



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00816179.8

[43] 公开日 2003 年 2 月 26 日

[11] 公开号 CN 1399629A

[22] 申请日 2000.10.20 [21] 申请号 00816179.8

[30] 优先权

[32] 1999.11.26 [33] AT [31] A2004/1999

[86] 国际申请 PCT/EP00/10319 2000.10.20

[87] 国际公布 WO01/38307 德 2001.5.31

[85] 进入国家阶段日期 2002.5.24

[71] 申请人 DSM 精细化学奥地利 NFG 两合公司

地址 奥地利林茨

[72] 发明人 K·吉赛尔布莱奇特 R·赫曼赛德

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 唐伟杰

权利要求书 1 页 说明书 6 页

[54] 发明名称 羟甲基吡啶的制备

[57] 摘要

本发明涉及通过在作为溶剂的醇中臭氧化并在氢化催化剂的存在下对由此产生的含过氧化物的溶液进行氢化从相应的乙烯基吡啶制备羟基甲基吡啶的方法。通过加入碱将溶液的 pH 调节为 10 - 14 并蒸馏除去醇,通过用有机溶剂萃取和借助随后的蒸馏纯化分离出高纯度的所需羟基甲基吡啶。

权 利 要 求 书

1. 一种制备羟甲基吡啶的方法，它包括：
 - a) 使相应的乙烯基吡啶在醇溶剂中臭氧解并在氢化催化剂的存在下氢化所得到的过氧化溶液，
 - b) 加入碱调节氢化溶液的 pH 到 10 到 14 并蒸除醇，然后
 - c) 用有机溶剂萃取分离高纯度的所需羟甲基吡啶并接着蒸馏纯化。
2. 按照权利要求 1 的方法，其中可以制备 2-，3-或 4-羟甲基吡啶、6-甲基-2-羟基-甲基吡啶或 2,6-二(羟甲基)吡啶。
3. 按照权利要求 1 的方法，其中使用的醇是脂肪族的 C₁-C₄-醇。
4. 按照权利要求 1 的方法，其中氢化是在 1 到 3 巴下进行的。
5. 按照权利要求 1 的方法，其中在氢化后分离出催化剂，经过蒸除醇-水混合物来浓缩反应溶液并且通过加入碱将 pH 设定在 10 到 14。
6. 按照权利要求 1 的方法，其中在氢化后分离出催化剂，将反应溶液加入到碱性初始原料中并同时蒸除水和醇。
7. 按照权利要求 1 的方法，其中步骤 c) 中通过蒸除醇和加入碱得到的强碱底部产物的水含量设定为 30 到 70%，然后在 15 到 50℃ 下，用反应条件下为惰性的有机溶剂从底部产物中萃取所得到的羟甲基吡啶。
8. 按照权利要求 1 的方法，其中步骤 c) 中萃取所用的有机溶剂是乙醚。
9. 按照权利要求 1 的方法，其中萃取所得的有机相的蒸馏纯化是在 10 到 200 毫巴下进行的。

说明书

羟甲基吡啶的制备

羟甲基吡啶是有价值的中间体，发现其可以用于例如合成药物和农药如甲氟喹盐酸盐或 pineprofen.

文献中已经描述了制备羟甲基吡啶高度不同的方法的多种变化。

《化学文摘》第 127 卷; 293140, 第 106 卷; 18373 或第 103 卷; 215195 公开了用催化还原相应的 2-氰基-吡啶制备 2-或 4-羟基吡啶，收率大约为 81 到 87%。

该方法的缺点是需要高压并且尤其是起始原料的价格昂贵。

还有一种可能性是按照 Chem. Abstr. (化学文摘) 第 103 卷: 215198 在 180 到 230℃ 使用 H₂ 在 Ba-促进的亚铬酸铜(Gu Chromite) 催化剂上催化还原吡啶醛类或者按照 Chem. Abstr. (化学文摘) 第 93 卷: 71487 用 NaBH₄ 还原，并且后者提到了醛类向还原方向的反应性是以下列顺序降低的: 2, 6-吡啶羧醛、6-甲基-2-吡啶羧醛、4-吡啶羧醛、2-吡啶羧醛和 3-吡啶羧醛。

这些催化氢化的缺点是因在各种情况中所用催化剂的失活，而使得大部分的醛没有被转化，从而终产物被大量醛所污染。

还有一个缺点是吡啶醛的利用率差。

其他已知的变化例是吡啶甲酸酯的电化学还原（例如 EP-A1-0 189 678）或用三氟乙酸酐的 α -甲基吡啶的 N-氧化物的氧化（例如 Chem. Abstr. (化学文摘) 第 122 卷: 239462）。

本发明的目的是提供制备羟甲基吡啶的方法，它是从易于获得的起始化合物开始并能够确保高纯度的所需终产物，同时使去除干扰性副产物更简单。

所以本发明提供了制备羟甲基吡啶的方法，它包括:

a) 使相应的乙烯基吡啶在醇溶剂中臭氧解并在氢化催化剂的存在下氢化所得到的过氧化溶液,

b) 加入碱调节氢化溶液的 pH 到 10 到 14 并蒸除醇, 然后

c) 用有机溶剂萃取分离高纯度的所需羟甲基吡啶并接着蒸馏纯化。

本发明的方法提供了高纯度的羟基-甲基吡啶(HMPs)。该方法尤其适合于制备多种羟甲基吡啶如 2-, 3-或 4-羟甲基吡啶、6-甲基-2-羟基-甲基吡啶、2,6-二(羟甲基)吡啶等。按照本发明, 优选制备 2-, 3-或 4-羟甲基吡啶, 并且更优选制备 2-羟甲基吡啶。

相应的乙烯基吡啶如 2-, 3-或 4-乙烯基吡啶、6-甲基-2-乙烯基吡啶和 2,6-二乙烯基吡啶作为起始化合物, 在第一步中通过臭氧解接着催化氢化将其转化。

臭氧解是在-80℃到+20℃、优选-30℃到+10℃并且更优选-25℃到+5℃下进行。

因为臭氧解是在指定工艺条件下臭氧的理论消耗下进行的, 所以将相应的乙烯基吡啶与最大当量的臭氧反应。

在各种情况下, 所用的乙烯基吡啶的化学计量用量都被消耗。在臭氧解结束后, 在氢化前不需要从反应混合物中排除多余的或没有转化的臭氧。

与臭氧反应发生在脂肪族 C₁-C₄-醇如甲醇、乙醇、丁醇或丙醇中。优选的溶剂是甲醇和乙醇, 甲醇是更优选的。

臭氧化后臭氧解产物的催化氢化优选发生在高度稀释的溶液中, 下列所述测定确保了整个氢化过程中过氧化物含量最大值设定并保持为 0.1mol/l, 优选为 0.05mol/l 并特别为 0.02mol/l。为此, 向氢化反应器中装入催化剂在臭氧化解过程中所用醇类溶剂中的悬浮液并用可调量器不断添加臭氧化中所得到的溶液。当在开始和氢化过程中加入臭氧化的溶液时, 必须小心的是, 由于过氧化臭氧解产物的加入量, 上述指定的氢化反应器中过氧化物的含量不要过量。

由于连续添加所引起的实际氢化过程中反应媒介中过氧化臭氧解溶液的浓度较低, 保证了快速还原。用这种方式防止了催化剂的中毒和与其有关的活性丧失。总得来看, 不断添加又使得大量臭氧解产物以相对小体积的方式被还原, 这样就使得相应的 HMP 浓度较高并节省了时间,

也节省了蒸馏除去溶剂的费用。

可用于氢化的催化剂为适当的贵金属催化剂，其是以带支持物的粉状催化剂形式或没有支持物的形式使用的。钯或铂催化剂是优选使用的。粉状催化剂的适当支持物的例子有碳、铝、硅胶或硅藻土。尽管收率与所用催化剂的量无关，为了达到足够的氢化率，建议使用初始原料的所述催化剂，其中贵金属的量从 0.1 到 20%（重量），优选 1 到 15%（重量）并更优选 5 到 10%（重量），以每小时加入的臭氧化的乙烯基吡啶的总量为准。

还原结束后，将催化剂从反应混合物中分离出来。

在本发明的方法中，还原臭氧解的产物时要消耗等当量的氢。可用于氢化的氢量从 1 摩尔当量到多摩尔过量的范围。优选使用 1.3 到 2.5 摩尔当量的氢，更优选使用 1.8 到 2.2 摩尔当量。

氢化反应有利地发生在实际大气压条件下。实际的大气压条件被理解为 1 到大约 3 巴的平均压力，这是在工业实施中防止空气进入氢化反应器中所常用的。用这种方式使得臭氧解产物的还原在工业上实施非常简单。但是，也可能在高达 20 巴的压力下进行氢化，由此增加氢化率。还原是放热的并且在优选实施方案中是在 20 到 60℃、尤其在 35 到 50℃ 的范围进行。

将反应溶液氢化后，从催化剂中分离并且最好将其浓缩，例如使用旋转蒸发器，并蒸出用作溶剂的醇成为醇-水混合物。乙烯基吡啶转化为相应 HMP 过程中所形成的副产物甲醛也基本上从该反应溶液中除去。为了循环使用这些醇，例如用酸性离子交换剂将甲醛转化为甲醛二烷基缩醛，将其从醇中蒸馏分离，然后燃烧。

浓缩之后，将剩余的反应溶液与适当的碱例如 NaOH、KOH、CaOH 等混合，并优选与氨水（优选 25% 强度）中的 NaOH 混合，从而将 pH 值设定为 10 到 14、优选 11 到 13。在这一放热步骤的过程中，将伴随生成的吡啶甲酸烷基酯水解并且将剩余的甲醛转化为乌洛托品。

但是，浓缩后剩余的反应溶液也能够只与一种适当的碱如 NaOH、KOH、CaOH 等，优选不含氨水的 20 到 50% 强度的 NaOH 混合，再次直到达到 10

到 14、优选 11 到 13 的 pH 值，并加热到 60 到 110℃，优选 75 到 85℃。在这种情况下，将伴随产生的吡啶甲酸烷基酯再次水解并且将剩余的甲醛转化为甲酸盐和甲醇。

在优选的实施方案中，使用旋转蒸发器可以将氢化溶液吸入到碱性初始原料中，如 NaOH、KOH 或 CaOH 初始原料，优选吸入到 20 到 50% 强度的 NaOH 初始原料中，并且同时蒸出醇和水，这样再次使吡啶甲酸酯水解和剩余的甲醛转化为甲酸盐和甲醇，但是在蒸馏物中几乎检测不到任何甲醛。这里的 pH 值也是 10 到 14。

在这三种情况中，在强碱性底部产物中达到 30 到 70%、优选 40 到 60% 和更优选 45 到 55% 的水含量后，在 15 到 50℃、优选 20 到 45℃ 下用有机溶剂进行萃取。适当的溶剂包括在反应条件下为惰性的常用萃取剂如甲苯、醚等。优选使用醚类，更优选甲基正丁基醚 (MTBE)。

为了确保萃取完全，根据所用的溶剂和 HMPs 在该溶剂中的溶解度可能需要萃取多次。然后将所收集的有机相浓缩并且在 10 到 200 毫巴、优选 30 到 100 毫巴、更优选 40 到 60 毫巴和在最大所需的液相温度下蒸馏残余物。

在蒸馏过程中，优选分离大约 5% 作第一切取馏分并且大约 5% 作底部产物。

本发明综合加工的优点尤其是在优选的实施方案中没有必须燃烧的甲醛并且在任何不完全的氢化时，由过量存在的甲醛通过交叉的坎尼扎罗反应将臭氧解所形成的相应的吡啶醛在较大程度上（70% 以上）转化为相应的羟甲基吡啶。

另外的优点是臭氧解-还原机理所产生的副产物如吡啶-羧酸、吡啶-羧酸酯、吡啶醛和甲醛能够很容易地除去，并且得到的终产物收率高达 80%，并且纯度在 99.5%（重量）以上。

实施例 1: 2-羟甲基吡啶的制备

在 -15℃ 使用 50g/m³h 浓度的臭氧臭氧化 0.5mol 的 2-乙烯基吡啶的甲醇溶液，并且经过进料容器将这种方法得到的溶液添加到氢化反应器中，该反应器中开始已经装有 5%Pd/C 催化剂的甲醇悬浮液，并以过氧化

物含量不超过 0.02mol/l 的速率注入氢气。剧烈搅拌下继续氢化，并且添加氢气直到过氧化物的检测为阴性，并将温度保持在 45℃。氢化结束后，分离出催化剂。

步骤 b)

用这种方法得到的氢化溶液被连续吸入 pH 在 12 以上的 40% 氢氧化钠的初始原料中，并同时在 80℃ 和轻微减压下蒸出甲醇/水。在这种 3.5 小时的过程中，吡啶甲酸甲酯水解并且甲醛转化成了甲酸钠和甲醇。在蒸馏物中用脘滴定法几乎检测不到甲醛（小于 50mg/l 的甲醇）。

步骤 c)

一旦强碱底部产物达到 50% 以上的水含量，就在室温用 MTBE 进行萃取，并且将 40g 的 2-羟甲基吡啶溶于 1 升 MTBE 中。为了确保萃取完全，需要萃取 10 次。所用的每 kg 的 2-乙烯基吡啶可以从萃取物（大约 65% 水含量）中可以分离出大约 1.7kg 底部产物。

将所收集的有机相在 60℃ 和轻微减压下在旋转蒸发器上浓缩，并将残余物在所需的液相最高温度 140℃ 和 50 毫巴下蒸馏。在蒸馏过程中，分离出大约 5% 作第一切取馏分，其中含有乙基吡啶、水等，并且 5% 作底部产物。

无色的主要馏分的纯度为 >99% 并且甲醛含量 <100ppm。

以所用的 2-乙烯基吡啶为准，2-羟甲基吡啶的收率为 67%。

实施例 2:

重复实施例 1 的臭氧解和氢化反应。

步骤 b)

用这种方法得到的氢化溶液被连续吸入旋转蒸发器中并且将甲醇/水/甲醛同时在 80℃ 和轻微减压下蒸出。在此 3.5 小时的过程中，蒸出 90% 的甲醛。

然后加入过量的 40% 氢氧化钠将吡啶甲酸甲酯水解，并且在 80℃ 2 小时内将剩余的甲醛转化成甲酸钠和甲醇。

步骤 c)

一旦强碱底部产物达到 50% 以上的水含量，就在室温用 MTBE 进行萃

取，并且将 40g 的 2-羟甲基吡啶溶于 1 升 MTBE 中。为了确保萃取完全，要萃取 10 次。

将所收集的有机相在 60℃ 和轻微减压下在旋转蒸发器上浓缩，并将残余物在所需的液相最高温度 150℃ 和 50 毫巴下蒸馏。在蒸馏过程中，分离出大约 5% 作第一切取馏分，其中含有乙基吡啶、水等，并且 5% 作底部产物。

无色的主要馏分的纯度为 >99% 并且甲醛含量 <100ppm。

以所用的 2-乙烯基吡啶为准，2-羟甲基吡啶的收率为 76%。