

320897



PATENTE DE INVENCION

I.C.I. Case No. MD/PH

17982/18863.

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de piridinas penta-sustituídas".

Solicitante: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa, residente en Imperial Chemical House, Millbank, Londres, S.W.1., Inglaterra.

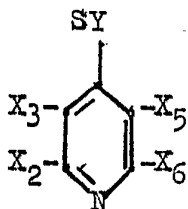
Este invento se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos, en especial a nuevos derivados de piridina.

Así, de acuerdo con este invento,

5. se proporcionan nuevos compuestos químicos, de la -

320897

fórmula,

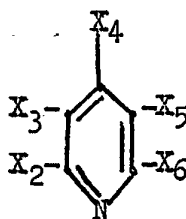


5. en la que los substituyentes X₂, X₃, X₅ y X₆ pueden ser iguales o distintos, siendo cada uno de ellos - un átomo de cloro o de fluor, e Y es un átomo de hidrógeno, un átomo o grupo formador de sales, o un - grupo de eterificación.

Quando Y es un átomo o grupo forma dor de sales, puede derivarse de una gran variedad - de bases orgánicas.

10. Quando Y es un grupo de éterifica ción, puede ser un radical hidrocarburado. Los radi cales adecuados incluyén radicales alquilo (por ejem plo metilo), radicales alquenilo (por ejemplo alilo), radicales arilo (por ejemplo bencilo) y radicales he terocíclicos (por ejemplo piridilo).

15. Los tioles de este invento y las sales de los mismos se preparan partiendo de una - pentahalógenopiridina de la fórmula,



20. en la que X₂, X₃, X₅ y X₆ tienen la misma significa ción anterior y X₄ es otro substituyente halógeno, -



- por ejemplo un átomo de cloro o de flúor, haciendo reaccionar la mencionada pentahalógenopiridina con un sulfhidrato. Así, puede usarse por ejemplo un sulfhidrato de metal alcalino, especialmente en condiciones alcalinas, en un medio que contenga un disolvente orgánico (por ejemplo etanol, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etilen glicol, tetrahidrofurano o el éter dimetílico del dietilen glicol. Este método proporciona una solución impura de una sal del tiol, de la que se recupera el verdadero tiol, después de acidificación. La reacción puede llevarse a cabo entre amplios límites de temperatura, de acuerdo con el disolvente empleado. En general, la reacción se realiza convenientemente entre 10 y 50°C, pero pueden usarse temperaturas inferiores o superiores. -
5. Les sales de tetrahalógenopiridina-4-tioles se preparan muy convenientemente disolviendo el tiol en un disolvente orgánico y añadiendo una base; así, las sales de metal alcalino pueden prepararse disolviendo el tiol en acetona y añadiendo un carbonato sólido de metal alcalino, en exceso, por ejemplo carbonato potásico.
- 10.
- 15:
- 20.

Los tio-éteres pueden prepararse por interacción del tiol correspondiente con un haluro orgánico, especialmente en condiciones alcalinas, en un disolvente orgánico. Como variante, los alquil tio-éteres pueden prepararse por interacción del tiol correspondiente, en solución alcalina, con un sulfato dialquílico, por ejemplo sulfato dimetílico.

30.

320897

- 4 -



EJEMPLO 1

18 DIC 1954

El 2,3,5,6-tetracloropiridina-4-tiol, se preparó como sigue:

5. Se preparó una solución de sulfhidrato potásico en etanol, haciendo pasar sulfuro de hidrógeno en exceso a través de una solución de 67,5 g de hidróxido potásico en 1 litro de etanol a 0°C. Luego se añadió una solución de 150 g de pentacloropiridina en 3 litros de etanol, y la mezcla se calentó a 50°C durante 5 horas, mientras proseguía la corriente de sulfuro de hidrógeno.

10. Los productos de la reacción se vertieron en 3 litros de agua. La mezcla se filtró y el filtrado se acidificó con ácido clorhídrico. El 2,3,5,6-tetracloropiridina-4-tiol precipitado se separó por filtración, el rendimiento de este producto fué de 107 g; punto de fusión 162-165°C. Después de recristalización en acetona, el punto de fusión era de 165-166°C. El análisis del producto dió Cl = 57,3%; S = 13,1% (C_5NCl_4SH requiere Cl = 57,1%; S = 12,9%)

EJEMPLO 2

El 2,3,5,6-tetracloropiridina-4-tiol se preparó, por un método distinto, como sigue:

25. Se preparó una solución de sulfhidrato potásico haciendo pasar sulfuro de hidrógeno en exceso a través de una solución de 22,5 g de hidróxido potásico en 50 g de agua. Esta solución se añadió, con agitación, durante un periodo de 30 minutos, a una solución de 25 g de pentacloropiridina en 300 cc de 1,2-dimetoxietano a 50°C. La mezcla se conser



vó a 50°C con agitación, durante otras 2 horas. a dilución con agua y la acidificación, con ácido clorhídrico proporcionaron 2,3,5,6-tetracloropiridina-4-tiol (punto de fusión 164-165°C) con un rendimiento casi cuantitativo.

5.

Se realizó una serie de preparaciones análogas substituyendo el 1,2-dimetoxietano - sucesivamente por glicol etilénico, por tetrahidrofurano y por el éter dimetílico de glicol dietilénico; en todos los casos se obtuvieron resultados análogos.

10.

EJEMPLO 3

La sal potásica de 2,3,5,6-tetracloropiridina-4-tiol, se preparó como sigue:

15.

Se disolvieron 6 g de 2,3,5,6-tetracloropiridina-4-tiol, en 100 cc de acetona y se agregaron 6 g de carbonato potásico, con agitación, a 40°C. La mezcla se conservó a 40°C durante otros 90 minutos, y la solución caliente se filtró y evaporó a sequedad, para obtener la sal potásica de 2,3,5,6-tetracloropiridina-4-tiol, en rendimiento casi cuantitativo. El análisis de este producto dió C = 20,7%; N = 4,9% (C₅Cl₄NSK requiere C = 20,9%, N = 4,9%).

20.

La sal sódica correspondiente se preparó de modo análogo usando carbonato sódico.

25.

Las sales potásica y sódica de 2,3,5,6-tetracloropiridina-4-tiol son solubles en acetona, etanol y agua y prácticamente insolubles en éter, cloroformo y benceno.

EJEMPLO 4

30.

El 3,5-dicloro-2,6-difluoropiridi

320897

- 6 -



na-4-tiol, se preparó como sigue:

- Se preparó una solución de sulfhidrato potásico, saturando una solución de 11,2 g de KOH en 100 cc de agua con sulfuro de hidrógeno y se
5. añadió en corriente delgada, durante 20 minutos, a una solución bien agitada de 20,2 g de 2,6-difluoro-3,4,5-tricloropiridina en 200 cc de dioxano, y 100 cc de etanol, mientras la temperatura se conservó por debajo de 10°C. La mezcla se conservó a la temperatura ambiente durante 1 hora y luego se agregó 1. litro de agua, obteniéndose una solución homogénea que se acidificó con ácido clorhídrico 3N. La fase oleaginoso no-acuosa así formada, se separó y la fase acuosa se extrajo con 4 porciones de 20 cc de cloro
10. formo; los extractos y el aceite, se combinaron se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron para obtener un aceite residual amarillo que se destiló (100-120°C) al vacío de la bomba de agua, para obtener un sólido cristalino, amarillo pálido, que se
15. sublimó a 35°C y 0,1 mm de presión de mercurio para dar aproximadamente 17 g (77% del teórico de cristales incoloros de punto de fusión 41-45°C y con un olor picante). La resublimación elevó el punto de fusión a 44-46°C.

25. Una muestra recristalizada a baja temperatura en éter de petróleo y que contenía una traza de éter, tenía un punto de fusión de 46-47°C, y el análisis siguiente,

C = 27,40%; Cl = 32,1%; S = 15,06%; N = 6,58%;

30. (C₅NCl₂F₂SH precisa C= 27,80%; Cl = 32,83%;

S = 14,83%; N = 6,49%).



EJEMPLO 5

El 3,5,6-tricloro-2-fluoropiridina-4-tiol se preparó como sigue:

5. Una solución de NaSH, preparada -
partiendo de 0,8 g de NaOH en 5 cc de agua y saturada
con H₂S durante 15 minutos, se añadió a gotas, con -
agitación, a una solución enfriada de 2,35 g, 0,01 -
mol, de 3,4,5,6-tetracloro-2-fluoropiridina en 10 cc
10. de dioxano y 5 cc de etanol, durante 10 minutos. Des-
pués de un reposo de 30 minutos a la temperatura am-
biente, se añadió agua y la solución se acidificó con
HCl, 3N. El sólido precipitado se separó por filtra-
ción se secó y se recuperó cuantitativamente en for-
15. ma de material de punto de fusión 67-69°C.

Análisis: Encontrado: C = 24,96%; H = 0,70%; N = 6,59%;
S = 13,65%; Cl = 46,35% (C₅NCl₃FSH precisa C = 25,84%;
H = 0,43%; N = 6,03%; S = 13,77%; Cl = 45,77%).

EJEMPLO 6

20. Se preparó 3-cloro-2,5,6-trifluoro-
piridina-4-tiol, por un método análogo al descrito en
el ejemplo 4, excepto que el disolvente eran 50 cc de
tetrahidrofurano, y el material de partida estaba cons-
tituido por 18,6 g de 3-cloro-2,4,5,6-tetrafluoropiri-
25. dina.

El tiol se obtuvo por acidificación
seguida de extracción en éter, y el producto se puri-
ficó por destilación. Se obtuvieron 10,2 g de pro-
ducto (punto de ebullición 59°C a 3 mm de mercurio).

30. El análisis dió: C = 29,8%; H = 0,7%; Cl = 17,65%;

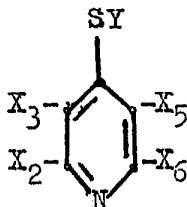
320897 - 8 -



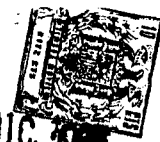
N = 7,2%; S = 16,25% (C₅ClF₃NSH precisa C = 30,1%;
H = 0,5%; Cl = 17,8%; N = 7,0%; S = 16,0%).

N O T A

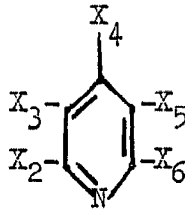
5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que
10. el invento corresponde a una solicitud de Patentes presentadas en Inglaterra con fechas 18 de Diciembre de 1.964 y 19 de agosto de 1.965, bajo los números 51579/64 y 35596/65, acogiéndose por tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de In
15. vención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PIRIDINAS PENTASUSTITUIDAS"; caracterizándose por lo siguiente:
20. 1ª.- Procedimiento para la obtención de piridinas pentasustituídas, de fórmula general:



25. en la que los substituyentes X₂, X₃, X₅ y X₆ pueden ser iguales o distintos, siendo cada uno de ellos un átomo de cloro o de flúor, e Y es un átomo de hidró-



geno, un átomo o grupo formador de sales, o un grupo de eterificación, caracterizado porque se hace reaccionar una pentahalogepiridina de fórmula,



5. en la que X_2 , X_3 , X_5 y X_6 tienen la misma significación anterior y X_4 es otro sustituyente halógeno, por ejemplo un átomo de cloro o de flúor, con un sulfhidrato alcalino, en condiciones alcalinas y en un medio que contendrá un disolvente orgánico tal como etanol, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etilenglicol, tetrahidrofurano o el éter dimetilico del dietilenglicol.

10.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se obtiene una sal impura del tiol, de la que se recupera el verdadero tiol, por acidificación.

15. 3^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo preferentemente entre 10 y 50°C.

20. 4^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, cuando esto es posible, se preparan los tio-éteres por interacción del tiol correspondiente con un haluro orgánico, en condiciones alcalinas y en presencia de un disolvente orgánico.

25. 5^a.- Procedimiento según la reivindicación 4^a, caracterizado porque los alquil tio-



320897

éteros se preparan por interacción del tiol correspondiente, en solución alcalina, con un sulfato dialquilico, tal como sulfato dimetilico.

- 6ª.- Procedimiento para la obtención de piridinas pentasustituidas; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
- 5.

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

18 DIC. 1965

Madrid,

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES
LIMITED,

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
p. p. Firmados F. Hernández Riba