



NORGE

(19) [NO]

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) **NR. 154604**

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 495/04

(83)

(21) Patentsoknad nr. **803820**
(22) Inngivelsesdag 17.12.80
(24) Löpedag 17.12.80
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver **SANOFI**,
40, avenue George V,
F-75008 Paris,
Frankrike.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreforingsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 22.06.81
(44) Utlegningsdag 04.08.86
(72) Oppfinner **EMILE BRAVE**,
Auterive,
JEAN-MARIE OLLIVIER,
Arudy,
Frankrike.

(74) Fullmektig **Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.**

(30) Prioritet begjært 20.12.79, Frankrike,
nr. 7931247.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **FREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV
THIENO-[3,2,-C]-PYRIDIN VED KATALYTISK
DEHYDROGENERING.**

(57) Sammendrag

Fremgangsmåte ved fremstilling av thieno-[3,2-c]-pyridin, hvor et tetrahydro-4,5,6,7-thieno-[3,3-c]-pyridin underkastes katalytisk dehydrogenering i gassfase ved en temperatur fra 350 til 600°C. Det benyttes en på en inert bærer avsatt katalysator på basis av ett eller flere metaller, eller oxyder av slike metaller, valgt blant krom, nikkel, molybden, kobolt eller wolfram, eventuelt i kombinasjon med ett eller flere metaller, eller oxyder av slike metaller, valgt blant magnesium, natrium og jern.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Denne oppfinnelse angår en fremgangsmåte for frem-
ling av thieno-[3,2-c]-pyridin ved katalytisk dehydrogene-
ring.

Mange fremgangsmåter for fremstilling av derivater av
5 thieno-[3,2-c]-pyridin og/eller -[2,3-c]-pyridin er allerede
blitt beskrevet i litteraturen, men de er enten vanskelige
å utføre i industriell målestokk, og/eller de er meget arbeids-
krevende, eller de lar seg ikke anvende for fremstilling av
visse derivater som er substituert i ringstrukturen. Syntese-
10 metodene som er beskrevet av W. Hertz og L. Tsai i J.A.C.S.,
75, 5122/1953; av C. Hansch, W. Carpenter og J. Todd i J.
Org. Chem., 23, 1924/1958; av L.H. Klemm, J. Shabtoy, D.R.
McCoy og W.K. Kiang i J. Het. Chem., 5883/1968 og 6813/1969;
av S. Gronowitz og E. Sandberg i Ark. Kemi., 32, 217/1970;
15 av F. Eloy og A. Deryckere i Bull. Soc. Chim. Belges, 79,
301/1970; og av J.P. Maffrand og F. Eloy i J. Het. Chem., 13,
1347/1976 samt i fransk patentskrift nr. 75 17 009 og franske
patentsøknader nr. 77 18 991 og 78 12 037 lider således av
én eller flere av de ovennevnte mangler.

20 Forøvrig beskriver ingen av de ovennevnte publikasjoner
noen katalytisk dehydrogenering av den art som den foreliggende
oppfinnelse befatter seg med.

En katalytisk fremgangsmåte for dehydrogenering av
25 tetrahydro- og 3,4-dihydroisokinolin (R.C. Ederfield: Hetero-
cyclic Compounds, vol. 4, 1952, John Wiley, New York, s. 399-
341, Catalytic Dehydrogenation, er likeledes kjent, men denne
fremgangsmåte anvendes på andre utgangsmaterialer. Et av de
vesentlige trekk ved katalyserte reaksjoner er nettopp deres
selektivitet, og dessuten er de katalysatorer som anvendes i
30 henhold til denne publikasjon, forskjellige fra de som anvendes
i henhold til oppfinnelsen.

Det er et mål med den foreliggende oppfinnelse å til-
veiebringe en fremgangsmåte som er lett å utføre, og som gir
gode utbytter av thieno-[3,2-c]-pyridin. Denne forbindelse er
35 et meget viktig mellomprodukt i den kjemiske og farmasøytiske
industri, og den er særlig nyttig for fremstilling av thieno-
pyridinforbindelser med gunstig virkning mot blodplateaggre-
gering.

I henhold til oppfinnelsen tilveiebringes der således

en fremgangsmåte ved fremstilling av thieno-[3,2-c]-pyridin, ved hvilken 4,5,6,7-tetrahydrothieno-[3,2-c]-pyridin dehydrogeneres katalytisk i gassfase ved en temperatur fra 350 til 600°C over en katalysator på basis av flere metalloxyder, idet 6 katalysatoren enten består av en større mengde kromoxyd og mindre mengder natriumoxyd og jernoxyd, eller nikkeloxyd og wolframoxyd, eller koboltoxyd og molybdenoxyd, avsatt på aluminiumoxyd som bærer.

Reaksjonen i gassfase kan utføres i nærvær av et egnet 10 fortynningsmiddel, idet reaksjonstemperaturen er fra 350 til 600°C, fortrinnsvis fra 450 til 500°C.

Det som utgangsmateriale anvendte 4,5,6,7-tetrahydrothieno-[3,2-c]-pyridin kan fremstilles etter kjente fremgangsmåter og spesielt etter de fremgangsmåter som er beskrevet i 15 franske patentskrifter nr. 75 03 968, 75 23 786 og 77 21 517.

Den katalyserte reaksjon i gassfase utføres under et partielt eller totalt tetrahydrothienopyridin-trykk på fra 5 til 1000 mm Hg, fortrinnsvis fra 50 til 150 mm Hg.

Tetrahydrothienopyridin-gassfasen kan dannes på kjent 20 måte, f.eks. ved at forbindelsen fordampes fra væskefase under opprettholdelse av regulert temperatur og trykk (spesielt et redusert trykk) eller i en forvarmningssone i nærvær av en strøm av inert gass hvis tilførselshastighet og trykk reguleres således at det ønskede tetrahydrothienopyridin-partialtrykk oppnåes. Ved fortykning med en inert gass er det fordelaktig å arbeide ved et totaltrykk som svarer til det rådende 25 atmosfæretrykk.

Som inert gass kan der anvendes f.eks. nitrogen, helium, neon eller argon. 30

Reaksjonen utføres ved at gassfasen ledes kontinuerlig over katalysatoren med en hastighet som gir en kontakttid på fra 0,1 sekund til 10 minutter, fortrinnsvis fra 1 til 10 sekunder.

De tre ovennevnte parametere, nemlig temperaturen, 35 partialtrykket og kontakttiden, bestemmes av de kjente kinetiske og termodynamiske lover, som muliggjør en regulering av reaksjonen. Således vil kontakttiden ved en lav temperatur bli tilsvarende lenger.

En type katalysator er basert på kromoxyd (Cr_2O_3) av-
satt på aluminiumoxyd i en mengde fra 1 til 33 vekt%, for-
trinnsvis fra 15 til 25 vekt%, som også inneholder små mengder
jernoxyd og natriumoxyd.

En annen type katalysator inneholder nikkel- og wolfram-
oxyd i mengder av henholdsvis fra 3 til 10 vekt% og fra 5
til 25 vekt%. Også her er bæreren aluminiumoxyd.

En tredje type katalysator som kan anvendes ved dehydro-
generingen, er basert på koboltoxyd og molybdenoxyd, idet
bæreren er aluminiumoxyd. Mengden av koboltoxyd kan være fra
1 til 5 vekt%, mens mengden av molybdenoxydet er fra 5 til
20 vekt%, i begge tilfeller beregnet på vekten av bæreren.

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

Eksempel 1

Den katalytiske dehydrogenereringsreaksjon ifølge opp-
finnelsen utføres i en vertikal rørreaktor anbragt i en ovn
som muliggjør temperaturer over 600°C . Reaktoren omfatter
tre soner. Den nedre sone er fylt med Raschig-ringer, og den
midtre sone inneholder 40 ml (36 g) av en katalysator inne-
holdende 20 vekt% kromoxyd, 0,5 vekt% natriumoxyd og 0,05
vekt% ferrioxyd, idet bæreren er γ -aluminiumoxyd og katalysa-
toren har et kontaktoverflateareal på $150 \text{ m}^2/\text{g}$. Over katalysator-
skiktet er det anbragt et skikt av "Pyrex"-kuler. Denne øvre
del av reaktoren tjener til å fordampe tetrahydrothienopyridin
og å bringe dampen til den ønskede reaksjonstemperatur, som
også er katalysatorens temperatur. En rekke termoelementer
muliggjør overvåking av temperaturen langs reaktoren. Den
nedre del av ovnen etterfølges av en felle som holdes ved en
temperatur tilpasset kondenseringen av de oppstigende damper,
mens den øvre del av reaktoren er forbundet med et rør, i
hvilket det innføres en kontinuerlig og kjent strøm av nitro-
gen, samt med en doseringspumpe for tilførsel av flytende
tetrahydrothienopyridin.

Katalysatoren forhåndsaktiveres ved at der i 18 timer
ledes en nitrogenstrøm gjennom reaktoren, hvor katalysator-
skiktets temperatur reguleres slik at den holdes på 470°C .

Selve dehydrogeneringsreaksjonen utføres ved at dose-
ringspumpens levering av det flytende tetrahydrothienopyridin
reguleres til 13,9 g/time og ved at leveringen av nitrogen
reguleres til 18 liter/time (ved 20°C), ved atmosfæretrykk.

5 Under disse betingelser er kontakttiden ca. 2,5 sekunder og
romhastigheten 1300/l/time.

Det erholdte kondensat krystalliserer i stor utstrek-
ning ved den temperatur som råder i fellen, mens en del av
dampen rives med av nitrogenstrømmen. Det erholdte kondensat
10 omdestilleres for å fjerne en liten mengde farvede biprodukter.

Gasskromatografisk analyse av destillatet indikerer en
omdannelse på 93% og en selektivitet på ca. 91,6%. Krystallene
som fåes ved kjøling smelter ved en temperatur av fra 46,5
til 50°C. Spekteret i det infrarøde område og det kjerne-
15 magnetiske resonansspektrum for krystallene er identiske med
de som fåes for en autentisk prøve av thieno-[3,2-c]-pyridin.

Eksempel 2

I en horisontal reaktor med tilsvarende utstyr som
20 den beskrevet i eksempel 1, og som inneholder 40 ml katalysator
inneholdende 6 vekt% nikkeloxyd, 19 vekt% wolframoxyd og 75 vekt%
aluminiumoxyd, føres damper av 4,5,6,7-tetrahydrothieno-[3,2-c]-
pyridin i en mengde av 13,9 g/time ved et trykk på 90 mm Hg
absolutt. I dette tilfelle er utløpet fra fellen forbundet
25 med en vakuumpumpe via en vannfelle som reguleres nøyaktig
ved hjelp av en nåleventil. Denne vannfelle reguleres for å
oppnå det ønskede trykk i reaktoren. Et manometer kan også
anvendes for å oppnå det samme resultat. Under disse betingel-
ser blir utbyttet meget godt. Selektiviteten og omdannelsen var
30 henholdsvis 94% og 90%.

Eksempel 3

I apparatet ifølge eksempel 1 ble det innført 30
g (40 ml) av en katalysator bestående av 4% koboltoxyd,
35 8% molybdenoxyd og 88% aluminiumoxyd. Deretter ble 12,5
g/time av tetrahydrothienopyridinet og 18 l/time nitrogen
innført ved 470°C. Kromatografisk analyse viste at omdannel-
sen var mer enn 99%, med et utbytte på 95%.

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte ved fremstilling av thieno-[3,2-c]-pyridin,
6 k a r a k t e r i s e r t v e d at et 4,5,6,7-tetrahydro-thieno-[3,2-c]-pyridin underkastes katalytisk dehydrogenering i gassfase ved en temperatur fra 350 til 600°C over en katalysator på basis av flere metalloxyder, idet katalysatoren enten består av en større mengde kromoxyd og mindre mengder
10 natriumoxyd og jernoxyd, eller nikkeloxyd og wolframoxyd, eller koboltoxyd og molybdenoxyd, avsatt på aluminiumoxyd som bærer.
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1,
15 k a r a k t e r i s e r t v e d at den katalytiske dehydrogeneringsreaksjon utføres ved en temperatur fra 450 til 500°C.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2,
20 k a r a k t e r i s e r t v e d at der anvendes et partielt eller totalt 4,5,6,7-tetrahydro-thieno-[3,2-c]-pyridin-trykk på 50 til 150 torr og en kontakttid på 1 til 10 sekunder.
4. Fremgangsmåte ifølge krav 1 - 3,
25 k a r a k t e r i s e r t v e d at der anvendes en katalysator bestående av kromoxyd (Cr_2O_3) avsatt i en mengde av 1 til 33 vekt% på en aluminiumoxydbærer, hvilken katalysator
30 også inneholder små mengder natrium- og jernoxyd.
5. Fremgangsmåte ifølge krav 1 - 3,
k a r a k t e r i s e r t v e d at der anvendes en katalysator bestående av 3 - 10% nikkeloxyd og 5 - 25% wolfram-
35 oxyd avsatt på en aluminiumoxydbærer.
6. Fremgangsmåte ifølge krav 1 - 3,
k a r a k t e r i s e r t v e d at der anvendes en katalysator bestående av koboltoxyd i en mengde av fra 1 til

154604

6

- 5 vekt% og molybdenoxyd i en mengde av 5 til 20 vekt%, avsatt på en aluminiumoxydbærer.

5

10

15

20

25

30

35