



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C07 D 213/12

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ PATENTSCHRIFT A5

631 706

②① Gesuchsnummer: 10749/77

②② Anmeldungsdatum: 02.09.1977

③③ Priorität(en): 23.03.1977 DE 2712694

②④ Patent erteilt: 31.08.1982

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 31.08.1982

⑦③ Inhaber:
Deutsche Gold- und Silber- Scheideanstalt
vormals Roessler, Frankfurt a.M. (DE)

⑦② Erfinder:
Helmut Beschke, Hanau 9 (DE)
Dr. Heinz Friedrich, Hanau 9 (DE)

⑦④ Vertreter:
Bovard & Cie., Bern

⑤④ Verfahren zur Herstellung substituierter Pyridine.

⑤⑦ Herstellung von in 2- und 3-Stellung aromatisch oder heteroaromatisch substituierten Pyridinen durch Umsetzung von aromatisch oder heteroaromatisch substituierten Ketonen, die benachbart zur Ketogruppe mindestens eine reaktive Methylengruppe aufweisen, mit aliphatischen Oxoverbindungen, die benachbart zur Oxogruppe eine C-C-Doppelbindung aufweisen, in der Gasphase in Gegenwart von Ammoniak und einem dehydratisierend und dehydrierend wirkenden Katalysator bei 250 - 550°C. Die erhaltenen Pyridine sind wichtige Zwischenprodukte für die Herstellung von Arzneimitteln, Pflanzenschutzmitteln und Kunststoffen. Das Verfahren ist einfach und im industriellen Massstab mit hoher Ausbeute ausführbar und die benötigten Ausgangsmaterialien sind leicht zugänglich.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von in 2- und 3-Stellung aromatisch oder heteroaromatisch substituierten Pyridinen, dadurch gekennzeichnet, dass aromatisch oder heteroaromatisch substituierte Ketone, die benachbart zur Ketogruppe mindestens eine reaktive Methylengruppe haben, mit aliphatischen Oxoverbindungen, die benachbart zur Oxogruppe eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung haben, in der Gasphase in Gegenwart von Ammoniak und in Gegenwart eines dehydratisierend und dehydrierend wirkenden Katalysators bei einer Temperatur von 250 bis 550°C umgesetzt werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung bei einer Temperatur von 300 bis 500°C, insbesondere von 350 bis 450°C, erfolgt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Katalysator Aluminiumsilikat verwendet wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Katalysator bei 550 bis 1200°C vorbehandelte Verbindungen aus den Elementen Al, F und O, die zusätzlich mindestens ein Element der zweiten, dritten oder vierten Gruppe des Periodensystems enthalten, verwendet werden.

5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Katalysator bei einer Temperatur von 550 bis 1200°C vorbehandelte Verbindungen aus den Elementen Al, F und O, die zusätzlich mindestens zwei Elemente der zweiten, vierten, fünften oder sechsten Gruppe des Periodensystems enthalten, verwendet werden.

6. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Katalysator bei einer Temperatur von 550 bis 1200°C vorbehandelte Verbindungen aus den Elementen Al, F und O, die zusätzlich mindestens ein Element der zweiten Hauptgruppe des Periodensystems enthalten, verwendet werden.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass je Mol Keton 1 bis 5 Mol der Oxoverbindung angewendet werden.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass je Mol Keton 1 bis 20 Mol Ammoniak vorliegen.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Inertgase zugefügt werden.

10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einer Wirbelschicht erfolgt und das Keton und die aliphatische Oxoverbindung getrennt vom Ammoniak eingespeist werden.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von in 2- und 3-Stellung aromatisch oder heteroaromatisch substituierten Pyridinen. Diese substituierten Pyridine sind wichtige Zwischenprodukte für die Herstellung von Arzneimitteln, Pflanzenschutzmitteln und Kunststoffen.

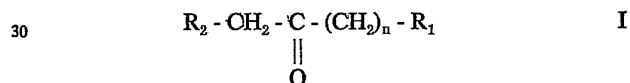
Es ist bekannt, in 2- und 3-Stellung aromatisch substituierte Pyridine aus Ketonen herzustellen, nämlich das 2,3-Diphenylpyridin aus Desoxybenzoin und das 2-Benzyl-3-phenylpyridin aus 1,3-Diphenylaceton. Die Ketone werden hierzu zunächst in die Enamine übergeführt, diese werden mit 3-Brompropylaminhydrobromid in Dimethylformamid zu den Tetrahydropyridinen umgesetzt und diese werden schliesslich in Gegenwart eines Palladium-Katalysators zu den Pyridinen dehydriert [Org. Chem. 28 (1963), 3468 bis 3473]. Im Falle der Herstellung des 2,3-Diphenylpyridins aus Desoxybenzoin kann dieses auch mit 3,3-Diäthoxy-1-dimethylamino-1-propen zum 5-Dimethylamino-1,2-diphenyl-2,4-pentadien-1-on und dieses mit Triäthylloxoniumtetrafluoroborat und weiter

mit Dimethylamin zum 5-Dimethylamino-N,N-dimethyl-1,2-diphenyl-2,4-pentadieniminium-tetrafluoroborat umgesetzt und schliesslich dieses durch Erhitzen in einer Ammoniumchlorid-Ammoniak-Lösung in das 2,3-Diphenylpyridin übergeführt werden (Liebig's Ann. Shem. 1975, 874 bis 900).

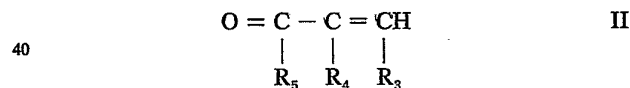
Diese Verfahren sind für eine Anwendung in technischem Massstab wenig geeignet. Sie sind aufwendig und umständlich zu handhaben. Überdies sind einige der benötigten Reagentien nur schwer zugänglich.

Es wurde nun ein Verfahren zur Herstellung von in 2- und 3-Stellung aromatisch oder heteroaromatisch substituierten Pyridinen gefunden, das dadurch gekennzeichnet ist, dass aromatisch oder heteroaromatisch substituierte Ketone, die benachbart zur Ketogruppe mindestens eine reaktive Methylengruppe haben, mit aliphatischen Oxoverbindungen, die benachbart zur Oxogruppe eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung haben, in der Gasphase in Gegenwart von Ammoniak und in Gegenwart eines dehydratisierend und dehydrierend wirkenden Katalysators bei einer Temperatur von 250 bis 550°C umgesetzt werden. Nach diesem Verfahren werden die in 2- und 3-Stellung aromatisch oder heteroaromatisch substituierten Pyridine aus einfachen, leicht zugänglichen Substanzen in einer einstufigen Umsetzung erzeugt. Es werden hohe Ausbeuten erzielt. Das Verfahren ist im Gegensatz zu den bekannten Verfahren ausgezeichnet für die Anwendung in technischem Massstab geeignet.

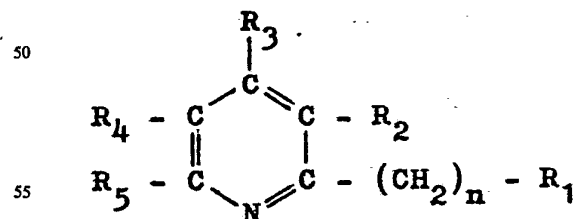
Erfindungsgemäss werden beispielsweise aromatisch oder heteroaromatisch substituierte Ketone der Formel



in der R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und einen aromatischen oder heteroaromatischen Ring, der gegebenenfalls einfach oder mehrfach durch Halogen oder durch Alkyl oder Cyano substituiert ist, und in der n die Zahl 0 oder 1 bedeuten, mit Oxoverbindungen der Formel



in der R_3 , R_4 und R_5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder, gegebenenfalls verzweigte, Alkylgruppen mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 2, Kohlenstoffatomen bedeuten, in Gegenwart von Ammoniak zu Verbindungen der Formel



umgesetzt.

Als aromatisch oder heteroaromatisch substituierte Ketone (I) kommen beispielsweise 4',4''-Dichlordiphenyl-1,3-aceton, Dimethyldiphenyl-1,3-aceton, Dicyandiphenyl-1,3-aceton, Dipyridyl-1,3-aceton, Dithienyl-1,3-aceton und insbesondere Diphenyl-1,3-aceton, Benzylphenylketon, Benzylpyridylketon, Picolylphenylketon und Benzylthienylketon in Frage.

Geeignete Oxoverbindungen (II) sind beispielsweise Methacrolein, Crotonaldehyd, Methylvinylketon, Äthylvinylketon, 3-Penten-2-on und insbesondere Acrolein.

Die Umsetzungsbedingungen, wie Temperatur und Druck, und die Mengenverhältnisse der umzusetzenden Substanzen und die Verweilzeiten sind gegebenenfalls in gewissem Umfang voneinander abhängig und richten sich gegebenenfalls nach der Art der umzusetzenden Substanzen und der Art des Katalysators.

Die Umsetzung wird bei einer Temperatur von 250 und 550°C ausgeführt. Zu bevorzugen sind in den meisten Fällen Temperaturen zwischen 300 und 500°C, insbesondere zwischen 350 und 450°C. Vorteilhaft ist es, bei einem Druck von 1 bis 4 bar zu arbeiten, jedoch kommt auch ein niedrigerer oder höherer Druck in Frage, wenngleich es, damit einfache Apparate verwendet werden können, zweckmässig ist, keinen wesentlich abweichenden Druck anzuwenden.

Die Mengenverhältnisse Keton (I) zu Oxoverbindung (II) können weitgehend beliebig, sowohl stöchiometrisch als auch unter- oder überstöchiometrisch, gewählt werden. Im allgemeinen ist es vorteilhaft, je Mol (I) 0,5 bis 10 Mol der Oxoverbindung (II) einzusetzen. Zu bevorzugen sind 1 bis 5 Mol, insbesondere 2 bis 4 Mol, der Oxoverbindung (II) je Mol Keton (I).

Das Ammoniak kann bei der Umsetzung weitgehend beliebig in unterstöchiometrischen bis überstöchiometrischen Mengen vorliegen. In den meisten Fällen ist es zweckmässig, dass wenigstens 0,5 Mol Ammoniak, jedoch höchstens 100 Mol Ammoniak, je Mol Keton (I) vorhanden sind. Vorteilhaft sind 1 bis 20 Mol Ammoniak, vorzugsweise 2 bis 15 Mol Ammoniak, insbesondere 3 bis 12 Mol Ammoniak, je Mol Keton (I).

Die Umsetzung erfolgt in der Gasphase. Es kann zweckmässig sein, die Gase aus Keton (I), Oxoverbindung (II) und Ammoniak durch Inertgase zu verdünnen. Als Inertgase kommen beispielsweise Wasserdampf, Luft und insbesondere Stickstoff in Frage. Im allgemeinen ist es zweckmässig, je Mol Keton (I) insgesamt nicht mehr als etwa 20 Mol Inertgas anzuwenden. Zu bevorzugen sind je Mol Keton (I) 0,5 bis 10 Mol, insbesondere 1 bis 5 Mol, Inertgas.

Als Katalysatoren werden Substanzen verwendet, die eine dehydratisierende und dehydrierende Wirkung haben. Dies sind beispielsweise die in «Hydrocarbon Processing», 47 (1968), S. 103 bis 107, beschriebenen Katalysatoren auf der Grundlage von Aluminiumverbindungen, wie Aluminiumoxid und Aluminiumsilikat, gegebenenfalls mit Zusätzen von anderen Metalloxiden und Fluoriden. Mit Vorteil werden nach den Verfahren gemäss den DE-OS 2 151 417, 2 224 160 und 2 239 801 hergestellte Katalysatoren verwendet. Diese sind bei Temperaturen von 550 bis 1200°C vorbehandelte Verbindungen aus den Elementen Al, F und O, die zusätzlich mindestens ein Element der zweiten, dritten oder vierten Gruppe des Periodensystems oder mindestens zwei Elemente der zweiten, vierten, fünften oder sechsten Gruppe des Periodensystems oder mindestens ein Element der zweiten Hauptgruppe des Periodensystems enthalten. Diese Katalysatoren werden beispielsweise im Festbett oder vorzugsweise im Wirbelbett verwendet. Besonders vorteilhaft ist eine Verfahrensweise nach der DE-OS 2 449 340, bei der das Keton (I) und die Oxoverbindung (II) getrennt von dem Ammoniak in den Reaktor eingespeist werden. Es ergeben sich im allgemeinen Verweilzeiten etwa zwischen 0,2 und 5,0 Sekunden.

Die Aufarbeitung der bei der Umsetzung anfallenden Gasgemische kann in üblicher Weise durch Waschen der Gase mit einer Flüssigkeit, insbesondere Wasser oder Methanol, und durch weitere Trennung mittels Extraktion und Destillation erfolgen.

Mit besonderem Vorteil wird eine Verfahrensweise nach der DT-OS 2 554 946 angewendet, bei der die Gasgemische nicht gewaschen, sondern gekühlt und dabei so teilweise

kondensiert werden, dass etwaiges überschüssiges Ammoniak im Restgas verbleibt und mit diesem unmittelbar im Kreislauf geführt wird.

Nachstehend wird die Erfindung unter Bezugnahme auf die Zeichnung beispielsweise erläutert. In der Zeichnung ist schematisch eine zur Ausführung des erfindungsgemässen Verfahrens geeignete Anlage dargestellt.

Beispiel 1

Es wurde eine Anlage nach der DE-OS 2 449 340 gemäss Schema verwendet. Reaktor (10) und Regenerator (20) bestanden aus Rohren von 70 mm Weite, die unten einen freien Raum (12, 22) von 200 mm Höhe hatten, darüber (11, 21) in Abständen von je 50 mm mit 40 Drahtnetzen von 5 mm Maschenweite versehen waren und oben einen freien Raum (13, 23) von 600 mm Höhe und bis zu 160 mm Weite hatten.

Dem Reaktor (10) wurde gasförmig in gleichmässigem Strom stündlich von unten (14) ein Gasgemisch aus 1500 Normalliter Stickstoff und 1882 Normalliter Ammoniak zugeführt. In einem Verdampfer wurde ein Gasgemisch aus stündlich 1570 g Acrolein und 325 Normalliter Stickstoff bereitet, in einem weiteren Verdampfer ein solches aus 2940 g Dibenzylketon und 325 Normalliter Stickstoff. Diese Gase wurden vereinigt mit einer Temperatur von 350°C von der Seite (15) in die Wirbelschicht, und zwar 130 mm über dem Boden des Reaktors, eingeleitet.

Der Reaktor enthielt 2,0 kg Katalysator, der gemäss DE-OS 2 224 160 aus Aluminiumoxid, Magnesiumnitrat und Titanetrafluorid hergestellt worden war und ein atomares Verhältnis Aluminium zu Magnesium zu Titan zu Fluor von 1000 zu 25 zu 25 zu 100 aufwies. Der Katalysator hatte eine Korngrösse zwischen 0,4 und 1,0 mm. Die Temperatur im Reaktor wurde auf 440°C gehalten. Das Gasgemisch (16) wurde mit einer Temperatur von 350°C in eine Gaswaschanlage geleitet, in der mittels Methanol das 2-Benzyl-3-phenylpyridin und das daneben entstandene Pyridin und 3-Methylpyridin ausgewaschen wurden. Das verbliebene Restgas aus Ammoniak und Stickstoff wurde im Kreislauf in den Reaktor zurückgeführt.

Der Regenerator (20) enthielt weitere 2,0 kg des Katalysators. In den Regenerator wurden stündlich 3000 Normalliter Luft von unten eingeführt. Die Temperatur wurde im Regenerator auf 440°C gehalten. Stündlich wurden in stetigem Strom 1,4 kg des Katalysators aus dem Reaktor in den Regenerator übergeführt und ebenfalls 1,4 kg aus dem Reaktor zurückgeführt.

Der Dibenzylketon-Umsatz war 100%. Es wurden stündlich 2675 g 2-Benzyl-3-phenylpyridin, 89 g Pyridin und 365 g 3-Methylpyridin gewonnen. Das entsprach einer Ausbeute an 2-Benzyl-3-phenylpyridin von 78%, bezogen auf eingesetztes Dibenzylketon, sowie an Pyridin von 8% und an 3-Methylpyridin von 28%, bezogen auf eingesetztes Acrolein. Das 2-Benzyl-3-phenylpyridin hatte einen Kochpunkt von 146 bis 150°C bei 1 mbar.

Beispiel 2

Ein Festbettreaktor mit einem Volumen von 100 ml wurde mit einem Katalysator gefüllt, der gemäss der DE-OS 2 224 160 aus Aluminiumoxid, Magnesiumnitrat und Titanetrafluorid hergestellt worden war und ein atomares Verhältnis Aluminium zu Magnesium zu Titan zu Fluor von 1000 zu 25 zu 25 zu 100 aufwies. Über diesen Katalysator wurde stündlich ein Gasgemisch aus 92 g (0,44 Mol) Dibenzylketon, 62 g (1,1 Mol) Acrolein, 69 Normalliter (3,08 Mol) Ammoniak und 39 Normalliter Stickstoff geleitet. Die Temperatur im Reaktor wurde auf 440°C gehalten. Das Dibenzylketon und das Acrolein wurden vollständig umgesetzt. Es

wurden stündlich 83 g 2-Benzyl-3-phenylpyridin gewonnen. Das entsprach einer Ausbeute von 77%, bezogen auf eingesetztes Dibenzylketon. Das Produkt hatte einen Kochpunkt von 146 bis 150°C bei 1 mbar. Als Nebenprodukte entstanden, bezogen auf eingesetztes Acrolein, 9% Pyridin und 29% 3-Methylpyridin.

Es wurde im folgenden wie nach Beispiel 2 verfahren.

Beispiel 3

Ausgangssubstanzen	Benzylphenylketon, Acrolein und Ammoniak im Molverhältnis 1 zu 2,3 zu 6
Katalysator	wie Beispiel 2
Umsetzungstemperatur	420°C
Umsatz	100% des Benzylphenylketons
Produkt	2,3-Diphenylpyridin, Kp 145 bis 147°C bei 2 mbar
Ausbeute	62%, bezogen auf eingesetztes Benzylphenylketon
Nebenprodukte	13% Pyridin und 28% 3-Methylpyridin, bezogen auf eingesetztes Acrolein

Beispiel 4

Ausgangssubstanzen	Dibenzylketon, Crotonaldehyd und Ammoniak im Molverhältnis 1 zu 3 zu 8
Katalysator	wie Beispiel 2
Umsetzungstemperatur	400°C
Umsatz	100% des Dibenzylketons
Produkt	2-Benzyl-3-phenyl-4-methylpyridin, Kp 155 bis 157°C bei 2 mbar
Ausbeute	55%, bezogen auf eingesetztes Dibenzylketon

Beispiel 5

Ausgangssubstanzen	Benzylphenylketon, Crotonaldehyd und Ammoniak im Molverhältnis 1 zu 2,7 zu 7
Katalysator	wie Beispiel 2
Umsetzungstemperatur	400°C
Umsatz	100% des Benzylphenylketons
Produkt	2,3-Diphenyl-4-methylpyridin, Kp 150 bis 152°C bei 2 mbar
Ausbeute	46%, bezogen auf eingesetztes Benzylphenylketon

Beispiel 6

Ausgangssubstanzen	Dibenzylketon, Methylvinylketon und Ammoniak im Molverhältnis 1 zu 2 zu 6
--------------------	---

Katalysator	wie Beispiel 2
Umsetzungstemperatur	410°C
Umsatz	100% des Dibenzylketons
Produkt	2-Benzyl-3-phenyl-6-methylpyridin, Kp 154 bis 156°C bei 2 mbar
Ausbeute	52%, bezogen auf eingesetztes Dibenzylketon

Beispiel 7

Ausgangssubstanzen	Benzylphenylketon, Methylvinylketon und Ammoniak im Molverhältnis 1 zu 2,3 zu 6,5
Katalysator	wie Beispiel 2
Umsetzungstemperatur	420°C
Umsatz	100% des Benzylphenylketons
Produkt	2,3-Diphenyl-6-methylpyridin, Kp 148 bis 150°C bei 2 mbar
Ausbeute	48%, bezogen auf eingesetztes Benzylphenylketon

Beispiel 8

Ausgangssubstanzen	Benzyl-2-pyridylketon, Acrolein und Ammoniak im Molverhältnis 1 zu 3 zu 8
Katalysator	wie Beispiel 2
Umsetzungstemperatur	410°C
Umsatz	100% des Benzyl-2-pyridylketons
Produkt	2-(2'-Pyridyl)-3-phenylpyridin, Kp 154 bis 156°C bei 2 mbar
Ausbeute	34%, bezogen auf eingesetztes Benzyl-2-pyridylketon
Nebenprodukte	15% Pyridin und 24% 3-Methylpyridin, bezogen auf eingesetztes Acrolein

Beispiel 9

Ausgangssubstanzen	Dibenzylketon, Acrolein und Ammoniak im Molverhältnis 1,0 zu 2,5 zu 7,0
Katalysator	gemäss DE-OS 2 151 417 aus Aluminiumoxid, Magnesiumnitrat und Fluorokieselsäure, atomares Verhältnis Aluminium zu Magnesium zu Silicium zu Fluor von 1000 zu 24 zu 25 zu 156
Umsetzungstemperatur	440°C
Umsatz	100% des Dibenzylketons
Produkt	2-Benzyl-3-phenylpyridin, Kp 146 bis 150°C bei 1 mbar
Ausbeute	72%, bezogen auf eingesetztes Dibenzylketon

Nebenprodukte	12% Pyridin und 31% 3-Methylpyridin, bezogen auf eingesetztes Acrolein	Umsetzungstemperatur	440°C
	<i>Beispiel 10</i>	⁵ Umsatz	100% des Dibenzylketons
Ausgangssubstanzen	Dibenzylketon, Acrolein und Ammoniak im Molverhältnis 1,0 zu 2,5 zu 7,0	Produkt	2-Benzyl-3-phenylpyridin, Kp 146 bis 150°C bei 1 mbar
Katalysator	gemäss DE-OS 2 239 801 aus Aluminiumoxid, Magnesiumnitrat und Ammoniumhydrogenfluorid, atomares Verhältnis Aluminium zu	¹⁰ Ausbeute	74%, bezogen auf eingesetztes Dibenzylketon
		Nebenprodukte	10% Pyridin und 27% 3-Methylpyridin, bezogen auf eingesetztes Acrolein

