



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 20. V. 1964 (P 104 600)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 25. X. 1968

Kl. 12 p, 2

MKP C 07 d 27/26

UKD

Właściciel patentu: Rhone-Poulenc S. A., Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 5-nitropirolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 5-nitropirolu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomów węgla, ewentualnie podstawiony grupą hydroksylową, alkoksylową, aralkoksylową, alkanyloksylową, karbamoilową, jednoalkilokarbamoilową lub dwualkilokarbamoilową, lub rodnik aralkilowy, jak też wytwarzania ich soli addycyjnych z kwasami.

Sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1 wytwarza się przez hydrolizę nitrylu o ogólnym wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, działaniem nadtlenu wodoru. Reakcję prowadzi się w środowisku obojętnym lub alkalicznym, korzystnie przy lekkim ogrzewaniu.

Związki o ogólnym wzorze 1, posiadające właściwości zasadowe mogą być przeprowadzane w znany sposób w sole addycyjne za pomocą kwasów, w odpowiednim rozpuszczalniku. Utworzoną sól wytrąca się ewentualnie po zagęszczeniu roztworu i oddziela się przez odsączanie lub dekantowanie.

Jako przykłady soli addycyjnych można wymienić zwłaszcza sole z kwasami nieorganicznymi jak na przykład chlorowodorki, azotany, fosforany lub siarczany, lub z kwasami organicznymi jak na przykład octany, propioniany, maleiniany, fumarany, bursztyniany, benzoesy, pikryniany, salicylany, metanosulfoniany, p-toluenosulfoniany, lub z pochodnymi podstawienia tych kwasów.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 i ewentualnie

2

ich sole wykazują cenne właściwości chemoterapeutyczne. Stosowane są zwłaszcza jako środki przeciwbakteryjne i przeciwwirusowe oraz do zwalczania infekcji wywołanych przez pierwotniaki, taki jak pewne rodzaje ameb (na przykład *Eutamoëlea Histolica*), rzęśistki (na przykład *Trichomonas vaginalis*), albo wiciowce. Ponadto wykazują one działanie znieczulające.

Wynalazek wyjaśniony jest w poniższym przykładzie.

Przykład. Do roztworu 7,0 g 1-(2-hydroksy)-etylo-2-cyjano-5-nitropirolu w 200 cm³ 95% etanolu i 15 cm³ 30% nadtlenu wodoru dodaje się 1,8 cm³ wodnego roztworu 6,0-n wodorotlenku sodowego i ogrzewa przez 3 godziny do temperatury 50°C.

Po ochłodzeniu zobojętnia się roztworem 4,0 n-kwasu solnego i zagęszcza pod ciśnieniem około 30 mm Hg do mniejszej objętości.

Pozostałą papkę krystaliczną odsącza się, przemycza wodą i suszy w eksykatorze do stałego ciężaru pod ciśnieniem 50 mm Hg. Otrzymuje się 5,5 g 1-(2-hydroksy)-etylo-2-karbamoilo-5-nitropirolu, który po przekrystalizowaniu z octanu etylowego ma postać żółtobiałego krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 175—176°C.

Stosowany jako produkt wyjściowy 1-(2-hydroksy)-etylo-2-cyjano-5-nitropirol otrzymuje się w następujący sposób: Sporządza się roztwór z 20,8 g 2-cyjano-5-nitropirolu i 11,4 g metanolu sodowego

w 250 cm³ bezwodnego etanolu, po czym dodaje się 400 cm³ dwumetyloformamidu i usuwa etanol przez destylację pod ciśnieniem około 50 mm Hg, ogrzewając do 70—75°C w masie, następnie dodaje się 36 g jednochlorohydryny glikolu i ogrzewa przez 4 godziny pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu odpędza się rozpuszczalnik najpierw pod ciśnieniem 50 mm Hg, a następnie pod ciśnieniem 0,4 mm Hg.

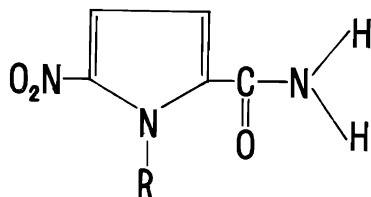
Pozostałość rozpuszcza się w 400 cm³ wody i 900 cm³ chloroformu, oddziela się fazę organiczną i kolejno przemywa wodą, 5%-wym roztworem węglanu sodowego i ponownie wodą. Roztwór chloroformowy suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje do sucha, pod ciśnieniem około 50 mm Hg.

Krystaliczną pozostałość zadaje się 15 cm³ chloroformu, odsącza się kryształ, przemywa kilkoma cm³ tego samego rozpuszczalnika i suszy do stałego ciężaru w eksykatorze pod ciśnieniem około 50 mm Hg. Otrzymuje się 14,05 g 1-(2-hydroksy)-etylo-2-

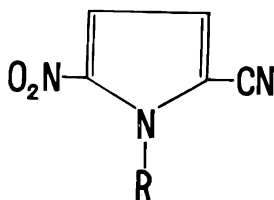
-cyjano-5 nitropirolu, który po wykrystalizowaniu z mieszaniny benzenu z cykloheksanem (1:1) ma postać krystalicznego biało-kremowego proszku o temperaturze topnienia 114—115°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 5-nitropirolu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomów węgla, ewentualnie podstawiony grupą hydroksylową, alkoksylową, aralkoksylową, alkaniloksylową, karbamoilową, jednoalkilkarbamoilową lub dwualkilkarbamoilową, lub rodnik aralkilowy, **znamienny tym**, że nitryl o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie hydrolizuje się działaniem nadtlenu wodoru w środowisku obojętnym lub alkalicznym, **po** czym otrzymany związek o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w sól.



Wzór 1



Wzór 2