

Int. Cl. C07D

CONCEDIDA
PATENTE

DE

14 FEB. 1977

INVENCIÓN

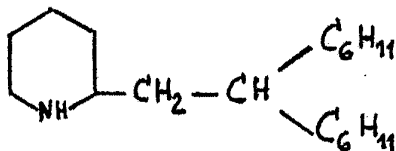
440832
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
2-(2',2'-DICICLOHEXILETIL) PIPERIDINA" a favor
de la firma española INSTITUTO INTERNACIONAL
TERAPEUTICO, S.A., INSTINTERSA, residente en
BARCELONA, Provenza, 385-387.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención comprende un procedi-
miento para la obtención de 2-(2',2'-d ciclohexil-
etil)piperidina de fórmula:

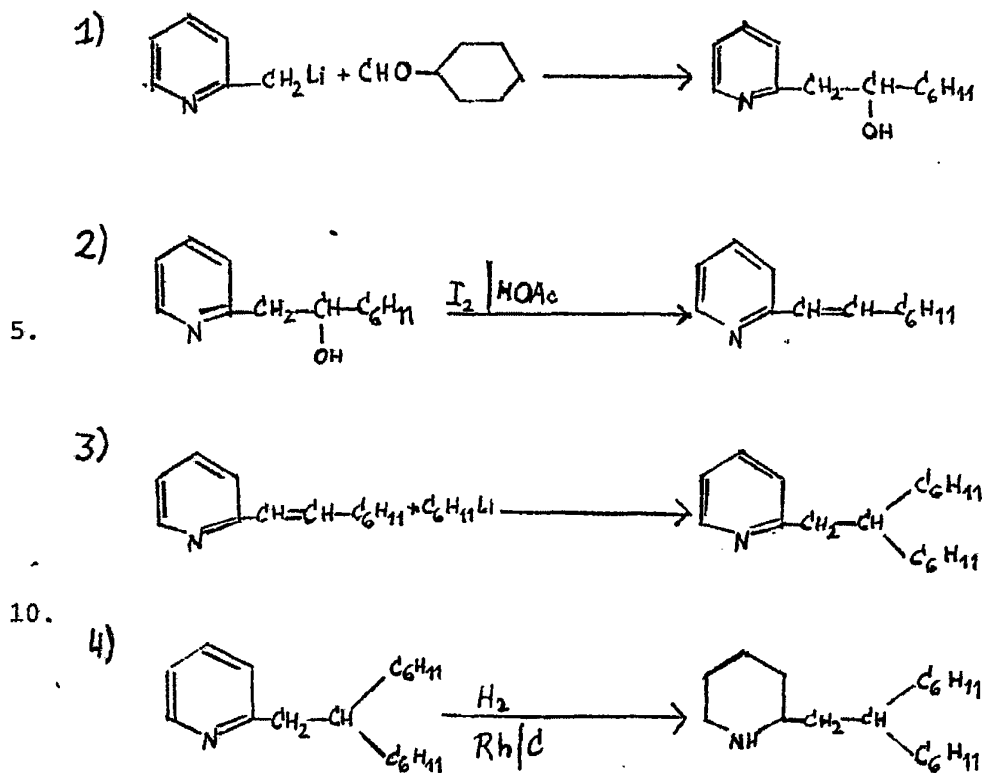
5.



(I)

10.

el cual se ilustra por la siguiente sucesión de
reacciones:



15. 1) En un primer estadio se lleva a cabo una condensación de α -picolil-litio con ciclohexilaldehido en solución etérea para dar lugar a 1-ciclohexil-2-(α -piridil)etanol. Dicho compuesto se obtiene en forma de aceite destilable que solidifica a la temperatura ambiente. Los rendimientos de esta reacción son del orden del 65%.
20. 2) En un segundo estadio 1-ciclohexil-2-(α -piridil)etanol se deshidrata calentándolo con ácido acético a reflujo en presencia de cantidades catalíticas de yodo obteniéndose 1-ciclohexil-2-(α -piridil)etileno, que se aísla y purifica por destilación.
25. 3) En un tercer estadio, por adición de ciclohexillitio a 1-ciclohexil-2-(α -piridil)etileno en solución de n-pentano se obtiene 1,1-diciclohexil-2-(α -piridil)etano. La adición también se puede llevar a cabo con bromuro de

ciclohexilmagnesio en éter pero los rendimientos bajan mucho.

- 4) En un cuarto y último estadio 1,1-diciclohexil-2-(α -piridil)etano se hidrogena catalíticamente en presencia de Rh/C al 5% en ácido acético o en una mezcla de ácido acético/metanol para obtener (I).
- 5.

El producto 2-(2',2'-diciclohexil)-etilpiperidina puede ser obtenido en forma de base libre o bien en forma de sal con ácidos orgánicos e inorgánicos.

10. Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO No. 1

1ª Fase :

Obtención de 1-ciclohexil-2-(α -piridil) etanol.

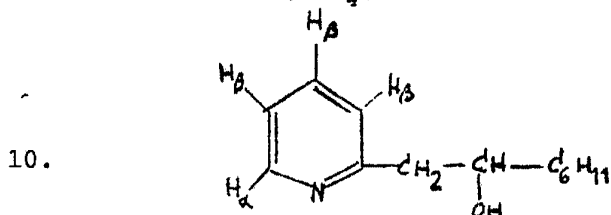
15. Se suspenden 6,87 Kg (990 mol) de Li en 400 l de éter absoluto y se añade despacio 69,87 Kg (445 mol) de bromo benceno disuelto en 100 l de éter a temperatura ambiente. Terminada la formación de fenil-litio se añaden 41,43 Kg (445 mol) de α -picolina disueltos en 50 l de éter. Después se añade una solución de 42,5 Kg (378 mol) de ciclohexilaldehído en 50 l de éter. La reacción es exótermica.
20. La adición dura 60 minutos. Terminada la adición se hierve a reflujo durante 2 horas y se deja reposar unas horas. La reacción se lleva a cabo en atmósfera de nitrógeno.

25. Se hidroliza con H₂O, se separa la fase etérea y se lava la fase etérea con H₂O, se seca con Na₂SO₄, se evapora el disolvente y la picolina y se destila el residuo a 1mm. Se recogen 52 Kg de la fracción que destila entre 144-149° en forma de aceite amarillento que cristaliza al poco tiempo (rendimiento 67%).

Calculado : 76,05% C Encontrado : 75,87% C
 9,33 H 9,04 H
 6,82 N 6,94 N

El espectro IR en CCl₄ presenta entre otras las siguientes bandas : 3400 (OH valence), 3090,3070,3020,2940,2865 (CH valence),1595,1570 (anillo de piridina),1475,1440,1310, 1275,1190,1150,1100,1038,1000,890,855,840 y 700 cm⁻¹.

La NMR (CCl₄, TMS) :



	H _α	1,7	~	Multiplete	1H
	H _β	2,3-3,2	"	Multiplete	3H
15.	OH	5,15	"	Singlete	1H
	CH	6,30	"	Multiplete	1H
	CH ₂	7,10-7,40	"	Multiplete	2H
				(singlete+duplete)	
	C ₆ H ₁₁	multiplete,máxima a 8,30 y 8,70			
20.					11H

2^a Fase :

Obtención de 1-ciclohexil-2-(α-piridil)etileno.

26,5 Kg (129 mol) de 1-ciclohexil-2-(α-piridil) etanol se disuelven en 130 l de ácido acético, se añaden 1,189 Kg de I₂ y se calienta a reflujo durante 4,5 horas.

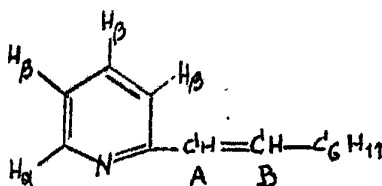
Se evapora el ácido acético y los restos de este se neutralizan con K₂CO₃/H₂O : se extrae con éter, se lava la fase etérea 2 veces con H₂O y se seca sobre

Na₂SO₄. Se evapora el disolvente y se rectifica el residuo en columna a la presión de 1 mm. Se recoge la fracción que destila entre 112-117° con un peso de 17,41 Kg (rendimiento 72%).

5.	Calculado : 83,37% C	Encontrado : 83,21% C
	9,15 H	9,30 H
	7,48 N	7,53 N

El 1-ciclohexil-2-(α -piridil) etileno se caracteriza por sus espectros NMR y IR.

10. El espectro NMR



15.	H _{α}	1,5-1,7	ζ Multiplete
	H _{β}	2,4-3,2	" Multiplete
	A	3,72	" Doblete J = 16Hz
	B	3,28	Cuadriplete J = 16Hz, 5,6Hz
	C ₆ H ₁₁	7,5-9,2	" Multiplete

20. El valor alto de la constante de acoplamiento de 16Hz se atribuye a una forma trans de la olefina.

Este hecho queda confirmado por el espectro IR, se encuentra una banda intensiva a 970 cm⁻¹ (trans CH-Wagging de una olefina 1,2-disustituida; 1650 cm⁻¹ de

25. stretching del doble enlace olefínico). Entre otras hay las absorciones siguientes : 3070,3000,2930,2840,1583, 1560,1468,1448,1430,1350,1300,1146,1087,890 y 840 cm⁻¹. Las absorciones a 1583 y 1560 cm⁻¹ (ring of pyridine) se hallan desplazadas a longitudes de ondas más largas en

comparación con el producto de partida. Este efecto esta provocado por la conjugación del doble enlace con el anillo.

- El 1-ciclohexil-2-(α -piridil)etileno puede caracterizarse por su picrato: 284,29 mg de 1-ciclohexil-2-(α -piridil) etileno (1,51 mmoles) se disuelven en 3 ml de etanol y se añade una solución de 360,78 mg (1,66 mmoles) de ácido picrico en etanol. En seguida se forma un precipitado. Se deja una hora a temperatura ambiente, se filtra y se lava con éter. Se obtienen 502,28 mg de cristales amarillos (79%), p.f.= 146-152°.

Calculado :	54,80% C	Encontrado :	54,65% C
	4,84 H		4,70 H
	13,46 N		13,58 N

3ª Fase :

15. Obtención de 1,1-diciclohexil-2-(α -piridil) etano.
- 3 Kg (435 mol) de litio se suspenden en 60 litros de n-pentano y se añaden 7,1 Kg (59 mol) de cloruro de ciclohexilo disuelto en 60 l de pentano. Se deja a reflujo durante 8 horas para facilitar la formación de ciclohexillitio. Después se añade despacio durante 15 minutos una solución de 1-ciclohexil-2-(α -piridil) etileno (7 Kg, 37 moles) en 60 l de pentano. La reacción es ligeramente exotérmica y en seguida la mezcla de la reacción adquiere un color marrón rojo. Terminada la adición se hierve 2 horas a reflujo y se deja en reposo durante varias horas. La reacción se llevó a cabo en atmósfera de Nitrógeno.

Se hidroliza con MeOH y finalmente con H₂O. La mezcla bifásica obtenida se evapora para eliminar el MeOH, el aceite obtenido se extrae 3 veces con éter, se seca la

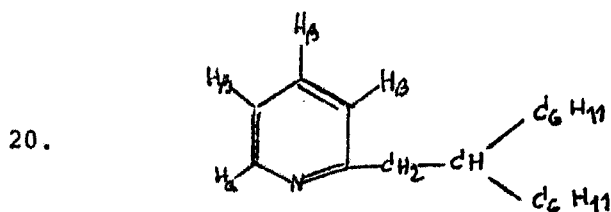
fase etérea con Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se obtienen 9,8 Kg de un aceite, el cual se destila a 1 mm. Se recoge la fracción que destila entre 144-148°; 4,5 Kg (rendimiento 45%). Esta fracción contiene el 1,1-diciclo-

5. hexil-2-(α -piridil)etano, aceite ligeramente amarillento de punto de ebullición 95-100°/0,015 mm, cuyo espectro IR (CCl₄, CS₂) presenta entre otras las siguientes bandas: 3080, 3020, 2930, 2860, 1590, 1570, 1475, 1450, 1432, 1350, 1310, 1262, 1148, 1050, 995, 985, 895, 844, 772, 760 (sh), 749 cm⁻¹.

10. Este espectro representa características de un compuesto alifático + anillo de piridina y tiene relativamente pocas absorciones.

El espectro NMR (CDCl₃, 100 MHz, lock) :

	H _A	1,49	ζ Multiplete	1H
15.	H _B	2,35-3,10	" Multiplete	3H
	CH ₂	7,22	" Doblete J = 6,5 Hz	2H
		8,00-9,10	" Multiplete	23H



	Calculado : 84,07% C	Encontrado : 84,20% C
	10,77 H	10,88 H
25.	5,16 N	5,29 N

Preparación del clorohidrato de 1,1-diciclohexil-2-(α -piridil) etano. 47,57 mg de base libre se disuelven en unos ml de MeOH/HCl. Se evapora a sequedad y se cristaliza de MeOH/éter, se filtra y se lava 2 veces con éter y se vuelve a decantar. Se obtienen cristales blancos.

Calculado : 74,11% C	Encontrado : 74,28% C
9,82 H	9,98 H
4,55 N	4,41 N

El espectro IR presenta entre otras las bandas siguientes: 3065,3030,2930,2860,2520 (ancho),1627,1612,1535,1470,1455,1445, (sh),1162,1000,980,892,880,842,835,780 y 760 cm^{-1} .

Al haber pasado el anillo de piridina a la forma iónica, las bandas alrededor de 1590 cm^{-1} se han desplazado a longitudes de ondas más cortas, (1590 \longrightarrow 1627,1570 \longrightarrow 1612). La banda a 1535 es característica para sales de piridina).

4ª Fase :

Obtención de 2-(2',2'-diciclohexil)-etilpiperidina

15. clorhidrato.

10 Kg (32 moles) de 2-(2',2'-diciclohexil)-etilpiperidina clorhidrato se hidrogenan en 10 l de MeOH/1 l HOAc bajo las condiciones siguientes: 200 g de 5% Rh/C, 15atm. 100°C, 24 horas. Se evapora el disolvente, se neutraliza con $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}$ y se extrae con éter. El extracto etéreo se seca, se elimina el éter y se trata el residuo con MeOH/HCl. Se concentra y se precipita con éter o acetato de etilo. Se obtienen 8,47 (27 moles, 85%) de 2-(2',2'-diciclohexil)-etilpiperidina clorhidrato. pf = 228-232°.

25. Calculado : 72,68% C	Encontrado : 72,51% C
11,56 H	11,38 H
11,29 Cl	11,18 Cl
4,46 N	4,54 N

EJEMPLO No. 2

Las tres primeras fases igual que en el ejemplo No. 1

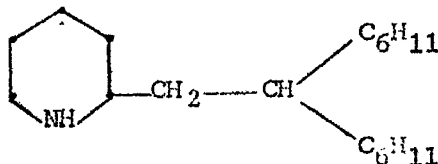
4ª Fase :

5. 10 kg (32 moles) de 2-(2',2'-diciclohexil)-etilpiridina clorhidrato obtenidos en la 3ª fase, se disuelven en 10 l de metanol y se añade 1 l de ácido acético. Se añaden 200 g de 5% Rh/C y se hidrogena a 70°, 23 atm, durante 24 horas. Se sigue como se ha descrito en la 4ª fase del ejemplo 1 y se obtiene 9,41 Kg (30 moles) de 2-(1,2'-diciclohexil)-etilpiperidina clorhidrato (93 %).

R E I V I N D I C A C I O N E S

1. Procedimiento para la preparacion de 2-(2',2'-diciclohexiletíl)-piperidina de fórmula:

15.



20.

caracterizado porque en un primer estadio se lleva a cabo una condensación de α -picolil litio con ciclohexilaldehído para dar lugar a 1-ciclohexil-2-(α -piridil) etanol, el cual se deshidrata en un segundo estadio a

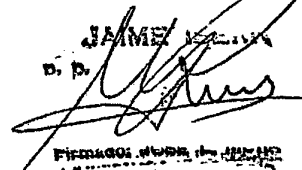
25.

1-ciclohexil-2-(α -piridil) etileno. En un tercer estadio este último producto se adiciona a ciclohexillitio o bromuro de ciclohexilmagnesio para dar lugar a 1,1-diciclohexil-2-(α piridil) etano, el cual en un cuarto y último estadio se hidrogena catalíticamente obteniéndose el producto final 2-(2',2'-diciclohexil)-etilpiperidina.

2. Procedimiento según la reivindicación 1ª caracterizado porque la deshidratación de 1-ciclohexil-2-(α -piridil) etanol a 1-ciclohexil-2-(α -piridil) etileno se lleva a cabo preferentemente en ácido acético y a reflujo en presencia de cantidades catalíticas de iodo.
5. 3. Procedimiento según la reivindicación 1ª caracterizado porque la condensación de 1-ciclohexil-2-(α -piridil) etileno con ciclohexilnitro se lleva a cabo en solución de n-pentano y en atmósfera inerte (nitrógeno o argón).
10. 4. Procedimiento según reivindicación 1ª caracterizado porque la hidrogenación de 1,1-diciclohexil-2-(α -piridil) etano en forma de clorhidrato se lleva a cabo en solución de metanol/ácido acético (10:1 v/v) empleando como catalizador Rh/C al 5% en proporción del 2% sobre el producto a hidrogenar.
15. 5. Procedimiento según la reivindicación 1ª caracterizado porque el producto 2-(2',2'-diciclohexil) etil piperidina puede ser obtenido en forma de sal de ácidos orgánicos e inorgánicos.
20. 6. Procedimiento para la preparación de 2-(2',2'-diciclohexiletil) piperidina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 10 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 9 de Septiembre de 1975
P.a.

J. JAMES
D. P.

Firmado en nombre de JAMES