



Patent dodatkowy
do patentu: _____

Zgłoszono: 25.VI.1964 (P 104 983)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 5.I.1967

Kl. 12 p, 1/01

MKP C 07 d 31/20

UKD

Twórca wynalazku: Janina Brajtburg

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania 2-(2-pirydylo)-etanolu

1

2-(2-pirydylo)-etanol będący półproduktem w syntezach leków, wytwarza się działaniem formaldehydu na 2-pikolinę. Znane są sposoby prowadzenia tej reakcji przy zastosowaniu paraformaldehydu lub formaliny jako nośnika formaldehydu. Stosowanie formaliny jest znacznie korzystniejsze ze względu na jej niską cenę. Znanym sposobem wytwarzania 2-(2-pirydylo)-etanolu przy zastosowaniu formaliny polega na prowadzeniu reakcji w niewysokiej temperaturze w ciągu bardzo długiego czasu. Poszczególne publikacje zalecają okres kilkunastu godzinny do 40 godzin. Według opisu patentowego nr 42 386 prowadzi się tę reakcję przez ogrzewanie do temperatury 220°C w ciągu 35—45 minut, w obecności dodatków katalitycznych oraz inhibitorów polimeryzacji. Wykonanie syntezy tym sposobem okazało się możliwe jedynie przy użyciu bardzo małego autoklawu laboratoryjnego, gdyż posługiwanie się nieco większym naczyniem reakcyjnym zmusza do dłuższego ogrzewania zanim osiągnie się temperaturę reakcji. Przez ten czas powstaje wiele produktów ubocznych, na skutek czego wydajność jest bardzo niska. Jak się okazało, dodatki zalecane w wymienionym opisie patentowym są w tym przypadku bez znaczenia.

Sposób według wynalazku pozwala na wytwarzanie 2-(2-pirydylo)-etanolu z zachowaniem stosunkowo dobrej wydajności i nadaje się szczególnie do produkcji przemysłowej, ponieważ nie

2

wymaga dłuższego czasu i nie ogranicza się do posługiwania małymi reaktorami.

Okazało się, że główną przyczyną reakcji ubocznych jest obecność wolnego formaldehydu w masie reakcyjnej w podwyższonej temperaturze. Sposób według wynalazku polega na ogrzewaniu jedynie tylko pikoliny do temperatury co najmniej 170°, zaś drugi substrat w postaci formaliny wprowadza się stopniowo do autoklawu zawierającego podgrzaną pikolinę. Kondensacja następuje bardzo szybko, a formaldehyd zostaje związany w miarę wprowadzania go do masy reakcyjnej. Wobec braku wolnego formaldehydu, reakcje uboczne praktycznie nie przebiegają. W celu ukończenia reakcji celowe jest podwyższenie temperatury do około 200°. Zbędne jest stosowanie przy tym jakichkolwiek dodatków jako katalizatorów bądź inhibitorów polimeryzacji. Po szybkim ochłodzeniu masy reakcyjnej wypuszczonej z autoklawu z chwilą ukończenia reakcji, uzyskuje się produkt kondensacji łatwy do wyodrębnienia o wysokiej czystości. Po predestylowaniu produktu w granicach temperatur 115—130°C przy 15—20 mm Hg uzyskuje się czysty 2-(2-pirydylo)-etanol.

Pozorna trudność w prowadzeniu reakcji polegająca na dozowaniu formaliny do strefy, w której panuje podwyższone ciśnienie może być łatwo pokonana. Można wprowadzać ciecz za pomocą wysokociśnieniowej pompy dozującej lub

z wkraplacza stanowiącego zbiornik ciśnieniowy umieszczony ponad autoklawem, do którego zawczasu wprowadza się całą porcję formaliny, a następnie łączy się strefy ponad cieczą w zbiorniku i w autoklawie i dopuszcza ciecz do autoklawu przez otwór regulacyjny. Oba te rozwiązania aparaturowe są znane i stosowane w podobnych przypadkach.

Przykład. W autoklawie umieszczono 3,72 kg 2-pikoliny, a we wkraplaczu 2,5 kg 30 procentowej formaliny. Zamknięto autoklaw i wkraplacz oraz połączono górne strefy tych naczyń, po czym włączono ogrzewanie. Po osiągnięciu temperatury 170°C w autoklawie rozpoczęto wkraplanie formaliny przy stałym wzroście temperatury. Wkraplanie trwało około 20 minut. Ogrzewanie kontynuowano i w ciągu dalszych 40 minut doprowadzono do temperatury 200°C w autoklawie. Zawartość autoklawu spuszczonej przez chłodnicę. Po oddestylowaniu przedgonu zawierającego wodę i 2-pikolinę pozostałość poddano destylacji

próżniowej odbierając frakcję przechodzącą w temperaturze 120—130°C przy 17 mm Hg. Użytkano 1,35 kg pirydyloetanolu o wysokiej czystości.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 2-(2-pirydylo)-etanolu działaniem formaldehydu na pikolinę w podwyższonej temperaturze pod ciśnieniem, **znamienny tym**, że do 2-pikoliny umieszczonej w autoklawie podgrzanej co najmniej do temperatury 170°C wprowadza się stopniowo formaldehyd zwłaszcza w postaci 30 procentowej formaliny, ogrzewając w dalszym ciągu mieszaninę reakcyjną, a po osiągnięciu temperatury 200°C mniej więcej w ciągu godziny od zapoczątkowania reakcji zawartość autoklawu chłodzi się szybko i poddaje frakcjonowanej destylacji odbierając frakcję przechodzącą w temperaturze 120—130°C przy 15—20 mm Hg.