



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

226 741

(11) (B1)

(61)

(22) Přihlášeno 25 05 82
(21) PV 3842 - 82
(23) Výstavní priorita
(32) (31) (33) Právo přednosti od 28 05 81 (81/16263)
Velká Británie

(51) Int. Cl.³ C 07 D 241/24

(40) Zveřejněno 26 08 83
(45) Vydáno 01 11 84

(72) (73)

Autor vynálezu
a současně
majitel patentu

GIARDINO PIETRO,
ROFFIA GIUSEPPE,
OPPICI ERNESTO, MILÁN (ITÁLIE)

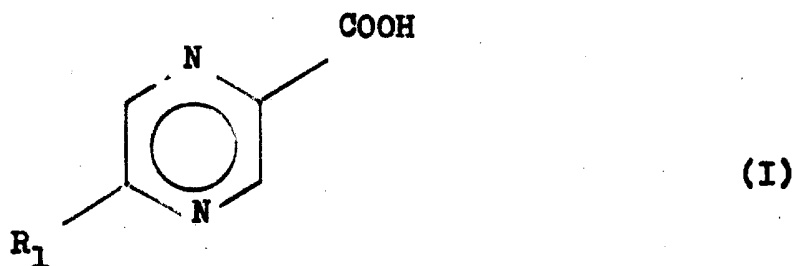
FARMITALIA CARLO ERBA S. p. A., MILÁN (ITÁLIE)

(54)

Způsob výroby 5-alkyl-2-pyrazinkarboxylové kyseliny

228 741

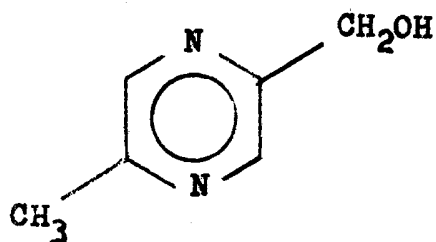
Předložený vynález se týká způsobu výroby
5-alkyl-2-pyrazinkarboxylové kyseliny obecného vzorce I



v němž

R_1 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s
1 až 4 atomy uhlíku.

Způsob výroby shora definovaných sloučenin
obecného vzorce I popsali Pitré, Boveri a Grabitz
g Chem. Ber. 1966, 99, str. 364. Tento způsob spočívá
v oxidaci sloučeniny vzorce



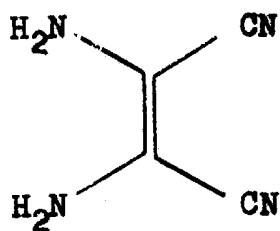
manganistanem draselným.

226 741

Zatímco dříve popsaný postup je možno úspěšně použít pro práci v malém měřítku, není použití výše zmíněného oxidačního činidla vhodné pro práci v průmyslovém měřítku. Manganistan draselný je totiž vysoce toxický a nebezpečný a oxid manganičitý, vznikající při reakci jako vedlejší produkt, vyžaduje nákladné skladování a manipulaci.

Předložený vynález popisuje a chrání zlepšený způsob výroby 5-alkyl-2-pyrazinkarboxylové kyseliny.

Podle vynálezu se 5-alkyl-2-pyrazinkarboxylová kyselina obecného vzorce I může vyrábět tím, že se nitril diaminomaleinové kyseliny vzorce II



228 741

(II)

kondenzuje se sloučeninou obecného vzorce

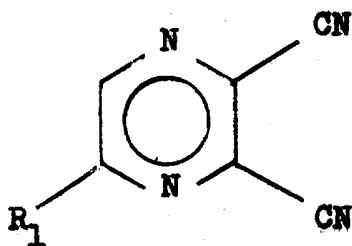


v němž

R_1 má shora uvedený význam,

v polárním rozpouštědle při teplotě od 35 do 85 °C

a získaná sloučenina obecného vzorce III



(III)

v němž

R_1 má shora uvedený význam,

se nechá reagovat s kyselinou v polárním rozpouštědle
při teplotě od 85 do 100 °C.

Vhodnými rozpouštědly pro kondenzaci nitrilu diaminomaleinové kyseliny s glyoxalem nebo s α -ketoaldehydem jsou voda, alkohol s 1 až 6 atomy uhlíku nebo jejich směsi. Kondenzační reakce se provádí výhodně v přítomnosti kyseliny.

Reakce dikyanpyrazinu vzorce III s kyselinou skýtá zcela překvapivě pouze sloučeninu obecného vzorce I. Vhodnými kyselinami jsou kyselina sírová, kyselina methansulfonová, kyselina fosforečná, kyselina trifluormethansulfonová a kyselina chlorovodíková. Vhodným rozpouštědlem je voda. Účelně činí koncentrace kyseliny 30 až 50 %.

Sloučeniny vzorce I jsou cennými výchozími látkami pro výrobu pyrazin-4-oxidů, které mají hypolipemickou a hypoglykemickou účinnost, a které jsou prosty vedlejších účinků derivátů pyridinu, jak se popisují v čs. patentním spise č. 172 972.

Následující příklad vynález blíže objasňuje, aniž by jeho rozsah nějakým způsobem omezoval.

P ř í k l a d

226 741

a) 170 g (10% roztok ve vodě (hmotnost/objem)) aldehydu kyseliny pyrohroznové se přikape za míchání a při teplotě místnosti k suspenzi 100 g nitrilu diaminomaleinové kyseliny ve směsi 800 ml vody, 900 ml ethanolu a 45 ml octové kyseliny. Po 20 minutách je rozpouštění ukončeno. Teplota se zvýší na 80 °C a v míchání se pokračuje dalších 30 minut.

Potom se reakční směs ochladí na 0 °C a produkt se izoluje filtrací. Po promytí vodou až do neutrální reakce a po vysušení se získá 112 g surového 2,3-dikyan-5-methylpyrazinu, teplota tání 98 až 110 °C.

NMR spektrum (deuterizovaný chloroform) z tetramethylsilanu: 2,8 β (s, CH₃), 8,85 (s, aromatický proton).

b) Suspenze 10 g surového 2,3-dikyan-5-methylpyrazinu získaná způsobem popsaným v odstavci a) ve 100 ml kyseliny sírové (50% vodný roztok (objem/objem)) se udržuje 3 hodiny za míchání při teplotě 100 °C. Potom se reakční směs ochladí přidáním 100 g rozmělněného ledu a přidáním 270 ml vodného roztoku hydroxidu sodného (20% roztok (hmotnost/objem)) se hodnota pH upraví na 1.

226 741

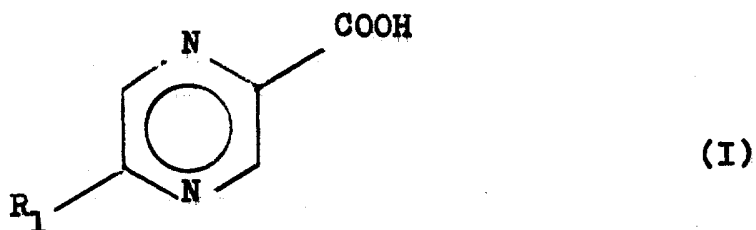
Vodná fáze se extrahuje methylethylketonem. Extrakty se spojí a promyjí se až do neutrální reakce nasyceným roztokem chloridu sodného. Odpařením rozpouštědla ve vakuu se získá pevný zbytek, který krystaluje z vody. Získá se 6 g 5-methyl-2-pyrazinkarboxylové kyseliny o teplotě tání 163 až 167 °C.

NMR spektrum (deuterizovaný chloroform) z tetramethylsilanu: 2,8 δ (s, CH₃), 8,9, 9,3 δ (2 s, aromatické protony), 10,8 (s, COOH).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

226 741

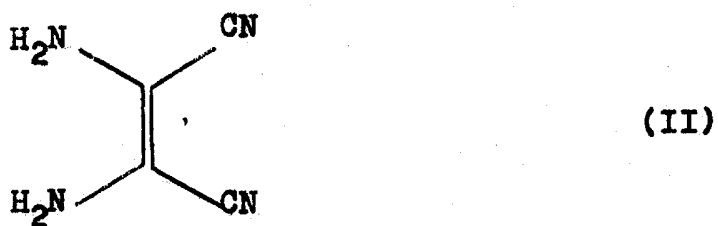
1. Způsob výroby 5-alkyl-2-pyrazinkarboxylové
kyseliny obecného vzorce I



v němž

R₁ znamená vodík nebo alkylovou skupinu
s 1 až 4 atomy uhlíku,

vyznačující se tím, že se nitril diaminomaleinové
kyseliny vzorce II



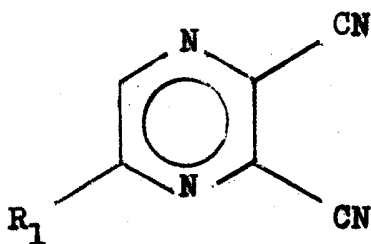
kondenzuje se sloučeninou obecného vzorce



v němž

R_1 má shora uvedený význam, 226 741

v polárním rozpouštědle při teplotě od 35 do 85 °C
a přitom získaná sloučenina obecného vzorce III



(III)

v němž

R_1 má shora uvedený význam,

se uvádí v reakci s kyselinou v polárním rozpouštědle
při teplotě od 85 do 100 °C.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se
tím, že se kondenzace nitrilu diaminomaleinové kyseliny
s glyoxalem nebo s α -ketoaldehydem provádí v přítom-
nosti kyseliny a polárního rozpouštědla vybraného ze
skupiny tvořené vodou, alkoholem s 1 až 6 atomy uhlíku
a jejich směsmi.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako kyseliny, která se používá k reakci s dikyanpyrazinem vzorce III, používá kyseliny sírové, kyseliny methansulfonové, kyseliny fosforečné, kyseliny trifluormethansulfonové nebo kyseliny chlorovodíkové.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce dikyanpyrazinu vzorce III a kyseliny provádí ve vodě, přičemž koncentrace kyseliny činí 30 až 50 %.