

346940



P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

LISAC, S.A.

entidad de nacionalidad española, domici-
liada en San Fausto de Campcentelles (Bar-
celona), calle Rosario, s/n, relativa a:

"NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
SALES DE PIRIMIDILMETIL-PIRIDINIO Y ALCOHIL-
-PIRIDINIO".

=====

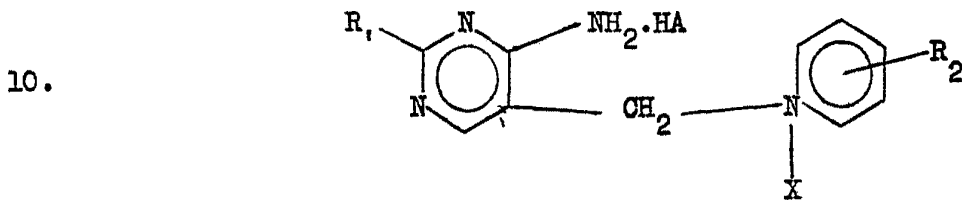
Inventor: D. Antonio Luis Palomo Coll.



MEMORIA DESCRIPTIVA

5. La presente invención se refiere, conforme se indica en su enunciado, a un nuevo procedimiento para la preparación de sales de pirimidimetil-piridinio y alcohol-piridinio. - - - - -

Las sales de pirimidilmetil-piridinio, objeto de la presente invención, corresponden a la siguiente fórmula general:



donde:

15. R₁ representa un alquilo inferior, de uno a seis átomos de carbono. - - - - -

R₂ puede representar hidrógeno o bien metilo, ocupando las posiciones 2 o 4. - - - - -

20. H A representa un hidrácido tal como el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico, o bien un ácido orgánico fuerte, como los arilsulfónicos. - - - - -

9 NOV.

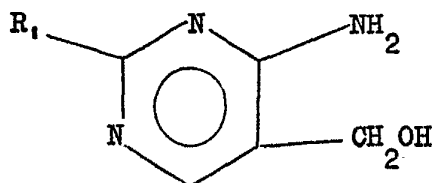


X puede representar cloro o bromo. - - - - -

Particularmente se prefieren los compuestos en donde R_1 es metilo, etilo o propilo, alquilo inferior de uno a tres átomos de carbono, útiles para prevenir y combatir las infecciones por coccidiosis en las aves de corral. - - - - -

El procedimiento para la preparación de estos compuestos de piridinio consiste en utilizar como material de partida, una 5-hidroximetil-pirimidina, de fórmula

10.



donde R_1 tiene el significado anteriormente expuesto y hacerla reaccionar con una piridina, tales como la misma piridina, 2-metilpiridina o 4-metilpiridina. - - - - -

15.

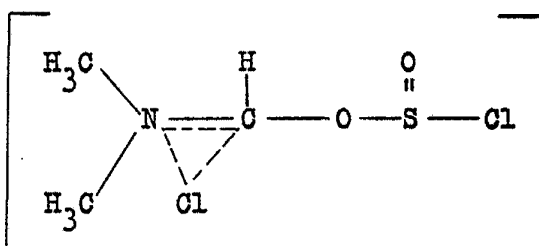
La combinación se logra gracias a la adición sucesiva de la pirimidina y de la piridina, sobre un medio reactivo específico que ha sido preparado previamente y resultante de la reacción de cantidades estequiométricas de un halogenuro de tionilo, por ejemplo el cloruro o el bromuro, y una N-dialquiletildiformamida o N-dialquilformamida, por ejemplo la dimetilformamida, en forma de sendas soluciones en un hidrocarburo aromático, tal como en

20.



benceno, tolueno o clorobenceno, para dar lugar a un compuesto, una de cuyas posibles estructuras en equilibrio, puede ser representada por la siguiente expresión:

5.



10.

Esta combinación del halogenuro de tionilo con la N-dialquilformamida, puede aislarse con rendimiento cuantitativo, de la mezcla de las respectivas soluciones y mediante decantación de las dos fases originadas. - - - - -

15.

Este medio reactivo, estructuralmente posee carácter ligeramente básico o neutro, estabilidad dentro de los márgenes normales de temperatura y una excepcional reactividad, permitiendo una manipulación sencilla, en su seno, de las sustancias reaccionantes, pirimidina y piridina. - - - - -

20.

La cuaternización del nitrógeno piridínico, con la obtención de compuestos de pirimidilmetil-piridinio, es llevada a cabo con simplicidad, adicionando al medio reactivo primeramente el compuesto pirimidínico y luego el piridínico, mediante refrigeración y luego

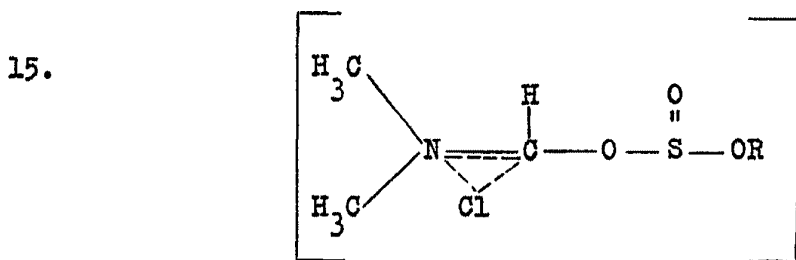
25.



calentamiento, para completar la reacción. - - - - -

La extraordinaria reactividad del medio no permite el uso de las técnicas directa e inversa, es decir no puede alterarse indistintamente el orden de adición de las sustancias a combinar sobre dicho medio, debiéndose proceder en primer lugar con la 5-hidroximetilpirimidina, ya que de utilizar inicialmente una piridina se produciría una reacción violenta, con descomposición, originando entre otros productos la cuaternización del nitrógeno entre dos moles del compuesto piridinico. - - - -

Este hecho demuestra, la formación de un intermedio con la pirimidina, igualmente activo, representado por la siguiente expresión



y el cual reacciona con una piridina, produciéndose la cuaternización. - - - - -

En esta fórmula R, representa un grupo 2-alkil-4-amino, 5-pirimidilmetilo, pero puede también indicar cualquier radical alcohilo, o sea que utilizando en lugar de una 5-hidroximetilpirimidina cualquier otro alcohol por ejemplo el bencílico o el alcohol cetílico,



resulta el anterior intermedio, que en determinadas circunstancias operatorias, es aislable del medio, aunque no conveniente ni util en la práctica del procedimiento, siendo más simple la adición de una piridina, produciendo la cuaternización del nitrógeno, para formar los alcohol-piridínios sustancias útiles también por sus propiedades bactericidas y bacteriostáticas. - - - -

10. Para el aislamiento del producto de la reacción, es suficiente, una vez enfriada la masa reaccionante, filtrar y lavar con un disolvente adecuado, recristalizando en el caso que sea preciso, para mejorar la pureza. Si antes de la separación por filtración se añade un ácido arilsulfónico, como el paratoluensulfónico, se se provoca la sustitución del hidrácido H A, con gran ventaja para la pureza de la nueva sal, puesto que en el medio y condiciones en que se realiza la operación, son solubles los tosilatos de las impurezas y exceso de alguno de los componentes, los cuales se eliminan en la filtración. - - - - -

20. Para facilitar la comprensión de las ideas expuestas, se describen seguidamente unos ejemplos prácticos de realización de la invención, los cuales, dado su carácter ilustrativo, deben ser considerados como desprovistos de todo alcance limitativo. - - - - -



E J E M P L O 1º

5. A una solución de 160 gramos de dimetilformamida en 360 mililitros de clorobenceno, se adicionan 125 gramos de cloruro de tionilo disueltos en 300 mililitros de clorobenceno, enfriando en baño frigorífico. - - - - -

10. A continuación, y una vez producida la separación de fases, se añaden agitando 160 gramos de 2-propil, 4-amino, 5-hidroximetilpirimidina, en el transcurso de una media hora, luego se calienta para alcanzar la total disolución y se vierten, de una vez, 180 gramos de 2-metil-piridina. - -

15. Se completa la reacción calentando 2 horas a reflujo, se enfria y se le añade un litro de isopropanol. Se agita una media hora enfriando exteriormente, se filtra y lava con alcohol. El producto obtenido se recrystaliza disolviéndolo en dimetilsulfóxido con la mínima cantidad de agua y vertiendo sobre alcohol. Se obtienen 280 gramos de clorhidrato cloruro de (2-propil, 4-amino, 5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinio F = 250/254°C con descomposición.

20. Siguiendo la misma técnica pero utilizando 2-metil, 4-amino, 5-hidroximetilpirimidina y piridina, se aísla el cloruro, clorhidrato de (2-metil, 4-amino, 5-pirimidilmetil)-piridinio F = 256/257°C con descomposición, partiendo de 2-etil, 4-amino, 5-hidroximetilpirimidina y 2-metilpiridina se aísla el cloruro clorhidrato de (2-etil, 4-amino, 5-pirimidilmetil)2-metilpiridinio F = 265/67°C con descomposición.

25.

9 NOV



Partiendo de 2-metil, 4-amino, 5-hidroximetilpirimidina y 2-metilpiridina, se aísla el cloruro, clorhidrato de (2-metil, 4-amino, 5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinio F = 257/58° C con descomposición. - - - - -

5. Siguiendo la misma técnica y partiendo de la 2-propil, 4-amino, 5-hidroximetil-pirimidina y 4-metil-piridina (Gamma-picolina) se aísla el cloruro, clorhidrato de (2-propil, 4-amino, 5-pirimidil-metil)-4-metilpiridinio. F = 245/47°C con descomposición. - - - - -

10.

E J E M P L O 2º

15. A la mezcla de dos soluciones respectivamente de 120 g. de dimetilformamida y 208 g. de bromuro de tionilo en 250 ml. de tolueno, refrigerando en baño frigorífico, se añaden 160 g. de 2-propil, 4-amino, 5-hidroximetil-pirimidina en porciones y durante el transcurso de una media hora. A continuación y de una sola vez, se vierten 180 g. de 2-metil, piridina agitando fuertemente.
20. Se deja que se eleve espontáneamente la temperatura y luego se calienta a reflujo de media hora a una hora. Después de separar el tolueno por destilación, se añaden 500 ml. de dimetilsulfóxido y 225 g. de ácido para toluensulfónico, vertiendo a continuación la masa sobre 3 litros de isopropanol.
25. Se filtra y lava, obteniéndose 450, 6 gramos de bromuro p-toluensulfonato de (2-propil, 4-amino, 5-pirimi-



dilmetil)-2-metil-piridinio. F = 210/15°C. - - - - -

E J E M P L O 3°

5. Una solución de 150 g. trimetil-etilen-formamida en 250 ml. de clorobenceno, se mezcla con otra de 125 g. de cloruro de tionilo en 250 ml. de clorobenceno, enfriado en baño frigorífico. Luego se adicionan en porciones 145 g. de 2-etil, 4-amino, 5-hidroximetilpirimidina. - - -

10. Se procede a continuación como en el ejemplo anterior y se aísla con un rendimiento del 85-90% cloruro, p-toluensulfonato de (2-etil, 4-amino, 5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinio F = 230°. - - - - -

15. Con la misma técnica y partiendo del 2-propil, 4-amino,5-hidroximetilpirimidina, se aísla el cloruro, p-toluensulfonato de (2-propil-4-amino, 5-pirimidil-metil)-2metilpiridinio F = 220/223°C. - - - - -

E J E M P L O 4°

20. Se adicionan 314 g. de cloruro, clorhidrato de (2-propil,4-amino, 5-pirimidil-metil)2-metilpiridinio obtenido de acuerdo con el ejemplo 1°, a 500 ml. de dimetil-sulfóxido con 100 ml. de agua y 200 g. de ácido para-toluen-sulfónico. Todavía caliente la solución, se vierte sobre 1500 ml. de isopropanol, se enfria, filtra y lava, obte-



niendose un rendimiento casi cuantitativo de cloruro, p-toluensulfonato de (2-propil, 4-amino, 5-pirimidil-metil)-2-metilpiridinio F = 221/224°C. - - - - -

5. Siguiendo la misma técnica y partiendo de cloruro, clorhidrato de (2-etil, 4-amino, 5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinio obtenido de acuerdo con el ejemplo 1° se aísla cloruro p-toluensulfonato de (2-etil, 4-amino, 5-pirimidil-metil)-2-metil-piridinio. F = 230°C. - - - -

10. Partiendo de cloruro clorhidrato de (2-metil, 4-amino, 5-pirimidil-metil)-2-metil-piridinio, se aísla cloruro, p-toluensulfonato de (2-metil. 4-amino, 5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinio. - - - - -

E J E M P L O 5°

15. Enfriando en baño frigorífico se mezclan dos soluciones de 16 g. de dimetilformamida y 24 g. de cloruro de tionilo en 30 ml. de clorobenceno cada una. Transcurridos unos pocos minutos y habiendose formado dos fases se adicionan 20 ml. de alcohol bencílico mediante agitación continua y controlando la temperatura entre 0° y 5°C empleando en esta operación unos 30 minutos. Se deja alcanzar la temperatura ambiente, se añaden 4 ml. de metanol y después de unos 15 minutos se adicionan 40 ml. de 4-metilpiridina. Después de calentar media hora a reflujo, se enfría, filtra y lava con acetona obteniéndose con rendimiento casi cuantitativo cloruro de 1-bencil-4-metil-piri-

20.

25.

9 NOV.



dinio F = 175/180°C. Recristalizado F = 180/183°C; - - - -

Utilizando piridina, se aisla el cloruro de 1-bencilpiridinio con F = 45°C y con 2-metilpiridina es obtenido el cloruro de 1-bencil-2-metilpiridinio con F = 130-30°C.

5. Productos higroscópicos. - - - - -

E J E M P L O 6°

Siguiendo la técnica descrita en el ejemplo 2° pero utilizando alcohol cetílico en lugar de 2-propil, 4-amino, 5-hidroximetil-pirimidina y empleando 2-metil-piridina se aisla el bromuro de 1-cetil-2-metil-piridinio F = 101/103°C. - - - - -

10.

Utilizando 4-metilpiridina en lugar de 2-metilpiridina se aisla el bromuro de 1-cetil, 4-metil-piridinio F = 75/77°C. - - - - -

15.

Descritas convenientemente las características de la invención, se hace constar que en la misma podrá introducirse cuantas variantes de detalle aconseje la experiencia, siempre que con ello no se modifique la esencialidad de la misma que es la que se resume y concreta en la siguiente: - - - - -

20.

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España,

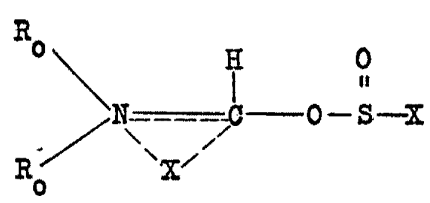


y todos sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - - -

REIVINDICACIONES

- 1.- "Nuevo procedimiento para la preparación de sales de pirimidilmetilpiridinio y alcohol-piridinio, caracterizado por un medio reactivo, constituido por la combinación resultante de la adición de una solución de un halogenuro de tionilo a otra de una alquilformamida en disolventes orgánicos miscibles y en proporciones estequiométricas de ambos solutos para formar un compuesto inmisible y representado por la expresión
- 5.
- 10.

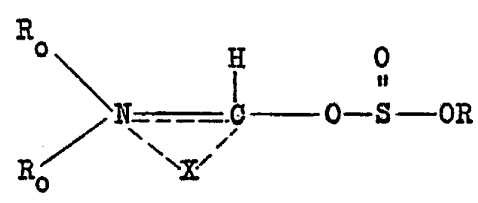
15.



20.

donde R_o indica alquilos inferiores y x puede ser cloro o bromo, al que se la adiciona sucesivamente, un alcohol para dar lugar a un intermedio estructuralmente definido por la siguiente expresión

25.

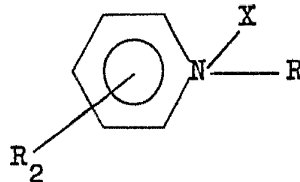


donde R_o y X tienen la significación dada anteriormente y



R puede ser un resto de alcoholo, para después con una piridina, producir la cuaternización del nitrógeno, formando un alcoholpiridinio, definido por la siguiente fórmula general

5.



10.

en la que x y R tienen la significación dada anteriormente y R₂ puede ser hidrógeno o un grupo de alquilo inferior, preferentemente en las posiciones 2 ó 4. - - - - -

15.

2.- Nuevo procedimiento para la preparación de sales de pirimidilmetil-piridinio y alcohol-piridinio, según la anterior reivindicación, caracterizado por emplearse un medio reactivo constituido por la combinación del cloruro de tionilo con la dimetilformamida o dimetil-etilendiformamida, en disolventes orgánicos como el benceno, clorobenceno y halogenuros de carbono inferiores, preparado a temperaturas comprendidas entre -10 a +20°C. - -

20.

25.

3.- Nuevo procedimiento para la preparación de sales de pirimidilmetil-piridinio y alcohol-piridinio, según la reivindicación 1^a, caracterizado por utilizar como alcohol una 2-alquil-4-amino-5-hidroximetilpirimidina y una piridina como la misma piridina O 2-metilpiridina O 4-metil-piridina, para obtener un (2-alquil-4-amino-5-pirimidilmetil)-piridinio. - - - - -



5. 4.-Nuevo procedimiento para la preparación de sales de pirimidilmetil-piridinio y alcohol-piridinio, según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 3ª, caracterizado por utilizar como alcohol la 2-metil-4-amino-5-hidroximetilpirimidina para obtener un (2-metil-4-amino-5-pirimidilmetil)-piridinio. - - - - -

10. 5.- Nuevo procedimiento para la preparación de sales de pirimidilmetil-piridinio y alcohol-piridinio, según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 3ª, caracterizado por utilizar como alcohol la 2-etil-4-amino-5-hidroximetilpirimidina para obtener un (2-etil-4-amino-5-pirimidilmetil)-piridinio. - - - - -

15. 6.- Nuevo procedimiento para la preparación de sales de pirimidilmetil-piridinio y alcohol-piridinio, según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 3ª, caracterizado por utilizar como alcohol la 2-propil-4-amino-5-hidroximetilpirimidina, para obtener un (2-propil-4-amino-5-pirimidilmetil)-piridinio. - - - - -

20. 7.-Nuevo procedimiento para la preparación de sales pirimidilmetil-piridinio y alcohol-piridinio, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado por utilizar un ácido arilsulfónico, como el p-toluensulfónico, para obtener el haluro, arilsulfonato de (2-alkil-4-amino-5-pirimidilmetil)-piridinio. - - - - -

25. 8.-Nuevo procedimiento para la preparación de

9 NOV. 1967



sales de pirimidilmetil-piridinio y alcohol-piridinio, según la reivindicación 1ª, caracterizado por utilizar un alcohol como el alcohol bencilico o cetílico, para obtener alcohol-piridinos como los bencil o cetil-piridinio.

- 5. 9.-Nuevo procedimiento para la preparación de sales de pirimidilmetil-piridinio y alcohol-piridinio, según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por adicionar el alcohol al medio reactivo a temperaturas de -10 a +20°C y a continuación la piridina o la 2-metilpiridina o la 4-metilpiridina, completando la transformación desde temperatura ambiente a calentamiento a reflujo del disolvente. - - - - -

10.- "NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES DE PIRIMIDILMETIL-PIRIDINIO Y ALCOHIL-PIRIDINIO".

- 15. Todo tal como se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de quince hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID 9 NOV 1967

M. CURELL SUÑOL

ct.