



PATENTE DE INVENCION

SC 1956 - BENZYL-2
ISOTHIONICOTINAMIDE.

270520

Memoria Descriptiva

sobre:

" Nuevo procedimiento de preparación del bencil-2
" isotionicotinamido ".

Solicitante:

SOCIETE DES USINES CHIMIQUES RHONE-POULENC, entidad
francesa, residente en:
21, Rue Jean-Goujon, PARIS, Francia.

La presente invención se refiere a un nuevo
procedimiento de preparación del bencil-2 isotionico-
tinamido.

El bencil-2 isotionicotinamido, que posee una
5. característica actividad tuberculostática ya se ha

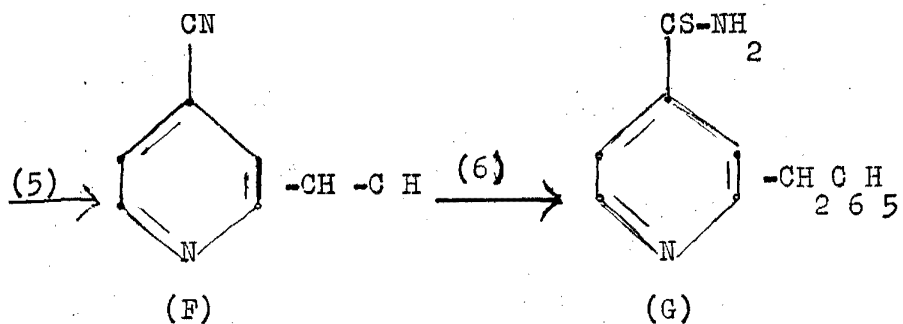
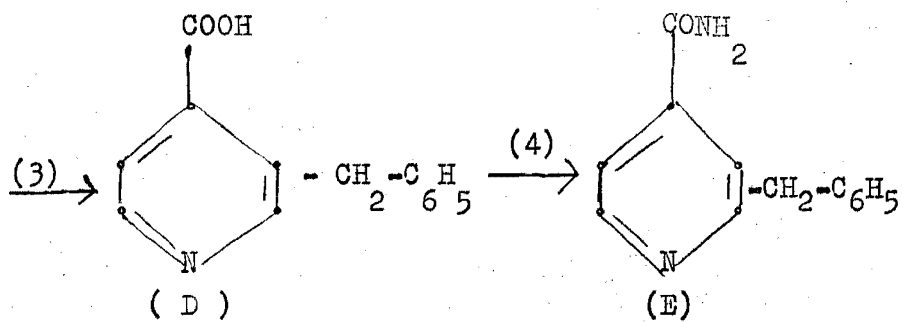
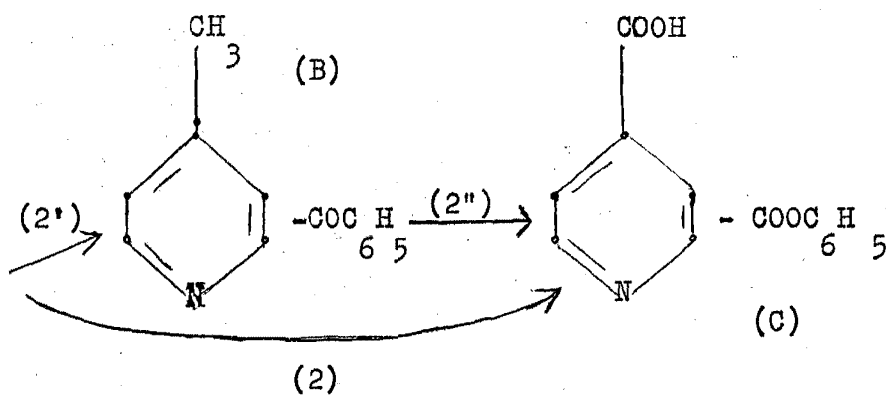
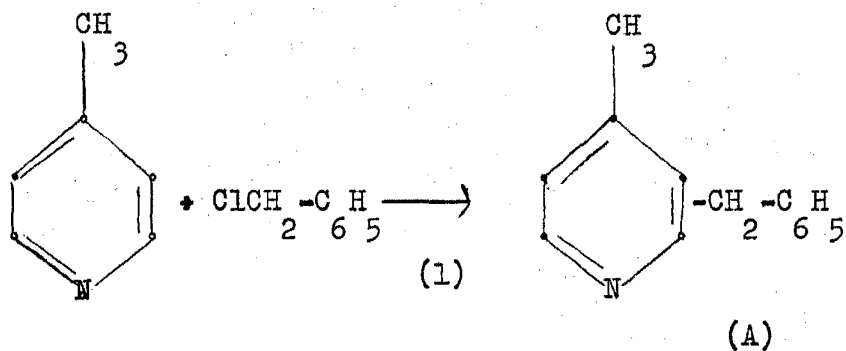


270520

- obtenido por síntesis total del núcleo piridínico a partir de fenilacetilpiruvato de etilo y de cianacetamida, transformación de la bencil-2 carboxi-4 ciano-5 piridona-6 así obtenida en bencil-2 carboxi-4 piridona-6 y después paso sucesivamente por las fases: bencil-2 clorocarbonil-4 cloro-6 piridina, bencil-2 carboxi-4 cloro-6 piridina, bencil-2 carboxi-4 piridina, bencil-2 isonicotinamida, bencil-2 isonicotinonitrilo y conversión del nitrilo en bencil-2 isotionicotinamido deseado. Este procedimiento solo proporciona muchas veces un rendimiento muy reducido en tioamida (próximo al 3 %) a partir del fenilacetil-piruvato de etilo materia prima que es a su vez muy costosa y que exige varias etapas para su preparación.

- Se ha descubierto ahora un procedimiento de preparación del bencil -2 isotionicotinamido de ejecución más sencilla que el procedimiento anteriormente indicado y que utiliza como materia prima la metil -4 piridina, (o gamapicolina) producto fácilmente accesible. Este procedimiento permite además obtener el bencil -2 isotionicotinamido con un rendimiento global mucho mejor que por el procedimiento anteriormente conocido.

- El procedimiento según la presente invención comprende una serie de fases que pueden esquematizarse del modo siguiente:



270520



- La bencil-2 metil-4 piridina (A) ya se ha obtenido, pero con un rendimiento de 37,5 % solamente, por descomposición térmica del cloruro de bencilpicolinio preparado por condensación de la
5. metil-4 piridina con el cloruro de bencilo [TSUDA et Coll., Pharm. Bulletin (Tokyo) vol. 1, p. 307 - 319 (1.953)]. Se sabe además que haciendo reaccionar el cloruro de bencilo con la piridina en presencia de clorhidrato de piridina y de co-
10. bre o de cloruro cuproso, se obtiene la bencil-2 y bencil-4 piridina. De modo análogo se puede preparar la bencil-2 metil-4 piridina directamente a partir de la metil-4 piridina, con un rendimiento próximo al 70 % efectuando la condensación del
15. cloruro de bencilo con la metil-4 piridina en presencia, como disolvente, de clorhidrato de metil-4 piridina y como catalizador, de cloruro cúprico. Se opera por calentamiento de los reactivos a la temperatura de ebullición de la mezcla (210 - 215°)
20. manteniendo el reflujo durante unas 24 horas alrededor.
25. TSUDA (anteriormente citado) ha demostrado además que la oxidación de la bencil-2 metil-4 piridina por el permanganato de potasio, suministra cierta cantidad de ácido benzoil-2 piridino carboxílico-4 (C). Esta técnica de oxidación no dá sin embargo, más que un débil rendimiento en ácido (C), no yendo la oxidación más allá de la fase benzoil-2 metil-4 piridina. Se sabe, por
30. otra parte que la } picolina se oxida en ácido pi-



10520

- ridino carboxílico-4 con rendimientos superiores al 90 % por medio de ácido nítrico, pero en el caso de la bencil-2 metil-4 piridina, la oxidación nítrica, sean cuales fueren las condiciones operativas, solo da mezclas complejas que encierran derivados nitrados, al lado de una proporción relativamente fuerte de materia prima no transformada. Por el contrario, se ha descubierto ahora que se puede transformar la bencil-2 metil-4 piridina en ácido benzoil-2 piridino carboxílico-4 con un buen rendimiento, efectuando primero una oxidación permangánica que dá la benzoil-2 metil-4 piridina acompañada de un poco de ácido benzoil-2 piridino carboxílico-4 y luego, después de separación de estos dos productos uno de otro, sometiendo la benzoil-2 metil-4 piridina a una oxidación nítrica. Esta segunda oxidación se efectúa por medio de una solución acuosa de ácido nítrico al 30 % alrededor en peso; se opera en autoclave a una temperatura de 170 - 190° y a una presión comprendida entre 10 y 20 kilos / cm².

- La reducción selectiva de la función cetona del ácido benzoil-2 piridino-carboxílico-4 en grupo metileno (tercera fase del procedimiento según la presente invención) se realiza por medio de cualquier procedimiento conocido para la reducción de una función cetona en grupo metileno sin tocar a las dobles uniones del núcleo piridínico, por ejemplo por el método de WOLFF - KISHNER con hidrato de hidracina (método modifi-



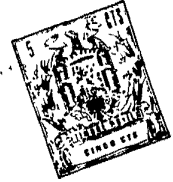
520

cado por HUANG MINLON, J. Am. Chem. Soc., vol. 68 p. 2487 (1.946)), o por hidrogenación catalítica en el ácido acético en presencia, como catalizador, de paladio depositado sobre soporte de negro de carbono y de ácido perclórico. Por aplicación

5. de uno o de otro de estos métodos se obtiene el ácido bencil-2 piridino-carboxílico-4 (D) con un rendimiento prácticamente cuantitativo.

10. Ya se ha descrito el paso del éster etílico del ácido (D) a la amida correspondiente por saturación de este éster con amoníaco (LIBERMANN et Coll., Bull. Soc. Chim. p. 692 (1.958)). Pero se sabe que esta preparación de la amida es laboriosa, exigiendo numerosos días de agitación
15. y numerosas filtraciones y resaturaciones por el amoníaco. Se ha descubierto ahora que se puede operar de modo más sencillo y más rápido, transformando primero el ácido bencil-2 piridino-carboxílico-4 en su cloruro por reacción de cloruro
20. de tionilo a temperatura de 20 a 50° y después convirtiendo el cloruro de ácido en bencil-2 isonicotinamido (E) por tratamiento con una solución acuosa amoniacal saturada de amoníaco, a temperatura inferior a 0°. Se obtiene así la ami-
25. da con un rendimiento del orden del 90 % sobre el ácido utilizado.

30. La transformación del bencil-2 isonicotinamido (E) en bencil-2 ciano-4 piridina (F) y después en bencil-2 isotionicotinamido deseado (G) según las fases (5) y (6) del procedi-



520

miento del invento esquematizado anteriormente se efectúa según los métodos conocidos : La deshidratación de (E) ya sea por el anhídrido fosfórico, ya sea por el oxiclорuro de fósforo dá el

5. nitrilo (F) que se trata después con hidrógeno sulfurado para llegar con buenos rendimientos al bencil-2 isotionicotinamido.

- Teniendo en cuenta los rendimientos propios a las diferentes etapas del procedimiento según la presente invención, el bencil-2 isotionicotinamido se obtiene con un rendimiento global próximo al 20 % con relación a la gama picolina de partida.
- 10.

- El ejemplo siguiente, descrito a título no limitativo, ilustra la ejecución del procedimiento según la presente invención.
- 15.

E J E M P L O

a) Bencil-2 metil-4 piridina (A) :

- En un recipiente de 5 litros provisto de un refrigerador ascendente, de un dispositivo de agitación, de una ampolla de vertido y de una envoltura termométrica, se cargan 2.100 g. de clorhidrato de metil-4 piridina (obtenido por reacción de ácido clorhídrico anhidro con la metil-4 piridina en presencia de éter dietílico a temperatura inferior a 0°), 25 g. de cloruro cúprico y 465 g. de metil-4 piridina. Se calienta la mezcla heterogénea hasta que empieza la fusión (130-135°), luego se pone en marcha la agitación y se calienta hasta 180°. Se para entonces el calen-
- 20.
- 25.
- 30.



270520

tamiento y se introducen en el recipiente 632,5 g. de cloruro de bencilo, en 15 minutos. Se calienta de nuevo a reflujo (212 - 215°) durante 24 horas.

5. La mezcla reaccional se vierte después en 8 litros de amoniaco 5N. Se deja decantar, se separa la fase orgánica y se extrae la capa acuosa alcalina en 5 veces con una mezcla benceno-éter, lo cual ha necesitado un total de 3 litros
10. de benceno y 1,35 litro de éter. Se reúnen las fases orgánicas, después se las lava sucesivamente con 1000 cm³ de amoniaco y 4 veces 1000 cm³ de agua. Después de eliminación en vacío de los disolventes y de la metil-4 piridina que no ha reaccionado se destila el residuo a 2 mm. de mercurio
15. y se obtienen así 609 g. de bencil-2 metil-4 piridina que hierve a 128 - 129° a esta presión y cuyo picrato funde a 148° (TSUDA, loc. citada, indica 148 - 150°). El rendimiento establecido
20. sobre el cloruro de bencilo o la base empleada es de 66,6 %. El cálculo de los puntos de fusión de todos los productos descritos en el presente ejemplo se ha efectuado sobre el bloque " Maquenne ".
25. b) Acido benzoil-2 piridino-carboxílico-4 (C) :
- En un recipiente de 10 litros del mismo tipo que el precedentemente descrito, se cargan 175 g. de bencil-2 metil-4 piridina y 8 litros de agua destilada. Se calientan hasta 70° y se
30. introducen a esta temperatura y con agitación, 600 g.

270520



- de permanganato de potasio por fracción de 30 g. a cada media hora. Se calientan después a reflujo durante 5 horas, luego se deja enfriar, se filtra el bióxido de manganeso formado y se extrae la fase acuosa alcalina con 1800 cm³ de benceno en 3 veces. El extracto bencénico se lava con 250 cm³ de agua y después se evapora. Cristaliza entonces por enfriamiento 100 g. de un producto que se identifica, por su espectro infra-rojo, al benzoil-2 metil-4 piridina (rendimiento 53 %). Recristalizada en etanol acuoso funde a 88° y dá un picrato que funde a 149 - 150°.

- La fase acuosa residual obtenida durante la extracción con benceno se lava con éter, luego se acidifica hasta pH : 3 - 4 por adición de 385 cm³ de ácido clorhídrico 10 N. Se filtra el precipitado obtenido, luego se lava con agua y se le seca en vacío en presencia de anhídrido fosfórico. Se obtienen así 38 g. de ácido benzoil-2 piridino-carboxílico-4 (rendimiento 17,5 %) que funde a 219 - 220° (TSUDA, ya citado, indica 221-223°).

- Se introducen después en un autoclave de acero inoxidable de 3,6 litros : 65 g. de benzoil-2 metil-4 piridina (obtenida como se ha expresado anteriormente) 400 g. de ácido nítrico a 30 % en peso y 2 g. de cobre en polvo. Se calienta con agitación hasta que la presión en el seno del autoclave sea de 15 atmósferas (temperatura 177°) y se mantienen constantes durante



270521

- una media hora, la presión y la temperatura por desgasificación continua y regulación del calentamiento. Se sifona el contenido del autoclave volviendo a tratar el residuo con 750 cm³ de soda al 10 %, varias veces. La solución acuosa obtenida se extrae después con éter (3 veces 250 cm³) lo cual permite recuperar 4 g. de residuo líquido constituido en su mayor parte por la benzoil-2 metil-4 piridina que no ha reaccionado.
5. La fase acuosa residual se acidifica entonces a pH 3 por adición de 300 cm³ de ácido clorhídrico 10 N. El precipitado obtenido se lava y después se seca, en vacío en presencia de anhídrido fosfórico; se obtienen así 64 g. de un producto que funde a 219 - 220° que el espectro infra-rojo permite identificar con el ácido benzoil-2 piridino carboxílico-4 (rendimiento 85,5 % con relación a la benzoil-2 metil-4 piridina).
10. El análisis en espectografía infra-roja se efectúa en pastillas preparadas a partir de una mezcla finamente pulverizada del producto a estudiar y bromuro de potasio.
15. Teniendo en cuenta el ácido producido directamente durante la oxidación con permanganato de potasio, el rendimiento total en ácido benzoilado con relación a la bencil-2 metil-4 piridina es de 62,8 %.

El análisis en espectografía infra-roja se efectúa en pastillas preparadas a partir de una mezcla finamente pulverizada del producto a estudiar y bromuro de potasio.

20. Teniendo en cuenta el ácido producido directamente durante la oxidación con permanganato de potasio, el rendimiento total en ácido benzoilado con relación a la bencil-2 metil-4 piridina es de 62,8 %.

c) Acido bencil-2 piridino -carboxílico-4 (D) :

- En un recipiente de 1 litro, provisto de un refrigerador ascendente y de un termómetro
- 30.



270520

- se cargan 94,5 g. de ácido benzoil-2 piridino-carboxílico-4, luego sucesivamente 550 cm³ de glicol dietilénico destilado, 56,6 cm³ de hidrato de hidracina al 98 % y 78,7 g. de hidróxido
5. de potasio en pastillas. Se calientan después a reflujo (140°) durante 2 horas, luego se retira el agua formada así como el exceso de hidracina reemplazando el refrigerante ascendente por una corta columna y calentando el recipiente hasta
10. la temperatura de 200°. Se reemplaza el refrigerador inicial y se calienta de nuevo a reflujo (203°) durante tres horas y media.

- Se vierte después la masa reaccional en 1500 cm³ de agua destilada y se ajusta al pH
15. 3 mediante adición de 155 cm³ de ácido clorhídrico 10 N. El precipitado obtenido se filtra se lava con agua, se orea y se seca en vacío en presencia de anhídrido fosfórico. Se obtienen así 84 g. de ácido bencil-2 piridino-carboxílico-4 (rendimiento 94,6 %) que funde a 229 - 231°.
- 20.

- Si se efectúa una hidrogenación selectiva del ácido benzoil-2 piridino carboxílico-4 en ácido acético en presencia de paladio depositado sobre negro de carbono y de ácido perclórico,
25. se obtiene el ácido bencil-2 piridino carboxílico -4 con un rendimiento de 93 %.

d) Bencil-2 isonicotinemido (E).

- En un recipiente de 250 cm³ del mismo tipo que los anteriormente descritos se cargan :
30. 32 g. de ácido bencil-2 piridino-carboxílico-4

520



- luego se van vertiendo, con agitación, 128 g. de cloruro de tionilo destilado, en el espacio de 20 minutos alrededor y manteniendo la temperatura inferior a 40°. Se agita después durante una media hora a la temperatura de 20 - 22° y luego se añade gota a gota la solución de cloruro de ácido obtenido a 1400 cm³ de amoniaco previamente saturada con amoniaco gaseoso durante 2 horas y enfriada a -10°. El precipitado obtenido después de filtración, lavado con agua, oreado y secado en vacío dá 22 g. de bencil-2 isonicotinamido (rendimiento 69,2 %) que funde a 167° (LIBERMANN, locución citada, indica 155 - 158°). Este ácido dá un picrato que funde a 145°. De las aguas madres de filtración, por acidificación a pH 4 con ayuda de ácido sulfúrico, se recuperan 8 g. del ácido de partida. El rendimiento en amida establecido sobre el ácido transformado es pues de 92 %.
20. e) Bencil-2 ciano-4 piridina (F) :
- En un recipiente de 250 cm³ idéntico al que se ha descrito en el punto d) se cargan 56 g. de bencil-2 isonicotinamido, luego se introducen en 10 minutos 80 cm³ (o sean 134 g.) de oxiclорuro de fósforo destilado. Se calientan al baño de aceite y se mantiene el contenido del recipiente a 110 - 115° durante 2 horas. Se retira entonces el exceso de oxiclорuro en un vacío de 10 mm. alrededor a temperatura de 69°.
30. Se vuelve a tratar el residuo con 75 cm³ de clo-

10520



roformo. La solución negra obtenida se enfría en un baño de agua helada luego se alcaliniza con adición progresiva de una solución acuosa de carbonato de sodio a 20 % manteniendo la temperatura lo más igual a 10°.

5. Se deja decantar se separa la capa clorofórmica y luego se extrae la capa acuosa con 200 cm³ y luego con 50 cm³ de cloroformo. Las soluciones clorofórmicas se reúnen se lavan con agua y se secan en cloruro de calcio anhidro.

10. Después de evaporación del cloroformo y destilación en vacío del residuo se obtienen 36 g. de bencil-2 ciano-4 piridina (rendimiento 70 %) que hierve a 159 - 162° en 5 - 6 mm. de mercurio y da un picrato que funde a 108 - 109°.

15. f) Bencil-2 isotionicotinamido (G) :

En un recipiente de 500 cm³ provisto de un refrigerador ascendente, de un dispositivo de agitación y de un tubo de llegada de hidrógeno sulfurado se cargan 61 g. de bencil-2 ciano-4 piridina, 6 g. de trietanolamina y 200 cm³ de etanol absoluto, luego se hace pasar una corriente de hidrógeno sulfurado durante una media hora a 25 - 30° y luego, una hora y media a 0° - 5°. El precipitado obtenido se separa de la masa reaccional por filtración, y luego se lava y se seca en vacío. El filtrado se somete de nuevo a una corriente de hidrógeno sulfurado durante 1 hora y media. Se obtiene así en primer chorro 50,5 g.

20. y en segundo chorro 6,5 g. o sea un total de 57 g.

25.

30.



270520

de bencil-2 isotionicotinamido (rendimiento 80%)
que, recristalizado en etanol hirviendo, funde a
156 - 158° (LIBERMANN, loc. citada, indica 150°).

Teniendo en cuenta los resultados ob-

5. tenidos durante las diferentes fases del procedi-
miento según la invención, se obtiene un rendi-
miento global en bencil-2 isotionicotinamido li-
geramente superior a 16 % (calculado ya sea a
partir de la metil-4 piridina ya sea a partir del
10. cloruro de bencilo).

N O T A

=====

- Descrita suficientemente la naturale-
za del invento, así como la manera de realizarlo
en la práctica, debe hacerse constar que las dis-
posiciones anteriormente indicadas son suscepti-
bles de modificaciones de detalle en cuanto no
alteren su principio fundamental. También se ha-
ce constar que el invento se refiere a una Soli-
citud de Patente francesa de fecha 1 de diciembre
15. de 1.960, bajo el N° 845.613 acogiéndose por lo
tanto a los beneficios que conceden los Convenios
Internacionales en vigor y siendo lo que consti-
tuye la esencia del referido invento y por lo que
se solicita Patente de Invención por 20 años en
20. España : " NUEVO PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL
BENCIL-2 ISOTIONICOTINAMIDO "; caracterizándose
25. por lo siguiente:

1ª.- Nuevo procedimiento de prepa-
ración del bencil-2 isotionicotinamido, caracte-



270520

- rizándose por el hecho de que se condensa cloruro de bencilo en la metil -4 piridina en presencia de clorhidrato de metil -4 piridina, se aisla la bencil -2 metil -4 piridina formada, se
5. oxida esta última en una mezcla de ácido benzoil -2 piridino - carboxílico -4 y de benzoil -2 metil -4 piridina con ayuda de permanganato de potasio, se separan los constituyentes de esta mezcla y se oxida la benzoil -2 metil -4 piridina en ácido benzoil -2 piridino - carboxílico -4 por medio de ácido nítrico, se reduce el grupo benzoilo de este ácido en grupo bencilo por aplicación de un procedimiento para la reducción de una función cetona en grupo metileno sin tocar las uniones dobles del núcleo piridínico y
10. después se transforma el ácido bencil -2 piridino - carboxílico -4 sucesivamente en cloruro de ácido por reacción del cloruro de tionilo y después en amida por reacción de este cloruro de
15. ácido intermedio con una solución acuosa de amoníaco concentrado, y por último se convierte la amida formada en bencil -2 ciano -4 piridina y luego en bencil -2 isotionicotinamido.
- 20.

25. 2º.- " Nuevo procedimiento de preparación del bencil -2 isotionicotinamido "; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.



22.520

Esta memoria consta de dieciseis ho-
jas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 1901

SOCIÉTÉ DES USINES CHIMIQUES
LEONE POULENC.

