



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑪ **CH 658 052 A5**

⑤① Int. Cl.⁴: **C 07 D 213/61**
C 07 D 213/79

// (C 07 D 213/79, 213:61)

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

②① Gesuchsnummer: 194/82

②② Anmeldungsdatum: 14.01.1982

②④ Patent erteilt: 15.10.1986

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.10.1986

⑦③ Inhaber:
Lonza AG, Gampel/Wallis. Geschäftsleitung,
Basel

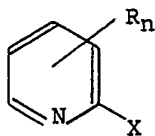
⑦② Erfinder:
Quarroz, Daniel, Dr., Visp

⑤④ **Verfahren zur Herstellung von 2-Halogenpyridinderivaten.**

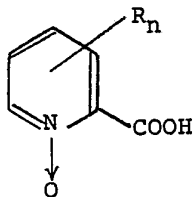
⑤⑦ 2-Halogenpyridinderivate werden aus den entsprechenden 2-Pyridincarbonsäure-N-oxiden durch Umsetzung dieser mit Halogenalkanen in Gegenwart von organischen Anhydriden und tertiären Aminen hergestellt.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von 2-Halogenpyridinderivaten der allg. Formel



in welcher X ein Halogenatom, R-COOH, oder ein niedriger Alkylrest und n eine Zahl zwischen 0 und 4 bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man die entsprechenden 2-Pyridincarbonsäure-N-oxid-derivate der allg. Formel



in Gegenwart von organischen Anhydriden, tertiären Alkylaminen und einer halogenliefernden Verbindung der allg. Formel

CH_nX_m mit $n=1$ oder 2 und $m=2$ oder 3 und X Halogen ist

oder der allg. Formel

$\text{C}_2\text{H}_p\text{X}_m$ mit $p=3$ oder 4 und $m=2$ oder 3 und X Halogen ist

im Überschuss umsetzt, das Umsetzungsgemisch auf einen pH-Wert von 12–13 einstellt und aus diesem Gemisch das gewünschte Produkt isoliert.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als organisches Anhydrid Essigsäureanhydrid verwendet.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als tertiäres Amin Triethylamin verwendet.

4. Verfahren nach Patentansprüchen 1–3, dadurch gekennzeichnet, dass man als halogenliefernde Verbindung CH_2X_2 mit X gleich Chlor, Jod oder Brom verwendet.

5. Verfahren nach Patentansprüchen 1–4, dadurch gekennzeichnet, dass man die halogenliefernde Verbindung in einem Überschuss von 8–60 Äquivalenten, bezogen auf 1 Äquivalent N-oxid, verwendet.

6. Verfahren nach Patentansprüchen 1–5, dadurch gekennzeichnet, dass man das Anhydrid in einem Überschuss von 1,2–3 Äquivalenten, bezogen auf 1 Äquivalent N-oxid, verwendet.

7. Verfahren nach Patentanspruch 1–6, dadurch gekennzeichnet, dass man das Anhydrid zusammen mit dem tertiären Amin und der halogenliefernden Verbindung vorlegt und das N-oxid zudosiert.

8. Verfahren nach Patentansprüchen 1–6, dadurch gekennzeichnet, dass man das N-oxid zusammen mit dem tertiären Amin und der halogenliefernden Verbindung vorlegt und das Anhydrid zudosiert.

9. Verfahren nach Patentansprüchen 1–8, dadurch gekennzeichnet, dass man im Falle, dass R einen Alkylrest bedeutet, die 2-Halogenpyridine durch Extraktion aus dem Umsetzungsgemisch isoliert.

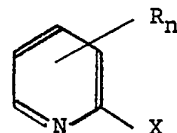
10. Verfahren nach Patentansprüchen 1–8, dadurch ge-

2

kennzeichnet, dass man im Falle, dass R eine COOH-Gruppe bedeutet, die 2-Halogenpyridincarbonsäure durch Einstellen des Umsetzungsgemisches auf einen pH-Wert von 1,5 bis 2 ausfällt.

5

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Halogenpyridinderivaten der allg. Formel

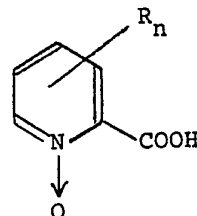


in welcher X ein Halogenatom, R-COOH oder ein niedriger Alkylrest und n eine Zahl zwischen 0 und 4 bedeutet. 2-Halogenpyridinverbindungen sind zahlreichen Folgereaktionen zugänglich, da das Halogen in 2-Stellung relativ leicht austauschbar ist. So zum Beispiel dient die 2-Chlor-5-pyridincarbonsäure (6-Chlornicotinsäure) als Ausgangsmaterial zur Herstellung von 2-Amino-5-pyridinsäureester und -amid (CA 90, 174689 c, CA 88, 141704 m). Ein Folgeprodukt des 2-Chlorpyridins ist das Pyridin-2-thiol-1-oxid (Omadine), ein Mittel gegen Kopfhautschuppen. Ferner ist das 2-Chlorpyridin ein wichtiges Zwischenprodukt für zahlreiche Arzneimittel, z.B. für die Antihistaminika vom Pheniramin-Typ. Es ist bekannt, 2-Chlorpyridinderivate, z.B. 2-Chlor-5-pyridincarbonsäure (6-Chlornicotinsäure), durch Chlorierung von 2-Hydroxy-5-pyridincarbonsäure (6-Hydroxynicotinsäure) mit $\text{PCl}_5/\text{POCl}_3$ herzustellen, wobei die Hydroxynicotinsäure z.B. aus Äpfelsäure hergestellt wird. Dieses Verfahren ist kompliziert und bringt durch die Verwendung von Chlorphosphorverbindungen erhebliche Abwasserprobleme.

2-Chlorpyridin wird nach bekannten Verfahren durch Gasphasenchlorierung von Pyridin in Gegenwart von Wasser (US 3 920 657) oder Tetrachlorkohlenstoff (US 3 153 044) bei Temperaturen um 350 °C hergestellt. Die Pyridinumsätze liegen nur bei 34–50%. Nichtumgesetztes Pyridin fällt als Hydrochlorid an und muss vor der Wiederverwendung aufgearbeitet werden. Daneben entstehen noch andere Chlorierungsprodukte, die vom gewünschten 2-Chlorpyridin abgetrennt werden müssen.

Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, auf einfache Weise 2-Halogenpyridinderivate, insbesondere 2-Chlorpyridin und 2-Chlor-5-pyridincarbonsäure, herzustellen.

Erfindungsgemäss wird dies dadurch erreicht, dass man die entsprechenden 2-Pyridincarbonsäure-N-oxid-derivate der allg. Formel



in Gegenwart von organischen Anhydriden, tertiären Alkylaminen und einer halogenliefernden Verbindung der allg. Formel

CH_nX_m mit $n=1$ oder 2 und $m=2$ oder 3 und X Halogen ist

oder der allg. Formel

$\text{C}_2\text{H}_p\text{X}_m$ mit $p=3$ oder 4 und $m=2$ oder 3 und X Halogen ist

im Überschuss umgesetzt, das Umsetzungsgemisch auf einen pH-Wert von 12–13 einstellt und aus diesem Gemisch das gewünschte Produkt isoliert.

Im Falle, dass R einen Alkylrest bedeutet, wird die Isolierung zweckmässig durch Extraktion bewerkstelligt. Im Falle, dass R einen COOH-Rest bedeutet, erfolgt die Isolierung zweckmässig durch Einstellen des Umsetzungsgemisches auf einen pH von 1,5–2, wobei die 2-Halogenpyridincarbonsäure ausfällt.

Als Ausgangsprodukte kommen die N-oxide der 2-Pyridincarbonsäure selbst oder die N-Oxide der Derivate in Betracht, die in 3-, 4-, 5- oder 6-Stellung weitere Substituenten aufweisen. Solche N-oxide sind beispielsweise die der Isocinchomeronsäure, Chinolinsäure, Lutidinsäure, Dipicolinsäure, α -Carbocinchomeronsäure, α -Carbodinicotinsäure, α -Carbisocinchomeronsäure, Berberonsäure, 6-Methylpicolinsäure, 6-Ethylpicolinsäure, 4-Methylpicolinsäure u.a. Vorzugsweise wird das N-oxid der Isocinchomeronsäure zur Herstellung von 6-Chlornicotinsäure und das N-oxid der Picolinsäure zur Herstellung von 2-Chlorpyridin verwendet. Als organische Anhydride können gemischte Anhydride oder reine Anhydride niederer Carbonsäuren mit 1–4 C-Atomen eingesetzt werden. Solche sind beispielsweise Ameisensäure-essigsäureanhydrid, Essigsäure-propionsäureanhydrid, Essigsäurebuttersäureanhydrid oder als reine Anhydride solche der Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure. Vorzugsweise wird Essigsäureanhydrid verwendet.

Die Menge der Anhydride ist zweckmässig so zu wählen, dass ein leichter Überschuss von vorteilhaft 1,1–3 Äquivalente pro Äquivalent N-Oxid im Reaktionsgemisch vorhanden ist.

Als tertiäre Amine kommen vor allem Trialkylamine mit 1–4 C-Atomen zur Anwendung. Solche sind Trimethyl-, Triethyl-, Tripropyl-, Tributylamin. Vorzugsweise wird Triethylamin in Mengen von zweckmässig 2–3 Äquivalente pro Äquivalent N-oxid eingesetzt.

Als halogenliefernde Verbindung kommen die Halogenalkane in Betracht, deren H-Atome noch nicht vollständig durch Halogen ausgetauscht sind. Solche sind CHCl_3 , CH_2Cl_2 , $\text{CHCl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}$, $\text{CH}_3\text{-CHCl}_2$, CH_2Br_2 , CH_2J_2 . Vorzugsweise kommen CH_2Cl_2 , CH_2Br_2 und CH_2J_2 zum Einsatz.

Es ist wichtig, diese halogenliefernden Verbindungen im Überschuss anzuwenden. Zweckmässig wird eine Menge von 8–60 Äquivalenten pro Äquivalent N-oxid verwendet.

Nach dem erfindungsgemässen Verfahren wird ein Gemisch von 2-Halogen- und 2-Hydroxyverbindungen erhalten. Je grösser der Überschuss an halogenbildenden Verbindungen, um so grösser ist die Bildung der gewünschten 2-Halogenverbindung.

Die Temperatur hat praktisch keinen Einfluss auf die Ausbeute. Zweckmässig wird die Reaktion aber bei Temperaturen von 0–65 °C durchgeführt. Bei Anwendung von höheren Temperaturen (z.B. 60–65 °C, CH_2Cl_2) wird vorteilhaft unter Druck gearbeitet.

Das Verfahren der Erfindung kann ohne oder in Gegenwart eines fremden Lösungsmittels durchgeführt werden. Vorteilhaft wird kein fremdes Lösungsmittel angewendet, d.h. die Überschüsse an Anhydrid, Amin und insbesondere an halogenliefernder Verbindung wirken selbst als Lösungsmittel.

Das Verfahren der Erfindung wird zweckmässig so durchgeführt, dass man entweder Anhydrid, Amin und halogenliefernde Verbindung vorlegt und das N-oxid zudosiert oder N-oxid, Amin und halogenliefernde Verbindung vorlegt und das Anhydrid zudosiert. Die Aufarbeitung dieses Reaktionsgemisches kann auf zweierlei Arten geschehen. Nach der einen Methode destilliert man nach dem Zudosieren des N-oxids oder des Anhydrids das überschüssige Anhydrid, die halogenlie-

fernde Verbindung und das Amin ab und stellt den pH der Lösung auf einen Wert von 12–13 ein. Dies geschieht zweckmässig durch Zugabe eines Alkalihydroxids, vorzugsweise NaOH.

Das dabei in Freiheit gesetzte Amin wird abdestilliert und die wässrige Lösung zur Gewinnung der alkylierten 2-Halogenpyridine extrahiert. Zur Isolierung der 2-Halogenpyridincarbonsäuren wird die wässrige Lösung, zweckmässig mit Salzsäure, auf den isoelektrischen Punkt gebracht. Dabei fällt ein Gemisch von 2-Halogen- und 2-Hydroxypyridincarbonsäureverbindung aus, das anschliessend durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden kann.

Zur Herstellung von 2-Halopyridincarbonsäuren nach einer anderen Methode wird nach Zudosieren des N-oxids oder des Anhydrids das Reaktionsgemisch ohne vorangehende Destillation auf einen pH von 12–13 gebracht, die organische Phase abgezogen und in einen nächsten Ansatz rezirkuliert. Die wässrige Lösung wird angesäuert und wie oben beschrieben weiter behandelt.

Die Ausgangsverbindungen können auf bekannte Weise hergestellt werden. So zum Beispiel wird zur Herstellung des N-oxids der Isocinchomeronsäure von 2-Methyl-5-ethylpyridin ausgegangen, das in die Isocinchomeronsäure durch Oxidation übergeführt und letztlich durch Behandeln mit H_2O_2 das N-oxid umgesetzt wird. Die Ausgangsverbindungen sind daher leicht zugänglich.

Beispiel 1

Herstellung von 6-Chlornicotinsäure (6-CINS) und 6-Hydroxynicotinsäure (6-HNS) aus Isocinchomeronsäure-N-oxid.

15,3 g Essigsäureanhydrid (0,15 Mol), 30 g Triethylamin (0,3 Mol) und 200 g CH_2Cl_2 (2,35 Mol) wurden in einem Kolben vorgelegt. 18,3 g Isocinchomeronsäure-N-oxid (0,1 Mol) wurden bei 40 °C portionenweise so zudosiert, dass sich CO_2 lebhaft entwickelte. Nach beendeter Zugabe liess man noch ca. 1 Std. bei 40 °C nachreagieren, bis kein CO_2 mehr entwich. Die resultierende leicht braune Lösung wurde am Rotavapor eingeeengt und der dickflüssige Rückstand durch Zusatz von 10%iger NaOH (End-pH ungef. 13) bei 80 °C 1 Std. behandelt.

Zur Entfernung des Triethylamins wurde das flüssige Reaktionsgemisch abdestilliert und anschliessend mit konzentrierter HCl angesäuert (pH 1,5). Der hierbei angefallene Niederschlag wurde abgenutscht, mit H_2O gewaschen und bei 45 °C, 20 Torr getrocknet.

Ausbeute: 13,1 g Produktgemisch (Gehalt an Nicotinylderivaten 97,2%, Molverhältnis CINS/HONS = 55/45), entsprechend einer Ausbeute von 47% an 2-Chlor-5-pyridincarbonsäure (6-Chlornicotinsäure) und 38,4% an 2-Hydroxy-5-pyridincarbonsäure (6-Hydroxynicotinsäure), bezogen auf eingesetztes Isocinchomeronsäure-N-oxid.

Beispiel 2

Es wurde wie in Beispiel 1 vorgegangen, aber mit 500 g CH_2Cl_2 und 0,3 Mol Triethylamin.

Ausbeute: 13,9 g Produktgemisch (Gehalt an Nicotinylderivaten 98,5%, Molverhältnis CINS/HONS = 64/36), entsprechend einer Ausbeute von 58,1% 6-Chlornicotinsäure und 32,7% 6-Hydroxynicotinsäure, bezogen auf Isocinchomeronsäure-N-oxid.

Beispiel 3

Es wurde wie in Beispiel 1 vorgegangen, aber die Reaktion bei 0–5 °C geführt.

Ansatz: 25,5 g Ac_2O , 20 g Et_3N , 350 g CH_2Cl_2 und 18,3 g Isocinchomeronsäure-N-oxid.

Ausbeute: 53,8% 6-Chlornicotinsäure (2-Chlor-5-pyridincarbonsäure)

39,0% 6-Hydroxynicotinsäure (2-Hydroxy-5-pyridincarbonsäure)

Beispiel 4

Eine Aufschlammung von 50 g CH_2Cl_2 , 10 g Et_3N und 9,1 g Isocinchomeronsäure-N-oxid wurden in einem Autoklav vorgelegt. Unter 4,5 atü und bei 65 °C pumpte man ein Gemisch von 10,2 g Ac_2O , 5 g Et_3N und 50 g CH_2Cl_2 zu. Am Ende der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch wie in Beispiel 1 aufgearbeitet.

Ausbeute: 40,8% 2-Chlor-5-pyridincarbonsäure (6-Chlornicotinsäure)

44,2% 2-Hydroxy-5-pyridincarbonsäure (6-Hydroxynicotinsäure)

Beispiel 5

36,6 g Ac_2O , 60 g Et_3N und 600 g CH_2Cl_2 wurden in einem Kolben vorgelegt und bei 40 °C aufgeheizt. 36,6 g Isocin-

chomeronsäure-N-oxid wurden portionenweise zudosiert. Nach 1,5 Std. Nachreaktion wurde unter starkem Rühren NaOH 10% zugegeben, bis der End-pH 13 erreichte.

Die Phasen wurden abgetrennt. Die CH_2Cl_2 -Lösung wurde mit festem NaOH getrocknet und für den nächsten Ansatz aufbewahrt. Die wässrige Lösung wurde mit HCl konz. angesäuert (End-pH ungef. 2).

Das hierbei angefallene Produkt wurde abgenutscht, gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 54,2% 2-Chlor-5-pyridincarbonsäure (6-Chlornicotinsäure)

37,7% 2-Hydroxy-5-pyridincarbonsäure (6-Hydroxynicotinsäure)

Der getrockneten CH_2Cl_2 -Phase (enthielt Et_3N) gab man 30,6 g Ac_2O und 6 g Et_3N zu und man ergänzte mit CH_2Cl_2 bis zum Volumen des ersten Ansatzes. Dann wurden 36,6 g Isocinchomeronsäure-N-oxid langsam bei 40 °C zugegeben. Wie oben wurden die Nicotinylderivate isoliert.

Ausbeute: gleich wie oben, bezogen auf neu eingesetztes Isocinchomeronsäure-N-oxid.

Beispiele 6–12

Ausgangsmaterial	Halog. Verb.	Anhydrid	Amin	Temp.	Ausbeute
6 Chinolinsäure-N-Oxid, 0,1 Mol	CHCl_3 500 g	Essigsäurebutter-säureanhydrid	Triethylamin	40 °C	47% 2-Chlornicotinsäure 7% 2-Hydroxynicotinsäure
7 Lutidinsäure-N-Oxid, 0,2 Mol	CH_2Cl_2 600 g	Essigsäureanhydrid	Tributylamin	40 °C	48% 2-Chlorisonicotinsäure, 26% 2-Hydroxyisonicotinsäure
8 Dipolinsäure-N-Oxid, 0,2 Mol	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CHCl}_2$ 600 g	Essigsäureanhydrid	Triethylamin	40 °C	13% 2-Chlor-6-pyridincarbonsäure 57% 2-Hydroxy-6-pyridincarbonsäure
9 6-Methylpicolinsäure-N-Oxid, 0,1 Mol	CH_2Cl_2 200 g	Essigsäureanhydrid	Triethylamin	40 °C	24% 2-Chlor-6-picolin
10 Picolinsäure-N-Oxid, 0,1 Mol	CH_2Cl_2 200 g	Essigsäureanhydrid	Triethylamin	40 °C	50% 2-Chlorpyridin
11 Isocinchomeronsäure-N-Oxid, 0,1 Mol	CH_2Br_2 400 g	Essigsäureanhydrid	Triethylamin	40 °C	56% 2-Brom-5-pyridincarbonsäure, 26,6% 2-Hydroxy-5-pyridincarbonsäure
12 Isocinchomeronsäure-N-Oxid, 0,1 Mol	CH_2I_2 500 g	Essigsäureanhydrid	Triethylamin	40 °C	35% 2-Jod-5-pyridincarbonsäure, 15% 2-Hydroxy-5-pyridincarbonsäure