

ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

178316

Bejelentés napja: 1978. VI. 20.

(PA—1320)

Nemzetközi osztályozás:

Elsőbbsége: 1977. VI. 21. (77 18 991)

Franciaország

C 07 D 495/04

Közzététel napja: 1981. VIII. 28.

Megjelent: 1983. XI. 30.

Feltaláló:

Mafrand Jean-Pierre vegyészmérnök, Toulouse,
Franciaország

Szabadalmas:

PARCOR, Párizs,
Franciaország

Eljárás tieno [2,3-c]piridinek és tieno [3,2-c]piridinek előállítására

1

A találmány tárgya új eljárás az (I) és (II) általános képletű tieno[2,3-c] és tieno[3,2-c]piridinek előállítására. A képletben R hidrogénatomot vagy karboxil-csoportot jelent.

Az R szubsztituens helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) és (II) általános képletű vegyületek előállítására számos eljárás ismeretes a szakirodalomból. Ezek azonban ipari méretben igen nehezen alkalmazhatók és/vagy igen költségesek. Így például W. Hertz és L. Tsai (J. Amer. Chem. Soc., 1963, 75, 5122), C. Hansch, W. Carpenter és J. Todd (J. Org. Chem., 1958, 23, 1924), L. H. Klemm, J. Shabtoy, D. R. McCoy és W. K. Kriang (J. Het. Chem., 1968, 5883 és *ibid.* 1969, 6813), valamint S. Gronowitz és E. Sandberg (Ark. Kemi., 1970, 32, 217) ismert módszereire jellemzők ezek a hátrányok.

Egy másik ismert eljárás, F. Eloy és A. Deryckere eljárása (Bull. Soc. Chim. Belges, 1970, 79, 301) szerint egy azidot használnak kiindulási anyagként. Ez a módszer robbanásveszély miatt hátrányos. A Heymes és J. P. Mafrand eljárása (2 312 498 sz. francia szabadalmi leírás) hátránya, hogy igen költséges.

Az R szubsztituensként karboxil-csoportot tartalmazó (I) és (II) általános képletű vegyületeket csupán egy helyen említ a szakirodalom: M. Farnier, S. Soth és P. Fournari (Can. J. Chem., 1976, 54, 1067). E vegyület előállítási eljárása sem alkalmas a termék ipari méretű gyártására.

A találmány célja, hogy gazdaságos és nagy hozammal járó eljárást biztosítson az (I) és (II) általános kép-

2

letű vegyületek előállítására. E vegyületek ugyanis fontos közbenső termékek különféle, gyógyászati hatással rendelkező tienopiridin-származékok előállításában. Ez utóbbi származékok egyebek között gyulladásgátló, vérlemezék aggregációját gátló és antiaritmiás hatást mutatnak. (2 215 948 és 2 257 271 sz. francia szabadalmi leírás és 2 315 274 és 2 345 150 sz. közzétett francia szabadalmi bejelentés.)

A találmány szerinti eljárás lényege, hogy egy (III) vagy (IV) képletű vegyületet salétromossavval reagáltatunk, majd a kapott (V) vagy (VI) képletű vegyületből egy savval eltávolítjuk a nitrozo-csoportot, amikor is R szubsztituensként hidrogénatomot tartalmazó (I) vagy (II) általános képletű vegyületet kapunk, vagy egy alkálihidroxiddal reagáltatjuk a kapott (V) vagy (VI) általános képletű vegyületet, majd semlegesítjük az így kapott terméket, amikor is R szubsztituensként karboxil-csoportot tartalmazó (I) vagy (II) általános képletű vegyülethez jutunk.

A salétromossavat előnyösen magában a reakcióelegyen állítjuk elő egy alkálnitrit és egy sav reakciójával vizes oldatban.

A reakciót előnyösen oly módon hajtjuk végre, hogy a (III) vagy (IV) képletű vegyület sósavas oldatához 0 °C és 15 °C közötti hőmérsékleten lassan hozzáadjuk egy alkálnitrit, előnyösen nátriumnitrit vizes oldatát, azután a kapott anyagot szobahőmérsékleten néhány órán át állni hagyjuk.

Az (V) vagy (VI) képletű nitrozoamint egy szervesen savval, így például sósavval, hidrogénbromiddal

vagy kénsavval vagy egy szerves savval, például trifluorecetsavval vagy triklórecetsavval reagáltatjuk, amikor is egy R szubsztituensként hidrogénatomot tartalmazó (Ia) vagy (IIa) általános képletű vegyületet kapunk.

Ha tiszta trifluorecetsavat használunk ez utóbbi művelethez, akkor a reakció erősen exoterm, ha viszont sósavval dolgozunk, akkor a reakcióelegyet melegíteni kell.

Az (V) vagy (VI) képletű vegyületeknek egy alkáli-hidroxid vizes oldatában visszafolyató hűtő alatt való melegítésével és azt követő semlegesítés után az R szubsztituensként $-\text{COOH}$ csoportot tartalmazó (Ib) vagy (IIb) általános képletű savakat kapjuk. E savakat kívánt esetben kinolin jelenlétében rézzel dekarboxilezhetjük M. Farnier, S. Soth és P. Fournari eljárásával (Can. J. Chem. 1976, 54, 1067). Ekkor R szubsztituensként hidrogénatomot tartalmazó (Ia) vagy (IIa) általános képletű vegyületeket kapunk.

A találmányt a mellékelt reakcióvázlaton szemlél-tetjük.

A (III) vagy (IV) képletű kiindulási vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy egy (VII) vagy (VIII) képletű vegyületet formaldehyd vizes oldatával reagáltatunk egy erős sav jelenlétében.

A (VII) vagy (VIII) képletű szerineket az alábbi módszerekkel állíthatjuk elő:

a béta-(2-tienil)-szerint G. Weitnauer eljárásával (Gazz. Chim. Ital., 1951, 81, 162),

a béta-(3-tienil)-szerint Weitnauer eljárásával 3-tienaldehydből.

A vegyület hidrokloridja fehér kristályos anyag, amely 241 °C-on olvad.

A találmányt az alábbi példákkal világítjuk meg közelebbről az általmi kör korlátozása nélkül.

1. példa

5-Karboxi-4-hidroxi-6-nitrozo-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridin előállítás

20 g (0,1 mól) 5-karboxi-4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridin 200 ml 3 n sósavval készített szuszpenziójához mágneses keverővel való keverés közben hozzácepegtetünk 200 ml (2,9 egyenérték) 10%-os vizes nátriumnitrit-oldatot, miközben a szuszpenzió hőmérsékletét 10 °C-on tartjuk. A kapott reakcióelegyet három órán át keverjük szobahőmérsékleten. Eközben a reakcióelegy heterogén marad és nitrózus-gázok képződnek. A kapott csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk és vákuumban megszáritjuk. Drapp színű kristályos anyagot kapunk, amely 100 °C-on kezd olvadni paszta alakjában. Hozam: 21,3 g (93%).

2. példa

Az 1. példa szerinti eljárással 6-karboxi-7-hidroxi-5-nitrozo-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridint állítunk elő. A termék paszta alakjában 60 °C-on kezd olvadni. Hozam: 97%.

3. példa

Tieno[3,2-c]piridin előállítása

A 2. példa szerint előállított nitrozo-származék 24 g-ját 200 ml 6 n sósavban oldjuk. Az oldatot 60 °C-on

melegítjük 2 órán át. Eközben gáz fejlődik, vöröses-barna füst képződik. A barna reakcióelegyet lehűtjük, majd nátriumhidroxid vizes oldatával meglúgosítjuk és metilénkloriddal extraháljuk. A szerves extraktumot vízzel mossuk, nátriumszulfáton megszáritjuk, aktív szénrel derítjük és talkumon szűrjük, végül szárazra bepároljuk. A maradékot vákuumdesztillációval dolgozzuk fel, 6,5 g (a IV képletű kiindulási vegyületre számított összhozam 43%) tieno[3,2-c]piridint kapunk, amely lehűtésre kikristályosodik. A termék 50 °C alatti hőmérsékleten olvad.

4. példa

A 3. példa szerinti eljárással az 1. példában előállított nitrozo-vegyületből kiindulva 47%-os hozammal tieno[2,3-c]piridint állítunk elő. A termék 50 °C alatti hőmérsékleten olvad.

5. példa

5-Karboxi-tieno[2,3-c]piridin előállítása

10 g 1. példa szerint előállított nitrozo-származékból (0,044 mól), 20 ml etanolból és 60 ml 20%-os vizes nátriumhidroxid-oldatból készített homogén elegyet 2 órán át melegítünk visszafolyató hűtő alatt. Ezután lehűtjük és etanolt adunk hozzá. A kivált csapadékot kiszűrjük, etanollal, majd éterrel mossuk, azután megszáritjuk. 4,7 g (60%) 260 °C olvadáspontú nátriumsót kapunk, amelyhez azután 23 ml (1 egyenérték) n sósavat adunk. Az anyag először feloldódik, azután csapadék alakjában kiválik. Ekkor közvetlenül átkristályosítjuk 27 ml víz hozzáadásával. 2,5 g (32%) rózsaszínű kristályos terméket kapunk, amely 246 °C-on olvad.

6. példa

A 2. példa szerint előállított nitrozo-származékból az 5. példa szerinti módon 84%-os hozammal 6-karboxi-tieno[3,2-c]piridint állítunk elő. A rózsaszínű kristályos termék 212 °C-on olvad.

7. példa

Tieno[3,2-c]piridin előállítása

A 2. példa szerint előállított (IV) képletű származék 11,4 g-ját szobahőmérsékleten keverés közben részletenként hozzáadjuk 55 ml trifluorecetsavhoz. A hőmérséklet 19 °C-ról 24 °C-ra emelkedik, miközben vörösesbarna színű füst képződik. A reakcióelegyet szobahőmérsékletig hagyjuk lehűlni, azután jégre öntjük, tömény ammóniumhidroxid-oldat hozzáadásával meglúgosítjuk és diizopropiléterrel extraháljuk. A szerves extraktumokat vízzel mossuk, nátriumszulfáton megszáritjuk és szárazra bepároljuk. A kapott maradékot vákuumdesztillációval dolgozzuk fel. 3,8 g (56%) tieno[3,2-c]piridint kapunk.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) vagy (II) általános képletű tieno[2,3-c]piridin- és tieno[3,2-c]piridin-származékok előállítására, ahol R hidrogénatomot vagy karboxil-csoportot jelent, azzal jellemezve, hogy egy (III) vagy (IV) képletű vegyületet salétromossavval reagáltatunk, és a kapott (V) vagy (VI) képletű vegyületből a nitrozo-csoportot

a) R szubsztituensként hidrogénatomot tartalmazó (I) vagy (II) általános képletű vegyület előállítása esetén egy savval,

b) R szubsztituensként karboxil-csoportot tartalmazó (I) vagy (II) általános képletű vegyület előállítása esetén egy alkálihidroxiddal való reakcióval és a kapott termék semlegesítésével eltávolítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a salétromossavat ma-

gában a reakcióelegyben állítjuk elő egy alkálnitrit vizes oldatának egy savval való reakciója útján.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy savként sósavat használunk.

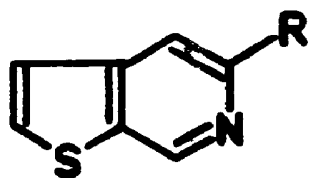
4. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a nitrozo-csoportot egy szerves savval távolítjuk el.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy szerves savként sósavat használunk.

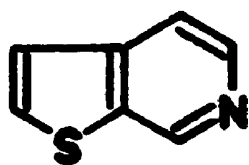
6. A 4. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy szerves savként trifluor-ecetsavat használunk.

7. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a nitrozo-csoportot alkálihidroxiddal vizes oldatban a visszafolytatás hőmérsékletén távolítjuk el.

2 db lap képlettel

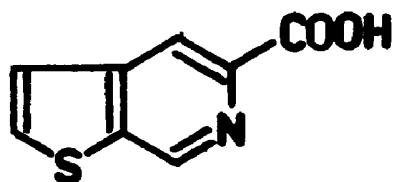


(I)

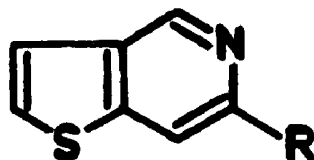


(Ia)

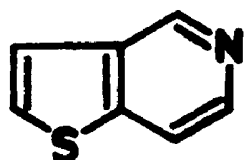
178316
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 495/04



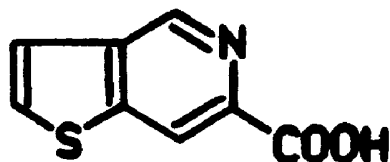
(Ib)



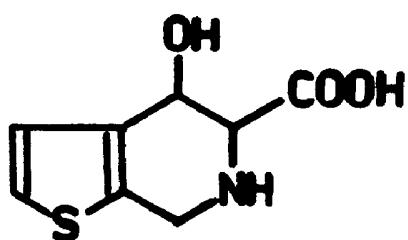
(II)



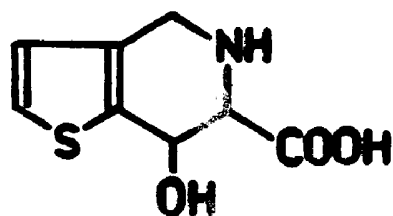
(IIa)



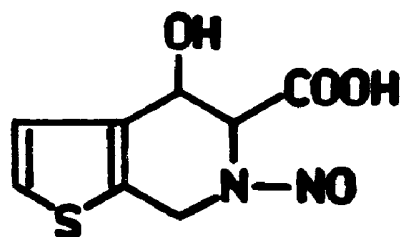
(IIb)



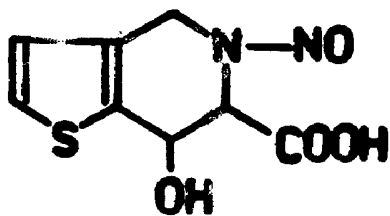
(III)



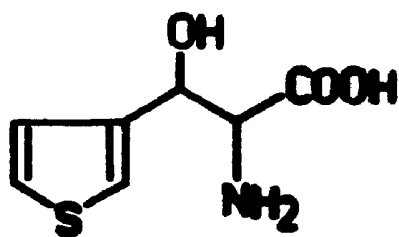
(IV)



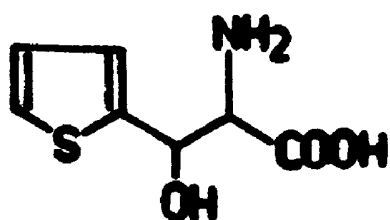
(V)



(VI)

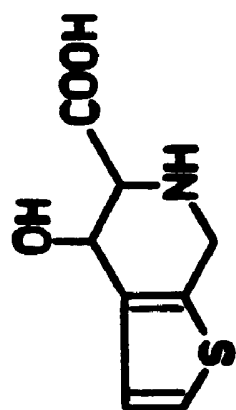


(VII)

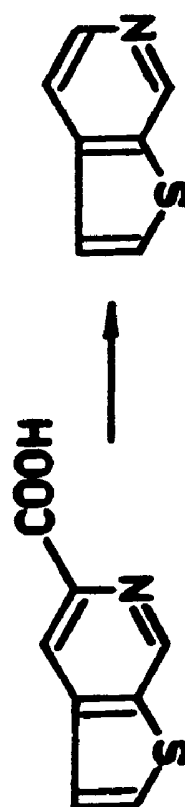
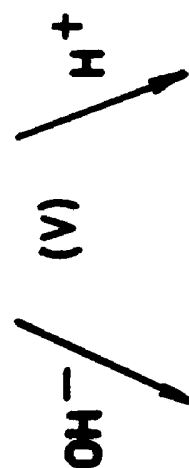
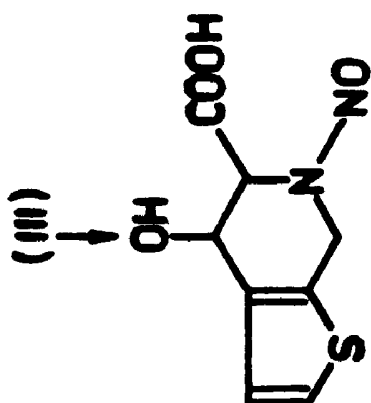


(VIII)

Reakcióvázlat

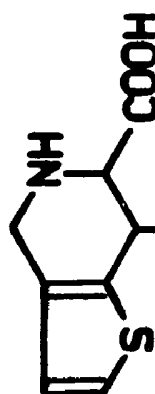


(III)

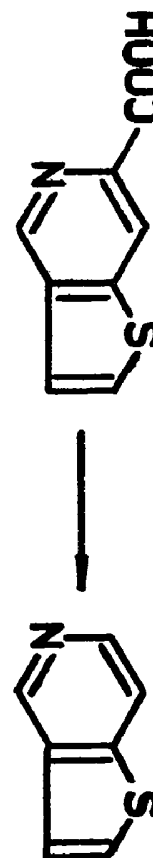
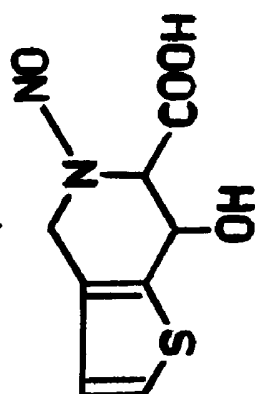


(I b)

(I a)



(IV)



(II a)

(II b)

178316

Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 495/04