NORGE

Utlegningsskrift nr. 121662

Int. Cl. C 07 d 31/28 Kl. 12p-1/01

STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Patentsøknad nr. 158.242 Inngitt 26.V 1965
Løpedag -
Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968
Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 29.III 1971
Prioritet begjært fra: 27.V-64 Sveits, nr. 6921/64

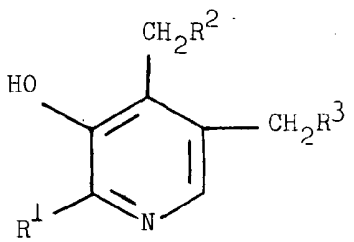
F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,
Grenzacherstrasse 124-184, CH-4002 Basel, Sveits.

Oppfinner: Sidney Frank Schaeren, 4 Weichselmattstrasse,
Bottmingen, Sveits.

Fullmektig: Dr. ing. K. O. Berg.

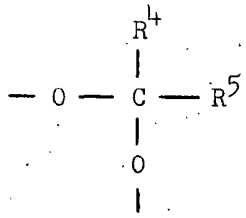
Fremgangsmåte for fremstilling av pyridinderivater.

Nærværende oppfinnelse vedrörer en ny fremgangsmåte for fremstilling av pyridinderivater med den generelle formel



(I)

hvor R^1 betyr en lavere alkylgruppe og R^2 og R^3 hver en hydroksygruppe eller sammen et oksygenatom eller atomgrupperingen



(II)

hvor R^4 og R^5 er hydrogen, lavere alkyl, lavere alkenyl, aralkyl, aryl eller sammen lavere alkylen,

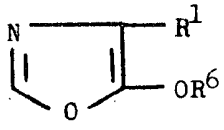
såvel som av deres salter.

Under lavere alkyl- og alkenylgrupper er å forstå slike grupper, hvilke inneholder inntil 6 karbonatomer. Som lavere alkylengrupper betegnes metylen, etylen, propylen og butylen. Under "aryl" er f.eks. å forstå fenyl og substituert fenyl og under "aralkyl" f.eks. benzyl og fenetyl.

Pyridinderivatene med den ovenfor nevnte formel I er kjente forbindelser. Foretrukne fremgangsmåte-produkter med formel I er de, hvor R^1 betyr metylgruppen. Når ved denne betydning av R^1 substituentene R^2 og R^3 hver betyr en hydroksylgruppe, så dreier det seg om pyridoksin. Når R^1 er metyl og R^2 og R^3 sammen et oksygenatom, så dreier det seg om den indre eter av pyridoksin, en på kjent måte til pyridoksin overförbar forbindelse. Endelig i de tilfelle, hvor R^1 er metylgruppen og R^2 og R^3 sammen atomgrupperingen med den ovenfor nevnte formel II, så dreier det seg om cykliske acetaler av pyridoksin, som likeså på kjent måte er overförbare til pyridoksin. Foretrukne forbindelser fra denne gruppe er de acetaler, hvor R^4 og R^5 er hydrogen eller en alkylgruppe med 1-3 karbonatomer, i særdeleshet slike, hvor minst en av de to substituenter er en slik alkylgruppe, f.eks. isopropylgruppe.

Ved en kjent fremgangsmåte for fremstilling av pyridinderivatene med formel I omsetter man et 4-alkyl-5-alkoksy-oksazol med den

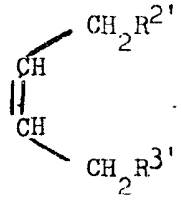
generelle formel



(III)

hvor R^1 har den ovenfor nevnte betydning og R^6 betyr en lavere alkylgruppe,

med en forbindelse med den generelle formel



(IV)

hvor $R^{2'}$ og $R^{3'}$ sammen er et oksygenatom eller atomgrupperingen II,

ved forhöyet temperatur til et Diels-Alder-addisjonsprodukt, omleirer dette til en forbindelse med formel I, hvor R^2 og R^3 sammen betyr et oksygenatom eller atomgrupperingen II, og hydrolyserer eventuelt den oppnådde forbindelse til en forbindelse med formel I, hvor R^2 og R^3 hver betyr en hydroksylgruppe og/eller overföres til et salt.

Det er nå overraskende fastslått at man oppnår vesentlig höyere utbytter når man ifölge oppfinnelsen isolerer Diels-Alder-addisjonsproduktet og gjennomförer omleiringen ved en temperatur inntil ca. 50°C, fortrinnsvis ved romtemperatur, og i svakt surt medium.

Ved en slik oppdeling av Diels-Alder-reaksjonen til en Diels-Alder-addisjon og en omleiring av addisjonsproduktet til det önskede pyridinderivat er det mulig, for hver av disse to enkeltreaksjoner å velge optimale reaksjonsbetingelser, hvorav en vesentlig utbytte-ökning overfor kjente fremgangsmåter resulterer.

Som utgangsforbindelser med formel III kommer i særdeleshet 4-metyl-5-metoksy-oksazol, 4-metyl-5-etoksy-oksazol og 4-metyl-5-isopropoksy-oksazol i betraktning, hvorav 4-metyl-5-etoksy-oksazolet er spesielt foretrukket.

Utgangsforbindelser med formel IV er 4,7-dihydro-1,3-dioksepin og 2,5-dihydrofuran. En foretrukken gruppe av utgangsforbindelser med formel IV er 2-alkyl-4,7-dihydro-1,3-dioksepin og 2,2-dialkyl-4,7-dihydro-1,3-dioksepin, i særdeleshet 2-isopropyl-4,7-dihydro-1,3-dioksepinet.

Gjennomföringen av fremgangsmåten ifölge oppfinnelsen under anvendelsen av 4-metyl-5-etoksy-oksazol som utgangsforbindelse med formel III og av 2-isopropyl-4,7-dihydro-1,3-dioksepin som utgangsforbindelse med formel IV har vist seg som spesielt fordelaktig.

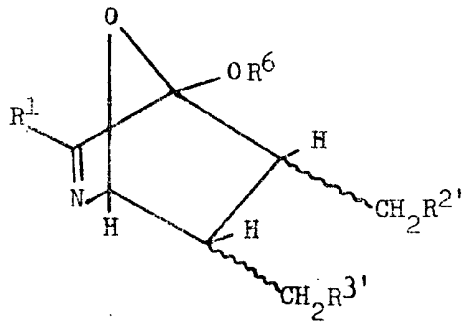
I det förste trinn av fremgangsmåten ifölge oppfinnelsen anvendes hensiktsmessig en av de to utgangsforbindelser med formlene III og IV og dà i særdeleshet den med formel IV, i et minst 10-dobbelt molart overskudd. Når herved det som utgangsforbindelse med formel IV foretrukne 2-isopropyl-4,7-dihydro-1,3-dioksepin anvendes, så anvendes dette fortrinnsvis i et 15-20 dobbelt molart overskudd over den anvendte mengde av utgangsforbindelsen med formel III (f.eks. 4-metyl-5-etoksy-oksazol).

For ved gjennomföring av det förste trinn av fremgangsmåten ifölge oppfinnelsen å oppnå et höyest mulig utbytte av Diels-Alder-addisjonsproduktet og for å unngå at en omleiring av addisjonsproduktet finner sted allerede i dette förste trinn, er omsetningen av utgangsmaterialene med formlene III og IV å gjennomföre under mest mulig skånende betingelser. Som fordelaktig har det vist seg å gjennomföre denne omsetning ved temperaturer mellom 130 og 170°C og begrense oppvarmingstiden til höyst ca. 5 timer. Det har vist seg at 3- til 5-timers oppvarming av reaksjonsblandingen til ca. 170°C förer til gode resultater. Når 4-metyl-5-etoksy-oksazol og 2-isopropyl-4,7-

dihydro-1,3-dioksepin anvendes som utgangsmaterialer, er det tilstrekkelig med 3 timers oppvarming under tilbakelöp (170°C). Gjennomföres denne omsetning under anvendelse av et 15-dobbelt molart overskudd av 2-isopropyl-4,7-dihydro-1,3-dioksepin, så er ved slutten av den 3-timers oppvarming ca. 80% av oksazolet omsatt.

Herpå underkastes nå hensiktsmessig den erholdte reaksjonsblanding vakuum-destillasjon. Den derved fremkomne destillasjonsrest består av det önskede Diels-Alder-addisjonsprodukt, hvilket senere i det annet trinn av fremgangsmåten ifölge oppfinnelsen underkastes omleiring. Det fremkomne destillat, hvilket består av overskytende utgangsmateriale med formel IV og ikke omsatt utgangsmaterial med formel III tilsettes nå en slik mengde av utgangsmaterial med formel IV at man oppnår en ny reaksjonspröve, i hvilken utgangsmaterialet med formel IV igjen er tilstede i minst ca. 10-dobbelt molart overskudd (i tilfelle anvendelse av 2-isopropyl-4,7-dihydro-1,3-dioksepin som utgangsmaterial med formel IV fortrinnsvis i ca. 15-20 dobbelt molart overskudd). Denne nye reaksjonspröve kan nå igjen underkastes omsetningen. Denne fremgangsmåte kan gjentas etter behag.

Det ved gjennomföring av det förste trinn av fremgangsmåten ifölge oppfinnelsen erholdte Diels-Alder-addisjonsprodukt kan tilskrives den fölgende generelle formel

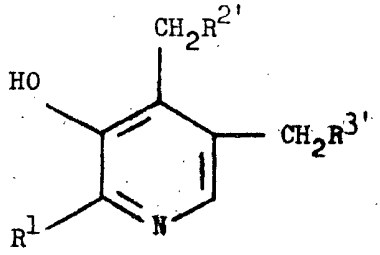


(V)

hvor R^1 og R^6 har den tidligere angitte betydning og $R^{2'}$ og $R^{3'}$ er sammen atomgrupperingen i den foran nevnte formel II eller et oksygenatom.

De forbindelser med formel I, hvor substituentene R^4 og R^5 i atomgrupperingen II har den samme betydning, forekommer i to stereoisomere racemater til hver to optiske antipoder, mens de forbindelser med formel I, hvor substituentene R^4 og R^5 i atomgrupperingen II er forskjellig fra hverandre, kan danne fire stereoisomere recemater til hver to optiske antipoder.

Disse Diels-Alder-addisjonsproduktene omleires nå, etter deres isolering, i det annet trinn av fremgangsmåten ifölge oppfinnelsen, ved lavere temperatur, fortrinnsvis ved romtemperatur og i svakt surt medium til forbindelser med den generelle formel



(Ia)

hvor R^1, $R^{2'}$ og $R^{3'}$ har ovenfor nevnte betydning.

De herved anvendte temperaturer ligger vesentlig under de ved hvilke det förste trinn av fremgangsmåten ifölge oppfinnelsen gjennomföres. Temperaturen ved hvilken denne omleiring gjennomföres, er å velge således at omleiringen ikke finner sted ved termiske påvirkninger, men tvert i mot i det vesentlige alene på grunn av nærværet av det svakt sure medium. Dette er i særdeleshet derfor av betydning, fordi ved temperaturer, ved hvilke en omleiring av addisjonsproduktet finner sted på termisk måte hvilken går for seg meget langsomt, inntrer delvis ödeleggelse av det önskede omleiringsprodukt med formel Ia. Som allerede fremfört gjennomföres omleiringen ved en temperatur inntil ca. 50°C, fortrinnsvis ved romtemperatur.

Aciditeten av det svakt sure medium, i hvilket omleiringen gjennomföres, er å velge således at den ennå ikke strekker til for hydrolyse av det önskede omleiringsprodukt med formel Ia

til tilsvarende 4,5-dimetylolforbindelse. Fortrinnsvis er aciditeten av det svakt sure medium omtrent lik aciditeten av en 10%'ig vandig opplösning av pyridoksinhydroklorid.

Som sure reagenser for fremstilling av det svakt sure medium kan f.eks. de följende syrer anvendes: saltsyre, svovelsyre, vinsyre og oksalsyre. Fortrinnsvis anvendes som svakt surt medium en vandig alkoholisk opplösning av disse eller andre sure reagenser.

Ifölge en foretrukket utförelsesform anvendes for fremstilling av det svakt sure medium pyridoksin-hydroklorid selv.

Omleiringsproduktene med formel Ia (-disse tilsvarer forbindelsene med formel I hvor R^2 og R^3 sammen betyr atomgrupperingen II eller et oksygenatom-) kan eventuelt hydrolyseres til forbindelser med formel I, hvor substituentene R^2 og R^3 hver er en hydroksylgruppe. Denne hydrolyse kan gjennomföres på kjent måte, f.eks. ved hjelp av saltsyre. Aciditeten av miljöet i hvilket hydrolysen gjennomföres, ligger betraktelig höyere enn det for det svakt sure medium, i hvilket omleiringen av addisjonsproduktene med formel V til forbindelser med formel Ia finner sted, fortrinnsvis ved en pH verdi på ca. 0,5.

Fremgangsmåteproduktene med formel I kan dersom de ikke allerede er felt ut som salter, overföres på kjent måte til syreaddisjonssalter.

I de följende eksempler redegjöres fremgangsmåten ifölge oppfinnelsen nærmere.

EKSEMPEL 1

I en 1-liters rundkolbe forsynt med termometer, tilbakelöpskjöler og gassinnledningsrör, kokes under Argon en blanding av 426,6 g 2-isopropyl-4,7-dihydro-1,3-dioksepin (3 mol) og 25,4 g 4-metyl-5-etoksy-oksazol (0,20 mol) i et oljebad på 190°C i tre timer under tilbakelöp. Herpå underkastes reaksjonsblandingen en

destillasjon for tilbakevinning av ikke omsatte reaksjonskomponenter på rullefordamper. Destillasjonsresten (Diels-Alder-addukt) stilles til side og opparbeides adskilt.

Destillatet, inneholdende ca. 20% ikke omsatt 4-metyl-5-etoksy-oksazol, bringes med 115,4 g 2-isopropyl-4,7-dihydro-1,3-dioksepin (0,812 mol) og 25,4 g 4-metyl-5-etoksy-oksazol (0,20 mol) til det opprinnelige molforhold 15:1 og kokes på nytt tre timer under tilbakelöp. Denne fremgangsmåte gjennomföres 6 ganger og gir uten den förste destillasjonsrest (i den förste reaksjon omsettes bare 80% oksazol) totalt 258,4 g Diels-Alder-addukt (utbytte for disse 5 reaksjoner: 96,2%).

I en 1,5-liters firehals-rundkolbe, forsynt med rörer, termometer, dråpetrakt og gassinnledningsrör, innföres under Argon 10,25 g pyridoksin-hydroklorid (0,050 mol), 200 ml vann og 250 ml 94%'ig etylalkohol. Den således erholdte opplösning tilsettes dråpevis en opplösning av det ovenfor nevnte Diels-Alder-addukt (258,4 g) i 100 ml 94%'ig etylalkohol i löpet av en tid på 2 timer. Under tilsetningen holdes reaksjonsblandingen i vannbad på 25°C og röres deretter ennå 15 timer ved romtemperatur. Den erholdte blanding tilsettes 245 ml 3-n. saltsyre og alkoholen avdampes i vannstråle vakuum.

Til den således erholdte opplösning av hydrokloridet av pyridoksin-isobutyraldehydacetal tilsettes 100 ml konsentrert saltsyre og på rullefordamper avdampes först ved redusert vannstråle-vakuum isobutyraldehyd og deretter ved fullt vakuum vann (vannbad ved 70°). Den törre rest oppslemmes i 250 ml absolutt etylalkohol og står til henstand natten over ved -20°C. Herpå nutsjes produktet og törkes inntil konstant vekt. Det ble oppnådd 189,1 g pyridoksin-hydroklorid med smeltepunkt 207-210°. Utbytte: 189,1 - 10,25 = 178,85 g eller 87%.

EKSEMPEL 2

I en 500 ml autoklav av rustfritt stål, forsynt med manometer og termometer, oppvarmes under Argon en blanding av 300,3 g 4,7-dihydro-1,3-dioksepin (3 mol) og 25,4 g 4-metyl-5-etoksy-oksazol

(0,20 mol) i et oljebad på 180°C i tre timer, hvorved trykket stiger til 3 ato. Den kolde reaksjonsblanding underkastes en destillasjon for tilbakevinning av den ikke omsatte del av reaksjonskomponentene på rullefordamper. Destillasjonsresten (Diels-Alder-addukt) stilles til side og opparbeides adskilt. Destillatet, inneholdende ca. 20% ikke omsatt 4-metyl-5-etoksy-oksazol, bringes med 81,2 g 4,7-dihydro-1,3-dioksepin (0,812 mol) og 25,4 g 4-metyl-5-etoksy-oksazol (0,20 mol) til det opprinnelige molforhold 15:1 og oppvarmes först 3 timer i autoklav. Denne prosedyre utföres 6 ganger og gir uten den förste destillasjonsrest (i den förste reaksjon omsettes bare 80% oksazol) totalt 221,0 g Diels-Alder-addukt (utbytte for disse 5 reaksjoner: 97%). Blandingen av de to stereoisomere racemater (ca. 50:50) har et smeltepunkt 50-70°. Ved fraksjonert krystallisasjon fra isopropyleter lykkes det å skille de endo-ekso-racemater (smp. 100-102° og 90-91°).

I en 1-liters firehals-rundkolbe, forsynt med rörer, termometer, dråpetrakt og gassinnledningsrör, innföres under Argon 10,25 g pyridoksin-hydroklorid (0,050 mol) og 200 ml vann. En opplösning av det ovenfor nevnte Diels-Alder-addukt (221,0 g) i 200 ml vann tilsettes herpå i löpet av en tid på 2 timer dråpevis til denne vandige pyridoksin-hydroklorid-opplösning. Under tilsetningen holdes reaksjonsblandingen i et vannbad ved 20°C og röres deretter ennå 15 timer ved romtemperatur. Blandingen tilsettes 245 ml 3-n saltsyre og vannet avdampes i vannstråle vakuum ved 70°.

Det således erholdte rå hydroklorid av pyridoksin-formaldehyd-acetal (198 g) tilsettes 800 ml ca. 25%'ig metanolisk saltsyre og opplösningen mettes under isbadavkjöling med klorhydrogen-gass. Reaksjonskaret forsynes med en Vigreux-oppsats og reaksjonsblandingen oppvarmes i et oljebad på 90°C således at i löpet av en tid på tre timer avdestilleres det dannede metylal (dimetoksymetan). Reaksjonsbandingen inndampes derpå på rulle-fordamper til törrhet og resten oppslemmes med en blanding av 200 ml metanol og 200 ml aceton. Etter 15 timers kjöling (5°) nutsjes det, vaskes med aceton og törkes til konstant vekt. Det ble oppnådd 186,3 g pyridoksin-hydroklorid med smeltepunkt

208-210°. Utbytte: 186,3-10,25 = 176 g eller 85%.

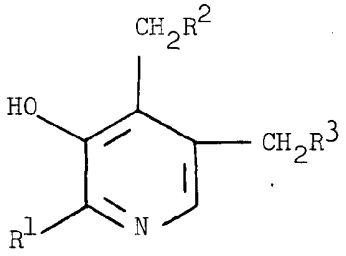
EKSEMPEL 3

I en 500 ml autoklav av rustfritt stål forsynt med manometer og termometer, oppvarmes under Argon en blanding av 25,4 g 4-metyl-5-etoksy-oksazol (0,20 mol) og 280 g 2,5-dihydrofuran (4,0 mol) i et oljebad på 180°C i to timer, hvorved trykket stiger til 10 ato. Den kalde reaksjonsblanding underkastes en destillasjon for tilbakevinning av den ikke omsatte del av reaksjonskomponentene på rullefordamper. Destillasjonsresten stilles til side. Destillatet, inneholdende ca. 20% ikke omsatt 4-metyl-5-etoksy-oksazol, oppfylles med den nödvendige mengde av reaksjonskomponenten til det opprinnelige forhold og underkastes igjen reaksjonen. Denne prosedyre gjentas flere ganger og de forente destillasjonsrester destilleres i höy-vakuum. Det erholdte Diels-Alder-addukt oppviser et kokepunkt på 75-80°/0,005 mm; n_D^{20} = 1,4807.

I en 500 ml firehalskolbe, forsynt med rörer, termometer, dråpetrakt og gassinnledningsrör, innföres under Argon 5,1 g pyridoksin-hydroklorid (0,025 mol) og 100 ml vann. En opplösning av det ovenfor nevnte Diels-Alder-addukt (98,5 g eller 0,50 mol) i 100 ml vann tilsettes dråpevis i löpet av en tid på 2 timer til denne vandige pyridoksin-hydroklorid-opplösning. Under tilsetningen holdes reaksjonsblandingen i et vannbad ved 20°C og röres deretter ennå 15 timer ved romtemperatur. Den erholdte blanding tilsettes 166 ml 3-n saltsyre og vannet avdampes i vannstråle-vakuum ved 70°. Det således erholdte rå hydroklorid av den indre eter av pyridoksin oppnås krystallint og overföres til pyridoksin-hydroklorid etter de i litteraturen beskrevne metoder. (J. Am. Chem. Soc. 61 (1939) 1245-7 og 3307-10).

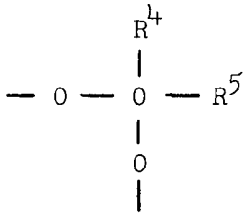
P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av pyridinderivater med den generelle formel



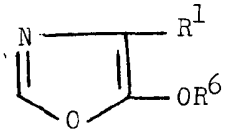
(I)

hvor R^1 betegner en lavere alkylgruppe og R^2 og R^3 hver en hydroksygruppe eller sammen et oksygenatom eller atomgrupperingen



(II)

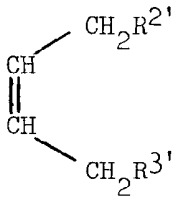
hvor R^4 og R^5 er hydrogen, lavere alkyl, lavere alkenyl, aralkyl, aryl eller sammen lavere alkylen, såvel som salter av disse, hvorved man omsetter et 4-alkyl-5-alkoksy-oksazol med den generelle formel



(III)

hvor R^1 har foranstående betydning og R^6 betyr en lavere alkylgruppe

med en forbindelse med den generelle formel



(IV)

hvor $R^{2'}$ og $R^{3'}$ sammen er et oksygenatom eller atomgrupperingen II,

ved forhöyet temperatur til et Diels-Alder-addisjonsprodukt og omleirer dette til en forbindelse med formel I, hvor R^2 og R^3 sammen betyr et oksygenatom eller atomgrupperingen II og eventuelt hydrolyserer den oppnådde forbindelse til en forbindelse med formel I, hvor R^2 og R^3 hver betyr en hydroksylgruppe og/eller overförer den til et salt, k a r a k t e r i s e r t v e d at man isolerer Diels-Alder-addisjonsproduktet og gjennomförer omleiringen ved en temperatur inntil ca. 50°C, fortrinnsvis ved romtemperatur, og i svakt surt medium.

2. Fremgangsmåte etter krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at omleiringen av addisjonsproduktet gjennomföres i nærvær av pyridoksin-hydroklorid som svakt surt middel.

Anførte publikasjoner:

Alment tilgjengelig norsk søknad 144.373
J.Chem.Soc. p. 2583 ff (1952)
J.Org. Chem. vol.27, p.2705-6 (1962)
Belgisk patent nr. 617.500