

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

114 404

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 13.10.78 (P. 210272)

Pierwszeństwo: 14.10.77 dla zastrz. 1 Wielka
Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 04.06.79

Opis patentowy opublikowano: 30.04.1982

Int. Cl.² C07D 207/34

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Albert Rolland S.A., Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nowych pochodnych pirolu.

Wynalazek polega na zastosowaniu w syntezie jako produktów pośrednich pochodnych kwasu pirolokarboksylowego o wzorze 1, które są również związkami nowymi. We wzorze 1 Ar oznacza pierścieniowy układ aromatyczny obrany spośród rodników fenylowych, podstawionych co najmniej jednym rodnikiem alkilowym o 1 do 6 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1 do 6 atomach węgla lub chlorowcem, oraz spośród rodników nafitylowych ewentualnie podstawionych rodnikami alkilowymi o 1 do 6 atomach węgla, grupami alkoksylowymi o 1 do 6 atomach węgla, lub chlorowcem oraz spośród rodników heterocyklicznych takich, jak rodnik tienyloowy lub furylowy a R¹ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, mający od 1 do 4 atomów węgla, przy czym grupa COOR¹ znajduje się w pozycji 2 lub 3 a grupa o wzorze 3 w pozycji 4 lub 5 pierścienia pirolowego jak również soli kwasów o wzorze 1 z zasadami fizjologicznie dopuszczalnymi.

Związki o wzorze 1 można otrzymać poprzez acylowania kwasu pirolokarboksylowego lub jednego z jego estrów o wzorze 4, w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie reaktywną pochodną kwasu o wzorze Ar COCH, w którym Ar ma wyżej podane znaczenie, zwłaszcza chlorkiem lub bezwodnikiem w obecności kwasu Lewisa. W szczególności można chlorek kwasowy Ar COCl

2

poddać reakcji z estrem kwasu pirolokarboksylowego w zwykłych warunkach reakcji Friedel-Craftsa, przy czym jeśli potrzeba, to po tej reakcji przeprowadza się hydrolizę otrzymanego estru: za pomocą zasady i uwolnienia kwasu z jego soli.

W reakcji Friedel-Craftsa otrzymuje się przeważnie mieszaniny dwóch izomerów odpowiadających acylowaniu pierścienia pirolowego w pozycji 4 lub 5, przy czym skład tych mieszanin jest funkcją warunków reakcji i obecnych reagentów. Izomery te rozdziela się za pomocą chromatografii kolumnowej na kolumnie absorbcyjnej lub poprzez przekrystalizowanie.

Związki o wzorze 1 stosuje się do syntezy związków o wzorze 2, w którym R jest rodnikiem alkilowym o 1 lub 6 atomach węgla lub rodnikiem benzylowym a R¹ oraz Ar mają znaczenia podane dla wzoru 1.

Związki te mają terapeutyczne działanie, powodujące wydalanie moczu z organizmu.

Aby wytworzyć związek o wzorze 2 sposobem według wynalazku związki o wzorze 1 poddaje się reakcji z pochodną chlorowcowaną o wzorze RX, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 1 do 6 atomach węgla albo rodnik benzylowy a X oznacza atom chlorowca, w obecności czynnika wiążącego kwas HX.

Reakcję prowadzi się korzystnie w polarnym rozpuszczalniku aprotycznym jak na przykład w

3

dwumetyloformamidzie, lub sulfotlenku dwumetylowym, oraz w obecności wodorotlenku metalu alkalicznego a następnie jeśli potrzeba przeprowadza się hydrolizę estru.

Poniższe przykłady I—VI objaśniają otrzymywanie związków o wzorze 1 zaś przykłady VII i VIII przedstawiają zastosowanie związków o wzorze 1 do syntezy związków o wzorze 2.

Przykład I. Kwas 5-/1-naftoilo/-pirolo-2-karboksylowy.

W 700 ml 1,2-dwuchloroetanu rozpuszcza się 10 g pirolo-2-karboksyłanu metylu i 15,2 g chlorku kwasu naftalenokarboksyłowego-1 a następnie do środowiska reakcji utrzymywanego w temperaturze 0°C wprowadza się 12 g chlorku glinu. Po kilku godzinach utrzymywania w temperaturze pokojowej mieszaninę wlewa się do drobno pofałdowanego lodu i dekantuje fazę organiczną, przemywa wodnym roztworem wodorotlenku sodu i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostały olej jest mieszaniną 4-/1-naftoilo/-pirolo-2-karboksyłanu metylu i 5-/1-naftoilo/-pirolo-2-karboksyłanu metylu. Powyższe 2 estry rozdziela się za pomocą chromatografii kolumnowej na kolumnie z krzemionką stosując jako eluent 1,2-dwuchloroetan. Otrzymuje się w ten sposób 3,3 g 5-/1-naftoilo/-pirolo-2-karboksyłanu metylu o temperaturze topnienia 140°C oraz 9 g izomeru pozycyjnego, który nie krystalizuje.

Roztwór 4,3 g 5-/1-naftoilo/-pirolo-2-karboksyłanu metylu i 1,5 g wodorotlenku potasu w 60 ml 50%-owego, wodnego roztworu metanolu utrzymuje się w ciągu 5 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną a następnie rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Potem wprowadza się 100 ml wody i zakwasza roztwór dodaniem wodnego roztworu stężonego kwasu solnego. Kwas będący produktem końcowym ekstrahuje się eterem etylowym.

Po przekrystalizowaniu z eteru izopropylowego otrzymuje się 2,8 g kwasu 5-/1-naftoilo/-pirolo-2-karboksyłowego który topi się w temperaturze 188°C.

Przykład II. Kwas 4-/1-naftoilo/-pirolo-2-karboksylowy.

Roztwór 9 g 4-/1-naftoilo/-pirolo-2-karboksyłanu metylu, otrzymanego tak jak w przykładzie I oraz 4 g wodorotlenku potasu w 200 ml wodnego roztworu etanolu utrzymuje się we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Następnie usuwa się rozpuszczalnik a potem wlewa do środowiska reakcji 200 ml wody i roztwór zakwasza dodaniem 10%-owego, wodnego roztworu kwasu solnego, w wyniku czego wytrąca się kwas. Po przekrystalizowaniu z acetonu otrzymuje się 5 g czystego kwasu o temperaturze topnienia 180°C.

Przykład III. Kwas 4-/3-chlorobenzoilo/-pirolo-2-karboksylowy.

W temperaturze 5°C do mieszaniny 14 g chlorku kwasu 3--chlorobenzoowego i 23,4 g chlorku glinu w 300 ml 1,2-dwuchloroetanu wprowadza się powoli 10 g pirolo-2-karboksyłanu metylu. Po jednogodzinnym mieszanii w temperaturze pokojowej środowisko reakcji wlewa się do lodu i dekantuje fazę organiczną. Roztwór w dwuchloro-

4

etanie przemywa się zasadowym roztworem wodnym osusza i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałą substancję stałą przekrystalizowuje się z benzenu otrzymując 14,5 g 4-/3-chlorobenzoilo/-pirolo-2-karboksyłanu metylu o temperaturze topnienia 130°C. Hydrolizę 4,5 g powyżej otrzymanego estru przeprowadza się w 100 ml wodnego roztworu etanolu za pomocą 1 g wodorotlenku potasu. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu i wody (1:1) otrzymuje się 3 g kwasu o temperaturze topnienia 219°C.

Przykład IV. Kwas 4-/4-chlorobenzoilo/-pirolo-2-karboksylowy.

Do mieszaniny 7,8 g chlorku 4-chlorobenzoilu i 12 g chlorku glinu w 100 ml 1,2-dwuchloroetanu dodaje się 5 g kwasu pirolo-2-karboksyłowego tworzącego zawiesinę w 100 ml 1,2-dwuchloroetanu. Po 3 godzinach utrzymywania w temperaturze pokojowej mieszaninę wlewa się do mieszaniny lodu i kwasu solnego a następnie wyodrębnia się osad. Po przekrystalizowaniu z acetonu otrzymuje się 5 g kwasu o temperaturze topnienia 260°C.

Przykład V. 4-/2,3-dwumetylobenzoilo/-pirolo-2-karboksylowy.

Związek ten otrzymuje się jak w przykładzie I. Po krystalizacji z alkoholu metylowego ma on temperaturę topnienia 158°C.

Kwas 4-/2,3-dwumetylobenzoilo/-pirolo-2-karboksylowy.

Związek ten otrzymuje się przez hydrolizę estru metylowego tak jak to opisano w przykładzie I. Temperatura topnienia wynosi 210°C.

Przykład VI. Kwas 4-/2-tienoilo/-pirolo-2-karboksylowy.

Związek ten otrzymuje się tak jak w przykładzie I. Po przekrystalizowaniu z butanonu-2 ma on temperaturę topnienia 234°C.

Przykład VII. Otrzymywanie kwasu 1-metylo-4-/3-chlorobenzoilo/-pirolo-2-karboksyłowego.

Do roztworu 13 g 4-/3-chlorobenzoilo/-pirolo-2-karboksyłanu metylu i 11,2 g wodorotlenku potasu w 100 ml sulfotlenku dwumetylowego dodaje się 15 g jodku metylu i miesza w ciągu godziny a następnie roztwór wlewa do 3 objętości wody. Produkt końcowy ekstrahuje się chloroformem. Po przekrystalizowaniu z metanolu wyodrębnia się 11 g 1-metylo-4-/3-chlorobenzoilo/-pirolo-2-karboksyłanu metylu.

5 g tegoż estru hydrolizuje się za pomocą 2 g wodorotlenku potasu w 60 ml 50%-owego wodnego roztworu etanolu ogrzewając we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną. Po usunięciu rozpuszczalnika i zakwaszeniu w środowisku wodnym otrzymuje się 4,7 g kwasu o temperaturze topnienia 216°C.

Przykład VIII. Otrzymywanie kwasu 1-benzylo-4-/3-chlorobenzoilo/-pirolo-2-karboksyłowego.

Do roztworu 3 g 4-/3-chlorobenzoilo/-pirolo-2-karboksyłanu metylu i 2,4 g wodorotlenku potasu w 25 ml sulfotlenku dwumetylowego wprowadza się 2,8 g chlorku benzylu. Po godzinie utrzymywania w temperaturze pokojowej roztwór wlewa się do 500 ml wody z lodem, zakwasza dodaniem kwasu solnego a następnie ekstrahuje się chloroformem kwas będący produktem końcowym.

