

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO 457.434	10 AI
	22 FECHA DE PRESENTACION 1-4-1977	

PATENTE DE INVENCION

P.- 65.487

L.P. 1177

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 4124/76	32 FECHA 2-4-76	33 PAIS Suiza
---	--------------------	------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO 2-CLORONICOTINICO DE COLOR BLANCO PURO"
--

71 SOLICITANTE (S) LONZA SA

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Gampel/Vallese (Dirección:Basilea), Suiza
--

73 INVENTOR (ES) Dr. Adel Said

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ
--

P.- 65.487

1 La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ácido 2-cloronicotínico de color blanco puro, a partir de N-óxido de ácido nicotínico.

5 Es conocido preparar ácido 2-cloronicotínico a partir de N-óxido de ácido nicotínico con PCl_5 en presencia de POCl_3 . También es conocido hacer reaccionar N-óxido de ácido nicotínico con oxiclорuro de fósforo en presencia de una amina orgánica terciaria o de una amida de un ácido carboxílico (memoria de patente de la República Democrática Alema-
10 na 80 209).

No obstante, en el caso de los procedimientos conocidos resultan productos finales coloreados, que no se pueden decolorar ni siquiera por múltiples recristalizaciones. Los procedimientos de purificación con carbón activo no con-
15 dujeron al objetivo deseado, a pesar de las elevadas proporciones de carbón activo, referidas al producto a purificar. Según la memoria de patente de la República Democrática Alemana 80 209, es necesaria una adición de lejía, que tampoco influye ventajosamente respecto a la pureza del producto,
20 pero conduce a una contaminación aumentada de las aguas residuales.

La misión de la presente invención consiste en un procedimiento para la preparación de un ácido 2-cloronicotí-
25 nico de color blanco puro, con buen rendimiento y gasto pequeño.

Según la invención esto se logra separando por des-
30 tilación el cloruro de ácido 2-cloronicotínico a partir de la mezcla de reacción, y haciendo afluir en agua el producto destilado a temperatura de 40 a 100°C, de preferencia de 90 a 100°C, hidrolizándose el cloruro de ácido 2-cloronicotí-

1 tónico para formar ácido 2-cloronicotínico, y precipitando
en forma cristalina, de color blanco puro.

5 El procedimiento según la invención permite -
transformar de un modo sencillo cloruro de ácido 2-cloroni
cotínico, que ha sido preparado por métodos conocidos de
por sí, en un ácido 2-cloronicotínico de color blanco puro.

10 Si el cloruro de ácido 2-cloronicotínico se pre
para, por ejemplo, por el procedimiento según la memoria de
patente de la República Democrática Alemana 80 209, conve
nientemente primero se separan por destilación en vacío el
oxicloruro de fósforo y el cloruro de ácido 2-cloronicotíni
co. El cloruro de ácido 2-cloronicotínico destilado se hace
afluir a continuación, a temperaturas de 40 a 100°C, de pre
ferencia de 90 a 100°C, en agua. Con ello el cloruro de áci
15 do se hidroliza. Después del enfriamiento precipita el áci
do puro, cristalino de color blanco puro. Para la elimina
ción del ácido 6-cloronicotínico formado en todo caso como
producto secundario, el ácido 2-cloronicotínico puede ser re
cristalizado en una mezcla de alcohol metílico-agua.

20 La calidad del producto puro es muy buena y su
contenido es superior a 99%.

1º. Ejemplo de comparación

25 70 g de 1-óxido de ácido nicotínico se suspenden en 300 ml
de POCl₃. Después se añaden gota a gota, a la temperatura am
biente, 50 g de trietilamina, disolviéndose el 1-óxido de
ácido nicotínico a aproximadamente 50°C (subida de la tempe
ratura por reacción exotérmica). Después de ello, la solu
ción se calienta durante 4 horas a 100°C en baño María. La
cantidad principal del oxicloruro de fósforo en exceso se se
30 para por destilación en vacío. El residuo se hace afluir en

1 agua a una temperatura inferior a 40°C. Después de adición de lejía de sosa diluída, a un valor de pH 2,0 a 2,5 precipita el ácido 2-cloronicotínico.

5 P.f.: 173 a 175°C (Kofler). El rendimiento es de 65 a 70 por ciento de la teoría.

10 El producto se trató como se describe a continuación. El producto bruto se recrystaliza en MeOH/H₂O con adición de carbón activo (20%), después se disuelve en MeOH (queda sin disolver una parte de las impurezas), se mezcla con carbón activo (20%) y se filtra. El producto filtrado se concentra por evaporación a sequedad, el residuo se suspende en un poco de agua, se filtra y se seca. Se obtiene un producto amarillento con un rendimiento de ~ 44 por ciento. El producto tiene un contenido de > 99%. Si se quiere 15 obtener un producto aún débilmente amarillento, el producto tiene que ser recrystalizado, después del tratamiento con metanol, en MeOH/H₂O. El rendimiento es entonces de 39 a 42 %.

20 A pesar de este procedimiento complicado y con grandes pérdidas, se obtiene sólo un producto de color desde amarillo claro a amarillo grisáceo. El procedimiento así realizado tiene los siguientes inconvenientes:

- El producto permanece siempre coloreado.
- El producto bruto tiene que ser recrystalizado tres veces.
- 25 - El consumo de carbón activo es alto.

2º. Ejemplo

30 70 g de N-óxido de ácido nicotínico se suspenden en 300 ml de POCl₃. Después se añaden gota a gota, a la temperatura ambiente, 51,5 g de trietilamina de modo que la temperatura de reacción no sobrepase de 60°C. Después de ello, la solu

1 ción se calienta durante 3 horas más a 110°C. A continua-
ción se separan por destilación el oxiclورو de fósforo
a 50 Torr, y el cloruro del ácido 2-cloronicotínico a 10 a
5 12 Torr. El cloruro de ácido destilado se hace afluir en
agua a una temperatura de 90 a 100°C, hidrolizándose. Des-
pués del enfriamiento, el ácido precipita con un rendimien-
to de ~ 57 por ciento en forma cristalina y blanca. El áci-
do bruto se recristaliza en MeOH/H₂O (1:1) para la elimina-
ción del ácido 6-cloronicotínico.

10 Rendimiento total 45 a 50 %, p.f. 181 a 182°C (con descom-
posición).

15 REIVINDICACIONES

20 Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente
de Invención en España, por VEINTE años, son los que se re-
cogen en las reivindicaciones siguientes:

25 1^a.- Procedimiento para la preparación de ácido
2-cloronicotínico de color blanco puro, a partir de N-óxido
de ácido nicotínico, caracterizado porque el cloruro de áci-
do 2-cloronicotínico se separa de la mezcla de reacción por
destilación, y el producto destilado se hace afluir en agua
30 a temperaturas de 40 a 100°C, de preferencia de 90 a 100°C,

1 hidrolizándose el cloruro de ácido 2-cloronicotínico para
formar ácido 2-cloronicotínico, y separándose por precipita
ción en forma cristalina, de color blanco puro.

5 2^a.- Procedimiento para la preparación de ácido
2-cloronicotínico de color blanco puro.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante
cede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de seis hojas escritas a má-
quina por una sola cara.

10 Madrid, 26. FEB 1977

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder

15

20

25

30