

331509



22 SEP.

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de :
C.F. BOEHRINGER & SOEHNE G.m.b.H., de na-
cionalidad alemana, domiciliada en
MANNHEIM-WALDHOF (Alemania); por: "PROCE-
DIMIENTO DE PREPARACION DE 1-(5-NITRO-2-
FURIL)-2-(2-AMINO-6-PIRIDIL)-ETILENO Y DE
SU DERIVADO N-ACEFILO ASI COMO DE SU PRODUC-
TO DE LA DIAZOTACION Y DE LA REDUCCION POR
COCCION".

El presente invento tiene por objeto un procedimiento mejorado para la preparacion de 1-(5-nitro-2-furil)-2-(2-amino-6-piridil)-etileno, de su derivado N-acetilo así como de su producto de la diazotacion y de la reducción por cocción. El 1-(5-nitro-2-furil)-2-(2-amino-6-piridil)-etileno conocido por la memoria de patente española num. 297.783 tiene gran eficacia antibacteriana y está indicado principalmente para el tratamiento de las infecciones de las vías urinarias. Al mismo tiempo sirve de producto de partida para la preparación del 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-oxi-2-piridil)-etileno que es asimismo de gran actividad para las vías urinarias

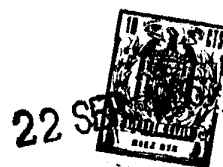
5.

10.



y que se obtiene por diazotación y reducción por cocción a partir del compuesto amino libre.

- La preparación del 1-(5-nitro-2-furil)-2-(2-amino-6-piridil)-etileno o de su derivado de acetilo sólo era posible hasta ahora por condensación de nitrofurfurol con 2-amino-6-metilpiridina o su derivado de acetilo, ascendiendo ahí sus rendimientos a menos del 2 % del teórico (cfr. ejemplo 11 de la citada memoria de patate) con el uso de nitrofurfurol en exceso puede mejorarse el rendimiento como máximo hasta el 10% del teórico. La condensación de aldehidos con aminopicolinas se desarrolla por lo regular con rendimientos malos (cfr. R.Adams et. al, J. Am. Chem. Soc. 71 (1949), pág. 1186), por lo que en el presente caso tampoco parece ser posible conseguir apenas un sensible aumento del rendimiento.
15. Se ha descubierto ahora sorprendentemente que el 1-(5-nitro-2-furil)-2-(2-amino-6-piridil)-etileno o su derivado N-acetilo así como su producto de la diazotación y de la reducción por cocción pueden obtenerse con excelentes rendimientos si se somete el ácido 2-2-(5-nitro-2-furil)-vinil7-piridin-6-carboxílico a la desintegración de Curtius para llegar al compuesto amino o acetilamino, y luego si interesa se traspasa por diazotación y reducción por cocción este compuesto amino al estado del compuesto 6-hidroxi.
20. Este resultado no era previsible para el técnico, dado que la desintegración de Curtius al estado de aminas en los ácidos carboxílicos heterocíclicos se desarrolla con resultados muy
- 25.



- diferentes, y principalmente se produce el derivado de urea, como producto principal, en el caso del ácido 6-metil-nicotínico [cfr. Houben-Weyl, Métodos de la Química Org. volumen 11/1, pág. 870 a 871; luego R.Graf. J. pr. 27 133, 20 (1932)]. Por lo tanto, puede calificarse de sorprendente el hecho de que en un ácido alquilpiridincarboxílico condensado con nitrofurfurool, o sea sustituido la desintegración de Curtius se desarrolle lisamente y con tan buenos rendimientos hasta llegar al compuesto amino o acetil-amino.
- 5.
10. El procedimiento sugerido por el invento para la preparación de 1-(5-nitro-2-furil)-2-(2-amino-6-piridil)-etileno, de su derivado N-acetilo así como de su producto de la diazotación y de la reducción por cocción, está caracterizado en consecuencia porque la azida del ácido 2-2-(5-nitro-2-furil)-vinil-7-piridin-6-carboxílico se calienta en un disolvente después de lo cual, si fuese necesario, se saponifica el compuesto N-acetilo como de costumbre al estado de amina y, si interesa, se le traspasa por diazotación y reducción por cocción al estado del correspondiente compuesto hidroxil.
- 15.
20. Para la ejecución del procedimiento sugerido por el invento, la azida del ácido 2-2-(5-nitro-2-furil)-vinil-7-piridin-6-carboxílico se calienta convenientemente en dioxano acuoso, ácido acético glacial, acetanhídrido o mezclas de ácido acético glacial y acetanhídrido hasta 70 a 100°, de preferencia hasta 80 a 90°, durante tanto tiempo hasta que cese el desprendimiento de nitrógeno. Si se emplea dioxano acuoso se obtiene directamente el compuesto amino libre, aunque en general sale muy impurificado. Por eso se trabaja de preferencia con ácido acético glacial, acetanhídrido o mezclas de ambos disolventes en la relación 1:1 a 2:1. En
- 25.



22 SEP.

- lugar del compuesto amino libre se obtiene aquí el derivado N-aceti-
lo el cual, sin embargo, puede saponificarse fácilmente con ácidos
al estado de amina libre que sale entonces con gran pureza. Si se
desea puede diazotarse la amina como de costumbre y ser traspasa-
5. da por reducción por cocción al correspondiente compuesto hidroxí.

- La azida de ácido 2-2-(5-nitro-2-furil)-vinil-7-piridin-
6-carboxílico empleada como material de partida se prepara como
de costumbre a partir del correspondiente ácido carboxílico por
intermedio de cloruro de ácido carboxílico, por ejemplo por reacción
10. con azida sódica o reacción de la hidrazida de ácido carboxílico
con ácido nitroso.

Con los ejemplos siguientes se explica a continuación con
más detalle el procedimiento sugerido por el invento.

E J E M P L O S

15. 1.- Preparación de azida del ácido 2-2-(5-nitro-2-furil)-vinil-7-
piridin-6-carboxílico.

- 4 g de cloruro de ácido 2-2-(5-nitro-2-furil)-vinil-7-píri-
din-6-carboxílico del punto de fusión 141 a 142°C se disuelven en 200
ml de acetona absoluta. A 15-20°C se introducen lentamente, agitando
20. al mismo tiempo, 4 g de azida sódica disuelta en 40 ml de agua, y
luego se sigue removiendo todavía durante 30 minutos a 15°C.

- El cristalizado amarillo precipitado se aspira y se lava con agua
y éter. Después de secar en el desecador de vacío se obtienen de
esta manera 3,75 g de azida bruta del ácido 2-2-(5-nitro-2-furil)-
25. vinil-7-piridin-6-carboxílico que se deflagra a 127-130°C; rendimien-
to: 91,6 % del teórico.



El cloruro de ácido 2-2-(5-nitro-2-furil)-vinil7-piridin-6-carboxílico empleado como material de partida se ha descrito por primera vez en el ejemplo 7 de la memoria de patente española 297.783 y se obtiene con buenos rendimientos, de la siguiente manera:

5.

181,2 g de éster metílico de ácido 2-metilpiridin-6-carboxílico se calientan con una mezcla de 180 g de acetanhidrido y 36 g de ácido acético glacial, así como con 169,2 g de 5-nitrofurool durante 3 horas al reflujo (160°C de temperatura del baño).

10.

Se enfría luego hasta temperatura ambiente, se frota con una varilla de vidrio hasta que empieza la cristalización y se deja reposar varias horas; después se aspiran los cristales, se les revuelve bien con 150 ml de ácido acético glacial, se vuelve a aspirar y se lavan 2 veces con 15 ml cada vez de ácido acético glacial.

15.

Se obtienen 206 g de 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-carbometoxi-2-piridil)-etileno en forma de cristales amarillos del punto de fusión de 147 a 150 (descomposición). Rendimiento: 62,8 % del teórico. Por condensación posterior del agua madre concentrada por evaporación con 5-nitrofurool se obtiene otro 14 % del teórico, por lo que en rendimiento total asciende como al 77 % del teórico.

20.

206 g del éster metílico obtenido de esta manera se disuelven en caliente en una mezcla de 1,03 l de dimetilformamida y 618 ml de dioxano, a temperatura ambiente se añaden 0,9 litros de lejía de sosa ln y al cabo de 1 $\frac{1}{2}$ hora se aspira el cristalizado precipitado.

25.

Después de lavar con 120 ml en total de dioxano acuoso al 80% se obtienen 185 g de sal sódica bruta del ácido carboxílico. Después de la pulverización se suspende este último en 1194 ml de agua, se deslía con 656 ml de ácido clorhídrico 2n y se remue



ve 1 $\frac{1}{2}$ horas a temperatura ambiente. Después de la aspiración y de lavar con agua se obtienen 158 g (aprox. 81 % del teórico) del 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-carboxi-2-piridil)-etileno amarillo del punto de fusión 245 a 247° (descomposición).

5. En lugar de la saponificación alcalina del éster se puede hervir también al reflujo con ácido clorhídrico 4n, en cuyo caso se obtiene el ácido libre con un rendimiento del 91 % del teórico.

10. 2,6 g del ácido carboxílico obtenido de esta manera se mezclan con 26 ml de cloruro de tionilo y se meten en un baño caliente a 95°. Al cabo de unos 30 minutos sale una solución clara, la cual se deja hervir todavía durante otra hora al reflujo y luego se evapora a sequedad. Después de la recristalización a partir de 60 ml de tricloroetileno, el residuo suministra 2,4 g de
15. cloruro de ácido 2-2-(5-nitro-2-furil)-vinil-7-piridin-6-carboxílico del punto de fusión de 141 a 142°; rendimiento: 86,2% del teórico.

2. Descomposición de azida del ácido 2-2-(5-nitro-2-furil)-vinil-7-piridin-6-carboxílico al estado de amina libre.

20. 0,1 g de la azida de ácido preparada conforme al ejemplo 1, del punto de fusión de 127 a 130°C se introduce en una mezcla de 2 ml de dioxano y 1 ml de agua y se calienta unos 30 minutos hasta 75 a 80°C, hasta que no se desprenda ya nada de nitrógeno. Se obtiene una solución clara de la que, al enfriarse, se separa por
25. cristalización 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-amino-2-piridil)-etileno bruto con un rendimiento del 88 %; punto fusión 177 a 179° (descomposición).



3. Descomposición de azida del ácido 2- β -(5-nitro-2-furil)-vinil-
-piridin-6-carboxílico al estado del derivado N-acetilo

Variante a: en ácido acético glacial-acetanhidrido (1:1).

5. 0,5 g de la azida de ácido obtenida por el ejemplo 1 se suspenden en 30 ml de una mezcla de ácido acético glacial y acetanhidrido (1:1). Se calienta lentamente hasta 80 a 90°C y se conserva a esta temperatura hasta que cesa el desprendimiento de nitrógeno (aprox. 3/4 horas); luego se enfría, se aspira el cristalizado, se lava con ácido acético glacial y luego con éter, y después de
10. secar en vacío a 100° se obtienen 0,42 g (88 % del teórico) de 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-acetamido-2-piridil)-etileno bruto del punto de fusión de 238 a 240° (descomposición). El producto está suficientemente limpio para la saponificación al estado de la amina libre (cfr. ejemplo 4). En caso dado se le puede recristalizar a partir de una mezcla de 2 partes de dimetilformamida y una parte de dioxano. El punto de fusión sube así sólo ligeramente.
- 15.

Quando se trata de preparados mayores, es ventajoso introducir la azida de ácido sólida, en porciones pequeñas, en el disolvente calentado hasta 80 a 90°.

20. Variante b: en ácido acético glacial-acetanhidrido (2:1)

- 2,4 g de la azida de ácido preparada conforme al ejemplo 1 se suspenden en una mezcla de 9,6 ml de ácido acético glacial y 4,8 ml de acetanhidrido y se calientan despacio hasta 90°C (temperatura del baño). A unos 75°C de temperatura interior empieza
25. a desprenderse gas y esta temperatura interior va subiendo hasta 100°C; el recipiente de reacción se saca entonces un momento del baño, se deja enfriar hasta 90°C y a continuación se le conserva



5. todavía durante 1/2 hora aproximadamente en 80 a 90°. Después del enfriamiento se aspira el 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-acetamido-2-piridil)-etileno amarillo y se lava con ácido acético glacial y éter. El rendimiento es de 1,9 g (83 % del teórico). Punto fusión 240 a 242° (descomposición).

Variante c: en ácido acético glacial puro

10. 0,2 g de la azida de ácido obtenida con arreglo al ejemplo 1 se calientan lentamente suspendidos en 1,2 ml de ácido acético glacial, hasta 80 a 90°, hasta que cesa el desprendimiento de nitrógeno (unos 30 a 45 min), después del enfriamiento se aspira el cristalizado amarillo y se obtienen así 0,15 g de 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-acetamido-2-piridil)-etileno bruto del punto de fusión de 237 a 240° (descomposición); rendimiento: 78,3 % del teórico.

15. Variante d: en acetanhidrido puro

0,1 g de la azida de ácido preparada según el ejemplo 1, suspendido en 0,6 ml de acetanhidrido, suministra después del tratamiento análogo a c) con buen rendimiento, 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-acetamido-2-piridil)-etileno bruto (punto de fusión 248 a 255°, descomposición), el cual está no obstante bastante impurificado.

20. 4. Saponificación del derivado N-acetilo al estado de amina libre

25. 1,8 g del 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-acetamido-2-piridil) etileno preparado conforme al ejemplo 3b se remueven con 11 ml de una mezcla de ácido acético glacial y ácido clorhídrico 5n (1:1) durante 60 min. a 100° (temperatura del baño); después del enfriamiento se aspira el clorhidrato amarillo de 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-amino-2-piridil)-etileno y se lava con un poco de ácido clorhídrico acuoso muy diluido. Rendimiento: 1,7 g. De estos ,



- 0,8 g se hacen hervir en una mezcla de 7,6 g de agua, 3,7 g de etanol y 1,25 ml de ácido clorhídrico 2n; en caliente se aspira un poco de la parte no disuelta (aprox. 0,1 g) y el filtrado claro hirviendo se vierte en una mezcla removida de 3,4 ml de agua y
5. 0,85 ml de solución amoniacal acuosa concentrada. Después del enfriamiento se aspira el 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-amino-2-piridil)-etileno rojo precipitado, se lava con agua y se seca. El rendimiento en producto muy puro es del 71 % del teórico; punto de fusión 189 a 190° (descomposición).
10. 5. Diazotación y reducción por cocción de amina al estado de 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-oxi-2-piridil)-etileno

- 0,92 g del 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-amino-2-piridil)-etileno preparado conforme al ejemplo 4 se disuelven en caliente en 36 ml de una mezcla de 20 ml de agua + 8 ml de ácido sulfúrico concentrado + 28 ml de dioxano. A temperatura ambiente se añade una solución de 1 g de nitrito sódico en 5 ml de agua bajo remoción simultánea, se deja reposar de 15 a 30 minutos a temperatura ambiente, y luego se calienta despacio hasta unos 100°.
15. Luego se concentra en vacío, se diluye con agua, se gradúa en pH
20. 3 con solución amoniacal acuosa concentrada, se aspiran los cristales amarillos anaranjados obtenidos, se les lava con agua y se secan en vacío (aprox. 1 g de cristales). Después de la recristalización a partir de una mezcla de dioxano-dimetilformamida (3:1) la sustancia funde a 279°C bajo descomposición simultánea.

25. $C_{11}H_8N_2O_4$ (232) : calculado: C 56,9 %; H 3,45 %; N 12,07 %
hallado: C 56,36%; H 3,8 %; N 12,04 %

La sustancia se disuelve con color rojo anaranjado vivo en lejía de sosa acuosa diluida en exceso, y al acidular se precipita de esta solución con ácido clorhídrico diluido.

22 SEP 1966

N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

5. 1.- Procedimiento de preparación de 1-(5-nitro-2-furil)-2-(2-amino-6-piridil)-etileno, de su derivado N-acetilo así como de su producto de la diazotación y reducción por cocción, caracterizado porque azida de ácido 2-[2-(5-nitro-2-furil)-vinil]-piridin-6-carboxílico se calienta en un disolvente, después de lo cual se saponifica como de costumbre, si fuese necesario, el compuesto N-acetilo al estado de amina, y si interesa, se le traspara al correspondiente compuesto hidroxilado por diazotación y reducción por cocción.

10. 2.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 1-(5-NITRO-2-FURIL)-2-(2-AMINO-6-PIRIDIL)-ETILENO Y DE SU DERIVADO N-ACETILO ASI COMO DE SU PRODUCTO DE LA DIAZOTACION Y DE LA REDUCCION POR COCCION".

15. Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.-

Madrid, 22 SEP. 1966

E. J. J. J.