



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** (11) **2 395 498** (13) **C1**

(51) МПК
C07D 213/65 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2009108845/04, 10.03.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
10.03.2009

(45) Опубликовано: 27.07.2010 Бюл. № 21

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 9219597 A1, 12.11.1992. RU 2211833 C1,
10.09.2003. RU 2001133540 A, 27.06.2003. RU
2210568 C1, 20.08.2003.

Адрес для переписки:

192007, Санкт-Петербург, ул. Боровая, 94,
кв.8, Е.А. Савельеву

(72) Автор(ы):

**Савельев Евгений Александрович (RU),
Семенов Павел Анатольевич (RU),
Ковалевская Анна Леонидовна (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Савельев Евгений Александрович (RU),
Семенов Павел Анатольевич (RU)**

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2-ЭТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ГИДРОКСИПИРИДИНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к усовершенствованному способу получения 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина, который реализуется синтезом целевого продукта из 5-метил-2-пропионилфурана при взаимодействии его с водным раствором аммиака в присутствии катализатора при повышенных давлении и температуре и очисткой полученного технического 2-этил-6-метил-3-

гидроксипиридина переводом его в водный раствор при добавлении соляной кислоты до величины водородного показателя не более 3,0 рН, последующим высаливанием гидрохлорида 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина из водного раствора действием хлорида натрия. Технический результат: описанный способ направлен на улучшение качества и на увеличение выхода продукта.

RU 2 395 498 C1

RU 2 395 498 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
C07D 213/65 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2009108845/04, 10.03.2009**

(24) Effective date for property rights:
10.03.2009

(45) Date of publication: **27.07.2010 Bull. 21**

Mail address:

**192007, Sankt-Peterburg, ul. Borovaja, 94, kv.8,
E.A. Savel'evu**

(72) Inventor(s):

**Savel'ev Evgenij Aleksandrovich (RU),
Semenov Pavel Anatol'evich (RU),
Kovalevskaja Anna Leonidovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Savel'ev Evgenij Aleksandrovich (RU),
Semenov Pavel Anatol'evich (RU)**

(54) METHOD OF PRODUCING 2-ETHYL-6-METHYL-3-HYDROXYPYRIDINE

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to an improved method of producing 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine, which is realised via synthesis of the end product from 5-methyl-2-propionyl furan when reacted with an aqueous solution of ammonia in the presence of a catalyst at high pressure and temperature and purification of the obtained

technical 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine by transferring it into an aqueous solution with addition of hydrochloric acid to pH not greater than 3.0, subsequent salting out of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine hydrochloride from its aqueous solution using sodium chloride.

EFFECT: higher quality and output of the product.

Предлагаемое изобретение относится к усовершенствованному способу получения химического соединения - 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина, которое используется в качестве промежуточного продукта для синтеза фармацевтических препаратов, в частности сукцината (мексидола) и гидрохлорида 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина.

Известные способы получения 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина основаны на перегруппировке Ледичке [1], в результате которой ацилфураны под действием аммиака или солей аммония в водной или спиртовой среде при высокой температуре и давлении до 4,0-5,0 МПа образуют соответствующие 3-алкилпиридины. Для синтеза 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина в качестве ацилфурана используют 5-метил-2-пропионилфуран и процесс ведут в автоклаве в присутствии различных катализаторов: солей аммония [2], солей фосфорной, полифосфорной, пиродифосфорной, гексаметафосфорной, алкил- и арилсульфоновых кислот [3], карбоната гуанидина, алкилмочевины или аргинина [4].

После охлаждения реакционной массы технический 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридин в способах [2, 3, 4] выделялся в виде осадка темного цвета с большим содержанием смолистых веществ, минеральных солей и побочных продуктов синтеза. Из-за сложности количественного определения целевого продукта выход на этой стадии в упомянутых способах не приводится.

Для получения 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина, пригодного для дальнейшей переработки в фармацевтические субстанции (мексидол или эмоксипин), технический продукт очищают путем перекристаллизации в ацетоне или изопропаноле [2, 4], или путем переосаждения через калиевую соль [2].

Основным недостатком перечисленных выше способов является сложность процесса очистки выделенного после автоклавирования технического продукта и низкий выход очищенного продукта, необходимость использования больших количеств органических растворителей, а также недостаточно высокое качество целевого продукта.

Наиболее близким по технической сущности к заявляемому способу является «Способ получения 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина» по патенту RU 2211833 [2]. В соответствии с RU 2211833 способ осуществляется следующим образом: в автоклаве при температуре 150-200°C и давлении 25-50 кгс/см² 5-метил-2-пропионилфуран взаимодействует с 5-25% аммиаком в присутствии солей аммония. После выдержки и охлаждения реакционной массы осадок технического 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина отфильтровывают, промывают на фильтре охлажденным ацетоном, отжимают и направляют на очистку методом переосаждения.

Переосаждение в способе по прототипу осуществляют путем растворения технического 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина в избытке щелочи (в 20% растворе КОН), обработки полученного раствора активированным углем и осаждения целевого продукта из полученного раствора действием соляной кислоты.

Существенным недостатком способа по прототипу является низкий выход продукта (46-47,8%) и недостаточно высокое его качество. В описании способа по патенту RU 2211833 отсутствуют сведения о качестве полученного после очистки 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина.

Заявленный способ направлен на увеличение выхода продукта и улучшение его качества.

Поставленная задача решается взаимодействием 5-метил-2-пропионилфурана с водным раствором аммиака в присутствии катализатора при повышенных давлении и температуре, очистки полученного технического 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина

переводом его в водный раствор при добавлении соляной кислоты до величины водородного показателя не более 3,0 рН, последующим высаливанием гидрохлорида 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина из водного раствора действием хлорида натрия, отделением образовавшегося осадка, растворением его в воде, осаждением
5 основания 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина из водного раствора при добавлении в него щелочного агента до величины водородного показателя среды не менее 8,0 рН, отделением осадка и сушки.

Применение в заявляемом способе метода высаливания в форме гидрохлорида 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина принципиально отличает его от всех других
10 известных способов получения продукта и обеспечивает максимально полную его очистку от побочных продуктов реакции с минимальными потерями. Кроме того, предлагаемый способ исключает необходимость использования органических растворителей в качестве среды. Заявленный способ обеспечивает выход
15 очищенного 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина не менее 88,0% от содержащегося в техническом продукте основного вещества.

Переход основания 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина в форму гидрохлорида происходит при достижении водородного показателя величины не более 3,0 рН, а
20 обратный переход гидрохлорида в форму основания при величине водородного показателя более 8,0 рН.

Нижеприведенные примеры иллюстрируют варианты использования изобретения.

Пример 1.

20 кг (19,8 кг 100% вещества, 0,143 кг-моль) 5-метил-2-пропионилфурана, 16 л 25%
25 водного раствора аммиака и 800 г толуолсульфокислоты загружают в автоклав. Герметизируют автоклав, включают нагрев и перемешивание. Выдерживают реакционную массу при температуре 180-200°C и давлении 35-40 кгс/см² в течение 100-120 минут, после чего реакционную массу в автоклаве охлаждают до
30 температуры не более 75°C и сливают в реактор для дальнейшего охлаждения до 5-10°C. Выпавший в осадок технический 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридин отфильтровывают и промывают на фильтре 5 л метиленхлорида и отжимают. Получают 18,1 кг влажного осадка с содержанием основного вещества 84,5% (15,29 кг в пересчете на 100% вещество, 0,111 кг-моль). Выход на стадии синтеза
35 составляет 74,5% от теории в пересчете на загруженный 5-метил-2-пропионилфуран.

Полученный технический продукт очищают следующим образом:

К суспензии 18,1 кг технического 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и 25 л воды в
при перемешивании добавляют от 9,5 до 9,7 л 36% соляной кислоты до достижения
40 полной растворимости осадка при величине водородного показателя среды 2,5-3,0 рН. К полученному раствору добавляют 0,5 кг активированного угля и 5 г дитионита натрия. Раствор перемешивают в течение 30 минут и фильтруют. Отфильтрованный раствор нагревают до 40-45°C и при перемешивании загружают 7,5 кг хлорида натрия. После полного растворения
45 загруженного хлорида натрия раствор фильтруют от механических примесей и при перемешивании охлаждают до 30°C. При этой температуре вносят заправку 20 г гидрохлорида 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и продолжают охлаждение при перемешивании до 5-10°C. При этой температуре суспензию выпавшего в осадок гидрохлорида 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина
50 выдерживают при эпизодическом перемешивании 3-4 часа, продукт отфильтровывают, промывают 50 л 25% раствора хлорида натрия, отжимают и используют для получения 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина основания.

Получают 20,88 кг гидрохлорида 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина с

влажностью 35% и содержанием 98% в пересчете на сухое вещество (0,0766 кг-моль).

Полученный гидрохлорид 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина растворяют в 80 л воды, к раствору добавляют 300 г активированного угля, перемешивают 30 минут и фильтруют. В отфильтрованный раствор при перемешивании небольшой струйкой вводят 30% раствор едкого натра до достижения величины водородного показателя среды 8,0-8,5 рН.

Суспензию перемешивают 60-90 минут, после чего осадок отфильтровывают, тщательно отжимают от маточного раствора и дважды по 10 л промывают водой и дважды по 5 л охлажденным раствором изопропилового спирта. Осадок отжимают, выгружают, высушивают под вакуумом.

Получают 10,03 кг 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина с содержанием 99,5% основного вещества (0,0728 кг-моль). Качество полученного продукта соответствует всем требованиям к промежуточному продукту для синтеза мексидола.

Из маточного раствора после отделения осадка гидрохлорида 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина выделяют растворенный 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридин путем перевода его в основание, для чего при перемешивании небольшой струйкой вводят 30% раствор едкого натра до достижения величины водородного показателя среды 8,0-8,5 рН.

Суспензию перемешивают 60-90 минут, после чего осадок отфильтровывают, тщательно отжимают от маточного раствора и дважды по 10 л промывают водой. Осадок отжимают, выгружают и используют в последующих операциях получения гидрохлорида 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина. Получают 7,88 кг основания 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридин с влагой 45% и содержанием основного вещества 92,0% в пересчете на сухой вес.(0,029 кг-моль).

Таким образом, с учетом регенерированного основания 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина выход продукта на стадии очистки составляет 89,9%, а общий выход 67,0% в пересчете на загруженный 5-метил-2-пропионилфуран.

Пример 2.

Синтез технического 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина осуществляют согласно примеру 1.

Полученный технический продукт очищают следующим образом:

К суспензии 18, 1 кг технического 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и 25 л воды при перемешивании добавляют от 9,5 до 9,7 л 36% соляной кислоты до достижения полной растворимости осадка при величине водородного показателя среды 2,5-3,0 рН. К полученному раствору добавляют 0,5 кг активированного угля и 5 г дитионита натрия. Раствор перемешивают в течение 30 минут и фильтруют. Отфильтрованный раствор нагревают до 40-45°C и при перемешивании загружают 7,0 кг хлорида натрия. После полного растворения загруженного хлорида натрия раствор фильтруют от механических примесей и при перемешивании охлаждают до 30°C. При этой температуре вносят затравку 20 г гидрохлорида 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и продолжают охлаждение при перемешивании до 5-10°C. При этой температуре суспензию выпавшего в осадок 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина гидрохлорида выдерживают при эпизодическом перемешивании 3-4 часа, продукт отфильтровывают, промывают 50 л 25% раствора хлорида натрия, затем дважды по 10 л охлажденным раствором изопропилового спирта, отжимают, высушивают под вакуумом и используют для приготовления лекарственной формы эмоксипина. Получают 12,5 кг гидрохлорида 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина с содержанием 99,8% основного вещества в пересчете на сухое вещество и влагой 0,5%,

что соответствует выходу 64,5% в пересчете на техническое основание.

Из маточного раствора в соответствии с описанием примера 1 получают 8,5 кг основания 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридин с влагой 48% и содержанием основного вещества 94,0% в пересчете на сухой вес (0,030 кг-моль).

5 Таким образом, с учетом регенерированного основания 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина выход продукта на стадии очистки составляет 88,8%, а общий выход 66,2% в пересчете на загруженный 5-метил-2-пропионилфуран.

Источники информации

- 10 1. Leditschke H. Chem. Ber., 1952, 85 (3), s.202-204.
2. Способ получения 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина. RU 2211833.
3. Способ получения производных 3-гидроксипиридина. RU 2296123.
4. Способ получения производных 3-гидроксипиридина. RU 2319694.

15 Формула изобретения

Способ получения 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина взаимодействием 5-метил-2-пропионилфурана с водным раствором аммиака в присутствии катализатора при повышенных давлении и температуре с последующим выделением и очисткой 20 целевого продукта, отличающийся тем, что очистка технического продукта осуществляется путем перевода его в водный раствор при величине водородного показателя не более 3,0 рН и выделения очищенного продукта в форме гидрохлорида путем высаливания его из раствора хлоридом натрия с последующим использованием гидрохлорида 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина для получения лекарственных 25 препаратов в форме гидрохлорида или после перевода в форму основания для получения других солевых форм 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина.