

F. e. 8-4-75

Cl. Int: C07D

20 MAR



P.- 53.793
Hoe 72/F 096

MEMORIA DESCRIPTIVA

412847

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS
MEISTER LUCIUS & BRÜNING

entidad alemana

con domicilio en Frankfurt/Main, República Federal Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-HIDROXI-2-PI
RIDONAS". (Clase Internacional C07d)

prioridad reivindicada: República Federal Alemana, 25 de
Marzo de 1972, N° P 22 14 608.3

9.3.73

412847

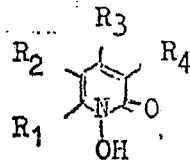
20



HOE 72/F 096

Objeto del invento es un procedimiento para la preparación de 1-hidroxi-2-piridonas de la fórmula general

5



I

10 en la cual R_1 representa un radical alcohilo eventualmente ramificado con 1 a 17 átomos de carbono, un radical alquénilo con 2 a 17 átomos de carbono, un radical cicloalcohilo con 3 a 8 átomos de carbono, un radical ciclohexilalcohilo, un radical fenilo, fenilalcohilo, fenilalquénilo, benzhidrilo, fenoximetilo, fenilmercaptometilo, fenilsulfonilmetilo eventualmente sustituido en el núcleo aromático por uno o varios grupos alcohilo, alcoxi, amino, nitro, alcoxycarbonilo, ciano o átomos de halógeno, un radical furilo o furilalquénilo;

20

R_2 representa hidrógeno, un radical alcohilo,

412847

20

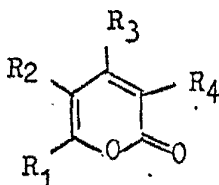


alquenilo o alquinilo inferior o el radical bencilo, pu
diendo R_2 formar también juntamente con R_1 o con R_3 un
anillo carbocíclico de cinco ó seis miembros;

5 R_3 representa hidrógeno, un radical alcoholo
inferior o el radical fenilo,

R_4 representa hidrógeno, un radical alcoholo
o alquenilo inferior, un radical metoximetilo, el radi
cal bencilo, un átomo de cloro o de bromo;
por reacción de 2-pironas de la fórmula general

10



II

15

en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 poseen los significados de la
fórmula I, con hidroxilamina o sus sales en presencia
de aminas, caracterizado porque en calidad de aminas
se utilizan aminopiridinas o imidazoles eventualmente
20 sustituidos.

20

Entre los radicales alcoholo arriba citados
para R_2 hasta R_4 , se prefieren en general los radicales
alcoholo inferior con 1 a 4 átomos de carbono, especial
mente con 1 ó 2 átomos de carbono; entre los radicales
25 alquenilo se prefieren los que tienen 2, 3 ó 4 átomos

7.12.72

412847



20 MAR 1973

de carbono. Entre los radicales que contienen el núcleo fenilo se prefieren aquellos en los cuales este núcleo fenilo no está sustituido o sólo lo está una sola vez o dos veces, y entre los radicales fenilalcoholo se prefiere el radical bencilo.

De representantes de este tipo general se conoce una buena actividad antibacteriana y antimicótica (patentes de los Estados Unidos 2.540.218 y 3.269.904, patente belga 738.288).

En algunos casos se ha descrito la transformación de 2-pironas en 1-hidroxi-2-piridonas por tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina en piridina (J. Am. Chem. Soc. 78, 2393 (1956), J. Chem. Soc. [Londres] 1.961, 4.490). No obstante este procedimiento es tá limitado a determinados sustituyentes en el anillo de α -pirona y no es susceptible de generalización. En efecto, si se intenta transferirlo a α -pironas sustituidas de otro modo, se comprueba que los rendimientos de hidroxi-piridonas son pequeños y prácticamente no puede realizarse su preparación por este camino.

Sorprendentemente se ha encontrado ahora que se pueden transformar de acuerdo con el invento, en un procedimiento susceptible de generalización, con buenos rendimientos y en condiciones suaves, 2-pironas en 1-hi

412847



droxi-2-piridonas con elevado grado de pureza, si se las
hace reaccionar con hidroxilamina o sus sales en presen-
cia de 2-, 3- o 4- aminopiridina o imidazol o aminopi-
ridinas o imidazoles sustituidos en el anillo o en el
5 grupo amino por radicales alcohilo inferior. Así, por
ejemplo, a partir de 4-metil-6-ciclohexil-2-pirona, por
calentamiento durante 8 horas con clorhidrato de hidro-
xilamina en piridina a 80°C, se obtiene la correspon-
diente 1-hidroxi-piridona con un rendimiento de 2,6%
10 de la teoría. Con Δ -picolina en lugar de piridina el
rendimiento es de 3,0%. No obstante, si en condiciones
de reacción por lo demás iguales se reemplaza la piridi-
na por las aminas reivindicadas según el invento, los
rendimientos del producto de reacción deseado son apro-
ximadamente veinte veces mayores, así, por ejemplo, con
15 2-aminopiridina son de 49%, con 2-amino-6-metilpiridina
son de 47%, con 2-amino-4-metilpiridina son de 53%, y
con imidazol son de 47% de la teoría. Además de ello el
producto preparado según el procedimiento del invento
20 se caracteriza por un grado de pureza especialmente ele-
vado. Similares son los hechos también con otras Δ -pi-
ronas.

Como aminas dentro del marco del invento se
pueden citar a modo de ejemplo: 2-aminopiridina, 3-ami-
25 nopiridina, 4-aminopiridina, 2-metil-aminopiridina, 2-

412847

20



etilaminopiridina, 2-amino-4-metil-piridina, 2-amino-6-
metil-piridina, 2-amino-4-etil-piridina, 2-amino-4,6-
dimetil-piridina, 3-amino-6-metil-piridina, imidazol,
1-metil-imidazol, 2-metil-imidazol, 4-metil-imidazol,
5 2-etil-imidazol. Se prefieren en general los compuestos
fundamentales o los representantes de estos dos hetero
ciclos sustituidos por un grupo metilo, especialmente
a causa de su fácil accesibilidad en la técnica, de
su bajo peso molecular y de su elevada capacidad de di
10 solución para los participantes en la reacción, a sa-
ber no sólo para los componentes orgánicos sino también
para las sales de la hidroxilamina. Dado que la mayor
parte de estos compuestos son sólidos a la temperatura
ambiente, puede ser ventajoso utilizar mezclas líquidas
15 de estos compuestos si se quiere realizar la reacción
a bajas temperaturas, por ejemplo a 20°C.

La reacción puede llevarse a cabo dentro de
amplios límites de temperatura, por ejemplo entre la
temperatura ambiente y 150°C o a temperaturas todavía
20 mayores. En la mayor parte de los casos se logran velo-
cidades de reacción satisfactorias entre aproximadamen-
te 50°C y 120°C, y éste, por consiguiente, es un margen
de temperaturas preferido.

La adición de disolventes o diluyentes iner-
25 tes en las condiciones de reacción es posible, pero en



general no es necesaria. En casos especiales, tal adición puede ser no obstante ventajosa. Tales disolventes o diluyentes pueden ser polares o no polares, y pueden ser miscibles o inmiscibles con agua. Por ejemplo, a este respecto pueden utilizarse las siguientes sustancias: agua, alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol, etilenglicol, etilenglicol-monometiléter, propilenglicol, aminas tales como trietilamina, morfolina, pirrolidina, piperidina, piridina, picolinas, amidas de ácido tales como formamida, dimetilformamida, dietilformamida, monometilacetamida, N-metil-pirrolidina, triamida de ácido hexametil-fosfórico, ésteres tales como acetato de etilo, propionato de metilo, carbonato de etileno, éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, dioxano, tetrahidrofurano, hidrocarburos tales como cloruro de metileno, clorobenceno, compuestos nitrados tales como nitrometano, 2-nitropropano, nitrobenzeno, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, benzonitrilo, además compuestos tales como dimetilsulfóxido, tetrametilensulfona, etc.

La amina a utilizar de acuerdo con el invento es empleada convenientemente en una cantidad al menos equimolar, referido a la sal de hidroxilamina. Desde luego, se puede reemplazar una parte de ella por otros aceptadores de ácido de naturaleza orgánica o

412847 20



inorgánica, pero esto conduce en algunos casos a decele-
rar apreciablemente la reacción, y también puede ser di-
ficultada mediante tales adiciones la recuperación de
la amina, que en general es posible con mucha facili-
5 dad, por ejemplo por destilación o extracción. Por otro
lado, la utilización de un gran exceso de la aminopiri-
dina o del imidazol, por ejemplo una cantidad 20 veces
mayor que la molar, referido a la sal de hidroxilamina,
no tiene ninguna influencia desventajosa sobre el trans-
10 curso de la reacción.

La hidroxilamina o sus sales deben emplearse
naturalmente en cantidades equimolares, referido a la
2-pirona que ha de reaccionar; con el fin de acelerar
la reacción y elevar los rendimientos pueden emplearse,
15 no obstante, también en exceso, por ejemplo hasta de 5
ó 10 moles, referido a un mol de la pirona. También pue-
de ser conveniente añadir la sal de hidroxilamina en va-
rias porciones en el transcurso de la reacción.

Compuestos que se pueden obtener según el pro-
20 cedimiento de acuerdo con el invento son, por ejemplo:

- 1-hidroxi-6-metil-2-piridona
- 1-hidroxi-4,6-dimetil-2-piridona
- 1-hidroxi-3,4,6-trimetil-2-piridona,
- 1-hidroxi-4,5,6-trimetil-2-piridona
- 25 1-hidroxi-4-metil-6-etil-2-piridona



- 1-hidroxi-4-metil-6-isopropil-2-piridona
- 1-hidroxi-4-metil-6-heptil-2-piridona
- 1-hidroxi-3,4-dimetil-6-isoctil-2-piridona
- 1-hidroxi-4-metil-6-undecil-2-piridona
- 5 1-hidroxi-3,4-dimetil-6-heptadecil-2-piridona
- 1-hidroxi-4-otil-5,6-dimetil-2-piridona
- 1-hidroxi-4,5-trimetilen-6-metil-2-piridona
- 1-hidroxi-4-metil-6-ciclohexil-2-piridona
- 1-hidroxi-4-metil-6-ciclohexilmetil-2-piridona
- 10 1-hidroxi-4-metil-6-ciclohexiletal-2-piridona
- 1-hidroxi-4-metil-6-isobutenil-2-piridona
- 1-hidroxi-4,6-dimetil-6-bencil-2-piridona
- 1-hidroxi-3-bencil-4,6-dimetil-2-piridona
- 1-hidroxi-4-metil-6-bencil-2-piridona
- 15 1-hidroxi-4-metil-6-(4-clorobencil)-2-piridona
- 1-hidroxi-6-fenilsulfonilmetil-2-piridona
- 1-hidroxi-3,4-dimetil-6-(4-clorofenilsulfonilmetil)-2-piridona
- 1-hidroxi-3-bromo-4,6-dimetil-2-piridona
- 20 1-hidroxi-3-cloro-4-metil-6-(4-bromobencil)-2-piridona,
- 1-hidroxi-3,4-dimetil-6-(2,4-dimetilbencil)-2-piridona,
- 1-hidroxi-4-metil-6-benzhidril-2-piridona
- 1-hidroxi-4-metil-6-(4-clorofenoximetil)-2-piridona
- 1-hidroxi-4-metil-6-(2,4,6-triclorofenoximetil)-2-piri
- 25 dona

412847

-6



- 1-hidroxi-4-metil-6-(3-nitrofenoximetil)-2-piridona
1-hidroxi-4-metil-6-(fenilmercaptometil)-2-piridona
1-hidroxi-4-metil-6-fenil-2-piridona
1-hidroxi-4-metil-6-(4-tolil)-2-piridona
5 1-hidroxi-3,4-dimetil-6-(4-tolil)-2-piridona
1-hidroxi-4-metil-6-(2,4-dimetilfenil)-2-piridona
1-hidroxi-4-metil-6-(4-clorofenil)-2-piridona
1-hidroxi-3,5,6-trimetil-4-etil-2-piridona
1-hidroxi-4-metil-6-metilciclohexil-2-piridona
10 1-hidroxi-4-metil-6-bi-cicloheptil-2-piridona
1-hidroxi-4-metil-5-etil-6-(4-tolil)-2-piridona
1-hidroxi-4,6-difenil-2-piridona
1-hidroxi-4-fenil-6-metil-2-piridona
1-hidroxi-3-etil-4-metil-6-(4-tolil)-2-piridona
15 1-hidroxi-4-metil-6-(4-nitrofenil)-2-piridona
1-hidroxi-4-metil-6-(4-metoxifenil)-2-piridona
1-hidroxi-4-metil-6-fenil-5,2'-(2-metil-etilen)-2-piridona
1-hidroxi-4-metil-6-(4-cianofenoximetil)-2-piridona
1-hidroxi-4-metil-6-(2-metoxycarbonilfenilmetil)-2-piridona
20 1-hidroxi-4-metil-6-furil-2-piridona
1-hidroxi-4-metil-6-(2-furil-vinil)-2-piridona
1-hidroxi-4-metil-6-estiril-2-piridona
1-hidroxi-4-metil-6-(4-dimetilamoniestiril)-2-piridona
1-hidroxi-4-metil-6-(4-fenil-butadienil)-2-piridona
25 1-hidroxi-3-metoximetil-4-metil-6-(4-tolil)-2-piridona

412847 20



1-hidroxi-3-alil-4-metil-6-fenil-2-piridona

1-hidroxi-4-metil-5-alil-6-fenil-2-piridona

1-hidroxi-4-metil-5-propargil-6-fenil-2-piridona

1-hidroxi-4,6-difenil-2-piridona

5 La precedente enumeración de hidroxipiridonas susceptibles de ser preparadas de acuerdo con el invento debe demostrar el amplio margen de aplicación del procedimiento. Naturalmente, esta enumeración no está limitada a los representantes expresamente enumerados.

10 Las α -pironas a utilizar como productos de partida pueden obtenerse con facilidad según diferentes procedimientos (por ejemplo, según R. C. Elderfield, Heterocyclic Compounds, 2ª edición, volumen 1, páginas 354 y siguientes, J. Wiley and Sons, Inc. Nueva York 1959;

15 Chemische Berichte 100, 658..(1967)).

EJEMPLOS

Ejemplo 1

20 2 g de 4-metil-6-ciclohexil-2-pirona son calentados a 80°C durante 8 horas con 1 g de clorhidrato de hidroxilamina y 5 g de 2-aminopiridina. A continuación se recoge en cloruro de metileno, se elimina la amina por extracción por agitación con ácido clorhídrico diluido, desde la fase orgánica se extrae el producto

25 de reacción con lejía de sosa diluida y la solución

412847

20 M



alcalina se acidifica a pH 6 con ácido acético. La 1-hidroxí-4-metil-6-ciclohexil-2-piridona precipita en forma cristalina. Se filtra con succión, se lava con agua y se seca.

5. El rendimiento es de 1,05 g (49% de la teoría), el punto de fusión es de 143°C (calculado: 6,8% de N, encontrado: 6,8% de N).

En condiciones de reacción por lo demás iguales, cuando se utiliza 2-amino-4-metilpiridina se obtienen 1,15 g (53%), con 2-amino-6-metil-piridina se obtienen 1,01 g (47%), con 3-aminopiridina se obtienen 0,52 g (24%), con imidazol se obtienen 1,01 g (47%); por el contrario, con piridina se obtienen 0,056 g (2,6%) y con α -picolina se obtienen 0,065 g (3,0%) de la hidroxipiridona.

Ejemplo 2.

20 2 g de 3-bencil-4,6-dimetil-2-piridona, 6 g de 2-aminopiridina y 1 g de clorhidrato de hidroxilamina son calentados a 70°C durante 8 horas. Después del tratamiento descrito en el Ejemplo 1 se obtienen 0,65 g (30%) de 1-hidroxí-3-bencil-4,6-dimetil-2-piridona de punto de fusión 148°C (calculado: 6,1% de N, encontrado 6,1% de N).

25 Si en condiciones por lo demás iguales se uti-

412847

20



liza piridina en lugar de la aminopiridina no se obtiene nada de hidroxipiridona.

Ejemplo 3.

5 2 g de 4-metil-6-bencil-2-pirona, 6 g de 2-aminopiridina y 1 g de clorhidrato de hidroxilamina son calentados a 80°C durante 5 horas. Después del tratamiento usual se aislan 1,41 g (66%) de 1-hidroxi-4-metil-6-bencil-2-piridona de punto de fusión 135°C (calculado: 6,5% de N, encontrado: 6,6% de N).

10 Si en condiciones por lo demás iguales se reemplaza la aminopiridina por imidazol, el rendimiento es de 1,33 g (62%); con piridina, por el contrario, el rendimiento es sólo de 0,26 g (12%). Además de ello los
15 productos obtenidos con aminopiridina e imidazol son de color blanco puro, mientras que el preparado obtenido con piridina está coloreado de amarillento.

Ejemplo 4:

20 a) 2 g de 4,6-dimetil-5-bencil-2-pirona, 4 g de 2-aminopiridina y 0,9 g de clorhidrato de hidroxilamina son calentados a 80°C durante 5 horas. Después del tratamiento usual se obtienen 0,89 g (42%) de 1-hidroxi-4,6-dimetil-5-bencil-2-piridona de punto de fusión
25 165°C (calculado: 6,1% de N, encontrado: 6,1% de N).

412847

20 MAR 1973



En condiciones comparables:

- b) a partir de la 4-metil-6-fenilsulfonilmetil-2-pirona se obtiene la 1-hidroxi-4-metil-6-fenilsulfonilmetil-2-piridona de punto de fusión aproximadamente 260°C (36%; calculado: 5,0% de N, encontrado: 5,1% de N);
- c) a partir de la 4-etil-5,6-dimetil-2-pirona se obtiene la 1-hidroxi-4-etil-5,6-dimetil-2-piridona de punto de fusión 139°C (33%; calculado: 8,4% de N, encontrado: 8,2% de N);
- d) a partir de la 3-bromo-4,6-dimetil-2-pirona se obtiene la 1-hidroxi-3-bromo-4,6-dimetil-2-piridona de punto de fusión 220°C (37%; calculado: 6,4% de N; encontrado: 6,3% de N).
- e) a partir de la 4-metil-6-isobutenil-2-pirona se obtiene la 1-hidroxi-4-metil-6-isobutenil-2-piridona de punto de fusión 116°C (24%; calculado: 7,8% de N, encontrado: 7,7% de N);
- f) a partir de la 3,4-dimetil-6-(4-tolil)-2-pirona se obtiene la 1-hidroxi-3,4-dimetil-6-(4-tolil)-2-piridona de punto de fusión 125°C (41%; calculado: 6,1% de N, encontrado: 5,8% de N);
- g) a partir de la 4-metil-5-etil-6-(4-tolil)-2-pirona se obtiene la 1-hidroxi-4-metil-5-etil-6-(4-tolil)-2-piridona de punto de fusión 180°C (49%; calculado:

412847 20



- 5,8% de K, encontrado: 5,8% de N);
- h) a partir de la 4-metil-6-(4-clorofenoximetil)-2-pirona se obtiene la 1-hidroxi-4-metil-6-(4-clorofenoximetil)-2-piridona de punto de fusión 161°C (37%; calculado: 5,3% de N; encontrado: 5,6% de N);
- 5 i) a partir de la 4-metil-6-fenilmercaptometil-2-pirona se obtiene la 1-hidroxi-4-metil-6-fenilmercaptometil-2-piridona de punto de fusión 126°C (43%; calculado: 5,7% de N, encontrado: 5,8% de N);
- 10 k) a partir de la 4,6-dimetil-2-pirona se obtiene la 1-hidroxi-4,6-dimetil-2-piridona de punto de fusión 135°C (46%; calculado: 10,0% de N, encontrado: 10,1% de N);
- 15 l) a partir de la 3,4,6-trimetil-2-pirona se obtiene la 1-hidroxi-3,4,6-trimetil-2-piridona de punto de fusión 130°C (41%; calculado: 9,2% de N, encontrado: 9,4% de N);
- m) a partir de la 6-metil-2-pirona se obtiene la 1-hidroxi-6-metil-2-piridona de punto de fusión 141°C (34%; calculado: 11,2% de N, encontrado: 11,0% de N).
- 20 n) a partir de la 4-metil-6-heptil-2-pirona se obtiene la 1-hidroxi-4-metil-6-heptil-2-piridona de punto de fusión 48°C (38%; calculado: 6,3% de N, encontrado: 6,0% de N);
- 25



- o) a partir de la 4-metil-6-undecil-2-pirona se obtiene la 1-hidroxi-4-metil-6-undecil-2-piridona de punto de fusión 63°C (33%; calculado: 5,0% de N, encontrado: 5,4% de N).
- 5 p) a partir de la 4,5-trimetilen-6-metil-2-pirona se obtiene la 1-hidroxi-4,5-trimetilen-6-metil-2-piridona de punto de fusión 177°C (44%; calculado: 8,5% de N, encontrado: 8,4% de N);
- q) a partir de la 4-metil-6-(4-clorofenil)-2-
10 pirona se obtiene la 1-hidroxi-4-metil-6-(4-clorofenil)-2-piridona de punto de fusión 123°C (26%; calculado: 6,0% de N, encontrado: 6,1% de N);
- r) a partir de la 4,6-difenil-2-pirona se obtiene la 1-hidroxi-4,6-difenil-2-piridona de punto de fusión 160°C (91%; calculado: 5,3% de N, encontrado: 5,3% de N);
- 15 s) a partir de la 4-metil-6-(C_6H_4 -fural)-2-pirona se obtiene la 1-hidroxi-4-metil-6-(C_6H_4 -fural)-2-piridona de punto de fusión 147°C (26%; calculado: 7,3% de N; encontrado: 7,6% de N).
- 20 t) a partir de la 4-metil-6-(C_6H_4 -fural)-vinil-2-pirona se obtiene la 1-hidroxi-4-metil-6-(C_6H_4 -fural)-vinil-2-piridona de punto de fusión 166°C (28%; calculado: 6,5% de N, encontrado: 6,4% de N).
- 25 u) a partir de la 4-fenil-6-metil-2-pirona se ob-

412847



20 073

tiene la 1-hidroxi-4-fenil-6-metil-2-piridona de punto de fusión 185°C (62%; calculado: 7,0% de N, encontrado: 6,7% de N);

v) a partir de la 4-metil-6-estiril-2-pirona se obtiene la 1-hidroxi-4-metil-6-estiril-2-piridona de punto de fusión 176°C (34%; calculado: 6,2% de N; encontrado: 6,0% de N);

w) a partir de la 4-metil-6- $\overline{4}$ -fenil-butadien-(1)-il $\overline{7}$ -2-pirona se obtiene la 1-hidroxi-4-metil-6- $\overline{4}$ -fenil-butadien-(1)-il $\overline{7}$ -2-piridona de punto de fusión: 220°C (49%; calculado: 5,5% de N, encontrado: 5,5% de N).

x) a partir de la 4-metil-6-(4-nitrofenil)-2-pirona se obtiene la 1-hidroxi-4-metil-6-(4-nitrofenil)-2-piridona de punto de fusión 190°C (18%; calculado: 11,4% de N, encontrado: 10,9% de N).

Ejemplo 5.

1 g de 4-metil-6-(4-tolil)-2-pirona, 0,6 g de clorhidrato de hidroxilamina y 4 g de 2-aminopiridina son calentados a 80°C durante una hora. Después del tratamiento usual se aislan 0,173 g (16,1%) de 1-hidroxi-4-metil-6-(4-tolil)-2-piridona de punto de fusión 125°C (calculado: 6,5% de N, encontrado: 6,6% de N).

Si en condiciones por lo demás iguales se utiliza piridina en lugar de la aminopiridina, el rendimiento es



solamente de 0,012 g (1,1%).

En las mismas condiciones, a partir de la 4-metil-6-fenil-2-pirona se obtiene la 1-hidroxi-4-metil-6-fenil-2-piridona de punto de fusión 135°C (calculado: 7,0% de N, encontrado: 7,0% de N), con 2-aminopiridina en un rendimiento de 17,2%, pero con piridina sólo con un rendimiento de 1,3%.

Ejemplo 6.

10 1 g de 4-metil-6-(4-dimetilaminoestiril)-2-pirona, 3 g de 2-aminopiridina y 0,4 g de clorhidrato de hidroxilamina son calentados a 70°C durante 10 horas y a continuación el producto de reacción es completado por adición de agua. Punto de fusión: aproximadamente 15 250°C, 0,91 g (86%; calculado: 10,4% de N; encontrado: 10,0% de N).

Ejemplo 7

Se procede igual que en el Ejemplo 4, pero en lugar de 2-aminopiridina se utiliza 2-amino-6-metilpiridina. De este modo:

a) a partir de la 4-metil-6-ciclohexilmetil-2-pirona se obtiene la 1-hidroxi-4-metil-6-ciclohexilmetil-2-piridona de punto de fusión 131°C (44%; calculado: 6,3% de N, encontrado: 6,5% de N).

412847



- b) a partir de la 4-metil-6-isopropil-2-pirona se obtiene la 1-hidroxi-4-metil-6-isopropil-2-piridona de punto de fusión 110°C (47%; calculado: 8,4% de N, encontrado: 8,2% de N).
- 5 c) a partir de la 4-metil-6-(4-metoxifenil)-2-pirona se obtiene la 1-hidroxi-4-metil-6-(4-metoxifenil)-2-piridona de punto de fusión 174°C (23%; calculado: 6,1% de N, encontrado: 5,9% de N).
- d) a partir de la 4-metil-6-fenil-5,2'-(2-metil-etilen)-2-pirona se obtiene la 1-hidroxi-4-metil-6-fenil-5,2'-(2-metiletilen)-2-piridona de punto de fusión 174°C (26%; calculado: 5,8% de N, encontrado: 5,6% de N).
- 10
- e) a partir de la 4-metil-6-(3-nitrofenoximetil)-2-pirona se obtiene la 1-hidroxi-4-metil-6-(3-nitrofenoximetil)-2-piridona de punto de fusión 216°C (34%; calculado: 10,2% de N, encontrado: 10,0% de N).
- 15
- f) a partir de la 4-metil-6-etil-2-pirona se obtiene la 1-hidroxi-4-metil-6-etil-2-piridona de punto de fusión 110°C (41%; calculado: 9,2% de N, encontrado: 9,4% de N).
- 20
- g) a partir de la 3-etil-4-metil-6-(4-tolil)-2-pirona se obtiene la 1-hidroxi-3-etil-4-metil-6-(4-tolil)-2-piridona de punto de fusión 100°C (29%; calculado: 5,8% de N, encontrado: 5,5% de N).
- 25



- h) a partir de la 3-metoximetil-4-metil-6-(4-tolil)-2-pirona se obtiene la 1-hidroxi-3-metoximetil-4-metil-6-(4-tolil)-2-piridona de punto de fusión 130°C (51%; calculado: 5,4% de N, encontrado: 5,4% de N).
- 5 i) a partir de la 4-metil-6-(β -ciclohexiletil)-2-pirona se obtiene la 1-hidroxi-4-metil-6-(β -ciclohexiletil)-2-piridona de punto de fusión 90°C (41%; calculado: 6,0% de N, encontrado: 5,8% de N).
- 10 k) a partir de la 4-metil-6-benzhidril-2-pirona se obtiene la 1-hidroxi-4-metil-6-benzhidril-2-piridona de punto de fusión 191°C (33%; calculado, 4,7% de N, encontrado: 4,7% de N).

Ejemplo 8

- 15 a) 1 g de 4-metil-5-propargil-6-fenil-2-pirona, 1,5 g de clorhidrato de hidroxilamina y 3 g de 2-amino-4-metil-piridina son calentados a 80°C durante 9 horas. Después del tratamiento usual se obtienen 0,82 g (77%) de 1-hidroxi-4-metil-5-propargil-6-fenil-2-piridona de punto de fusión 200°C (calculado: 5,9% de N, encontrado: 5,8% de N). En las mismas condiciones:
- 20 b) a partir de 3-alil-4-metil-6-fenil-2-pirona se obtiene la 4-hidroxi-3-alil-4-metil-6-fenil-2-piridona de punto de fusión 115°C (60%, calculado: 5,8% de N, encontrado: 5,7% de N).
- 25

412847



c) a partir de 4-metil-5-alil-6-fenil-2-pirona se obtiene la 1-hidroxi-4-metil-5-alil-6-fenil-2-piridona de punto de fusión 176°C (56%, calculado: 5,8% de N, encontrado: 5,5% de N).

5

Ejemplo 9.

5 g de 4-metil-6-(4-clorobencil)-2-pirona, 2,5 g de clorhidrato de hidroxilamina y 10 g de 2-aminopiridina son calentados a 60°C durante 16 horas. Después del tratamiento usual se obtienen 3,3 g (62%) de 1-hidroxi-4-metil-6-(4-clorobencil)-2-piridona de punto de fusión 142°C (calculado: 5,6% de N, encontrado: 5,9% de N).

10

15

Ejemplo 10.

10 g de 4-metil-6-(2,4,4-trimetilpentil)-2-pirona, 5 g de clorhidrato de hidroxilamina y 20 g de 2-aminopiridina son calentados a 70°C durante 26 horas, añadiéndose después de 17 horas otros 2 gramos más de hidroxilamina. Se trata del modo usual, y se obtienen 7,1 g (67%) de 1-hidroxi-4-metil-6-(2,4,4-trimetilpentil)-2-piridona de punto de fusión 108°C (calculado: 5,9% de N, encontrado: 5,9% de N).

20

25

Ejemplo 11.



2 g de 4-metil-6-ciclohexil-2-pirona y 1 g de hidroxilamina son disueltos en una mezcla de 1,5 g de 2-aminopiridina y 4,5 g de 2-amino-6-metilpiridina y son mantenidos a la temperatura ambiente durante 9 días, Después del tratamiento usual se obtienen 0,79 g (37%) de 1-hidroxi-4-metil-6-ciclohexil-2-piridona de punto de fusión 143°C.

Ejemplo 12.

10 1 g de 3,4-dimetil-6-(2,4-dimetilbencil)-2-pirona, 0,5 g de clorhidrato de hidroxilamina y 3 g de imidazol son calentados a 75°C durante 8 horas y luego son tratados de la manera usual. Se obtienen 0,63 g (59%) de 1-hidroxi-3,4-dimetil-6-(2,4-dimetilbencil)-2-piridona de punto de fusión 141°C (calculado: 5,4% de N, encontrado: 5,6% de N). Si en condiciones por lo demás iguales se utiliza piridina en lugar de imidazol, el rendimiento es de 0,003 g (0,3%).

Ejemplo 13.

20 20 g de 4-metil-6-ciclohexil-2-pirona, 8 g de sulfato de hidroxilamina y 50 g de imidazol son calentados a 90°C. En el transcurso de 3 horas se añaden en porciones otros 10 g más de sulfato de hidroxilamina. Después de una duración de reacción de 5 horas en

412847²⁰



total se somete a tratamiento. Se obtienen 11,8 g de 1-hidroxi-4-metil-6-ciclohexil-2-piridona de punto de fusión 143°C.

5 Ejemplo 14.

2 g de 4-metil-6-ciclohexil-2-piridona, 1,2 g de sulfato de hidroxilamina y 5 g de imidazol son calentados durante 1 hora a 110°C. El rendimiento de la 1-hidroxi-4-metil-6-ciclohexil-2-piridona, que funde hasta 10 a 143°C, es de 1,01 g.

Si la reacción se lleva a cabo calentando durante 15 minutos a 150°C, el rendimiento es de 0,94 g.

15 Ejemplo 15

1 g de 4-metil-6-ciclohexil-2-piridona, 0,5 g de clorhidrato de hidroxilamina, 2 g de aminopiridina y 1 g de tolueno son calentados a 80°C durante 5 horas. Después de aproximadamente 1 hora el sistema, inicialmente de dos fases, se vuelve homogéneo. El rendimiento de hidroxipiridona es de 0,44 g. Si en lugar del tolueno se añaden 1 g de glicolmonometiléter el rendimiento es de 0,47 g.

25

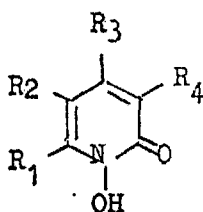


5

- REIVINDICACIONES -

10 1.- Procedimiento para la preparación de 1-hi
droxi-2-piridonas de la fórmula general

15



I

en la cual R_1 representa un radical alcohilo eventual-
mente ramificado con 1 a 17 átomos de carbono, un radi
20 cal alquenoilo con 2 a 17 átomos de carbono, un radical
cicloalcohilo con 3 a 8 átomos de carbono, un radical
ciclohexilalcohilo, un radical fenilo, fenilalcohilo,
fenilalquenoilo, benzhidrilo, fenoximetilo, fenilmercap-
tometilo o fenilsulfonilmetilo eventualmente sustituido
25 en el núcleo aromático por uno o varios grupos alcohilo,

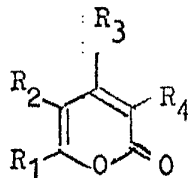
7.12.72

41284720



alcoxi, amino, nitro, alcoxicarbonilo, ciano o átomos
 de halógeno, un radical furilo o furilalquenilo; R_2 re
 presenta hidrógeno, un radical alcoholo, alquenilo o
 alquinilo inferior o el radical bencilo, pudiendo R_2
 5 formar también juntamente con R_1 o R_3 un anillo carbo-
 cíclico de cinco ó seis miembros; R_3 representa hidró-
 geno, un radical alcoholo inferior o el radical fenilo;
 R_4 representa hidrógeno, un radical alcoholo o alqueni-
 lo inferior, un radical metoximetilo, el radical benci-
 10 lo, un átomo de cloro o de bromo; por reacción de 2-pi-
 ronas de la fórmula general

15



II

20 en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados de
 la fórmula I, con hidroxilamina o sus sales en presencia
 de aminas, caracterizado porque en calidad de aminas se
 utilizan aminopiridinas o imidazoles eventualmente susti-
 tuidos.

25

7.12.72

412847

20



2ª.- Procedimiento para la preparación de 1-hidroxi-2-piridonas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 20 MAR. 1973

P.A.

Alberto de Elizaburu
Per teat

9.3.73
MCM

- 26 -