

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 165832 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2187/86

(51) Int.Cl.5

C 07 D 241/52

(22) Indleveringsdag: 12 maj 1986

(41) Alm. tilgængelig: 18 nov 1986

(44) Fremlagt: 25 jan 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 17 maj 1985 IT 20780/85

(71) Ansøger: *MONTEDISON S.P.A.; 31, Foro Buonaparte; Milano, IT

(72) Opfinder: Carlo *Venturello; IT, Rino *D'Aloisio; IT

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af 2-carboxy-pyrazin-4-oxider

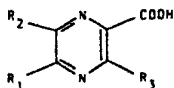
(56) Fremdragne publikationer

Andre publikationer: Chem. Pharm. Bull. 22 (9), 1974, side 2097-2100

(57) Sammendrag:

2187-86

Ved fremgangsmåden fremstilles 2-carboxypyrazin-4-oxider med formel (I)



hvor R_1 , R_2 og R_3 repræsenterer et hydrogenatom eller en alkylgruppe med fra 1 til 6 carbonatomer, ved oxidation af de tilsvarende 2-carboxypyraziner.

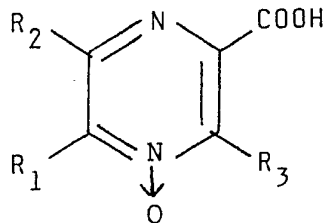
Fremgangsmåden er ejendommelig ved, at 2-carboxypyraziner under omrøring omsættes med en vandig opløsning af H_2O_2 ved et pH mellem 0,5 og 5, i nærværelse af en katalysator, der er wolframsyre, en homopolywolframsyre, en heteropolywolframsyre, molybdensyre, en homopolymolybdensyre, en heteropolymolybdensyre eller et alkalisk salt deraf.

Fremgangsmåden er simpel og økonomisk, omfatter kun 1 trin, og er selektiv og de ønskede forbindelser dannes med høje udbytter.

DK 165832 B

Opfindelsen angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af 2-carboxypyrazin-4-oxider med formel (I)

5



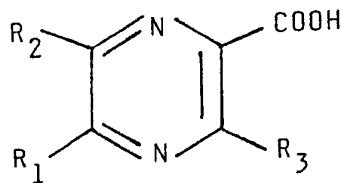
10

hvor R_1 , R_2 og R_3 , der kan være ens eller forskellige, repræsenterer et hydrogenatom eller en alkylgruppe med fra 1 til 6 carbonatomer.

15

Mere præcist angår opfindelsen en fremgangsmåde til fremstilling af de før angivne 2-carboxypyrazin-4-oxider (I), ved katalytisk oxidation ved hjælp af H_2O_2 , af de tilsvarende 2-carboxypyraziner med formlen (II)

20



25

til 2-carboxypyrazin-4-oxider (I), hvori mindst en af R_1 , R_2 og R_3 grupperne er et alkylradikal, som er farmaceutiske produkter med hypoglycaemisk og hypolipaemisk aktivitet.

30

Det er kendt, at N-oxidationen af heterocycliske baser, herunder de diaziniske derivater, generelt gennemføres ved, at man som oxidationsmiddel anvender organiske persyrer, fremstillet separat eller in situ, idet man går ud fra H_2O_2 og de tilsvarende syrer, f.eks. eddikesyre, myresyre og maleinsyre.

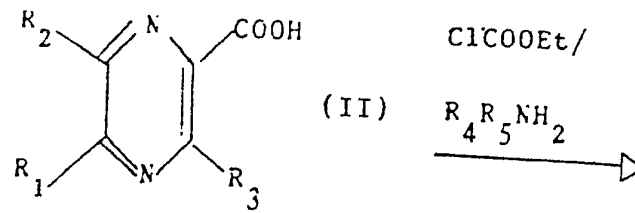
35

Det er også kendt, at N-oxidationen af 2-carboxypyraziner ved hjælp af de før angivne oxidationsmidler i visse tilfælde ikke kan forekomme, hvorimod der i andre tilfælde ikke fremkommer gode udbytter og/eller der ikke foreligger regioselektivitet. F.eks. i tilfælde af ikke substituerede 2-carboxypyraziner, dvs. forbindelse (I), hvor R_1 , R_2 og R_3 er hydrogenatomer, er det umuligt at opnå noget N-oxid ved hjælp af organiske persyrer. I tilfælde af substituerede 2-carboxypyraziner (f.eks. 2-carboxy-5-methylpyrazin) og under anvendelse af enten per-myresyre eller per-eddikesyre fremkommer det tilsvarende 4-oxid i blanding med 1-oxid og 1,4-dioxid, hvilket giver anledning til vanskelige og bekostelige separationsproblemer, hvorimod man ved at anvende per-maleinsyre og ved at arbejde ved 0 °C kan fremstille 4-oxidet, men kun under opnåelse af utilfredsstillende udbytter og efter et særligt langt tidsrum (på ca. 2 dage).

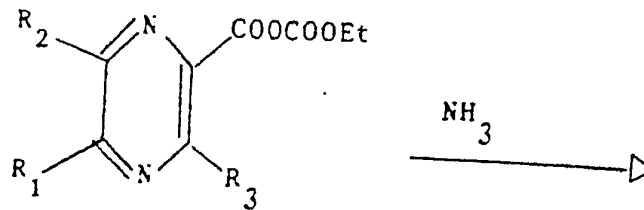
Derfor kan den direkte oxidation af 2-carboxypyraziner til 2-carboxypyrazin-4-oxid ved hjælp af organiske persyrer ikke udbyttes industrielt.

I modsætning dertil kan 2-carboxypyrazin-4-oxiderne med formel (I) fremstilles selektivt ud fra de tilsvarende 2-carboxypyraziner med formel (II) ved hjælp af en mange-trinsproces, der forudsætter konverteringen af carboxypyrazin (II) til tilsvarende amid (III) via den intermediære dannelse af et blandet anhydrid, i henhold til det senere anførte reaktionsskema. Derpå følger den regioselektive N-oxidation af amid (III) til 4-oxid (IV) ved hjælp af per-eddikesyre og den påfølgende konvertering af 4-oxid (IV) til den ønskede forbindelse (I) ved forsøbing ved hjælp af NaOH.

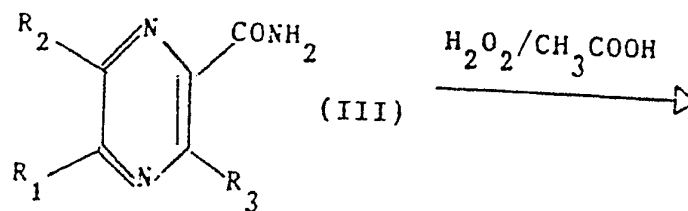
5



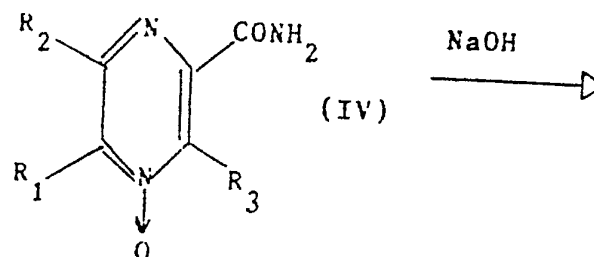
10



15

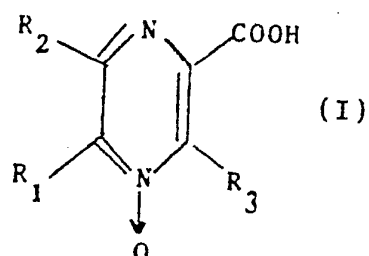


20



25

30



35 Fra et økonomisk synspunkt er denne mangetrinsproces lang, besværlig og omstændelig.

Desuden kræver det trin, der omfatter N-oxidation, et stort overskud af organisk syre til in situ dannelse af persyren, der skal være tilstede i det mindste i støkiometriske mængder i sammenligning med det substrat, der skal oxideres. Endeligt nødvendiggør separationen af den organiske syre ved slutningen af reaktionen særlige operationer.

Det er opfindelsens formål at tilvejebringe en simpel og økonomisk proces med henblik på, at man i blot ét trin kan fremstille 2-carboxypyrazin-4-oxider med formel (I) ved katalytisk oxidation ved hjælp af H_2O_2 af carboxypyraziner med formel (II), at tilvejebringe en fremgangsmåde, der muliggør opnåelsen af 2-carboxypyrazin-4-oxider (I) med godt udbytte og på selektiv måde, og at undgå anvendelsen af organiske persyrer, således at man undgår de ulemper, der er forbundet med anvendelsen af store mængder organiske syrepræcursorer for persyren og med separationen af sådanne syrer ved slutningen af reaktionen.

Dette formål opfyldes ved hjælp af fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af 2-carboxypyrazin-4-oxider med formel (I) ved oxidation af de tilsvarende 2-carboxypyraziner med formel (II). Denne proces er karakteriseret ved, at carboxypyraziner (II) under omrøring omsættes med en vandig opløsning af H_2O_2 ved et pH mellem 0,5 og 5, i nærværelse af en katalysator, der er valgt blandt wolframsyre, en homopolywolframsyre, en heteropolywolframsyre, der er valgt blandt phosphowolframsyre, arsenowolframsyre og borwolframsyre, molybdænsyre, en homopoly-molybdænsyre, en heteropolymolybdænsyre, der er valgt blandt phosphowolframsyre og arsenowolframsyre, og alkalimetalsalte af disse syrer.

Mens den direkte N-oxidation af 2-carboxypyraziner (II) ved hjælp af organiske per-syrer ikke forekommer i nogle tilfælde og giver lave udbytter og/eller ikke er selekti-

ve overfor 4-oxid i de andre tilfælde, har det faktisk ifølge opfindelsen vist sig, at den samme reaktion forløber under dannelse af 4-oxid med gode udbytter og på selektiv vis, når man gør brug af katalysatoren ifølge opfindelsen.

Man foretrækker at anvende sådanne som udgangsforbindelser tjene 2-carboxypyraziner (II), hvori et af de substituerende grupper R_1 , R_2 eller R_3 er en alkylgruppe med fra 1 til 6 carbonatomer, hvorimod de to resterende substituent er hydrogenatomer.

Methylgruppen er den foretrukne alkylgruppe. 2-carboxy-5-methylpyrazin er en af de mest foretrukne udgangsforbindelser.

Som før forklaret vælges katalysatoren blandt wolframsyre, en homopolywolframsyre, en heteropolywolframsyre, molybdænsyre, en homopolymolybdænsyre, en heteropolymolybdænsyre og alkalimetalsaltene (især natrium og kaliumsaltene) af de før angivne syrer.

Heteropolywolframsyren vælges blandt phosphowolframsyre, arsenowolframsyre og borwolframsyre.

Heteropolymolybdænsyren vælges blandt phosphomolybdænsyre og arsenomolybdænsyre.

Man foretrækker wolframforbindelserne, fordi de udviser en højere katalytisk aktivitet. Man foretrækker hovedsageligt wolframsyre og dennes alkalimetalsalte.

Katalysatoren kan også dannes "in situ" i reaktionsmediet ved, at man i reaktoren sammen med H_2O_2 indfører vand og eventuelt 2-carboxypyrazin (I) og en wolfram- eller molybdænforbindelse, der er i stand til at omdannes til wolframat- eller molybdation i reaktionsmediet, og ved,

at man derpå indstiller pH på en værdi mellem 0,5 og 5. Wolfram- og molybdænforbindelser, der er velegnet til at omdannes til wolfram- eller molybdation i reaktionsmediet, er f.eks. WO_2 , W_2O_5 , WO_3 , WS_2 , WS_3 , WCl_6 , $WOCl_4$, $W(CO)_6$, Mo_2O_3 , Mo_2O_5 og MoO_3 .

Som forklaret i det foregående gennemføres reaktionen ved et pH mellem 0,5 og 5. Fortrinsvis arbejder man ved et pH mellem ca. 1,0 og ca. 2,0.

10

Katalysatoren anvendes generelt i mængder mellem 0,01 og 1 mol W eller Mo pr. mol substrat, og fortrinsvis mellem 0,01 og 0,05 mol W eller Mo pr. mol substrat.

15

2-carboxypyrazin (II) og H_2O_2 kan anvendes i et molært forhold på 1:1, svarende til reaktionsstøkiometrien. Man gør fortrinsvis brug af et lille overskud af H_2O_2 (f.eks. 10-30%) i forhold til den støkiometriske mængde.

20

Begyndelseskoncentrationen af H_2O_2 i den vandige opløsning af H_2O_2 ligger sædvanligvis mellem 1 og 20 vægt-%, fortrinsvis mellem ca. 5 og ca. 10%.

25

Reaktionen gennemføres f.eks. på følgende måde: man fremstiller en vandig opløsning, der indeholder H_2O_2 og katalysatoren, og man indstiller den på den ønskede værdi af pH ved hjælp af fortyndede mineralsyrer eller -baser (f.eks. HCl , H_2SO_4 eller $NaOH$). Substratet sættes til den vandige opløsning, og hele blandingen behandles under relativt kraftig omrøring ved den ønskede temperatur, indtil reaktionen er afsluttet. Det ønskede produkt kan undertiden allerede begynde at bundfælde ved slutningen af reaktionen, og når reaktionen er færdig, bundfældes det koldt, i det mindste for størstedelens vedkommende.

30

Opfindelsen skal illustreres ved de følgende eksempler.

EKSEMPEL 1

330 mg (1 mmol) $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ blev opløst i 16 ml H_2O i en 50 ml beholder, der var forsynet med mekanisk omrører, tilbagesvaler og termometer. 3,75 ml H_2O_2 i en koncentration af 40% vægt/volumen (400 g/l) (44 mmol) blev sat til opløsningen, og dennes pH blev indstillet på 1,5 ved hjælp af fortyndet H_2SO_4 . Derpå indførte man 5,52 g (40 mmol) 2-carboxy-5-methylpyrazin.

10

Den resulterende vandige suspension blev opvarmet under omrøring til 70 °C i 2,5 timer, hvorved der fremkom en gradvis solubilisering af suspensionen. Ved afslutningen iagttog man en partiel bundfældning af reaktionsproduktet fra opløsningen. Ved afslutningen lod man blandingen bundfældes ved stuetemperatur natten over, hvorved der fremkom en væsentlig bundfældning af produktet i krystallinsk form. Produktet blev filtreret, vasket med lidt isvand og tørret på en porøs plade. 4,68 g 2-carboxy-5-methylpyrazin-4-oxid fremkom partielt i den hydratiserede form (2,83% vand) svarende til 4,54 g vandfrit produkt. Udbyttet var 73%.

15

20

EKSEMPEL 2

25

250 mg (0,75 mmol) $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ blev opløst i 13 ml H_2O i en 50 ml beholder, der var forsynet med mekanisk omrører, tilbagesvaler og termometer. Man satte 3,23 ml H_2O_2 i en koncentration af 40% vægt/volumen (38 mmol) til opløsningen, og pH deraf blev indstillet på 2,0 ved hjælp af fortyndet H_2SO_4 . Derpå indførtes 3,76 g 2-carboxypyrazin, 98% (30 mmol).

30

Den resulterende vandige suspension blev opvarmet under omrøring til 80 °C i 2 timer, hvorved der opnåedes en fuldstændig solubilisering af suspensionen efter 45 minutters forløb. Ved afslutningen lod man opløsningen

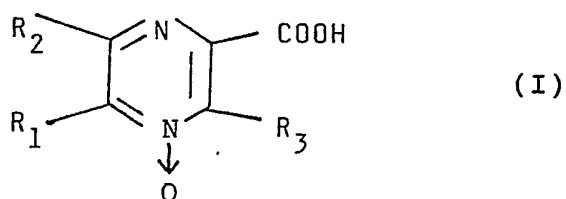
35

sedimentere natten over ved stuetemperatur, hvorved bundfældningen af reaktionsproduktet forekom i den krystallinske form. Produktet blev filtreret, vasket med lidt isvand og tørret på en porøs plade. 3,02 g monohydrat af
 5 2-carboxypyrazin-4-oxid dannedes (fundet $H_2O = 11,35\%$; beregnet vand for monohydrat-produktet: $11,39\%$). Udbyttet var 63% .

10 P a t e n t k r a v :

1. Fremgangsmåde til fremstilling af 2-carboxypyrazin-4-oxid med formlen (I):

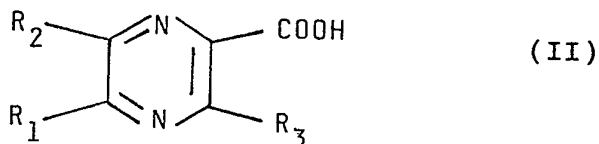
15



20

hvor R_1 , R_2 og R_3 , som er ens eller forskellige, repræsenterer et hydrogenatom eller en alkylgruppe med fra 1
 25 til 6 carbonatomer, ved oxidation af den tilsvarende 2-carboxypyrazin med formlen (II):

30



35

k e n d e t e g n e t ved, at carboxypyrazinen (II) under omrøring omsættes med en vandig opløsning af H_2O_2 ved pH mellem 0,5 og 5, i nærværelse af en katalysator valgt

blandt wolframsyre, en homopolywolframsyre, en heteropolywolframsyre, der er valgt blandt phosphowolframsyre, arsenowolframsyre og borwolframsyre, molybdænsyre, en homopolymolybdænsyre, en heteropolymolybdænsyre, der er valgt blandt phosphomolybdænsyre og arsenomolybdænsyre, og alkalimetalsalte af disse syrer.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet tegnet ved, at temperaturen ligger mellem 0 og 100 °C.
3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, kendet tegnet ved, at temperaturen i det væsentlige ligger mellem 60 og 90 °C.
4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet tegnet ved, at et af radikalerne R_1 , R_2 og R_3 er en alkylgruppe med mellem 1 og 6 carbonatomer, og at de to andre radikaler er hydrogenatomer.
5. Fremgangsmåde ifølge krav 4, kendet tegnet ved, at alkylgruppen med mellem 1 og 6 carbonatomer er en methylgruppe.
6. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet tegnet ved, at katalysatoren vælges blandt wolframsyre, en homopolywolframsyre, en heteropolywolframsyre og alkalimetalsalte af disse syrer.
7. Fremgangsmåde ifølge krav 6, kendet tegnet ved, at katalysatoren er wolframsyre eller et alkalimetalsalt af denne syre.
8. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet tegnet ved, at pH i det væsentlige ligger mellem 1,0 og 2,0.
9. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet tegnet ved, at det molære forhold mellem katalysatoren, beregnet

som W eller Mo, og 2-carboxypyrazin (II) ligger mellem 0,01 og 1.

5 10. Fremgangsmåde ifølge krav 9, k e n d e t e g n e t ved, at det molære forhold ligger mellem 0,01 og 0,05.

10 11. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det molære forhold mellem H_2O_2 og 2-carboxypyrazin (II) ligger mellem 1,0 og 1,3.

12. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den initiale koncentration af H_2O_2 i den vandige opløsning ligger mellem 1 og 20 vægt-%.

15 13. Fremgangsmåde ifølge krav 12, k e n d e t e g n e t ved, at den initiale koncentration af H_2O_2 i det væsentlige ligger mellem 5 og 10 vægt-%.

20

25

30

35