

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D213/89

C07B 41/00



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99807130.7

[45] 授权公告日 2004 年 7 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 1157377C

[22] 申请日 1999.7.21 [21] 申请号 99807130.7

[30] 优先权

[32] 1998. 7. 30 [33] DE [31] 19834336.1

[86] 国际申请 PCT/EP1999/005184 1999.7.21

[87] 国际公布 WO2000/006548 德 2000.2.10

[85] 进入国家阶段日期 2000.12.7

[71] 专利权人 吕特格尔斯有机物有限公司

地址 德国曼海姆

[72] 发明人 V·巴斯 B·比登-巴赫

K·赫麦斯 S·森德巴赫

D·温泽尔

审查员 费碧华

[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

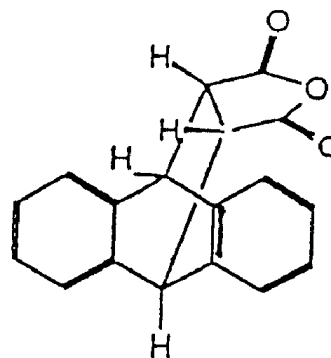
代理人 黄泽雄

权利要求书 1 页 说明书 6 页

[54] 发明名称 制备 N-氧化 2-卤代吡啶的改进方法

[57] 摘要

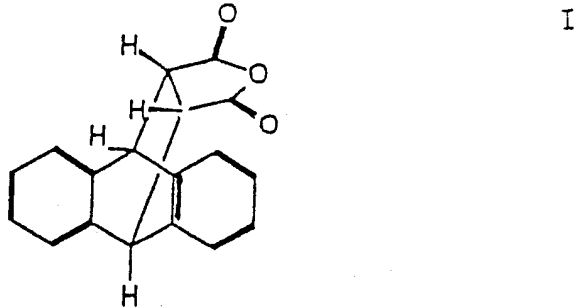
本发明涉及一种在含水溶液中在酸酐作催化剂存在下通过 2-卤代吡啶与过氧化氢反应来制备 N-氧化 2-卤代吡啶的方法, 根据本发明, 其中式 I 的酸酐用作催化剂, 因此芳环可被烷基或卤素取代, 或可与另一芳环稠合。



I

ISSN 1008-4274

1. 一种制备 N-氧化 2- 卤代吡啶的方法，它在酸酐催化剂存在下，在 50-100℃ 下，通过 2- 卤代吡啶与 50-70% w/w 浓度的过氧化氢水溶液反应来实现，其特征在于，使用式 I 的酸酐作为催化剂，



其中，芳环可被烷基或卤素取代，或可与另一芳环稠合，其中，相对于 2- 卤代吡啶

a) 酸酐的用量为 1-25% w/w，且

b) 过氧化氢的用量为至少 0.5 当量。

2. 根据权利要求 1 的方法，其特征在于，在反应时另外使用一种惰性溶剂。

3. 根据权利要求 1-2 的方法，其特征在于，用水萃取的方法从反应溶液中分离出生成的 N-氧化 2- 卤代吡啶，而非含水相于下一批反应再作为原料使用。

4. 根据权利要求 1 的方法，其特征在于，在加入过氧化氢以前，将至多 20% w/w 的水加到卤代吡啶和催化剂的反应混合物中。

5. 根据权利要求 1 的方法，其特征在于， H_2O_2 的用量相对于 2- 卤代吡啶为至多 1 当量。

6. 根据权利要求 1 的方法，其特征在于，2- 氯代吡啶用作 2- 卤代吡啶。

制备 N-氧化 2-卤代吡啶的改进方法

本发明的主题是一种制备 N-氧化 2-卤代吡啶的改进方法。

N-氧化 2-卤代吡啶，特别是 N-氧化 2-氯吡啶例如在制备 2-巯基吡啶氧化物，特别是 2-巯基吡啶氧化物锌盐中是重要的中间产物，它们作为杀菌剂和杀霉剂是有效的。

由于卤素的吸电子性质，所以 2-卤代吡啶比其他的吡啶衍生物更难氧化。所以，首先公开了用过氧酸进行氧化，但是反应很不完全，未反应的原料必需多次循环。此外，这样的过氧酸是比较贵的和不稳定的（US2951844）。

由 US4504667 还可知道，当乙酸和 H_2O_2 在催化剂的存在下就地生成过乙酸时，可通过乙酸与 2-卤代吡啶反应，得到更高产率的 N-氧化 2-卤代吡啶。在这里使用马来酸、马来酸酐或邻苯二甲酸酐作为催化剂，其用量为 0.1 - 0.8 摩尔/摩尔吡啶。这一方法的缺点在于，溶液中和以后，必需用水蒸汽蒸馏很费力地除去未反应的卤代吡啶，而加入的乙酸和催化剂作为盐留在水相中，从而造成损失。

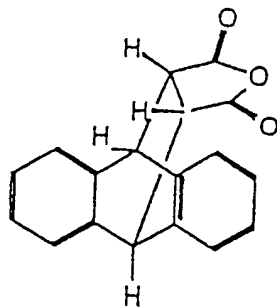
一种改进在 US 3047579 中公开，据此 2-氯吡啶在过钨酸作为催化剂存在下与过氧化氢反应。在这里，使用过量的 H_2O_2 ，反应也很不完全，大约 68% 反应，所以需要很费力的处理和纯化，特别是处理昂贵的对环境有危害的重金属催化剂。

US 3203957 公开另一种重要的进展，根据该专利，2-氯吡啶在有机溶剂中的氧化通过加入 70% 过氧化氢水溶液和马来酸酐来进行。因此可达到 50% 以上的转化率。这一方法的缺点在于，相对于氯代吡啶必需使用至少等摩尔数量的马来酸酐，因此大量的马来酸作为反应的副产物生成，它们必需用氢氧化钠溶液从反应混合物中洗涤掉，或者作为废料处理，或者再费力地将它转变成马来酸酐。在这一方法以后未反应的卤代吡啶的分离也很困难。

所以，仍需要寻找一种制备 N-氧化 2-卤代吡啶，特别是 N-氧化 2-氯吡啶的改进方法，该法可简单地和经济地进行。

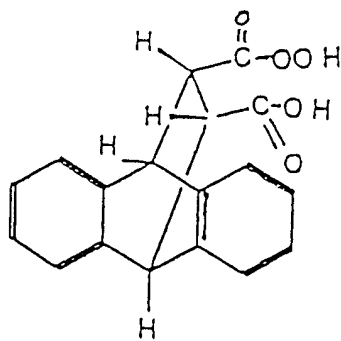
通过主要权利要求的特征和通过次要权利要求的特征的促进，使这一任务的解决成为可能。

马来酸酐和蒽可在狄耳斯-阿德耳反应中缩合（参见 O.Diels, K. Alder, “化学年鉴, 486, pp191-202(1931)and E. Clar, 化学年鉴, 486, 2194-2200(1931)），得到下式 I 的多环化合物（9, 10-二氢-9, 10-乙烷-蒽-11, 12-二羧酸酐）。



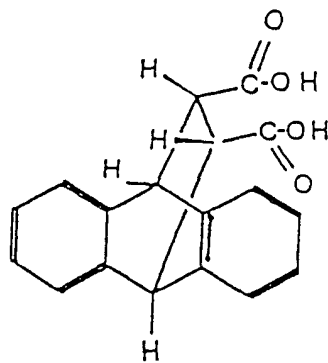
式 I

该缩合产物与 H_2O_2 反应生成式 II 的过氧酸，



式 II

它可使 2-卤代吡啶氧化成 N-氧化物。令人吃惊的是，不管水是否过量存在，在反应条件下，如此生成的式 III 的酸都转变成酸酐，以致催化量的这种化合物足以使得与 H_2O_2 的完全反应成为可能。



式 III

与它截然不同，US 3203957 中公开的反应至少需要等摩尔量的马来酸酐或邻苯二甲酸酐，因为在这一反应情况下，不再生成起催化作用的马来酸或邻苯二甲酸。在反应批料处理的情况下，少量的式 I 催化剂在未反应的 2-卤代吡啶中仍占优势，因此总是可再返回反应过程。因此催化剂的费力纯化和回收是不必要的。

设想除了蒽以外，其他蒽衍生物也可使用，例如更高级的多环烯、并四苯或苯并蒽，以及外环体系被烷基或卤素取代的蒽，它们能以相同的方式与马来酸酐进行狄耳斯-阿德耳反应。这些缩合产物在下文也被认为在命名的酸酐 I 中。看来以下有决定性意义的：通过相邻碳的空间固定作用有利由酸生成酸酐 I，因此仅使用催化量的这种化合物是可能的；另一方面，大的芳族基团使这一化合物在有机相中有可溶性，以致催化剂化合物在 N-氧化 2-氯吡啶的纯化以后仍留下来。较小位阻的狄耳斯-阿德耳反应产物，例如由丁二烯和马来酸酐生成的环己烷-4,5-二羧酸酐或与环戊二烯生成的顺-5-降冰片烯-桥-2,3-二羧酸酐看来不能用于酸酐的中间再形成，因为在催化剂消耗以后与过氧化氢的反应中断。

一优选的方法的变通方案是将 2-氯吡啶与催化量的酸酐 I 混合，例如 1-25%，优选 10-15% 酸酐 I，然后在 50-100℃、优选约 70 至 80℃ 下将过氧化氢水溶液在搅拌下加到该混合物中。在这里使用商购的 50-70% 溶液作为过氧化氢。在加完过氧化氢以后，例如 0.5 小时后，通常将它在反应温度下再保持约 1 至 3 小时，然后冷却，用水萃取反应相。水相按 N-氧化 2-卤代吡啶本身已知的方法处理。有机相除未反应的卤代吡啶外，还含有少量 N-氧化卤代吡啶和催化剂，

将有机相循环到下一批料，以致在这方面没有造成损失。加入新鲜的 2-卤代吡啶以后，该相可直接再用于随后的反应，而不需再纯化。

反应通常在不加溶剂的情况下进行，因为 2-氯吡啶足以满足这一目的，但加入惰性溶剂也是可能的，例如加入氯代烃例如二氯甲烷、加入烷烃例如环己烷或正庚烷，以便稀释反应批料，并在随后用水的萃取中促进相分离。

因为催化剂不被水水解，反应混合物初期就已经含有水是可能的，例如来自前一反应周期的水，由此约 3 至 5% 的水留下有机相中，或直接加入 3-20% 的水。另外，过氧化氢引入的水溶于热的反应溶液中，而不生成第二相。通过加水（例如混合物的 25-100%）冷却首先形成水相。更大的数量是没有用的，因为使处理费用增加，而更小数量又使相分离变得缓慢。因为生成的 N-氧化卤代吡啶可通过用水萃取的方法从未反应的卤代吡啶中分离出来。在经济反应的意义，使用不足量的过氧化氢进行反应是有利的。因此优选 0.5-1 克当量过氧化氢。正如已知的，因为在反应的情况下，大约 50% 的过氧化物通过分解成 H_2O 和 O_2 从反应中除去，仅有 20-50% 使用的氯代吡啶反应，其余的作为催化剂的溶剂（有机相）留下来。另一方面，也可通过加入相对于基本上定量反应来说过量的 H_2O_2 自然地控制反应。在此基础上，得到相对于所用的过氧化物或相对于所用的吡啶衍生物的高产率。

实施例 1

发明实施例：N-氧化 2-氯吡啶的制备方法：

a) 反应开始

将 65 克酸酐 I 加到 454 克 2-氯吡啶中，并加热到 $80^{\circ}C$ 。2 小时内，滴加到 140 克 70% 过氧化氢中。随后，在这一温度下反应 3 小时。此后，将它冷却，用水萃取 3 次，每次用 180 克水，将水相合并，并送去制备 N-氧化 2-巯基吡啶。产率为 150 克 N-氧化 2-氯吡啶。有机相（304 克氯吡啶、5 克 N-氧化氯吡啶、20 克 H_2O 、64 克酸酐）再次用于下一氧化反应。

b)有机相的进一步氧化

将上述步骤的有机相与 150 克新鲜 2-氯吡啶混合。随后，将它加热到 80℃，再按如上所述进行。N-氧化 2-氯吡啶的产率为 155 克。

10 次循环以后，对于所用的酸酐 I（其中还含有 55-58 克）的总转化率为 4500%。

实施例 2

发明实施例：N-氧化 2-氯吡啶的制备（在反应开始时有水存在）

将 65 克酸酐 I 和 18 克水加到 454 克 2-氯吡啶中，并加热到 80℃。在 2 小时内，将它滴加到 140 克 70% 过氧化氢中。随后，在这一温度下反应 3 小时。此后，冷却并用水萃取 3 次，每次用 180 克水。将水相合并，并送去制备 N-氧化 2-巯基吡啶。产率为 155 克 N-氧化 2-氯吡啶。有机相用于下一氧化反应。

实施例 3

在处理情况下加入有机溶剂

a)按实施例 1 首先制备 N-氧化 2-氯吡啶。在与水一起搅拌以前，将 100 克 1, 2-二氯乙烷加入。相分离比不加二氯乙烷的情况下更快结束。产率为 175 克 N-氧化 2-氯吡啶。

b)将从上述实施例分离出的有机相与 176 克 2-氯吡啶混合，并按已知的方式反应，生成 N-氧化 2-氯吡啶。与实施例 1 b)相比，在有机相中所含的 1, 2-二氯乙烷不改变反应。在与水一起搅拌的情况下，相分离比以前稍弱快一些。产率为 174 克 N-氧化 2-氯吡啶。

实施例 4

含水萃取液的处理

含水萃取液通常直接进一步处理。为了得到纯产品，用氯仿萃取含水相，其中以前的碱化作用提高了向有机相的转移。通过蒸出溶剂和真空干燥剩余的 N-氧化 2-氯吡啶，可得到纯的固体材料。

实施例 5 (对比)

供选择的催化剂的应用

a) 顺-5-降冰片烯-桥-2,3-二羧酸酐的应用 (由环戊二烯和马来酸酐得到的狄耳斯-阿德耳加合物)

将 24 克 (0.15 摩尔) 于 289 克 2-氯吡啶中的催化剂与 89 克过氧化氢象在上述应用实施例中那样反应。产率为 28.4 克不纯的 N-氧化 2-氯吡啶。

b) 顺-4-环己烷-1,2-羧酸酐的应用 (由丁二烯和马来酸酐得到的狄耳斯-阿德耳加合物)

摩尔比和批料数量如前。实验得到大量未反应的过氧化氢。N-氧化 2-氯吡啶的产率仅为 10 克不纯的 N-氧化 2-氯吡啶。