P0303277

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

ELJÁRÁS ÉS KATALIZÁTOR ACETILPIRIDINEK ELŐÁLLÍTÁSÁHOZ

A2

Kivonat

A találmány szerint eljárást ismertetnek (I) általános képletű acetilpiridinek előállítására, amelyet úgy végeznek, hogy egy (II) általános képletű piridinkarbonsav-észtert – ahol R^1 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport – ecetsavval reagáltatnak gázfázisban katalizátor jelenlétében. A katalizátor hatóanyaga titán-dioxidot és legalább egy alkáli- vagy alkáliföldfém-oxidot tartalmaz, és olyan alumínium-oxid/szilícium-dioxid hordozóra van felvive, amelynek látszólagos sűrűsége legalább 50 %. A találmány az alkalmazott katalizátort is magában foglalja.

P0303277

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

A2

ELJÁRÁS ÉS KATALIZÁTOR ACETILPIRIDINEK ELŐÁLLÍTÁSÁHOZ

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű acetilpiridinek, különösen 3-acetilpiridin előállítására. A találmány vonatkozik a találmány szerinti eljáráshoz használható katalizátorra is.

A 3-acetilpiridinnek egyre növekvő jelentősége van a gyógyszerészeti és finomvegyszer iparban intermedierként és építő blokként. Ezidáig a 3-acetilpiridint gyakran több lépésből álló eljárásokkal állítják elő, az eljárások nikotinsavból vagy egyéb, nem könnyen hozzáférhető vegyületekből (például 3--etilpiridinből) indulnak ki. Heteroaromás sav helyett származékot is lehet alkalmazni. Ez különösen akkor hasznos, ha a sav nem illékony és/vagy magasabb hőmérsékleten bomlásra hajlamos. Például etil-nikotinátot kondenzáltak ecetsavval 520 °C-on, és ezzel a reakcióval 37 %-os kitermeléssel állították elő a 3-acetilpiridint [lásd Houben-Weyl, Vol. VI/2a, 632-633].

A közelmúltban írtak le egy eljárást 3-acetilpiridin előállítására az EP-A 0 352 674 számú szabadalmi bejelentésben, az eljárásnál titán-dioxidot és alkáli- vagy alkáliföldfém-oxidot vagy -hidroxidot tartalmazó katalizátort alkalmaztak. Nikotinsav-metil-észtert és ecetsavat használtak, valamint olyan katalizátort, amely 98 % titán-dioxidból (anatáz formájában) és 2 % nátrium-oxidból állt. Ezzel az eljárással 54 és 60 % közötti szelektivitásról számoltak be. Melléktermékként piridin képződött, a nikotinát dekarboxilezése révén 29-41 % közötti mennyiségben.

A fenti szabadalmi leírásban különböző egyéb eljárásokat is

ismertettek, ezek azonban nem vezetnek kielégítő eredményre (v.ö. az EP-A-0 352 674 számú dokumentum).

A találmány célja az ismert 3-acetilpiridin előállítására szolgáló eljárások szelektivitásának javítása, tehát a nagy mennyiségű nemkívánatos melléktermék képződés miatti veszteségek csökkentése vagy kiküszöbölése.

A találmány szerint ezt a célt az 1. igénypontban ismertetett eljárással teljesítettük. Felismertük. hogy a (II) általános képletű piridinkarbonsav-észterek – a képletben R^1 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport – ecetsavval történő gázfázisú reakciójával (I) általános képletű acetilpiridineket állíthatunk elő, ahol az EP-A-0 352 674 számú szabadalmi leírásban ismertetett titán-dioxid tartalmú katalizátorok szelektivitását lényegesen javítani tudjuk, ha olyan nagy porozitású alumínium-oxid/szilícium-dioxid hordozót alkalmazunk, amelynek látszólagos porozitása az Archimedes eljárással meghatározva legalább 50 %.

A találmány szerinti eljárást 3-acetilpiridin előállítására előnyösen 1-6 szénatomos alkil-nikotonátból kiindulva végezzük.

Azt is felismertük, hogy ha magasabb forráspontú (II) általános képletű piridinkarbonsav-észtereket alkalmazunk, akkor könnyebbé válik a reakciótermékek elválasztása. Például a nikotinsav rövidszénláncú észtereinek a forráspontja közeli a kívánt termék forráspontjához, ami azt eredményezi, hogy ha az átalakulás 100 %-nál alacsonyabb, akkor a desztilláció során nehéz az elválasztás. Ha magasabb forráspontú (és stabilabb) észtereket alkalmazunk, akkor nagy mértékben elkerülhetjük ezt a problémát. Példaként a nikotinsav butil-, pentil- vagy hexil-észterét említjük (beleértve az izomereket is, például izobutil-, szek-butil-, izopentil- stb. -észtereket), a metil-, etil- vagy propil-észterek helyett, amelyek forráspontja

atmoszférikus nyomáson csak 3-4 K-val (etil), illetve 15-16 K-val (metil és propil) különbözik a 3-acetilpiridin forráspontjától. A butil-nikotinát és a 3-acetilpiridin forráspontja közötti eltérés pedig atmoszférikus nyomáson 32 K.

Előnyös tehát, ha kiindulási vegyületként olyan (II) általános képletű piridin-karbonsav-észtereket alkalmazunk, amelyek forráspontja atmoszférikus nyomáson több, mint 20 K-val magasabb, mint az (I) általános képletű acetilpiridin terméké.

Az előnyös reakcióhőmérséklet 350-450 °C közötti.

A reakciót előnyösen víz jelenlétében és ecetsav felesleg alkalmazásával végezzük.

A katalizátor hordozóban az alumínium-oxid/szilícium-dioxid tömegarány előnyösen 70:30 és 90:10 közötti, még előnyösebben 75:25 és 85:15 közötti.

Előnyösen a katalizátor hordozó látszólagos porozitása 60 és 70 % közötti.

A katalizátor hordozó tömörítési sűrűsége előnyösen kisebb, mint 1000 kg/m^3, különösen előnyösen 600 és 800 kg/m^3 közötti.

Előnyösen a katalizátor titán-dioxid tartalma 5-20 tömeg% a hordozó tömegére vonatkoztatva.

A katalizátort előállíthatjuk egy olyan eljárással, amely az alábbi lépéseket tartalmazza: (i) egy legalább 50 % látszólagos porozitású alumínium-oxid/szilícium-dioxid hordozót titán-tetraklorid vizes sósavval alkotott oldatával impregnáljuk, így egy első katalizátor prekurzort kapunk, (ii) a kapott első katalizátor prekurzort szárítjuk, (iii) kalcináljuk, (iv) egy alkálifém- és/vagy alkáliföldfém-hidroxid és/vagy -oxid oldattal vagy szuszpenzióval impregnáljuk, így egy második katalizátor prekurzort kapunk, (v) a kapott második katalizátor prekurzort

szárítjuk és (vi) kalcináljuk, és így megkapjuk a kívánt katalizátort.

A hordozó impregnálását nem csak titán-tetrakloriddal végezhetjük. Alkalmazhatunk akár egyéb oldható titánsót, akár titán-oxid finom eloszlású szuszpenziót. Az alkáli- vagy alkáliföldfém-hidroxidot vagy -oxidot is helyettesíthetjük megfelelő prekurzorokkal, például az említett fémek olyan sóival, amelyek melegítésre elbomlanak. Előnyösen a hordozóban az alumínium-oxid/szilícium-dioxid tömegarány 70:30 és 90:10 közötti, előnyösen 75:25 és 85:15 közötti.

A katalizátor hordozó látszólagos porozitása előnyösen 60 és 70 % közötti.

Előnyösen a katalizátor titán-dioxid tartalma 5-20 tömeg% a hordozó tömegére vonatkoztatva.

Az alábbiakban a találmány szerinti eljárást és a találmány szerinti katalizátor előállítását néhány példával illusztráljuk, ezek azonban nem korlátozó jellegűek.

1. példa

A katalizátor előállítása

A katalizátor előállításához hordozóként porózus szilícium-dioxid/alumínium-oxid gömböket alkalmazunk. Megfelelő anyagot beszerezhetünk például a Norton Chemical Process Products Corporation of Akron, Ohio cégtől, a termék az alábbi tipikus tulajdonságokkal rendelkezik:

méret és alak:	4 mm átmérőjű gömbök
fajlagos felület:	12 m^2/g
látszólagos porozitás:	65 %
tömörítési sűrűség:	710 kg/m^3

Összes pórus térfogat

(higanyos poroziméteres vizsgálattal): 0,5 ml/g

Al_2O_3: 79-81 %

SiO_2: 17-19 %

Titán-tetraklorid vizes oldatot állítunk elő (TiO_2-ben kifejezve 22 %-os, 0,21 mól, 16 g) olymódon, hogy 23 ml (40 g, 0,21 mól) $TiCl_4$-et hozzáadunk 15 ml koncentrált sósav és 60 ml ionmentes víz elegyéhez. Az oldatot néhány percig keverjük, majd lehűtjük.

250 g fentebb ismertetett szilícium-dioxid/alumínium-oxid gömböt impregnálunk forgó üveg edényben vagy fém dobban a "kezdődő nedvesség" eljárással olymódon, hogy 25-30 °C-on permetezzük a $TiCl_4$ oldatot. A katalizátor prekurzort ezután vákuumban (fürdő hőmérséklet 90-95 °C) 1 órán keresztül, majd 120 °C-on 12 órán keresztül szárítjuk, majd 400 °C-on 12 órán keresztül levegő árammal (500 ml/perc) kalcináljuk. Az analízis alapján a Ti tartalom 7 %.

A kalcinált gömböket ismét forgó dobba helyezzük, majd híg nátrium-hidroxid-oldattal permetezzük (1,5 g nátrium-hidroxidot alkalmazunk 5 %-os vizes oldat formájában).

A katalizátort 120 °C-on 12 órán keresztül szárítjuk, majd 1 órán keresztül 500 °C-on kalcináljuk.

2. példa

3-Acetilpiridin előállítása

Elektromosan fűtött csőreaktort, amelynek belső átmérője (i.d.) 12 mm, megtöltünk 15 ml (12 g) 1. példa szerint előállított katalizátorral. 12 óra alatt preciziós szivattyú alkalmazásával beadagolunk 17,9 g butil-nikotinátot, 32 g vizet és 125 g ecetsavat, és a reaktort 410 °C-on működtetjük. A reakció-

elegyből 8,9 g 3-acetilpiridint, 0,9 g piridint és 1,3 g butil--nikotinátot nyerünk ki. Ez megfelel 73 %-os 3-acetilpiridin kitermelésnek 93 %-os butil-nikotinát átalakulásnál (szelektivitás 78 %). A piridin képződés szelektivitása 11 %.

1. összehasonlító példa

3-Acetilpiridin előállítása az EP-A 352 674 számú szabadalmi bejelentésben ismertetett katalizátor alkalmazásával

12 mm belső átmérőjű elektromosan fűtött csőreaktorba 15 ml (körülbelül 15 g) EP-A-0 352 674 számú szabadalmi bejelentés 1. példája szerint előállított katalizátort töltünk. 60 óra alatt preciziós szivattyú alkalmazásával 78 g metil-nikotinátot, 149 g vizet és 523 g ecetsavat adagolunk a 410 °C-on dolgozó reaktorba. A reakcióelegyből 30,5 g 3-acetilpiridint, 8,5 g piridint és 9,0 g metil-nikotinátot nyerünk ki. Ez megfelel 45 %-os 3-acetilpiridin kitermelésnek 88 %-os metil-nikotinát átalakulásnál (szelektivitás 50%). A piridin képződés szelektivitása 19 %.

2. összehasonlító példa

3-Acetilpiridin előállítása az EP-A 352 674 számú dokumentum szerinti katalizátor alkalmazásával

12 mm belső átmérőjű elektromosan fűtött csőreaktorba 15 ml (körülbelül 15 g) EP-A-0 352 674 számú szabadalmi leírás 1. példája szerint előállított katalizátort töltünk. 63 óra alatt preciziós szivattyú alkalmazásával 104 g butil-nikotinátot, 162 g vizet és 606 g ecetsavat adagolunk a 405 °C-on működő reaktorba. A reakcióelegyből 30 g acetil-piridint, 3 g piridint és 26 g butil-nikotinátot nyerünk ki. Ez megfelel 43 %-os 3--acetil-piridin kitermelésnek 75 %-os butil-nikotinát átalakulásnál (szelektivitás 58 %). A piridin képződés szelektivitása 5 %.

3. példa

3-Acetilpiridin előállítása

23,5 mm belső átmérőjű csőreaktorba 270 ml (körülbelül 227 g) 1. példa szerinti katalizátort töltünk. A sófürdővel fűtött csőreaktorba adagoló szivattyú alkalmazásával párologtatón keresztül 30 g/óra butil-nikotinát, 54 g/óra víz és 210 g/óra ecetsav elegyét tápláljuk. A gőzök áramlását gyenge nitrogénárammal (1 l/óra) biztosítjuk. A fürdő hőmérséklete 410 °C. A reakciógőzöket vizes cirkuláló rendszerben kondenzáljuk. 35 óra teljes reakcióidő után a reakcióoldatot összegyűjtjük. Ebből az oldatból egy összesen 710 g butil-nikotinátnak megfelelő részt dolgozunk fel, ebből izoláljuk a terméket. 81 % butil-nikotinát alakult át 293 g 3-acetil-piridinné, amely 75 %-os szelektivitásnak és 61 %-os kitermelésnek felel meg. A piridin képződés szelektivitása 4 %.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű acetilpiridin előállítására egy (II) általános képletű piridinkarbonsav-észter, a képletben

R_1 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,

és ecetsav reagáltatásával gázfázisban olyan katalizátor jelenlétében, amelynek aktív anyaga titán-dioxidot és legalább egy alkáli- vagy alkáliföldfém-oxidot tartalmaz, ahol a katalizátor tartalmaz egy legalább 50 % látszólagos porozitású alumínium-oxid/szilícium-dioxid hordozót.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** az előállított (I) általános képletű acetilpiridin a 3-acetilpiridin és a (II) általános képletű piridinkarbonsav-észter egy 1-6 szénatomos alkil-nikotinát.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** a (II) általános képletű piridinkarbonsav-észter forráspontja atmoszférikus nyomáson több, mint 20 K-val magasabb, mint az (I) általános képletű acetilpiridin forráspontja.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** a reakció hőmérséklete 350 és 450 °C közötti.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** a katalizátor hordozóban az alumínium-oxid/szilícium-dioxid tömegarány 70:30 és 90:10 közötti,

előnyösen 75:25 és 85:15 közötti.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** a katalizátor hordozó látszólagos porozitása 60 és 70 % közötti.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** a katalizátor hordozó tömörítési sűrűsége 600 és 1000 kg/m^3 közötti, előnyösen 600 és 800 kg/m^3 közötti.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** a katalizátor titán-dioxid tartalma 5-20 tömeg% a hordozó tömegére vonatkoztatva.

9. Katalizátor, amelyet az alábbi eljárással lehet előállítani:

(i) egy legalább 50 % látszólagos porozitású alumínium-oxid/szilícium-dioxid hordozót titán-tetraklorid vizes sósavval alkotott oldatával impregnáljuk, így egy első katalizátor prekurzort kapunk,

(ii) a kapott első katalizátor prekurzort szárítjuk,

(iii) kalcináljuk,

(iv) egy alkálifém- és/vagy alkáliföldfém-hidroxid és/vagy -oxid oldattal vagy szuszpenzióval impregnáljuk, így egy második katalizátor prekurzort kapunk,

(v) a kapott második katalizátor prekurzort szárítjuk és

(vi) kalcináljuk.

10. A 9. igénypont szerinti katalizátor, ahol a hordozóban az alumínium-oxid/szilícium-dioxid tömegarány 70:30 és 90:10 közötti, előnyösen 75:25 és 85:15 közötti.

11. A 9. vagy 10. igénypont szerinti katalizátor, ahol a katalizátor hordozó látszólagos porozitása 60 és 70 % közötti.

12. A 9-11. igénypontok bármelyike szerinti katalizátor, ahol a titán-dioxid tartalom 5-20 tömeg% a hordozó tömegére vonatkoztatva.

13. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, **azzal j e l l e m e z v e, hogy** katalizátorként a 9-12. igénypontok bármelyike szerinti katalizátort alkalmazzuk.

2003. 10. 24.

Tisztelettel:
a meghatalmazott:

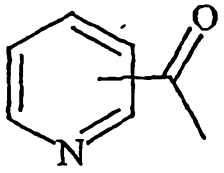
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Baranyi Éva
szabadalmi ügyvivő

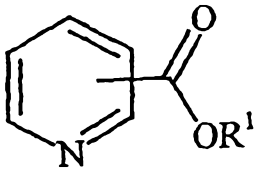
P0303277

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

A2



(I)



(II)

2003. 10. 27.