



142490

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

a favor de la Razón social : F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co.,
Société Anonyme, de nacionalidad suiza, domiciliada en
BASILEA (Suiza), por "PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE
2.4-DIOXI-3.3-DIALCOIL-TETRAHIDROPIRIDINAS".-

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

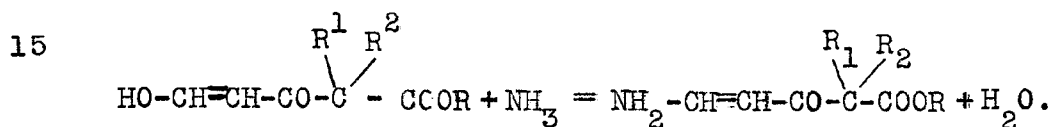
Por la acción del éter-sal fórmico sobre las que-
tonas se producen oximetileno-quetonas. Los éteres-sales
dialcoil-acetoacéticos reaccionan en el mismo sentido
(Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, vol. 59,
5 1926 pág. 110).

Ahora bien, se ha comprobado que se obtiene una
nueva clase de compuestos que pueden ser considerados como
2,4-dioxo-3,3-dialcoil-tetrahidropiridinas, si se calien-
tan los éteres-sales oxi-metileno-dialcoil-acetoacéticos
10 con amoníaco a temperatura más elevada. Esta reacción se



produce en dos fases.

En primer lugar se produce el derivado aminometilénico según la ecuación



Los derivados aminometilénicos de los éteres-sales dialcoil-acetoacéticos son estables. Si es necesario, pueden ser purificados por destilación bajo presión reducida.

20 Mientras que la formación de los derivados aminometilénicos de los éteres-sales dialcoil-acetoacéticos se produjo ya a temperatura ordinaria o levemente elevada, el cierre de la cadena no se produce, en ausencia de amoníaco, sino solamente a unos 100°, o por encima. No se

25 podía prever que el grupo carboxílico del derivado del éter-sal dialcoil-acetoacético reaccionaría con la radical amoníaco, ya que se sabe que, por ejemplo, el éter-sal dietil-acetoacético no reacciona con el amoníaco (Annalen der Chemie, vol, 231 [1885] pág.244). La transformación

30 de los éteres-sales aminometilénicos dialcoil-acetoacéticos en compuestos piridínicos correspondientes se efectúa muy fácilmente si se emplea un agente de condensación más energético que el amoníaco, por ejemplo, el alcoholato de sodio o análogos; también pueden emplearse ventajosamente álcalis,

35 por ejemplo el hidróxido de potasio. Esta condensación interior puede representarse con la fórmula siguiente:



la totalidad del sodio ~~ha~~ reaccionado, se vierte sobre cristal mientras se remueve, separándose luego por decantación la solución acuosa del tolueno. Por acidificación de la solución acuosa el éter-sal oximetileno-dietil-acetoacético se
70 separa bajo forma aceitosa. Puede ser purificado por destilación en el vacío.

214 partes en peso de éter-sal oximetileno-dietil-acetoacético se disuelven en 400 partes en peso de amoníaco al 5%. Se calienta ligeramente, recogién dose después el
75 aceite que está separado. El éter-sal amino-metilen-dialcoil-acetoacético de este modo obtenido puede ser purificado por destilación bajo presión reducida. Forma un aceite espeso, cuyo punto de ebullición a 14 mm es de 179-182°.

A una solución alcohólica de etilato de sodio pre
80 parada por medio de 23 partes en peso de sodio y 260 partes en peso de alcohol absoluto, se agregan 213 partes en peso de éter-sal aminometilen-dietil-acetoacético, haciéndose luego hervir suavemente durante 30 minutos, sirviéndose de un refrigerador de reflujo. Se deja enfriar, expulsándose
85 luego el alcohol tan completamente como sea posible por destilación en el vacío. El residuo sólido se disuelve en agua glacial, neutralizándose con el ácido clorhídrico. El producto bruto precipitado se separa del líquido o licor por
90 filtración, purificándose luego por destilación en el vacío (P.E.14:187-189°) y recristalización en la bencena adicionada de éter de petróleo.

La 2,4-dicxo-3,3-dietil-tetrahidropiridina forma cristales incoloros que funden a 98-99°, muy solubles en agua caliente, poco solubles en agua fría. En los disolven
95 tes orgánicos corrientes, exceptuando el éter de petróleo,



el compuesto es muy fácilmente soluble. Por hidrogenación catalítica se obtiene el derivado piperidínico correspondiente. Este último se combina con los derivados de la pirazolona en proporciones moleculares para formar compuestos cristalinos estables, por ejemplo, con la 1-fenil-2,3-dimetil-4-dimetil-aminopirazolona (P.F. 69-70°) o con la 1-fenil-2,3-dimetil-4-isopropilpirazolona (P.F. 93°).

EJEMPLO 2.-

238 partes de peso de éter-sal oximetileno-dialil-acetoacético (obtenido a partir del éter-sal fórmico y del éter-sal dialil-acetoacético) se disuelven en 500 partes de peso de metanol, a continuación de lo cual se hacen pasar, refrigerando con hielo, 70 partes de peso de gas amoníaco seco. La solución se calienta luego durante 6 horas a 150° en un recipiente cerrado. Después del enfriamiento, el disolvente y el amoníaco en exceso se expulsan por destilación. La purificación del producto de la reacción puede efectuarse de la misma manera que para el derivado dietílico (véase ejemplo 1).

La 2,4-dioxo-5,5-dialil-tetrahidropiridina funde a 81-82° e hierve sin descomponerse bajo 14 mm de presión entre 208 y 210°.

EJEMPLO 3.-

242 partes en peso de éter-sal oximetileno-dipropil-acetoacético (P.F. 14:135-137°) se disuelven en 250 partes en peso de alcohol absoluto, a continuación de lo cual se hacen pasar en la solución 20 partes en peso de gas amoniacal, mientras se refrigera. Se calienta durante algún tiempo hasta que comience la ebullición, se agregan 280 partes en peso de una solución alcohólica de etilato de sodio



correspondiente a 23 partes de peso de sodio y se hace hervir todavía durante media hora bajo reflujo, para tener la seguridad de que la reducción está terminada. Luego el disolvente es completamente expulsado por destilación, de preferencia bajo presión reducida. El residuo se recoge después del enfriamiento en 500 partes en peso de agua glacial y el producto de la reacción se precipita por acidificación con el ácido clorhídrico diluído. El precipitado seco puede ser recristalizado en el éter de petróleo, con el fin de obtenerlo completamente puro. La 2,4-dioxo-3,3-dipropil-tetrahidropiridina forma agujas incoloras que funden a 92-93°. Por metilación se transforma en 1-metil-2,4-dioxo-3,3-di-n-propil-tetrahidropiridina (P.F. 61-62°).

EJEMPLO 4.-

186 partes de peso de éter-sal dietil-acetoacético se condensan con un éter-sal fórmico, como en lo que antecede, ejemplo 1. Después de la separación con el tolueno, la solución acuosa de la sal de sosa del derivado oximetilénico obtenido se adiciona de 70 partes en peso de cloruro de amonio, calentándose luego durante una hora a 80-85°. Después de la dilución con el éter y separación con la solución acuosa, el éter-sal aminometileno-dietil-acetoacético formado es librado del disolvente por destilación. El residuo es luego disuelto en 250 partes en peso de alcohol, adicionándose a la solución 120 partes en peso de lejía de potasa al 50%. La solución se calienta y su temperatura se mantiene durante 1/4 de hora todavía a 50°. Para obtener el producto de la reacción, se expulsa el alcohol por destilación bajo presión reducida, se disuelve el residuo en el agua fría y se acidifica con el ácido sulfúrico diluído. El producto es



idéntico al que se obtiene según el ejemplo 1.

EJEMPLO 5.-

256 partes en peso de éter-sal oximetileno-n-butyl-n-propil-acetoacético (P.E.14:151-154°) se disuelven en 256 partes de peso de alcohol absoluto, a continuación de lo cual se hacen pasar, refrigerando, 20 partes de peso de gas amoniacal. Se calienta hasta que empiece la ebullición, se agregan 256 partes de peso de solución alcohólica de etilato de sodio correspondiente a 23 partes en peso de sodio, expulsando luego el alcohol por destilación. El residuo es recogido después del enfriamiento en 600 partes de peso de agua fría; se hace pasar ácido carbónico hasta la separación completa del producto de la reacción. Si se ha filtrado la solución alcalina antes de hacer pasar el ácido carbónico, el producto precipitado es casi puro. Por recristalización en el éter de petróleo se obtiene la 2,4-dioxo-3,3-n-butyl-n-propil-tetrahidropiridina en forma de cristales incoloros que funden a 101-102°.

EJEMPLO 6.-

242 partes de peso de éter-sal oximetileno-n-butyl-etil-acetoacético se disuelven en 400 partes de peso de alcohol absoluto. Después de haber hecho pasar 20 partes de peso de gas amoniacal, la solución se calienta durante 1/2 hora hasta 50-60°. Luego se agrega una solución de etilato de sodio, previamente preparada con 23 partes de peso de sodio y 260 partes de alcohol absoluto, haciéndose hervir luego durante poco tiempo bajo reflujo. La solución puede ser trabajada a continuación como en el ejemplo 3. La 2,4-dioxo-3,3-n-butyletil-tetrahidropiridina funde a 86°.



EJEMPLO 7.-

En una solución refrigerada con hielo de 242 partes en peso de éter-sal oximetileno-isopropil-n-propil-acetoacético (preparado a partir del éter-sal isopropil-n-propil-acetoacético, del éter-sal fórmico y de sodio en tolueno; 190 P.E. 14:129-133°) en 320 partes de peso de metanol, se hacen pasar 20 partes de peso de gas amoniacal. La solución se calienta hasta que empiece la ebullición. Luego se agrega una solución de 60 partes de peso de hidróxido de potasio en 195 240 partes de peso de metanol y se calienta todavía durante media hora hasta que empiece la ebullición, valiéndose de un refrigerador de reflujo. Después de haber expulsado el disolvente, la sal de potasio formada se disuelve en agua fría y se precipita de su solución la 2,4-dioxo-3,3-isopropil-n-200 propil-tetrahidropiridina por medio de ácidos. El compuesto recristalizado en alcohol diluído funde a 131-132°.

EJEMPLO 8.-

326 partes de peso de éter-sal oximetileno-di-n-hexilacetoacético (preparado de forma usual a partir del 205 éter-sal acetoacético substituído y del ácido fórmico) se disuelven en 400 partes de peso de alcohol absoluto y se tratan como en el ejemplo 6 con el amoníaco y etilato de sodio. El punto de fusión del compuesto puro está situado a 125°.

= . =



N O T A

210 Es objeto de esta patente de invención que se solicita "Procedimiento de preparación de 2.4-dioxi-3.3-dialcoil-tetrahidropiridinas", que se caracteriza y define por las reivindicaciones siguientes, que constituyen su novedad y sobre las cuales ha de recaer la propiedad y explotación exclusiva:-

215 1.- Procedimiento de preparación de 2,4-dioxo-3,3,-dialcoil-tetrahidropiridinas que consiste en hacer obrar agentes de condensación alcalinos sobre éteres-sales aminometileno-dialcoil-acetoacéticos, obtenidos por la acción del amoníaco sobre éteres-sales oximetileno-dialcoil-acetoacéticos.

220 2.- Procedimiento de preparación de 2.4-dioxi-3.3-dialcoil-tetrahidropiridinas.

La presente memoria consta de nueve hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, a 6 de junio de 1936 .-

JAIME ISERN MIRALLES
P. P.