

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

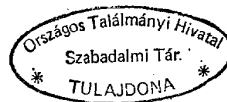
B

A bejelentés napja: (22) 82. 06. 22.
13112

(21) 2013/82

A közzététel napja: (41) (42) 1984. 02. 28.

Megjelent: (45) 1987. 11. 27.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,
C 07 D 207/323

Feltaláló(k): (72)

GAJNÉ CSONGOR Éva, 26%, dr. HARSÁNYI Kálmán, 26%,
dr. DOMÁNY György, 15%, MAJOR Ottóné, 10%, MOLNÁR Ká-
roly, 10%, okl. vegyészmérnökök, Budapest. KRUZICS Istvánné, okl.
vegész, 5%, SZÖLLŐSY Márta, okl. vegész, 8%, Budapest

Szabadalmaz: (73)

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest

(54) ELJÁRÁS 1-ALKIL- VAGY 1,4-DIALKIL-1H-PIRROL-2-ECETSAVÉSZTEREK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

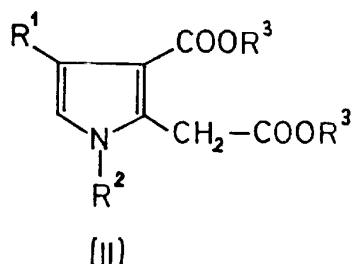
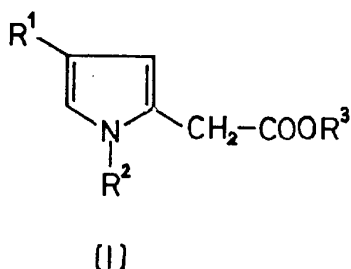
(57) KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás az (I) általános képletű 1-alkil- vagy 1,4-dialkil-1H-pirrol-2-ecetsav-alkilészterek – e képletben

R^1 hidrogénatomot vagy 1–4 szénatomos alkilcsoportot,

R^2 és R^3 egymástól függetlenül 1–4 szénatomos alkilcsoportot képvisel –

előállítására, amelynek során a kívánt terméknek megfelelő R^1 és R^2 szubsztituenseket tartalmazó (II) általános képletű 1-alkil- illetve 1,4-dialkil-3-alkoxikarbonil-1H-pirrol-2-ecetsavésztert – ahol R^3 jelentése a fentivel egyező – tömény ásványi savban vagy pedig alifás vagy aromás szulfonsavban melegítjük. Így egyetlen lépésben, szelektíven melléktermékek képződése nélkül hasítható le a 3-helyzetű alkoxikarbonil-csoport.



A találmány tárgya új eljárás az (I) általános képletű 1-alkil- vagy 1,4 dialkil-1H-pirrol-2-ecetsavészterek – e képletben

R^1 hidrogénatomot vagy 1–4 szénatomos alkilcsoportot,

R^2 és R^3 egymástól függetlenül 1–4 szénatomos alkilcsoportot képvisel –

előállítására a megfelelő (II) általános képletű 1-alkil- illetve 1,4-dialkil-3-alkoxikarbonil-1H-pirrol-2-ecetsavészterek szelektív dezalkoxi karboxilezése útján.

A gyógyászatban az utóbbi évek során jó eredménnyel kerültek alkalmazásra az 1-alkil- és 1,4-dialkil-1H-pirrol-2-ecetsav 5-aroilezett származékai, mint a gyulladásgátló és reumaellenes hatású 1-metil-5-(4-metil-benzol)-1H-pirrol-2-ecetsav (tolmetin) és különösen az 1,4-dimetil-5-(4-klór-benzol)-1H-pirrol-2-ecetsav-nátriumsó (zomepirac), mint nem kábító hatású analgetikumok.

E vegyületek szintézisének fontos közbelső termékei az (I) általános képletű 1-alkil- vagy 1,4-dialkil-1H-pirrol-2-ecetsavészterek amelyeket az eddig ismert szintézis-utak [J. Med. Chem. 1973, 172–174; 3 865 840 sz. amerikai egyesült államokbeli és 26 28475 sz. német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírás] szerint az (A) reakció-vázlaton szemléltetett módon, a megfelelő R^1 —CO—CH₂Cl általános képletű α -klór-karbonilvegyület, R^2 —NH₂ általános képletű alkil-amin és acetondikarbonsav-diészter gyűrűzáró kondenzációjával kapott (II) általános képletű diészter 3-helyzetű alkoxikarbonil-csoportjának eltávolítása útján állítanak elő. Ezt az utóbbi műveletet azonban eddig csak igen nehézkes és bonyolult módon, a (B) reakció-vázlaton szemléltetett többlépéses eljárással tudták megvalósítani (e reakció-vázlatokban R^1 , R^2 és R^3 jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel): a (II) általános képletű diésztert először lúgos közegben teljesen elszappanosították és a kapott sóból sávvval felszabadították a dikarbonsavat, ezt a megfelelő alkohollal (R^3 —OH) parciálisan észterezték és az így kapott félészter 200 °C körüli dekarboxilezése útján jutottak a kívánt (I) általános képletű vegyülethez (összesített kitermelés mintegy 50%).

E többlépéses művelet bonyolult volta mellett további hátrányt képezett a parciális észterezés viszonylag gyenge (R^3 =C₂H₅ esetén 70% körüli) hozama is. Ez utóbbi hátrányt a 879 539 sz. belga szabadalmi leírás szerint kationcserélő gyantának észterező katalizátorként való alkalmazásával csökkentették ugyan (összesített kitermelés mintegy 64%), de az általános képletű vegyületek egyszerűbb módon, a (II) általános képletű diészterből közvetlenül történő előállítását eddig nem tudták megvalósítani.

Ezt a feladatot oldja meg a jelen találmány, amely azon a megfelelő felismerésen alapul, hogy a (II) általános képletű diészterek tömény savakban, különösen foszforsavban történő melegítéssel szelektíven, a molekula egyéb részeinek károsodása és egyéb nem kívánatos mellékreakciók nélkül, közvetlenül dezalkoxikarbonilezhetők a kívánt (I) általános képletű 1-alkil- illetve 1,4-dialkil-1H-

pirrol-2-ecetsavészterekké. Ilyen eljárást az eddigi irodalom nem ismertetett.

Ismeretes volt ugyan a pirrolvegyületek kémiájában, hogy a gyűrűhöz közvetlenül kapcsolódó alkoxikarbonil-csoportok kénsavban, 85%-os foszforsavban (II Farmaco, 1972, 621–626), illetve polifoszforsavban [J. Org. Chem. 1970, 3122–3126] történő melegítéssel eltávolíthatók, a (II) általános képletnek megfelelő típusú diészterek esetében azonban e módszer alkalmazása egyáltalán nem látszott célszerűnek. A J. Org. Chem. idézett közleménye szerint ugyanis, ha a pirrol-karbonsavészter oldalláncban is tartalmaz alkoxikarbonil-csoportot, akkor polifoszforsavban végbemegy ugyan a dezalkoxikarbonileződés, de a gyűrűhöz kapcsolódó észtercsoport eltávolítása együtt jár a gyűrűnek a szabadabbá váló helyzetben bekövetkező acilezésével, amely intramolekuláris gyűrűzáródásra vagy intermolekuláris polimerizációra vezethet. Egyáltalán nem volt azonban várható, hogy a (II) általános képletnek megfelelő típusú, az oldalláncban további észterezett karboxilcsoportot tartalmazó dikarbonsavészterek esetében az oldalláncban levő észterezett karboxilcsoport változatlan marad a gyűrűhöz kapcsolódó észterezett karboxilcsoport eltávolítását eredményező reakciókörülmények között.

A találmány tehát olyan új eljárás a fenti meghatározásnak megfelelő (I) általános képletű 1-alkil- vagy 1,4-dialkil-1H-pirrol-2-ecetsavészterek előállítására [a megfelelő (II) általános képletű 1-alkil- illetve 1,4-dialkil-3-alkoxikarbonil-1H-pirrol-2-ecetsavészterek szelektív dekarboxilezése útján], amelynek során a kívánt végterméknek megfelelő R^1 és R^2 szubsztituenseket tartalmazó (II) általános képletű 1-alkil- illetve 1,4-dialkil-3-alkoxikarbonil-1H-pirrol-2-ecetsavésztert – ahol R^3 jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel – tömény ásványi savban, előnyösen kénsavban vagy foszforsavban, vagy pedig alifás vagy aromás szulfonsavban, célszerűen metánszulfonsavban vagy p-toluolszulfonsavban melegítjük.

Különösen előnyösen folytatható le a (II) általános képletű kiindulási vegyület szelektív dezalkoxikarboxilezése 5–10% szabad foszforpentoxidot is tartalmazó 100%-os foszforsavban. Szerves oldószert vagy más hígítószert az eljárás során nem alkalmazunk. A reakciót célszerűen 70 °C és 130 °C közötti, előnyösen 100–110 °C körüli hőmérsékleten folytatjuk le és 1 mól (II) általános képletű diészterre 6–12 mól, előnyösen 7–9 mól savat alkalmazunk. A reakcióidő 1 és 6 óra között lehet, a reakció befejeződését a gázfejlődés megszűnése, illetve a kiindulási vegyület elfogyása jelzi; az utóbbi vékonyrétegekromatográfiai vizsgálattal ellenőrizhető. A reakció befejeztével a reakcióelegyet célszerűen zúzott jégre vagy vízbe öntjük és a reakciótermékként kapott (I) általános képletű monoésztert vízzel nem elegyedő szerves oldószernel, célszerűen valamely aromás vagy klórozott alifás szénhidrogénnel történő extrakció útján különítjük el. Az így kapott (I) általános képletű 1-alkil- illetve 1,4-dialkil-1H-pirrol-2-ecetsavészter vákuumdesztilláció útján tisztítható; a találmány szerinti eljárással előállított és a fenti módon extrakcióval elkülönített nyers termék azonban olyan jó (gázkro-

matográfiásan 95–97%) tisztaságú, hogy további tisztítás nélkül, is kifogástalanul felhasználható a fentebb említett 5-aróilezett származékok szintézisére.

Az irodalomból eddig ismert eljárás három reakciólépésével szemben tehát a találmány szerinti eljárással a (II) általános képletű diészter egyetlen egy reakciólépésben közvetlenül a kívánt (I) általános képletű monoészterre alakítható át. Az ebből adódó lényegesen rövidebb reakcióidő, jobb készülék-kihasználás, kisebb munkaigény és jobb kitermelés mellett a találmány szerinti eljárás az ismert eljárással szemben még az alábbi további előnyöket is nyújtja:

– az ismert eljárásban közbenső terméként keletkező (VI) általános képletű dikarbonsav kristályszerkezeténél fogva nehezen szűrhető és szárítható termék; a szűrőnedves termék szárazanyag-tartalmának mintegy háromszorosát kitevő mennyiségű vizet tartalmaz;

– a (VII) általános képletű dikarbonsav-félészter magas hőmérsékleten (kb. 200 °C-on) történő dekarboxilezése különleges készüléket igényel, emellett a reakció a hirtelen bekövetkező felhabzás miatt nagy mértékben körülményes elővigyázatossági rendszabályokat igényel;

– az α -helyzetben szubsztituálatlan pirrol-vegyületek ismert hő- és fényérzékenysége folytán a (VI) és (VII) általános képletű közbenső termékek könnyen bomlást szenvednek és ezért az ismert háromlépéses eljárással kapott (I) általános képletű termék a szintézis során bekövetkezett kátrányosodás és erős színeződés miatt csak nagyvákuumban történő desztillálás után mutat a továbbfeldolgozás céljaira megfelelő tisztaságot; a találmány szerinti eljárás a kiindulási diészter közvetlen szelektív dezalkoxukarbinilezése folytán mentesül mindezekről a hátrányoktól és nehézségektől.

A találmány szerinti eljárás gyakorlati kiviteli módjait közelebből az alábbi példák szemléltetik.

1. példa

5 g (0,02 mól) 1,4-dimetil-3-etoxikarbonil-1H-pirrol-2-ecetsav-etilészterhez 25 g p-toluolszulfanovsavat adunk és az elegyet 1 óra hosszan keverjük 110 °C hőmérsékleten. Ezután szobahőmérsékletre hűtjük a reakcióelegyet és 80 ml diklór-metánnal eldörzsöljük; a kristályos alakban kivált p-toluolszulfanovsavat (kb. 20 g) szűrővel elkülönítjük, a szűrletet 40–40 ml 5%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kétszer, majd 40 ml vízzel egyszer mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, azután bepároljuk. A maradékként kapott 1,4-dimetil-1H-pirrol-2-ecetsav-etilésztert vákuum-desztillációval tisztítjuk; 0,2 mmHg nyomáson 76–80 °C-on átdestilláló főtermékként 2,17 g 1,4-dimetil-1H-pirrol-2-ecetsav-etilésztert (az elméleti hozam 60%-a) kapunk; $n_D^{25} = 1,486$.

2. példa

10 g (0,04 mól) 1,4-dimetil-3-etoxikarbonil-1H-pirrol-2-ecetsav-etilészterhez 32 ml 85%-os foszfor-

savat adunk és az elegyet 4 óra hosszat keverjük 90 °C hőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyet 60 g zúzott jégre öntjük és a vizes elegyet 70–70 ml diklór-metánnal háromszor extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük. 50 ml 5%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonátoldattal, majd kétszer 30 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk. Maradékként 4 g nyers terméket (55%) kapunk; az 1. példában leírt módon vákuum-desztillációval történő tisztítás után a kapott 1,4-dimetil-1H-pirrol-2-ecetsav-etilészter súlya 3,25 g (az elméleti hozam 45%-a).

3. példa

120 g (70 ml) 85%-os foszforsavban 55 g foszfor-pentoxidot oldunk, az oldatot 40 °C-ra hűtjük és keverés közben 50,6 g (0,2 mól) 1,4-dimetil-3-etoxikarbonil-1H-pirrol-2-ecetsav-etilésztert adagolunk hozzá, és a reakcióelegy hőmérsékletét fél óra alatt 100 °C-ra emeljük. A kapott oldatot 3 óra hosszat ezen a hőmérsékleten tartjuk (ezalatt a reakció kezdetén megindult gázfejlődés megszűnik), majd 30 °C-ra hűtjük és 300 ml 5–10 °C hőmérsékletű vízbe öntjük. A vizes elegyet 100–100 ml benzollal négyszer extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük 80–80 ml 5%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal kétszer, majd 40–40 ml vízzel ugyancsak kétszer mossuk és az így kapott benzoos oldatból az oldószert vízsugárvákuumban ledesztilláljuk. Maradékként 32,6 g 1,4-dimetil-1H-pirrol-2-ecetsav-etilésztert (az elméleti hozam 90%-a) kapunk, 0,2 mmHg nyomáson 76–80 °C-on forró, sárga, könnyen mozgó folyadék alakjában. Az így kapott nyers termék a spektrális és gázkromatográfiás vizsgálat szerint az irodalomban leírt módon előállított és tisztított autentikus, mintával egyező, tisztasága 95–97%.

4. példa

A 3. példában leírt módon dolgozunk, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként az ott említett 1,4-dimetil-3-etoxikarbonil-1H-pirrol-2-ecetsav-etilészter helyett 3-etoxikarbonil-1-metil-1H-pirrol-2-ecetsav-etilésztert (47,2 g-ot) alkalmazunk. Ily módon termékként 30 g 1-metil-1H-pirrol-2-ecetsav-etilésztert (az elméleti hozam 90%-a) kapunk; $p_{0,05 \text{ mmHg}}: 47\text{--}55^\circ\text{C}$.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű 1-alkil- vagy 1,4-dialkil-1H-pirrol-2-ecetsav-alkilészterek – ahol R^1 hidrogénatomot vagy 1–4 szénatomos alkilcsoportot, R^2 és R^3 egymástól függetlenül 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent – (II) általános képletű 1-alkil-, illetve 1,4-dialkil-3-alkoxikarbonil-1H-pirrol-2-ecetsav-alkilészterekből – ahol R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti – történő előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű 1-alkil-, illetve 1,4-dialkil-3-alkoxi-karbonil-1H-pirrol-2-

ecetsav-alkilésztert – ahol R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti – tömény ásványi savban vagy egy alifás vagy aromás szulfanovsavban melegítjük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, *azzal jellemezve*, hogy savként p-toluolszulfonsavat vagy 85–100%-os, adott esetben 5–10%

szabad foszfor-pentoxidot tartalmazó foszforsavat alkalmazunk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, *azzal jellemezve*, hogy a melegítést 70–130 °C, előnyösen 100–110 °C hőmérsékleten végezzük.

2 db ábra

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Szedte a Nyomdaipari Fényszedő Üzem (877673/09)

87—1775 Dabasi Nyomda, Budapest—Dabas
Felelős vezető: Bálint Csaba igazgató

