

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 136**

51 Int. Cl.:

C07D 213/61 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2011 E 11861242 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 2687510**

54 Título: **Método para preparar 2,3-dicloropiridina**

30 Prioridad:

13.03.2011 CN 201110060563

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

06.06.2016

73 Titular/es:

**LIANHE CHEMICAL TECHNOLOGY CO., LTD.
(50.0%)**

**No. 8 Yongjiao Road Jiangkou Economic
Development Zone Huangyan Taizhou
Zhejiang 318020, CN y**

**JIANGSU LIANHE CHEMICAL TECHNOLOGY CO.,
LTD (50.0%)**

72 Inventor/es:

**WANG, PING;
FAN, XIAOBIN;
ZHANG, JUNTAO y
YE, FANGSHENG**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 573 136 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para preparar 2,3-dicloropiridina

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un método de síntesis química, específicamente se refiere a un método para preparar 2,3-dicloropiridina que es un intermedio de química fina importante y se usa ampliamente en el campo de los productos farmacéuticos y los plaguicidas.

10

Técnica anterior

La 2,3-dicloropiridina es un tipo de intermedio de química fina importante, que se usa ampliamente en el campo de los productos farmacéuticos y los plaguicidas. Habiéndose informado tanto a nivel nacional como en el extranjero, los métodos para preparar 2,3-dicloropiridina, que experimentan diferentes procesos químicos, son principalmente como sigue:

15

1. Tanto la patente US n.º 4515953 como la patente SU n.º 652177 desvelan un proceso para clorar piridina o clorhidrato de piridina en fase líquida. Sin embargo, el método dio la mezcla de muchas otras piridinas cloradas salvo la 2,3-dicloropiridina, y además necesitaba una purificación y una extracción en etapas múltiples para obtener 2,3-dicloropiridina.

20

2. La patente US n.º 62242631 y un artículo de investigación en J. Org. Chem. 1988, 53, 12, 2858-9 presentado por Bay et. al. desvela un método para preparar 2,3-dicloropiridina que consiste en halogenar 2-cloro-3-nitropiridina con tetracloruro fenilfosforoso (PPTC) y dicloruro bencenosforoso (BPOD).

25

3. El método de preparación de varios derivados de cloropiridina, que trata 2-cloro-3-aminopiridina con nitrito de sodio, cobre y ácido clorhídrico, se ha presentado en Rec. Des Trav. Chimi. Des Pays-Bas et de la Belgique, 1950, 69, 673-99 por Den Hertog et. al. Sin embargo, no se refería a las etapas de extracción y purificación de 2,3-dihidrocloropiridina.

30

4. La patente WO 2005070888 desvela un método de cuatro etapas para preparar 2,3-dicloropiridina, en el que, en la solución acuosa de ácido clorhídrico, se ponía en contacto 3-amino-2-cloropiridina con nitrito de un metal alcalino para generar sales de diazonio; y después daba 2,3-dicloropiridina después de descomponerse en presencia de un catalizador de cobre (en el que al menos aproximadamente un 50 % del cobre está en el estado de oxidación de cobre (II)) y un disolvente orgánico opcional. En el método la 3-amino-2-cloropiridina se preparó mediante tres etapas, incluyendo la redistribución de Hofmann de niacinamida para dar 3-aminopiridina, 3-aminopiridina en contacto con ácido clorhídrico para dar clorhidrato de 3-aminopiridina; la cloración de clorhidrato de 3-aminopiridina con un agente clorante, es decir cloro, o una mezcla de ácido clorhídrico y peróxido de hidrógeno, para generar 3-amino-2-cloropiridina.

35

40

5. La patente CN 101302190 y la patente CN 1807414 desvelan que la 3-aminopiridina usada como materia prima se diazotizó con nitrito sódico en presencia de ácido clorhídrico concentrado y peróxido de hidrógeno para dar una sal de diazonio que se cloró después para dar 2,3-dicloropiridina. Todos los procesos de la invención se completaron en un solo recipiente de reacción sin purificar y separar intermedios, y se usaron métodos convencionales de aislamiento y purificación.

45

En resumen, en la técnica anterior, el método para preparar 2,3-dicloropiridina usaba principalmente 3-aminopiridina como materia prima de partida, a través de cloración, diazotización e hidrolización de cloruro. El método suponía muchas etapas y tiene un alto coste de producción por usar 3-aminopiridina como materias primas de partida, y además, se producirían grandes cantidades de desechos durante los procesos de diazotización y cloración, que contaminarían gravemente el medio ambiente y limitarían la escala de la producción industrial de 2,3-dicloropiridina.

50

Contenidos de la invención

55

En consecuencia, para resolver los problemas anteriormente mencionados existentes en el método para preparar 2,3-dicloropiridina en la técnica anterior que son los altos costes de la materia prima, demasiadas etapas de síntesis y tipos complicados de reacción, etc., la presente invención proporciona un método para preparar 2,3-dicloropiridina que tiene materias primas baratas, procesos simples, altos rendimientos y es respetuoso con el medio ambiente y adecuado para fabricación a escala industrial.

60

La presente invención proporciona un método para preparar 2,3-dicloropiridina que comprende las siguientes etapas:

65

A. cloración: mezclar la materia prima de partida 2,6-dicloropiridina con un catalizador, después calentar e introducir gas cloro para clorar, cuando la reacción ha acabado, enfriar y fraccionar a presión reducida para dar

2,3,6-tricloropiridina;

Adicionalmente,

El catalizador de dicha cloración se selecciona de un tipo común de ácido de Lewis: trióxido de azufre, trifluoruro de boro, cloruro férrico o cloruro de aluminio, la cantidad del catalizador es de 0,01 a 1,00 veces la cantidad molar de 2,6-dicloropiridina, preferentemente de 0,01 a 0,50 veces.

La temperatura de dicha cloración es generalmente 50–300 °C, preferentemente 100–200 °C.

El destilado con baja concentración obtenido durante el proceso de fraccionamiento de dicha cloración puede reciclarse para el siguiente lote de reacción y rectificación.

B. hidrogenación: añadir la 2,3,6-tricloropiridina obtenida mediante la cloración, un agente aglutinante ácido, un catalizador metálico y un disolvente orgánico en un reactor, en el intervalo de presión de 0-10 MPa, introducir gas hidrógeno para hidrogenar después de calentar, cuando el valor del pH de la solución de reacción haya alcanzado 4–8, dejar de introducir el gas hidrógeno. La relación molar de dicha 2,3,6-tricloropiridina al agente aglutinante ácido es 1:0,1–0,5, preferentemente 1:0,3–0,5. El alcance de la presión de la hidrogenación es preferentemente 0–5 MPa. La temperatura de la hidrogenación es generalmente 20-200 °C, preferentemente 20-150 °C.

Adicionalmente,

El agente aglutinante ácido de la hidrogenación se selecciona de un compuesto de base orgánica o de base inorgánica. Dicho compuesto de base orgánica se selecciona de piridina, trietilamina, sales de metales alcalinos de alcoholes, compuesto de alquil litio o compuesto de N-litio; preferentemente piridina o trietilamina.

En el que las sales de metales alcalinos de alcohol se seleccionan de metilato sódico, etilato potásico o terc-butóxido potásico; el compuesto de alquil litio se selecciona de butil litio o fenil litio; el compuesto de N-litio se selecciona de diisopropil amida de litio o hexametildisilazida de litio; dichos hidróxidos de metales alcalinos se seleccionan de hidróxido sódico o hidróxido potásico; los carbonatos y los bicarbonatos de metales alcalinos se seleccionan de carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico o bicarbonato potásico; los acetatos se seleccionan de acetato sódico o acetato potásico. Dicho compuesto de base inorgánica se selecciona del grupo que consiste en hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos, acetatos.

El catalizador metálico de dicha hidrogenación se selecciona de catalizador mono-metálico, catalizador multi-metálico, catalizador metálico soportado o catalizador metálico no soportado. El catalizador mono-metálico se selecciona de platino, paladio, cobalto o níquel; el catalizador multi-metálico se selecciona de uno de los catalizadores de aleación binaria que son cobre-níquel, cobre-paladio, paladio-plata, platino-oro o platino-cobre; el catalizador metálico soportado se selecciona de platino-carbono o paladio-carbono; el catalizador metálico no soportado se selecciona de níquel Raney, cobre Raney o cobalto Raney; preferentemente platino-carbono, paladio-carbono, níquel Raney o cobre Raney.

El disolvente orgánico de la hidrogenación se selecciona de ésteres, éteres, hidrocarburos aromáticos, nitrilos o cualquier mezcla de los mismos, los ésteres se seleccionan de acetato de metilo, acetato de etilo o acetato de butilo; los éteres se seleccionan de éter dietílico, metil terc-butil éter, tetrahidrofurano o dioxano, los hidrocarburos aromáticos se seleccionan de benceno, tolueno o clorobenceno, los nitrilos se seleccionan de acetonitrilo o propionitrilo; preferentemente tolueno o acetato de etilo.

C. procesamiento posterior: enfriar la solución de reacción anteriormente mencionada, añadir agua para disolver el clorhidrato del agente aglutinante ácido, filtrar y depositar en capas el filtrado, separar la capa acuosa, extraer la capa orgánica con ácido acuoso al menos tres veces, después combinar la capa acuosa ácida después de la extracción y añadir agua para diluir, cristalizar, filtrar para dar 2,3-dicloropiridina húmeda, secar el producto húmedo para dar el producto de 2,3-dicloropiridina.

Adicionalmente,

En el procesamiento posterior, el catalizador obtenido por filtración después del agua se añade para disolver el clorhidrato de agente aglutinante ácido y puede reciclarse.

En el procesamiento posterior, cuando se reponen 2,3,6-tricloropiridina y disolvente orgánico, la capa de disolvente orgánico puede reciclarse como material para el siguiente lote.

En el procesamiento posterior, el ácido acuoso se selecciona de un ácido inorgánico o un ácido orgánico solubles en agua. El ácido inorgánico se selecciona de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido carbónico, ácido fosfórico o ácido nítrico. El ácido orgánico se selecciona de ácido carboxílico de bajo nivel: ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido n-butírico o ácido n-pentanoico.

En el procesamiento posterior, la relación molar del ácido acuoso a 2,3,6-tricloropiridina es 1~5:1.

Adicionalmente, en el procesamiento posterior, el ácido orgánico también puede seleccionarse de ácido salicílico o ácido bencenosulfónico.

5 La ecuación de la presente invención (hágase referencia a la figura 1): 2,3,6-tricloropiridina se da por la cloración con la materia prima de partida 2,6-dicloropiridina y gas cloro, después se hidrogena la 2,3,6-tricloropiridina para dar 2,3-dicloropiridina. De esta manera, puede verse que la presente invención adopta técnicas de reciclaje eficientes, tiene un bajo coste y una ruta nueva y sencilla y es adecuada para la fabricación industrial.

Descripción de los dibujos

10 La Figura 1 es la ecuación de la presente invención.

La invención se describe adicionalmente por las realizaciones que ilustran los detalles de la invención, pero el alcance de la invención no pretende ser limitado.

15 Realizaciones

Realización 1

20 Cloración

Se pesan 1480,0 g de 2,6-dicloropiridina y 89,2 g de FeCl_3 anhidro, se mezclan y se añaden a un matraz de cuatro bocas de 2000 ml. Cuando la mezcla se calentó a 100–120 °C, se introduce gas cloro hasta que la reacción se lleve a cabo adecuadamente, después se enfría a 100 °C, se fracciona a presión reducida. La fracción de producto se recoge a la temperatura máxima de 118–124 °C a la presión de -0,1 MPa. El destilado con baja concentración obtenido durante el proceso de fraccionamiento puede reciclarse para el siguiente lote de reacción y fraccionamiento. Finalmente, se obtienen 1715,0 g de 2,3,6-tricloropiridina cuando se recicla el destilado, y el rendimiento total es un 94,0 %, la pureza es mayor de o igual al 99,5 %.

30 Hidrogenación

Se añaden 557,8 g de 2,3,6-tricloropiridina, que se obtiene mediante la cloración, 123,5 g de trietilamina, 8,4 g de paladio-carbono y 1673 g de tolueno a un reactor de una vez, después se calienta a 60–80 °C y se introduce gas hidrógeno para proceder a la hidrogenación. Cuando el valor de pH de la solución de reacción alcanza 4–8, se deja de introducir el gas hidrógeno y la hidrogenación termina.

Procesamiento posterior

40 Después de que la solución de reacción anteriormente mencionada se enfriara a temperatura ambiente, se añaden 420 g de agua para disolver el clorhidrato de trietilamina. Después se filtra la solución de reacción, y la torta que es paladio sobre carbono se lava con 30 g de agua y 30 g de tolueno y puede reciclarse. El filtrado se deja asentar hasta la estratificación, y después se extrae la capa de tolueno mediante 200 g de ácido clorhídrico al menos tres veces después de que el agua se separara. La solución extraída puede reciclarse para el siguiente lote reponiendo 2,3,6-tricloropiridina y tolueno. Las capas de clorhidrato se combinan y se diluyen mediante 1630 g de agua después de la extracción, y después se cristaliza el sólido. El sólido se lava mediante 100 g de agua (el agua residual puede reciclarse para la extracción) después de la filtración, después se da 2,3-dicloropiridina húmeda. El producto húmedo de 2,3-dicloropiridina se da secando el producto húmedo. Finalmente, se obtienen totalmente 387,7 g de producto cuando el agua residual se recicla, y el rendimiento es un 85,7 %, la pureza es mayor de o igual a un 99,5 %.

50 Realización 2

Cloración

55 Se pesan 299,2 g de 2,6-dicloropiridina, 533,7 g del destilado reciclado (el destilado contiene un 86,1 % de 2,6-dicloropiridina y un 9 % de 2,3,6-tricloropiridina) y 36,5 g de AlCl_3 , se mezclan y se añaden en un matraz de cuatro bocas de 1000 ml. Cuando la mezcla se calienta a 120–140 °C, se introduce gas cloro hasta que la reacción se lleve a cabo adecuadamente, después se enfría a 100 °C, se fracciona a presión reducida. La fracción de producto se recoge a la temperatura máxima de 118–124 °C a la presión de -0,1 MPa. El destilado con baja concentración obtenido durante el proceso de fraccionamiento puede reciclarse para el siguiente lote de reacción y fraccionamiento. Finalmente, se obtienen 890,7 g de 2,3,6-tricloropiridina cuando se recicla el destilado, y el rendimiento total es un 95,2 %, la pureza es mayor de o igual al 99,5 %.

Hidrogenación

65 Pueden añadirse 1340 g de solución de 2,3,6-tricloropiridina en tolueno obtenida en la realización 1, 410,5 g de 2,3,6-tricloropiridina y 384 g de tolueno (convertir en: 562,7 g de 2,3,6-tricloropiridina con una adición de 85,1 g de

piridina y 5,6 g de paladio-carbono) a un reactor de una vez. Cuando la mezcla se calienta a 60–80 °C, se introduce gas hidrógeno hasta que el valor del pH alcance 4–8 y la hidrogenación termina.

Procesamiento posterior

- 5 Después de que la solución de reacción anteriormente mencionada se enfriara a temperatura ambiente, se añaden 400 g de agua para disolver el clorhidrato de piridina. Después se filtra la solución de reacción, y la torta que es paladio sobre carbono se lava con 30 g de agua y 30 g de tolueno y puede reciclarse. El filtrado se deja asentar hasta la estratificación, y después se extrae la capa de tolueno mediante 200 g de clorhidrato tres veces después de que el agua se separara. La solución extraída puede reciclarse para el siguiente lote reponiendo 2,3,6-tricloropiridina y tolueno. Las capas de ácido clorhídrico se combinan y se diluyen mediante 1650 g de agua después de la extracción, y el sólido se participa, se filtra, después se lava mediante 120 g de agua (el agua residual puede reciclarse para la extracción) para dar 2,3-dicloropiridina húmeda. El producto húmedo de 2,3-dicloropiridina se da secando el producto húmedo. Finalmente, se obtienen totalmente 388,9 g de producto cuando el agua residual se recicla, y el rendimiento es un 85,4 %, la pureza es mayor de o igual a un 99,5 %.
- 10
- 15

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar 2,3-dicloropiridina, que comprende las siguientes etapas:

- 5 (1) cloración: mezclar la materia prima de partida 2,6-dicloropiridina con un catalizador, después calentar e introducir gas cloro para clorar, cuando la reacción ha acabado, enfriar y fraccionar a presión reducida para dar 2,3,6-tricloropiridina;
- 10 (2) hidrogenación: añadir la 2,3,6-tricloropiridina obtenida mediante la cloración, un agente aglutinante ácido, un catalizador metálico y un disolvente orgánico en un reactor, en el intervalo de presión de 0~10 MPa, introducir gas hidrógeno para hidrogenar después de calentar, cuando el valor del pH de la solución de reacción haya alcanzado 4~8, dejar de introducir el gas hidrógeno; la relación molar de dicha 2,3,6-tricloropiridina al agente aglutinante ácido es 1:0,1~0,5;
- 15 (3) procesamiento posterior: enfriar la solución de reacción anteriormente mencionada a temperatura ambiente, añadir agua para disolver el clorhidrato del agente aglutinante ácido, filtrar y depositar en capas el filtrado, separar la capa acuosa, extraer la capa orgánica con ácido acuoso al menos tres veces, después combinar la capa acuosa ácida después de la extracción y añadir agua para diluir, cristalizar, filtrar para dar 2,3-dicloropiridina húmeda, secar el producto húmedo para dar el producto de 2,3-dicloropiridina.
- 20 2. El método como se define en la reivindicación 1, en el que el catalizador se selecciona de trióxido de azufre, trifluoruro de boro, cloruro férrico o cloruro de aluminio, la cantidad del catalizador es de 0,01 a 1,00 veces la cantidad molar de 2,6-dicloropiridina en la cloración; en el que la temperatura es 100~200 °C en la cloración; en el que el destilado con baja concentración obtenido durante el proceso de fraccionamiento de dicha cloración puede reciclarse para el siguiente lote de reacción y rectificación en la cloración.
- 25 3. El método como se define en la reivindicación 2, en el que la cantidad del catalizador es de 0,01 a 0,50 veces la cantidad molar de 2,6-dicloropiridina en la cloración.
- 30 4. El método como se define en la reivindicación 1, en el que el agente aglutinante ácido de la hidrogenación se selecciona de un compuesto de base orgánica o de base inorgánica; el compuesto de base orgánica se selecciona de piridina, trietilamina, sales de metales alcalinos de alcoholes, compuesto de alquil litio o compuesto de N-litio; el compuesto de base inorgánica se selecciona del grupo que consiste en hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos, acetatos; en el que el catalizador metálico de dicha hidrogenación se selecciona de catalizador mono-metálico, catalizador multi-metálico, catalizador metálico soportado o catalizador metálico no soportado;
- 35 en el que el disolvente orgánico de la hidrogenación se selecciona de ésteres, éteres, hidrocarburos aromáticos, nitrilos o cualquier mezcla de los mismos
- 40 5. El método como se define en la reivindicación 4, en el que las sales de metales alcalinos de alcoholes se seleccionan de metilato sódico, etilato potásico o terc-butóxido potásico; el compuesto de alquil litio se selecciona de butil litio o fenil litio; el compuesto de N-litio se selecciona de diisopropil amida de litio o hexametildisilazida de litio; los hidróxidos de metales alcalinos se seleccionan de hidróxido sódico o hidróxido potásico; los carbonatos y los bicarbonatos de metales alcalinos se seleccionan de carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico o bicarbonato potásico; los acetatos se seleccionan de acetato sódico o acetato potásico;
- 45 el catalizador mono-metálico se selecciona de platino, paladio, cobalto o níquel; el catalizador multi-metálico se selecciona de uno de los catalizadores de aleación binaria que son cobre-níquel, cobre-paladio, paladio-plata, platino-oro o platino-cobre; el catalizador metálico soportado se selecciona de platino-carbono o paladio-carbono; el catalizador metálico no soportado se selecciona de níquel Raney, cobre Raney o cobalto Raney;
- 50 los ésteres se seleccionan de acetato de metilo, acetato de etilo o acetato de butilo; los éteres se seleccionan de éter dietílico, éter metil terc-butílico, tetrahidrofurano o dioxano, los hidrocarburos aromáticos se seleccionan de benceno, tolueno o clorobenceno, los nitrilos se seleccionan de acetonitrilo o propionitrilo.
- 55 6. El método como se define en la reivindicación 4 o en la reivindicación 5, en el que el agente aglutinante ácido se selecciona de piridina o trietilamina; en el que el catalizador metálico se selecciona de platino-carbono, paladio-carbono, níquel Raney o cobre Raney; en el que el disolvente orgánico se selecciona de tolueno o acetato de etilo.
- 60 7. El método como se define en la reivindicación 1, en el que el intervalo de presión en la hidrogenación es de 0-5 MPa; en el que la temperatura de la hidrogenación es 20-150 °C; en el que la relación molar de la 2,3,6-tricloropiridina a agente aglutinante ácido en la hidrogenación es 1:0,3~0,5.
- 65 8. El método como se define en la reivindicación 1, en el que el catalizador obtenido por filtración después de que se añada agua para disolver el clorhidrato del agente aglutinante ácido puede reciclarse en el procesamiento posterior;

- en el que la capa de disolvente orgánico puede reciclarse como material para el siguiente lote en el procesamiento posterior cuando se reponen 2,3,6-tricloropiridina y el disolvente orgánico;
- en el que el ácido acuoso se selecciona de un ácido inorgánico o un ácido orgánico solubles en agua; el ácido inorgánico se selecciona de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido carbónico, ácido fosfórico o ácido nítrico; el ácido orgánico se selecciona de ácido carboxílico de bajo nivel: ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido n-butírico o ácido n-pentanoico en el procesamiento posterior;
- 5 en el que la relación molar del ácido acuoso a 2,3,6-tricloropiridina es 1~5:1.
9. El método como se define en la reivindicación 8, en el que el ácido orgánico también puede seleccionarse de
- 10 ácido salicílico o ácido bencenosulfónico.

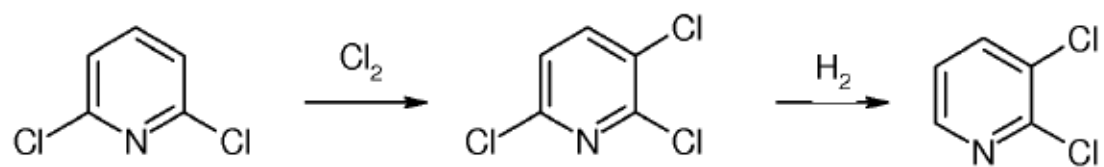


Figura 1