



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **45514** (13) **U**
(51) МПК (2009)
C07D 213/00
C07B 53/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЗАМІЩЕНИХ 2-ФОРМІЛНІКОТИНОВИХ КИСЛОТ

1

2

(21) u200906358

(22) 19.06.2009

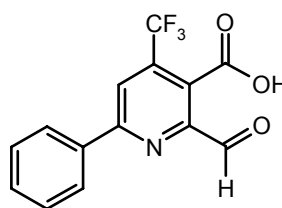
(24) 10.11.2009

(46) 10.11.2009, Бюл. № 21, 2009 р.

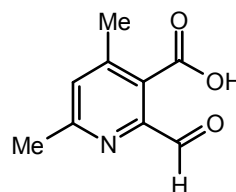
(72) ЯРЕМЕНКО АНАТОЛІЙ ГРИГОРОВИЧ, ШЕ-
ЛЯКІН В'ЯЧЕСЛАВ ВІКТОРОВИЧ, ЛОЗИНСЬКИЙ
МИРОН ОНУФРІЙОВИЧ

(73) ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ

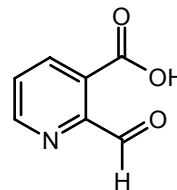
(57) Спосіб одержання заміщених 2-
формілнікотинових кислот загальної формули:



1



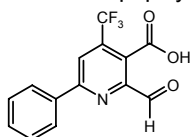
2



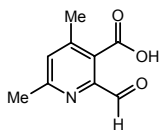
3

який відрізняється тим, що метил 3-аміно-4,4-диметоксибутен-2-ат конденсують з різноманітними за будовою 1,3-дикарбонільними сполуками при кип'ятінні в ацетонітрилі, з послідовним гідролізом в 10 %-вій соляній кислоті і виділенням цільових продуктів звичайними методами.

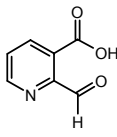
Корисна модель відноситься до органічної хімії, а саме до способу одержання нових функціонально заміщених 2-формілнікотинових кислот загальної формули:



1



2



3

Сполуки даного типу можуть знайти застосування як перспективні реагенти для синтезу азотвісних гетероциклів, з метою цілеспрямованого пошуку біологічно активних сполук та дизайну нових лікарських засобів.

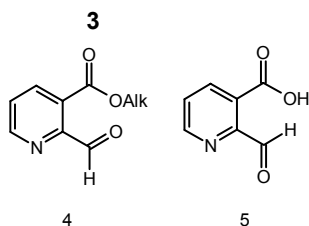
Названі сполуки, їх властивості і застосування в науковій літературі та патентних виданнях не описані.

Найближчим структурним аналогом сполук, які заявляються, є естери 2-формілнікотинових кислот (1), які отримують відновленням дієстерів 2,3-піридиндикарбонової кислоти, діізобутилалюміній гідридом [1], та 2-формілнікотинова кислота (2) яку синтезують виходячи із ангідрида 2,3-піридиндикарбонової кислоти, за рахунок послідовних реакцій [2]:

(13) **U**

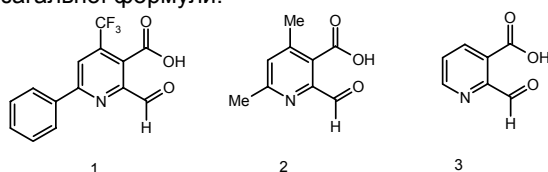
(11) **45514**

(19) **UA**



Спосіб отримання сполук полягає в тому, що метил 3-аміно-4,4-диметоксибутен-2-ат піддають взаємодії з різноманітними за будовою 1,3-дикарбонільними сполуками, при кип'ятінні в ацетонітрилі з подальшим гідролізом в 10 %-вій соляній кислоті. Цільові продукти виділяють з реакційної суміші стандартними методами. Виходи складають 56-79 %.

Задачею корисної моделі є спосіб одержання нових заміщених 2-форміл-нікотинінових кислот на основі метил 3-аміно-4,4-диметоксибутен-2-ату загальної формули:



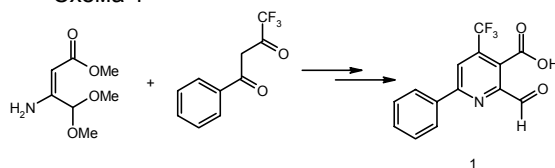
Спосіб отримання сполук які заявляються полягає в тому, що метил 3-аміно-4,4-диметоксибутен-2-ат вводять в реакцію з різноманітними за будовою 1,3-дикарбонільними сполуками, при кип'ятінні в ацетонітрилі з подальшим гідролізом в 10 %-ній соляній кислоті. Цільові продукти виділяють з реакційної суміші стандартними методами. Виходи складають 56-79 %.

Запропонований синтетичний варіант синтезу, є втіленням нового препаративного підходу до гетероциклічних аналогів ортоальдегідокислот, які можуть знайти застосування як вихідні сполуки щодо дизайну азот-, та кисне вмісних гетероциклів.

Індивідуальність та склад синтезованих продуктів доведені методами хроматомас-спектрометрії, будова ІЧ, ^1H ЯМР, та елементним аналізом.

Корисна модель ілюструється способом отримання заміщених 2-форміл-нікотинінових кислот і фізико-хімічними характеристиками.

Схема 1



Приклад 1.

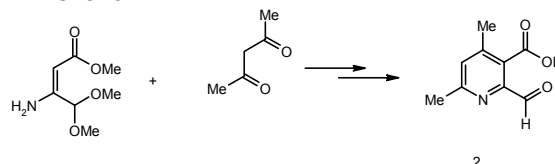
4-(Трифторометил)-2-форміл-6-феніл-піридин-3-карбонова кислота (1).

До розчину 4,3 г (0.02 моль) 1-феніл-4,4,4-трифторометил-1,3-бутан-діона в 25 мл ацетонітрилу додають 3,5 г (0.02 моль) метилового естеру 3-аміно-4,4-диметокси-(2E)-2-бутен-2-онової кислоти. Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником, на магнітній мішалці протягом 8 годин. Розчин реакційної суміші випарюють на роторному випарювачі, додають 30 мл 10%-вої соляної кислоти, та продовжують кип'ятіння протягом 10 годин. Після нейтралізації реакційної суміші розчином поташу (K_2CO_3) до pH 7 та екстракції хлористим мети-

леном, осад, що утворився після випарювання на роторному випарювачі виділяють. Вихід 4-(трифторометил)-2-форміл-6-феніл-піридин-3-карбонової кислоти складає 72 %. Т.пл. 123-124 °C. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.д., (DMSO-d_6): 7,34 (м, 3H, Ar), 8,40 (д, 2H, Ar), 7,50 (с, 1H, C⁵ піридина), 11,10 (с, 1H, CHO), 13,07 (уш. с, 1H, COOH). ІЧ спектр cm^{-1} (KBr): 1750 (C=O), 1722 (C=O). Знайдено, %: C 56,13; H 2,56; F 18,43 N 4,53. $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_3$. Вираховано, %: C 56,96; H 2,73; F 19,31; N 4,74.

Мас-спектр, m/z (Івідн, %): 295.213 [M⁺], чистота 100 %.

Схема 2

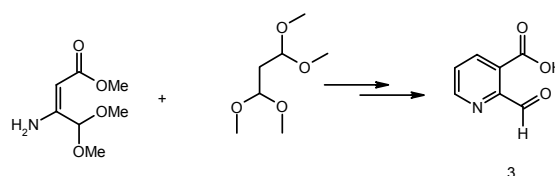


Приклад 2

4,6-Диметил-2-форміл-піридин-3-карбонова кислота (2).

До розчину 4,0 г (0.04 моль) 1,3-бутандіону в 25 мл ацетонітрилу додають 7,0 г (0.04 моль) метилового естеру 3-аміно-4,4-диметокси-(2E)-2-бутен-2-онової кислоти. Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником на магнітній мішалці протягом 10 годин. Реакційну суміш випарюють на роторному випарювачі, а потім до сухої суміші додають 30 мл 10 %-вої соляної кислоти та продовжують кип'ятіння протягом 10 годин. Після нейтралізації реакційної суміші розчином поташу (K_2CO_3) до pH 7 та екстракції хлористим метиленом осад, що утворився після упарювання на роторному випарювачі відфільтровують, та ідентифікують без подальшої очистки. Вихід 4,6-диметил-2-форміл-піридин-3-карбонової кислоти (2) складає 56 %. Т.пл. 35-37 °C. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.д., (DMSO-d_6): 2,41 (с, 3H, Me), 2,60 (с, 3H, Me), 7,20 (с, 1H, C⁵ піридина), 10,03 (с, 1H, CHO), 13,12 (уш. с, 1H, CO₂H). ІЧ спектр, cm^{-1} (KBr): 1745 (C=O), 1720 (C=O). Знайдено, %: C 60,13; H 4,57; N 7,53. $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_3$ (179.173). Вирахованого: C 60,33; H 5,06; N 7,82. Мас-спектр, m/z (Івідн, %): 179.173 [M⁺], чистота 100 %.

Схема 3



Приклад 3

2-Форміл-піридин-3-карбонова кислота.

До розчину 3,28 г (0.02 моль) 1,1,3,3-тетраметоксипропану в 20 мл оцтової кислоти додають 3,5 г (0.02 моль) метилового естеру 3-аміно-4,4-диметокси-(2E)-2-бутен-2-онової кислоти. Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником, на магнітній мішалці протягом 19 годин. Реакційну суміш випарюють на роторному випарювачі, додають 30 мл 10 %-ної соляної кислоти та продовжують кип'ятіння протягом 10 годин. Після нейтралізації реакційної суміші розчином поташу (K_2CO_3) до pH 7 та екстракції хлористим метиленом, осад, що

утворився після упарювання на роторному випарювачі, відфільтровують та ідентифікують без подальшої очистки. Вихід 2-форміл-піридин-3-карбонової кислоти (3) складає 68 %. Т.пл. 200-202 °С (H₂O) [2]. Спектр ¹H ЯМР, δ, м.д., (ДМСО-d₆): 7,59 (д, 1H, C⁵піридину); 7,82 (д, 1H, C⁴піридину); 8,81 (с, 1H, C⁶піридину); 10,91 (с, 1H, CHO); 13,91 (уш. с, 1H, COOH). ІЧ спектр см⁻¹ (KBr): 1735 (CO), 1720 (CO). Знайдено, %: С 55,33; Н 3,20; N 9,14. С₇H₅NO₃ Вирахувано, %: С 55,63; Н 3,33; N 9,26.

Масс-спектр, m/z (Івідн,%): 151.20 [M+], чистота 100 %.

Джерела інформації:

[1] Graf E., Troschitz R. Synthesis of 6-Phenyl Substituted 2-Formylnicotinates. - Synthesis. - 1999.- №. 7. - P. 1216-1222.

[2] Rimek H-J. Anwendung einer redoxumlagerung zur oxidation von al-kyipyridin derivaten. - Chem. Ber. - 1963. - P. 69-74.