

PATENTE DE INVENCION

I.C.I. Case No. G. 15975/16391.

286222

286222

Memoria Descriptiva

sobre:

20 MAR.



"Procedimiento de obtención de biperidilos por interacción de un metal y una piridina".

.....

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 útil para la fabricación de bases orgánicas y, más especialmente, para la obtención de biperidilos.

5. Los biperidilos pueden prepararse por la

- 286222



5. interacción de un metal y una piridina y oxidando el producto así formado. Los metales muy activos tales como el sodio no requieren iniciador, pero otros metales menos activos tales como el magnesio y el aluminio, comunmente precisan la adición de una pequeña proporción de un iniciador, o activador, para favorecer la interacción.

10. Se ha observado que, en el caso de metales menos activos, la interacción puede iniciarse o fomentarse, facilmente, y de modo conveniente, por una sal de piridino.

15. Este activador, tiene la ventaja de ser un material mucho más estable y conveniente para el manejo de una dispersión de metal alcalino, dado que su empleo reduce los peligros del procedimiento en grado muy apreciable.

20. Así, de acuerdo con este invento, en un procedimiento para la interacción de un metal y una piridina, se introduce la etapa de añadir una sal de piridinio como iniciador de la interacción indicada.

25. La sal de piridinio puede ser una sal derivada de una piridina y un ácido, A causa de la naturaleza debilmente básica de las piridinas, es conveniente, en general, un ácido enérgico para que se presente la formación de sal en grado apreciable. En especial, son sales de piridinio adecuadas, las sales de piridina con ácidos minerales enérgicos, por ejemplo el cloruro de piridina o el bromuro de piridina.

30. La sal de piridinio puede como variante ser una sal cuaternaria de piridinio. En estas sales de



- piridinio, el átomo de nitrógeno del anillo piridínico tiene una carga positiva y un radical orgánico como sustituyente. Los ejemplos adecuados de sales de piridinio cuaternarias, comprenden las sales de N-al
5. kil piridinio (especialmente los haluros, por ejemplo el ioduro de N-metil piridinio (metaioduro de piridina)), bromuro de N-etil piridinio y cloruro de N-metil piridinio, y las sales correspondientes de N-aralkil y N-alkenil-piridinio, por ejemplo bromuro de N-bencil-
10. piridinio y bromuro de N-alil-piridinio.

- La sal de piridinio puede utilizarse en la forma de una sal previamente preparada, o puede formarse in situ partiendo de un iniciador adecuado, que puede ser cualquier material que reaccione con la piridina para formar una sal de piridinio. Los materiales susceptibles de usarse de este modo para formar una sal de piridinio "in situ" comprenden ácidos, y especialmente ácidos enérgicos, por ejemplo cloruro
15. de hidrógeno y bromuro de hidrógeno, y cualquier compuesto orgánico susceptible de reaccionar con la piridina para formar sal cuaternaria de piridinio. Dado que el agua tiene un efecto adverso sobre la interacción metal-piridina, el precursor ha de estar lo más
20. exento posible de ella.
- 25.

- Los compuestos orgánicos susceptibles de formar sales cuaternarias de piridinio partiendo de piridina, son bien conocidas en la técnica y comprenden los hidrocarburos halogenados, especialmente los que contienen el grupo $-CH_2$ halógeno, o sea que
30. tienen la estructura $R.CH_2.halógeno$ en la que R re-



5. presenta hidrógeno o un radical hidrocarburado que puede ser alifático o aromático, cíclico o acíclico, saturado o insaturado en cuanto a su naturaleza, y el halógeno es fluor, cloro, bromo o yodo. Otros hidrocarburos halogenados pueden utilizarse también, y estos pueden funcionar bien para formar sales cuaternarias de piridinio o bien para proporcionar un haluro de hidrógeno por descomposición. Los ejemplos de hidrocarburos halogenados adecuados, comprenden haluros de al-
10. kilo, alkenilo y aralkilo y, en especial, ioduro de metilo, cloruro de metilo, bromuro de etilo, cloruro de alilo, bromuro de alilo, cloruro de bencilo y bromuro de bencilo. El cloruro de alilo resulta especialmente útil a cause de su eficiencia, facilidad de adquisición y coste reducido.

15. Otros hidrocarburos halogenados susceptibles de usarse, si se desea, son los bromuros arílicos tales como el bromobenceno, conocidos por formar sales cuaternarias de piridinio lentamente, por interacción con la piridina, pero estos tienden a producir una acción más lenta o retardada en la iniciación de la interacción magnesio-piridina, en comparación con la producida por los hidrocarburos hidrogenados de la estructura $R.CH_2.Halógeno$. El cloro benceno no forma sal cuaternaria, así pues no es adecuado para el uso.
- 20.
- 25.

En el procedimiento a que este invento se refiere, puede usarse también un haluro ácido por ejemplo cloruro de benzoilo, que pueda formar una sal cuaternaria por reacción con la piridina.

30. El método más sencillo para aplicar el pro-



cedimiento de este invento, depende en cierto grado de las condiciones especiales y de la sal de piridinio a emplear. En general, sin embargo, el método preferido es aquél en que la sal de piridinio se forma "in situ" ya que esto evita la necesidad de preparación de dicha sal de piridinio en una operación separada.

La piridina de la que se deriva la sal de piridinio usada como iniciador de la reacción, es comúnmente la misma piridina, pero como variante puede ser una piridina sustituida por ejemplo una alquil-piridina si así se desea. Se prefiere utilizar una sal de piridina derivada de la misma piridina que se utilice para llevar a cabo el producto de interacción metal-piridina, sin embargo, dado que esto reduce la posibilidad de contaminación del producto por homólogos y similares.

La proporción de sal de piridinio a utilizar es con preferencia de 1% a 10% en peso de la piridina utilizada. Como variante, la proporción, con respecto al peso de metal, es con preferencia de 5% a 20% en peso de metal usado. Las proporciones mayores tienden a producir poco efecto adicional, y las proporciones inferiores, en algunos casos, pueden actuar con menos rapidez y con menos certeza, pero de todos modos pueden utilizarse si se desea.

Cuando el procedimiento de este invento se realiza por formación de la sal de piridinio "in situ", utilizando un material que forme una sal de piridinio por interacción con la piridina, la proporción de dicho material a utilizar es corrientemente la que sea sufi-



- ciente para producir una proporción de sal de piridinio tal como antes se indicó que puede encontrarse por sencillo cálculo. Para evitar la necesidad de estos cálculos, sin embargo, pueden obtenerse resultados óptimos, corrientemente, empleando una proporción comprendida entre los límites antes indicados para la sal de piridinio, aunque puede comprenderse que las proporciones óptimas en cualquier caso particular dependerán en alto grado, del peso molecular del material en cuestión.
5. La iniciación de la interacción metal-piridina, puede llevarse a cabo añadiendo la sal de piridinio o un precursor de la misma, directamente a una mezcla del metal y la piridina. Para este objeto, la sal de piridinio o su precursor, pueden añadirse como tales ,
10. o en forma de una solución o suspensión en un diluyente o soporte, que es muy convenientemente la piridina. La mayoría de los precursores (y especialmente los haluros alquílicos, aralkílicos y alkenílicos, contienen el grupo $-CH_2$. Halógeno reaccionan muy rápidamente con
15. la piridina y forman eficazmente la sal de piridinio en cuanto se ponen en contacto con dicha piridina. La sal de piridinio o su precursor, pueden mezclarse primero bien con el metal o con la piridina antes de preparar la mezcla metal-piridina. En tales circunstancias, el precursor, y especialmente un hidrocarburo
20. halogenado, puede reaccionar en cierto grado con el metal (por ejemplo magnesio) pero esto no obstaculiza su eficiencia de iniciación, y la mezcla así producida, si se desea, puede utilizarse como iniciador.
25. Desde luego, la interacción parcial de este modo, pue-
- 30.



de ayudar a proporcionar una superficie metálica limpia y activa.

- La etapa de iniciación de la interacción metal-piridina, se realiza con preferencia en, o cerca del punto de ebullición de la mezcla de reacción (corrientemente alrededor de 115° cuando la piridina es la verdadera piridina) y muy convenientemente en condiciones de reflujo. Las temperaturas inferiores, por ejemplo tan reducida como 70°C, pueden utilizarse también, si se desea, pero corrientemente es muy útil una temperatura del orden de 100° a 120°C.
- 5.
- 10.

- Se prefiere también que el procedimiento de este invento se aplique con una atmósfera inerte en el recipiente de reacción, que puede proporcionarse convenientemente por medio de una atmósfera de nitrógeno seco y que se mantiene, con preferencia durante las etapas completas de iniciación e interacción principal.
- 15.

- El metal puede ser cualquiera que sea reactivo con respecto a la piridina, pero no adecuadamente auto-iniciador en su reactividad, y en especial puede muy bien ser el magnesio o el aluminio. El metal con preferencia, ha de estar limpio y lo más exento posible de revestimiento de óxido, y puede presentarse, por ejemplo, en la forma de torneaduras, polvo o similar. Pueden usarse metales puros o aleaciones convenientemente disponibles que contengan proporciones menores de otros metales. En el caso del aluminio en especial, es ventajoso utilizar un material que pueda desintegrar la película superficial de óxido del me-
- 20.
- 25.
- 30.



tal (por ejemplo un compuesto de mercurio tal como el cloruro mercurico) en combinación con los promotores que antes se indican.

5. La piridina ha de estar libre de cualquier sustituyente o impureza susceptible de intervenir en una reacción secundaria indeseada, por ejemplo con el metal. El procedimiento de este invento se aplica especialmente a la verdadera piridina. Si se desea, pueden usarse las alquil-piridinas, aunque menos reactivas.
10. Se prefiere también que la piridina esté prácticamente seca (o sea contenga la menor cantidad de agua posible, y con preferencia menos de alrededor de 0,1% en peso).

15. Una vez iniciada la interacción del metal y la piridina, podrán introducirse ulteriores cantidades de metal y/o piridina en el recipiente de reacción, y la interacción continuará ya que el producto de la interacción metal-piridina puede corrientemente fomentar la interacción. Puede precisarse alguna graduación de la temperatura de la mezcla de reacción, con objeto de mantener la mezcla en la temperatura óptima para la etapa de interacción principal, por ejemplo a causa del calor desprendido en la interacción, y para este objeto puede ser necesario aplicar un calentamiento o una refrigeración conveniente. Si la proporción de interacción desciende indebidamente, por ejemplo a causa de la introducción de materiales que obstaculicen la interacción, pueden realizarse ulteriores adiciones de sal de piridinio o precursor, a medida
- 20.
- 25.
30. de las necesidades de la reacción, durante ésta.



- A parte de esta etapa de iniciación, no precisa realizar modificación significativa alguna, en el procedimiento para la interacción del metal y la piridina. Las condiciones generales a emplear para la interacción de magnesio y piridina, son prácticamente las que se describen de modo detallado en la solicitud de patente británica nº 18166/61, y las relacionadas con la interacción del aluminio y la piridina, son prácticamente las que se describen con mayor detalle en la solicitud de patente británica nº 32.711/61. Así, la interacción puede realizarse convenientemente a temperaturas de hasta la de reflujo de la mezcla y, con preferencia, a una temperatura del orden de 90-120°C. El tiempo preciso para la interacción, variará también y puede hacerlo entre 30 minutos y 12 horas, por ejemplo, en muchos casos, será de 2 a 6 horas aproximadamente. El tiempo de reacción y la temperatura a utilizar en cualquier caso especial, puede variarse también de acuerdo con la proporción de isómeros de bupiridilo en la mezcla de bupiridilo a producir.
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.

- El procedimiento de este invento puede aplicarse intermitente o continuamente. Se ha observado que los promotores a que este invento se refiere, resultan especialmente convenientes para utilizarse en los métodos continuos, y pueden añadirse al recipiente de reacción continua o intermitentemente. Análogamente los métodos y condiciones para la conversión del producto de interacción metal-piridina, en bupiridilos, permanecen prácticamente independientes del iniciador especial de interacción utilizado. Así, el producto de
- 25.
 - 30.



- interacción metal-piridina, puede oxidarse, por ejemplo, mediante oxígeno o aire, opcionalmente diluido con un gas inerte. Los agentes alternativos o variantes de oxidación, adecuados, comprenden los nitro-compuestos orgánicos, el ácido nítrico, los hipocloritos y el peróxido de hidrógeno. Además, la interacción del metal y la piridina puede realizarse en presencia de un diluyente que por ejemplo, puede ser un exceso de la piridina, o una N:N-dialkil-arilamina, por ejemplo N:N-dimetilamina, que actúa como un disolvente diluyente para el mismo, y se describe con mayor detalle en la solicitud de Patente Británica nº 25781/61 pendiente de resolución. El producto de interacción puede descomponerse también por agua, como se describe con detalle en la solicitud de patente británica nº 15968/62.

- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- En algunos casos, el color azul del producto de interacción metal-piridina, puede persistir en esta etapa de descomposición, pero puede eliminarse por ejemplo por medio de un breve período de oxidación con aire.

- 25.
- 30.
- El procedimiento de este invento, es de aplicación sin peligro y conveniente, y los promotores que se utilizan implican el mínimo de dificultades en la conservación o el empleo. Se ha observado también en muchos casos, que la interacción puede continuarse durante períodos más prolongados, sin afectar perjudicialmente el consumo de piridina (expresada en función de la producción de bipyridilos). A este respecto, los promotores de este invento son superiores a los metales alcalinos.



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

- EJEMPLO 1.- Se calentó a ebullición en condiciones de reflujo, con agitación y en una atmósfera de nitrógeno seco, una mezcla de 23 partes de piridina (secada sobre hidróxido potásico sólido, y redestilada) y una parte de torneaduras de magnesio. Luego se añadieron 1,18 partes de bromuro de alilo (seco y redestilado), seguido por otras 3,33 partes de piridina seca, y la mezcla se conservó en reflujo con agitación continuada, durante 3 horas. La interacción empezó inmediatamente, y el color de la mezcla se hizo verde oscuro, luego naranja y finalmente azul-negro. La mezcla se trató luego con 1,42 partes de agua destilada, en el punto de ebullición de aquella (aproximadamente 115°C). El producto resultante analizado, se vió que contenía 13,8% de 4'4'-bipiridilo y 0,2% de 2'4'-bipiridilo.

- EJEMPLO 2.- Se calentó a ebullición en las condiciones de reflujo, con agitación y en una atmósfera de nitrógeno seco, una mezcla de 23 partes de piridina (secada sobre hidróxido potásico y redestilada) y una parte de torneaduras de magnesio. Luego se añadieron 1,2 partes de bromuro de bencilo (seco y redestilado) y a continuación otras 3,33 partes de piridina seca, y la mezcla se conservó en reflujo con agitación continuada, durante una hora. La interacción se inició inmediatamente, y el color de la mezcla se



transformo en verde brillante luego en marrón, finalmente en azul-negro. La mezcla se trató luego con 2,25 partes de agua destilada al punto de ebullición en aquella, (aproximadamente 115°C). El producto resultante, por análisis, se comprobó que contenía 10,6% de 4:4'-bipiridilo y 0,2% de 2:4'-bipiridilo.

5. EJEMPLO 3.- Se agitó y sometió a reflujo en una atmósfera de nitrógeno, y se trató con 2 ml de cloruro de alilo, una mezcla de 395 g de piridina (contenido de agua 0,005% por el método de Karl Fischer), y 12 g. de torneaduras de magnesio. Se continuó el reflujo durante un total de 4 horas, y luego la mezcla se enfrió a 80°C, se trató con 25 ml de agua (añadidos gradualmente durante 15 minutos), y finalmente se enfrió a la temperatura ambiente. El análisis del producto demostró que contenía 273 g de piridina sin reaccionar, 5,2 g de 2:2'-bipiridilo y 55,6 g de 4:4'-bipiridilo. No se descubrió magnesio sin reaccionar.

10. EJEMPLO 4.- Se repitió el procedimiento del ejemplo 3, utilizando solamente 1 ml de cloruro de alilo. El análisis del producto resultante demostró que contenía 278 g de piridina sin reaccionar, 3,4 g de 2:2'-bipiridilo y 57,2 g de 4:4'-bipiridilo. No se descubrió magnesio sin reaccionar.

15. EJEMPLO 5.- Una mezcla de 7 partes de bromuro de alilo y 12 partes de torneaduras de magnesio recién obtenidas, se calentó sometida a condiciones de reflujo, durante 30 minutos, mientras se hacía pasar una corriente de nitrógeno libre de oxígeno a tra-



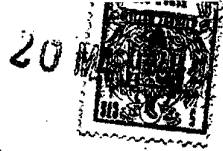
5. vés de la mezcla, y luego se añadieron lentamente 98 partes de piridina (secada sobre hidróxido potásico y redestilada). La mezcla de reacción primero tenía un color azul-verde, que luego pasó a naranja durante unos 30 minutos, y finalmente recuperó el color azul-verde. La mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas, con la adición de otras 98 partes de piridina durante la primera hora, y luego se óxidó por adición de una solución acuosa de hipoclorito de sodio. El producto de reacción resultante, analizado, demostró que contenía 9,4 partes de 4:4'-bipiridilo y 1,4 partes de 2:2'-bipiridilo.

10. EJEMPLO 6.- La interacción de una mezcla de 10 g de polvo de aluminio y 400 g de piridina seca a la temperatura de reflujo, se inició con 1,5 g de cloruro mercuríco seguido por 15 g de bromuro de bencilo . La mezcla se sometió luego a reflujo durante 2,75 horas, y se trató a continuación con 25 g de agua. El producto de reacción se comprobó que contenía 21,6 g de 4:4'-bipiridilo, que representa una eficiencia de 22% con respecto al teórico en el aluminio, y de 31% en relación con la teoría, con respecto a la piridina consumida.

N O T A

25. 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 el invento se refiere a una Solicitud de Patente presentada en Inglaterra

30



286222

con fechas 20 de Marzo de 1962, nº 10643/62, y 19 de Octubre de 1962, nº 39621/62 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

5. Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento de obtención de bupiridilos, por interacción en un metal y una piridina" ; caracterizándose por lo siguiente:

10. 1ª.- "Procedimiento de obtención de bupiridilos, por la interacción de un metal y una piridina", caracterizado por utilizarse una sal de piridinio como iniciador de dicha interacción.

15. 2ª.- Procedimiento según reivindicación 1ª caracterizado porque la sal de piridinio es una sal de una piridina con un ácido mineral energético.

3ª.- Procedimiento según reivindicación 2ª, caracterizado porque la sal de piridinio es cloruro de piridina o bromuro de piridina.

20. 4ª.- Procedimiento según reivindicación 1ª, caracterizado porque la sal de piridinio es una sal cuaternaria de piridinio.

25. 5ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la sal de piridinio se forma "in situ", en la mezcla metal-piridina que ha de someterse a la interacción.

30. 6ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la interacción del metal y la piridina se promueve mediante el uso de un material que puede reaccionar con la pi-



ridina, para formar una sal de piridinio.

7ª.- Procedimiento según reivindicación 6, caracterizado porque el material usado es un hidrocarburo halógeno.

5. 8ª.- Procedimiento según reivindicación 7ª, caracterizado porque el hidrocarburo halogenado es tal que contenga el grupo $-CH_2$.halógeno.

9ª.- Procedimiento según reivindicación 7 u 8, caracterizado porque el hidrocarburo halogenado es un haluro alifático, alkenifático o aralifático.

10. 10ª.- Procedimiento según reivindicación 9, caracterizado porque el hidrocarburo halogenado es un haluro alifático, con preferencia el bromuro o cloruro.

11ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque el iniciador se halla en la proporción comprendida entre 1% y 10% en peso de la piridina usada.

12ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque el iniciador se utiliza en una proporción comprendida entre 5% y 20% en peso del metal usado.

13ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque la piridina es piridina verdadera.

25. 14ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque el metal es magnesio.

30. 15ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 caracterizado porque el metal es aluminio.

286222



16^a.- Procedimiento según reivindicación 15, caracterizado porque el iniciador se utiliza junto con un material que puede desintegrar la película de óxido superficial en el metal, por ejemplo un compuesto de mercurio.

17^a.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque el iniciador se utiliza a una temperatura de 70°C como mínimo, y con preferencia del orden de 100°C a 120°C.

18^a.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque el producto de interacción metal-piridina así formado se convierte en biperidilos.

19^a.- "Procedimiento de obtención de biperidilos por interacción de un metal y una piridina, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 20 MAR. 1933

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,

J. GÓMEZ ACEBO Y MODESTO