



142920

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

a favor de la Razón social: F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE.,  
Sociedad suiza, residente en BASILEA (Suiza), por "PRO-  
CEDIMIENTO DE FABRICACIÓN DE DERIVADOS DE LA 2,4-DIOXO-  
TETRAHIDROPIRIDINA".-

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Por condensación del éter-sal malónico con el  
éter-sal del ácido  $\beta$ -amino-crotónico se obtiene el éter-  
sal dioxi-6-metil-piridina carbónico que se puede fácil-  
mente transformar en dioxi-6-metilpiridina (Berichte der  
5 Deutschen Chemischen Gesellschaft 31 1898 pág. 767 y  
siguientes). Procediendo del mismo modo y partiendo de  
los éteres-sales mono-alquilados malónicos, se obtienen  
las 2,4-dioxi-3-alkil-6-metil-piridinas. También se  
ha podido obtener del mismo modo la 2,4-dioxipiridina  
10 (Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 31 1898)





En estas fórmulas, R significa el hidrógeno o un alquilo,  $R_1$  el hidrógeno o un metilo.

Las nuevas combinaciones obtenidas, contrariamente a las substancias de partida utilizadas, no pueden ser consideradas como derivados de la dioxipiridina, sino más bien como combinaciones oxi-oxo, o mejor todavía dioxo, es decir que es preciso tomar todavía en consideración la disposición de los núcleos de las fórmulas tautómeras II y III. Se disuelven en los álcalis, pero también en los ácidos fuertes; las soluciones en particular no son coloradas por el cloruro de hierro. Por reducción catalítica los radicales alquilados no saturados pueden ser transformados en radicales saturados. Estos son cuerpos bien cristalizados, con un punto de fusión bastante bajo. Los representantes más sencillos pueden ser destilados sin descomposición en un medio enrarecido de aire; sin embargo, todos son inodoros. Se les puede utilizar en la terapéutica, ya que son hipnógenos ya en dosis muy pequeñas. En la reducción catalítica los restos alquílicos no saturados se convierten en saturados.

EJEMPLO 1.-

111 partes en peso de la 2,4-dioxipiridina se vierten en 600 partes en peso de agua y se agregan 129 partes en peso de lejía de sosa al 31%. Entonces se agregan, agitando convenientemente, 121 partes en peso de bromuro de alilo y 0,5 partes en peso de polvo de cobre. Después de aproximadamente una media hora, la reacción se vuelve neutra después de un ligero calentamiento pasajero. Entonces se agrega de nuevo 129 partes en peso de lejía de sosa (31%) y 121 partes en peso de bromuro de alilo, lo cual



70 produce de nuevo una elevación de temperatura. La reacción se termina después de aproximadamente unos 20 minutos. La 2,4-dioxo-3,3-dialil-tetra-hidropiridina precipitada se filtra después del enfriamiento, se seca y destila bajo una presión fuertemente reducida. El destilato puede ser cristalizado a partir del benzol, después de agregar éter de petróleo. Está constituida por cristales incoloros que funden a 81-82°. El punto de ebullición está situado, bajo una presión de aproximadamente 14 mm, entre 75 208 y 210°; es fácilmente soluble en disolventes orgánicos, pero se disuelve poco en el éter de petróleo y en el agua. Mediante la reducción catalítica se obtiene la correspondiente combinación dipropílica. Su punto de fusión es de 92-93°.

80

EJEMPLO 2.-

167 partes en peso de 2,4-dioxi-3-n-propil-6-metil-piridina se disuelven en 1000 partes en volumen de lejía de sosa normal y se agitan vigorosamente. Entonces se agregan 121 partes en peso de bromuro de alilo y una solución de 1,5 partes en peso de sulfato de cobre en 15 partes 85 en peso de agua. La reacción es ligeramente exotérmica y se prosigue sin novedad para terminar después de aproximadamente media hora. Entonces se extrae por medio de 500 partes en peso de benzol, la capa de benzol se separa y se destila. La 2,4-dioxo-3,3-n-propil-alil-6-metil-tetra 90 hidropiridina pasa a la presión de aproximadamente 14 mm a 213-215°. El destilato que se ha condensado en masa puede recristalizarse por medio del éter de petróleo y el producto obtenido funde a 73-74°.



95

EJEMPLO 3.-

En una solución de 125 partes en peso de 2,4-dioxi-6-metil-piridina en 955 partes en peso de lejía de sosa (8,4%) se vierten, agitando convenientemente, 245 partes en peso de bromuro de alilo y 0,5 partes en peso de polvo de cobre. La reacción neutra indica que la operación ha terminado. Se separa luego la 2,4-dioxi-3,3-dialil-6-metil-tetrahidropiridina precipitada del líquido y después de la destilación en medio enrarecido de aire (punto de ebullición 208 a 210°, presión 14 mm) se puede obtener en estado completamente puro por recristalización en el éter dibutílico. Su punto de fusión está situado a 84-85°. Por reducción catalítica se obtiene la combinación dipropílica correspondiente que funde a 104°.

100

105

EJEMPLO 4.-

129 partes en peso de lejía de sosa (31%) se diluyen con 1000 partes en peso de agua y se disuelven en la solución, agitando, 167 partes en peso de 2,4-dioxi-3-n-propil-6-metil-piridina. Luego se agregan 200 partes en peso de bromuro de bromalilo y una parte en peso de cobre pulverizado y se calienta todo ello, agitando convenientemente, aproximadamente durante 4 horas a 50-60°, es decir hasta que se produzca una reacción neutra. La 2,4-dioxi-3,3-bromalilo-n-propil-tetrahidropiridina, precipitada por el líquido, puede ser purificada por solución en la lejía de sosa diluida, precipitada por el ácido carbónico y cristalizada en el éter de petróleo. Funde a 123-124°.

115

120

EJEMPLO 5.-

153 partes en peso de 2,4-dioxi-3-etil-6-metil-



125 piridina se disuelven en un equivalente de lejía de sosa normal y se agitan vigorosamente durante 3 horas a 40° con 91 partes en peso de cloruro isobutileno (cloruro 3 - metil-alilo) y 0,5 partes en peso de cobre pulverizado. La 2,4-dioxo-3,3-etil-isobutenil-6-metil-tetrahidropiridina formada es separada y puede ser purificada por el mismo procedimiento que el del ejemplo 4. Funde a 100-101°.

EJEMPLO 6.-

135 A una solución de 125 partes en peso de 2,4-dioxi-6-metilpiridina en 1100 partes en peso de agua, que contiene 40 partes en peso de sosa cáustica se agregan, agitando vigorosamente, 0,7 partes de acetato de cobre y 121 partes de bromuro de alilo. Habiendo disminuído el aumento de temperatura, se agregan, agitando convenientemente, 116 partes en peso de lejía de sosa al 34,5% y nuevamente 121 partes en peso de bromuro de alilo. El alilado produce de nuevo un aumento de temperatura. El precipitado de 2,4-dioxo-3,3-dialil-6-metil-tetrahidropiridina puede ser purificado después de aproximadamente 1 hora como en el ejemplo 3.

EJEMPLO 7.-

145 209 partes en peso de 2,4-dioxi-3-n-hexil-6-metil-tetrahidropiridina se disuelven en 1000 partes en volumen de lejía de potasa normal. A la solución se agregan, agitando, 0,5 partes en peso de polvo de cobre fino y 121 partes en peso de bromuro de alilo. La reacción es moderadamente exotérmica. Cuando se vuelve neutra se extrae el líquido aceitoso que es precipitado por el benzol y se destila en el vacío, después de haber expulsado el benzol, la 2,4-dioxo-3,3-n-hexil-alil-6-metil-tetrahidropiridina que se presenta en forma de un líquido aceitoso y que hierve



a 13 mm a 231-234°. El destilato se condensa rápidamente en una masa sólida, fundiendo a 52-53°.

EJEMPLO 8.-

Una solución de 165 partes en peso de 2,4-dioxi-  
160 3-alil-6-metil-tetrahidropiridina se agita en 1000 partes  
en peso de agua por adición de 116 partes en peso de le-  
jía de sosa al 34,5%. A la solución límpida se agregan,  
agitando convenientemente, 0,5 partes de cobre pulveriza-  
do y 76,5 partes de cloruro de alilo. El alilado es lige-  
165 ramente exotérmico. El producto de reacción corresponde a  
la 2,4-dioxo-3,3-dialil-6-metil-tetrahidropiridina del  
ejemplo 3.

EJEMPLO 9.-

En 1000 partes en volumen de lejía de sosa normal  
170 se disuelven, agitando, 179 partes en peso de 2,4-dioxi-  
3-isobutenil-6-metil-tetrahidropiridina. Entonces se agre-  
gan 0,4 partes en peso de cobre pulverizado y 121 partes  
de bromuro de alilo. La reacción empieza inmediatamente  
al agitar convenientemente. La aparición de una reacción  
175 neutra indica después de aproximadamente 3/4 de hora el  
fin. La 2,4-dioxo-3,3-isobutenil-alil-6-metil-tetrahidro-  
piridina precipitada se separa de la lejía de sosa acuosa  
y se disuelve en alcohol de aproximadamente 60%. Funde a  
144-145°.

180 EJEMPLO 10.-

153 partes en peso de 2,4-dioxi-3-isopropil-tetra-  
hidropiridina se vierten en 900 partes en peso de agua con  
116 partes en peso de lejía de sosa al 34,5%, agitando vi-  
gorosamente. Se agregan entonces 121 partes en peso de  
185 bromuro de alilo y 0,5 partes en peso de cobre pulverizado,



a continuación de lo cual la transformación se efectúa con una ligera elevación de temperatura. La aparición de la reacción neutra indica que esta última ha terminado. La 2,4-dioxo-3,3-isopropil-alil-tetrahidropiridina se trata con benzol. Después de extraer la solución benzólica por medio de 1000 partes en volumen de lejía de sosa normal, se recupera este cuerpo, precipitándosele por medio del ácido clorhídrico diluído en la solución límpida por filtración. Después de la desecación se procede a una recristalización en el éter de petróleo hirviendo. Funde a 86 - 87°.

N O T A

Es objeto de esta patente de invención que se solicita "Procedimiento de fabricación de derivados de la 2,4-dioxo-tetra hidropiridina", 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:-

1.- Procedimiento de fabricación de derivados de 2,4-dioxo-tetrahidropiridina que consiste en hacer obrar sobre sales alcalinas de la 2,4-dioxipiridina, de la 2,4-dioxi-6-metilpiridina o sus derivados mono-alquilados en posición-3, halogenuros alilados, 3-bromalilados o 3-metilalilados en solución acuosa en presencia de cobre o compuestos cúpricos.

2.- Procedimiento de fabricación de derivados de la



2,4-dioxo-tetra•hidropiridina.

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

Madrid, a 20 de julio de 1936 .-

**JAIME ISERN MIRALLES**

A handwritten signature in cursive script, appearing to read 'Jaime Isern Miralles', written over a horizontal line.