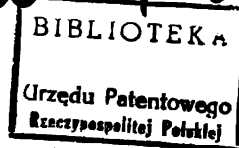


Warszawa, 29 stycznia 1938 r.

URZĄD PATENTOWY



C07 d 29/38



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ OPIS PATENTOWY

Nr 25763.

Kl. 12 p, 1/01.

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft
(Bazyleja, Szwajcaria).

Sposób wytwarzania chlorowcowanych pochodnych pirydyny.

Zgłoszono 17 marca 1937 r.

Udzielono 17 listopada 1937 r.

Pierwszeństwo: 25 kwietnia 1936 r. (Niemcy).

Znaleziono, że przez działanie środkówmi chlorowcującymi na 2,4 - dwuokso - 3,3 - dwualkylu - cztero - hydropirydyny wodór w położeniu 5 może być podstawiony chlorowcem, przy czym reakcja przebiega łatwo. Reakcja przebiega podobnie z 1 - metylo- lub 6 - metylo- względnie 1,6 - dwumetylo - pochodnymi wspomnianych związków i prowadzi do otrzymywania tego samego rodzaju związków chlorowcowanych. Materiał wyjściowy wytwarza się według sposobów opisanych w patencie polskim nr 23 815 i patentach niemieckich nr 637 385 i 638 532. Zdumiewający jest fakt, że w reakcji tej następuje podstawienie chlorowcem, a nie przyłączenie go. Nie

można było także zauważyć w reakcji tej podobnego przebiegu jak przy pirydynie, ponieważ proces chlorowcowania przebiega szybko i łatwo w warunkach bardzo łagodnych. To też warunki te najlepiej jest sprowadzić do niskich temperatur przy użyciu środków rozpuszczających.

Związki chlorowcowane, otrzymywane według wynalazku niniejszego, krystalizują dobrze i są łatwo rozpuszczalne w zwykłe używanych rozpuszczalnikach organicznych. Chloro-związki te są bezbarwne, bromo-związki zaś są zwykle słabożółtawe, podczas gdy jodo-związki są zabarwione na wyraźnie żółty kolor; ostatnio wspomniane związki są również odporne na działanie

światła, 2,4 - dwuokso - 3,3 - dwualkylo - 5 - chlorowco - czterohydopirydyny, jak również i 2,4 - dwuokso - 3,3 - dwualkylo - 5 - chlorowco - 6 - metylo - cztero - hydopirydyny rozpuszczają się nie zmieniając się w wodnych roztworach wodorotlenków (z zabarwieniem żółtawym). Nowe te związki działają częściowo w małych dach nasennie. Mogą one znaleźć zastosowanie również jako produkty pośrednie do wyrobu środków leczniczych.

Przykład I. Rozpuszcza się 167 części wagowych 2,4 - dwuokso - 3,3 - dwuetylo - cztero - hydopirydyny w 700 częściach objętościowych 80%-owego kwasu octowego. Do tego roztworu wprowadza się, przy jednoczesnym dobrym mieszaniu i chłodzeniu z zewnątrz lodem, 71 części wagowych chloru, który zostaje natychmiast związany. Po ukończeniu wprowadzania chloru, roztwór odparowuje się pod ciśnieniem zmniejszonym, prawie do sucha, pozostałość rozciera się wodą i wytworzoną, natychmiast krzepnącą w kryształach, 2,4 - dwuokso - 3,3 - dwuetylo - 5 - chloro - czterohydro - pirydynę oddziela się od cieczy wodnej. W celu zupełnego oczyszczenia można ją przekrystalizować z rozcieńczonego alkoholu metylowego. Otrzymane bezbarwne kryształy topnieją w temperaturze 116 — 117°C.

Przykład II. 167 części wagowych 2,4 - dwuokso - 3,3 - dwuetylo - czterohydopirydyny rozpuszcza się mieszając w 700 częściach objętościowych chlorku metylenu. Do roztworu tego powoli dolewa się silnie mieszając roztwór 160 części wagowych bromu w 300 częściach objętościowych chlorku metylenu. Temperaturę utrzymuje się pomiędzy 5 a 15°C. Brom znika natychmiast. Wkrótce następuje wydzielanie się bromowodoru. Po wkropleniu całego bromu odparowuje się chlorek metylenu. Wytworzona 2,4 - dwuokso - 3,3 - dwuetylo - 5 - bromo - cztero - hydopirydyna pozostaje jako stała masa. Prze-

krystalizowuje się ją w celu oczyszczenia np. z benzenu z dodatkiem małej ilości eteru naftowego. Przekrystalizowany związek tworzy słabożółtawe igły o punkcie topnienia 111 — 112°C.

Przykład III. 167 części wagowych 2,4 - dwuokso - 3,3 - dwuetylo - cztero - hydopirydyny miesza się z 750 częściami objętościowymi około 25%-owego wodnego roztworu amoniaku. Do tej masy reakcyjnej wkrapla się roztwór 254 części wagowych jodu w 200 częściach wagowych jodku potasu i 200 częściach objętościowych wody. Jod znika natychmiast. Zamiast związku wyjściowego, który zwykle rozpuszcza się całkowicie, wydziela się 2,4 - dwuokso - 3,3 - dwuetylo - 5 - jodo - cztero - hydopirydyna w postaci stałej. Oddziela się ją od cieczy i przemywa wodą. Z ługu macierzystego można otrzymać rozpuszczoną w nim substancję przez silne stężenie pod zmniejszonym ciśnieniem i zakwaszenie pozostałości. Nowy ten związek zostaje przekrystalizowany z rozcieńczonego alkoholu metylowego. Topnieje on w temperaturze 117 — 118°C.

Przykład IV. Do roztworu 181 części wagowych 1 - metylo - 2,4 - dwuokso - 3,3 - dwuetylo - cztero - hydopirydyny w 600 częściach objętościowych chloroformu wkrapla się mieszając w temperaturze około +10°C roztwór 160 części wagowych bromu w 300 częściach objętościowych chloroformu. Brom znika natychmiast i wydziela się bromowodór. Po odparowaniu chloroformu pozostaje 1 - metylo - 2,4 - dwuokso - 3,3 - dwuetylo - 5 - bromo - cztero - hydopirydyna w postaci stałej; może ona być przekrystalizowana z mniej więcej takiej samej ilości wagowej eteru dwubutyłowego. Otrzymany związek bromowy topnieje w temperaturze 80 — 81°C.

Przykład V. 195 części wagowych 2,4 - dwuokso - 3,3 - dwu - n - propylo - cztero - hydopirydyny rozpuszcza się w 900 częściach objętościowych 70%-owego

kwasu octowego. Do otrzymanego roztworu wprowadza się mieszając 71 części wagowych chloru. Przez chłodzenie utrzymuje się temperaturę poniżej $+10^{\circ}\text{C}$. Po wprowadzeniu całej ilości chloru otrzymuje się 2,4 - dwuokso - 3,3 - dwu - *n* - propylo - 5 - chloro - cztero - hydro - pirydynę po usunięciu rozpuszczalnika przez odparowanie i roztarcia pozostałości z wodą, wskutek czego pozostałość ta wkrótce zestala się na masę krystaliczną. Po przekrystalizowaniu z rozcieńczonego alkoholu metylowego już zupełnie czysty związek topnieje w temperaturze $74 - 75^{\circ}\text{C}$.

Przykład VI. 209 części wagowych 2,4 - dwuokso - 3,3 - dwu - *n* - propylo - 6 - metylo - cztero - hydro - pirydyny rozpuszcza się mieszając w 900 częściach objętościowych 80%-owego kwasu octowego. Do ochłodzonego roztworu wkrapla się w temperaturze około 10°C 160 części wagowych bromu, rozpuszczonego w 300 częściach objętościowych 80%-owego kwasu octowego. 2,4 - dwuokso - 3,3 - dwu - *n* - propylo - 5 - bromo - 6 - metylo - cztero - hydro - pirydyna krystalizuje po rozcieńczeniu roztworu wodą. Można ją przekrystalizować z rozcieńczonego alkoholu etylowego; topnieje ona w temperaturze $141 - 142^{\circ}\text{C}$.

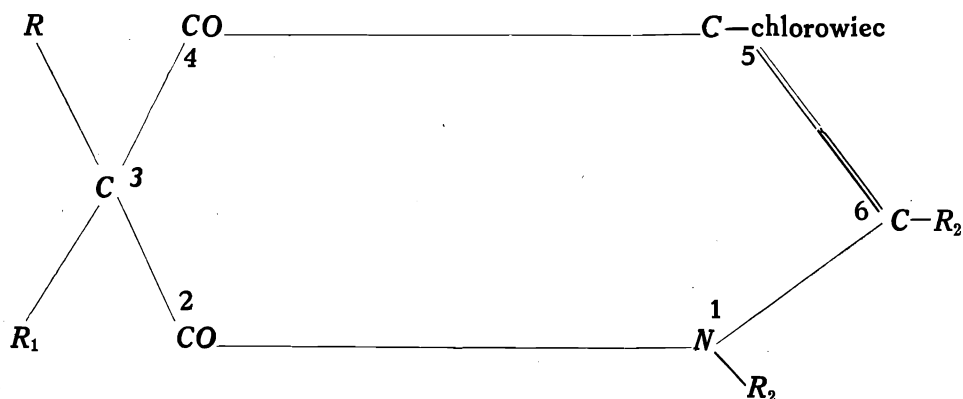
W podobny sposób można wytworzyć 2,4 - dwuokso - 3,3 - *n* - butylo - *n* - propylo - 5 - bromo - cztero - hydro - pirydy-

nę (o punkcie topnienia $88 - 89^{\circ}\text{C}$) z 2,4 - dwuokso - 3,3 - *n* - butylo - *n* - propylo - cztero - hydro - pirydyny oraz 1,6 - dwumetylo - 2,4 - dwuokso - 3,3 - dwu - *n* - propylo - 5 - bromo - cztero - hydro - pirydynę (o punkcie topnienia $86 - 87^{\circ}\text{C}$) z 1,6 - dwumetylo - 2,4 - dwuokso - 3,3 - dwu - *n* - propylo - cztero - hydro - pirydyny.

Przykład VII. W znany sposób z 127 części wagowych jodu i 35,5 części wagowych chloru wytwarza się chlorek jodu i rozpuszcza się go w 400 częściach objętościowych kwasu octowego. Roztwór ten wkrapla się mieszając do ochłodzonego roztworu 209 części wagowych 2,4 - dwuokso - 3,3 - dwu - *n* - propylo - 6 - metylo - cztero - hydro - pirydyny w 1000 częściach objętościowych lodowatego kwasu octowego. Jod zostaje natychmiast pochłonięty. Po ukończeniu reakcji wydziela się krystaliczną 2,4 - dwuokso - 3,3 - dwu - *n* - propylo - 5 - jodo - 6 - metylo - cztero - hydro - pirydynę przez rozcieńczenie roztworu wodą. Po przekrystalizowaniu z około 70%-owego alkoholu metylowego tworzy ona żółtawe kryształy o punkcie topnienia $127 - 128^{\circ}\text{C}$.

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób wytwarzania chlorowcowanych pochodnych pirydyny o wzorze ogólnym



w którym litery R i R_1 oznaczają jednako-
we lub różne nasycone alkyle, litera zaś
 R_2 — wodór lub grupę metylową, znamien-
ny tym, że działa się chlorowcami na 2,4 -
- dwuokso - 3,3 - dwualkyl - cztero - hy-
dro - pirydynę względnie na jej pochodne,

odpowiednio podstawione w położeniu 1
i 6.

F. Hoffmann - La Roche & Co.
Aktiengesellschaft.
Zastępca: Inż. Cz. Raczyński,
rzecznik patentowy.