

PATENTE DE INVENCION

I.C.I. Case N° G.15403

277413



Memoria Descriptiva

sobre:

" Procedimiento de obtención de biperidilos "

Solicitante:

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,
entidad inglesa, residente en Imperial
Chemical House, Millbank, Londres, Inglaterra

Este invento se refiere a un procedimiento de química orgánica para la fabricación de bases orgánicas, más especialmente para la preparación de biperidilos.

5.

Se ha comprobado que los biperidilos



5. pueden obtenerse con buenos rendimientos, por la interacción de una piridina y magnesio, y oxidando el producto así conseguido. Se ha observado también que la mezcla de biperidilos así obtenida contiene, corrientemente, por lo menos el 90% del isómero 4:4' (ó sea una proporción superior a la que figura en las mezclas de biperidilos preparadas partiendo de un producto de interacción de sodio y piridina), y que en muchos casos pueden obtenerse elevados rendimientos de biperidilos, sobre la base del magnesio consumido.

10. De acuerdo con este invento, por tanto, se proporciona un procedimiento para la fabricación de biperidilos, que comprende la interacción de piridina y magnesio, y la oxidación del producto de la interacción de este modo obtenido.

15. El magnesio puede usarse en cualquier forma conveniente, con preferencia en una de ellas que presente una gran extensión superficial, por ejemplo torneaduras o polvo. Puede usarse magnesio puro o una aleación del mismo que contenga pequeñas proporciones de otros metales. La superficie del metal ha de estar lo más limpia posible, para facilitar la reacción.

20. La interacción del magnesio y la piridina es, corrientemente, muy lenta al principio, y con preferencia se origina por una pequeña proporción de un iniciador en la mezcla piridina-magnesio. Constituyen iniciadores adecuados, los materiales que puedan inducir la formación de radicales libres en

25.

30.



- la mezcla magnesio-piridina, y comprenden en especial, los metales alcalinos (por ejemplo litio, sodio y potasio), los metales alcalino-térreos más activos (calcio, estroncio y bario) y los halógenos (especialmente bromo y yodo). Cuando el iniciador es un metal, debe usarse en forma finamente molida o dispersada, con preferencia en algún diluyente inerte que impida la oxidación de la superficie metálica y la conserve en estado activo. Cuando el iniciador es un halógeno, puede añadirse como tal o en forma de solución, por ejemplo en un diluyente inerte o en la piridina.
- 5.
- 10.

- Se prefiere usar como iniciador una dispersión de sodio o potasio, dado que estos materiales son especialmente eficaces y fácilmente asequibles. Estas dispersiones pueden prepararse fácilmente por métodos conocidos, por ejemplo, por agitación mecánica o ultrasónica del metal fundido en un diluyente inerte, que puede elegirse de tal modo que tenga un punto de ebullición conveniente en la preparación de la dispersión o en las operaciones ulteriores. Los diluyentes adecuados comprenden hidrocarburos líquidos (ó fácilmente fundidos) por ejemplo fracciones de petróleo y bencenos alkilados.
- 15.
- 20.
- 25.

- Las proporciones de iniciador a emplear, pueden variar, En general las proporciones adecuadas son, por lo menos, 1% y con preferencia entre 2% y 5% en peso del magnesio presente en la mezcla a reaccionar. Pueden ser necesarias proporciones
- 30.



- superiores, en algunos casos, por ejemplo cuando el magnesio no está limpio, o cuando la mezcla piridina-magnesio no está seca, y en circunstancias extremas, pueden precisarse proporciones de 10% o superiores con respecto al magnesio presente. En algunos casos pueden bastar proporciones menores, por ejemplo, cuando los reactivos son muy puros. El producto de interacción de magnesio-piridina, es también eficaz como iniciador, de tal modo que una vez iniciada la interacción, pueden realizarse ulteriores adiciones de magnesio y/o piridina, sin necesidad de añadir más iniciador.
- 5.
- 10.

- La interacción entre el magnesio y la piridina puede realizarse, convenientemente, a temperaturas de hasta la de reflujo (o sea el punto de ebullición) de la mezcla de interacción, aunque la interacción tiende a ser moleestamente lenta por debajo de 80°C. Sin embargo, si se desea, pueden usarse temperaturas de interacción superiores o inferiores. Corrientemente es más conveniente llevar a cabo la interacción a la presión atmosférica, pero si se desea, pueden utilizarse presiones superiores o inferiores. Se prefiere llevar a cabo la interacción a una temperatura del orden de 90°C a 120°C para la mejor combinación de velocidad y eficacia en la reacción.
- 15.
- 20.
- 25.

- El tiempo necesario para la interacción, varía con los materiales especiales y las condiciones de interacción empleadas, y es tanto mayor cuanto menores temperaturas de interacción se utilicen.
- 30.

17 MAR 1954

-5- 277413

La interacción puede completarse en un tiempo tan reducido como 5 minutos o tan prolongado como 12 horas. Las condiciones más vigorosas y prolongadas de interacción, o el caldeo en períodos relativamente grandes de la mezcla de interacción después de terminar esta última, puede modificar en cierto grado las proporciones relativas de los bupiridilos isómeros en el producto. En general, los períodos de interacción más cortos tienden a favorecer la formación del bupiridilo isómero 4:4'.

- 5.
- 10.

La interacción puede realizarse en presencia de un diluyente que, con preferencia, es un disolvente para los bupiridilos y para el producto de interacción del magnesio y la piridina. Como disolvente-diluyente de esta naturaleza, puede utilizarse un exceso de piridina. Esto evita cualquier revestimiento posible de magnesio con cualquiera de los productos de reacción que podría evitar la reacción ulterior.

- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



17 MAY 1959

rarse antes de la oxidación del producto de interacción.

- El mecanismo de la oxidación del producto de interacción de magnesio-piridina resulta especialmente oscuro, por lo cual se utiliza el término "oxidación" en el sentido de comprender cualquier proceso que lleve a cabo la retirada de hidrógeno o electrones del producto de interacción magnesio-piridina. La oxidación puede realizarse por medio de oxígeno o mezclas del mismo con un gas diluyente inerte, por ejemplo nitrógeno. Esto puede conseguirse haciendo barbotar el oxígeno, por ejemplo en forma de aire o de otra mezcla cualquiera de oxígeno y nitrógeno, a través del producto de interacción mientras éste se agita energicamente mediante un agitador mecánico para fomentar el contacto íntimo entre el gas y el líquido. Se ha comprobado que la oxidación puede realizarse usando cloro solo o mezclado con un gas diluyente inerte.
- La oxidación puede llevarse a cabo a cualquier temperatura deseada. En cada caso determinado, la temperatura óptima y el tiempo necesario para la oxidación completa, dependerá, por ejemplo, de las condiciones de oxidación empleadas, y puede determinarse por sencillo ensayo. Las condiciones de oxidación no han de hacerse tan energicas que se pierdan bipyridilos a causa de la oxidación excesiva. La terminación de la oxidación se indica corrientemente de modo conveniente, por el consumo de una cantidad calculada de un agente de
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

17 MAY. 

-7-

277413

oxidación, por la ulterior terminación de la reacción, o por un cambio en el color de la mezcla de reacción (corrientemente de azul intenso a marrón).

- Se ha observado que es preferible reducir la viscosidad de la mezcla de reacción durante la etapa de oxidación, añadiendo un diluyente líquido, comúnmente antes de empezar la oxidación.
5. Si no se procede de este modo, se forma generalmente una mezcla gelatinosa durante la oxidación, lo
10. cual puede impedir que se realice la ulterior oxidación. Dicho diluyente puede ser el agua, por ejemplo en la proporción de 2 partes de agua por cada parte de magnesio usado; otros diluyentes adecuados comprenden los alcoholes por ejemplo metanol,
15. e hidrocarburos tales como fracciones de petróleo, y los bencenos alquilados. Puede resultar ventajoso el elegir el diluyente para evitar el desperdicio o la formación de subproductos indeseables, por ejemplo por reacción con cualquier agente oxidante, tal
20. como el cloro.

Comúnmente por el procedimiento de este invento se produce una mezcla de bupiridilos isómeros siendo sus principales componentes los isómeros 2:2', 2:4' y 4:4' o algunos de ellos permitidos por la estructura de la piridina utilizada como material

25. de partida, Predomina corrientemente el isómero 4:4'.

La piridina para usarse en el procedimiento de este invento, ha de estar lo más exenta posible de cualquier sustituyente o impureza (por

30. ejemplo piperidina) que pueda intervenir en cualquier



reacción secundaria indeseable con el magnesio o el iniciador. El procedimiento es especialmente aplicable a la misma piridina. Pueden usarse también piridinas que contengan radicales hidrocarburos (especialmente radicales alquílicos, tales como metilo y/o etilo) por ejemplo picolinas y lutidinas.

5.

10.

15.

20.

25.

30.

Los bupiridilos pueden aislarse del producto resultante de la etapa de oxidación, mediante métodos conocidos, por ejemplo la destilación fraccionada a presión reducida, la extracción con disolventes orgánicos, o combinaciones de ambas técnicas. El método a utilizar puede variar según que el producto deseado sea la mezcla de todos los bupiridilos obtenidos en la reacción, o isómeros determinados. En general, los bupiridilos pueden librarse primero de la mayor parte del exceso de piridina y de cualquier diluyente volátil utilizado por una destilación preliminar a la presión atmosférica, y luego de los terpiridilos y otros materiales, por destilación fraccionada a presión reducida. Si se desea, la mezcla de reacción puede someterse a extracción con un disolvente, con objeto de eliminar todo hidróxido de magnesio presente, antes o después de cualquier destilación preliminar, y retirar dicho disolvente por destilación; constituyen disolventes adecuados para este objeto, el cloruro de metileno y el benceno.

El bupiridilo-4:4', puede aislarse prácticamente en estado puro, por medio de su clo-



- ruro, de la mezcla de bupiridilos obtenidos de la piridina. Esto puede realizarse convenientemente disolviendo los bupiridilos mezclados, en metanol caliente, tratando esta solución con cloruro de hidrógeno seco, enfriando la solución de tal modo que se separe el cloruro de bupiridilo-4:4', retirando este cloruro sólido por filtración, y convirtiendo el cloruro en bupiridilo-4:4', libre, por tratamiento con un álcali, por ejemplo bicarbonato potásico, carbonato sódico o sosa cáustica.
5. Como variante, los bupiridilos mezclados pueden convertirse en cloruros, por ejemplo por solución en éter y tratamiento con cloruro de hidrógeno seco, y los cloruros mezclados lavarse a continuación con metanol o etanol, para separar el cloruro de bupiridilo-4:4' de los isómeros más solubles. Los polipiridilos más elevados, por ejemplo los terpiridilos, no obstaculizan este método de purificación, de tal modo que los polipiridilos mezclados pueden extraerse directamente del producto de oxidación, con un disolvente, por ejemplo éter, y el dicloruro de bupiridilo-4:4' aislarse como se ha descrito. El bupiridilo-2:4' puede extraerse utilizando su mayor solubilidad en agua o su volatilidad más pronunciada cuando se destila con disolventes, por ejemplo cloruro de metileno, benceno o piridina.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

El procedimiento de este invento tiene la ventaja de la rápida reacción y la facilidad de control con excelentes rendimientos de bupiridilos sin necesidad de utilizar un metal al-

30.

17 MAY 1951



calino altamente reactivo, tal como sodio, para formar el producto de interacción. Además, la etapa de oxidación en el procedimiento a que este invento se refiere, puede realizarse suave y fácilmente sin interferencia alguna debida a la formación de una mezcla gelatinosa de reacción. Esto es de importancia especial cuando el procedimiento se aplica en escala comercial.

5.

Los bupiridilos así obtenidos, son útiles como productos intermedios en síntesis química, tal como por ejemplo en la fabricación de productos químicos, agrícolas y similares.

10.

Este invento se aclara, sin limitarse, por los ejemplos siguientes, en los que las partes y porcentajes son en peso.

15.

EJEMPLO 1 -

Se calentaron 316 gr. de piridina con 9,6 g. de torneaduras de magnesio, en atmósfera de nitrógeno y, cuando la temperatura de la mezcla llegó a 115°C. se inició la interacción, por la adición de una dispersión finamente dividida de sodio (0,44 g de sodio metálico en 2 cc de trimetil-benceno). El reflujo de la mezcla, en atmósfera de nitrógeno, se continuó durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfría continuación a 80°C, se diluyó con 100 cc de trimetilbenceno, y se insufló aire a su través, a razón de 20 litros por hora, durante 9 horas, El producto oxidado resultante se comprobó que contenía

20.

25.



0,6% de biperidil-2:2'

0,3% de biperidil-2:4'

9,5% de biperidil-4:4'

5. El rendimiento de biperidilos fué el 62,5% del teórico (sobre la base del magnesio, suponiendo que este es divalente).

10. Se obtuvieron resultados análogos, cuando se repitió este procedimiento utilizando tres veces y 5,5 veces la cantidad de dispersión de sodio antes citada.

EJEMPLO 2 -

15. Se calentaron 316 g. de piridina con 9,6 g de torneaduras de magnesio en atmósfera de nitrógeno, y cuando la temperatura de la mezcla llegó a 115°C se inició la interacción por la adición de una dispersión de sodio finamente dividido (0,44 g de sodio metálico en 2 cc de trimetilbenceno). La mezcla de reacción se sometió a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 45 minutos
20. y luego se calentó a 90°C, y se añadieron 15 cc de agua. Se insufló aire a través de la mezcla de reacción, y a razón de 25 litros por hora, durante 3,5 horas, manteniéndose la temperatura a 90°C, durante esta etapa de oxidación. El producto de oxidación,
25. se comprobó que contenía.

1,3% de biperidil-2:2'

0,7% de biperidil-2:4'

9,4% de biperidil-4:4'

30. El rendimiento de biperidilos fué el 70% del teórico (sobre la base del magnesio, suponiendo que este



era divalente).

Se obtuvieron resultados análogos cuando este procedimiento se repitió utilizando potasio en lugar de sodio.

5. EJEMPLO 3 -

Se calentaron juntas a 90°C, 395 partes de piridina y 12 partes de torneado sodio metálico en forma de una dispersión finamente dividida, en aproximadamente 5 veces su peso de trimetilbenzeno. La mezcla se calentó a continuación durante 5 horas en atmósfera de nitrógeno, y luego se oxidó del modo descrito en el ejemplo 2. El producto oxidado resultante se comprobó que contenía 0,2% de biperidil-2:2'; 0,9% de biperidil-2:4', y 9,0% de biperidil-4:4'.

10.

15.

La repetición de este procedimiento, excepto que la interacción de la piridina y el magnesio se realizó a 100°C, durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno, proporcionó un producto oxidado que contenía 0,6% de biperidil-2:4', y 9,2% de biperidil-4:4', sin biperidil-2:2'.

20.

EJEMPLO 4 -

Se calentaron juntas a 115°C, 395 partes de piridina y 12 partes de torneaduras de magnesio, iniciándose la interacción por adición de 1,7 partes de pedacitos de litio metálico. La mezcla se calentó durante 30 minutos a 115°C, en atmósfera de nitrógeno, y luego se oxidó del modo descrito en el ejemplo 2. El producto oxidado resultante, se comprobó que contenía 0,5% de biperi-

25.

30.



dil-2:2', 0,6% de biperidil-2:4' y 8,2% de biperidil-4:4'.

Se obtuvieron resultados análogos al repetir este procedimiento usando 0,4 parte de litio metálico y calentando la mezcla de magnesio, piridina y litio a 115°C durante 1 hora.

5.

EJEMPLO 5 -

Se agitó y calentó para el reflujo, en atmósfera de nitrógeno seco, una mezcla de 23 partes de piridina (secada sobre hidróxido potásico y redestilada) y 1 parte de torneaduras de magnesio. Luego se añadieron 1,76 partes de bromo y después 3,33 partes de piridina, y la mezcla se conservó en reflujo con agitación, durante 3 horas. La mezcla de reacción se coloreó en marrón, luego en verde y finalmente en azul oscuro. La mezcla se oxidó luego del modo descrito en el ejemplo 2. El producto de oxidación resultante se comprobó que contenía 0,5% de biperidil-2:2', 0,2% de biperidil-2:4' y 11,1% de biperidil-4:4'.

10.

15.

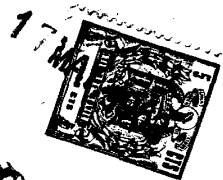
20.

EJEMPLO 6 -

Una mezcla de 16,3 partes de piridina (secada sobre hidróxido potásico y redestilada) y 1 parte de torneaduras de magnesio (recién obtenidas) se agitó y calentó al reflujo en una atmósfera de nitrógeno seco. Luego se añadió 0,5 parte de iodo y la mezcla resultante se conservó en reflujo durante 5 horas. Apareció en la mezcla una coloración azul verdosa al cabo de una hora de reflujo. La mezcla se oxidó a continuación del modo descri-

25.

30.



to en el ejemplo 2. El producto de oxidación se comprobó que contenía 1,55% de biperidil-4:4'.

N O T A

5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que
10. el invento se refiere a una Solicitud de Patente presentada en Inglaterra con fecha 18 de mayo de 1.961, nº 18166/61 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la
15. esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE BIPIRIDIOS"; caracterizándose por lo siguiente:
20. 1ª - Procedimiento de obtención de biperidilos caracterizado por comprender la interacción de una piridina con magnesio, y la oxidación del producto de interacción así formado.
25. 2ª - Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque la interacción de la piridina y el magnesio se inicia por un material que puede inducir la formación de radicales libres en la mezcla magnesio-piridina.
30. 3ª - Procedimiento, según reivindicación 2ª, caracterizado porque el indicador es un metal alcalino.

1. MAY.



-15-

277413

- 4^a - Procedimiento, según reivindicación 3^a, caracterizado porque el iniciador es una dispersión de sodio o de potasio.
5. 5^a - Procedimiento, según reivindicación 2^a, caracterizado porque el iniciador es un halógeno.
- 6^a - Procedimiento, según reivindicación 5^a, caracterizado porque el iniciador es bromo o yodo.
10. 7^a - Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 2^a a 6^a, caracterizado porque la proporción de iniciador es por lo menos 1% en peso del magnesio presente en la mezcla a reaccionar.
15. 8^a - Procedimiento, según reivindicación 7^a, caracterizado porque la proporción de iniciador es de 2% a 5% en peso del magnesio presente en la mezcla a reaccionar.
20. 9^a - Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 8^a, caracterizado porque la piridina es verdadera piridina.
- 10^a - Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 8^a, caracterizado porque la piridina es un alquil-piridina.
25. 11^a - Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 10^a, caracterizado, porque la interacción se realiza a una temperatura de 80°C. como mínimo.
30. 12^a - Procedimiento, según reivindicación 11^a, caracterizado porque la interacción

277413

17 MAY.



-16-

se lleva a cabo a una temperatura del orden de 90°C a 120°C.

5. 13^a - Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 12^a, caracterizado porque la interacción se lleva a cabo en presencia de un diluyente que es un disolvente para los bipyridilos y el producto de interacción magnesio-piridina.
10. 14^a - Procedimiento, según reivindicación 13^a, caracterizado porque el diluyente es un exceso de la piridina.
15. 15^a - Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 14^a, caracterizado porque la oxidación se realiza mediante oxígeno ó una mezcla de oxígeno con un gas diluyente inerte.
20. 16^a - Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 14^a, caracterizado porque la oxidación se realiza con cloro.
25. 17^a - Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 16^a, caracterizado porque la oxidación se realiza en presencia de un diluyente líquido que reduce la viscosidad de la mezcla.
- 18^a - Procedimiento de obtención de bipyridilos, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria .

277413 17 MAY



-17-

Esta Memoria consta de diecisiete
hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

17 MAY. 1962

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,

J. GÓMEZ ACEBO Y MODET