

373234

PATENTE DE INVENCION

Case LP 966/978/995.

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C-07</u>
SUBCLASE <u>D</u>

373234

1 6 M 3 1 1

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la preparación de ácidos piridincarboxílicos.

Solicitante LONZA S.A., entidad suiza, residente en Gampel/Vallese, Suiza, (Dirección: Basilea).

373234



5. La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ácidos piridincarboxílicos mediante oxidación de compuestos heterocíclicos, que muestran un núcleo piridínico y están sustituidos como mínimo en una posición, con ácido nítrico, a temperatura y presión elevadas.

10. Ya se conoce la preparación de ácidos piridincarboxílicos por oxidación de alquilpiridinas con ácido nítrico. Aquí, se procede por lo general de manera que la solución, que contiene el ácido piridincarboxílico, salga del reactor con un pH que corresponde exactamente al punto isoeléctrico del ácido piridincarboxílico. El ácido piridincarboxílico cristaliza y se separa. El inconveniente de este modo de trabajo consiste, sin embargo, en que el ácido piridincarboxílico se obtiene como producto impuro y la lejía madre obtenida contiene aún grandes cantidades de base de piridina y ácido piridincarboxílico. Una elaboración de esta lejía madre es muy costosa e insatisfactoria. Si según este procedimiento se prepara, por ejemplo, el ácido nicotínico por oxidación de 2-metil-5-etilpiridina, entonces se parte de una mezcla inicial que por mol de material de partida contiene 5-6 moles de HNO_3 , se hace reaccionar primeramente esta mezcla, a 190-200°C y 35 atmósferas, a ácido isocincomerónico y éste se descarboxilá ulteriormente a 220°C al ácido nicotínico. El tiempo de residen-

15.

20.

25.

373234



- cia asciende a unos 40 - 45 minutos. La solución que abandona el reactor tiene un pH de 3,4. De esta solución se cristaliza el ácido nicotínico como un producto fuertemente amarillento. La conversión asciende aproximadamente a un 80%, el rendimiento a aproximadamente un 70%, referido a la conversión. La lejía madre obtenida se ha de evaporar para aislar de ella a un ácido nicotínico. Del filtrado restante se aísla producto de partida aún sin reaccionar.
- 5.
10. La invención tiene por cometido evitar los inconvenientes de los procedimientos conocidos.
15. Esto se logra según la presente invención porque en la oxidación de los compuestos heterocíclicos con núcleo piridínico se emplea ácido nítrico acuoso en una cantidad tal que el exceso en HNO_3 sobre la cantidad teóricamente necesaria para la oxidación asciende a un 25 - 600 %, porque esta mezcla se hace reaccionar a temperaturas de hasta unos 370°C, preferentemente de 230 - 350°C y presiones de hasta 500 atmósferas, preferentemente de 50 - 300 atmósferas, con un tiempo de residencia en el reactor de 1 - 20 minutos, la mezcla de reacción obtenida se ajusta a una concentración de HNO_3 de un 10 - 28%, el ácido piridincarboxílico se cristaliza en forma de su hidronitrato a 0-20°C y se separa de la lejía madre ácida, el hidronitrato del ácido piridincarboxílico cristalizado se disuelve en agua, la solución se ajusta, con la base de partida
- 20.
- 25.

373234 -3-



5. correspondiente, al punto isoeléctrico del ácido piridincarboxílico a preparar, el ácido piridincarboxílico que cristaliza se separa de la lejía madre, que contiene base, se reúnen las dos lejías madre, se ajustan a la concentración de partida y se reciclan al procedimiento.

10. Mediante el empleo de un exceso en HNO_3 , que se encuentra preferentemente en un 30 - 400% por encima de la cantidad teóricamente necesaria para la oxidación, se precipita, después de la reacción, el hidronitrato del ácido piridincarboxílico.

15. El tiempo de residencia en el reactor se puede variar considerablemente para, por una parte, hacer la reacción lo mas completa posible, y por otra, contrarrestar una destrucción del ácido piridincarboxílico que se forma, dependiendo de las condiciones de reacción aplicadas, cosa que el especialista puede fijar fácilmente para cada caso individual. Con el procedimiento de la presente invención es fácilmente posible reducir considerablemente el tiempo de residencia necesario en los procedimientos conocidos, pues por lo general se emplean, según la presente invención, tiempos de residencia de algunos segundos hasta como máximo unos 30 minutos.

25. Ha demostrado ser conveniente realizar el procedimiento de la presente invención en un recipiente de reacción de titanio. Sin embargo, en el



16 NOV. 1955

373234 -4-

caso de que se hayan de emplear presiones correspondientes a la zona superior del margen indicado, entonces se recomienda emplear preferentemente un tubo de acero herméticamente revestido de titanio.

5. La mezcla de reacción obtenida, que contiene el hidronitrato, se ha de llevar a una concentración de HNO_3 tal que, como consecuencia del mínimo de solubilidad, se precipite la cantidad principal del hidronitrato. Ha demostrado ser especialmente conveniente precipitar el hidronitrato, a 10. 0-12°C, preferentemente a 4 - 12°C, de la mezcla de reacción que se ha ajustado a una concentración de un 12-25% de HNO_3 .

15. El hidronitrato precipitado y aislado se disuelve a continuación en un poco agua y el ácido piridincarboxílico se libera mediante adición de derivados de piridina frescos. De esta manera se precipita el ácido piridincarboxílico. La cantidad de derivados de piridina a agregar depende del punto 20. isoelectrico del ácido piridincarboxílico a precipitar. Para obtener un producto final puro es conveniente calentar aun brevemente, después de precipitar el ácido piridincarboxílico, para de esta manera redissolver brevemente el ácido y enfriar de nuevo.

25. El ácido piridincarboxílico obtenido después de la separación de la lejía madre que contiene base es un producto puro.

373234

-5-



5. Como el ácido piridincarboxílico se liberó con derivados de piridina, la lejía madre obtenida contiene, después de la separación del ácido, grandes cantidades de producto de partida. Esta lejía madre se reúne con la lejía madre obtenida en la separación del hidronitrato, se lleva de nuevo con mas producto de partida y HNO_3 a la concentración de partida y se recicla al proceso.

10. Para el procedimiento según la presente invención se emplean preferentemente alquilpiridinas, tales como, por ejemplo, metil-etilpiridina, picolidinas, colidinas, lutidinas y etilpiridinas. Se pueden preparar los mas distintos ácidos piridincarboxílicos, por ejemplo, el ácido nicotínico, isonicotínico, picolínico, isocincomerónico, cincomerónico.

15. Según la presente invención, se pueden transformar también en ácidos piridincarboxílicos otros compuestos heterocíclicos que tengan un núcleo piridínico y que estén sustituidos como mínimo en una posición. Tales compuestos son, por ejemplo, la quinolina, los derivados quinólicos, tales como la quinaldina, lepidina, hidroxiquinolina, aminoquinolina, isoquinolina, los derivados isoquinolánicos, acridina y derivados acridínicos.

25. Según el procedimiento de la invención se obtiene el ácido piridincarboxílico como producto blanco puro. No es necesario realizar una ulte-

373234

-6-



rior purificación. Las conversiones que se logran según la presente invención se encuentran en un 95 - 99%, los rendimientos pueden alcanzar hasta un 94% referido a la conversión. Debido al breve tiempo de residencia en el reactor durante la reacción, el procedimiento permite un elevado rendimiento por espacio-tiempo. Además se suprime cualquier elaboración de la lejía madre.

5.

Ejemplo 1 -

10.

A través de un tubo reactor de acero V2A con una capacidad de 1,48 litros, se pasaron, a una temperatura de 239°C y 55 atmósferas de presión, 4632 g de una mezcla de un 6,3% de 2-metil-5-etil-piridina y un 28,1% de HNO_3 (correspondiente a

15.

un exceso de aproximadamente un 42% sobre la cantidad teóricamente necesaria) durante 35 minutos (tiempo de residencia en el reactor 12,72 minutos). Se obtienen 3966 g de producto de reacción líquido.

20.

El resto, 666 g (un 14,35 %) se evacuó en forma gaseosa. El producto de reacción se ajustó, mediante evaporación, a una concentración en ácido nítrico de un 15% y se enfrió a 5°C. Cristalizaron así 354,2 g de hidronitrato del ácido nicotínico con un contenido en ácido nicotínico del 66,1%. Este pro-

25.

ducto se separó por centrifugación de la lejía madre ácido (833 g). En la lejía madre estaban aún contenidos 30,8 g de ácido nicotínico. El contenido en

6 NOV. 1969

-7-
373234

ácido isocincomerónico en la lejía madre se encontraba por debajo de un 0,1%.

5. El hidronitrato del ácido nicotínico (354,2 g) se disolvió en 1100 g de agua, se calentó a 60°C y con 2-metil-5-etil-piridina (230 g) se ajustó a un pH de 3,3 y se calentó a 90°C. Después de enfriar se separó por centrifugación el ácido nicotínico liberado y se secó. Se obtuvieron 188 g de ácido nicotínico. Con una transformación de un 95%, referido a la 2-metil-5-etil-piridina empleada, corresponde esto a un rendimiento en material aislado de un 66,9%. El rendimiento total (ácido nicotínico aislado + ácido nicotínico en la lejía madre) ascendió a un 94,5%. Las dos lejías madre se reunieron y contenían aún 77,8 g de ácido nicotínico y 244,81 g de 2-metil-5-etilpiridina. Estas lejías madre reunidas se ajustaron con 2-metil-5-etilpiridina y ácido nítrico a la concentración y cantidad de partida.
- 10.
- 15.

20. La solución llevada de esta manera de nuevo a la cantidad y concentración de partida se reaccionó y elaboró como antes se ha descrito. Se obtuvieron así 250 g de ácido nicotínico, lo que corresponde a un rendimiento en material aislado de un 88,9% con una conversión de un 95%. El ácido nicotínico obtenido era blanco puro. La pureza ascendió a un 99,6%.
- 25.

Ejemplo 2 -

La lejía madre de un preparado anterior,

373234



5. conteniendo 77,0 g de ácido nicotínico, 236,7 g de 2-metil-5-etilpiridina y 120 g de HNO_3 (100%), se ajustó con 2-metil-5-etilpiridina y ácido nítrico a una cantidad de 4432 g con una concentración de un 4,68 % de 2-metil-5-etilpiridina y un 19,5% de HNO_3 (lo que corresponde a un exceso de un 32%) y se pasó a través de un tubo reactor de titanio con una capacidad de 1,6 litros (longitud unos 16 m) a 234°C y 52 atmósferas, con un tiempo de residencia en el reactor de 8,7 minutos. La elaboración se realizó como en el ejemplo 1.
- 10.

15. Se obtuvieron, con una conversión de un 97,3%, 166 g de ácido nicotínico, lo que corresponde a un rendimiento en material aislado de un 82,0%. Las lejías madre se volvieron a reunir y fueron recicladas al proceso.

Ejemplo 3 -

20. A través de un tubo reactor de titanio con una capacidad de 1,6 litros, (longitud unos 16 m) se pasaron, a una temperatura de 260°C y una presión de 50 atmósferas, 4500 g de una mezcla de un 5,18% de β -picolina y un 35% de ácido nítrico (correspondiente a un exceso de un 400% por encima de la cantidad teóricamente necesaria) con un tiempo de residencia en el reactor de 3,75 minutos.
- 25.

Se obtuvieron 4115 g de producto de reacción líquido. El resto, 385 g, (8,6%) se evacuó en forma gaseosa. El producto de reacción se ajustó a una

373234 6 NOV. 1959



concentración en HNO_3 de un 25% y se enfrió a 5°C .
Cristalizaron así 213,4 g de hidronitrato del ácido
nicotínico con un contenido en ácido nicotínico de
un 66,3%. Este producto se separó por centrifuga-
5. ción de la lejía madre ácido (950 g). En la lejía
madre estaban aún contenidos otros 47,5 g de ácido
nicotínico.

El hidronitrato del ácido nicotínico
(213,4 g) se disolvió en 710 g de agua, se ajustó
10. con β -picolina (107 g) a un pH de 3,4 y se calentó
a 95°C .

Después de enfriar se separó por centri-
fugación el ácido nicotínico liberado y se secó. Se
obtuvieron 113,0 g de ácido nicotínico. Con una trans-
15. formación de un 68,6%, referido a la β -picolina em-
pleada, corresponde esto a un rendimiento en material
aislado de un 60,4%. El rendimiento total (ácido nico-
tínico aislado + ácido nicotínico en la lejía madre)
ascendió a un 89,0%.

20. La lejía madre ácida y la que contiene
base se reunieron y contenían aún 47,5 g de ácido
nicotínico y 180 g de β -picolina. Estas lejías ma-
dre reunidas se ajustaron con β -picolina y HNO_3 a la
concentración y cantidad de partida.

25. La solución llevada así a la cantidad y
concentración de partida se reaccionó y elaboró ba-
jo las condiciones arriba descritas. Se obtuvieron



373234

así 151,8 g de ácido nicotínico, lo que corresponde a un rendimiento en material aislado de un 80,5%, referido a una conversación de un 68,6%. El ácido nicotínico obtenido era blanco puro, su contenido ascendió a un 99,7%.

5.

Ejemplo 4 -

A través de un tubo reactor de titanio con una capacidad de 1,6 litros (longitud 16 m) se pasaron a una temperatura de 260°C y una presión de 55 atmósferas, 4500 g de una mezcla de un 8,0% de quinolina con un 32% de ácido nítrico (correspondiente a un exceso de un 50% sobre la cantidad teóricamente necesaria) con un tiempo de residencia en el reactor de 2,0 minutos. Se obtuvieron 4010 g de producto en bruto líquido. El resto de 4090 g se evacuó en forma gaseosa. El producto de reacción se ajustó a una concentración de ácido nítrico de un 25% y se enfrió a 0°C. Cristalizaron así 380,0 g de hidronitrato del ácido nicotínico con un contenido en ácido nicotínico de un 66,3%. Este producto en bruto se separó por centrifugación de la lejía madre ácida (1020 g). En la lejía madre estaban aún contenidos otros 46,0 g de ácido nicotínico.

10.

15.

20.

El hidronitrato del ácido nicotínico (380 g) se disolvió en 1350 g de agua y a 95°C se ajustó con quinolina a un pH de 3,4. Después de enfriar a 7°C se separó el ácido nicotínico libera-

25.



-11-

373234

do por centrifugación y se secó. Se obtuvieron 210 g de ácido nicotínico. Con una transformación de un 96%, referido a la quinolina empleada, corresponde esto a un rendimiento en material aislado de un 63,9%.

5. El rendimiento total (ácido nicotínico aislado y ácido nicotínico en la lejía madre) ascendió a un 92,0%.

Las lejías madre, que contienen el ácido y la base, se reunieron y con quinolina y ácido nítrico se ajustó a la concentración y cantidad de partida.

10. La solución llevada así a la cantidad y concentración de partida se reaccionó y elaboró bajo las condiciones arriba descritas. Se obtuvieron así 283,0 g de ácido nicotínico, lo que corresponde a un rendimiento en material aislado de un 86%, referido a una conversión de quinolina de un 96%. El ácido nicotínico obtenido era blanco puro, su contenido ascendió a un 99,8%.

15. Ejemplo 5 -

A través de un tubo reactor de titanio con una capacidad de 155 cc, se pasaron, a una temperatura de 305°C y una presión de 120 atmósferas, 4720 g de una mezcla de un 6,4% de metiletípiridina y un 33% de HNO₃ durante 24 minutos (tiempo de residencia = 0,92 minutos). Se obtuvieron 4090 g de producto de reacción líquido. El resto, 630 g (13,3%) se

- 20.

- 25.



373234

evacuó en forma gaseosa.

5. El producto de reacción se llevó mediante evaporación a una concentración en ácido nítrico de un 25% y se enfrió a 0°C. Cristalizaron así 394,7 g de hidronitrato del ácido nicotínico con un contenido en ácido nicotínico de un 66,3%. Este producto se separó por centrifugación de la lejía madre ácida (870 g). En la lejía madre estaban contenidos otros 30 g de ácido nicotínico. El contenido en ácido isocincomerónico en la lejía madre ascendió a un 0,25%.
- 10.

El hidronitrato del ácido nicotínico (394,7 g) se disolvió en 1200 g de agua, se calentó a 95°C y con 287,0 g de AKO se ajustó a un pH de 3,3.

15. Después de enfriar se separó por centrifugación el ácido nicotínico cristalizado liberado y se secó. Se obtuvieron 204 g de ácido nicotínico. Con una conversión de un 95%, referido a la 2-metil-5-etilpiridina empleada, corresponde estos a un rendimiento en material aislado de un 70,0%. El rendimiento total (ácido nicotínico aislado + ácido nicotínico en la lejía madre) ascendió a un 95,0%. Las dos lejías madre se reunieron y contenían aun 73 g de ácido nicotínico y 302,0 g de 2-metil-5-etilpiridina. Estas lejías madre reunidas se volvieron a ajustar con ácido nítrico a la concentración y cantidad de partida.
- 20.
- 25.

La solución llevada así a la cantidad y concentración de partida se reaccionó y elaboró como



-13-

6 NOV. 1969

373234

antes se ha descrito. Se obtuvieron así 248,0 g de ácido nicotínico, lo que corresponde a un rendimiento en material aislado de un 84,0% con una conversión de un 95,0%. El ácido nicotínico era blanco puro. La pureza ascendió a un 99,6%.

5.

Ejemplo 6 -

A través de un tubo reactor de titanio con una capacidad de 30,5 cc, se pasaron, a una temperatura de 330°C y una presión de 280 atmósferas, 4720 g (4000 cc) de una mezcla de un 6,4% de 2-metil-5-etilpiridina y un 33% de HNO₃ durante 12 minutos (tiempo de residencia 5,5 segundos). Se obtuvieron 4090 g de producto de reacción líquido. El resto 630 g (13,3%) se evacuó en forma gaseosa.

10.

15.

El producto de reacción se ajustó por evaporación a una concentración en ácido nítrico de un 25% y se enfrió a 0°C. Cristalizaron así 394,7 g de hidronitrato del ácido nicotínico con un contenido en ácido nicotínico de un 66,3%. Este producto se separó por centrifugación de la lejía madre ácida (870 g). En la lejía madre estaban contenidos otros 30 g de ácido nicotínico. El contenido en ácido isocincomerónico en la lejía madre ascendió a un 0,25%.

20.

25.

El hidronitrato del ácido nicotínico (394,7 g) se disolvió en 1200 g de agua, se calentó a 95°C y con 287,0 g de AKO se ajustó a un pH de 3,3.

Después de enfriar se separó por centri-



6 NOV. 1969

-14- 373234

- fugación el ácido nicotínico cristalizado liberado y se secó. Se obtuvieron 204 g de ácido nicotínico. Con una conversión de un 95%, referido a la 2-metil-5-etilpiridina empleada, corresponde esto a un rendimiento en material aislado de un 70,0%. El rendimiento total (ácido nicotínico aislado + ácido nicotínico en la lejía madre) ascendió a un 95,0%. Las dos lejías madre se reunieron y contenían aun 73 g de ácido nicotínico y 302,0 g de 2-metil-5-etilpiridina.
- 5.
10. Estas lejías madre reunidas se ajustaron con ácido nítrico de nuevo a la concentración y cantidad de partida.
- La solución llevada así a la cantidad y concentración de partida se reaccionó y elaboró como antes se ha descrito. Se obtuvieron así 248,0 g de ácido nicotínico, lo que corresponde a un rendimiento en material aislado de un 84,0% con una conversión de un 95,0%. El ácido nicotínico precipitado era blanco puro. La pureza ascendió a un 99,6%.
- 15.
20. N O T A
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a cuatro Solicitudes de Patente presentadas en Suiza números 16688/68 de 8 de noviembre de 1.968; 2732/69 de 24 de febrero de 1.969;
- 25.

373234¹⁵



6 NOV. 1969

8622/69 de 6 de junio de 1.959 y 11759/69 de 1 de agosto de 1.969 accogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de

5. Invención por 20 años en España: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS PIRIDINCARBOXILICOS; caracterizándose por lo siguiente:

- 1^a - Procedimiento para la preparación
10. de ácidos piridincarboxílicos, por oxidación de compuestos heterocíclicos, que llevan un núcleo piridínico y están sustituidos como mínimo en una posición, con ácido nítrico, a temperatura y presión elevadas, caracterizado porque comprende oxidar los compuestos
15. heterocíclicos con un núcleo piridínico, con ácido nítrico en una cantidad tal que el exceso de HNO_3 sobre la cantidad teóricamente necesaria para la oxidación ascienda a un 25 - 600%; hacer reaccionar esta mezcla a temperaturas de hasta aproximadamente 370°C ,
20. preferentemente de $230 - 350^\circ\text{C}$ y presiones de hasta 500 atmósferas, preferentemente de 50 - 300 atmósferas, con un tiempo de residencia de 1 - 20 minutos; ajustar la mezcla de reacción que se forma a una concentración en HNO_3 de un 10 - 28%; cristalizar el ácido
25. piridincarboxílico a $0 - 20^\circ\text{C}$ en forma de hidronitrato y separar éste de la lejía madre ácida; disolver el hidronitrato del ácido piridincarboxílico cristalizado en agua; ajustar la solución, con la base de partida correspondiente, al punto isoeléctrico del
30. ácido piridincarboxílico a obtener; separar el ácido



373234

-16-6 NOV

piridincarboxílico que así cristaliza de la lejía madre que contiene la base; reunir las dos lejías base, llevánolas a la concentración de partida y reciclarlas al proceso.

- 5. 2ª - Procedimiento para la preparación de ácidos piridincarboxílicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de dieciseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,
LONZA S.A.

6 NOV. 1969

A. GOMEZ ACEBO Y MODEY
por el Firmador E. Hernández Rula