

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

60438

Patent dodatkowy
do patentu

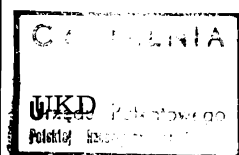
Zgłoszono: 25.VII.1967 (P 121 873)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 31.VII.1970

Kl. 12 p, 1/01

MKP C 07 d, 35/30



Współtwórcy wynalazku: prof. dr Paweł Nantka-Namirski, mgr inż. Janina Piechaczek

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania kwasu 2-chloro-6-metylonikotynowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasu 2-chloro-6-metylonikotynowego, nowego związku dotąd nie opisanego w literaturze, który może stanowić produkt pośredni w syntezie związków o działaniu psychotropowym.

Według wynalazku kwas 2-chloro-6-metylonikotynowy otrzymuje się z 2-chloro-3-cyjano-6-metylopirydyny działaniem stężonego roztworu nadtlenu wodoru w obecności wodorotlenku metalu alkalicznego w temperaturze 40—60°C i następną hydrolizę uzyskanego amidu kwasu 2-chloro-6-metylonikotynowego. Amid hydrolizuje się za pomocą roztworu wodorotlenku metalu alkalicznego w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, po czym z roztworu otrzymanej soli metalu alkalicznego po oziębieniu wytrąca się wolny kwas 2-chloro-6-metylonikotynowy przez zakwaszenie mocnym kwasem mineralnym do wartości pH około 3. Amid można także zhydrolizować za pomocą mieszaniny stężonego kwasu siarkowego i stężonego kwasu azotowego podczas ogrzewania, po czym produkt wyodrębnia się przez oziębienie mieszaniny po reakcyjnej i zobojętnienie nadmiaru kwasów mineralnych.

Według odmiany sposobu według wynalazku kwas 2-chloro-6-metylonikotynowy otrzymuje się poddając 2-chloro-3-cyjano-6-metylopirydynę bezpośrednio hydrolizie za pomocą mieszaniny stężonego kwasu siarkowego i stężonego kwasu azotowego. W tym celu reagenty ogrzewa się, a następ-

2

nie mieszaninę poreakcyjną po oziębieniu wylewa się na lód i zobojętnia nadmiar kwasów mineralnych do wartości pH około 3, przy czym wytrąca się kwas 2-chloro-6-metylonikotynowy. Surowy produkt oczyszcza się przez krystalizację z wody.

Wyjściową 2-chloro-3-cyjano-6-metylopirydynę otrzymuje się w znany sposób, na przykład działaniem mieszaniny pięciochlorku i tlenochlorku fosforu na 2-hydroksy-3-cyjano-6-metylopirydynę.

Ponadto kwas 2-chloro-6-metylonikotynowy można również otrzymać z 2-hydroksy-3-cyjano-6-metylopirydyny przez zhydrolizowanie jej do kwasu 2-hydroksy-6-metylopirydynowego, na przykład za pomocą gotowania z roztworem wodorotlenku potasowego [N. S. Johary i R. Kaushal, Vikram J. Vikram Univ, 4 No 3, 93 (1960); C. A. 58, 6675 (1963)], działanie na otrzymany produkt pięciochlorkiem fosforu i dalszą hydrolizę chlorku kwasowego. Jednakże, jak stwierdzono, sposób ten jest bardziej skomplikowany i mniej opłacalny.

Przykład I. 4,5 g (0,03 mola) 2-chloro-3-cyjano-6-metylopirydyny rozpuszczono w 45 ml etanolu, dodano 15 ml 25%-owego roztworu wodnego wodorotlenku potasowego i 18 ml 30%-owego nadtlenu wodoru. Roztwór ogrzewano w temperaturze 50—60°C w czasie 3 godzin, po czym oddestylowano etanol pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość oziębiono i zobojętniono kwasem octowym. Wytrącony produkt odsączono i krystalizowano z wody, uzyskując amid kwasu 2-chloro-6-metylo-

nikotynowego o temperaturze topnienia 172—174°C (niekorygowana).

0,85 g (0,005 mola) otrzymanego amidu i 10 ml 2n roztworu wodorotlenku sodowego ogrzewano w temperaturze wrzenia w ciągu 3 godzin. Po oziębieniu roztwór zakwaszono rozcieńczonym kwasem siarkowym do wartości pH około 3. Po odsączeniu i wysuszeniu otrzymano kwas 2-chloro-6-metylonikotynowy o temperaturze topnienia 160—162°C (niekorygowana).

Przykład II. 0,85 g (0,005 mola) amidu otrzymanego w sposób opisany w przykładzie I dodano do mieszaniny 1 ml dymiącego kwasu azotowego i 2,5 ml stężonego kwasu siarkowego i ogrzewano we wrzącej łaźni wodnej w ciągu 45 minut. Po oziębieniu roztwór wylano na lód i zobojętniono 25%-wym roztworem amoniaku do wartości pH około 3. Wytrącony produkt odsączono i wysuszono. Otrzymano kwas 2-chloro-6-metylonikotynowy o temperaturze topnienia 160—162°C (niekorygowana).

Przykład III. 24,3 g (0,16 mola) 2-chloro-3-cyjano-6-metylopirydyny dodano małymi porcjami do mieszaniny 60 ml stężonego kwasu siarkowego i 20 ml dymiącego kwasu azotowego w temperaturze pokojowej. Mieszaninę ogrzewano stopniowo na łaźni wodnej aż do osiągnięcia temperatury 95°C, a następnie utrzymywano w tej temperaturze w ciągu 30 minut. Po oziębieniu roztwór wylano na lód i zobojętniono 25%-wym roztworem amo-

niaku do wartości pH około 3. Po krystalizacji z wody otrzymano kwas 2-chloro-6-metylonikotynowy o temperaturze topnienia 162—163°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania kwasu 2-chloro-6-metylonikotynowego, **znamienny tym**, że na 2-chloro-3-cyjano-6-metylopirydynę działa się stężonym roztworem nadtlenu wodoru w obecności wodorotlenku metalu alkalicznego w temperaturze 40—60°C, a uzyskany amid kwasu 2-chloro-6-metylonikotynowego hydrolizuje się za pomocą roztworu wodorotlenku metalu alkalicznego w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, po czym z otrzymanego roztworu soli po oziębieniu wytrąca się produkt przez zakwaszenie do wartości pH około 3, albo też amid hydrolizuje się za pomocą ogrzewania z mieszaniną stężonego kwasu siarkowego i stężonego kwasu azotowego, po czym produkt wyodrębnia się przez oziębienie mieszaniny reakcyjnej i zobojętnienie nadmiaru kwasów mineralnych do wartości pH około 3.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że 2-chloro-3-cyjano-6-metylopirydynę ogrzewa się z mieszaniną stężonego kwasu siarkowego i stężonego kwasu azotowego, po czym produkt reakcji wydziela się przez wylanie oziębionej mieszaniny poreakcyjnej na lód i zobojętnienie nadmiaru kwasów mineralnych do wartości pH około 3.