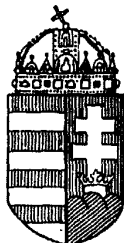


(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám

199800 B

(22) Bejelentés napja: 1988. 07. 08. (21) (3605/88)

Bejelentés elsőbbsége: (33) 1987. 07. 11.
(32) DE
(31) P 37 23 070.0

(41) (42) Közzététel napja: 1989. 09. 28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990. 03. 28.

(51)

NSZO₅
CO7D 213/61

(72) (71) Feltaláló(k):
Dr LINDEL, Hans Leverkusen
Dr HALLENBACH, Werner Langenfeld DE

(73) (72) (71) Szabadalmas:
Bayer AG DE Leverkusen

(74) Képviseelő:
Danubia Szabadalmi Iroda Budapest

(54) **ELJÁRÁS SZUBSZTITUÁLT PIRIDIL-ALKIL-KETON-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

(57) KIVONAT

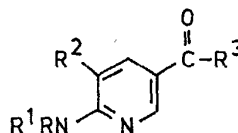
A találmány szerint előállított szubsztituált piridil-alkil- keton-származékok (I) általános képletében

R és R¹ jelentése hidrogénatom,

R² jelentése halogénatom,

R³ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.

Az előállított (I) általános képletű vegyületek felhasználhatók az állati takarmányadalékként alkalmazható piridil-etanol-amin- származékok előállítására.



(1)

A leírás terjedelme: 12 oldal, 5 ábra

HU 199800 B

A találmány tárgya eljárás szubsztituált piridil-alkil-ke-ton- származékok előállítására.

A piridil-alkil-ke-ton-származékokat és ezek közti-termékként történő felhasználását piridil-etanol-amin-származékok előállítására az elsőbbség után közre-bocsátott 3 615 293. számú német szövetségi köz-társasági közre-bocsátási irat ismerteti. Az ott leírt eljárás szerint a piridil-alkil-ke-ton-származékokat ni-kotinsav-alkil-észter és ecetsav-alkil-észter Claisen-kondenzációjával állítják elő, majd a kapott pirido-il-ecetsav- észtert elszappanosítják és dekarboxilezik.

A piridil-etanol-amin-származékok állati takar-mánykiegészítők.

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű piridil-alkil- ke-ton-származékok előállítására, a kép-letben

R és R¹ jelentése hidrogénatom,

R² jelentése halogénatom,

R³ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,

oly módon, hogy

egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben R² és R³ jelentése a fenti,

Hal jelentése halogénatom,

egy (III) általános képletű aminnal reagáltatunk, a képletben

R és R¹ jelentése a fenti.

(II) általános képletű vegyületek előállíthatók, a képletben

R² jelentése halogénatom,

R³ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,

Hal jelentése halogénatom,

oly módon, hogy

egy (IV) általános képletű vegyületet, a képletben R² és R³ jelentése a fenti,

halogénezzük.

(IV) általános képletű vegyületek előállíthatók, a képletben

R² jelentése halogénatom,

R³ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,

oly módon, hogy

egy (V) általános képletű vegyületet, a képletben R² jelentése a fenti,

Hal jelentése halogénatom,

egy (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben

R⁴ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R⁵ jelentése hidrogénatom, vagy 1-2 szénatomos alkilcsoport,

R⁶ jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport,

majd a kapott vegyületet elszappanosítjuk és dekarboxilezzük.

Az (V) általános képletű vegyületek előállíthatók, a képletben

R² és Hal jelentése halogénatom,

oly módon, hogy

egy (VII) általános képletű vegyületet, a képletben R² jelentése halogénatom,

halogénezőszerezrel reagáltatunk.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R jelentése hidrogénatom,

R¹ jelentése hidrogénatom,

R² jelentése klóratom vagy brómatom,

R³ jelentése metilcsoport vagy etilcsoport.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű

vegyületek, amelyek képletében

R jelentése hidrogénatom,

R¹ jelentése hidrogénatom,

R² jelentése klóratom,

5 R³ jelentése metilcsoport vagy etilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek, az (Ia) és (Ib) általános képletű tautomer formákban fordulhat-nak elő.

10 Konkrétan a következő (I) általános képletű ve-gyületeket nevezük meg:

2-amino-3-klór-5-acetil-piridin,

2-amino-3-klór-5-propionil-piridin,

2-amino-3-bróm-5-acetil-piridin,

2-amino-3-bróm-5-propionil-piridin,

15 Ha az (I) általános képletű piridil-alkil-ke-ton-szár-mazékok előállítása során kiindulási anyagként pél-dául 2,3-dibróm-5- propionil-piridint és ammóniát alkalmazunk, a reakció lefutása az A reakcióvázlattal szemléltethető.

20 A (III) általános képletű amin-származékok ismer-tek. Előnyösen alkalmazhatók azok a (III) általános képletű amin-származékok, amelyek képletében

R és R¹ jelentése azonos az (I) általános képlet értelmezése során megadott előnyös jelentésekkel.

25 A (II) általános képletű vegyületek újak. Előnyösen alkalmazhatók azok a (II) általános képletű vegyü-letek, amelyek képletében

R² és R³ jelentése azonos az (I) általános képlet ismertetése során megadott előnyös jelentésekkel,

30 Hal jelentése klóratom vagy brómatom.

Példaként megemlíthető:

2,3-diklór-5-acetil-piridin,

2,3-diklór-propionil-piridin,

2-klór-3-bróm-5-acetil-piridin,

35 2-klór-3-bróm-5-propionil-piridin,

2,3-dibróm-5-propionil-piridin,

2,3-dibróm-5-acetil-piridin.

Az eljárás megvalósítása során a (II) általános képletű vegyületet két-ötszörös, előnyösen két-három-szoros moláris feleslegű (III) képletű aminnal rea-gáltatjuk adott esetben hígítószer jelenlétében.

Hígítószerként bármely inert szerves oldószer fel-használható.

45 Előnyösen alkalmazhatók az adott esetben halo-génezett alifás vagy aromás szénhidrogének, így pen-tán, hexán, heptán, ciklohexán, benzol, toluol, dik-lór-metán, kloroform, diklór-etán, klórbenzol, valamint az éterek, így dietil-éter, tetrahydrofuran, vagy dioxán, valamint amidok, így dimetil-formamid és víz.

50 A reakciót 20-250 °C közötti hőmérsékleten és légköri nyomáson, vagy annál magasabb nyomáson valósítjuk meg.

Ha a (II) általános képletű vegyületek előállítása során kiindulási anyagként például 2-hidroxi-3-bróm-5-propionil- piridint alkalmazunk, a reakció lefutása a B reakcióvázlattal szemléltethető.

A (IV) általános képletű vegyületek újak. Előnyö-sen alkalmazhatók azok a (IV) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

60 R² és R³ előnyös jelentése azonos az (I) általános képlet értelmezése során megadott előnyös jelen-tésekkel.

Példaként a következő (IV) általános képletű ve-gyületeket említjük meg:

2-hidroxi-3-klór-5-acetil-piridin,

2-hidroxi-3-klór-5-propionil-piridin,
2-hidroxi-3-bróm-5-acetil-piridin,
2-hidroxi-3-bróm-5-propionil-piridin.

Az eljárás megvalósítása során a (IV) általános képletű vegyületeket ekvimoláris mennyiségű bázis jelenlétében mintegy ekvimoláris mennyiségű halogénezőszerezrel reagáltatjuk valamely hígítószerezben. Hígítószereként felhasználható bármely inert szerves oldószer. Előnyösen alkalmazhatók az adott esetben halogénezett alifás vagy aromás szénhidrogének, így pentán, hexán, heptán, ciklohexán, benzol, toluol, diklór-metán, kloroform, diklór-etán, klór-benzol, diklór-benzol, valamint éterek, így dietil-éter és tetrahidrofurán.

Halogénezőszereként előnyösen alkalmazhatók a foszfor-oxi- halogenidek, így foszfor-oxi-klorid és foszfor-oxi-bromid, valamint foszgén.

Bázisként alkalmazhatók terciér-aminok, így trialkil-amin, dialkil-aril-amin, alkil-diaril-amin, valamint piridin.

A reakciót 20–200 °C közötti, előnyösen 50–150 °C közötti hőmérsékleten és légköri vagy annál nagyobb nyomáson valósítjuk meg.

Ha a (IV) általános képletű vegyületek előállítására során kiindulási anyagként például 5-bróm-6-hidroxi-nikotinsav-kloridot és metoxi-magnézium-malonsav-dimetil-észtert alkalmazunk, a reakció lefutása a C reakcióvázlattal szemléltethető.

Az (V) általános képletű vegyületek újak. Előnyösen alkalmazhatók azok az (V) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R² és Hal előnyös jelentése azonos a fent ismertetett előnyös jelentésekkel.

Példásként megemlíthető az
5-bróm-6-hidroxi-nikotinsav-klorid és az
5-klór-6-hidroxi-nikotinsav-klorid.

A (VI) általános képletű vegyületek ismertek (Org. Synth. Coll. IV. kötet, 285, 1963; Ber. Dt. Chem. Ges. 67, 935, 1934)

Példaként említhető a következő vegyületek:
metoxi-magnézium-malonsav-dimetil-észter,
etoxi-magnézium-malonsav-dietil-észter,
etoxi-magnézium-metil-malonsav-dietil-észter.

Az eljárás megvalósítása során az (V) általános képletű vegyületeket és a (VI) általános képletű vegyületeket ekvimoláris mennyiségben hígítószerezben reagáltatjuk, majd elszappanosítjuk, amelynek során béta-keto-dikarbonsav keletkezik, amelyet dekarboxilezünk. Hígítószereként bármely inert szerves oldószer felhasználható. Előnyösen alkalmazhatók az adott esetben halogénezett alifás és aromás szénhidrogének, így pentán, hexán, benzol, toluol, diklór-metán, kloroform, klór-benzol, az éterek, így dietil-éter, tetrahidrofurán, az alkoholok, így metanol, etanol.

A reakciót 20–150 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen az alkalmazott oldószer forráspontján valósítjuk meg.

Az elszappanosítást szerves savakkal, így sósavval vagy kénsavval, vagy szerves savakkal, így ecetsavval vagy propionsavval végezzük. Felhasználhatók szerves és szerves savak elegyei is. Az elszappanosítás megvalósítható bázisok, így alkálifém-hidroxiid, alkáliföldfém-hidroxiid, -karbonát vagy -hidrogén-karbonát alkoholos vagy vizes oldatával is. Bázisként megnevezhető a nátrium-, kálium-, bá-

rium-hidroxiid, nátrium- és kálium-karbonát.

Ha az (V) általános képletű vegyületek előállítására során kiindulási anyagként például 5-bróm-6-hidroxi-nikotinsavat és halogénezőszereként tionil-kloridot alkalmazunk, a reakció lefutása a D reakcióvázlattal szemléltethető.

A (VII) általános képletű ismertek (136 593 számú európai közrebecsátási irat). Előnyösen alkalmazhatók az R² helyén klóratomot vagy brómatomot tartalmazó (VII) általános képletű vegyületek.

Halogénezőszereként alkalmazhatók szervesetlen sav-kloridok, például foszfor-oxi-klorid, foszfor-pentaklorid vagy tionil-klorid.

A reakció megvalósításához 1 mól (VII) általános képletű nikotinsavat 0,1–1,5 mólekvivalens szervesetlen sav-kloriddal reagáltatunk adott esetben hígítószerez jelenlétében.

Az eljárást 20–100 °C közötti hőmérsékleten és előnyösen légköri nyomáson valósítjuk meg.

Hígítószereként bármely inert szerves oldószer felhasználható. Előnyösen alkalmazhatók az alifás és aromás, adott esetben halogénezett szénhidrogének, így pentán, hexán, ciklohexán, benzol, toluol, metilén-klorid, kloroform, klór-benzol, az éterek, így dietil-éter, tetrahidrofurán, vagy dioxán, valamint foszfor-oxi-klorid.

Előnyösen hígítószerez nélkül dolgozunk.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű szubsztituált piridil-alkil-ke-ton-származékok felhasználhatók piridil-metanol-amin-származékok előállításához. Ennek során az acetil-piridin-származékok elemi halogénnel vagy réz-halogeniddel reagáltatjuk. A keletkező halogén-metil-piridil-ke-ton-származékokat redukáljuk, majd a piridil-halogén-etanol-származékokat aminnal reagáltatjuk. A reakció lefutása az E reakcióvázlat szemlélteti. Eljárhatunk úgy is, hogy a halogén-metil-ke-ton-származékokat először aminnal reagáltatjuk, majd ezután redukáljuk.

A reakció megvalósítását a fent idézett, az elsőbb-ség után közrebecsátott 3 615 293 számú német szövetségi köztársasági közrebecsátási irat ismerteti.

Előállításai példák

1. példa: 2-Amino-3-klór-5-acetil-piridin

1,9 g (10 mmól) 2,3-diklór-5-acetil-piridint 80 ml tetrahidrofurán és 20 ml koncentrált vizes ammónia elegyében autoklávban 8 órán keresztül 170 °C hőmérsékletre melegítünk. A tetrahidrofurán ledesztillálása után vízzel hígítjuk pH=5 értékre állítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Így 1,65 g (97 %) cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspont: 198 °C.

2. példa: 2,3-Diklór-5-acetil-piridin

3,4 g (20 mmól) 2-hidroxi-3-klór-5-acetil-piridint 3,7 g (24 mmól) foszfor-oxi-kloriddal és 2,4 g (20 mmól) N,N-dimetil-anilinnel 75 ml klór-benzolban 1,5 órán keresztül 100 °C hőmérsékleten kevertetünk. A reakcióelegyet 200 ml jeges vízzel elkeverjük és etil-acetáttal extraháljuk. Szárítás és bepárlás után 3,6 g (95 %) cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspont: 80 °C.

3. példa: 2-Hidroxi-3-klór-5-acetil-piridin

8,55 g (37,5 mmól) etoxi-magnézium-malonsav-dietil-észter (Org. Synth. Coll. IV, 285, 1963) 120

ml abszolút tetrahydrofuranban felvett oldatához forrás közben 7,2 g (37,5 mmól) 5-klór-6-hidroxi-nikotinsav-klorid 100 ml abszolút tetrahydrofuranban felvett elegyét adagoljuk, majd a reakcióelegyet 2 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Ezután 2 n kénsavval semlegesítjük, majd a szerves fázist elválasztjuk és bepároljuk. A maradékot 30 ml etil-acetát, 20 ml víz és 5 ml koncentrált kénsav elegyében 4 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Ezután jeges vízzel elkeverjük, pH=4 értékre állítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Szárítás és bepárlás után 6 g (93 %) cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspont 188–189 °C.

4. példa: 5-Klór-6-hidroxi-nikotinsav-klorid

6,3 g (36 mmól) 5-klór-6-hidroxi-nikotinsavat 60 ml tionil-kloridban 4 órán keresztül visszafolyatás közben forralunk. Az illékony részek eltávolítása után 50 ml toluollal elegyítjük és ismét bepároljuk. Így 6,9 g (kvantitatív) cím szerinti vegyületet kapunk szintelen kristályok formájában, olvadáspont 250 °C felett.

A szubsztituált piridil-alkil-ke-ton-származékok piridil-etanol-amin-származékká történő átalakítását az alábbi példákkal mutatjuk be:

a) példa: A piridil-alkil-ke-ton-származék halogénezése

2-Amino-3-klór-5-piridil-bróm-metil-ke-ton

17,05 g (0,1 mól) 2-amino-3-klór-5-acetil-piridin 19,3 g hidrogén-bromid (47 tömeg%-os vizes oldat, 0,11 mól) és 500 ml jégcet elegyében felvett oldatához 16 g (0,1 mól) brómot csepegtetünk. A reakcióelegyet 2 órán keresztül kevertetjük, majd pH=8 értékre állítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Szárítás és bepárlás után 18,5 g (74 %) cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspont 134 °C.

b) példa: Piridil-halogén-alkil-ke-ton és amin reakciója

2-Amino-3-klór-5-piridil-(izopropil-amino-metil)-ke-ton

11,8 g (0,2 mól) izopropil-amin 150 ml metanolban felvett oldatához 0 °C hőmérsékleten részletekben 9,98 g (0,04 mól) a) példa szerint előállított vegyületet adagolunk. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, 2 órán keresztül kevertetjük, majd bepároljuk. A maradékot pH=5 értékű pufferban felvesszük és éterrel mossuk. A vizes fázist pH=9 értékre állítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Szárítás és bepárlás után 6,8 g (75 %) cím szerinti vegyületet kapunk amorf por alakjában.

c) példa: Piridil-amino-alkil-ke-ton redukciója
1-(2-Amino-3-klór-5-piridil)-2-izopropil-amino-etanol

2,28 g (10 mmól) b) példa szerinti előállított vegyület 50 ml metanolban felvett oldatához 0 °C hőmérsékleten részletekben 0,38 g (10 mmól) nátrium-borohidridet adagolunk. Hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, hígított sósavval pH=1 értékre állítjuk és bepároljuk. A maradékot vízben felvesszük és éterrel mossuk. Ezután pH=10 értékre állítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Szárítás és bepárlás után 2,1 g (92 %) cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspont 146 °C.

SZABADALMI IGÉNYPONT

Eljárás (I) általános képletű piridil-alkil-ke-ton-származékok előállítására, a képletben

R és R¹ jelentése hidrogénatom,

R² jelentése halogénatom,

30 R³ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

azzal jellemezve, hogy

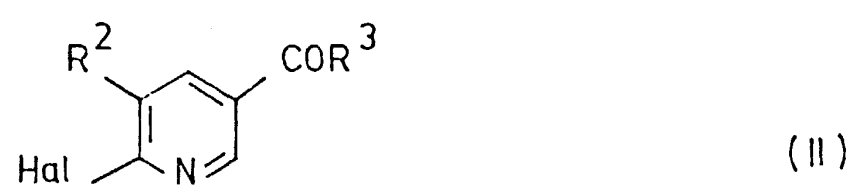
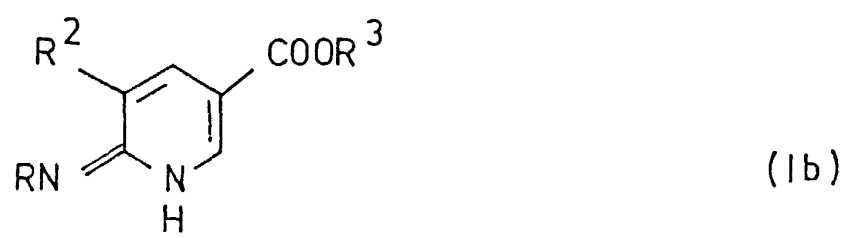
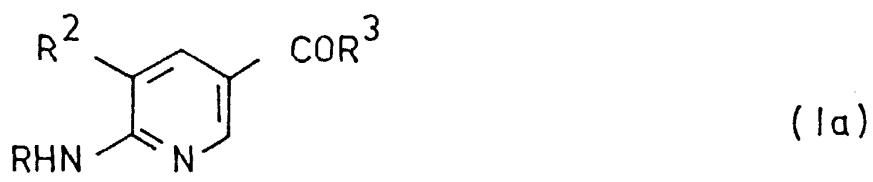
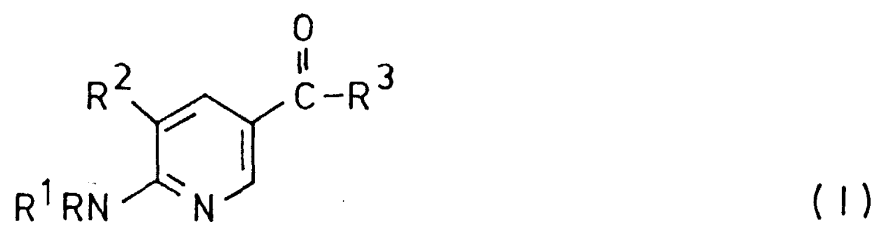
egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben

R² és R³ jelentése a fenti,

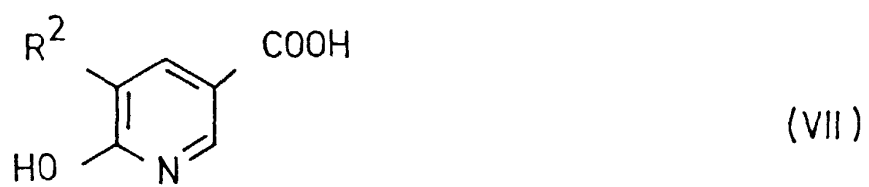
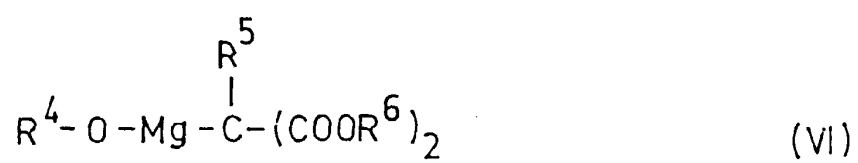
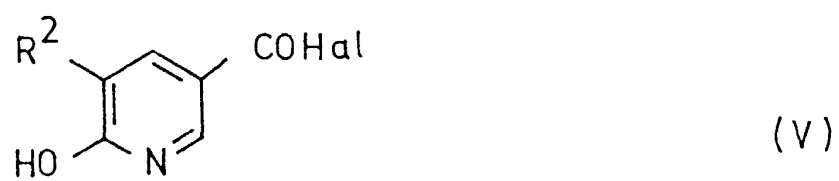
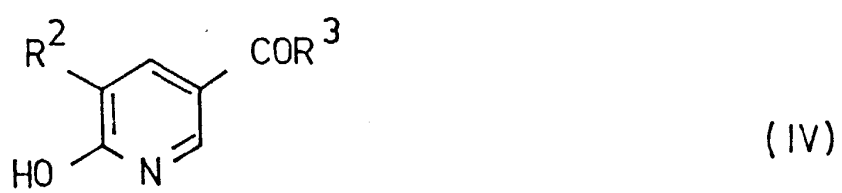
Hal jelentése halogénatom,

35 egy (III) általános képletű aminnal reagáltatunk, a képletben

R és R¹ jelentése a fenti.

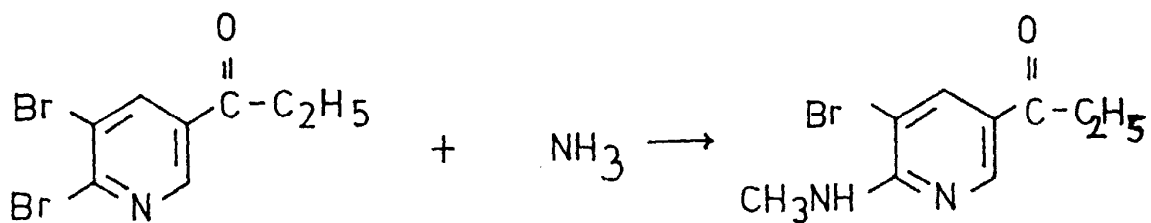


5/2

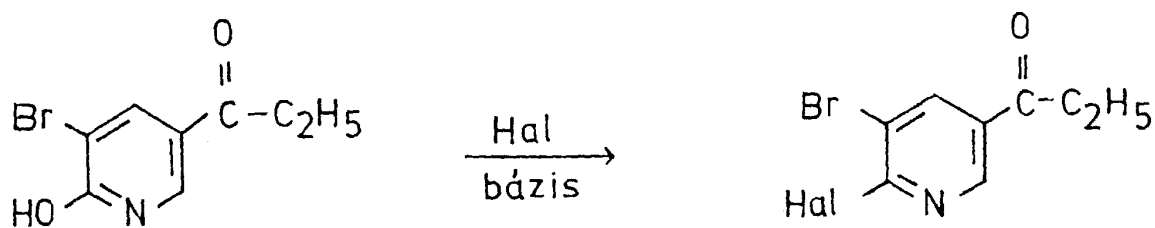


A. reakcióvázlat

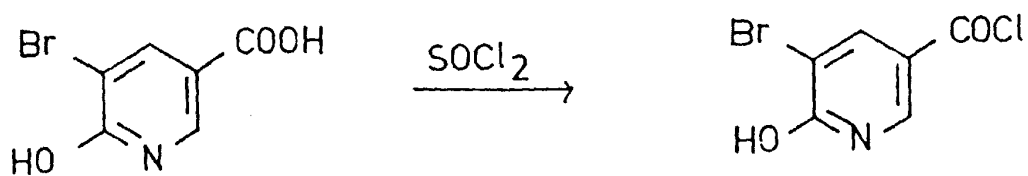
5/3



B. reakcióvázlat

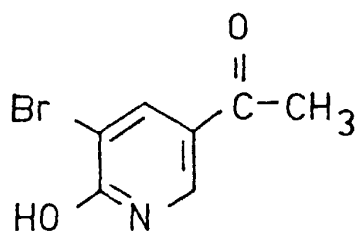
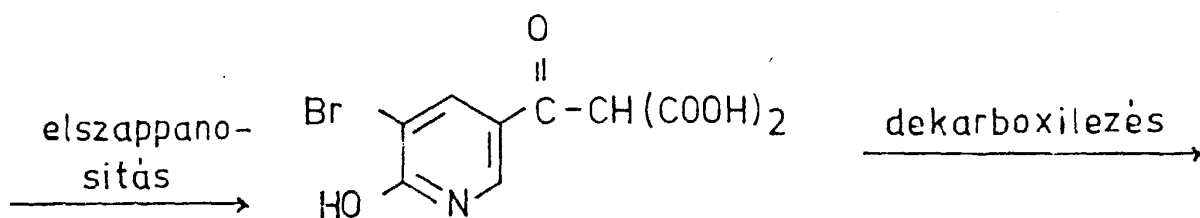
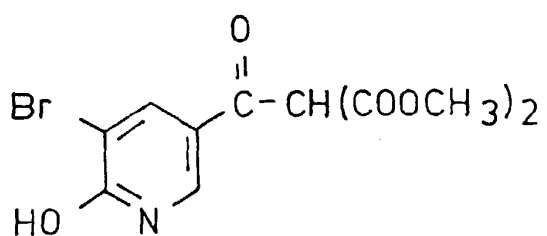
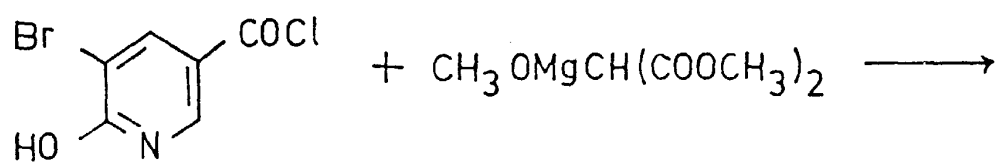


D. reakcióvázlat



5/4

C reakcióvázlat



E. reakcióvázlat

5/5

