

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

206 870 B

- (21) A bejelentés száma: 3181/89
(22) A bejelentés napja: 1989. 06. 22.
(30) Elsőbbségi adatok:
155 689/88 1988. 06. 23.JP
324 469/88 1988. 12. 22.JP
088 512/89 1989. 04. 07.JP
137 644/89 1989. 05. 31.JP

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 207/16

A 61 K 31/40

- (40) A közzététel napja: 1990. 03. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 01. 28. SZKV 93/01

(72) Feltalálók:

Taniguchi, Masao, Yokohama-shi, Kanagawa-ken (JP)
Umezu, Kohei, Yokohama-shi, Kanagawa-ken (JP)
Shirasaka, Tadashi, Yokohama-shi, Kanagawa-ken (JP)
Inoue, Shinya, Yokohama-shi, Kanagawa-ken (JP)
Shinpuku, Tetsuro, Yokohama-shi, Kanagawa-ken (JP)
Mitsuka, Masayuki, Yokohama-shi, Kanagawa-ken (JP)
Hirata, Mayumi, Yokohama-shi, Kanagawa-ken (JP)

(73) Szabadalmaz:

Mitsubishi Kasei Corp., Tokió (JP)

(54) Eljárás pirrolkarbonsav-származékok és sóik, valamint ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására

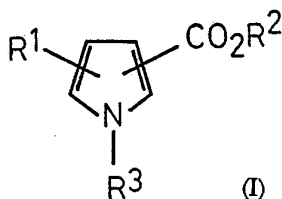
(57) KIVONAT

A találmány az (I) általános képletű pirrolkarbonsav-származékok és adott esetben ezek gyógyászatilag elfogadható sói előállítására vonatkozik, amely képletben

R¹ jelentése hidrogénatom, 5–22 szénatomos alkil-, vagy 10–20 szénatomos alkenil-csoport,

R² jelentése hidrogénatom, adott esetben halogénatommal, 1–4 szénatomos alkil-tio-, amino-, 1–4 szénatomos alkil-amino-, di(1–4 szénatomos)alkil-amino-, 1 vagy 2 hidroxi-, 1–4 szénatomos alkil-amino-karbonil-, di(1–4 szénatomos)alkil-amino-karbonil-, bisz[hidroxi-(1–4 szénatomos)alkil]-amino-karbonil-csoporttal helyettesített 1–6 szénatomos alkil-csoport vagy fenil-csoport;

R³ jelentése hidrogénatom, 5–20 szénatomos alkil- vagy 12–16 szénatomos alkenil-csoport, azzal a feltétellel, hogy ha R¹ jelentése nem hidrogénatom, az R¹ és a –CO₂R² csoportok helyzete a pirrolgyűrűben nem szomszédos, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő szintetikus kiindulási anyagokat Grignard-, Friedel–Crafts- vagy Wittig-reakció, vagy Claisen-kondenzáció, illetve adott esetben redukció révén a céltermékké alakítjuk és ezeknek legalább egyikét gyógyászatilag hatásos mennyiségben előnyösen orális gyógyászati készítményekké szereljük ki, amelyek igen hatásosak a vérben levő triglicerid- és koleszterinszint egyidejűleg történő csökkentésére.



(I)

A találmány tárgya eljárás pirrolkarbonsav-származékok és gyógyászati elfogadható sóik, valamint ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. A találmány szerint előállítható termékek hatékonyak a vér zsírsanyag-tartalmának a csökkentésére, és így hasznos gyógyászati készítmények a vér túlzott zsírtartalmának (a továbbiakban: a hyperlipémia) esetében.

Már régtől fogva megállapították, hogy a vérben lévő zsírsanyagok (a továbbiakban: lipoidok), mint a trigliceridek és a koleszterin anyagcserehibái miatti túlzott képződése egyike a legfontosabb veszélyfaktoroknak; a vérben a lipoidok abnormális megnövekedését, illetve ezek szintjének a kiegyenlítetlenségét okozván, érimeszesedéshez (a továbbiakban: arterioszklerózishoz), valamint a helyi vérellátatlanságból eredő (a továbbiakban: ischiemiás) szívbetegségekhez, mint angina pectorishoz vagy myocardiális infarktushoz és agyi infarktushoz vezetnek.

Mindaddig a hyperlipémia esetében gyógyszerként főként clofibrát-típusú gyógyszert, nikotinsavat és származékait használták, ámbar ezek csak a vérben lévő triglicerid-szintet csökkentik és kevésbé hatékonyak a koleszterintartalom csökkentésére. Továbbá az új szerkezetű probucolt vagy a cholestyramint, amely egy anioncserélő gyanta, használták az utóbbi években gyógyszerként a koleszterin vérszintjének a csökkentésére, azonban ezek ugyanakkor inaktívak a trigliceridek esetében.

Akár a triglicerid-, akár a koleszterinvérszintnél bekövetkező abnormális növekedés fontos tényező az arterioszklerózis és különösen az atheroszklerózis kifejlődéséhez. Az is ismeretes, hogy különösképpen akkor nő meg jelentős mértékben ezeknek a betegségeknek a fellépési kockázata, ha a lipoidok mindkét típusa egyidejűleg növekszik meg.

Amint az előzőekben ismertettük, annak ellenére, hogy a vérben lévő triglicerid- és koleszterinszint csökkentésére már klinikailag is használtak gyógyszereket, továbbra is kíváncsi maradt olyan hatásosabb gyógyszer kifejlesztése, amelynek kismértékű a káros mellékhatása és az adagolás mértéke, a biztonság és az alkalmazhatóság szempontjából is előnyös. Különösképpen nagy figyelmet fordítottak egy olyan gyógyszer kifejlesztésére, amely képes hatásosan csökkenteni mindkét anyagnak, a trigliceridnek és a koleszterinnek az együttes szintjét a vérben az arterioszklerózis, valamint az ischiemiás szívbetegség és az agyi infarktus okozta megbetegedések gyógyítása és megelőzése szempontjából. Azonban mindaddig még nem találtak olyan gyógyszert, amely képes ezeknek a kívánalmaknak eleget tenni.

A jelen találmány értelmében azt találtuk, hogy a pirrolkarbonsav-származékok és ezek gyógyászati elfogadható sóinak egy speciális csoportja nagymértékben hatásos a vérben jelen levő triglicerid és koleszterin szintjének egyaránt való csökkentésére, szemben a szokványosan használt gyógyszerekkel.

Közelebbről meghatározva, a jelen találmány szerinti eljárás az olyan (I) általános képletű pirrolkarbonsav-származékok vagy ezek gyógyászati elfogadha-

tó sói előállítására vonatkozik, amely képletben R^1 jelentése hidrogénatom, 5–22 szénatomos alkil- vagy 10–20 szénatomos alkenil-csoport, R^2 jelentése hidrogénatom, vagy adott esetben megfelelően helyettesített 1–6 szénatomos alkil-csoport, vagy fenil-csoport és R^3 jelentése hidrogénatom, 5–20 szénatomos alkil- vagy 12–16 szénatomos alkenil-csoport.

A találmánynak megfelelő pirrolkarbonsav-származékok vagy ezek sói nagyon hatékonyak a vérben lévő triglicerid- és koleszterinszint csökkentésére és ennek megfelelően a hyperlipémia és az arterioszklerózis kezelésére hasznos gyógyászati készítményeknek aktív hatóanyagkomponensei.

A találmány szerinti eljárás előnyös megvalósítási módjainak a részletesebb ismertetéséhez tartozik, hogy az (I) általános képletű vegyületekben az R^1 vagy R^3 jelentésénél alkil-csoportként előnyösen egyenes, elágazó vagy ciklikus 10–16 szénatomos alkil-csoport szerepel. Továbbá az R^1 vagy R^3 jelentésénél alkenil-csoportként legalább egy vinil-csoportot tartalmazó, előnyösen 10–16 szénatomszámú alkenilcsoport szerepel.

Az (I) általános képletű vegyületeknél az R^2 alkil-csoportként előnyösen 1–10 szénatomszámú, de különösképpen 1–4 szénatomszámú alkilcsoport szerepel, és ami az R^2 alkilcsoportban jelen levő tetszés szerinti szubsztituenseket illeti, ezek előnyösen halogénatom, hidroxilcsoport, aminocsoport, karbamoilcsoport, 1–5 szénatomos alkil-aminocsoport, 2–10 szénatomos dialkil-aminocsoport, 1–5 szénatomos alkil-karbonil-aminocsoport, 1–5 szénatomos alkil-tiocsoport, merkaptocsoport, 1–5 szénatomos alkil-karboniloxics csoport és amino-karboniloxics csoport lehetnek.

A jelen találmány értelmében az aktivitás szempontjából azok a vegyületek kedvezőbbek, amelyekben az R^1 és a $-CO_2R^2$ helyettesítések olyan helyzetekben vannak a pirrolgyűrűben, hogy nem szomszédosak egymással. Még közelebbről azok a vegyületek a kedvezőbbek, amelyekben a $-CO_2R^2$ csoport a pirrolgyűrűben a 3-as helyzetben van és R^2 előnyösen hidrogénatom, az R^1 csoport pedig az 5-ös helyzetben van, vagy pedig amelyekben a $-CO_2R^2$ csoport a pirrolgyűrűben a 2-es helyzetben van és R^2 előnyösen hidrogénatom, az R^1 csoport pedig a 4-es vagy 5-ös helyzetben van.

Továbbá azok a vegyületek is előnyösek, amelyekben az R^1 , R^2 vagy R^3 helyettesítések egyike hidrogénatom. A találmány szerinti kedvező vegyületeket az 1. táblázat tünteti fel.

A pirrolkarbonsav-származékok gyógyászati elfogadható sói például egyes fémekkel, így a nátriummal, káliummal, kalciummal vagy magnéziummal alkotott szervesetlen sói, vagy az ammóniummal alkotott sói, illetve a szerves aminosavakkal alkotott sói, így a trietil-ammónium-, ciklohexil-ammónium- vagy lizin-sói. Továbbá az olyan esetben, amikor az (I) általános képletű vegyület R^2 csoportjában aminocsoport is lehet, megemlíthetők a szerves savakkal, így a sósavval, brómsavval, kénsavval alkotott, illetve a szerves savakkal, így a maleinsavval, borostyánkőssavval vagy citromsavval alkotott sói is.

A találmány szerinti vegyületeket, például előállíthatók a következőkben ismertetett eljárásváltozatok szerint, amikor is utalunk a képletlapokon szereplő folyamatábrákra.

Az A folyamatábra szerinti eljárásváltozatnál a kiindulási anyagként szolgáló (II) általános képletű vegyületet, amelyben X jelentése valamely halogénatom, és amelyet pirrolnak metil- vagy etil-magnézium-halogeniddel történő reakciójával állíthatunk elő, a megfelelő (III) általános képletű acil-kloriddal, ahol R^4 jelentése 4–24 szénatomos alkilcsoport, egy inert oldószerben, mint például dietil-éterben vagy tetrahidro-furánban reagáltatunk és így a (IV) általános képletű 2-acil-pirrolt kapjuk. Ezt a szokásos Wolff–Kishner reakcióban a ketoncsoportjának a redukciója útján nagyon jó kitermeléssel az (V) általános képletű 2-alkil-pirrollá alakítjuk, amit azután inert oldószerben, mint például dietil-éterben vagy tetrahidro-furánban Grignard-reagenssel, továbbá a (VI) képletű etil-karbonsav-kloriddal kezelünk 0 °C-tól az oldószer forráspontjáig terjedő hőmérsékleten, amikor is (VII) általános képletű etil-(5-alkil-pirrol)-2-karboxilátot kapunk. Ezt hagyományos módon történő hidrolízis útján átalakítjuk a találmány szerinti (VIII) általános képletű céltermékké, ahol R^4 jelentése a már fentebb megadott.

A B folyamatábra szerinti eljárásváltozatnál a kiindulási anyagként szolgáló (IX) képletű etil-pirrol-karboxilátot – amelyet a szakirodalomban (például a Canadian Journal of Chemistry, Vol. 58. 1980., 2527. old.) leírt ismert módon állíthatunk elő – a megfelelő (III) általános képletű acil-kloriddal, ahol R^4 jelentése 4–24 szénatomos alkilcsoport, egy Lewis-sav, mint alumínium-klorid, ón(IV)-klorid vagy bór-trifluorid dietil-éter-komplexe jelenlétében a Friedel–Crafts-reakcióhoz szokásosan használt oldószerben, mint benzolban vagy szén-diszulfidban –10 °C-tól az oldószer forráspontjáig terjedő hőmérsékleten reagáltatjuk, amikor is (X) általános képletű etil-(5-acil-pirrol)-3-karboxilátot kapunk. Ennek a ketoncsoportját tioketalizáció útján a szokásos módon átalakítva, a (XI) általános képletű ditio-ketált kapjuk, amelyet egy oldószerben, előnyösen etanolban, Raney-nikkel feleslegben való alkalmazása mellett visszafolyatós hűtő alatti forralással a (XII) általános képletű vegyületté alakítunk át. Ennek a szokásos módon történő hidrolízisét követően kapjuk a találmány szerinti (XIII) általános képletű végterméket, ahol R^4 jelentése a már fentebb megadott.

A C folyamatábra szerinti eljárásváltozatnál az ugyancsak kiindulási anyagként szolgáló (IX) képletű etil-pirrol-karboxilátot a megfelelő (III) általános képletű acil-kloriddal, ahol R^4 jelentése 4–24 szénatomos alkilcsoport, a B eljárásváltozatban már ismertetett a (X) általános képletű etil-(5-acil-pirrol)-3-karboxiláttá alakítjuk, amelyet egy alkoholos oldószerben, így metanolban vagy etanolban egy megfelelő redukálószer, előnyösen nátrium-bór-hidrid segítségével redukálunk, amikor is a (XIV) általános képletű alkoholos formáját kapjuk meg. Ezután ezt a vegyületet vizes alkoholos, így etanolos vagy etilén-glikolos oldatban feleslegben levő bázikus anyag, mint nátrium-hidroxid

vagy kálium-hidroxid jelenlétében visszafolyatós hűtő alatti, megfelelő ideig tartó forralással elhidrolizáljuk és az egyidejűleg lejátszódó dehidratáció következtében is a találmány szerinti (XV) általános képletű célterméket kapjuk, amelyben az R^5 jelentése 3–23 szénatomos alkilcsoport.

A D folyamatábra szerinti eljárásváltozatnál kiindulási anyagként a C eljárásváltozatnak megfelelően előállított (XV) általános képletű vegyületet, amelyben a pirrolgyűrűvel konjugált kettős kötésű alkenilcsoport van, ahol R^5 jelentése 3–23 szénatomos alkilcsoport, katalitikusan hidrogénezünk egy megfelelő, például alkoholos oldószerben, mint metanolban, vagy egy szerves sav oldószerben, mint ecetsavban, palládium-kormot, palládium-szenet, platínát, vagy hasonló katalizátorokat használva, amikor is a találmány szerinti (XVI) általános képletű végterméket kapjuk, ahol R^5 jelentése a már fentebb megadott.

Az E folyamatábra szerinti eljárásváltozatnál a kiindulási anyag a (XVII) általános képletű γ -ketoészter, ahol R jelentése 5–25 szénatomos alkilcsoport. Ennek a ketoncsoportját szokásos módszerrel etilén-ketállá alakítva védjük és ezt a (XVIII) általános képletű vegyületet egy inert oldószerben, mint éterben vagy tetrahidro-furánban egy bázikus anyag, mint nátrium-hidrid vagy nátrium-etoxid jelenlétében etil-formiáttal az ún. Claisen-kondenzáció révén (XIX) általános képletű vegyületté alakítjuk. Majd az etilénketállcsoportként védett ketoncsoportot visszaalakítva, a kapott (XX) általános képletű vegyületet egy alkoholos oldószerben ammóniával vagy ammónium-acetáttal reagáltatjuk, amikor is egy gyűrűzáró reakcióban a pirrolgyűrű képződésével a (XXI) általános képletű etil-(5-alkil-pirrol)-3-karboxilátot állítjuk elő. Ezután ezt a vegyületet a szokásos módszer szerint elhidrolizálhatjuk a találmány szerinti (XXII) általános képletű végtermékké, ahol R jelentése a már fentebb megadott. A kiindulási anyagként szolgáló (XVII) általános képletű γ -ketoésztert a szakirodalomban leírt bármely módszer szerint (például: Chemical Abstracts. Vol. 81. 63 104 e; vagy Ion, Madrid, Vol. 34. 1974. No. 397., 557. old.) szintetizálhatjuk.

Az F folyamatábra szerinti eljárásváltozatnál a kiindulási anyagként szolgáló (XXIII) képletű metil-pirrol-2-karboxilátot egy megfelelő (III) általános képletű acil-kloriddal, ahol R jelentése 4–24 szénatomos alkilcsoport, egy Lewis-sav, mint például alumínium-klorid, ón(IV)-klorid vagy bór-trifluorid dietil-éter komplexe jelenlétében Friedel–Crafts-reakciónak vetjük alá egy oldószerben, mint például benzolban vagy szén-diszulfidban –10 °C-tól az oldószer forráspontjáig terjedő hőmérsékleti tartományban és a metil-(4-acil-pirrol)-2-karboxilátot állítjuk elő, amelynek az általános képlete (XXIV). Ezután ennek a vegyületnek a ketoncsoportját egy megfelelő redukciós lépésben, például diboránnal, vagy Raney-nikkelrel történő redukció révén, amit már a B folyamatábra kapcsán ismertetünk a ditio-ketál vonatkozásában, átalakítjuk a (XXV) általános képletű metil-(4-alkil-pirrol)-2-karboxiláttá. Más megoldás szerint a (XXIV) általános képletű vegyület-

ből egy alkoholos formáján keresztül kapott acetátjának a katalitikus hidrogénezésével is megkaphatjuk a (XXV) általános képletű vegyületet. A továbbiakban a (XXV) általános képletű vegyületet a szokásos módon történő hidrolízissel a találmány szerinti (XXVI) általános képletű 4-alkil-pirrol-2-karbonsavvá alakítjuk, ahol R^4 jelentése a már fentebb megadott.

A G folyamatára szerinti eljárásváltozatnál a kiindulási (XXVII) képletű metil-(4-formil-pirrol)-2-karboxilát (lásd: Bulletin de la Société Chimique de France. 1972. 283. old.) és a (XXVIII) általános képletű alkil-trifenil-foszfónium-bromid, mint például a dodecyl-trifenil-foszfónium-bromid (lásd: Chemistry and Industry, London, 1958. 1086. old.) közötti Wittig-reakció a (XXIX) általános képletű metil-(cisz- és/vagy transz-4-alkenil-pirrol)-2-karboxilátot eredményezi, ahol R^5 jelentése 3–23 szénatomszámú alkilcsoport. A továbbiakban ez a vegyület a szokásos módon elhidrolizálható a találmány szerinti (XXX) általános képletű cisz- és/vagy transz-alkenil-pirrol-2-karbonsavvá, ahol R^5 jelentése a már fentebb megadott.

A H folyamatára szerinti eljárásváltozatnál a pirrol-karbonsav észtereinek a szintézisét végezhetjük el, amikor is a pirrol-karbonsavat az alábbi módszerek bármelyikével észterezhetjük:

az a) módszerrel a (XXXI) általános képletű pirrol-karbonsavnak a (XXXII) általános képletű haloid-vegyülettel egy inert oldószerben, mint tetrahidrofuranban vagy dimetil-formamidban egy bázikus anyag, mint nátrium-klorid vagy trietil-amin jelenlétében -10°C -től az oldószer forráspontjáig terjedő hőmérsékleti tartományban történő reagáltatása révén kaphatjuk meg a találmány szerinti (XXXIII) általános képletű pirrol-karbonsav-észtert, amelyben, illetve a reakció-sorban szereplő R^1 és R^2 mindegyikének ugyanaz a jelentése, mint az előzőekben már ismertetve volt, feltéve, hogy R^2 nem fenilcsoport, és X egy halogénatomot jelent;

a b) módszerrel a (XXXI) általános képletű pirrol-karbonsavat először egy vegyes savanhidriddel alakítjuk át a dehidráló kondenzációnál szokásosan alkalmazott eljárás szerint, például etil-klór-karbonátot és egy szerves bázist, így például trietil-amin használva, amit azután követ a vegyes savanhidridnek egy megfelelő alkohollal vagy fenollal történő reagáltatása, amely révén a találmány szerinti (XXXIII) általános képletű pirrol-karbonsav-észtert kapjuk, ahol R^1 és R^2 jelentése a már fentebb megadott;

a c) módszerrel a (XXXI) általános képletű pirrol-karbonsavat egy megfelelő alkohollal vagy fenollal egy kondenzációt elősegítő anyag, mint például ciklo-hexil-karbodiimid jelenlétében reagáltatunk, amikor is a találmány szerinti (XXXIII) általános képletű pirrol-karbonsav-észtert kapjuk, ahol R^1 és R^2 jelentése a már fentebb megadott.

Az I folyamatára szerinti eljárásváltozatnál a (XXXI) általános képletű pirrol-karbonsavat egy bázikus anyag, mint például nátrium-hidrid, fém kálium, vagy nátrium-etoxid jelenlétében egy inert oldószerben, mint éterben, tetrahidrofuranban, vagy dimetil-

formamidban egy megfelelő (XXXIV) általános képletű haloid-vegyülettel reagáltatjuk -10°C -től az oldószer forráspontjáig terjedő hőmérsékleti tartományban. A kapott (XXXV) általános képletű vegyületet vizes alkalikus oldatban, amely egy alkoholt, például etanolt is tartalmaz, visszafolyató hűtő alatt forraljuk és elhidrolizáljuk a találmány szerinti (XXXVI) általános képletű pirrol-karbonsavvá, amelyben, illetve a reakció-sorban szereplő R^1 és R^3 mindegyikének ugyanaz a jelentése, mint az előzőekben már ismertetve volt és X egy halogénatomot jelent.

Megjegyzendő, hogy a pirrol-karbonsav észtere kiindulási anyagként felhasználható a (XXXI) általános képletű vegyület helyett azoknál az eljárásváltozatoknál, ahol az szerepelt kiindulási anyagként.

A találmány szerint előállított vegyületek a hyperlipémia és/vagy az arterioszklerózis kezelésére szolgáló gyógyászati készítmények aktív hatóanyagkomponenseiként hasznosak. A gyógyászati készítmények az előzőekben meghatározott pirrol-karbonsavszármazékoknak vagy sóiknak gyógyászatilag hatásos mennyiségét tartalmazzák a gyógyszergyártásban elfogadható vivő- vagy hígítóanyagokkal együtt való keverékben. A készítmény a kezelendő személynek előnyösen orálisan adható be és az orális beadáshoz a készítmény tablettaként, granulátumként, por alakban, kapszulában stb. lehet kiszerezve. A gyógyászati készítmény továbbá tartalmazhat a gyógyszergyártásban ismeretes adalékanyagokat is, mint például kötőanyagot, így glukózt, laktózt, gabonakeményítőt vagy mannitot, töltőanyagot, mint hidroxipropil-cellulózt (HPC) vagy karboximetil-cellulózt (CMC), szétesést elősegítő anyagot, így keményítőt vagy zselatinport, csúsztatóanyagot, így talkumot vagy magnézium-sztearátot stb.

A találmány szerinti vegyület dózisa orális alkalmazás esetében 10 mg-tól 10 g-ig, előnyösen 100 mg-tól 5 g-ig terjedhet naponta felnőtt részére, amelyet egyszeri alkalommal, vagy 2–3-szorra megosztottan lehet beadni.

A találmányt a továbbiakban következő példák segítségével részletesebben magyarázzuk, azonban rámutatunk arra, hogy a találmány nem korlátozódik csupán ezekre a példákra. Az 1–11. szintézispéldák a találmány szerinti vegyületek előállítására folyamán használt kiindulási anyagok és közbelső termékek szintézisét mutatják be, míg az 1–86. kiviteli példák a találmány szerinti vegyületek előállítását ismertetik.

1. szintézispélda

2-tetradekanoil-pirrol előállítása

3 M-os metil-magnézium-bromid éteres oldatának 30 ml-éhez (90 mmól) keverés közben hozzáadunk 6,04 g (90 mmól) pirrolt szobahőmérsékleten és ezután visszafolyató hűtő alatt 30 percig forraljuk a keveréket. A reakciókeveréknek jéggel való lehűtése után cseppeként hozzáadunk 9,14 g (40 mmól) mirisztinsavból a szokásos módon előállított miriszoil-kloridot. Ezután az egész rendszert visszafolyató hűtő alatt 1 óra hosszáig forraljuk, majd újra lehűtjük szobahőmérsékletre. Az így kapott reakciókeveréket ammónium-klori-

dot tartalmazó jeges vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal víztelenítjük. Az oldószer csökkentett nyomás melletti eltávolítása után, a maradékot oszlopkromatográfiásan megtisztítjuk, amikor is az eluens 1:5 arányú etil-acetát és hexán elegy, és így 7,31 g (66% kitermelés) 2-tetradekanoil-pirrolt kapunk. Ennek a jellemző vizsgálati adatai:

IR (KBr) cm^{-1} : 3310, 2940, 1645

NMR (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t), 1,25 (20H, m), 1,71 (2H, m), 2,75 (2H, t), 6,28 (1H, m), 6,90 (1H, m), 7,01 (1H, m)

2. szintézispélda

2-tetradecil-pirrol előállítása

Az 1. szintézispélda szerint előállított 7,31 g (26 mmól) 2-tetradekanoil-pirrolnak, 30 ml (610 mmól) 100%-os hidrazin-hidrátnak és 20 g (350 mmól) kálium-hidroxidnak a keverékét 200 ml dietilén-glikolban 200 °C hőmérsékleten melegítjük 3 óra hosszat, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A kapott keveréket vízzel felhígítjuk és éterrel extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal víztelenítjük. Az oldószer eltávolítása után visszamaradó anyagot oszlopkromatográfiásan megtisztítjuk, amikor is az eluens 1:10 arányú etil-acetát és hexán elegy, és így 6,14 g (88% kitermelés) 2-tetradecil-pirrolt kapunk. Ennek a jellemző vizsgálati adatai:

IR (KBr) cm^{-1} : 3380, 2940

NMR (CDCl_3) δ : 0,89 (3H, t), 1,27 (22H, m), 1,63 (2H, m), 2,61 (2H, t), 5,92 (1H, m), 6,14 (1H, m), 6,68 (1H, m), 7,90 (1H, széles s)

3. szintézispélda

Etil- γ -ketooctadekanoát-etilénketál előállítása

9,25 g (28 mmól) etil- γ -ketooctadekanoátnak és 9,00 g (145 mmól) etilén-glikolnak a keverékét visszafolyató hűtő alatt 300 ml toluolban és kis mennyiségű p-toluolszulfonsav katalizátor jelenlétében 5 óra hosszat forraljuk, miközben a vizet Dean-Stark-készülék segítségével eltávolítjuk a rendszerből. A kapott keveréket nátrium-bikarbonát telített vizes oldatával mossuk. Az oldószer csökkentett nyomás melletti eltávolítása után kapott olajos terméket szilikagéles oszlopkromatográfiának vetjük alá, amikor is az eluens 1:10 arányú etil-acetát és hexán elegy, és 7,42 g (71% kitermelés) címbeli terméket kapunk. Ennek a jellemző vizsgálati adatai:

IR (tisztán) cm^{-1} : 2920, 1740

NMR (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t), 1,25 (24H, m), 1,25 (3H, t), 1,60 (2H, m), 1,98 (2H, t), 2,36 (2H, t), 3,93 (4H, s), 4,10 (2H, q)

4. szintézispélda

Etil-(5-tridekanoil-pirrol)-3-karboxilát előállítása

2,78 g (20 mmól) etil-pirrol-3-karboxilát 20 ml benzolos oldatához hozzáadunk 4,28 g (20 mmól) tri-dekánsavból a szokásos módon készített tridekanoil-kloridot, majd ezt követően cseppenkénti adagolással

még 3,5 ml (30 mmól) ón(IV)-kloridot. Az adagolás befejezése után a keveréket 15 óra hosszat szobahőmérsékleten kevertetjük, híg sósavval kezeljük és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal víztelenítjük. Az oldószer csökkentett nyomás melletti eltávolítása után visszamaradó anyagot szilikagéles oszlopkromatográfiával megtisztítjuk, amikor is az eluens 1:7 arányú etil-acetát és hexán elegy, és 4,85 g (72% kitermelés) címbeli terméket kapunk. Ennek a jellemző vizsgálati adatai:

IR (KBr) cm^{-1} : 3290, 2920, 1700, 1660

NMR (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t), 1,25 (18H, m), 1,25 (3H, t), 1,71 (2H, m), 2,78 (2H, t), 4,25 (1H, q), 7,31 (1H, m), 7,59 (1H, m), 9,60 (1H, széles s)

5. szintézispélda

Etil-(5-tridekanoil-pirrol)-3-karboxilát-ditioetilénketál előállítása

A 4. szintézispélda szerint előállított 4,85 g (1,45 mmól) etil-(5-tridekanoil-pirrol)-3-karboxilátnak és 5 ml etánditiol 40 ml ecetsavas oldatának a keverékéhez hozzáadunk 5 ml bór-trifluorid-dietil-éter komplexet. Szobahőmérsékleten 2,5 óra hosszat történő kevertetés után a keverékhez vizet adunk és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot nátrium-karbonát vizes oldatával mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáttal víztelenítjük. Az oldószer csökkentett nyomás mellett eltávolítjuk és a visszamaradt anyagot szilikagéles oszlopkromatográfiával megtisztítjuk, amikor is az eluens 1:7 arányú etil-acetát és hexán elegy, és így 3,74 g (63% kitermelés) címbeli terméket kapunk. Ennek a jellemző vizsgálati adatai:

IR (KBr) cm^{-1} : 3350, 2910, 1680

NMR (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t), 1,25 (18H, m), 1,61 (2H, m), 2,59 (2H, t), 3,40 (4H, m), 4,23 (2H, q), 6,36 (1H, m), 7,39 (1H, m), 8,28 (1H, széles s)

6. szintézispélda

Metil-(4-tetradekanoil-pirrol)-2-karboxilát előállítása

1,25 g (10 mmól) metil-pirrol-2-karboxilát 5 ml benzolos oldatához jég-hűtés mellett hozzáadunk 2,71 g (11 mmól) tetradekanoil-kloridot, majd ezt követően cseppenkénti adagolással még 1,73 ml (15 mmól) ón(IV)-kloridot. A keveréket szobahőmérsékleten 2 óra hosszat kevertetjük, híg sósavval kezeljük és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal víztelenítjük. Az oldószernek csökkentett nyomás melletti eltávolítása után a terméket szilikagéles oszlopkromatográfiával megtisztítjuk, amikor is az eluens 1:7 arányú etil-acetát és hexán elegy, és 1,80 g (54% kitermelés) címbeli terméket kapunk. Ennek a jellemző vizsgálati adatai:

IR (KBr) cm^{-1} : 3290, 2920, 1705, 1665

NMR (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t), 1,30 (20H, m), 1,70 (2H, m), 2,75 (2H, t), 3,88 (3H, s), 7,29 (1H, m), 7,53 (1H, m), 9,30 (1H, széles s)

7. szintézispélda

Metil-(4-tridekanoil-pirrol)-2-karboxilát előállítása

102,8 g (0,48 mól) tridekánsavat feloldunk 480 ml metilén-kloridban és 52,6 ml (0,72 mól) tionil-kloridot, valamint 0,2 ml N,N-dimetil-formamidot adunk hozzá. A keveréket egy éjszakán át állni hagyjuk, csökkentett nyomás mellett bepároljuk és a visszamaradt olajos anyagot 106,6 g (0,8 mól) vízmentes alumínium-kloridot tartalmazó 400 ml metilén-kloridhoz adjuk. 50,05 g (0,4 mól) metil-pirrol-2-karboxilát 200 ml metilén-kloridban levő oldatát adjuk a keverékhez cseppenként kb. 40 perc alatt 3–9 °C hőmérsékleten. A hozzáadás befejeztével a hőmérsékletet fokozatosan felemeljük szobahőmérsékletre és a keveréket 2 óra hosszat kevertetjük, majd 800 ml jeges vízbe öntjük. Ehhez a keverékhez 1000 ml metilén-kloridot adunk, hogy a kristályok teljesen feloldódjanak. A szerves fázist elkülönítjük, vízzel háromszor mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal víztelenítjük. Csökkentett nyomás melletti bepárlás után a visszamaradt anyagot 400–400 ml etil-acetáttal és hexánból átkristályosítjuk és így 107,2 g (83% kitermelés) címbeli terméket kapunk fehér kristályok formájában, amelynek az olvadáspontja 92–93 °C és a jellemző vizsgálati adatai:

IR (KBr) cm^{-1} : 3270, 2920, 2855, 1690, 1660, 1565, 1455, 1385, 1290, 1215

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 0,88 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,15–1,38 (18H, m), 1,65–1,75 (2H, m), 2,75 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 3,89 (3H, s), 7,28–7,30 (1H, m), 7,53–7,55 (1H, m), 9,25 (1H, széles s)

8. szintézispélda

Metil-(4-tridekanoil-pirrol)-2-karboxilát-ditioetilén-ketál előállítása

A 7. szintézispélda szerint előállított metil-(4-tridekanoil-pirrol)-2-karboxilát 18,29 g (56,9 mól)-nyi mennyiségét 140 ml ecetsavban feloldjuk és ehhez hozzáadunk 14,0 ml (167 mmól) 1,2-etánditiolt és 14 ml bór-trifluorid-dietyl-éter komplexet. Az egész keveréket jégűtés mellett egy éjszakán át kevertetjük, majd a reakciókeveréket csökkentett nyomás mellett bepároljuk és a visszamaradt anyaghoz 100 ml vizet adunk. A keveréket 200 ml etil-acetáttal, 2×100 ml-es részletben extraháljuk és a két extraktumot egyesítve, nátrium-hidroxid 5%-os vizes oldatával, majd nátrium-klorid telített vizes oldatával mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal víztelenítjük. Csökkentett nyomás melletti bepárlás után a kapott bepárlási maradékot ecetsav és hexán elegyből átkristályosítva kapjuk a címbeli terméket. Ennek az anyalúgját ezután szilikagéles oszlopkromatográfiával tisztítjuk, amikor is az eluens 1:6 arányú etil-acetát és hexán elegy, hogy az átkristályosítás során az oldószerben visszamaradt terméket még kinyerjük. Így a kapott kívánt termék össz-mennyisége 15,44 g (68% kitermelés), amelynek az olvadáspontja 77–78 °C és a jellemző vizsgálati adatai:

IR (KBr) cm^{-1} : 3360, 2940, 2860, 1705, 1140, 1385, 1265, 1210, 1120

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 0,88 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,20–1,40 (20H, m), 2,22–2,28 (2H, m), 3,25–

3,41 (4H, m), 3,84 (3H, s), 6,92 (1H, s), 7,05–7,07 (1H, m), 9,08 (1H, széles s)

9. szintézispélda

Metil-(4-dodekanoil-pirrol)-2-karboxilát előállítása

A 7. szintézispélda szerinti eljárás lépéseit követve és kiindulási anyagként 213 g (1,06 mól) laurinsavat használva, 245,5 g (90% kitermelés) címbeli terméket állítunk elő, amelynek az olvadáspontja 102–103 °C és a jellemző vizsgálati adatai:

IR (KBr) cm^{-1} : 3270, 2920, 2850, 1690, 1660

NMR (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t), 1,25 (16H, m), 1,70 (2H, m), 2,75 (2H, t), 3,88 (3H, s), 7,30 (1H, m), 7,53 (1H, m), 9,50 (1H, széles s)

10. szintézispélda

Metil-[4-(1-hidroxi-dodecil)-pirrol]-2-karboxilát előállítása

A 9. szintézispélda szerint előállított 245,5 g (0,80 mól) metil-(4-dodekanoil-pirrol)-2-karboxiláthoz hozzáadunk 1,5 l tetrahidrofuránt és 0,15 l metanolt, majd 10–21 °C hőmérsékleten 15,1 g (0,40 mól) nátrium-bór-hidridet keverés közben kis adagokban. 20 °C hőmérsékleten 1 óra hosszat tartó keverés után még további 7,5 g (0,20 mól) nátrium-bór-hidridet adunk hozzá. A keveréket 20 °C hőmérsékleten 1 óra hosszat kevertetjük, majd az oldószer csökkentett nyomás melletti eltávolítása után a visszamaradt anyagot 700 ml vízzel és 2,4 l etil-acetáttal hígítjuk fel. A szerves fázist elkülönítjük, 700 ml vízzel és 700 ml telített nátrium-klorid-oldattal egymás után kimossuk és végül vízmentes magnézium-szulfáttal víztelenítjük. A szerves fázis csökkentett nyomás melletti bepárlása után 247,0 g (99% kitermelés) világosbarna kristályos terméket kapunk, amelynek a jellemző vizsgálati adatai:

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 3240, 2930, 1680

NMR (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t), 1,25 (18H, m), 1,73 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,63 (1H, m), 6,88 (1H, m), 6,92 (1H, m), 9,05 (1H, széles s)

11. szintézispélda

Metil-[4-(1-acetoxi-dodecil)-pirrol]-2-karboxilát előállítása

A 10. szintézispélda szerint előállított 247,0 g (0,80 mól) metil-[4-(1-hidroxi-dodecil)-pirrol]-2-karboxilátnak 1,6 l-nyi toluolos oldatához 180 ml (1,91 mól) ecetsav-anhidridet és 180 ml (2,23 mól) piridint adunk és a keveréket 105 °C hőmérsékleten 2,5 óra hosszat melegítjük, majd lehűtjük szobahőmérsékletre és 700 ml 2 n sósavval kétszer mossuk. Miután hozzáadunk 1,2 l telített nátrium-bikarbonát oldatot, az egész rendszert 30 percig kevertetjük szobahőmérsékleten. A szerves fázist elválasztjuk és egymást követően 700–700 ml telített, vizes nátrium-bikarbonát oldattal és telített nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáttal víztelenítjük. Az oldószer eltávolítása után kapott kristályos anyagot átkristályosítjuk 700 ml hexánból, amikor is 258,0 g világosbarna kristályokat (92% kitermelés) kapunk, amelyek olvadáspontja 69–70 °C és a jellemző vizsgálati adatai:

IR (KBr) cm^{-1} : 3300, 2930, 1705

NMR (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t), 1,25 (18H, m), 1,86 (2H, m), 2,03 (3H, s), 3,85 (3H, s), 5,73 (1H, t), 6,89 (1H, m), 6,95 (1H, m), 9,08 (1H, széles s)

1. kiviteli példa

Etil-(5-tetradecil-pirrol)-2-karboxilát (az 1. táblázat szerinti 41. számú vegyület) előállítás

A 2. szintézispélda szerint előállított 2-tetradecil-pirrol 4,00 g (15 mmól) mennyiségét 20 ml vízmentes éterben feloldjuk és metil-magnézium-bromid kb. 3 M-os éteres oldatából 7 ml-t (21 mmól) adunk hozzá szobahőmérsékleten. Ezt a keveréket visszafolyató hűtő alatt 30 percig forraljuk, majd jéggel való lehűtés közben 2 ml (21 mmól) etil-klór-karbonátot adunk hozzá. Visszafolyató hűtő alatti 10 órán át történő forralás után a kapott keveréket szobahőmérsékletre hűtjük és alumínium-kloridot tartalmazó jeges vízbe öntjük, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal víztelenítjük. Az oldószer csökkentett nyomás melletti eltávolítása után a visszamaradó anyagot oszlopkromatográfiásan megtisztítjuk, amikor is eluálószerként 1:10 arányú etil-acetát és hexán elegyet használunk. Így 1,89 g (37% kitermelés) címbeli terméket kapunk, amelynek az olvadáspontja 60–63 °C és a jellemző vizsgálati adatai:

IR (KBr) cm^{-1} : 3310, 2930, 1675

NMR (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t), 1,26 (22H, m), 1,34 (3H, m), 1,59 (2H, m), 2,60 (2H, t), 4,28 (2H, q), 5,97 (1H, m), 6,83 (1H, m), 8,75 (1H, széles s)

2. kiviteli példa:

5-tetradecil-pirrol-2-karbonsav (az 1. táblázat szerinti 40. számú vegyület) előállítás

Az 1. kiviteli példa szerint előállított etil-(5-tetradecil-pirrol)-2-karboxilát 0,50 g (1,5 mmól) mennyiségét 20 ml etanolban oldjuk fel és ehhez 3 ml (3 mmól) 1 n vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk. A kapott keveréket visszafolyató hűtő alatt 6 óra hosszat forraljuk, majd lehűtjük és a csapadékot kiszűrjük. Ezt éterrel jól kimossuk, híg sósavban felszuszpendáljuk és éterrel extraháljuk. Ezután az extraktumot nátrium-klorid telített vizes oldatával mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal víztelenítjük. Az oldószer csökkentett nyomás melletti eltávolítása után 0,34 g (74% kitermelés) címbeli terméket kapunk, amelynek az olvadáspontja 68–69 °C és a jellemző vizsgálati adatai:

IR (KBr) cm^{-1} : 3340, 3255, 2930, 1660, 1500

NMR (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t), 1,26 (22H, m), 1,64 (2H, t), 2,62 (2H, t), 6,02 (1H, m), 6,97 (1H, m), 8,90 (1H, széles s)

3. kiviteli példa

Etil-(5-tetradecil-pirrol)-3-karboxilát (az 1. táblázat szerinti 42. számú vegyület) előállítás

120 g (30 mmól) 60%-os nátrium-hidrid 20 ml-es éteres szuszpenziójához cseppenként adagoljuk a 3. szintézispélda szerint előállított etil- γ -ketooktadekanoát-etilénketál 7,42 g (20 mmól) mennyiségének és 1,93 g

(26 mmól) etil-formiátnak 20 ml éteres oldatát keverés közben és szobahőmérsékleten. Ezután a keveréket még 18 óra hosszat kevertetjük szobahőmérsékleten, majd tovább adunk hozzá 0,70 g (17 mmól) 60%-os nátrium-hidridet és 1,00 g (13 mmól) etil-formiátot, és az egész keveréket 50 óra hosszat kevertetjük szobahőmérsékleten. A reakciót híg sósav hozzáadásával fejezzük be és a reakciókeveréket éterrel extraháljuk. Az oldószernek az extraktumból csökkentett nyomás melletti eltávolítása után kapott maradékanyagot 30 ml koncentrált sósavval erőteljesen kevertetjük 1,5 óra hosszat. Az így kapott keveréket éterrel extraháljuk, nátrium-klorid telített oldatával mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal víztelenítjük. Az oldószer csökkentett nyomás melletti eltávolítása után a visszamaradt anyagot szilikagéles oszlopkromatográfiával megtisztítjuk, amikor is az eluens 1:10 arányú etil-acetát és hexán elegy, és így 3,63 g (51% kitermelés) etil- γ -keto- α -formil-oktadekanoát közbenső terméket kapunk.

Ennek a közbenső terméknek 4,13 g (12 mmól)-jához ammóniával telített etanolt adunk és ezután az anyagot visszafolyató hűtő alatt 14 óra hosszat forraljuk. Az oldószer csökkentett nyomás melletti eltávolítása után, a visszamaradt anyagot szilikagéles oszlopkromatográfiával megtisztítjuk, amikor is az eluens 1:10 arányú etil-acetát és hexán elegy, és 3,53 g (90% kitermelés) címbeli terméket kapunk, amelynek az olvadáspontja 59–62 °C és a jellemző vizsgálati adatai:

IR (KBr) cm^{-1} : 3320, 2940, 1680

NMR (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t), 1,23 (22H, m), 1,33 (3H, t), 1,60 (2H, m), 2,56 (2H, t), 4,26 (2H, q), 6,30 (1H, m), 7,29 (1H, m), 8,20 (1H, széles s)

4. kiviteli példa

5-tetradecil-pirrol-3-karbonsav (az 1. táblázat szerinti 38. számú vegyület) előállítás

25 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid oldatot hozzáadunk 3,53 g (11 mmól) etil-(5-tetradecil-pirrol)-3-karboxilát 120 ml etanolban készült oldatához és az egész anyagot visszafolyató hűtő alatt 16 óra hosszat forraljuk. Az etanol eltávolítása után a maradékot sósavval megsavanyítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Ezután az extraktumot vízzel mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal víztelenítjük. Az anyagot szilikagéles oszlopkromatográfiával megtisztítjuk, amikor is az eluens 1:4 arányú etil-acetát és hexán elegy, és így 2,19 g (68% kitermelés) címbeli terméket kapunk, amelynek az olvadáspontja 83–85 °C és a jellemző vizsgálati adatai:

IR (KBr) cm^{-1} : 3470, 2950, 1670

NMR (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, m), 1,25 (22H, m), 1,61 (2H, m), 2,57 (2H, t), 6,36 (1H, m), 7,38 (1H, m), 8,20 (1H, széles s)

5. kiviteli példa

Etil-(5-tridecil-pirrol)-3-karboxilát (az 1. táblázat szerinti 32. számú vegyület) előállítás

Az 5. szintézispélda szerint előállított 3,74 g (9,1 mmól) etil-(5-tridekanoil-pirrol)-3-karboxilát-ditioetilén-ketálnak és 30 ml Raney-nikkelnek 200 ml

etanolban levő keverékét visszafolyatós hűtő alatt 2 óra hosszat forraljuk. Celiten való átszűrés után az elválasztott Raney-nikkelt jól átmoszuk etanollal. Az oldószer csökkentett nyomás melletti eltávolítása után a maradék anyagot szilikagéles oszlopkromatográfiával megtisztítjuk, amikor is az eluens 1 : 7 arányú etil-acetát és hexán elegy, és kapunk 2,60 g (89% kitermelés) címbeli terméket, amelynek az olvadáspontja 59,5–60,5 °C és a jellemző vizsgálati adatai:

IR (KBr) cm^{-1} : 3320, 2930, 1680

NMR (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t), 1,25 (20H, m), 1,60 (2H, m), 2,56 (2H, t), 4,28 (2H, q), 6,31 (1H, m), 7,30 (1H, m), 8,30 (1H, széles m)

6. kiviteli példa

5-tridecil-pirrol-3-karbonsav (az 1. táblázat szerinti 30. számú vegyület) előállítás

Az 5. kiviteli példa szerint előállított etil-(5-tridecil-pirrol)-3-karboxilát 2,60 g (8,1 mmól)-jának 40 ml etanolos oldatához 1,40 g (33 mmól) nátrium-hidroxidot tartalmazó 10 ml-nyi vizes oldatot adunk és a keveréket visszafolyatós hűtő alatt 36 óra hosszat forraljuk. Az etanol eltávolítása után a keveréket sósavval meg-savanyítjuk és etil-acetáttal extraháljuk, majd vízmentes magnézium-szulfáttal víztelenítjük. Az oldószer csökkentett nyomás melletti eltávolítása után kapott kristályos anyagot szilikagéles oszlopkromatográfiával megtisztítjuk, amikor is az eluens 1 : 2 arányú etil-acetát és hexán elegy, és így 2,04 g (86% kitermelés) címbeli terméket kapunk, amelynek az olvadáspontja 82–84 °C és a jellemző vizsgálati adatai:

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 2920, 1665

NMR (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t), 1,26 (20H, m), 1,61 (2H, m), 2,57 (2H, t), 6,36 (1H, m), 7,39 (1H, m), 8,24 (1H, széles m)

7. kiviteli példa

5-(1-pentadecenil)-pirrol-3-karbonsav (az 1. táblázat szerinti 76. számú vegyület) előállítás

Nátrium-bór-hidrid 500 mg (13 mmól)-ját adjuk hozzá a 4. szintézispéldában leírt módon előállított 4,59 g (13 mmól) etil-(5-pentadekanóil-pirrol)-3-karboxilát 100 ml etanolos oldatához és a keveréket szobahőmérsékleten kevertetjük 16 óra hosszat. Az etanol csökkentett nyomás melletti eltávolítása után az anyagot vízzel elegyítjük, éterrel extraháljuk, vízzel mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal víztelenítjük. Az oldószer csökkentett nyomás melletti eltávolítása után azonos hozamban egy alkoholos terméket kapunk, amelyhez 3,53 g (63 mmól) kálium-hidroxid 35 ml etanolos oldatát és 12 ml vizet adunk, és az elegyet 5 napon át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. A kapott keveréket sósavval meg-savanyítjuk és etil-acetáttal extraháljuk, majd az extraktumot vízzel mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal víztelenítjük. Az oldószer csökkentett nyomás melletti eltávolítása után kapott maradékanyagot szilikagéles oszlopkromatográfiával megtisztítjuk, amikor is az eluens 1 : 2 arányú etil-acetát és hexán elegy, és így 2,33 g (60% kitermelés) címbeli terméket kapunk, amelynek az olvadáspontja 90–96 °C és a jellemző vizsgálati adatai:

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 2940, 1670

NMR (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t), 1,28 (22H, m), 2,17 (2H, m), 5,88 (1H, m), 6,20 (1H, m), 6,53 (1H, m), 7,42 (1H, m), 8,49 (1H, széles s)

8. kiviteli példa

5-tetradecil-pirrol-3-karbonsav (az 1. táblázat szerinti 38. számú vegyület) előállítás

3,05 g (10 mmól) mennyiségű, a 7. szintézispélda

10 szerinti módon előállított 5-(1-tetradecenil-pirrol)-3-karbonsavat 20 ml etanolos oldatában katalitikusan redukáljuk 300 mg palládiumkorom jelenlétében 2 óra hosszat. Az oldószer eltávolítása után a terméket átkristályosítjuk heptánból és így 2,50 g (82% kitermelés), a 4. kiviteli példában előállított anyaggal azonos terméket kapunk, amelynek az olvadáspontja, az IR és NMR spektrumai lényegében megegyeznek a 4. példa termékének a megfelelő vizsgálati adataival.

9. kiviteli példa

Metil-(4-tetradecil-pirrol)-2-karboxilát (az 1. táblázat szerinti 39. számú vegyület) előállítás

25 A 6. szintézispéldában előállított, 1,80 g (5,4 mmól) metil-(4-tetradekanóil-pirrol)-2-karboxilát-hoz hozzáadunk 30 ml kb. 3 M dibórán tetrahidrofurános oldatot (90 mmól), majd hozzáadunk még 1 ml bór-trifluorid-dietil-éter komplexet és a keveréket egy éjszakán át állni hagyjuk szobahőmérsékleten. Egy-mást követően metanolt és vizet adunk a reakciókeverékhez és ezután a keveréket etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal víztelenítjük. Az oldószer csökkentett nyomás melletti eltávolítása után, a maradék anyagot szilikagéles oszlopkromatográfiával megtisztítjuk, amikor is az eluens 1 : 3 arányú etil-acetát és hexán elegy és így 0,22 g (13% kitermelés) címbeli terméket kapunk, amelynek az olvadáspontja 80–82 °C és a jellemző vizsgálati adatai:

IR (KBr) cm^{-1} : 3360, 2950, 1695

40 NMR (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t), 1,25 (22H, m), 1,56 (2H, m), 2,45 (2H, t), 3,83 (3H, s), 6,74 (2H, m), 8,85 (1H, széles s)

10. kiviteli példa

4-tetradecil-pirrol-2-karbonsav (az 1. táblázat szerinti 37. számú vegyület) előállítás

45 1 ml 2 n nátrium-hidroxid oldatot adunk a 9. kiviteli példában előállított 0,22 g (1,69 mmól) metil-(4-tetradecil-pirrol)-2-karboxilát 5 ml etanolos oldatához és visszafolyatós hűtő alatt 13 óra hosszat forraljuk. A keverékhez ezután vizet adunk és éterrel mossuk. A vizes fázist sósavval való savanyítása után a keveréket éterrel extraháljuk és ezt vízmentes magnézium-szulfáttal víztelenítjük. Az oldószer eltávolításával 0,19 g (95% kitermelés) címbeli terméket kapunk, amelynek az olvadáspontja 148–150 °C és a jellemző vizsgálati adatai:

IR (KBr) cm^{-1} : 3400, 2930, 1690

60 NMR (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t), 1,25 (22H, m), 1,53 (2H, t), 6,94 (1H, m), 6,97 (1H, m), 9,10 (1H, széles s)

11–32. kiviteli példák

A fentiekben ismertetett kiviteli példák eljárásaival és/vagy a következő eljárásváltozatokkal a 2. táblázatban ismertetett vegyületeket állítjuk elő.

Az 1. eljárásváltozat szerint: propil-(5-tridecil-pirrol)-3-karboxilát előállítás

25 ml tetrahydrofuránhoz adunk 1,50 g (5,11 mmól) 5-tridecil-pirrol-3-karbonsavat és 1,27 g (6,15 mmól) diciklo-hexil-karbodiimidet, majd 3,8 ml n-propil-alkoholt és 62 mg dimetil-aminopiridint. Ezután a keveréket kevertetés mellett 10 óra hosszat 60 °C hőmérsékleten melegítjük. Lehűtés után a kapott csapadékot kiszűrjük és éterrel jól kimossuk. A szüredéket és a mosófolyadékot egyesítjük és bepároljuk. A visszamaradt anyagot szilikagéles oszlopkromatográfiával megtisztítjuk, amikor is az eluens 1 : 20 arányú etil-acetát és hexán elegy, és így 1,26 g (73% kitermelés) propil-(5-tridecil-pirrol)-3-karboxilátot kapunk, amelynek az olvadáspontja 51–52 °C és a jellemző vizsgálati adatai:

IR (KBr) cm^{-1} : 3280, 2930, 1675

NMR (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t), 0,97 (3H, t), 1,25 (20H, m), 1,65 (4H, m), 2,54 (2H, t), 4,17 (2H, t), 6,31 (1H, m), 7,28 (1H, m), 9,04 (1H, széles s)

A 2. eljárásváltozat szerint: 2-(bróm-etil)-(5-tridecil-pirrol)-3-karboxilát előállítás

1,47 g (5,0 mmól) 5-tridecil-pirrol-3-karbonsav 20 ml tetrahydrofurános oldatához hozzáadunk 0,60 g (5,53 mmól) etil-klórkarbonátot és 0,60 g (5,94 mmól) trietil-amint és szobahőmérsékleten 10 percig kevertetjük. 1,88 g (15 mmól) 2-bróm-etanol adva hozzá, a keveréket visszafolyatós hűtő alatt 1,5 óra hosszat forraljuk és további 0,94 g (7,5 mmól) 2-bróm-etanol hozzáadva, visszafolyatós hűtő alatt 9 óra hosszat forraljuk még tovább. A kapott keveréket lehűtjük, híg sósavval megsavanyítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel kimossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáttal víztelenítjük. Az oldószer csökkentett nyomás mellett eltávolítása után kapott olajos terméket szilikagéles oszlopkromatográfiával megtisztítjuk, amikor is az eluens 1 : 10 arányú etil-acetát és hexán elegy, és így 1,05 g (53% kitermelés) címbeli terméket kapunk, amelynek az olvadáspontja 67–69,5 °C és a jellemző vizsgálati adatai:

IR (KBr) cm^{-1} : 3340, 2930, 1690

NMR (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t), 1,33 (20H, m), 1,60 (2H, m), 2,56 (2H, t), 3,59 (1H, t), 3,76 (1H, t), 4,49 (2H, m), 6,34 (1H, m), 7,34 (1H, m), 8,20 (1H, széles s)

33. kiviteli példa

Metil-(4-tridecil-pirrol)-2-karboxilát (az I. táblázat szerinti 15. számú vegyület) előállítás

A 8. szintézispélda szerint előállított metil-(4-tridecil-pirrol)-2-karboxilát-ditioetilén-ketál 15,06 g (37,9 mmól)-ját hozzáadjuk 750 ml etanol és 150 ml Raney-nikkel (Aldrich Co. által gyártott aktivált típus), amelyet egymás után vízzel és etanollal mostunk, keverékéhez és visszafolyatós hűtő alatt 30 percig forraljuk. Kb. 30 °C-ra való lehűtés után a Raney-nikkelt kiszűrjük és a szüredéket csökkentett nyomás mellett bepároljuk. A visszamaradt anyagot etanolból átkristályosítjuk és így fehér kristályok formájában 10,70 g (91,8% kitermelés)

címbeli terméket kapunk, amelynek az olvadáspontja 80–82 °C és a jellemző vizsgálati adatai:

IR (KBr) cm^{-1} : 3340, 2920, 2850, 1690, 1445, 1390, 1265, 1205, 1130

5 ^1H NMR (CDCl_3), 250 MHz δ : 0,88 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,2–1,4 (20H, m), 1,49–1,62 (2H, m), 2,45 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 3,83 (3H, s), 6,72–6,75 (2H, m), 8,88 (1H, széles s)

10 34. kiviteli példa

4-tridecil-pirrol-2-karbonsav (az 1. táblázat szerinti 14. számú vegyület) előállítás

A 32. kiviteli példa szerint előállított 10,01 g (32,6 mmól) mennyiségű metil-(4-tridecil-pirrol)-2-karboxiláthoz hozzáadunk 200 ml etanolt, 80 ml vizet és 5,5 g (131 mmól) 95%-os nátrium-hidroxidot, majd a keveréket visszafolyatós hűtő alatt 1 óra hosszat forraljuk. Lehűtés után 100 ml vizet adunk hozzá és sósavval megsavanyítva extraháljuk 400 ml etil-éterből, 100 ml etil-acetáttal és 300 ml tetrahydrofuránból készült oldószerkeverékkel. A vizes fázist ismét extraháljuk 100 ml etil-acetáttal, majd mindkét extraktumot egyesítve, nátrium-klorid telített oldatával mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal víztelenítjük. Az oldatot csökkentett nyomás mellett bepároljuk és a terméket hexán és tetrahydrofurán oldószerkeverégből átkristályosítjuk, és így 7,55 g címbeli terméket kapunk fehér kristályok formájában, amelyeknek az olvadáspontja 150–151 °C és a jellemző vizsgálati adatai:

30 IR (KBr) cm^{-1} : 3390, 2960, 2925, 2860, 1686, 1495, 1140, 1280, 1130, 1120

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 250 MHz) δ : 0,84 (3H, t, $J=6,5$ Hz), 1,22 (20H, széles s), 1,40–1,52 (2H, m), 2,35 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 6,53 (1H, s), 6,71 (1H, s)

35

35. kiviteli példa

Metil-(4-dodecil-pirrol)-2-karboxilát (az 1. táblázat szerinti 11. számú vegyület) előállítás

A 11. szintézispélda szerint előállított 258,0 g (0,73 mól) metil-[4-(1-acetoxi-dodecil)-pirrol]-2-karboxilát 2,0 l etanollal készült oldatához hozzáadunk 16 g 10%-os palládium-szenet és katalitikusan redukáljuk az anyagot hidrogénnel 50 °C hőmérsékleten, hidrogén atmoszférában. Miután a reakció 5,5 órán belül lezáródott, a reakciókeverékhez 1,5 l kloroformot adunk és a katalizátort kiszűrjük. Az oldószer csökkentett nyomás mellett eltávolításával kristályos anyagot kapunk, amelyet 950 ml etanolból átkristályosítunk. Így 179,6 g (83% kitermelés) címbeli terméket állítunk elő fehér kristályok formájában, amelyeknek az olvadáspontja 68–69 °C és a jellemző vizsgálati adatai:

IR (KBr) cm^{-1} : 3340, 2920, 1690

55 NMR (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t), 1,25 (18H, m), 1,54 (2H, m), 2,44 (2H, t), 3,83 (3H, s), 6,74 (2H, m), 8,88 (1H, széles s)

36. kiviteli példa

4-dodecil-pirrol-2-karbonsav (az 1. táblázat szerinti 10. számú vegyület) előállítás

A 35. kiviteli példa szerint előállított metil-(4-dode-

cil-pirrol)-2-karboxilát 112,0 g (0,38 mól) mennyiségéhez 1,45 l etanolt, 1,45 l vizet és 31,0 g (0,74 mól) 95%-os nátrium-hidroxidot adunk és az egész keveréket visszafolyató hűtő alatt 2 óra hosszat forraljuk. Ezután 80 °C hőmérsékleten 1,45 l meleg vizet adunk hozzá és ugyanezen a hőmérsékleten még részletekben 6 n kénsavat, hogy a reakcióoldat pH-ját 2-re állítsuk be. A keveréket 45 °C hőmérsékletre visszahűtve, a kivált kristályokat kiszűrjük és vízzel mossuk. A kristályos anyagot 4 l tetrahidrofuranban feloldjuk és az oldatot 1 l telített nátrium-klorid oldattal kétszer át-mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáttal víztelenítjük. Az oldószer csökkentett nyomás melletti eltávolítása után, a kapott kristályos anyagot 600-600 ml tetrahidrofuranból és hexánból álló oldószerkeverékből átkristályosítjuk és így fehér kristályok formájában 92,6 g (87% kitermelés) címbeli terméket kapunk, amelynek az olvadáspontja 152–153 °C és a jellemző vizsgálati adatai:

IR (KBr) cm^{-1} : 3380, 2920, 1685

NMR (DMSO- d_6) δ : 0,88 (3H, t), 1,22 (18H, m), 1,44 (2H, m), 2,34 (2H, t), 6,52 (1H, m), 6,71 (1H, m)

37–46. kiviteli példák szerinti és a 3. táblázatban ismertetett vegyületeket a már leírt 35. és 36. kiviteli példák eljárásainak megfelelő módon állítjuk elő.

47. kiviteli példa

Metil-[4-(1-cisz-tridecenil)-pirrol]-2-karboxilát (az 1. táblázat szerinti 73. számú vegyület) előállítása
n-Butil-lítium 18,5 ml kb. 15%-os hexános oldatát –50 °C hőmérsékleten cseppenként adjuk hozzá 16,0 g (31,4 mmól) dodecil-trifenil-foszfónium-bromid 95 ml tetrahidrofuranos szuszpenziójához a Chemistry and Industry (London) 1958. 1086. oldalán leírtak szerint. Az anyag hőmérsékletét szobahőmérsékletre emeljük és 30 percig kevertetjük. Ezután a keverék hőmérsékletét ismét –50 °C-ra csökkentjük és cseppenként hozzáadjuk a Bulletin de la Société Chimique de France, 1972. 283. oldalán leírt módon készített 2,4 g (15,7 mmól) metil-(4-formil-pirrol)-2-karboxilát 50 ml tetrahidrofuranos oldatát. A reakciókeveréket 1 óra hosszat kevertetjük, majd vízzel felhígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot nátrium-klorid telített vizes oldatával mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal víztelenítjük. Az oldószer csökkentett nyomás melletti eltávolítása után a maradék anyagot szilikagéles oszlopkromatográfiával megtisztítjuk, amikor is az eluens 1:7 arányú etil-acetát és hexán elegy, és így 3,11 g (65% kitermelés) címbeli terméket kapunk, amelynek az olvadáspontja 51–52 °C és a jellemző vizsgálati adatai:

IR (KBr) cm^{-1} : 3300, 2930, 1685

NMR (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t), 1,29 (18H, m), 2,29 (2H, m), 3,86 (3H, s), 5,50 (1H, m), 6,17 (1H, m), 6,93 (2H, m)

48. kiviteli példa

4-(1-cisz-tridecenil)-pirrol-2-karbonsav (az 1. táblázat szerinti 72. számú vegyület) előállítása

860 mg (20,4 mmól) 95%-os nátrium-hidroxid

25 ml vízzel készült oldatát hozzáadjuk a 47. kiviteli példa szerint előállított 3,10 g (10,2 mmól) metil-[4-(1-cisz-tridecenil)-pirrol]-2-karboxilát 50 ml etanolos oldatához és az egész keveréket visszafolyató hűtő alatt 1 óra hosszat forraljuk. Ezt a reakciókeveréket 6 n kénsavval megsavanyítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot nátrium-klorid telített vizes oldatával mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal víztelenítjük, majd aktív szénnel tisztítjuk. Az oldószer csökkentett nyomás melletti eltávolítása után kapott maradék anyagot hexán és tetrahidrofuran oldószerkeveregyből átkristályosítjuk és így 1,33 g (45% kitermelés) címbeli terméket kapunk, amelynek az olvadáspontja 157–158 °C és a jellemző vizsgálati adatai:

15 IR (KBr) cm^{-1} : 3390, 2940, 1680

NMR (DMSO- d_6) δ : 0,86 (3H, t), 1,22 (18H, m), 2,21 (2H, m), 5,33 (1H, m), 6,18 (1H, d), 6,72 (1H, m), 6,94 (1H, m)

20 49. kiviteli példa

Metil-[4-(1-transz-tridecenil)-pirrol]-2-karboxilát (az 1. táblázat szerinti 73. számú vegyület) előállítása

32 g (62,7 mmól) dodecil-trifenil-foszfónium-bromid 200 ml tetrahidrofuranos szuszpenziójához jég-hűtés mellett cseppenként hozzáadjuk n-butil-lítium kb. 15%-os hexános oldatából 40 ml-t, és a reakciókeveréket 30 percig kevertetjük. Ezt követően a keverék hőmérsékletét –78 °C-ra csökkentjük és cseppenként hozzáadjuk 4,8 g (31,4 mmól) metil-(4-formil-pirrol)-2-karboxilát 100 ml tetrahidrofuranos oldatát. 1 órai kevertetés után ugyancsak cseppenként hozzáadjuk 190 ml etanolt és a reakciókeveréket –78 °C hőmérsékletre hűtve 1,5 óra hosszat kevertetjük, majd további 12 óra hosszat kevertetjük, miközben a hőmérsékletét fokozatosan szobahőmérsékletre emeljük. A kapott keveréket vízzel felhígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot nátrium-klorid telített vizes oldatával mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal víztelenítjük. Az oldószer csökkentett nyomás melletti eltávolítása utáni maradék anyagot megtisztítjuk egyrészt oszlopkromatográfiával, amikor is az eluens 1:10 arányú etil-acetát és hexán elegy, másrészt pedig kétszeri, hexánból való átkristályosítással és így 1,30 g (14% kitermelés) címbeli terméket kapunk, amelynek az olvadáspontja 65–67 °C és a jellemző vizsgálati adatai:

IR (KBr) cm^{-1} : 3350, 2940, 1690

NMR (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t), 1,32 (18H, m), 2,12 (2H, m), 3,85 (3H, t), 5,95 (1H, s), 6,18 (1H, d), 6,83 (1H, m), 6,95 (1H, m)

50. kiviteli példa

4-(1-transz-tridecenil)-pirrol-2-karbonsav (az 1. táblázat szerinti 72. számú vegyület) előállítása

340 mg (8,0 mmól) 95%-os nátrium-hidroxidot tartalmazó 8 ml vizes oldatot hozzáadjuk a 49. kiviteli példa szerint előállított metil-[4-(1-transz-tridecenil)-pirrol]-2-karboxilát 1,30 g (4,3 mmól) mennyiségének 20 ml etanolos oldatához és az anyagot visszafolyató hűtő alatt 1 óra hosszat forraljuk. Ezután a reakcióke-

veréket 6 n kénsavval megsavanyítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot nátrium-klorid telített vizes oldatával mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal víztelenítjük, majd aktív szénnel tisztítjuk. Az oldószer csökkentett nyomás melletti eltávolítása után kapott maradék anyagot hexán és tetrahidrofurán oldószerelegyből átkristályosítjuk és így 940 mg (72% kitermelés) címbeli terméket kapunk, amelynek az olvadáspontja 161–163 °C és a jellemző vizsgálati adatai:

IR (KBr) cm^{-1} : 3400, 2920, 1690

NMR (DMSO- d_6) δ : 0,84 (3H, t), 1,22 (18H, m), 2,07 (2H, m), 5,89 (1H, m), 6,13 (1H, d), 6,81 (1H, m), 6,84 (1H, m)

51. kiviteli példa

Etil-(4-tridecil-pirrol)-2-karboxilát (az 1. táblázat szerinti 16. számú vegyület) előállítása

140 mg (3,50 mmól) 60%-os nátrium-hidridhez hexánnal való mosása után hozzáadunk 20 ml dimetil-formamidot, majd még részletekben és szobahőmérsékleten való kevertetés mellett 990 mg (3,38 mmól) 4-tridecil-pirrol-2-karbonsavat, amelyet a 2. kiviteli példa szerint állítottunk elő. 10 perces kevertetés után 5 g (31,8 mmól) etil-jodidot adunk a reakcióoldathoz és 55 °C hőmérsékleten melegítjük 22 óra hosszat. Lehűtés után sósav vizes oldatával megsavanyítjuk a reakciókeveréket és azután extraháljuk etil-acetáttal. Az extraktumot nátrium-klorid telített vizes oldatával mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal víztelenítjük. Az oldószer csökkentett nyomás melletti eltávolításával kapott maradék anyagot megtisztítjuk szilikagéses oszlopkromatográfiával, amikor is az eluens 1:10 arányú etil-acetát és hexán elegy, és így 600 mg (55% kitermelés) címbeli terméket kapunk fehér kristályos anyag formájában, amelynek az olvadáspontja 59–60 °C és a jellemző vizsgálati adatai:

IR (KBr) cm^{-1} : 3340, 2920, 1690

NMR (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t), 1,26 (20H, m), 1,34 (3H, t), 1,55 (2H, m), 2,45 (2H, m), 4,29 (2H, q), 6,72 (1H, m), 6,75 (1H, m), 8,85 (1H, széles s)

52. kiviteli példa

Dimetil-amino-etil-(4-tridecil-pirrol)-2-karboxilát-hidroklorid (az 1. táblázat szerinti 33. számú vegyület) előállítása

Az 51. kiviteli példával azonos eljárás szerint előállított dimetil-amino-etil-(4-tridecil-pirrol)-2-karboxilátot feloldunk etanol és éter oldószerelegyen és ehhez sósavas etanolt adunk. A kicsapódott kristályokat kiszűrjük és etanol-éter oldószerelegyből átkristályosítjuk. Így a címbeli terméket 41%-os kitermeléssel kapjuk, amelynek az olvadáspontja 109–111 °C és a jellemző vizsgálati adatai:

IR (KBr) cm^{-1} : 3200, 2930, 2600, 1710

NMR (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t), 1,25 (20H, m), 1,53 (2H, m), 2,44 (2H, t), 2,92 (6H, s), 3,38 (2H, t), 4,49 (2H, m), 6,85 (2H, m)

53. kiviteli példa

N-butil-karbamoil-metil-(4-tridecil-pirrol)-2-karboxilát (az 1. táblázat szerinti 34. számú vegyület) előállítása

Az 51. kiviteli példával azonos eljárás szerint állítjuk elő a címbeli terméket 36%-os kitermeléssel, amelynek az olvadáspontja 101–102 °C és a jellemző vizsgálati adatai:

5 IR (KBr) cm^{-1} : 3350, 2920, 1670, 1650

NMR (CDCl_3) δ : 0,90 (6H, m), 1,26 (22H, m), 1,55 (4H, m), 2,45 (2H, t), 3,33 (2H, t), 4,73 (2H, s), 6,82 (2H, m)

10 54. kiviteli példa

N,N-dietil-karbamoil-metil-(4-tridecil-pirrol)-2-karboxilát (az 1. táblázat szerinti 35. számú vegyület) előállítása

Az 51. kiviteli példával azonos eljárás szerint állítjuk elő a címbeli terméket 46%-os kitermeléssel, amelynek az olvadáspontja 107–108 °C és a jellemző vizsgálati adatai:

15 IR (KBr) cm^{-1} : 3310, 2950, 1710, 1640

NMR (CDCl_3) δ : 0,85 (3H, t), 1,12 (3H, t), 1,18 (23H, m), 1,69 (2H, m), 2,42 (2H, t), 3,26 (2H, q), 3,40 (2H, q), 4,84 (2H, s), 6,84 (1H, m), 7,24 (1H, m)

25 55. kiviteli példa

N,N-bisz(2-hidroxi-etil)karbamoil-metil-(4-tridecil-pirrol)-2-karboxilát (az 1. táblázat szerinti 36. számú vegyület) előállítása

Az 51. kiviteli példával azonos eljárás szerint állítjuk elő a címbeli terméket 14%-os kitermeléssel, amelynek az olvadáspontja 99,5–101 °C és a jellemző vizsgálati adatai:

30 IR (KBr) cm^{-1} : 3330, 2940, 1710, 1640

NMR (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t), 1,25 (20H, m), 1,69 (2H, m), 2,43 (2H, t), 3,47 (2H, t), 3,56 (2H, t), 3,84 (4H, m), 6,71 (1H, m), 6,85 (1H, m)

35 56. kiviteli példa

Etil-(1-tetradecil-pirrol)-3-karboxilát (az 1. táblázat szerinti 93. számú vegyület) előállítása

Vízmentes dimetil-formamid 15 ml-éhez hozzáadunk 60%-os olajos diszperzióban levő 0,84 g (21 mmól) nátrium-hidridet és ezután jég-hűtés mellett részletekben 2,78 g (20 mmól) etil-pirrol-3-karboxilátot. Szobahőmérsékleten 10 perces kevertetés után jég-hűtés mellett cseppenként még 6,65 g (24 mmól) bróm-tetradekánt adunk hozzá. A keveréket szobahőmérsékleten 3,5 óra hosszat kevertetjük és ezután 30 ml vizet adunk hozzá. A kapott keveréket 70 ml etil-acetáttal extraháljuk, nátrium-klorid vizes oldatával mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal víztelenítjük. Az oldószer eltávolítása után, az olajos maradékot szilikagéses oszlopkromatográfiával megtisztítjuk, amikor is az eluens 1:20–1:10 arányú etil-acetát és hexán elegy, és így 6,33 g (89,0% kitermelés) címbeli terméket kapunk fehér kristályos formában, amelynek az olvadáspontja 32–33 °C és a jellemző vizsgálati adatai:

55 IR (KBr) cm^{-1} : 2940, 2860, 1700, 1540

NMR (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t), 1,25 (22H, m), 1,35 (3H, t), 1,77 (2H, m), 3,85 (2H, t), 4,26 (2H, q), 6,55 (2H, m), 7,27 (1H, m)

57. kiviteli példa

1-tetradecil-pirrol-3-karbonsav (az 1. táblázat szerinti 92. számú vegyület) előállítás

2,58 g (61,3 mmól) 95%-os nátrium-hidroxid 100 ml etanol és 40 ml víz elegyében levő oldatához az 56. kiviteli példában előállított etil-(1-tetradecil-pirrol)-3-karboxilát 5,43 g (15,3 mmól)-ját adjuk és vízszafolyató hűtő alatt 5 óra hosszat forraljuk. Ezután az etanolt csökkentett nyomás mellett eltávolítjuk és az anyaghoz vizet adunk, majd tömény sósavval megsavanyítjuk. A kivált kristályokat kioldjuk 70 ml és 50 ml etil-acetáttal. Az extraktumot nátrium-klorid telített vízes oldatával mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal víztelenítjük. Az oldószer csökkentett nyomás melletti eltávolítása után visszamaradó kristályokat hexánból átkristályosítjuk és így 3,76 g (79,9% kitermelés) címbeli terméket kapunk fehér kristályok formájában, amelynek az olvadáspontja 66–67 °C és a jellemző vizsgálati adatai:

IR (KBr) cm^{-1} : 2930, 2860, 1650, 1545

NMR (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t), 1,25 (22H, m), 1,74 (2H, m), 3,86 (2H, t), 6,60 (2H, m), 7,36 (1H, m)

58–81. kiviteli példák szerinti és a 4. táblázatban ismertetett vegyületeket az 55., 56. vagy 57. kiviteli példák eljárásainak megfelelő módon állítjuk elő.

82. kiviteli példa

1-hexil-5-tridecil-pirrol-3-karbonsav (az 1. táblázat szerinti 114. számú vegyület) előállítás

360 mg (9,0 mmól) 60%-os, olajos nátrium-hidrid diszperziót, hexánnal való átmosás után, hozzáadunk 8 ml dimetil-formamid és 2 ml dimetil-szulfoxid elegyéhez és az egész anyagot szobahőmérsékleten 1 óra hosszat kevertetjük. Ezután a reakcióoldathoz hozzáadunk 1,50 g (9,1 mmól) hexil-bromidot és szobahőmérsékleten történő 48 órai kevertetés után a keveréket híg sósavval megsavanyítjuk, etil-acetáttal extraháljuk és az extraktumot vízzel mossuk. Az oldószer csökkentett nyomás melletti eltávolítása után a visszamaradó anyaghoz 20 ml etanolt, 10 ml vizet és 1,0 g kálium-hidroxidot adunk, majd a keveréket visszafolyató hűtő alatt 24 óra hosszat forraljuk. Ezután lehűtjük és sósavval megsavanyítjuk az anyagot, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist elkülönítjük, vízzel mossuk

és vízmentes magnézium-szulfáttal víztelenítjük. Az oldószer eltávolítása után kapott maradék anyagot megtisztítjuk szilikagéles oszlopkromatográfiával, amikor is az eluens 5% metanolt tartalmazó kloroform, és így 1,20 g (78% kitermelés) tiszta címbeli terméket kapunk, amelynek az olvadáspontja 44–46 °C és a jellemző vizsgálati adatai:

IR (KBr) cm^{-1} : 2940, 1660

NMR (CDCl_3) δ : 0,88 (6H, m), 1,29 (26H, m), 1,66 (4H, m), 2,47 (2H, t), 3,78 (2H, t), 6,34 (1H, d), 7,29 (1H, d)

83–86. kiviteli példák szerinti és az 5. táblázatban ismertetett vegyületeket a 82. kiviteli példában leírt eljárásnak megfelelő módon állítjuk elő.

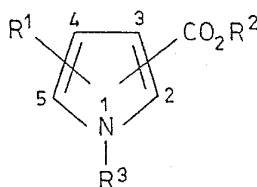
Vizsgálati példa

A találmány szerinti vegyületek révén a lipoidok mennyiségében bekövetkező csökkenési hatást az alábbiak szerint határozzuk meg.

140–150 g testtömegű Wistar-féle hím patkányok 5–6 egyedét tartalmazó csoportok mindegyikének 0,5% karboxi-metil-cellulózt tartalmazó oldatban feloszpendált vizsgálati anyagot adunk be szájon át 10, 30 vagy 40 mg/kg mennyiségben naponta egyszeri alkalommal 5 vagy 8 napon keresztül. A vizsgálati anyag utolsó beadása után három órával vérmintát veszünk és a szérumban levő triglicerid (TG) mennyiségét a Diatron Co. által előállított New Clintec (TG) nevű, a semleges zsírtartalmat mérő készletet használva, enzim úton határozzuk meg, míg a koleszterin mennyiségét a Kyowa Medix Co. által előállított Determina-TC5 nevű, a koleszterin meghatározására szolgáló készletet használva, egy másik enzim módszerrel mérjük meg. A TG és a koleszterin mennyiségeinél mutatózó csökkenés arányait %-osan határozzuk meg a vizsgálati anyagot nem kapott kontrollcsoport vonatkozó adataival való összehasonlításban. Az eredményeket a 6. táblázatban mutatjuk be, ahol a vegyületek számai az 1. táblázat vegyületszámainak felelnek meg.

Végül a 7. táblázatban feltüntetjük azon példaszámú vegyületeknek az IR vizsgálati adatait, amelyeknél az olvadáspontokat az olajos konzisztenciájuk miatt nem lehetett meghatározni. Továbbá tartalmazza a 7. táblázat ezeknek a vegyületeknek az NMR vizsgálati adatait is.

1. táblázat



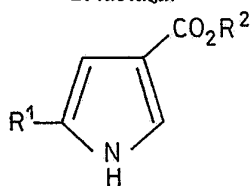
Vegyület-szám	R ¹ helyzete	R ¹	-CO ₂ R ² helyzete	R ²	R ³
1	4	CH ₃ (CH ₂) ₄ -	2	H	H
2	5	CH ₃ (CH ₂) ₅ -	3	H	H
3	4	CH ₃ (CH ₂) ₆ -	2	H	H

Vegyület- szám	R ¹ helyze- te	R ¹	-CO ₂ R ² helyzete	R ²	R ³
4.	5	CH ₃ (CH ₂) ₇ -	3	H	H
5.	4	CH ₃ (CH ₂) ₈ -	2	H	H
6.	5	CH ₃ (CH ₂) ₉ -	3	H	H
7.	4	CH ₃ (CH ₂) ₉ -	2	H	H
8.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ -	3	H	H
9.	4	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ -	2	H	H
10.	4	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ -	2	H	H
11.	4	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ -	2	-CH ₃	H
12.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ -	3	-CH ₃	H
13.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ -	3	H	H
14.	4	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	2	H	H
15.	4	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	2	-CH ₃	H
16.	4	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	2	-C ₂ H ₅	H
17.	4	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	2	-C ₃ H ₇	H
18.	4	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	2	-C ₄ H ₉	H
19.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	3	-C ₂ H ₅ Br	H
20.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	3	-C ₂ H ₅ OH	H
21.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	3	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H
22.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	3	-CH ₂ CH ₂ NH ₂	H
23.	4	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	2	-CH ₂ NHCOCH ₃	H
24.	4	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	2	-CH ₂ SCH ₃	H
26.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	3	-CH ₂ OCOCH ₃	H
27.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	3	-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	H
28.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	2	-CH ₂ OCONH ₂	H
29.	4	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	2	Ph	H
30.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	3	H	H
31.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	3	-CH ₃	H
32.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	3	-C ₂ H ₅	H
33.	4	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	2	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	H
34.	4	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	2	-CH ₂ CONHC ₄ H ₉	H
35.	4	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	2	-CH ₂ CON(C ₂ H ₅) ₂	H
36.	4	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	2	-CH ₂ CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	H
37.	4	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ -	2	H	H
38.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ -	3	H	H
39.	4	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ -	2	-CH ₃	H
40.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ -	2	H	H
41.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ -	2	-C ₂ H ₅	H
42.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ -	3	-C ₂ H ₅	H
43.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ -	3	-C ₃ H ₇	H
44.	4	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ -	2	-C ₄ H ₉	H
45.	4	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ -	2	H	H
46.	4	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ -	2	-CH ₃	H
47.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₅ -	3	H	H
48.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₅ -	3	-CH ₃	H

Vegyület- szám	R ¹ helyze- te	R ¹	-CO ₂ R ² helyzete	R ²	R ³
49.	4	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ -	2	H	H
50.	4	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ -	2	-CH ₃	H
51.	4	CH ₃ (CH ₂) ₁₇ -	2	H	H
52.	4	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ -	2	H	H
53.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₉ -	3	H	H
54.	5	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ -	3	H	H
55.	5	CH ₃ (CH ₂) ₂₁ -	3	H	H
58.	4	CH ₃ (CH ₂) ₇ -	2	CH ₃	H
59.	4	CH ₃ (CH ₂) ₈ -	2	CH ₃	H
60.	4	CH ₃ (CH ₂) ₉ -	2	CH ₃	H
61.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ -	3	CH ₃	H
62.	4	(CH ₃) ₃ C(CH ₂) ₅ -	2	H	H
63.	4	(CH ₃) ₃ C(CH ₂) ₈ -	2	H	H
64.	5	CH ₃ C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₁₁ -	3	H	H
65.	5	CH ₃ (CH ₂) ₅ C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₅ -	3	H	H
66.	5	 -(CH ₂) ₈ -	3	H	H
67.	5	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₈ -	3	H	H
68.	5	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH=CH- CH ₂ CH=CH-(CH ₂) ₈ -	2	H	H
69.	4	CH ₃ (CH ₂ CH=CH) ₃ -(CH ₂) ₈ -	2	H	H
70.	5	(CH ₃) ₂ C=CH-(CH ₂) ₂ - C(CH ₃)=CH-(CH ₂) ₂ - C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	2	H	H
71.	5	(CH ₃) ₂ C=CH-(CH ₂) ₂ - C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	2	H	H
72.	4	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CH=CH-	2	H	H
73.	4	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CH=CH-	2	CH ₃	H
74.	4	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ CH=CH-	2	CH ₃	H
75.	4	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ CH=CH-	2	H	H
76.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CH=CH-	3	H	H
77.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CH=CH-	3	CH ₃	H
78.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CH=CH-	3	H	H
79.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CH=CH-	3	H	H
80.	-	H	3	H	CH ₃ (CH ₂) ₇ -
81.	5	H	3	-C ₂ H ₅	CH ₃ (CH ₂) ₇ -
82.	5	H	3	H	CH ₃ (CH ₂) ₈ -
83.	5	H	3	-C ₂ H ₅	CH ₃ (CH ₂) ₈ -
84.	5	H	3	H	CH ₃ (CH ₂) ₉ -
85.	5	H	3	-C ₂ H ₅	CH ₃ (CH ₂) ₉ -
86.	5	H	3	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ -
87.	5	H	3	-C ₂ H ₅	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ -
88.	5	H	3	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ -
89.	5	H	3	-C ₂ H ₅	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ -
90.	5	H	3	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -

Vegyület-szám	R ¹ helyze-te	R ¹	-CO ₂ R ² helyzete	R ²	R ³
91.	5	H	3	-C ₂ H ₅	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -
92.	5	H	3	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ -
93.	5	H	3	-C ₂ H ₅	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ -
94.	5	H	3	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ -
95.	5	H	3	-C ₂ H ₅	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ -
96.	5	H	3	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₅ -
97.	5	H	3	-C ₂ H ₅	CH ₃ (CH ₂) ₁₅ -
98.	5	H	3	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ -
99.	5	H	3	-C ₂ H ₅	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ -
100.	-	H	3	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₇ -
101.	-	H	3	-C ₂ H ₅	CH ₃ (CH ₂) ₁₇ -
102.	-	H	3	H	CH ₃ CH ₂ CH=CH(CH ₂) ₁₀ -
103.	-	H	3	-C ₂ H ₅	CH ₃ CH ₂ CH=CH(CH ₂) ₁₀ -
104.	-	H	3	H	CH ₃ (CH ₂) ₃ CH=CH(CH ₂) ₁₀ -
105.	-	H	3	-C ₂ H ₅	CH ₃ (CH ₂) ₃ CH=CH(CH ₂) ₁₀ -
106.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ -	3	H	CH ₃ (CH ₂) ₆ -
107.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	3	H	CH ₃ (CH ₂) ₆ -
108.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	3	H	CH ₃ (CH ₂) ₇ -
109.	4	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	2	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ -
110.	4	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	2	H	CH ₃ (CH ₂) ₈ -
111.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	3	H	CH ₃ (CH ₂) ₈ -
112.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	3	H	CH ₃ (CH ₂) ₉ -
113.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	3	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ -
114.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	3	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ -
115.	4	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	2	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ -
117.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ -	3	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CH=CH-

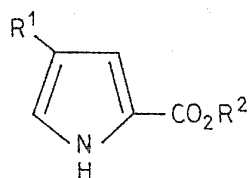
2. táblázat



Példaszám	R ¹	R ²	Op. (°C)
11.	CH ₃ (CH ₂) ₇ -	H	77-78
12.	CH ₃ (CH ₂) ₉ -	H	72-77
13.	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ -	H	76-78,5
14.	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ -	H	74-75
15.	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ -	H	86-89
16.	CH ₃ (CH ₂) ₁₅ -	H	87-89
17.	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ -	H	90-92
18.	CH ₃ (CH ₂) ₁₇ -	H	92-94
19.	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ -	H	93-95

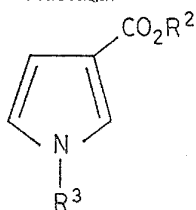
Példaszám	R ¹	R ²	Op. (°C)
20.	CH ₃ (CH ₂) ₁₉ -	H	97-98
21.	CH ₃ (CH ₂) ₉ CH=CH-	H	72-76
22.	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CH=CH-	H	87-93
23.	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ CH=CH-	H	73-80
24.	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CH=CH-	H	84-92
25.	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	-CH ₃	57-58
26.	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	-C ₃ H ₇	51-52
27.	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	-C ₄ H ₉	36-37
28.	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	-CH ₂ SCH ₃	60-61,5
29.	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	-CH ₂ CH ₂ Br	67-69,5
30.	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ ×HCl	167-168
31.	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	-CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	109-110
32.	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	-C ₆ H ₅	91,5-93,5

3. táblázat



Példaszám	R ¹	R ²	Op. (°C)
37.	CH ₃ (CH ₂) ₇ -	H	152-153
38.	CH ₃ (CH ₂) ₇ -	=CH ₃	54-55
39.	CH ₃ (CH ₂) ₉ -	H	150-151
40.	CH ₃ (CH ₂) ₉ -	-CH ₃	70-72
41.	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ -	H	152-153
42.	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ -	-CH ₃	71-72
43.	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ -	H	150-151
44.	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ -	-CH ₃	80-82
45.	(CH ₃) ₃ C(CH ₂) ₅ -	H	157-158
46.	(CH ₃) ₃ C(CH ₂) ₈ -	H	167-168

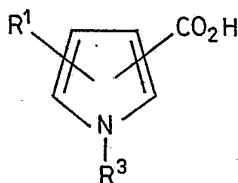
4. táblázat



Példaszám	R ²	R ³	Op. (°C)
58.	C ₂ H ₅	CH ₃ (CH ₂) ₇ -	oil
59.	C ₂ H ₅	CH ₃ (CH ₂) ₈ -	oil
60.	C ₂ H ₅	CH ₃ (CH ₂) ₉ -	oil
61.	C ₂ H ₅	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ -	oil
62.	C ₂ H ₅	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ -	oil

Példaszám	R ²	R ³	Op. (°C)
63.	C ₂ H ₅	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	oil
64.	C ₂ H ₅	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ -	38-39
65.	C ₂ H ₅	CH ₃ (CH ₂) ₁₅ -	40-41
66.	C ₂ H ₅	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ -	48-49
67.	C ₂ H ₅	CH ₃ (CH ₂) ₁₇ -	46-47
68.	C ₂ H ₅	CH ₃ CH ₂ CH=CH(CH ₂) ₁₀ -	oil
69.	C ₂ H ₅	CH ₃ (CH ₂) ₃ CH=CH(CH ₂) ₁₀ -	oil
70.	H	CH ₃ (CH ₂) ₇ -	71-72
71.	H	CH ₃ (CH ₂) ₈ -	48-49
72.	H	CH ₃ (CH ₂) ₉ -	60-61
73.	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ -	60-61
74.	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ -	65-66
75.	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	69-70
76.	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ -	75-76
77.	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₅ -	73-74
78.	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ -	79-80
79.	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₇ -	78-79
80.	H	CH ₃ CH ₂ CH=CH(CH ₂) ₁₀ -	oil
81.	H	CH ₃ (CH ₂) ₃ CH=CH(CH ₂) ₁₀ -	oil

5. táblázat



Példaszám	R ¹ helyzete	R ¹	R ³	-CO ₂ H helyzete	Op. (°C)
83.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₆ -	3	31-34
84.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₈ -	3	42-44
85.	5	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ -	3	66-67,5
86.	4	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₄ -	2	35,5-37

6. táblázat

Vegyület száma	Dózis (mg/kg)	Alkalmazás időtartama napokban	TG csökkenése (%)	Chol. csökkenése (%)
10.	10	5	3,0	20,4
14.	10	5	2,9	24,5
14.	30	5	31,4	32,1
16.	10	5	1,7	10,3
30.	30	8	46,1	40,0
32.	30	8	27,6	16,4
37.	40	8	25,7	21,5
38.	30	8	54,0	30,0

Vegyület száma	Dózis (mg/kg)	Alkalmazás időtartama napokban	TG csökkenése (%)	Chol. csökkenése (%)
40.	40	8	27,6	23,7
72.	10	5	16,0	10,3
76.	30	8	61,2	31,4
82.	30	5	23,1	10,3
90.	30	5	49,0	36,0
92.	30	5	43,5	30,4
102.	30	5	29,9	16,1
104.	30	5	39,9	7,6

7. táblázat

Példaszám	NMR (CDCl ₃) δ	IR (tisztán) cm ⁻¹
58.	0,88 (3H, t), 1,26 (10H, m), 1,33 (3H, t), 1,76 (2H, m), 3,85 (2H, t), 4,25 (2H, q), 6,57 (2H, m), 7,27 (1H, m)	2920, 2850, 1700, 1210, 1190
59.	0,88 (3H, t), 1,25 (12H, m), 1,33 (3H, t), 1,75 (2H, m), 3,85 (2H, t), 4,26 (2H, q), 6,57 (2H, m), 7,27 (1H, m)	2940, 2870, 1700, 1210, 1195
60.	0,87 (3H, t), 1,25 (14H, m), 1,33 (3H, t), 1,73 (2H, m), 3,85 (2H, t), 4,26 (2H, q), 6,57 (2H, m), 7,27 (1H, m)	2930, 2860, 1705, 1210, 1190
61.	0,88 (3H, t), 1,25 (16H, m), 1,34 (3H, t), 1,76 (2H, m), 3,85 (2H, t), 4,26 (2H, q), 6,57 (2H, m), 7,27 (1H, m)	2940, 2860, 1705, 1210, 1190
62.	0,88 (3H, t), 1,25 (18H, m), 1,33 (3H, t), 1,74 (2H, m), 3,85 (2H, t), 4,25 (2H, q), 6,57 (2H, m), 7,27 (1H, m)	2940, 2870, 1705, 1210, 1190
63.	0,88 (3H, t), 1,25 (20H, m), 1,33 (3H, t), 1,74 (2H, m), 3,85 (2H, t), 4,26 (2H, q), 6,57 (2H, m), 7,27 (1H, m)	2940, 2870, 1705, 1210, 1190
68.	0,95 (3H, t), 1,26 (14H, m), 1,33 (3H, t), 1,76 (2H, m), 2,03 (4H, m), 3,85 (2H, t), 4,26 2(2H, q), 5,33 (2H, m), 6,57 (1H, m), 7,27 (1H, m)	2940, 2850, 1710, 1210, 1190
69.	0,88 (3H, t), 1,26 (18H, m), 1,33 (3H, t), 1,76 (2H, m), 2,02 (4H, m), 3,85 (2H, t), 4,27 (2H, q), 5,35 (2H, m), 6,58 (2H, m), 7,27 (1H, m)	2940, 2860, 1710, 1210, 1190
80.	0,94 (3H, t), 1,25 (14H, m), 1,76 (2H, m), 2,00 (4H, m), 3,86 (2H, t), 5,33 (2H, m), 6,59 (2H, m), 7,34 (1H, m)	2940, 2850, 1670, 1250
81.	0,88 (3H, t), 1,26 (18H, m), 1,77 (2H, m), 2,00 (4H, m), 3,86 (2H, t), 5,35 (2H, m), 6,60 (2H, m), 7,30 (1H, m)	2940, 2850, 1670, 1250

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű pirrolkarbonsav-származékok és adott esetben ezek gyógyászatilag elfogadható sói előállítására, amely képletben

R¹ jelentése hidrogénatom, 5–22 szénatomos alkil-, vagy 10–20 szénatomos alkenil-csoport;

R² jelentése hidrogénatom, adott esetben halogén-atommal, 1–4 szénatomos alkil-tio-, amino-, 1–4 szénatomos alkil-amino-, di(1–4 szénatomos)alkil-amino-, 1 vagy 2 hidroxil-, (1–4 szénatomos)alkil-amino-karbonil-, di(1–4 szénatomos)alkil-amino-karbonil-, bisz[hidroxil-(1–4 szénatomos)alkil]-amino-karbonil-csoporttal helyettesített 1–6 szénatomos alkil-csoport vagy fenil-csoport;

R³ jelentése hidrogénatom, 5–20 szénatomos alkil- vagy 12–16 szénatomos alkenil-csoport, azzal a feltétellel, hogy ha R¹ jelentése nem hidrogénatom, az R¹ és a –CO₂R² csoportok helyzete a

pirrolgyűrűben nem lehet szomszédos, valamint R¹, R² és R³ egyidejűleg nem lehet H atom, azzal jellemezve, hogy

A) a (II) képletű pirrol-magnézium-halogenidet acilezzük egy (III) általános képletű acil-kloriddal, amely képletben R⁴ jelentése 4–21 szénatomos alkil- vagy 9–19 szénatomos alkenil-csoport, inert oldószerben és a kapott (IV) általános képletű 2-acil-pirrolt a ketocsoportjában redukáljuk (V) általános képletű 2-alkil-pirrollá, majd ezt inert oldószerben Grignard-reagenssel, továbbá etil-karbonsav-kloriddal reagáltatjuk és a kapott (VII) általános képletű etil-(5-alkil-pirrol)-2-karboxilátot (VIII) általános képletű céltermékké hidrolizáljuk; vagy

B) a (IX) képletű etil-pirrol-karboxilátot egy (III) általános képletű acil-kloriddal, amelyben R⁴ jelentése azonos a fentebb megadottal, inert oldószerben Lewis-sav jelenlétében Friedel–Crafts-reakció szerint reagáltatjuk és a kapott (X) általános képletű etil-(5-acil-pir-

rol)-3-karboxilátot ismert tioketalizációval a (XI) általános képletű ditioketaljává alakítjuk, majd ezt Raney-nikkel jelenlétében (XII) általános képletű vegyületté redukáljuk, amelyet azután a (XIII) általános képletű céltermékké hidrolizálunk; vagy

C) egy (X) általános képletű etil-(5-acil-pirrol)-3-karboxilátot, amelyben R^4 jelentése azonos a fentebb megadottal, egy redukáló szerrel, előnyösen nátrium-bór-hidriddel, a (XIV) általános képletű alkoholos formájává redukáljuk és ezt azután a (XV) általános képletű céltermékké hidrolizáljuk és dehidráljuk, amelyben R^5 jelentése 3–20 szénatomos alkil- vagy 8–10 szénatomos alkenil-csoport; vagy

D) egy (XV) általános képletű vegyületben, ahol R^5 jelentése azonos a fentebb megadottal, a pirrolgyűrűhöz kapcsolódó alkenil-csoportot katalitikusan a (XVI) általános képletű céltermékké hidrogénezzük; vagy

E) egy (XVII) általános képletű γ -ketoészternek, amelyben R jelentése 5–22 szénatomos alkil- vagy 10–20 szénatomos alkenil-csoport, a keto-csoportját ismert módon védve és az így kapott (XVIII) általános képletű vegyületet inert oldószerben Claisen-kondenzáció révén (XIX) általános képletű vegyületté alakítjuk, majd ennek az etilén-ketál csoportját eltávolítva, a kapott (XX) általános képletű vegyületet gyűrűzársi reakcióval a (XXI) általános képletű etil-(5-alkil-pirrol)-3-karboxiláttá alakítjuk és ezt a (XXII) általános képletű céltermékké hidrolizáljuk; vagy

F) a (XXIII) képletű metil-pirrol-2-karboxilátot egy (III) általános képletű acil-kloriddal, amelyben R^4 jelentése azonos a fentebb már megadottal, Lewis-sav jelenlétében Friedel-Crafts-reakció révén (XXIV) általános képletű metil-(4-acil-pirrol)-2-karboxiláttá alakítjuk, majd ennek a keto-csoportját például diboránnal, vagy katalitikusan, vagy a B) eljárásváltozatnál már ismertetett módon redukáljuk és a kapott (XXV) általános képletű vegyületet (XXVI) általános képletű céltermékké hidrolizáljuk, avagy a fenti módon kapott (XXIV) általános képletű vegyületből leszámaztatott acetátnak a katalitikus hidrogénezése révén egy alkoholon keresztül előállítjuk a (XXV) általános képletű vegyületet és ezt szokásos módon egy (XXVI) általános képletű céltermékké hidrolizáljuk; vagy

G) a (XXVII) képletű metil-(4-formil-pirrol)-2-karboxilátot és a (XXVIII) általános képletű alkil-trifenilfoszfónium-bromidot, amelyben R^3 jelentése azonos a fentebb már megadottal, Wittig-reakció szerint reagáltatjuk, amikor is (XXIX) általános képletű metil-(cisz és/vagy transz-4-alkenil-pirrol)-2-karboxilátot kapunk, amelyet (XXX) általános képletű céltermékké hidrolizálunk; vagy

H) egy (XXXI) általános képletű pirrol-karbonsavat, amelyben R^1 jelentése a fenti,

a) egy (XXXII) R^2X általános képletű alkil-halogeniddel inert oldószerben bázikus anyag jelenlétében reagáltatva a (XXXIII) általános képletű céltermékké alakítjuk, amely képletben R^1 és R^2 jelentése a tárgyi körben már ismertetett, feltéve, hogy R^2 nem fenilcsoport; vagy

b) dehidráló kondenzációval, előnyösen etil-klór-

karbonátot és egy szerves bázist, mint például trietanol-amint használva, vegyes savanhidridde alakítjuk és ezt egy megfelelő alkohollal vagy fenollal reagáltatva a (XXXIII) általános képletű céltermékké alakítjuk, amely képletben R^1 és R^2 jelentése a tárgyi körben már megadott; vagy

c) egy megfelelő R^2OH általános képletű alkohollal vagy fenollal, amely képletekben R^1 és R^2 jelentése a tárgyi körben megadott, egy kondenzálást elősegítő anyag, így diciklohexil-karbodiimid jelenlétében reagáltatva a (XXXIII) általános képletű céltermékké alakítjuk; vagy

I) egy (XXXI) általános képletű pirrol-karbonsavat vagy a (XXXIII) általános képletű pirrol-karbonsavészter egy R^3X általános képletű alkil-halogeniddel, amely képletekben R^1 , R^2 és R^3 jelentése azonos a tárgyi körben megadottakkal, reagáltatjuk bázikus anyag jelenlétében és a kapott (XXXV) általános képletű pirrol-karbonsav-észter-származékot adott esetben ismert módon (XXXVI) általános képletű céltermékké hidrolizáljuk,

valamint adott esetben a savcsoportokat tartalmazó céltermékeket azok szervesetlen sóivá, így nátrium-, kálium-, magnézium- és ammónium-sóivá, illetve szerves sóivá, így trietil-ammónium-, ciklohexil-ammónium- vagy lizin-sóivá, továbbá az R^2 csoportjukban aminos-csoportot tartalmazó céltermékeket szervesetlen savakkal, így sósavval, brómsavval vagy kénsavval, illetve szerves savakkal, így maleinsavval, borostyánkőssavval vagy citromsavval alkotott sóivá alakítjuk. (Elsőbbsége: 1989. 05. 31.)

2. Az 1. igénypont szerinti A)–F) eljárás, az

R^1 helyén 5–22 szénatomos alkil-, vagy 10–20 szénatomos alkenil-csoportokat;

R^2 helyén hidrogénatomot, fenil-csoportot, vagy adott esetben halogénatommal, 1 vagy 2 hidrox-, amino-, di(1–4 szénatomos)alkil-amino-, 1–4 szénatomos alkil-tio-, 1–4 szénatomos alkil-karbonil-csoporttal helyettesített 1–6 szénatomos alkil-csoportokat;

R^3 helyén hidrogénatomot

tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat használunk. (Elsőbbsége: 1988. 06. 23.)

3. Az 1. igénypont szerinti I) eljárás, az

R^1 helyén hidrogénatomot;

R^2 helyén hidrogénatomot, vagy 1–6 szénatomos alkil-csoportot;

R^3 helyén 5–20 szénatomos alkil-, vagy 12–16 szénatomos alkenil-csoportokat

tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat használunk. (Elsőbbsége: 1988. 12. 22.)

4. Az 1. igénypont szerinti A)–H) eljárások bármelyike szerinti eljárás, az

R^1 helyén 5–22 szénatomos alkil-, vagy 10–20 szénatomos alkenil-csoportokat;

R^2 helyén hidrogénatomot, fenil-csoportot, vagy adott esetben halogénatommal, 1 vagy 2 hidrox-, amino-,

1-4 szénatomos alkil-amino-, di(1-4 szénatomos)alkil-amino-, 1-4 szénatomos alkil-tio-csoporttal helyettesített 1-6 szénatomos alkil-csoportokat;

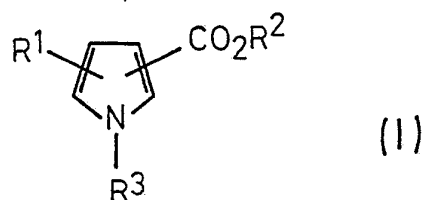
R³ helyén hidrogénatomot

tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat használunk. (Elsőbbsége: 1989. 04. 07.)

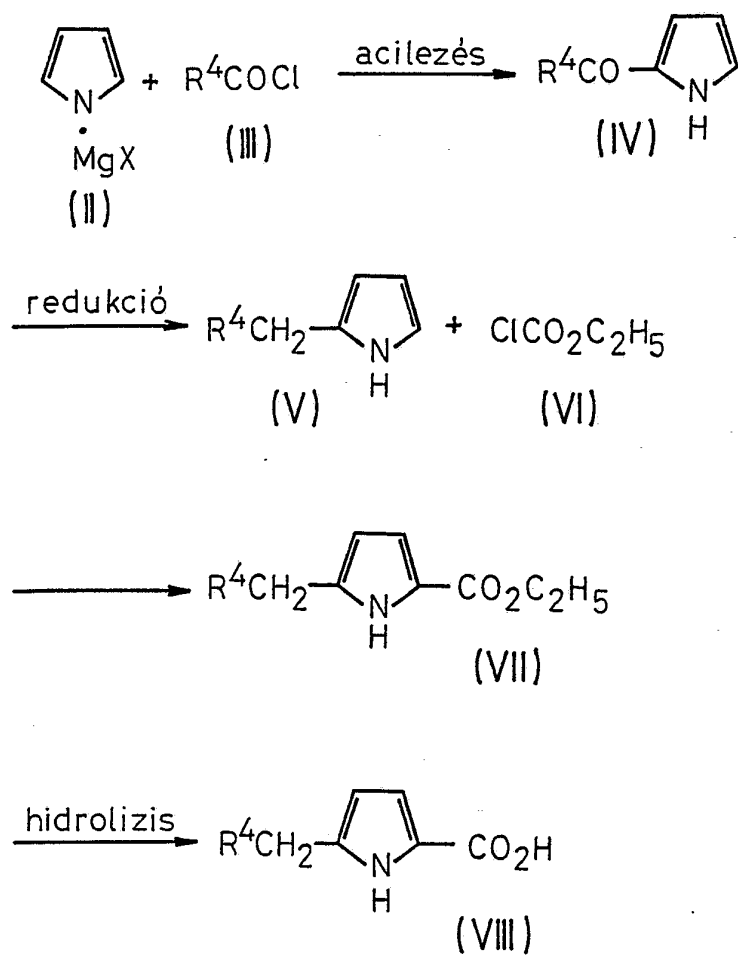
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a pirrolgyűrűben a -CO₂R² csoportot a 3-as helyzetben, mimellett az R¹ csoportot az 5-ös helyzetben, illetve a -CO₂R² csoportot a 2-es helyzetben, mimellett az R¹ csoportot a 4-es vagy 5-ös helyzetben tartalmazó (I) általános képletű

vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat használunk. (Elsőbbség: 1989. 05. 31.)

5 6. Eljárás a hyperlipémia és/vagy az arterioszklerózis kezelésére hatékony gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű pirrol-karbonsavszármazékoknak és/vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sóinak, amelyeknél az R¹, R² és R³ jelentése az 1. igénypont tárgyi körében már megadott, legalább egyikét gyógyászatilag hatásos mennyiségben, a gyógyszergyártásban szokásos vivő- és/vagy más segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1989. 06. 22.)

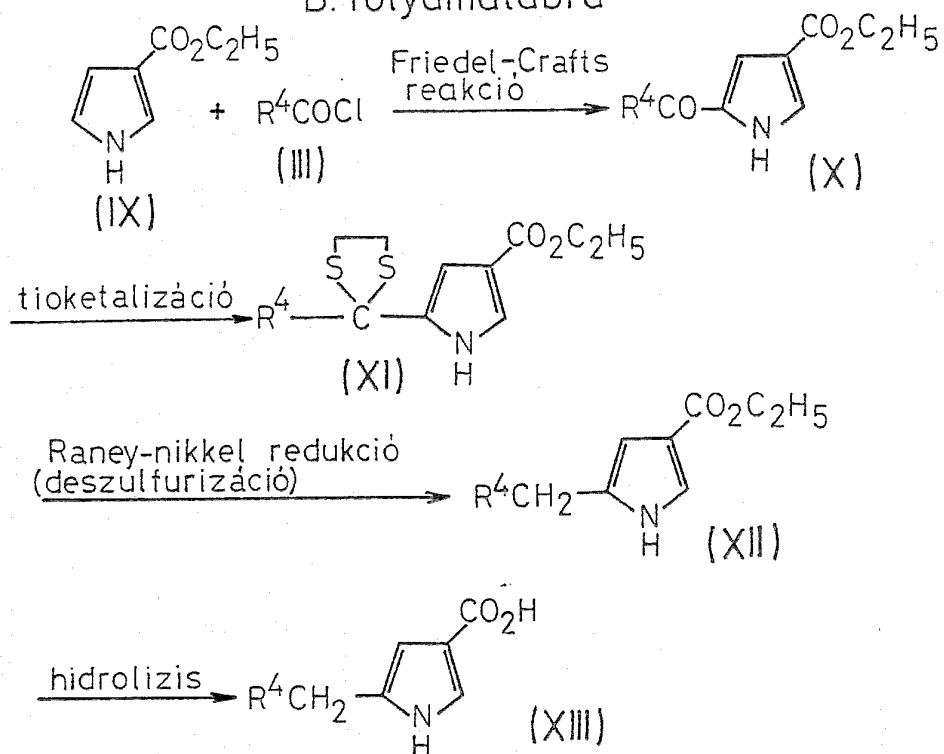


A. folyamatabra

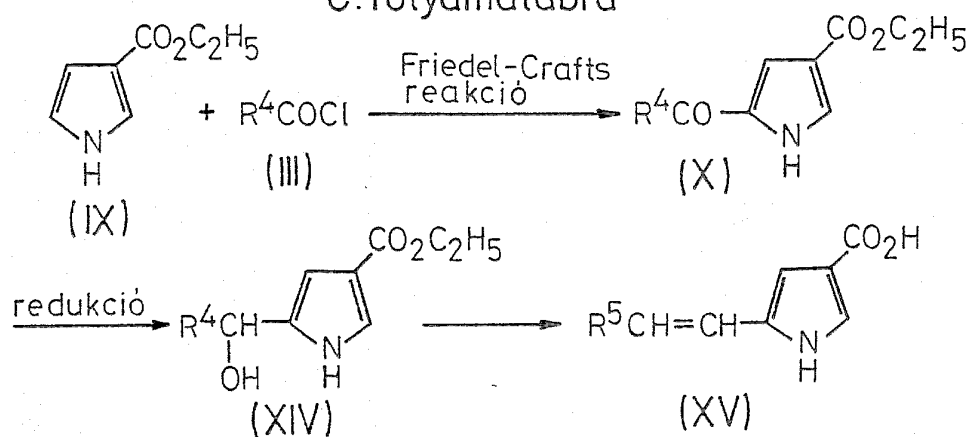


1. ábra

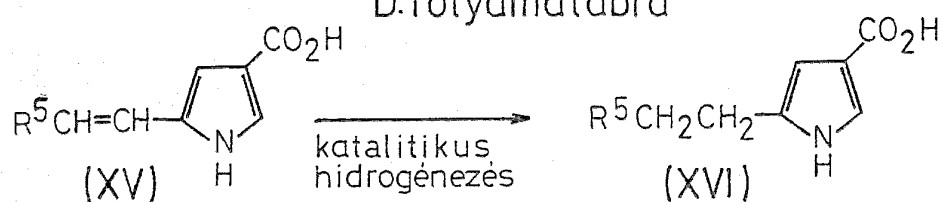
B. folyamatabra



C. folyamatabra

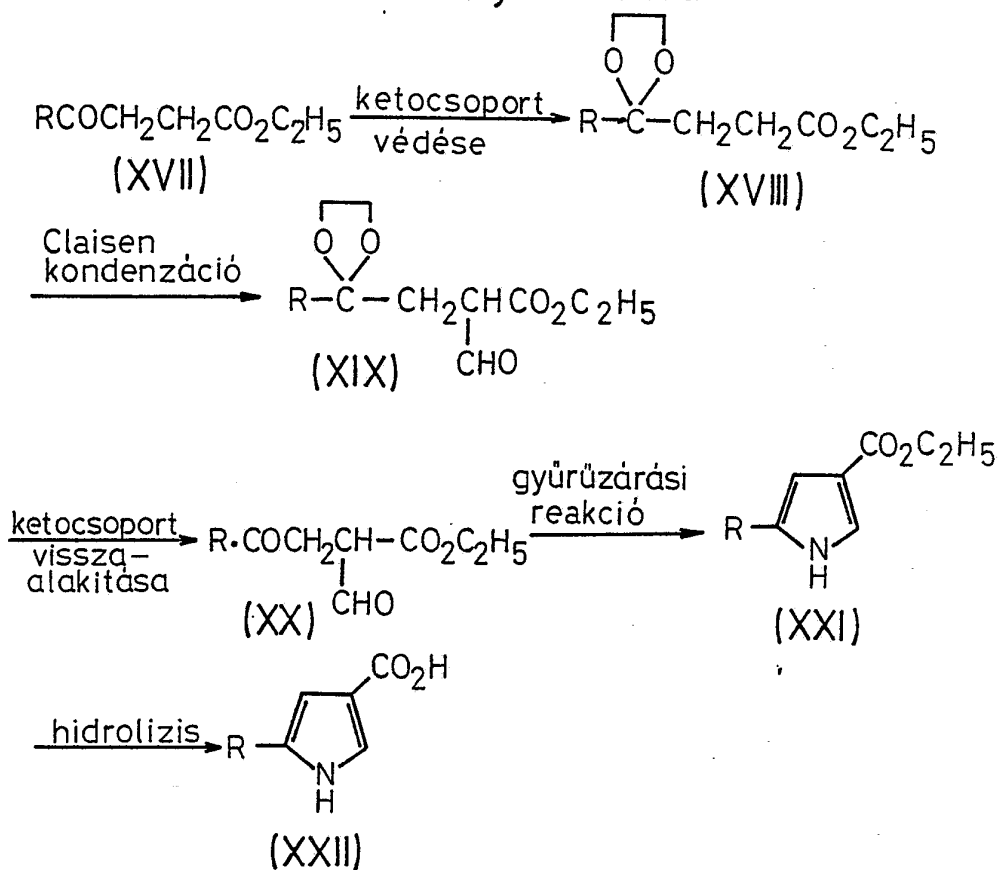


D. folyamatabra

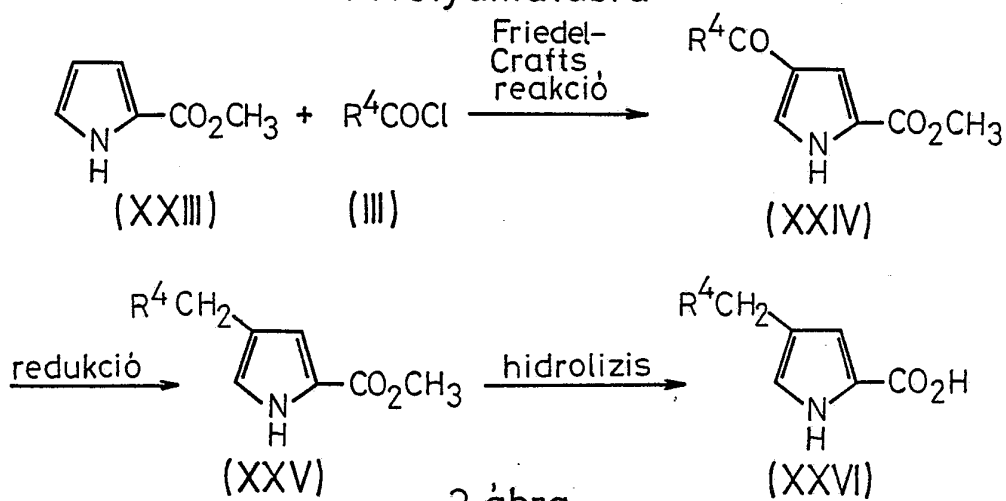


2. ábra

E. folyamatábra

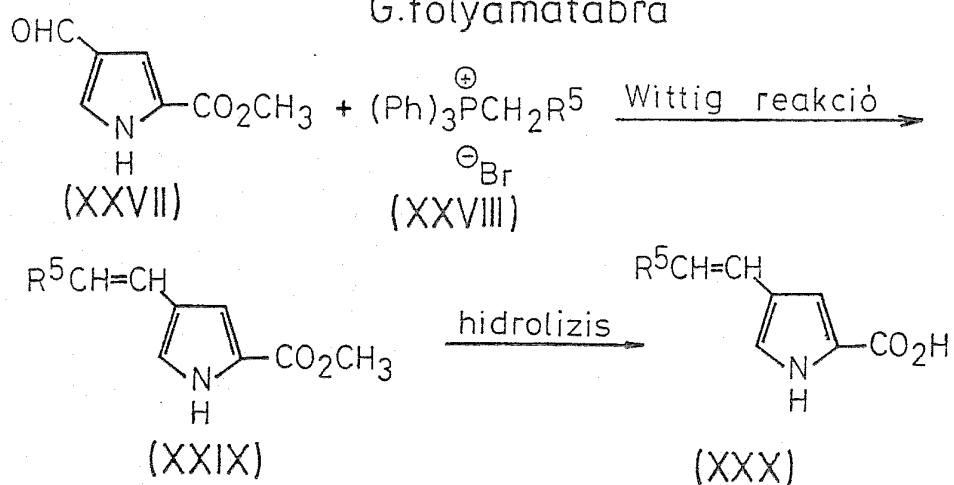


F. folyamatábra

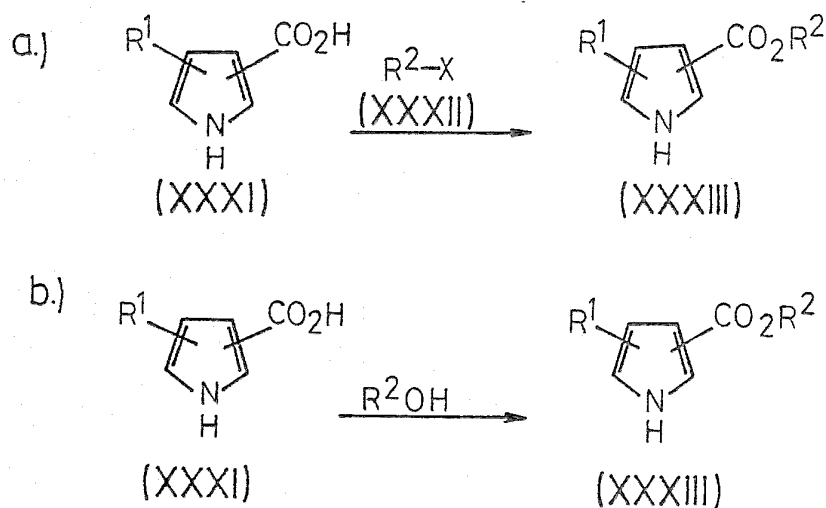


3. ábra

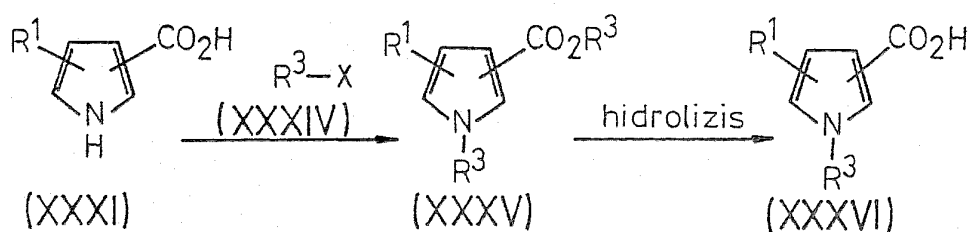
G.folyamatábra



H.folyamatábra



I.folyamatábra



4.ábra