1:1:3)

EM  $\frac{M}{\xi}$  = 170,0833 ( $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2$  tiene  $\frac{M}{\xi}$  = 170,0843)

10. - N O T A -

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de

13. detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a seis Solicitudes de Patente presentadas en Inglaterra números 13008/68 de 13 de marzo de 1968; 25773/68 de 29 de mayo de 1.968; 60714/68 de 20 de diciembre de

20. 1.968; 60715/68 de 20 de diciembre de 1.968; 60716/68 de 20 de diciembre de 1.968 y 246/69 de 2 de enero de 1.969, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por

25. lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PROYECCION DE BIPIRIDIOS; caracterizándose por lo siguiente:

30. 1.- Procedimiento para la producción de bipiridilos, caracterizado porque comprende oxigenar la piridina substituida correspondiente con el oxígeno no-

373434



5. molecular y en la fase vapor, teniendo dicha piridina substituida un substituyente que es un grupo piridilo o un grupo de fórmula  $-C(R)(R_9)(R_{10})$ , en donde R representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidróxido, un grupo alcoxi, un átomo de halógeno o un grupo amino,  $R_9$  representa un grupo de fórmula general  $-CH_2.CN$ ,  $-CH_2.CO(R_5)(R_6)$  o  $-CH_2.CH_2N(R_7)(R_8)$  en la que  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  significan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo alcali, alqueno, arilo, alcarilo, aralquilo o cicloalifático y  $R_{10}$  puede representar un grupo como se define para  $R_9$  o un grupo de fórmula general
10.  $-CH_n(XR_1)_{2-n} \cdot CH_m(XR_2)_{3-m}$  donde X representa un átomo de azufre u oxígeno, n es 0, 1 ó 2, y m es 1 ó 2, y  $R_1$  y  $R_2$  representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo, alqueno, arilo, alcarilo, aralquilo o cicloalifático.
- 15.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de amoniaco.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura superior a los 250°C.

20.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque la mencionada temperatura es de 350°C a 450°C.

5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador.

25.

6ª.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el oxígeno molecular se encuentra bajo la forma de un gas.

30.

373434 10 DIC. 1971



- 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque el gas oxígeno que se agrega es aquel incluido en el aire ambiente.
- 8ª.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la piridina substituida se obtiene en la fase vapor por vaporización de una solución del derivado.
- 9ª.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque el solvente comprende agua.
- 10. 10ª.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque el solvente es un alcohol.
- 11ª.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque el alcohol es metanol.
- 15. 12ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se realiza de manera continua.
- 13ª.- Procedimiento para la producción de bupiridilos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
- 20.

Esta Memoria consta de 16 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

10 DIC. 1971

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

A. GOMEZ ACEBO Y MOSEY  
S. S. Firmado: F. Hernández Ruiz