

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 146536 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 3799/72

(51) Int.Cl.³: C 07 D 471/04

(22) Indleveringsdag: 01 aug 1972

(41) Alm. tilgængelig: 03 feb 1973

(44) Fremlagt: 31 okt 1983

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 02 aug 1971 HU EE 1933

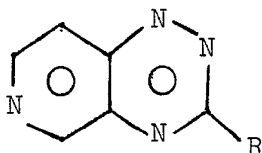
(71) Ansøger: *EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR; Budapest X, HU.

(72) Opfinder: Zoltan *Budai; HU, Pal *Benko; HU, Laszlo *Pallos; HU, Andras *Messmer; HU, Andras *Gelleri; HU, Daniel *Berenyi; HU.

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co

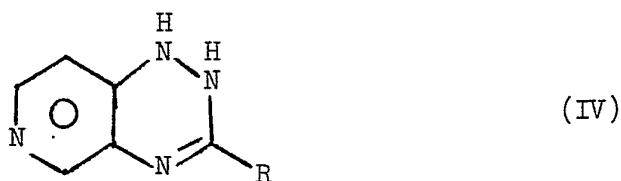
(54) Fremgangsmåde til fremstilling af pyrido[3,4-e]-as-triaziner eller salte heraf

Opfindelsen angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af pyrido[3,4-e]-as-triaziner med den almene formel (I)



(I)

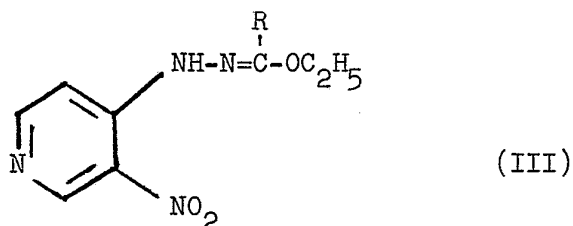
eller af dihydro-pyrido[3,4-e]-as-triaziner med den almene formel (IV)



begge i form af frie baser eller salte heraf. I ovenstående formler betyder R hydrogen, en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer eller en phenylgruppe. Ovenstående forbindelser er kendte stoffer med antimikrobiel virkning.

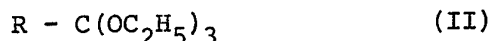
Ifølge en kendt fremgangsmåde kan 3-alkyl-pyrido[3,4-e]-as-triaziner fremstilles ved at bringe 4-chlor-3-nitro-pyridin til reaktion med en acylhydrazin, katalytisk reducere de opnåede 4-acylhydrazino-3-nitro-pyridiner og underkaste de opnåede mellemprodukter ringslutning (fransk patentskrift nr. 1.449.778). Ved gentagelse af ovenstående syntese blev 3-methyl-pyrido[3,4-e]-as-triazin imidlertid kun opnået i et udbytte på 15%, og dette råprodukt indeholdt store mængder forureninger. Et rent produkt kunne kun opnås efter flere omkrystallisations-trin. Ifølge en anden kendt fremgangsmåde fremstilles pyrido[3,4-e]-as-triazin og dets 3-methyl-derivat ved en firetrins-syntese (reduktion, acylering, ringslutning og oxidation), idet der gås ud fra 4-hydrazino-3-nitro-pyridin (J. Heterocycl. Chem. 8 (1971) p. 47).

Til grund for den foreliggende opfindelse ligger den erkendelse, at forbindelserne med de almene formler (IV) og (I) kan fremstilles i høje udbytter og høj renhedsgrad, når deres syntese udføres via iminoether-derivater med den almene formel (III)



hvor R har den ovenfor angivne betydning. Iminoether-derivaterne, der er hidtil ukendte forbindelser, kan fremstilles i høje udbytter og er yderst tilbøjelige til reduktiv ringslutning. Under dannelsen af iminoether-forbindelserne forekommer ingen bireaktioner, der fører til biprodukter af hydrazidin-typen, og når nitrogruppen i iminoether-derivaterne reduceres, reagerer den dannede aminogruppe samtidig med iminoether-gruppen, og der dannes ringsluttede produkter med den almene formel (IV).

I overensstemmelse hermed er fremgangsmåden ifølge opfindelsen ejendommelig ved, at 4-hydrazino-3-nitro-pyridin bringes til reaktion med en orthoester med den almene formel (II)



hvor R har den ovenfor angivne betydning, den opnåede N-(3-nitro-4-pyridylamino)-iminoether-forbindelse med den almene formel (III) underkastes reduktion og ringslutning i nærværelse af en katalysator, og den opnåede dihydro-pyrido[3,4-e]-as-triazin med den almene formel (IV) om ønsket oxideres til den tilsvarende aromatiske forbindelse med den almene formel (I), fortrinsvis med luftens oxygen, og/eller forbindelserne med de almene formler (I) eller (IV) om ønsket omdannes til deres salte.

Dihydroforbindelserne med den almene formel (IV) er almindeligvis yderst følsomme over for oxidation; som følge heraf omdannes de til de tilsvarende aromatiske forbindelser, når blot den ved den reductive ringslutning opnåede reaktionsblanding inddampes i nærværelse af luft. På grund af denne kendsgerning fraskilles dihydroforbindelserne med den almene formel (IV) fortrinsvis ved filtrering af reaktionsblandingen under en indifferent gasatmosfære, som er fri for oxygen, og filtratet behandles med saltsyre, da dihydro-pyrido[3,4-e]-as-triaziner kan stabiliseres i form af deres salte.

Udgangsstofferne med den almene formel (II) kan fremstilles ved kendte metoder (jf. f.eks. Aliphatic Orthoester, Reinhold, N.Y., 1943; Chem. Rev. 45 (1949), p. 463).

Den vigtigste fordel ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen i forhold til den kendte teknik ligger i den kendsgerning, at de aromatiske forbindelser med den almene formel (I) kan fremstilles i en totrins-syntese i et totaludbytte på 60-70% og i høj renhedsgrad. Det skal nævnes, at de aromatiske forbindelser ifølge de kendte fremgangsmåder kun kan opnås i et maksimalt udbytte på 30-35%, og de indeholder stadig store mængder af forureninger.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved nedenstående eksempler.

Eksempel 1Pyrido[3,4-e]-as-triazin.

En blanding af 18,5 g (0,12 mol) 4-hydrazino-3-nitro-pyridin, 300 ml ethyl-orthoformiat og 0,1 g p-toluensulfonsyre omrøres og opvarmes ved tilbagesvaling i 3 timer. Blandingen køles med isvand, og den udskilte orangerøde udfældning frafiltreres. Der fås 20,4 g (81,0%) N-(3-nitro-4-pyridylamino)-formimino-ethylether, smeltepunkt 108-109°C.

Analyse:

Beregnet for $C_8H_{10}N_4O_3$ (210,2):

C = 45,70%, H = 4,76%, N = 26,65%

Fundet: C = 45,41%, H = 7,78%, N = 26,45%

En blanding af 21,02 g (0,1 mol) N-(3-nitro-4-pyridyl-amino)-formimino-ethylether, 800 ml ethanol og 1,5 g palladium-på-carbon-katalysator omrystes under hydrogenatmosfære, indtil den beregnede mængde hydrogen er absorberet. Katalysatoren frafiltreres, og opløsningen indampes i vakuum til ca. 1/20 af dens oprindelige rumfang ved en temperatur, som ikke overstiger 50°C. Den udskilte udfældning frafiltreres og omkrystalliseres fra heptan. Der fås 11,2 g (85%) pyrido[5,4-e]-as-triazin, smeltepunkt 91°C (under sønderdeling).

Analyse:

Beregnet for $C_6H_4N_4$ (132,13):

C = 54,51%, H = 3,05%, N = 42,45%

Fundet: C = 54,60%, H = 3,10%, N = 42,45%

Eksempel 23-Phenyl-pyrido[3,4-e]-as-triazin.

En blanding af 15,4 g (0,1 mol) 4-hydrazino-3-nitro-pyridin, 50 ml ethyl-orthobenzoat og en lille mængde p-toluensulfonsyre omrøres og koges, og det ved reaktionen dannede ethanol afdestilleres. Derefter afdampes størstedelen af ortho-esteren, og remanensen tritureres i benzin. De faste stoffer omkrystalliseres fra methanol. Der fås 25,5 g (89%) N-(3-nitro-4-pyridylamino)-benzimidino-ethylether, smeltepunkt 109-110°C.

Analyse:

Beregnet for $C_{14}H_{14}N_4O_3$ (286,29):

C = 58,70%, H = 4,93%, N = 19,55%

Fundet: C = 58,80%, H = 4,99%, N = 19,60%

En blanding af 28,62 g (0,1 mol) N-(3-nitro-4-pyridylamino)-benzimidino-ethylether, 1300 ml ethanol og 1,5 g palladium-på-carbon hydrogeneres, indtil den beregnede mængde hydrogen er absorberet. Katalysatoren fjernes ved filtrering, og filtratet indampes i vakuum. Resanen omkrystalliseres fra ethanol til dannelse af røde glansfulde krystallameller. Der fås 18,3 g (88%) 3-phenyl-pyrido[3,4-e]-as-triazin, smeltepunkt 127-127,5°C.

Analyse:

Beregnet for $C_{12}H_8N_4$ (208,23):

C = 69,20%, H = 3,87%, N = 26,85%

Fundet: C = 69,14%, H = 3,86%, N = 26,99%.

Eksempel 33-Methyl-pyrido[3,4-e]-as-triazin.

En blanding af 55 g (0,357 mol) 4-hydrazino-3-nitro-pyridin, 0,1 g p-toluensulfonsyre og 472 g triethyl-orthoacetat omrøres og koges i 2 timer. Blandingen afkøles, og den udskilte orangerøde udfældning frafiltreres og tørres. Der fås 67,65 g (84,3%) N-(3-nitro-4-pyridylamino)-acetimino-ethylether. Det opnåede produkt omkrystalliseres fra en 1,5-dobbelt mængde benzen til dannelse af et stof, som smelter ved 120-122°C.

Analyse:

Beregnet for $C_9H_{12}N_4O_3$ (224,2):

C = 48,20%, H = 5,38%, N = 24,90%

Fundet: C = 47,90%, H = 5,40%, N = 24,78%

En blanding af 3,36 g (15 mmol) N-(3-nitro-4-pyridylamino)-acetimino-ethylether, 400 ml ethanol og 0,5 g palladium-på-carbon-hydrogeneres, indtil den teoretiske mængde hydrogen er absorberet. Katalysatoren fjernes ved filtrering, og filtratet hældes i saltsyreholdig isopropanol. Filtreringen udføres under indifferent gasatmosfære, som er fri for oxygen. Den opnåede opløsning indampes til ca. 1/20 af dens oprindelige rumfang, den udskilte udfældning frafiltreres og omkrystalliseres fra en blanding af ethanol og isopropanol. På denne måde fås 2,32 g (70%) 3-methyl-1,2-dihydro-pyrido[3,4-e]-as-triazin-dihydrochlorid, smeltepunkt 220-221°C.

Analyse:

Beregnet for $C_7H_{10}Cl_2N_4$ (221,10):

C = 38,05%, H = 4,56%, Cl = 32,10%, N = 25,35%

Fundet: C = 38,00%, H = 4,50%, Cl = 32,54%, N = 25,45%

2,21 g (0,01 mol) 3-methyl-1,2-dihydro-pyrido[3,4-e]-as-triazin-dihydrochlorid opløses i 30 ml vand, og der sættes hertil en opløsning af 6,6 g (0,02 mol) kaliumferricyanid i 25 ml vand. Den resulterende blanding gøres alkalisk med kaliumhydroxid-opløsning, og blandingen omrøres i 0,5 timer. Blandingen ekstraheres med ether, og etherlaget afdampes. Der fås 1,31 g (90%) 3-methyl-pyrido[3,4-e]-as-triazin, smeltepunkt 112-113°C (efter omkrystallisation fra benzen).

Analyse:

Beregnet for $C_7H_6N_4$ (146,16):

C = 57,60%, H = 4,14%, N = 38,35%

Fundet: C = 57,06%, H = 4,47%, N = 37,98%.

Eksempel 4

3-Ethyl-1,2-dihydro-pyrido[3,4-e]-as-triazin-dihydrochlorid.

En blanding af 7,7 g (0,05 mol) 4-hydrazino-3-nitro-pyridin, 0,1 ml ethanolisk saltsyre og 25 ml triethyl-orthopropionat koges i 3 timer. Det ved reaktionen dannede ethanol fjernes ved afdampning, og remanensen afkøles. Den udskilte udfældning frafiltreres og tritureres med ether. Der fås 3 g (25%) N-(3-nitro-4-pyridylamino)-propionimino-ethylether, smeltepunkt 98-100°C.

Analyse:

Beregnet for $C_{10}H_{14}N_4O_3$ (238,2):

C = 50,40%, H = 5,92%, N = 23,52%

Fundet: C = 50,46%, H = 6,00%, N = 23,42%.

En blanding af 1,8 g (7,55 mmol) N-(3-nitro-4-pyridylamino)-propionimino-ethylether, 250 ml ethanol og 0,5 g palladium-på-carbon-katalysator omrystes under hydrogenatmosfære, indtil den beregnede mængde hydrogen er absorberet. Katalysatoren fjernes ved filtrering, og filtratet indampes under nitrogenatmosfære. Remanensen blandes med ethanolisk saltsyre til dannelse af et

lysebrunt krystallinsk produkt. Der fås 0,85 g (47,8%) af den i overskriften nævnte forbindelse, smeltepunkt 253-254°C (efter omkrystallisation fra methanol).

Analyse:

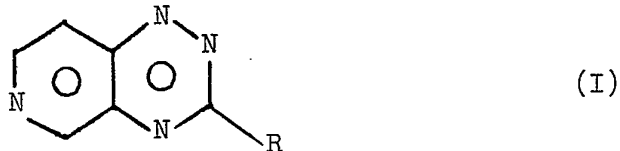
Beregnet for $C_8H_{12}Cl_2N_4$ (235,13):

C = 40,80%, H = 5,14%, Cl = 30,25%, N = 23,85%

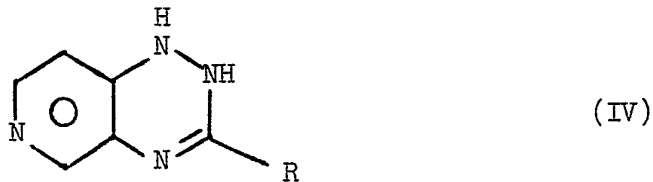
Fundet: C = 40,60%, H = 5,05%, Cl = 30,72%; N = 23,34%.

P a t e n t k r a v .

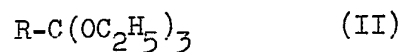
Fremgangsmåde til fremstilling af pyrido[3,4-e]-as-triaziner med den almene formel (I)



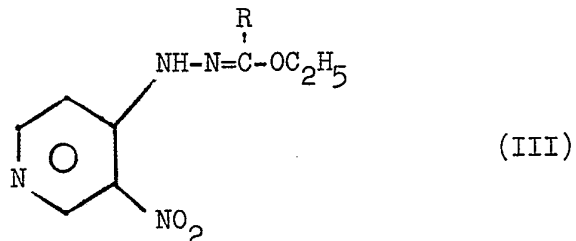
eller af dihydro-pyrido[3,4-e]-as-triaziner med den almene formel (IV)



i hvilke formler R betyder hydrogen, en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer eller en phenylgruppe, begge i form af frie baser eller salte heraf, k e n d e t e g n e t ved, at 4-hydrazino-3-nitro-pyridin bringes til reaktion med en orthoester med den almene formel (II)



hvori R har den ovenfor angivne betydning, den opnåede N-(3-nitro-4-pyridylamino)-iminoether.-forbindelse med den almene formel (III)



hvor R har den ovenfor angivne betydning, underkastes reduktion og ringslutning i nærværelse af en katalysator, og den opnåede dihydro-pyrido[3,4-e]-as-triazin med den almene formel (IV) om ønsket oxideres til den tilsvarende aromatiske forbindelse med den almene formel (I), fortrinsvis med luftens oxygen, og/eller forbindelserne med de almene formler (I) eller (IV) om ønsket omdannes til deres salte.

Fremdragne publikationer:
