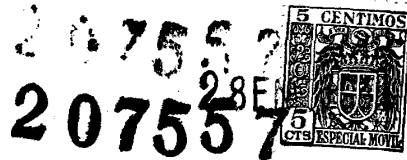


np/



207557

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

a favor de

D. José ANDREU MIRALLES y D. Juan ANDREU MIRALLES - de nacionalidad española - domiciliados en Rambla Cataluña, nº 66 - BARCELONA,

por:

" Procedimiento para la oxidación de las alquilpiridinas. "

-----:oOo:-----

M e m o r i a   d e s c r i p t i v a

Como es sabido, los ácidos piridincarboxílicos tienen especial interés en la química farmacéutica moderna como punto de partida para la preparación de diversos produc-



tos. Estos ácidos piridincarboxílicos se obtienen oxidando los homologos de la piridina, para transformar las cadenas laterales unidas al núcleo pirídico en grupos carboxilo, por lo que se comprende que la oxidación de estos homologos de la piridina o alquilpiridinas sea objeto de minuciosos estudios.

Como agentes de oxidación se han recomendado principalmente el permanganato potásico, el ácido crómico y el ácido nítrico, pero con todos ellos los resultados son igualmente inconstantes ya que el núcleo pirídico puede romperse por oxidación. Por esta razón han podido ser aislados el carbonato amónico, el carbonato potásico y el nitrato y nitrito potásicos entre los productos de oxidación de las alquilpiridinas.

El procedimiento más generalmente empleado para la oxidación de las alquilpiridinas consiste en el empleo del permanganato potásico, y para la realización de este procedimiento de oxidación la mayoría de los autores recomiendan añadir con precaución la alquilpiridina que se desea oxidar sobre una disolución neutra e hirviente de permanganato potásico al 4%, en cantidad suficiente. Esta reacción tiene lugar enérgicamente, por lo que se precisa una buena refrigeración para evitar la proyección del líquido fuera del aparato.

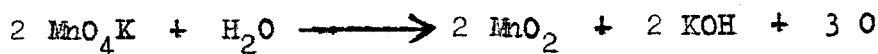
Debido al hecho de que la alquilpiridina debe añadirse con lentitud, sucede que buena parte de la reacción transcurre en presencia de un exceso de permanganato, lo cual constituye un gran inconveniente pues el permanganato a la ebullición descompone muchos de los ácidos piridincarboxílicos, por cuyo motivo se registran frecuentemente notables deficiencias en los rendimientos industriales de este procedimiento.

Por otra parte, contribuye al deficiente rendimiento de este procedimiento ya conocido, el reducido poder oxidante del permanganato en medio neutro, según se expresa

207557



en el siguiente esquema:



5 lo cual, teniendo en cuenta que el permanganato potásico es un producto caro, que los rendimientos son muy bajos en reacciones que, como la que nos ocupa, escapan con frecuencia al control del operador, y, sobre todo, que en la oxidación en medio netro solo se aprovecha una parte, que queda reducida a los 3/5, del poder oxidante del permanganato, hace que este procedimiento de oxidación resulte muy costoso.

10 La presente patente tiene por objeto un procedimiento para la oxidación de las alquilpiridinas que soluciona los citados inconvenientes de los procedimientos usuales, permitiendo una considerable economía de permanganato potásico, y proporcionando un mejor rendimiento en el proceso industrial por efectuarse la oxidación sin que nunca haya  
15 exceso de permanganato y a temperaturas mucho más moderadas que en dichos procedimientos usuales.

20 Según el procedimiento objeto de esta patente se emplea también como agente oxidante el permanganato potásico, pero realizando la operación en dos fases sucesivas, la primera de ellas en frio y en medio neutro, y la segunda a la ebullición y en medio ácido.

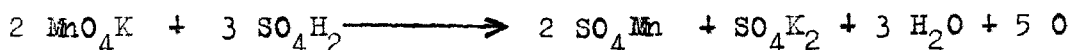
25 De esta manera se evita la violentísima reacción que se produce muchas veces al añadir las alquilpiridinas a una disolución hirviente de permanganato potásico, habiéndose comprobado además que la oxidación transcurre con toda regularidad y con un mayor rendimiento.

30 En la primera fase de este procedimiento se añade la alquilpiridina a la disolución de permanganato a una temperatura inferior a los 40°C. Al cabo de una media hora se produce una elevación de la temperatura que alcanza los 55 o 60°, volviendo a descender al cabo de tres o cuatro horas.

Una vez producido este enfriamiento, se añade



a la masa reaccionante la cantidad necesaria de ácido sulfúrico y se calienta hasta la ebullición. En esta segunda fase se completa la oxidación según la siguiente reacción:



5 Como se vé, la oxidación con permanganato potásico en medio ácido dá un rendimiento superior, ya que proporciona un 40% más de oxígeno, que la que tiene lugar en medio neutro.

Otros detalles de la ejecución práctica del procedimiento se ponen de manifiesto en el siguiente ejemplo:

10 En un reactor esmaltado de capacidad apropiada, y provisto de refrigerante de reflujo, se disuelven 20'600 Kg. de permanganato potásico en 400 litros de agua destilada, y a esta solución se añaden en frío 10 kg. de  $\gamma$ -picolina o 4-metilpiridina. Al cabo de media hora se inicia la reac-  
15 ción, elevándose la temperatura hasta 55-60°, cuidando de mantener la uniformidad de la masa reaccionante mediante una agitación conveniente, precipitándose hidróxido manganoso. Cuando la reacción ha cesado, lo que no ocurre antes de 12 horas, se añaden con precaución 19'100 kg. de ácido sulfúrico,  
20 para realizar la segunda fase de la reacción. Después se calienta hasta la ebullición y se mantiene ésta durante dos horas. Se deja enfriar, se filtra, y se concentra a un tercio de su volumen, precipitándose luego el ácido isonicotínico obtenido, en la proporción de 9'800 Kg., el cual se seca y se  
25 recristaliza en agua.

-----: N O T A :-----

Se reivindica como objeto de esta patente:

1.- Procedimiento para la oxidación de las alquilpiridinas por medio del permanganato potásico, caracte-  
30 rizado porque la reacción de oxidación se efectúa en dos fases sucesivas, la primera de ellas en medio neutro y en frío, y la segunda en medio ácido y a la ebullición.

2.- Procedimiento según la reivindicación an-

207557

890



5

terior, caracterizado porque en la primera fase de la operación se añade la alquilpiridina a una solución de permanganato potásico a una temperatura inferior a 40° C., registrándose a continuación un ligero ascenso de temperatura, y se agita convenientemente la masa reaccionante hasta que cesa la reacción y desciende nuevamente la temperatura.

10

3.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en la segunda fase se añade la cantidad necesaria de ácido sulfúrico sobre la masa reaccionante, y se calienta hasta la ebullición que se mantiene durante unas dos horas.

4.- Procedimiento para la oxidación de las alquilpiridinas.

Esta memoria consta de cuatro paginas, escritas por una sola cara.

BARCELONA, 28 ENF 1953

P. A.

JOSÉ MARCELIANO