



24097

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE METIL-(BETA-PICO-
LIL)-AMINA", a favor de F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie. Société
Anonyme, de nacionalidad suiza, domiciliada en BASILEA,
(Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

- La presente invención se refiere a un nuevo procedi-
miento para la preparación de la metil-(beta-picolil)-amina,
un compuesto conocido. Este procedimiento se caracteriza por-
que la 3-ciano-piridina es tratada mediante hidrogenación ca-
tal tica en presencia de metilamina hasta la absorción de un
5. mol de hidrógeno, porque el producto así obtenido, es calen-
tado por encima de 50 C, y porque la hidrogenación es prose-
guida a una temperatura superior a 50 C y bajo una presión de
más de 30 at. hasta la absorción de un segundo mol de hidr -
10. geno y porque se aisla la metil-(beta-picolil)-amina así ob-

224097



tenida.

Como catalizador de hidrogenación se elegirá preferentemente níquel Raney. Para obtener un buen rendimiento, es recomendable emplear un exceso de metilamina, de preferencia

5. 7 moles de metilamina por un mol de 3-ciano-piridina. Es ventajoso, además, llevar a cabo a temperatura ambiente la hidrogenación hasta la absorción de un mol de hidrógeno por mol de 3-ciano-piridina, calentar seguidamente el producto parcialmente hidrogenado a una temperatura superior a 50°C, por ejemplo a una temperatura comprendida entre 50 y 100°C durante una hora y de 100 a 110°C durante una segunda hora, y proseguir seguidamente la hidrogenación a esta última temperatura bajo una presión fuertemente elevada, de aproximadamente 100 at., hasta la absorción de un segundo mol de hidrógeno.

10. La hidrogenación también puede efectuarse a una temperatura de más de 50°C desde el principio. En este caso la reacción no terminará hasta después de la absorción de 2 moles de hidrógeno.

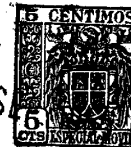
15. El producto de hidrogenación bruto, en su mayor parte está compuesto de metil-(beta-picolil)-amina y de poca beta-picolil-amina. Por destilación fraccionada las aminas no son separadas sino de un modo imperfecto. Se ha comprobado que después de la adición de anhídrido ftálico la beta-picolil-amina se transforma más rápidamente en beta-picolil-amida del ácido ftálico (punto de fusión 157-158°C), que la metil-(beta-picolil)-amina no se transforma en metil-(beta-picolil)-amida correspondiente (punto de fusión 191°C). Además, por calentamiento de la metil-(beta-picolil)-amida del ácido ftálico con beta-picolil-amina se produce transamidación total en beta-picolil-amida del ácido ftálico con liberación de
- 20.
- 25.
- 30.

224097



- metil-(beta-picolil)-amina. El ácido beta-picolil-ftalámico se deshidrata ya por encima de 130°C, transformándose en beta-picolil-ftalimida por ciclación. Es sobre estos hechos que se basa un método ventajoso para la purificación de la metil-
5. -(beta-picolil)-amina. Se determina según el método de Van Slyke la cantidad de amina primaria contenida en el producto de hidrogenación obtenido según el procedimiento de la invención. Se mezcla seguidamente el producto obtenido con la cantidad de anhídrido ftálico equivalente a la beta-picolil-amina,
10. así determinada (1 mol de anhídrido ftálico por mol de beta-picolil-amina). Por encima de 100°C se obtiene principalmente el ácido beta-picolil-ftalámico, además de un poco de ácido metil-(beta-picolil)-ftalámico. Calentando la mezcla a alrededor de 130°C, el ácido metil-(beta-picolil)-ftalámico
15. reacciona con beta-picolil-amina libre para reconstituir metil-(beta-picolil)-amina y formar el ácido beta-picolil-ftalámico reacciona con beta-picolil-amina libre para reconstituir metil-(beta-picolil)-amina y formar el ácido beta-picolil-ftalámico. Bajo el efecto de la temperatura de la mezcla,
20. el ácido beta-picolil-ftalámico se deshidrata inmediatamente con formación de beta-picolil-ftalimida por ciclación. Es ventajoso eliminar azeotrópicamente el agua formada, en circuito cerrado, con ayuda de un producto hidrófobo, tal como por ejemplo xileno. Una vez terminada la reacción, es decir,
25. cuando haya cesado la formación de agua, la metil-(beta-picolil)-amina puede ser separada de la beta-picolil-ftalimida poco volátil, y aislada en estado casi puro por destilación al vacío. La metil-(beta-picolil)-amina puede ser aislada igualmente por enfriamiento de la mezcla, separación de la
30. mayor parte de beta-picolil-ftalimida cristalina por filtra-

224097



ción, lavado del residuo cristalino con alcohol metílico, y destilación fraccionada de las aguas madre.

E J E M P L O.

104 partes en peso de 3-cianopiridina y 217 partes en peso de metilamina anhidra en 360 partes en volumen de metanol, son hidrogenadas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno a 100-150 at en un autoclave mezclador o un autoclave sacudidor, en presencia de 12 partes en peso de níquel Raney. Cuando la cantidad calculada de hidrógeno, es decir 1 mol de hidrógeno por mol de 3-ciano-piridina es absorbida, la hidrogenación es interrumpida. El mezclador, o el sacudidor, entonces es puesto fuera de funcionamiento y el producto de hidrogenación parcial es calentado a 50-100°C durante 1 1/2 o 2 horas. Un segundo mol de hidrógeno es absorbido rápidamente al volver a poner en marcha el mezclador a una temperatura de 100°C y una presión de hidrógeno de 100 at. Se separa del catalizador y se evapora el disolvente. Para eliminar el subproducto beta-picolil-amina, se determina el contenido en amina primaria según Van Slyke, se adiciona 1.4 partes en peso de anhídrido ftálico por parte en peso de beta-picolil-amina y se calienta en aproximadamente 80 partes en volumen de xileno en un separador de agua. Cuando el agua haya quedado totalmente eliminada, se evapora el xileno y se destila el residuo. El punto de ebullición de la metil-(beta-picolil)-amina, a una presión de 11 mm Hg, es de 99°C. Se obtiene 71-80 partes en peso de metil-(beta-picolil)-amina que corresponden a un rendimiento de 58-65% del teórico. El residuo de destilación contiene la beta-picolil-ftalimida.

La invención, en su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización, que difieran en detalle

224097³



de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a la práctica con los medios y aparatos más adecuados por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

5.

= . =

N O T A

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza nº 10591 del 24 de Septiembre de 1954.

10. 1. Procedimiento para la preparación de metil-(beta-picolil)-amina, caracterizado porque se hidrogena catalíticamente 3-ciano-piridina en presencia de metilamina hasta la absorción de un mol de hidrógeno, porque la hidrogenación del producto así obtenido y calentado a 50°C es proseguida a una temperatura de más de 50°C y bajo una presión de más de 15. 30 at hasta la absorción de un segundo mol de hidrógeno, y porque la metil-(beta-picolil)-amina así obtenida, es aislada.
20. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador empleado es níquel Raney.
3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se utiliza un exceso de metilamina.
25. 4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se utiliza 7 moles de metilamina por mol de 3-ciano-piridina.
5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se lleva a cabo la hidrogenación hasta

2240973



la absorción de un mol de hidrógeno a temperatura ambiente, porque el producto parcialmente hidrogenado es calentado a 50°C y, finalmente, hidrogenado a esta temperatura bajo presión fuertemente elevada hasta la absorción de un segundo mol de hidrógeno.

5.

6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el producto de hidrogenación es mezclado en caliente con anhídrido ftálico a razón de un mol de anhídrido ftálico por mol del subproducto beta-picolil-amina, y porque la metil-(beta-picolil)-amina es separada de la mezcla reaccional por destilación.

10.

7. Procedimiento para la preparación de metil-(beta-picolil)-amina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de seis hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid, a 23 de Septiembre de 1955.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie. Société Anonyme

P.a.

JAIME ISERN MIRALLES

P. P.

tr:jpt
o/mp.