



C (45) *Patent Office*  
*Publications Office* ID 11 2018

(51) Kv.lk./Int.Cl.<sup>4</sup> C 07 D 213/73

**SUOMI-FINLAND**

(FI)

**Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patentihakemus - Patentansökning	830640
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	25.02.83
(23) Alkuperäisyys - Giltighetsdag	25.02.83
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	01.10.83
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	29.07.88
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	31.03.82
Sveitsi-Schweiz(CH) 1979/82-0 Toteennäytetty-Styrkt	

(71) Lonza AG, Gampel/Wallis, Sveitsi-Schweiz(CH)

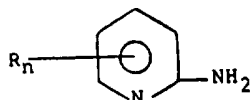
(72) Daniel Quarroz, Visp (Kanton Wallis), Sveitsi-Schweiz(CH)

(74) Oy Kolster Ab

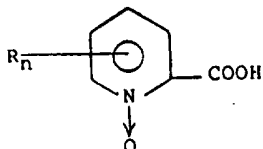
(54) Menetelmä 2-aminopyridiinien valmistamiseksi 2-pyridiinikarboksyylihappo-N-oksidaista - Förfarande för framställning av 2-aminopyridiner av 2-pyridinkarboxylsyra-N-oxider

(57) Tiivistelmä

Keksinnön kohteena on menetelmä 2-aminopyridiinien valmistamiseksi, joiden kaava on



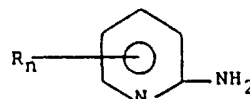
jossa R on vety, karboksyyli, alkyyli tai aryyli, ja n on 1-4. Keksinnön mukaisesti kaavan (I) mukaisia yhdisteitä valmistetaan saattamalla 2-pyridiinikarboksyylihappo-N-oksidi, jonka kaava on



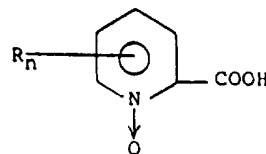
jossa R ja n merkitsevät samaa kuin edellä, reagoimaan alemman alifaattisen karboksyylihappoanhydridin ja tertiäärisen amiinin kanssa karboksyylihaponitriilin läsnä ollessa ja hydrolysoimalla saatu reaktiotuote.

(57) Sammandrag

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av 2-aminopyridiner med formeln



vari R är väte, karboxyl, alkyl eller aryl, och n är 1-4. Enligt uppfinningen framställs föreningar med formeln (I) genom omsättning av en 2-pyridinkarboxylsyra-N-oxid med formeln



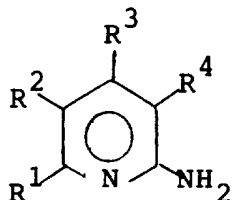
vari R och n har ovan nämnda betydelser, med en lägre alifatisk karboxylsyraanhydrid och en tertiär amin i närvaro av en karboxylsyranitril och genom hydrolys av den erhållna reaktionsprodukten.

Menetelmä 2-aminopyridiiniin valmistamiseksi 2-pyridiini-  
karboksyylihapo-N-oksidoista

Keksinnön kohteena on menetelmä 2-aminopyridiini-  
5 en, erityisesti 2-aminopyridiini-  
karboksyylihapon valmistamiseksi.

On tunnettua valmistaa 2-aminopyridiinejä saatta-  
malla pyridiinejä reagoimaan natriumamidin kanssa korote-  
tussa lämpötilassa. Tämä synteesi tunnetaan "Tschitschiba-  
10 bin-reaktiona" (Ullmann Enzykl. der techn. Chemie, 4. painos,  
nide 19, sivu 602). Natriumamidin kanssa työskentely on epämiellyttävää,  
koska kysymyksessä on ihoa ja limakalvoa ärsyttävä aine.  
Edelleen on tunnettua (Beilstein, nide 22, s. 542), että 2-kloorinikotiinihappo  
15 voidaan reaktiolla  $\text{NH}_3$ :n kanssa  $170^\circ\text{C}$ :ssa muuttaa 2-aminonikotiinihappoksi.  
Saanto on n. 50 %. Tämän keksinnön tavoitteena on valmistaa  
2-aminopyridiini-  
karboksyylihappoa ja 2-aminopyridiinejä yksinkertaisen menetelmän mukaisesti.

Keksinnön mukaisesti tämä saavutetaan menetelmällä,  
20 jolla valmistetaan 2-aminopyridiinejä, joilla on yleinen kaava

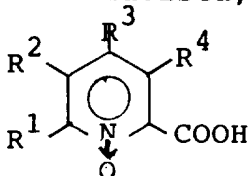


25

jossa

- a)  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  ja  $\text{R}^4$  ovat vetyatomeja tai  
b) yksi radikaaleista  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  ja  $\text{R}^4$  on karboksyyli-  
syyliiryhmä ja muut ovat vetyatomeja tai  
30 c) yksi radikaaleista  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  ja  $\text{R}^4$  on metyyli  
ja muut ovat vetyatomeja tai  
d)  $\text{R}^1$  ja  $\text{R}^2$  yhdessä muodostavat 1,3-butadien-1,4-  
diyyliiryhmän ja  $\text{R}^2$  ja  $\text{R}^3$  ovat vetyatomeja, 2-pyridiini-  
karboksyylihapo-N-oksidoista, joilla on yleinen kaava

35



jossa  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  ja  $R^4$  ovat edellä määritellyt siten, että 2-pyridiinikarboksyylihappo-N-oksidi saatetaan reagoimaan alemman alifaattisen karboksyylihappoanhydridin ja terti-  
aarisen amiinin kanssa karboksyylihapponitriilin läsnä  
5 ollessa ja sen jälkeen muodostunut 2-asetaminopyridiini  
hydrolysoidaan.

Alempina alifaattisina anhydrideinä käytetään eriy-  
teisesti etikkahapon anhydridiä, propionihapon anhydridiä  
ja pivaliinihapon anhydridiä, edullisesti etikkahapon an-  
10 hydridiä.

Karboksyylihappoanhydridiä käytetään pyridiinikar-  
boksyylihappo-N-oksidiin nähden 1-10-kertainen mooliyli-  
määrä ja se voi toimia myös liuottimena.

Karboksyylihapponitriileinä voidaan käyttää sekä  
15 alifaattisia nitriilejä, joissa edullisesti on 1-8 C-ato-  
mia ja jotka voivat olla tyydyttyneitä tai tyydyttymättö-  
miä, että myös aromaattisia nitriilejä. Voidaan käyttää  
esimerkiksi asetonitriiliä, akryylinitriiliä, kapryylinit-  
riiliä, glutaarinitriiliä, metyyliglutaarinitriiliä, bent-  
20 sonitriiliä. Edullisesti käytetään kuitenkin asetonitrii-  
liä.

Anhydridiä käytetään edullisesti 15-80-kertainen  
moolimäärä N-oksidiin verrattuna.

Katalyyttinä voidaan trietyyliamiinin ohella käyt-  
25 tää myös muita alifaattisia tai alifaattis/aromaattisia  
tertiäarisia amiineja, esimerkiksi tributyyliamiinia,  
2,6-lutidiinia tai pyridiiniä. Edullisesti käytetään tri-  
etyyliamiinia ja sitä käytetään tertiäarisen amiinin suh-  
teessa pyridiinikarboksyylihappo-N-oksidiin väliltä  
30 1:1 - 20:1, edullisesti 5:1 - 2:1.

Tämän menetelmän mukaisesti saadaan yllättäen 2-  
aminopyridiiniyhdisteitä suurin saannoin, jolloin reaktio  
tapahtuu jo suhteellisen matalissa lämpötiloissa suurel-  
la nopeudella.

Lähtöaineina tulevat 2-pyridiinikarboksyylihappo-N-oksidin ohella kysymykseen myös vastaavat pyridiinikarboksyylihappo-N-oksidit, kuten

- 5 - pyridiinidikarboksyylihappo-(2,3)-N-okside (kinoliinihappo)
- pyridiinidikarboksyylihappo-(2,4)-N-okside (lutidiinihappo)
- pyridiinidikarboksyylihappo-(2,5)-N-okside (isokinkomeronihappo)
- 10 - pyridiinidikarboksyylihappo-(2,6-)-N-okside (dipikoliinihappo).

Reaktio saatetaan tapahtumaan lämpötilassa väliltä 0 - 90°C, edullisesti 20 - 80°C:ssa.

#### Esimerkki 1

- 15 2-amino-5-pyridiinikarboksyylihapon valmistus isokinkomeronihappo-N-oksidista (IVSO).

13 g etikkahapon anhydridiä (0,15 moolia), 30 g trietyyliamiinia (0,3 moolia) ja 100 g CH<sub>3</sub>CN (2,43 moolia) pantiin keittopulloon ja lisättiin annoksittain 18,3 g  
 20 ICSO (0,1 moolia) 40°C:ssa, niin että CO<sub>2</sub> kehittyi vilkkaasti. Kun lisääminen oli loppuun suoritettu, annettiin jälkireagoida vielä n. 1 tunti 40°C:ssa, kunnes CO<sub>2</sub>:ta ei enää kehittynyt. Syntynyt ruskeanmusta liuos haihdutettiin kiertohaihduttimella (30 torria, 60°C) ja paksujuoksuinen  
 25 jäännös hydrolysoitiin lisäämällä 10 %:ista KOH (loppu-pH n. 12) 80°C:ssa, 2 tuntia.

Trietyyliamiinin poistamiseksi juokseva reaktioseos tislattiin ja tehtiin sen jälkeen happameksi väkevällä HCl:llä (pH 5,6). Tällöin saostunut sakka imusuodatettiin,  
 30 pestiin H<sub>2</sub>O:lla ja kuivattiin 45°C:ssa, 20 torrissa. Saanto: 6,8 g (titrimetrisesti määritetty pitoisuus 99,5 %), mikä vastaa 49 % 2-amino-5-pyridiinikarboksyylihapon teoreettisesta saannosta. 6-aminonikotiinihapon (kiteytetty H<sub>2</sub>O:sta) sulamispiste: 312-320°C (hajoaminen). Emäliuos  
 35 tehtiin happameksi pH 1,5:een. Saostui vielä 1,1 g 6-hydroksinikotiinihappoa (pitoisuus 95 %). Saanto oli 8 % laskettuna ICSO:sta.

Esi- merkki	Lähtö- aine 1 mooli	Anhydridi moolia	Amiini moolia	Nitriili	Lämpöti- la <sub>OC</sub>	Saanto %	Sulamis- piste <sub>OC</sub>
2	ICSO	1,5 etikkahappo- anhydridi	3 Et <sub>3</sub> N	20 CH <sub>3</sub> CN	0-5	45,5 ANS	
3	ICSO	1,5 "	3 Et <sub>3</sub> N	73 CH <sub>3</sub> CN	40	56,5 ANS	
4	ICSO	5,0 "	3 Et <sub>3</sub> N	24 CH <sub>3</sub> CN	40	45,0 ANS	
5	ICSO	1,5 "	7 Et <sub>3</sub> N	24 CH <sub>3</sub> CN	40	56 ANS	
6	ICSO	1,5 "	3 Et <sub>3</sub> N	24 CH <sub>3</sub> CN	60-65	53 ANS	
7	ICSO	1,5 "	3 Et <sub>3</sub> N	24 CH <sub>3</sub> CN	75-80	48,5 ANS	
8	ICSO	1,5 "	3 Et <sub>3</sub> N	24 CaPCN	40	14 ANS	
9	ICSO	1,5 "	3 Et <sub>3</sub> N	20 MGN	40	32 ANS	
10	ICSO	1,5 "	3 Et <sub>3</sub> N	38 CH <sub>2</sub> =CHCN	40	44 ANS	
11	ICSO	1,5 "	3 Et <sub>3</sub> N	23 bentso- nitriili	40	24,5 ANS	
12	ICSO	1,5 "	3 Bu <sub>3</sub> N	24 CH <sub>3</sub> CN	40	45 ANS	
13	ICSO	1,5 "	3 2,6-luti- diini	24 CH <sub>3</sub> CN	40	33 ANS	
14	ICSO	2 pivaliinihappo- anhydridi	3 Et <sub>3</sub> N	24 CH <sub>3</sub> CN	40	39 ANS	
15	PCO	1,5 etikkahappo- anhydridi	3 Et <sub>3</sub> N	24 CH <sub>3</sub> CN	40-45	29 2-amino- pyridiini	57-58 (petro- lieetteristä)
16	MPOO	1,5 "	3 Et <sub>3</sub> N	24 CH <sub>3</sub> CN	40-45	18 2-amino- 6-metyyli- pyridiini(1)	39-40
17	CSO	1,5 "	3 Et <sub>3</sub> N	24 CH <sub>3</sub> CN	40-45	24 APS-3 (2)	310 (haj.) (jatkuu...)

(jatkuu)

Esi-merkki	Lähtö-aine 1 mooli	Anhydridi moolia	Amiini moolia	Nitriili	Lämpötila t <sub>OC</sub>	Saanto %	Sulamispiste t <sub>OC</sub>
18	LSO	1,5 etikkahappo-anhydridi	3 Et <sub>3</sub> N	24 CH <sub>3</sub> CN	40-45	50 APS-4 (2)	>300 (haj.)
19	CCSO	1,5 "	3 Et <sub>3</sub> N	24 CH <sub>3</sub> CN	40-45	34 AC (1)	129-130

ICSO - isokinkmeronihappo-N-oksidi Et<sub>3</sub>N = trietyyliamiini ANS = 2-amino-5-pyridiini-

nikarboksyyliahappo

PCO - pikoliinihappo-N-oksidi Bu<sub>3</sub>N = tributyyliamiini APS-3 = 2-amino-3-pyridiini-

nikarboksyyliahappo

MPOO - 6-metyylipikoliinihappo-N-oksidi CaPCN = kaprylinitriili APS-4 = 2-amino-4-pyridiini-

oksidi

nikarboksyyliahappo

CSO - kinoliinihappo-N-oksidi MGN = metyyli-glutaarinitriili AC = 2-aminokiniini

5

riili

LSO - lutidiinihappo-N-oksidi

DPSO - dipikoliinihappo-N-oksidi

CCSO - 2-kinoliini-karboksyyliahappo-N-oksidi

eli kinaldiinihappo-N-oksidi

76565

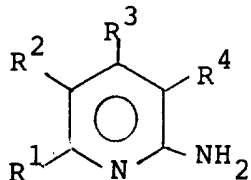
Edellä esitetyssä taulukossa tarkoittaa (1), että lopputuote saatiin uuttamalla emäksisessä ympäristössä. Sivutuotteena aminopyridiiniyhdisteiden synteesissä syntyy osaksi huomattavia määriä vastaavaa hydroksituotetta. Siten esimerkissä 15 muodostuu 40 % 2-hydroksipyridiiniä, esimerkissä 17 22 % 2-hydroksi-3-pyridiinikarboksyylihappoa jne.

Amino- ja hydroksipyridiiniyhdisteiden saantojen summa on suuruusluokkaa 60 - 75 %.

## Patenttivaatimukset

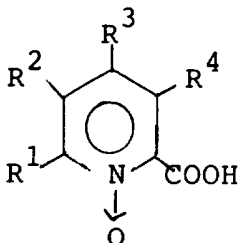
1. Menetelmä 2-aminopyridiinien valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava:

5



10 2-pyridiinikarboksylihappo-N-oksidaista, joilla on yleinen kaava:

15



joissa kaavoissa

- a)  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  ja  $R^4$  ovat vetyatomeja tai  
 b) yksi radikaaleista  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  ja  $R^4$  on karboksyyli-  
 20 syyli-ryhmä ja muut ovat vetyatomeja,  
 c) yksi radikaaleista  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  ja  $R^4$  on metyyli  
 ja muut ovat vetyatomeja tai  
 d)  $R^1$  ja  $R^2$  yhdessä muodostavat 1,3-butadien-1,4-  
 diyyliryhmän ja  $R^3$  ja  $R^4$  ovat vetyatomeja, t u n n e t -  
 25 t u siitä, että 2-pyridiinikarboksylihappo-N-oksidi saa-  
 tetaan reagoimaan alemman alifaattisen karboksyylihappo-  
 anhydridin ja tertiaarisen amiinin kanssa karboksyyli-  
 happonitriilin läsnä ollessa ja reaktiotuote hydrolysoi-  
 daan.

30 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että karboksyylihappoanhydridinä käytetään etikkahappoanhydridiä.

35 3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että tertiaarisena amiinina käytetään trietyyliamiinia.

4. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että karboksyylihapponitriilinä käytetään alifaattista karboksyylihapponitriiliä, jossa on 1 - 8 C-atomia karboksyylihappotähteessä, tai  
5 aromaattista karboksyylihapponitriiliä.

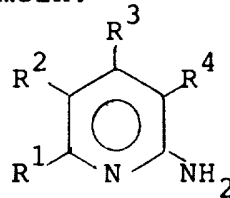
5. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että moolia kohti N-oksidiä käytetään 1 - 5 moolia anhydridiä, 3 - 7 moolia tertiaarista amiinia ja 15 - 80 moolia nitriiliä.

10 6. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio saatetaan tapahtumaan lämpötilassa 0 - 90°C, edullisesti 20 - 80°C:ssa.

## Patentkrav

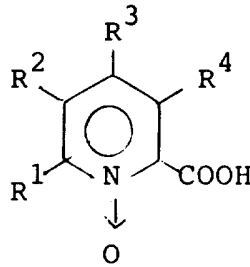
1. Förfarande för framställning av 2-aminopyridiner med den allmänna formeln:

5



10 av 2-pyridinkarboxylsyra-N-oxider med den allmänna formeln:

15



i vilka formler

- a)  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  och  $R^4$  är väteatomer eller  
 b) en av radikalerna  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  och  $R^4$  är en karboxylgrupp och de övriga är väteatomer eller  
 20 c) en av radikalerna  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  och  $R^4$  är metyl och de övriga är väteatomer eller  
 d)  $R^1$  och  $R^2$  tillsammans bildar en 1,3-butadien-1,4-diylgrupp och  $R^3$  och  $R^4$  är väteatomer, k ä n n e - t e c k n a t därav, att en 2-pyridinkarboxylsyra-N-oxid  
 25 omsätts med en lägre alifatisk karboxylsyraanhydrid och en tertiär amin i närvaro av en karboxylsyranitril och reaktionsprodukten hydrolyseras.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att som karboxylsyraanhydrid används ättiksyraanhydrid.  
 30

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att som tertiär amin används trietylamin.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 3 ,  
 35 k ä n n e t e c k n a t därav, att som karboxylsyranitril

används en alifatisk karboxylsyranitril med 1 - 8 C-atomer i karboxylsyraresten eller en aromatisk karboxylsyranitril.

5 5. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att per en mol N-oxid används 1 - 5 mol anhydrid, 3 - 7 mol tertiär amin och 15 - 80 mol nitril.

6. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen genomförs vid en temperatur av 0 - 90°C, företrädesvis vid 20 - 80°C.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

-