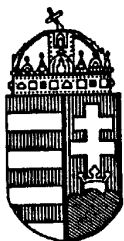


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

202 204 B

(21) A bejelentés száma: 23/89
(22) A bejelentés napja: 1989. 01. 04.
(30) Elsőbbségi adatok:
P 38 00 179.9 1988. 01. 07. DE

(51) Int. Cl⁵
C 07 D 213/61

(40) A közzététel napja: 1989. 12. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1991. 02. 28. SZKV 91/2.

(72) Feltalálók:

dr. GALLENKAPM, Bernd, Wuppertal,
dr. KNOPS, Hans-Joachim, Monheim (DE)

(73) Szabadalmas:

BAYER AG, Leverkusen (DE)

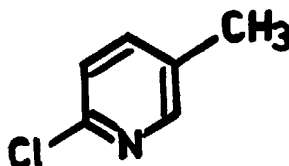
(54)

Eljárás 2-klór-5-metil-piridin előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya javított eljárás (I) képletű 2-klór-5-metil-piridin előállítására 3-metil-piridin-1-oxid és foszforoxiklorid reagáltatása útján. A találmány szerinti eljárásra jellemző, hogy a reagáltatást bázikus szerves nitrogénvegyület jelenlétében és hígítószer jelenlétében -50°C és $+50^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten végzik.

Az (I) képletű vegyület gyógyászati hatóanyagok és inszekticid hatású anyagok közbelső termékeként alkalmazható.



(I)

A leírás terjedelme: 3 oldal, 1 rajz

HU 202 204 B

A találmány tárgya új eljárás 2-klór-5-metil-piridin előállítására.

Ismert, hogy 2-klór-3-metil-piridin, 4-klór-3-metil-piridin és 3-klór-5-metil-piridin mellett 2-klór-5-metil-piridin is képződik a 3-metil-piridin-1-oxid és foszforil-klorid reakciója során (Weissberger, Chemistry of Heterocyclic Compounds, Pyridine and its Derivatives, Vol. 14, Supplement, Part 2, 112. oldal). A reakció főterméke a 4-klór-3-metil-piridin; a 2-klór-5-metil-piridin aránya általában 25%-nál kisebb.

Új eljárást találtunk fel az (I) képletű 2-klór-5-metil-piridin előállítására (II) képletű 3-metil-piridin-1-oxid és foszforil-klorid reagáltatása útján. A találmány szerinti eljárásra jellemző, hogy a reagáltatást bázikus szerves nitrogénvegyület jelenlétében -50°C és $+50^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten végezzük, majd a reakcióelegyet a szokásos módon feldolgozzuk.

Meglepő, hogy a találmány szerint bázikus szerves nitrogénvegyületet adagolva lényegesen nagyobb hozamban kapjuk a 2-klór-5-metil-piridint, mint az ismert módszer szerint. Ez azért meglepő, mert foszfor-oxi-klorid és bázikus szerves nitrogénvegyület alkalmazása esetén inkább arra lehetett volna számítani, hogy a két komponens mellékreakcióiból melléktermékek keletkeznek.

Az új eljárás előnye, hogy a céltermék nagyobb hozamban képződik, az izomer melléktermékek mennyisége lényegesen kisebb, mint az ismert szintézis szerint. Kívánt esetben a tiszta (I) általános képletű vegyületet ismert módszerek, pl. desztillálás segítségével különíthetjük el a reakcióelegytől.

A találmány szerinti eljárás tehát értékesen gazdagítja a technikát.

A találmány szerinti eljárás során lezajló reakciót a csatolt A) reakcióvázlattal írhatjuk le.

A találmány szerinti eljárás kiindulási anyagai 3-metil-piridin-1-oxid és foszfor-oxi-klorid – ismertek [J. Am. Chem. Soc. 76 (1954), 1286–1291].

A találmány szerinti eljárásban bázikus szerves nitrogénvegyületet alkalmazunk. Előnyös nitrogénvegyületeként az alábbiakat soroljuk fel. Dialkil-aminok, így pl. dietil-amin, dipropil-amin, diizopropil-amin, dibutil-amin, diizobutil-amin és di(szek-butil)-amin; trialkil-aminok, így trietil-amin, tri-propil-amin és tributil-amin, dialkil-cikloalkil-aminok, pl. dimetil-ciklopentil-amin, dietil-ciklopentil-amin, dimetil-ciklohexil-amin és dietil-ciklohexil-amin, dialkil-aralkil-aminok, pl. dimetil-benzil-amin, valamint dialkil-aril-aminok, így dimetil-anilin.

Különösen előnyösen diizopropil-amin alkalmazunk bázikus szerves nitrogénvegyületeként.

A találmány szerinti eljárás során hígítószer is alkalmazunk. Hígítószerként gyakorlatilag bármely közömbös szerves oldószer számításba jöhet. Ide tartoznak előnyösen adott esetben halogénezett szénhidrogének, így pentán, hexán, heptán, oktán, ciklohexán, metil-ciklohexán, petroléter, benzin, ligroin, benzol, toluol, xilol, diklór-metán, kloroform, széntetraklorid, 1,2-diklór-etán, klór-benzol vagy diklór-benzol; éterek, így dietil-éter, dipropil-éter, diizopropil-éter, dibutil-éter, metil-terc-butil-éter, glikol-dimetil-éter, diglikol-dimetil-éter, tetrahidrofuran és dioxán; ketonok, így acetone, metil-etil-ke-ton, dietil-ke-ton, metil-izopropil-ke-ton, metil-izobutil-ke-ton; észterek, így metil-acetát, etil-acetát, ecetsav-propilészter, ecetsav-butilészter és ecet-

sav-amilészter; nitrilek, így acetonitril és propionitril; amidok, így dimetil-formamid, dimetil-acetamid és N-metil-pirrolidon, továbbá dimetil-szulfoxid és szulfolán. A diklór-metán alkalmazása különösen előnyösnek bizonyult.

A találmány szerinti eljárás során a reakcióhőmérsékletet széles tartományon belül variálhatjuk. Általában -50°C és $+50^{\circ}\text{C}$ közötti, előnyösen -20°C és $+20^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten végezzük a reagáltatást.

A találmány szerinti eljárást általában légköri nyomáson valósítjuk meg. Lehetséges azonban az is, hogy emelt vagy csökkentett nyomáson végezzük a reagáltatást.

Az eljárás során egy mól (II) képletű 3-metil-piridin-1-oxidra általában 1–10 mól, előnyösen 1,5–2,5 mól foszfor-oxi-kloridot és 1–10 mól, előnyösen 1,5–2,5 mól bázikus szerves nitrogénvegyületet számítunk. Különösen előnyös, ha 1 mól 3-metil-piridin-1-oxidra mintegy 2 mól foszfor-oxi-kloridot számítunk.

A találmány szerinti eljárás egy előnyös változata szerint úgy járunk el, hogy a 3-metil-piridin-1-oxid oldószeres oldatát bemérjük reaktorba, keverés és hűtés közben a foszfor-oxi-klorid oldószeres oldatát és a bázikus szerves nitrogénvegyület oldószeres oldatát egyszerre adjuk hozzá, különösen előnyösen úgy, hogy a foszfor-oxi-klorid kis idővel megelőzi a nitrogénvegyületet, azaz a reakcióelegy már a foszfor-oxi-klorid 5–20%-át tartalmazza, amikor a bázikus szerves nitrogénvegyület adagolása indul. A reakcióelegyet a reagálás befejeztéig keverjük.

A feldolgozást a szokásos módon végezhetjük. Előnyösen úgy járunk el, hogy a reakcióelegyet keverés és hűtés közben vízbe öntjük, a szerves oldószert eltávolítjuk, például ledesztilláljuk, a vizes fázist alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxid-oldattal pH 6-ra lugosítjuk, majd a terméket vízgőzdesztilláció útján a vizes fázistól eltávolítjuk. A vízgőzdesztillátum szerves része lényegében az (I) képletű termékből áll.

A tiszta (I) képletű vegyületet a desztillátum szerves részéből önmagában ismert módon nyerhetjük ki, például a töltőtestekkel töltött oszlopon végzett finomdesztillációval. Az (I) képletű vegyület forráspontja $56^{\circ}\text{C}/330\text{ Pa}$. Amennyiben az (I) képletű vegyületet tiszta formában elkülönítjük, a hozam – 3-metil-piridin-1-oxidra számítva – az elméleti hozam 55–62%-át teszi ki.

A találmány szerinti eljárással előállítható 2-klór-5-metil-piridin gyógyászati hatóanyagok közbelső termékeként ismert (28 12 585 sz. NSZK-beli közrebocsátási irat). Emellett a 2-klór-5-metil-piridin inszekticid hatóanyagok intermediereként is alkalmazható.

1. példa

27,3 g (0,25 mól) 3-metil-piridin-1-oxid 400 ml diklór-metánnal készített oldatához mintegy -10°C -on 76,7 g (0,5 mól) foszfor-oxi-klorid 50 ml diklór-metánnal készített oldatának 10%-át csepegtetjük. Az oldat fennmaradó 90%-át 50,6 g (0,5 mól) diizopropil-amin 50 ml diklór-metánnal készített oldatával párhuzamosan adagoljuk. A párhuzamos adagolás ideje 3 óra, hőmérséklete -10°C . Az elegyet ezen a hőmérsékleten még két és fél órán át keverjük, majd hűtés közben 75 ml vízzel hígítjuk. A diklór-metánt ledesztilláljuk, a reakcióelegy pH-értékét mintegy 290 ml 20%-os nátrium-hidroxid-oldattal 6-ra állítjuk, és az elegyet vízgőz-

desztillálásnak vetjük alá. A szokásos feldolgozás után 20,5 g termékelegyet kapunk, amelynek (gázkromatográfiás 100%-os módszerrel meghatározott) összetétele az alábbi:

81% 2-klór-5-metil-piridin, Fp = 98 °C/5 kPa

15% 2-klór-3-metil-piridin és

1% β -pikolin.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) képletű 2-klór-5-metil-piridin előállítására 3-metil-piridin-1-oxid és foszfor-oxi-klorid reagáltatása útján, *azzal jellemezve*, hogy a reagáltatást bázikus szerves nitrogénvegyület jelenlétében és hígítószer jelenlétében végezzük -50 °C és +50 °C közötti hőmérsékleten, és kívánt esetben a kapott reakcióterméket szétválasztjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,

hogy bázikus szerves nitrogénvegyületként dialkil-amint, trialkil-amint, dialkil-cikloalkil-amint, dialkil-aralkil-amint vagy dialkil-aril-amint alkalmazunk.

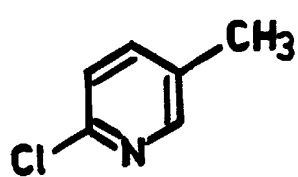
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy bázikus szerves nitrogénvegyületként diizopropil-amint alkalmazunk.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hígítószerként közömbös szerves oldószert alkalmazunk.

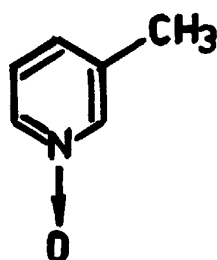
5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hígítószerként diklór-metánt alkalmazunk.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a reagáltatást -20 °C és +20 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy egy mól 3-metil-piridin-1-oxidra 1-10 mól bázikus szerves nitrogénvegyületet számfunktunk.

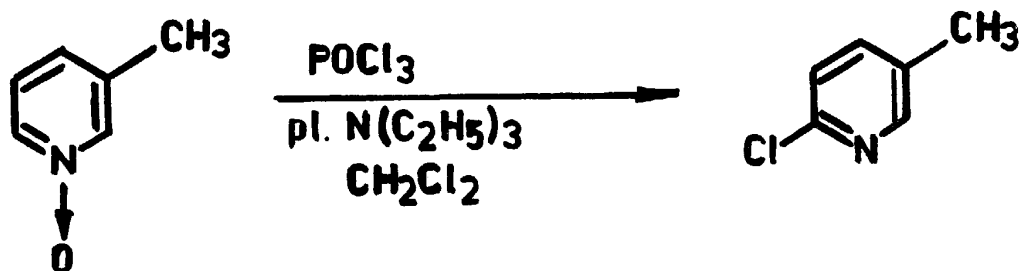


(I)



(II)

A)



Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Szvoboda Gabriella osztályvezető
Babits – Magyar Amerikai Kiadó Rt., Szekszárd