



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑪ **CH 647 763 A5**

⑤① Int. Cl.⁴: **C 07 D 213/73**
C 07 D 213/79

// (C 07 D 213/79, 213:73)

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer: 1979/82

㉔ Anmeldungsdatum: 31.03.1982

㉔ Patent erteilt: 15.02.1985

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.02.1985

㉔ Inhaber:
Lonza AG, Gampel/Wallis. Geschäftsleitung,
Basel

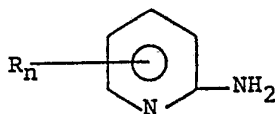
㉔ Erfinder:
Quarroz, Daniel, Dr., Visp

⑤④ **Verfahren zur Herstellung von 2-Aminopyridinen aus 2-Pyridincarbonsäure-N-oxiden.**

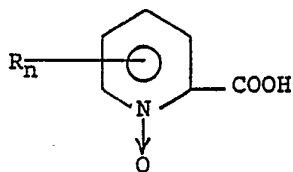
⑤⑦ 2-Aminopyridine werden aus 2-Pyridincarbonsäure-N-oxiden durch Umsetzung mit Essigsäureanhydrid, tertiären Aminen und Carbonsäurenitrilen unter Verseifung der Umsetzungsprodukte hergestellt.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von 2-Aminopyridinen der allgemeinen Formel



aus 2-Pyridincarbonsäure-N-Oxiden der allgemeinen Formel



wobei $r = \text{H}$, eine $-\text{COOH}$ -Gruppe oder eine Alkylgruppe mit C_1 bis C_8 oder eine Arylgruppe und n eine Zahl zwischen 1 und 4 bedeuten kann, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-Pyridincarbonsäure-N-oxide mit niederen aliphatischen Carbonsäureanhydriden und einem tertiären Amin in Gegenwart von Carbonsäurenitrilen umsetzt und das Umsetzungsprodukt hydrolysiert.

2. Verfahren gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Carbonsäureanhydrid Essigsäureanhydrid verwendet.

3. Verfahren gemäss den Patentansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass als tertiäres Amin Triäthylamin verwendet wird.

4. Verfahren gemäss den Patentansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man als Carbonsäurenitril aliphatische Carbonsäurenitrile mit 1 bis 8 C-Atomen im Carbonsäurerest oder aromatische Carbonsäurenitrile verwendet.

5. Verfahren gemäss den Patentansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man pro Mol N-Oxid 1 bis 5 mol Anhydrid, 3 bis 7 mol tertiäres Amin und 15 bis 80 mol Nitril verwendet.

6. Verfahren gemäss den Patentansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion bei einer Temperatur von 0 bis 90, vorzugsweise bei 20 bis 80° C durchführt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Aminopyridinen, insbesondere von 2-Aminopyridincarbonsäure.

Es ist bekannt, 2-Aminopyridine durch Umsetzung von Pyridinen mit Natriumamid bei erhöhter Temperatur herzustellen. Diese Synthese ist als Tschtischibabin-Reaktion bekannt („Ullmanns Enzykl. der techn. Chemie“, 4. Aufl., Bd. 19, S. 602). Der Umgang mit Natriumamid ist unangenehm, da es sich um eine haut- und schleimhautreizende Substanz handelt. Ferner ist bekannt („Beilstein“, Bd. 22, S. 542), dass sich 2-Chlornicotinsäure durch Umsetzung mit NH_3 bei 170° C in 2-Aminonicotinsäure umsetzen lässt. Die Ausbeute beträgt etwa 50%. Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, 2-Aminopyridincarbonsäure und 2-Aminopyridine nach einem einfachen Verfahren herzustellen.

Erfindungsgemäss wird dies dadurch erreicht, dass man 2-Pyridincarbonsäure-N-oxid mit niederen aliphatischen Carbonsäureanhydriden und einem tertiären Amin in Gegenwart von Carbonsäurenitrilen umsetzt und anschliessend das gebildete Umsetzungsprodukt verseift.

Als niedere aliphatische Anhydride werden insbesondere Essigsäureanhydrid, Propionsäureanhydrid und Pivalinsäureanhydrid, vorzugsweise Essigsäureanhydrid, eingesetzt.

Das Carbonsäureanhydrid wird zweckmässig in 1- bis 10fachem molarem Überschuss, vorzugsweise bezogen auf das eingesetzte Pyridincarbonsäure-N-oxid, vorgelegt und kann so auch als Lösungsmittel dienen.

Als Carbonsäurenitrile können sowohl aliphatische Nitrile, zweckmässig mit 1 bis 8 C-Atomen, gesättigte als auch ungesättigte als auch aromatische Nitrile zur Anwendung kommen. Beispielsweise kommen Acetonitril, Acrylonitril, Caprylonitril, Glutaronitril, Methylglutaronitril, Benzonnitril zur Anwendung. Vorzugsweise wird jedoch Acetonitril angewendet.

Bezogen auf das eingesetzte N-Oxid wird vorteilhaft die 15- bis 80molare Menge angewendet.

Als Katalysator können neben Triäthylamin auch andere aliphatische oder aliphatisch-aromatische tertiäre Amine, zum Beispiel Tributylamin, 2,6-Lutidin oder Pyridin verwendet werden. Vorzugsweise wird Triäthylamin im Verhältnis Amin zu Pyridincarbonsäure-N-oxid zwischen 1:1 bis 20:1, vorzugsweise bei 5:1 bis 2:1, eingesetzt.

Nach diesem Verfahren erhält man überraschenderweise 2-Aminopyridinverbindungen in hohen Ausbeuten, wobei die Reaktion bereits bei relativ tiefen Temperaturen mit grosser Geschwindigkeit abläuft.

Als Ausgangsprodukte kommen neben dem 2-Pyridincarbonsäure-N-Oxid auch die entsprechenden Pyridincarbonsäure-N-oxide, wie

— Pyridindicarbonsäure-(2,3)-N-oxid (Chinolinsäure)

— Pyridindicarbonsäure-(2,4)-N-oxid (Lutidinsäure)

— Pyridindicarbonsäure-(2,5)-N-oxid (Isocinchomeronsäure)

25 — Pyridindicarbonsäure-(2,6)-N-oxid (Dipicolinsäure) die entsprechenden Pyridintricarbonsäure-N-oxide, wie

— Pyridintricarbonsäure-(2,3,4)-N-oxid (α -Carbocinchomeronsäure)

— Pyridintricarbonsäure-(2,4,5)-N-oxid (Berberonsäure)

30 — Pyridintricarbonsäure-(2,4,6)-N-oxid (Trimesitinsäure) und Pyridinpentacarbonsäure-N-oxid in Frage.

Die angeführten Pyridincarbonsäure-N-oxide können ausserdem mit Alkylgruppen der Kettenlänge C_1 bis C_8 oder mit Arylgruppen 1- bis 4fach kernsubstituiert sein.

Die Umsetzungsreaktion wird zweckmässig bei einer Temperatur von 0 bis 90, vorzugsweise bei 20 bis 80° C durchgeführt.

Beispiel 1

Herstellung von 2-Amino-5-pyridincarbonsäure aus Isocinchomeronsäure-N-oxid (ICSO)

13 g Essigsäureanhydrid (0,15 mol), 30 g Triäthylamin (0,3 mol) und 100 g CH_3CN (2,43 mol) wurden in einem Kolben vorgelegt und 18,3 g ICSO (0,1 mol) bei 40° C portionsweise so zudosiert, dass sich CO_2 lebhaft entwickelte. Nach beendeter Zugabe liess man 45 noch ca. 1 h bei 40° C nachreagieren, bis kein CO_2 mehr entwich. Die resultierende braunschwarze Lösung wurde am Rotavapor (30 Torr, 60° C) eingedunstet und der dickflüssige Rückstand durch Zusatz von 10%iger KOH (End-pH etwa 12) bei 80° C 2 h verseift.

Zur Entfernung des Triäthylamins wurde das flüssige Reaktionsgemisch abdestilliert und anschliessend mit konzentrierter HCl angesäuert (pH 5,6). Der hierbei angefallene Niederschlag wurde abgenutscht, mit H_2O gewaschen und bei 45° C, 20 Torr, getrocknet.

Ausbeute: 6,8 g (titrimetrisch bestimmter Gehalt 99,5%), entsprechend 49% der Theorie an 2-Amino-5-pyridincarbonsäure. Die Mutterlauge wurde bis pH 1,5 angesäuert. Es fielen noch 1,1 g 6-Hydroxynicotinsäure (Gehalt 95%) aus. Die Ausbeute betrug 8%, bezogen auf ICSO.

(Tabellen am Ende des Patents)

In der vorstehenden Tabelle bedeutet (1), dass das Endprodukt 60 durch Extraktion im basischen Milieu gewonnen wurde. Als Nebenprodukt bei der Synthese der Aminopyridinverbindungen fallen zum Teil beträchtliche Mengen des entsprechenden Hydroxyprodukts an. So fallen im Beispiel 15 40% 2-Hydroxypyridin, im Beispiel 17 22% 2-Hydroxypyridincarbonsäure-3 usw. an.

65 Die Summe der Ausbeute an Amino- und Hydroxypyridinverbindungen liegt in der Grössenordnung von 60 bis 75%.

Beispiel	Edukt (1 mol)	Anhydrid (mol)	Amin (mol)	Nitril	Temp. (°C)	Ausbeute (%)
2	ICSO	1,5 Essigsäureanhyd.	3 Et ₃ N	20 CH ₃ CN	0-5	45,5 ANS
3	ICSO	1,5 Essigsäureanhyd.	3 Et ₃ N	73 CH ₃ CN	40	56,5 ANS
4	ICSO	5,0 Essigsäureanhyd.	3 Et ₃ N	24 CH ₃ CN	40	45,0 ANS
5	ICSO	1,5 Essigsäureanhyd.	7 Et ₃ N	24 CH ₃ CN	40	56 ANS
6	ICSO	1,5 Essigsäureanhyd.	3 Et ₃ N	24 CH ₃ CN	60-95	53 ANS
7	ICSO	1,5 Essigsäureanhyd.	3 Et ₃ N	24 CH ₃ CN	75-80	48,5 ANS
8	ICSO	1,5 Essigsäureanhyd.	3 Et ₃ N	24 CaPCN	40	14 ANS
9	ICSO	1,5 Essigsäureanhyd.	3 Et ₃ N	20 MGN	40	32 ANS
10	ICSO	1,5 Essigsäureanhyd.	3 Et ₃ N	38 CH ₂ =CHCN	40	44 ANS
11	ICSO	1,5 Essigsäureanhyd.	3 Et ₃ N	23 Benzonitril	40	24,5 ANS
12	ICSO	1,5 Essigsäureanhyd.	3 Bu ₃ N	24 CH ₃ CN	40	45 ANS
13	ICSO	1,5 Essigsäureanhyd.	3 2,6-Lutidin	24 CH ₃ CN	40	33 ANS
14	ICSO	2 Pivalinsäureanhyd.	3 Et ₃ N	24 CH ₃ CN	40	39 ANS
15	PCO	1,5 Essigsäureanhyd.	3 Et ₃ N	24 CH ₃ CN	40-45	29 2-Aminopyridin
16	MPCO	1,5 Essigsäureanhyd.	3 Et ₃ N	24 CH ₃ CN	40-45	18 2-Amino-6-methylpyridin (1)
17	CSO	1,5 Essigsäureanhyd.	3 Et ₃ N	24 CH ₃ CN	40-45	24 APS-3 (2)
18	LSO	1,5 Essigsäureanhyd.	3 Et ₃ N	24 CH ₃ CN	40-45	50 APS-4 (2)
19	CCSO	1,5 Essigsäureanhyd.	3 Et ₃ N	24 CH ₃ CN	40-45	34 AC (1)

ICSO = Isocinchomeronsäure-N-oxid

PCO = Picolinsäure-N-oxid

MPCO = 6-Methylpicolinsäure-N-oxid

CSO = Chinolinsäure-N-oxid

LSO = Lutidinsäure-N-oxid

DPSO = Dipicolinsäure-N-oxid

CCSO = 2-Chinolincarbonsäure-N-oxid
oder Chinaldinsäure-N-oxidEt₃N = TriäthylaminBu₃N = Tributylamin

CaPCN = Caprylonitril

MGN = Methylglutaronitril

ANS = 2-Aminopyridincarbonsäure-5

APS-3 = 2-Aminopyridincarbonsäure-3

APS-4 = 2-Aminopyridincarbonsäure-4

AC = 2-Aminochinolin