

25 MAY



277661

PATENTE DE INVENCION

I.C.I. Case No. G. 15420.

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

" Procedimiento de preparación de biperidilos "

=====

*Solicitante:*

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

=====

Este invento se refiere a un proceso de química orgánica para la fabricación de biperidilos, más especialmente, para la preparación del biperidilo-4:4'.

5.

Es sabido que los biperidilos, compren-

25



277361

- diendo especialmente el bupiridilo-4:4' pueden prepararse por oxidación del producto formado por la interacción de sodio y piridina. La fabricación de bupiridilos de este modo, resulta complicada por las dificultades con que se tropieza para llevar a cabo la interacción del sodio y la piridina de modo rápido y controlable, y por el riesgo de explosión en la fase de oxidación, inherente a la presencia de sodio sin reaccionar. Se ha propuesto llevar a cabo la interacción de sodio-piridina, en frío, el emplear un exceso muy grande de piridina, o el calentar el producto de interacción piridina-sodio durante periodos prolongados con objeto de llevar a cabo la regulación satisfactoria de la reacción o mejorar los rendimientos de bupiridilos. Estas propuestas no son atractivas o convenientes, sin embargo, y además los rendimientos de bupiridilos así obtenidos, no son elevados.

- Los procedimientos de la técnica anterior, tienen también el inconveniente de que el pequeño rendimiento de isómeros de bupiridilo por ellos conseguido, contiene considerables proporciones de isómeros 2:2' y 2:4', además del isómero - 4:4'. Este es un intermediario de valor especial para la fabricación de materiales herbicidas, y toda formación de los demás isómeros representa consiguientemente una pérdida de materiales de partida costosos. Resulta por tanto importante que el rendimiento de bupiridilos y la proporción de isómero-4 :4' del producto se aumente lo más posible.

25



277361

Se ha comprobado que la relación de isómero-4:4' a los demás isómeros de biperidilos obtenidos por la oxidación del producto formado por la interacción de sodio y piridina, varía con las condiciones, especialmente la temperatura de reacción inicial entre el sodio y la piridina. Se ha comprobado también que la separación de los productos de la etapa de oxidación (que se complica por la formación de una dispersión de hidróxido sódico en forma coloidal y no-filtrable) puede simplificarse añadiendo agua a la mezcla de reacción oxidada, y calentando durante un corto tiempo.

De acuerdo con este invento, por tanto, se proporciona un procedimiento para la fabricación de biperidilos, que comprende el tratar una piridina con sodio, a una temperatura de 50° C como mínimo, y el oxidar el producto de interacción sodio-piridina así formado.

El procedimiento se realiza en fase líquida, y se ha observado que, especialmente en el caso de verdadera piridina, la temperatura más adecuada para tratamiento de la piridina con el sodio es del orden de 50° C a 120° C y, con preferencia, del orden de 75° C a 100° C.

Los ejemplos que aclaran este invento indican claramente que la cantidad de los isómeros 2:4' y 2:2' indeseados, desciende al reducirse la temperatura de la reacción entre el sodio y la piridina, desde 115° C a 80° C. A 115° C, la relación de la cantidad de isómero -4:4' a la cantidad



277661

de los demás isómeros en el producto final, es del orden de 1,6 a 1, y a 90° C esta relación es del orden de 14 a 1. Es importante observar que si la temperatura se reduce por debajo de 50° C, el rendimiento tanto con respecto al sodio como en relación con la piridina desciende y se produce una proporción aumentada de subproductos indeseables.

- 5.
- Es importante observar que si la temperatura se reduce por debajo de 50° C, el rendimiento tanto con respecto al sodio como en relación con la piridina desciende y se produce una proporción aumentada de subproductos indeseables.

- 10.
- Resulta por tanto claro que es importante controlar la temperatura de la reacción entre el sodio y la piridina, dentro de límites dados, con objeto de obtener una elevada proporción de biperidilo-4:4' en el producto final de la reacción. El control de la temperatura, afecta también al rendimiento obtenido con respecto a los reactivos empleados. Una temperatura elevada, o sea, alrededor de la de reflujo, proporciona una buena proporción con respecto al sodio, y las temperaturas del orden de 50° a 80° C, dan buenos rendimientos en relación con piridina. Así,
- 15.
- la elección de la temperatura puede realizarse para dar un producto que contenga una elevada proporción del isómero -4:4' y represente un rendimiento económico con respecto a los reactivos empleados.
- 20.

- 25.
- La relación de isómeros en el producto final, queda también afectada en menor grado, por el tiempo permitido para la reacción entre el sodio dispersado y la piridina. Este factor no es tan crítico como el control de la temperatura, pero en ciertas condiciones la correlación del tiempo de reacción con la temperatura, proporciona resultados perfeccionados. Es importante que la reacción se con-
- 30.



277561

tinúe por lo menos hasta que ha reaccionado todo el sodio metálico inicialmente presente.

- Se prefiere que el sodio usado esté en forma dispersada. Pueden usarse pedazos de sodio, especialmente cuando la interacción del sodio y la piridina se realiza a temperaturas superiores al punto de fusión del sodio (aproximadamente 98° C), pero la suavidad de la reacción se favorece en alto grado utilizando una forma de sodio lo más altamente dispersada posible. Las formas dispersadas de sodio adecuadas, pueden prepararse por medios convencionales, por ejemplo por medios mecánicos o ultrasónicos. El sodio puede dispersarse en un medio líquido inerte, que puede elegirse para que tenga un punto de ebullición conveniente en la preparación de la dispersión o en operaciones posteriores. Los líquidos inertes adecuados comprenden hidrocarburos líquidos (y fácilmente fundidos) por ejemplo fracciones de petróleo y bencenos alquilados.
20. Es conveniente observar las precauciones corrientes para el uso del sodio, especialmente la exclusión práctica de humedad durante la reacción.
- Si se desea, la interacción entre el sodio y la piridina puede llevarse a cabo en presencia de un diluyente inerte que puede contener el usado para la preparación de la dispersión de sodio, y puede ser, por ejemplo, trimetil-benceno.
25. La piridina para usarse en el procedimiento de este invento, ha de estar libre de todo sustituyente o impureza que pueda tomar parte en una reac-
- 30.



277861

ción secundaria, indeseable, en presencia del sodio.

5. Si es necesario la piridina puede secarse, por ejemplo por reposo o destilación del hidróxido sódico sólido, antes del empleo.

10. El procedimiento de este invento es aplicable especialmente a la verdadera piridina, pero puede aplicarse también a piridinas que contengan radicales hidrocarburoados (especialmente radicales alquilo, por ejemplo radicales metilo y/o etilo) como sustituyentes.

15. Como antes se indicó, la formación de los isómeros bupiridilo-4:4', se favorece por el procedimiento de este invento. Cuando la piridina utilizada es la 2-metilpiridina (alfa picolina), el producto es 2:2'-dimetil-4:4'-bupiridilo y cuando la piridina utilizada es la 2:6-dimetil-piridina (2:6-lutidina) el producto es 2:2':6:6'-tetrametil-4:4'-bupiridilo. Se cree que estos dos compuestos especiales, son nuevos.

20. Las proporciones relativas de la piridina y el sodio que se usan en el procedimiento de este invento, son, corrientemente, entre 4 y 10, con preferencia entre 4 y 6 proporciones moleculares de piridina por cada proporción atómica de sodio. Pueden usarse proporciones superiores de piridina, pero esto tiende a hacer el procedimiento antieconómico. Las proporciones inferiores tienden a hacer inconvenientemente espesa la mezcla de reacción.

30. El mecanismo de las reacciones implicadas en el procedimiento de este invento, es oscuro. El me-

25 MAY



277861

- canismo de la oxidación es especialmente oscuro, por lo cual se usa la denominación "oxidación" en el sentido de abarcar cualquier proceso que realice la eliminación de hidrógeno o electrones del producto de interacción de sodio-piridina. La oxidación de este producto puede realizarse de modo conocido, por ejemplo por medio de oxígeno, o mezclas del mismo con un gas diluyente inerte, por ejemplo nitrógeno. Esto puede realizarse convenientemente barbotando el oxígeno, -por ejemplo en forma de aire o alguna otra mezcla de oxígeno y nitrógeno-, a través de una mezcla de reacción, mientras se agita enérgicamente por medio de un agitador mecánico para fomentar el contacto íntimo gas/líquido. Se ha comprobado que la oxidación puede realizarse también utilizando cloro, solo o mezclado con un gas diluyente inerte.
- Durante la etapa de oxidación, se produce hidróxido sódico en forma coloidal y no-filtrable. Se ha comprobado que este problema puede eliminarse calentando la mezcla de reacción, después de la oxidación, en presencia de agua; así se precipita hidróxido sódico de forma filtrable. El agua puede añadirse antes o después de terminar la oxidación, y la proporción de agua a emplear, puede establecerse por sencillo ensayo. Si se desea, pueden añadirse trimetilbenceno u otros hidrocarburos como diluyente. Cuando la oxidación se realiza con cloro, se produce cloruro sódico. La separación de éste puede facilitarse por la adición de agua, del mismo modo que la separación del hidróxido sódico antes
- 5.
  - 10.
  - 15.
  - 20.
  - 25.
  - 30.



descrita.

**277661**

- El isómero 4:4' puede aislarse en estado puro del producto resultante de la etapa de oxidación. Para este objeto, la separación de los bupiridilos isómeros, puede llevarse a cabo de modo conocido, por ejemplo por destilación fraccionada o cristalización de los bupiridilos o sus cloruros. Para algunos fines, sin embargo, es suficiente aislar un producto que contenga cantidades relativamente pequeñas de los isómeros 2:2' y 2:4'. Este producto de isómeros mezclados puede utilizarse convenientemente para la fabricación de herbicidas, por ejemplo por tratamiento con agentes de cuaternización (tales como cloruro de metileno o sulfato de dimetilo).
5. Este invento se aclara, sin limitarse, por los ejemplos siguientes, en los que todas las partes y porcentajes son ponderales.

EJEMPLO - 1.

- Se preparó una dispersión de sodio metálico en trimetil benceno, calentando la cantidad precisa de sodio y trimetil benceno, a 120-230° C hasta que el sodio se fundió, y agitando vigorosamente a esta temperatura, en atmósfera de nitrógeno durante una hora. La dispersión, a continuación, se dejó enfriar, sin agitación y se vertió de la vasija de dispersión una vez fría. Con agitación adecuada puede obtenerse un tamaño de partículas equivalente a 0,15 m<sup>2</sup>/g.

- La dispersión de sodio se añadió a piridina agitada, en una vasija de reacción en proporciones tales que el calor de reacción mantenía la

25 MAY.



277361

- temperatura de la mezcla a 90-95° C. La reacción hasta la etapa de oxidación, se realizó en atmósfera de nitrógeno. El contenido de la vasija, se conservó a 90° C durante 2 horas, con agitación, y
5. luego se enfrió a 70° C y se oxidó por paso en una corriente de aire mientras se agitaba enérgicamente y se enfrió para eliminar el calor de reacción. Hacia el final de la reacción, fué necesario aplicar calor para mantener la temperatura fija. Al final
10. de la oxidación, indicado por la desaparición de mezcla de reacción negra sodio/piridina, se añadió a la mezcla de reacción alrededor del 5 % de su peso de agua, y luego 50 % de su peso de trimetil-benceno. El contenido del frasco se calentó a 95° C durante unos 15 minutos y luego se dejó enfriar. De este
15. modo, la sosa cáustica presente se convirtió en una suspensión fácilmente filtrada, que se separó por filtración y se lavó con nuevas cantidades de trimetilbenceno. El filtrado se destiló a la presión
20. atmosférica para eliminar la piridina, y luego se fraccionó a una presión de 15 mm para separar el trimetil benceno, y finalmente se destiló biperidilo a la misma presión. El producto se obtuvo en forma de aceite incoloro que cristalizó rápidamente
25. al estado de sólido blanco que contenía biperidilos, de los cuales del 80 al 90 % era isómero 4:4'.

La tabla 1 muestra los resultados obtenidos en 28 experimentos utilizando diferentes condiciones de reacción. El proceso utilizado en cada

30. uno de estos experimentos fué el que antes se des-



oribe, empleando aproximadamente 4 proporciones moleculares de piridina por cada proporción atómica de sodio, y usando una dispersión de sodio que contenía aproximadamente 29 % en peso de sodio metálico.

5.

**277661**

1/5

T A B L A I.

Experi- mento nº	Reacción		Oxidación		Análisis de producción % peso/peso				Relación de isóme:		
	Tiempo horas	Temperatura & C	Tempera- tura & C	Proporción litros/ho- ra	2:2'- bipiridilo	2:4'- bipiridilo	4:4'- bipiridilo	Piridina	Sodio	2:2'-	2:4'-
1	2	115	60	20	1.2	5.4	9.0	47	5.4	0.22	1
2	4	115	80	20	1.2	4.4	8.7	48	4.5	0.27	1
3	4	100	80	20	0.2	2.9	8.3	56	5.4	0.07	1
4	2	100	60	10	0.2	1.9	8.2	62	5.3	0.11	1
5	4	115	60	10	1.1	5.8	10.2	46	5.2	0.19	1
6	2	115	80	10	1.0	4.3	9.1	46	5.1	0.23	1
7	4	100	80	10	0.2	2.8	8.2	58	5.3	0.07	1
8	4	100	60	20	0.3	3.2	9.4	57	5.2	0.09	1
9	3	107.5	70	15	0.4	3.7	8.3	56	5.0	0.11	1
10	2	115	60	10	1.1	5.2	9.4	53	5.1	0.21	1
11	3	87.5	59	12	nd	0.8	7.8	59	4.7	-	1
12	3	77.5	53.5	11	nd	0.5	7.0	62	5.4	-	1
13	3	67.5	48	9	nd	0.3	5.0	69	5.0	-	1
14	4.5	57.5	42.5	15	1.0	4.0	4.5	44	5.3	0.25	1
15	5.25	112.5	65.5	16	nd	5.7	8.4	43	5.7	-	1
16	6	115	63	17	1.3	4.6	8.2	46	5.2	0.28	1
17	1	95	61	10	nd	1.6	7.5	59	5.6	-	1
18	1	105	50	5	nd	2.5	7.2	60	5.1	-	1
19	0.25	115	50	10	nd	2.4	5.9	60	5.2	-	1
20	1	90	45	5	nd	0.6	6.0	63	5.1	-	1
21	6	Reflujo	60	20	nd	5.1	9.4	63	5.3	-	1
22	1	70	45	20	nd	0.8	3.4	65	5.5	-	1
23	3	50	70	20	nd	1.6	3.6	65	6.7	-	1
24	4	60	60	30	nd	1.0	2.6	66	5.8	-	1
25	1.0	Reflujo	80	10	2.7	6.2	10.5	46	4.6	0.23	1
26	3.5	Reflujo	45	30	2.3	6.3	11.4	41	5.8	0.27	1
27	3.0	Reflujo	50	20	1.5	4.7	10.3	46	4.9	0.31	1

nd = no determinado, o sea cantidad presente inferior al error experimental del método analítico usado.

# análisis dado como sodio pero presente en el producto de reacción al estado de hidróxido sódico.

2/19

T A B L A I.



277661

Análisis de producción % peso/peso			Relación de isómeros de b.p. ridilos				% de rendimiento b.p. ridilo-4:4'	
2:4'- bipiridilo	4:4'- bipiridilo	Piridina	Sodio	2:2'-	2:4'-	4:4'-	con respecto al sodio	con respecto a la piridina
5.4	9.0	47	5.4	0.22	1	1.7	49	29
4.4	8.7	48	4.5	0.27	1	2.0	57	29
2.9	8.3	56	5.4	0.07	1	2.9	46	37
1.9	8.2	22	5.3	0.11	1	4.3	45	49
5.8	10.2	46	5.2	0.19	1	1.8	38	31
4.3	9.1	51	5.1	0.23	1	2.1	53	28
2.8	8.2	58	5.3	0.07	1	2.9	46	39
3.2	9.4	57	5.2	0.09	1	2.9	54	44
3.7	8.3	56	5.0	0.11	1	2.2	49	36
5.2	9.4	53	5.1	0.21	1	1.8	54	37
0.6	7.8	29	4.7	-	1	9.8	45	39
0.5	7.0	62	5.4	-	1	14.0	38	41
0.3	5.0	62	5.0	-	1	17.0	30	30
0.4	4.5	69	5.3	-	1	11.3	25	45
4.0	9.0	44	5.7	0.25	1	2.3	46	28
5.7	8.4	43	5.2	-	1	1.7	53	26
4.6	8.2	46	5.2	0.28	1	1.8	44	26
1.6	7.5	59	5.6	-	1	4.7	40	39
2.5	7.2	60	5.1	-	1	2.9	42	44
2.4	5.9	60	5.2	-	1	2.5	33	31
0.6	6.0	63	5.1	-	1	10.0	35	40
5.1	9.4	42	5.3	-	1	1.8	51	26
0.6	5.4	65	5.5	-	1	6.8	29	37
1.6	3.6	65	6.7	-	1	2.2	27	27
1.0	2.6	66	5.8	-	1	2.6	17	19
6.2	10.5	46	4.6	0.23	1	1.7	67	31
6.3	11.4	41	5.8	0.27	1	1.8	57	30
4.7	10.3	46	4.9	0.31	1	2.2	62	30



277661

En contraste, cuando la interacción del sodio y la piridina se realizó a 28 - 32° C, la reacción fué mucho más lenta, y el rendimiento final de biperidilos, muy inferior. La eficiencia con respecto a la piridina fué de 11,9 %; la relativa al sodio, de 5,7 %, y la mezcla de biperidilos contenía solamente 79,3 % de isómero- 4:4'.

5.

EJEMPLO - 2.

El ejemplo siguiente indica la fase de oxidación de este procedimiento utilizando cloro.

10.

Una partida de producto de reacción sodio/piridina, preparada de acuerdo con el método descrito anteriormente, con una temperatura de reacción de 115° C, se enfrió a 60° C y se trató con una cantidad de cloro equivalente al sodio presente, haciendo pasar el gas por la masa con agitación enérgica y enfriando para mantener la temperatura al nivel preciso. Al terminar la reacción, había desaparecido el intermedio negro, y el contenido del frasco era una masa gelatinosa oscura. Se añadió trimetilbenceno equivalente al 25 % en peso del contenido del frasco, se filtró para separar el cloruro sódico, y la torta residual del filtro se lavó con trimetil benceno.

15.

20.

Se analizó el filtrado para averiguar los biperidilos; el rendimiento total de biperidilos con respecto a la piridina consumida fué de 84 %; el rendimiento de biperidilo-4:4' fué de 49,5%.

25.

EJEMPLO - 3.

Se repitió el procedimiento del ejemplo

30.

25 MAY.



277661

- 1 excepto que se utilizaron 4 proporciones moleculares de 2-metil piridina (o sea 372 partes) y una proporción atómica de sodio (o sea 23 partes) en forma de la dispersión descrita, y se calentaron
5. ambos a 125° C. Se desarrolló un color análogo al color azul oscuro del producto de interacción sodio-piridina, y la reacción prosiguió de modo muy análogo a la que se realiza en el caso de sodio y piridina. El producto de reacción, después de eliminar la
10. 2-metil piridina en exceso, proporcionó un rendimiento del 50 % de 2:2'-dimetil-4:4'-bipiridilo en forma de cristales color crema, que fundían a 81 - 83° C. Este producto proporcionó un color azul con polvo de cinc y ácido acético, pero no dió color alguno
15. con sulfato ferroso.

EJEMPLO - 4.

- Se repitió el procedimiento del ejemplo 1, excepto que se utilizaron 4 proporciones moleculares (o sea 428 partes) de 2:6-dimetil piridina, y
20. una proporción atómica de sodio (o sea 23 partes) en forma de la dispersión descrita, y esto se calentó a 140° C. La destilación del producto proporcionó 2:2':6:6'-tetrametil-4:4'-bipiridolo en forma de una fracción de punto de ebullición 147° C
25. (2 mm de presión de mercurio) y que fundía a 150-152° C. No proporcionó color alguno con sulfato ferroso.

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza
30. del invento, así como la manera de realizarlo en la

25 MAY



277661

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

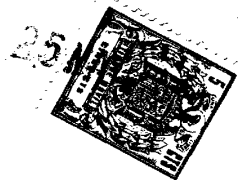
5. que este invento se refiere a una solicitud de Patente presentada en Inglaterra, nº 19.081/61, con fecha 26 de mayo de 1.961, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España : " PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE BIPIRIDILIOS "; caracterizándose por lo siguiente.
- 10.

15. 1ª.- Procedimiento de preparación de bipiridilos, caracterizado por comprender el tratar una piridina con sodio, a una temperatura de 50º C por lo menos, y el oxidar el producto de interacción sodio-piridina así formado.

20. 2ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque la piridina se trata con sodio a una temperatura del orden de 50º C a 120º C.

25. 3ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque la piridina se trata con sodio a una temperatura del orden de 75º C a 100º C.

30. 4ª.- Procedimiento, según lo especificado en cualquiera de las reivindicaciones 1ª, a 3ª, caracterizado porque la piridina es la verdadera piridina.



277661

- 5<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en cualquiera de las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 3<sup>a</sup>, caracterizado porque la piridina es una alquil-piridina.
5.                   6<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 5<sup>a</sup>, caracterizado porque el sodio se halla en forma dispersada.
10.                   7<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en cualquiera de las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 6<sup>a</sup>, caracterizado porque la proporción de la piridina empleada está comprendida entre 4 y 6 proporciones moleculares por cada proporción atómica de sodio.
15.                   8<sup>a</sup>.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 7<sup>a</sup>, caracterizado porque la oxidación se realiza por medio de oxígeno o una mezcla del mismo, con un gas diluyente inerte.
20.                   9<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en cualquiera de las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 7<sup>a</sup>, caracterizado porque la oxidación se realiza por medio de cloro o una mezcla del mismo con un gas diluyente inerte.
25.                   10<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en cualquiera de las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 9<sup>a</sup>, caracterizado porque la mezcla de reacción, después de la oxidación, se calienta en presencia de una proporción de agua suficiente para precipitar el hidróxido sódico en forma filtrable.
- 30.

25 MAY.



277361

11ª.- " Procedimiento de preparación de biperidilos"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

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

Madrid 25 MAY. 1962

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI