



267187

267187

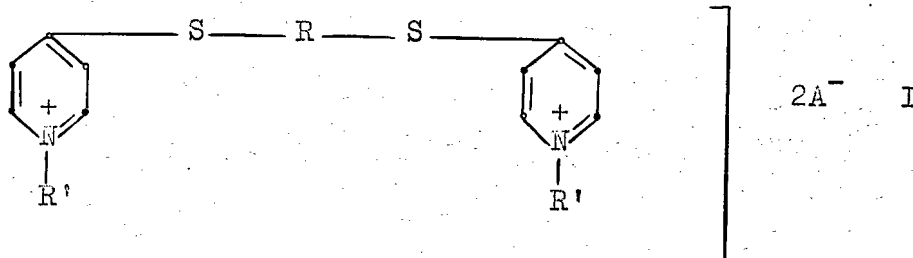
P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de:

DR. KARL THOMAE G.M.B.H., de nacionalidad alemana, residente en Biberach an der Riss (República Federal Alemana), por:
 "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVOS BIS-(PIRIDIL-TIO)-ALCANOS DICUATERNARIOS".

Memoria descriptiva

La presente invención concierne la obtención de nuevos bis-(piridil-tio)-alcanos dicuaternarios de la fórmula general



en la cual

R representa un resto de alquileo de cadena recta o ramificada,

267187



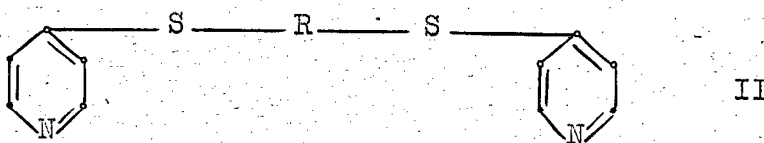
10 saturado o sin saturar, con 1 - 16 átomos de carbono, cuya cade
na puede eventualmente estar interrumpida por un átomo de oxíge
no o de azufre,

R' representa un resto de alquilo de cadena recta o ramificada,
saturado o sin saturar, con 1 - 16 átomos de carbono, que even
tualmente puede estar sustituido por un resto de hidroxilo o de
oxialquilo, por un grupo amino eventualmente sustituido o por
15 un resto alquil-tio, carbalcoxi, aralquilo, arilo, ariloxi o
ariltio, pudiendo a su vez estar sustituido el resto de arilo
por átomos de halógeno, grupos alquilo, alcoxi o nítricos infe
riores, y

A representa el anión de un ácido orgánico o inorgánico, por
20 ejemplo de un ácido hidrohalogénico, de un ácido alquilsulfúri
co o de un ácido sulfónico aromático.

Los nuevos compuestos pueden obtenerse según la invención
de la siguiente manera:

1). Transformación de un bis-(piridil-4-tio)-alcano de la fórm
25 ula general



30 donde R tiene el significado anteriormente indicado, con un com
puesto de la fórmula R'A, en la cual R' y A tienen el significa
do anteriormente indicado.

La transformación tiene lugar a elevadas temperaturas, y
preferiblemente a temperaturas comprendidas entre 100º y 200º
C. La duración de la reacción depende de la clase del compuesto
35 R'A y está comprendida entre algunos minutos y varias horas; en
la mayoría de los casos, es suficiente, para alcanzar un rendi

267187



miento satisfactorio, un calentamiento de una hora a 100°C. Cada mol del bis-(piridil-tio)-alcano se emplean cuando menos 2 moles del compuesto R'A o un exceso cualquiera.

40

La reacción puede ser ejecutada en presencia o ausencia de un disolvente orgánico. De la manera más sencilla, la transformación es realizada a la temperatura de ebullición del compuesto R'A o del disolvente eventualmente empleado. Si el punto de ebullición del compuesto R'A o del disolvente eventualmente empleado es inferior a la temperatura óptima de reacción de cada caso, se trabaja ventajosamente con empleo de presión.

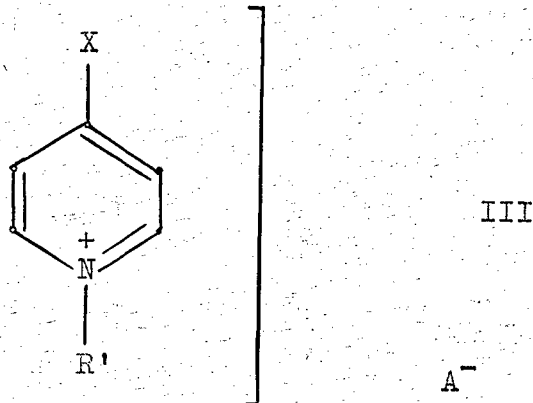
45

La preparación tiene lugar de la manera corriente por destilación del exceso del compuesto R'A y respectivamente del disolvente eventualmente presente, y subsiguiente recristalización o disolución y precipitación del residuo.

50

2). Para la obtención de compuestos de la fórmula I, en la que A representa un átomo de halógeno: Transformación de las sales de piridinio de la fórmula general

55



60

con compuestos de la fórmula Y - R - Y IV. En estas fórmulas, R y R' tienen los significados anteriormente indicados; A representa un átomo de halógeno, X representa un átomo de halógeno o un grupo mercapto e Y representa un grupo mercapto, si X es un átomo de halógeno, o un átomo de halógeno si X es un grupo mercapto.

267187



65

Por cada mol de la sal de piridinio, se emplea medio mol o un pequeño exceso del compuesto Y-R-Y. La transformación se verifica a elevadas temperaturas, preferiblemente a temperaturas superiores a 80° C, eventualmente en presencia de un medio antiácido. Como medios antiácidos pueden emplearse bases inorgánicas u orgánicas.

70

La reacción es ejecutada ventajosamente en presencia de un disolvente inerte, como alcohol etílico, dioxano, benzol, toluol, dimetilformamida, butanol, etc.; la preparación tiene lugar, como se describe anteriormente para el procedimiento 1), por recristalización o disolución y precipitación previa separación de la sal, que se ha formado, de la base inorgánica u orgánica y previa destilación del disolvente eventualmente presente.

75

En los compuestos así obtenidos, el anión puede luego ser transformado, de desearse así, en otro anión A cualquiera de un ácido orgánico o inorgánico; esto se verifica por procedimientos corrientes, por ejemplo por doble transformación.

80

Los bis-(piridil-4-tio)-alcanos de la anterior fórmula II empleados como materias iniciales pueden obtenerse de manera conocida partiendo de 4-mercaptopiridina por transformación con las correspondientes dihalogenuros de alquileo en presencia de una base inorgánica u orgánica. De la manera más conveniente, pueden obtenerse mediante saturación de soluciones de sales de piridil-4-piridinio con ácido sulfhídrico y subsiguiente transformación con el correspondiente dihalogenuro de alquileo en presencia de un medio que combine ácido hidrohalogénico, a temperaturas comprendidas entre 60 y 100° C.

85

90

Las sales de piridinio de la anterior fórmula III empleadas como materias iniciales son conocidas, o pueden obtenerse, de manera en sí conocida, por cuaternización de las correspondientes



piridinas o por transformación con sulfhidrato potásico.

95 Las nuevas sales cuaternarias obtenidas según la invención
surten un excelente efecto bactericida y fungicida y, en este
sentido, son considerablemente superiores a sales de piridinio
ya conocidas, lo que no deja de ser sorprendente, distinguiéndose
especialmente por su buen poder de difusión, y no revelan
100 error alguno de albúmina. Su efecto es particularmente bueno
contra hongos que son de otro modo difíciles de combatir, como
el *Aspergillus niger* y la *Candida albicans*. Por consiguiente,
pueden utilizarse con fines médicos y técnicos como medicamentos
y como desinfectantes. Poseyendo una buena capacidad de adheren-
105 cia a las fibras y tejidos de las más distintas clases (lo que
hace que se conserve, dentro de amplios límites, su acción con-
tra las bacterias y los hongos, acción que incluso un reiterado
lavado no reduce sino en manera insignificante), los compuestos
según la invención son, por tanto, particularmente adecuados pa-
110 ra la impregnación de productos textiles, de cuero, de papel y
de madera.

Los ejemplos siguientes tienen que explicar más detallada-
mente la invención:

Ejemplo 1

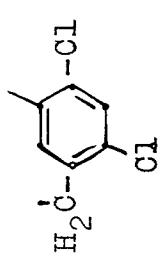
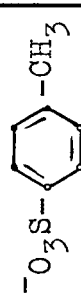
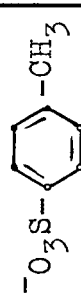
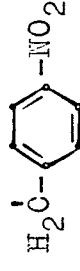
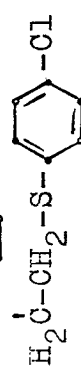
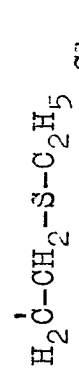
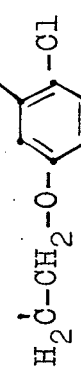
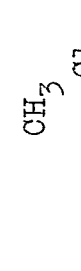

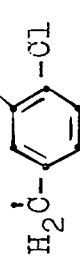


115 Bis-(1-metil-piridinio-4-tio)-metan-di-p-toluolsulfonato

Se calientan durante 1 hora en baño de vapor 2,0 g de bis-
(piridil-(4)-tio)-metano y 3,2 g de metiléster de ácido p-toluol
sulfónico. Previo enfriamiento, se disuelve y precipita en meta-
120 nol/éter, obteniéndose cristales de p.f. = 163 - 166° C. El ren-
dimiento es de 4,4 g (85% de la teoría).

De manera análoga, se obtuvieron los bis-(piridil-(4)-tio)-
alcanos dicuaternarios indicados en el Cuadro siguiente:

201107



R	R'	A	Temp. ° C. de la reacción	Duración en horas	Disolvente	F. °C	Rendimiento
-CH ₂ -		Cl	100°	1	-	163-166°	65 %
-(CH ₂) ₂ -			100°	0,5	-	209-211°	91 %
-(CH ₂) ₂ -		Cl	150°	2	-	215-216°	67 %
"		Cl	200°	5	-	197-199°	59 %
"		Cl	150°	2	-	203-205°	87 %
"		Cl	160°	3	-	224-226°	76 %
-(CH ₂) ₃ -			Reflujo	3	Acetato de etilo	135-138°	82 %
"		Cl	100°	1	-	160-162°	96 %
-(CH ₂) ₄ -			Reflujo	4	Clorofor _m	180-182°	88 %

125

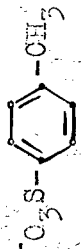


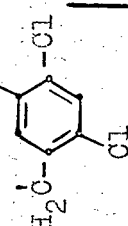
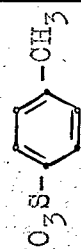
130

135

140



R	R'	A	Temp. & C. de la reacción	Duración en horas de la reacción	Disolvente	F. & C	Rendimiento
-(CH ₂) ₄ -		Cl	100º	1	Cloroformo	156-159º	87 %
"	-nC ₁₆ H ₃₃	Br	115º	6	n-butanol	138º	45 %
-(CH ₂) ₅ -			100º	1	-	168-170º	85 %
"		Cl	100º	1	-	127-129º	97 %
-(CH ₂) ₆ -			Reflujo	4	metanol	141-143º	90 %
"	H ₂ C-COO-nC ₄ H ₉	Cl	80º	8	-	189º	50 %
"	H ₂ C-COO-nC ₁₂ H ₂₅	Cl	80º	8	-	20-25º	54 %
"		Cl	100º	1	-	125-128º	90 %

R	R'	A	Temp. ° C. de la reacción	Duración en horas	Disolvente	T °C	Rendimiento %
155	$-(CH_2)_2-\overset{\overset{CH_3}{ }}{CH}-(CH_2)_2-$		90°	6	-	80-82°	67 %
160	$\begin{matrix} C_2H_5 \\ \\ -CH_2-C-CH_2- \\ \\ C_2H_5 \end{matrix}$	Br	Reflujo	4	Acetonitrilo	40°	50 %
	$-(CH_2)_9-$		80°	2	-	150°	77 %
165	$-(CH_2)_{10}-$		Reflujo	4	Alcohol	188-190°	75 %
	$-(CH_2)_{10}-$	J	Reflujo	3	Exceso de CH_3J	165-170°	64 %
	$-(CH_2)_{10}-$	Cl	100°	3	-	148°	53 %
	$H_2C-\overset{\overset{OH}{ }}{CH_2}-$	Br	Reflujo	3	Acetonitrilo	112-115°	75 %
	$-(CH_2)_{10}-$	Br	120°	8	-	108-110°	32 %
	$-(CH_2)_{10}-$	Cl	100°	3	-	162-165°	69 %
170	$-(CH_2)_{10}-$		100°	1	-	107-110°	66 %
	$-(CH_2)_{12}-$		90°	6	-	210-213°	66 %



R	R'	A ⁻	Temp. ° C. de la reacción	Duración en horas	Disolvente	F. #C	Rendimiento
-CH ₂ -C≡C-CH ₂ -	CH ₃		Reflujo	6	Acetonitrilo	208-210	94
-(CH ₂) ₁₀ -	H ₃ C-S-CH ₂ -CH ₂ -	Cl	Reflujo	5	Acetonitrilo	70	16
-(CH ₂) ₁₀ -		Cl	40	28	Acetonitrilo	144-150	50
180 -(CH ₂) ₁₀ -	H ₃ CO-	Cl	40	28	Acetonitrilo	120-125	83
-(CH ₂) ₁₀ -	H ₃ C-O-CH ₂ -CH ₂ -	Br	Reflujo	5	Butanol	128-132	56
-(CH ₂) ₁₀ -	-CH ₂ -CH ₂ -CH- CH ₃ CH ₃	Br	Reflujo	6	Acetonitrilo	140-142	64
185 (CH ₂) ₁₀	-CH ₂ -	Cl	Reflujo	6	Acetonitrilo	183-185	74
(CH ₂) ₁₀	-CH ₂ -	Cl	Reflujo	6	Acetonitrilo	149-150	62





267187

Ejemplo 2

Diyoduro de 1,2-bis-1'-metil-piridinio-(4')-tio7-etano

190 Se calientan durante 8 horas en baño de vapor 1,2 g de ditio7-
tiol de etileno (ditioglicol) y 6,5 g de yodometilato de 4-clo-
ropiridina en 50 ml de dimetilformamida. Previa concentración
en el vacío, se recristaliza el residuo en acetonitrilo, obte-
niéndose 1,2 g (= 18% de la teoría) del producto cuaternario, de
p.f. = 220 - 222° C.

195 Por tratamiento de la solución acuosa del yoduro con un in-
tercambiador de iones básico en forma de cloruro (Dowex 1x8) y
concentrando la solución hasta casi la sequedad, es posible obte-
ner el dicloruro de 1,2-bis-1'-metil-piridinio-(4')-tio7-etano,
de p.f. = 230° C.

200 Ejemplo 3

Dibromuro de 1,10-bis-1'-metil-piridinio-(4')-tio7-N-decano

205 Calentando durante 6 horas a 60° 11 g de yodometilato de 4-
cloropiridina con 37 g de sulfhidrato potásico en 180 ml de
etanol absoluto, se intercambia el átomo de cloro en posición
4 por el grupo mercapto. Después de filtrar por aspiración la
sal inorgánica que se ha separado, se concentra el producto de
filtración y se extrae con acetona el compuesto mercapto, ob-
teniéndose 5,0 g de la substancia después de una amplia elimina-
ción del disolvente. Se calientan en butanol durante 30 minutos
210 a unos 80° C. 1,0 g del compuesto de 4-mercaptopiridina y 1,2
g de bromuro de 10-decametileno. Se recristaliza en acetonitrilo
el precipitado que se separa durante el enfriamiento, obtenién-
dose 2,0 g (= 91% de la teoría) del tioéter dicuaternario de
bispiridilo de p.f. = 166 - 170° C.



267187

215 Ejemplo 4

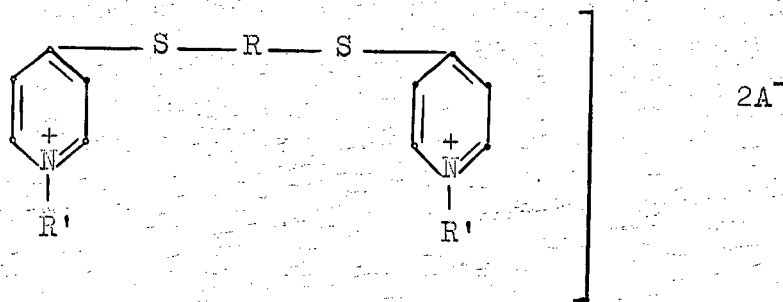
Dicloruro de 4,4'-bis-(1"-metil-piridinio-(4")-tio)-di-n-butil-éter

220 Se calentaron en butanol durante 4 horas, con reflujo, 0,9 g de 4,4'-dicloro-di-n-butiléter y 1,0 g de la N-metil-4-mercaptopiridina obtenida de la manera anteriormente descrita. Previo enfriamiento, se precipitó el producto cuaternario mediante adición de éter y se disolvió y precipitó en alcohol/éter. El producto, que se obtuvo con un rendimiento de 0,35 g (= 19% de la teoría), reveló un p.f. = 104/106g C.

225 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania el 9 de Mayo de 1960, bajo el número T 18 349 IVb/12 p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES
=====

230 1). Procedimiento para la obtención de nuevos bis-(piridil-tio)-alcanos dicuaternarios de la fórmula



235

donde

R representa un resto de alquileo de cadena recta o ramificada, saturado o sin saturar, con 1 - 16 átomos de carbono, cuya cadena puede eventualmente estar interrumpida con un átomo de oxígeno o de azufre,

240

R' representa un resto de alquilo de cadena recta o ramificada, saturado o sin saturar, con 1-16 átomos de carbono, que puede

267187



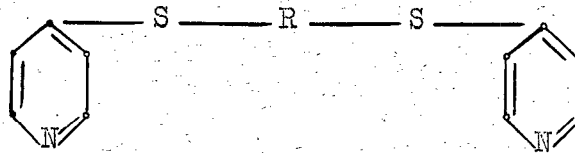
245

eventualmente estar sustituido por un resto de hidroxilo o de alcoxi, por un grupo amino eventualmente sustituido o por un resto tioalquilo, carbalcoxi, aralquilo, arilo, ariloxi o aril

250

tio, pudiendo a su vez estar sustituido el resto de arilo por átomos de halógeno, grupos alquilo, alcoxi o nítricos inferiores, y
A representa el anión de un ácido inorgánico u orgánico, preferi

blemente un ácido hidrohalogénico o un ácido sulfónico aromático, caracterizado por
a) transformarse un bis-(piridil-tio)-alcano de la fórmula



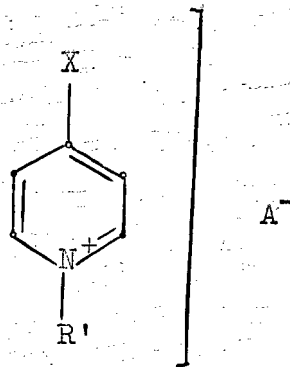
255

donde R tiene el significado anteriormente mencionado, con cuando menos una cantidad molar doble de un compuesto de la fórmula R'A, donde R' y A tienen el significado anteriormente indicado, a tem

260

peraturas elevadas, preferiblemente a temperaturas entre 100º y 200º C, eventualmente en presencia de un disolvente y eventualmente con empleo de presión, o
b) transformarse, para la obtención de compuestos de la fórmula general anterior, en la cual A representa un átomo de halógeno, una sal de piridinio de la fórmula

265



donde R' tiene el significado anteriormente indicado, A representa

267187



un átomo de halógeno y X un átomo de halógeno o un grupo mercapto,
con un compuesto de la fórmula Y - R - Y, donde R tiene el signi-
270 ficado anteriormente indicado e Y representa un grupo mercapto,
si X es un átomo de halógeno, o un átomo de halógeno, si X es un
grupo mercapto,

eventualmente
en presencia de una cantidad equimolar de un medio antiácido, pre-
275 feriblemente en presencia de un disolvente, a temperaturas eleva-
das, y preferiblemente a temperaturas superiores a 80° C.

2). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS BIS-(PIRIDIL-TIO)-
ALCANOS DICUATERNARIOS.

Esta Memoria consta de trece hojas foliadas y mecanografía
280 das por un solo lado de sus hojas.

Madrid, 5 de Mayo de 1961

Bacw