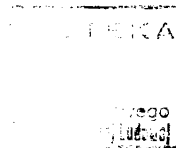


Warszawa, 25 czerwca 1937 r.

URZĄD PATENTOWY



W7d 29/38



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 24922.

Kl. 12 p, 1/01.

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

Sposób wytwarzania pochodnych 2,4-dwuokso-czterohydro-pirydyny.

Zgłoszono 16 lipca 1936 r.

Udzielono 28 kwietnia 1937 r.

Pierwszeństwo: 28 sierpnia 1935 r. (Niemcy).

W wyniku kondensacji estru malonowego z estrem kwasu β - amino - krotonowego powstaje ester kwasu dwuoksy - 6 - metylo - pirydyno - karbonowego, który w łatwy sposób może być przeprowadzony w dwuoksy - 6 - metylo - pirydynę (Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 31, 1898, str. 767 i następne). Według takiego samego sposobu wychodząc z estru jednoalkylo - malonowego otrzymuje się 2,4 - dwuoksy - 3 - alkylo - 6 - metylo - pirydyny. Również w podobny sposób otrzymano 2,4 - dwuoksy - pirydynę (Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 31, 1898, str. 1682). Wytwarzanie eterów dwu-

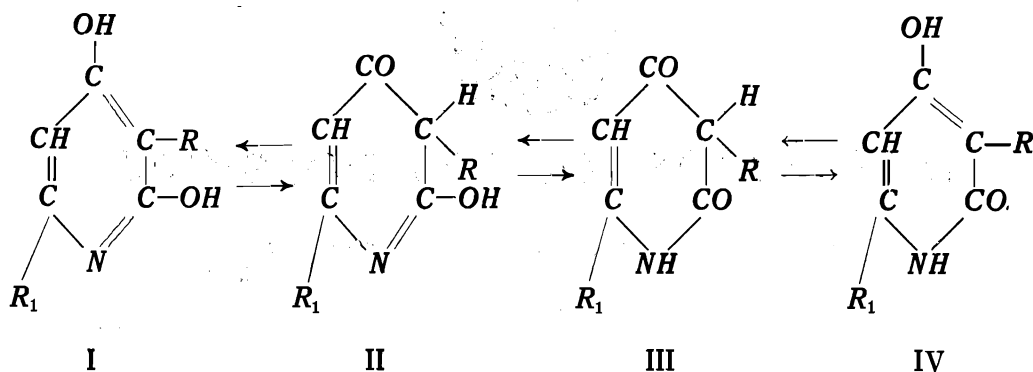
etylowych odbywało się poprzez sól srebrną, jednakże alkylowanie przy azocie nie udawało się (Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, str. 1689 i 1690). Jeżeli natomiast alkyluje się sole potasowców według jakiegokolwiek ze znanych sposobów, to jedna grupa alkylowa, jak to zostało stwierdzone, przyłącza się przeważnie do azotu. Powstałe związki w przeciwieństwie do materiałów wyjściowych nie są rozpuszczalne w ługach żrących.

Obecnie stwierdzono, że do wspomnianych pochodnych pirydyny można przyłączyć w pozycji 3 dwie grupy alkylowe nie alkylując azotu, o ile na sole potasowców

2,4 - dwuoksy-pirydyny, 2,4 - dwuoksy - 6-metylo-pirydyny lub ich pochodnych, jednoalkylowanych w pozycji 3, działa się haloidkami alyłowymi w roztworze wodnym w obecności miedzi lub związków miedzi. Zamiast haloidków alylowych można rów-

nież stosować ich pochodne, podstawione w pozycji 2 (bromek bromo - alylowy lub chlorek metylo - alylowy).

Związki wyjściowe mogą przemieniać się prawdopodobnie według następujących 4 wzorów tautomerycznych:



We wzorach tych litera R — oznacza wodór albo grupę alkylową, litera R_1 — wodór albo grupę metylową.

Nowe te związki w przeciwieństwie do stosowanych materiałów wyjściowych mogą być traktowane nie jako pochodne dwuoksy - pirydyny, lecz raczej jako oksy-okso - związki lub jeszcze prawdopodobniej jako dwuokso - związki, to znaczy, że chodzi tu tylko o ułożenie rdzeni odpowiadające podanym wzorom tautomerycznym II i III. Związki te rozpuszczają się wprawdzie w ługach żrących, ale również i w silnych kwasach, zwłaszcza jednak ich roztwory nie barwią się od chlorku żelaza. Przy uwodornieniu katalicznym nie nasycone reszty alkylowe przechodzą w nasycone. Są to związki dobrze krystalizujące o dość niskim punkcie topnienia. Prostsze związki, np. 2,4 - dwuokso - 3,3 - dwualylo - cztero - hydro - pirydyna, 2,4 - dwuokso - 3,3 - n - propylo - alylo - 6 - metylo - cztero - hydro - pirydyna, 2,4 - dwuokso - 3,3 - dwualylo - 6 - metylo - cztero - hydro - pirydyna, mogą być destylowane w rozrzedzonym powietrzu bez rozkładu; wszystkie są jednak bezwonne. Powinny

one znaleźć zastosowanie w lecznictwie, ponieważ niektóre z nich działają w stosunkowo małych dawkach nasennie.

Przykład I. 111 części wagowych 2,4 - dwuoksypirydyny rozpuszcza się w 600 części wagowych wody przez dodanie 129 części wagowych 31% -owego ługu sodowego. Starannie mieszając wprowadza się 121 części wagowych bromku alylu i 0,5 części wagowej miedzi w proszku. Po upływie około $\frac{1}{2}$ godziny po przejściowym samoistnym lekkim ogrzaniu się masy reakcyjnej następuje reakcja obojętna. Wówczas dodaje się znów 129 części wagowych 31% -owego ługu sodowego i 121 części wagowych bromku alylu, po czym mieszanina ponownie sama się rozgrzewa. Podstawienie 2,4 - dwuoksypirydyny bromkiem alylu w obecności proszku miedzi kończy się po upływie około 20 minut. Strącona 2,4 - dwuokso - 3,3 - dwualylo - cztero - hydro - pirydyna zostaje po ostygnięciu odsączona, wysuszona i oddestylowana pod silnie zmniejszonym ciśnieniem. Punkt wrzenia 208° — 210° C pod ciśnieniem 14 mm. Destylat może być przekrystalizowany z benzenu z dodatkiem eteru naftowego. Tworzy

on bezbarwne kryształy o punkcie topnienia 81 — 82° C; związek ten jest łatwo rozpuszczalny w rozpuszczalnikach organicznych, nieznacznie rozpuszcza się w samym eterze naftowym, tak samo — w wodzie.

Przykład II. 167 części wagowych 2,4 - dwuoksy - 3 - *n* - propylo - 6 - metylopirydyny rozpuszcza się w 1000 części objętościowych normalnego ługu sodowego i energicznie miesza. Następnie dodaje się 121 części wagowych bromku alylu i roztwór 1,5 części wagowych siarczanu miedzi w 15 częściach wagowych wody. Po słabym samoogrzaniu się masy reakcyjnej podstawienie 2 - 4 - dwuoksy - 3 - *n* - propylo - 6 - metylopirydyny bromkiem alylu w obecności siarczanu miedzi kończy się bez dalszych zabiegów po upływie około ½ godziny. Mieszaninę reakcyjną wyciąga się 500 częściami wagowymi benzenu, oddziela warstwą benzenową i destyluje. 2,4 - dwuokso - 3,3 - *n* - propylo - alylo - 6 - metylo - cztero - hydro - pirydyna destyluje w temperaturze 213° — 215° C pod ciśnieniem około 14 mm.

Skrzepnięty destylat może być przekrystalizowany z eteru naftowego i wówczas topnieje w temperaturze 73° — 74° C.

Przykład III. Do roztworu 125 części wagowych 2,4 - dwuoksy - 6 - metylo - pirydyny w 955 częściach wagowych ługu sodowego (8,4% - owego) dodaje się stale mieszając 245 części wagowych bromku alylu i 0,5 części wagowej miedzi w proszku. Zakończenie reakcji podstawienia 2,4 - dwuoksy - 6 - metylopirydyny bromkiem alylu w obecności proszku miedzi rozpoznaje się po wystąpieniu obojętnego odczynu reakcji. Wydzieloną 2,4 - dwuokso - 3,3 - dwualylo - 6 - metylo - czterohydro - pirydynę oddziela się od cieczy. Przez destylację pod ciśnieniem zmniejszonym (punkt wrzenia 208° — 210° C) pod ciśnieniem 14 mm oraz przekrystalizowanie z eteru dwubutylowego może być związek ten

otrzymany w stanie zupełnie czystym. Punkt topnienia znajduje się w temperaturze 84° — 85° C.

Przez uwodornienie katalityczne otrzymuje się odpowiedni związek dwupropylowy o punkcie topnienia 104° C.

Przykład IV. 129 części wagowych ługu sodowego (31% - owego) rozcieńcza się 1000 części wagowych wody i rozpuszcza się w tym roztworze mieszając 167 części wagowych 2,4 - dwuoksy - 3 - *n* - propylo - 6 - metylo - pirydyny. Dodaje się następnie 200 części wagowych bromku bromo - alylowego i 1 część wagową miedzi w proszku oraz ogrzewa się ustawicznie mieszając w ciągu mniej więcej 4 godzin do temperatury 50 — 60°C, to jest do chwili wystąpienia odczynu obojętnego. 2,4 - dwuokso - 3,3 - *β* - bromo - alylo - *n* - propylo - czterohydro - pirydyna oddzielona od cieczy może być w celu oczyszczenia rozpuszczona w rozcieńczonym ługu, wytrącona kwasem węglowym i przekrystalizowana z eteru naftowego. Topnieje ona w temperaturze 123 — 124° C.

Przykład V. 153 części wagowe 2,4 - dwuoksy - 3 - etylo - 6 - metylo - pirydyny rozpuszcza się w równoważnej ilości normalnego ługu sodowego i miesza silnie z 91 częścią wagową chlorku izobutylenu (chlorku *β* - metylo - alylowego) i 0,5 części wagowej miedzi w proszku przez 3 godziny w temperaturze około 40° C. Powstałą 2,4 - dwuokso - 3,3 - etylo - izobutenylo - 6 - metylo - cztero - hydro - pirydynę oddziela się. Można ją oczyścić w sposób podany w przykładzie IV. Topnieje ona w temperaturze 100 — 101° C.

Przykład VI. Do roztworu 125 części wagowych 2,4 - dwuoksy - 6 - metylo - pirydyny w 1100 częściach wagowych wody zawierającej 40 części wagowych wodorotlenku sodu dodaje się przy silnym mieszanii 0,7 części wagowej octanu miedzi i 121 części wagowych bromku alylu. Po zakończeniu reakcji podstawienia 2,4 - dwuoksy -

- 6 - metylo - pirydyny bromkiem alylu w obecności octanu miedzi, ujawniającego się podwyższeniem się temperatury, dodaje się ciągle mieszając 116 części wagowych 34,5%-owego ługu sodowego i ponownie 121 części wagowych bromku alylu. Alylowanie odbywa się znów przy wzroście temperatury. Strącona 2,3 - dwuokso - 3,3 - dwualylo - 6 - metylo - czterohydro - pirydyna może być po upływie około 1 godziny oczyszczana dalej według przykładu III.

Przykład VII. 209 części wagowych 2,4 - dwuoksy - 3 - n - heksylo - 6 - metylo - czterohydro - pirydyny rozpuszcza się w 1000 części objętościowych normalnego ługu potasowego. Roztwór otrzymany zadaje się mieszając 0,5 części wagowej drobnego proszku miedzi i 121 części wagowych bromku alylu. Podstawienie 2,4 - dwuoksy - 3 - n - heksylo - 6 - metylo - cztero - hydro - pirydyny bromkiem alylu w obecności sproszkowanej miedzi następuje przy nieznacznym wzroście temperatury.

Po wystąpieniu reakcji obojętnej wytrącony olej wyciąga się benzenem a po odpędzeniu benzenu pozostałą oleistą 2,4 - dwuokso - 3,3 - n - heksylo - alylo - 6 - metylo - czterohidropirydynę destyluje się w próżni. Wrze ona pod ciśnieniem 13 mm w temperaturze 231° — 234°C. Otrzymany destylat krzepnie powoli na stałą masę, która topnieje w temperaturze 52° — 53°C.

Przykład VIII. Do przezroczystego roztworu 165 części wagowych 2,4 - dwuoksy - 3 - alylo - 6 - metylo - czterohydro - pirydyny w 1000 części wagowych wody z dodatkiem 116 części wagowych 34,5%-owego ługu sodowego dodaje się silnie mieszając 0,5 części wagowej sproszkowanej miedzi i 76,5 części wagowych chlorku alylu. Alylowanie zachodzi przy słabym samorzutnym ogrzaniu się masy reakcyjnej. Otrzymany produkt podstawienia od-

powiada całkowicie 2,4 - dwuoksy - 3,3 - dwualylo - 6 - metylo - czterohydro - pirydynie wytworzonej według przykładu III.

Przykład IX. W 1000 części objętościowych normalnego ługu sodowego rozpuszcza się mieszając 179 części wagowych 2,4 - dwuoksy - 3 - izobutenylo - 6 - metylo - czterohidropirydyny, po czym dodaje się 0,4 części wagowej miedzi w proszku i 121 części wagowych bromku alylu. Reakcja przy dobrym mieszanii następuje natychmiast, a obojętny odczyn wskazuje po upływie $\frac{3}{4}$ godziny na jej ukończeniu. Wydzieloną 2,4 - dwuokso - 3,3 - izobutenylo - alylo - 6 - metylo - czterohydro - pirydynę oddziela się od wodnego ługu, rozpuszcza i osadza z około 60%-owego alkoholu. Topnieje ona w temperaturze 144 — 145°C.

Przykład X. W 900 częściach wagowych wody i 116 częściach wagowych 34,5%-owego ługu sodowego rozpuszcza się silnie mieszając 153 części wagowe 2,4 - dwuoksy - 3 - izopropylo - czterohydro - pirydyny. Dodaje się następnie 121 części wagowych bromku alylu i 0,5 części wagowej miedzi w proszku, po czym następuje podstawienie 2,4 - dwuoksy - 3 - izopropylo - cztero - hidropirydyny bromkiem alylu w obecności sproszkowanej miedzi przy lekkim samorzutnym ogrzewaniu się masy reakcyjnej. Odczyn obojętny wskazuje na ukończenie reakcji podstawiania. Wytworzoną 2,4 - dwuokso - 3,3 - izopropylo - alylo - czterohydro - pirydynę wyciąga się benzenem. Przez wylugowanie roztworu benzenowego za pomocą 1000 części objętościowych normalnego ługu sodowego wyciąga się otrzymany związek z benzenu i po przesączeniu wytrąca się go z klarownego roztworu za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego. Po wysuszeniu przekształtuje się otrzymany związek z wysoko wrzącego eteru naftowego; topnieje on w temperaturze 86 — 87°C.

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób wytwarzania pochodnych 2,4 -
- dwuokso - czterohydro - pirydyny, zna-
mienny tym, że na sole potasowcowe 2,4 -
- dwuoksy - pirydyny, 2,4 - dwuoksy - 6 -
- metylo - pirydyny lub ich pochodnych,
jednoalkylowanych w pozycji 3, działa się

haloidkami alylu, β - bromoalyłu lub
 β - metylo - alyłu w roztworze wodnym w
obecności miedzi lub związków miedzi.

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