

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11)

191850

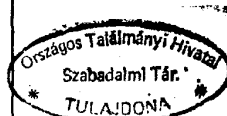
Bejelentés napja: (22) 1981.11.20. (21) (2033/83)

Elsőbbsége: (32) 1980.11.21. (31) (208 920)
(33) US:

Közzététel napja: (41) (42) 1984.01.28.

Megjelent: (45) 1988.09.16.

Nemzetközi
osztályozás:
(51) NSZÖ
C 07 D 487/04



Feltalálók: (72)
Thurber C. Timothy, Los Altos,
Tegg Derek, Cottage Grove,
US

Szabadalmas: (73)
Syntex Inc., Palo, Alto,
Kalifornia, US

(54) ELJÁRÁS 1,2-DIHDRO-3H-PIRROLO[1,2-a]PIRROL-1-KARBONSAVNITRILEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

1

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás a (VI) általános képletű 1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsavnitrilek - a képletben

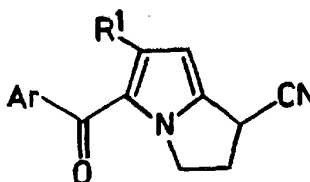
R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, és

Ar jelentése adott esetben halogénatommal vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal helyettesített fenilcsoport vagy 2-tienilcsoport -

előállítására.

A találmány szerinti eljárást úgy végzik, hogy egy (V) általános képletű vegyületet - R¹ a fentiekben megadott jelentésű - egy szervetlen sav-klorid és egy (IV) általános képletű vegyület - Ar jelentése a fentiekben megadottal azonos - elegyével reagáltatnak, adott esetben közömbös, aprotikus oldószer jelenlétében, majd az elegyhez egy bázis poláros oldószerrel készült oldatát adják.

A vegyületek intermedierekként alkalmazhatók a gyulladáscsökkentő hatású, megfelelő savak és észterek előállításánál.



191850

A találmány tárgya új eljárás a (VI) általános képletű 1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsavnitrilek 5-aroilezésére. Az aroilezett nitrilek a megfelelő savakká vagy ezek gyógyászati szempontból elfogadható, nem toxikus sóikká alakíthatók, melyek gyulladáscsökkentő hatóanyagokként alkalmazhatók.

A 4 087 539, 4 097 579 és 4 140 698 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások, továbbá a 4 232 038 és a 4 344 943 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentések módszert közölnek 1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav-észterek, illetve nitrilek 5-aroilezésére. E módszer értelmében először az 5-aroil-észtert, illetve -nitrilt állítják elő, majd az észter, illetve nitril ezt követő hidrolizálásával képzik a megfelelő szabad karbonsavakat. A fenti szabadalmi leírások módszere szerint az aroil-egységet a megfelelő dimetil-amid segítségével viszik a molekulába és a reakciót szervesetlen sav-halogenid és közömbös oldószer jelenlétében hajtják végre. Az így kapott intermediér komplexet gyenge bázis segítségével hidrolizálják az 5-aroil-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav-észterre, illetve -nitrillé, mivel erős bázis vagy erősebb reakciófeltételek, és ezt követő savanyítás az észtert, illetve nitrilt savvá alakítják. Ezek az előzőleg közölt eljárások nem bizonyultak kielégítőnek, mivel hozamuk alacsony, és méretnagyításra nem alkalmasak.

Ha a pirrol-gyűrű nem egy pirrolo-pirrol biciklusos rendszer szerkezeti része, akkor a pirrol-gyűrű aroilezésére más módszerek is ismertek: reakció aroil-halogeniddal (3 998 844 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás), vagy 2-aril-ditolánium kationnal (4 119 639 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás). E módszerek hátránya azonban, hogy az aroilezés helyzete szempontjából nem specifikusak, és/vagy mechanizmusuk komplex, és a szükséges reagens költséges. Hasonló módon a pirrolo-pirrolok előzőleg leírt aroilezési módszeréhez, melynek értelmében aroil-dimetil-amidot alkalmaznak, különálló pirrol-gyűrűk megfelelő specifikussal aroilezhetők, a megfelelő aroil-morfolidok segítségével (J. Org. Chem. 42, 4248 /1977/). Jóllehet e közlemény szerzői úgy találták, hogy a morfolidok általában kedvezőbben reagálnak, mint a megfelelő dimetil-amidok, ugyanakkor azt figyelték meg, hogy a gyűrű nitrogénatomján levő alkil-(metil-) szubsztituens a reakció sebességét századrésére csökkenti a nem szubsztituált pirrolhoz viszonyítva az esetben, ha a morfolidot használták. A szerzők ezt a csökkenést az átmeneti állapottal kapcsolatos szterikus tényezőknek tulajdonítják. Ebből azt a következtetést kellene levonni, hogy a morfolidok alkalmazása N-helyettesített pirrolok esetében előnytelen.

Nagyon meglepő tehát, hogy ha a pirrolo-pirrol (mely természetesen a pirrol-gyűrű nitrogénatomján helyettesítve van) aroilezése során a dimetil-amid helyett a morfolidot használjuk, akkor az aroilezés sebessége megközelítőleg tízszeresére növekszik. Ez a sebességnövekvés nem csak időnyerést jelent, hanem egyidejűleg a hozamértékek növekedését is biztosítja. Ezenfelül az aroil-morfolid sokkal könnyebben kezelhető reagens, mint a dimetil-amid.

A találmány tárgya javított eljárás a (VI) általános képletű vegyületek előállítására, a képletben

15 R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport és

Ar jelentése adott esetben halogénatommal vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoporttal helyettesített fenilcsoport vagy helyettesítetlen 2-tienilcsoport.

20 A találmány szerinti eljárást úgy véghezvük, hogy egy (V) általános képletű vegyületet - R^1 a fentiekben megadott jelentésű - egy szervesetlen sav-klorid és egy (IV) általános képletű vegyület - Ar jelentése a fentiekben megadottal azonos - elegyével reagáltatunk, adott esetben közömbös, aprotikus oldószer jelenlétében, majd az elegyhez egy bázis poláros oldószerrel készült oldatát adjuk.

30 A találmány szerinti (VI) általános képletű nitril származékokból (I) és (II) általános képletű 1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsavakat és -észtereket állíthatunk elő.

35 A leírás és igénypontok egészében a következő meghatározásokat használjuk:

Az 1-4 szénatomos alkilcsoport egyenes vagy elágazó szénláncú csoport, így például etil-, vagy tercier-butyl-csoportot jelent.

40 Az alkoxycsoport olyan -OR csoportot jelent, ahol R jelentése a fent értelmezett rövidszénláncú alkilcsoport.

„Halogén” alatt fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot értünk.

45 „Gyenge bázis”-on olyan anyagot értünk, amely vízben oldva, 1F koncentrációban (F: lásd Brown: General Chemistry 160/1963/) 7-9 közötti pH értéket hoz létre. Az ilyen gyenge bázisokra példa a nátriumacetát, nátrium-hidrogénkarbonát, ammónia, aprimer aminok, és ezekhez hasonló vegyületek.

50 „Erős bázis”-on olyan anyagot értünk, mely vízben oldva 1F koncentrációban 10-nél magasabb pH értéket hoz létre. Ilyen erős bázis például a nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, nátrium-karbonát és ezekhez hasonló anyagok.

55 Az „adott esetben szubsztituált” fenilcsoport annyit jelent, hogy a benzol-gyűrű orto-, meta- vagy para-helyzetében helyettesítő van, és ez a helyettesítő halogénatom vagy rövidszénláncú alkoxycsoport lehet.

60 A „poláros oldószer” kifejezés vizet, metant, etant, propanolt, vagy ezeknek az alkoholoknak vízzel alkotott elegyét jelenti.

A „B” reakcióvázlat mutatja a találmány szerinti eljárást, ahol a kiinduló anyag az (V) általános képletű nitril. Ennek értelmében egy szervesen savklorid és egy megfelelő aroilmorfolid elegyét kezeljük az (V) általános képletű vegyülettel. Ezt követően az így kapott elegyet egy gyenge vagy erős bázis poláros oldószerrel készült oldatával kezeljük. Poláros oldószerként használható a víz, etanol, metanol és ezekhez hasonló anyagok, előnyös a víz alkalmazása. Bázis céljára előnyösen használható a nátrium-acetát vagy nátrium-karbonát. A reakciót melegítés nélkül, szobahőmérsékleten hajthatjuk végre, így a reakció gyorsan, körülbelül 1-10 perc alatt befejeződik.

Az így nyert, (VI) általános képletű vegyületet hidrolizálhatjuk az (I) általános képletű vegyülettel úgy, hogy erősebb körülmények között savval vagy bázissal kezeljük. Ezen átalakításra alkalmas eljárásokat ír le a korábban már hivatkozott 4 140 698 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás.

A találmány szerinti eljárás egy előnyös foganatosítási módja szerint úgy járunk el, hogy egy aroil-morfolidot és foszfor-oxi-kloridot megközelítőleg ekvimolekuláris arányban alkalmazunk aroilező keverékként. A reakció előnyös hőmérséklete 40-45 °C.

A pirrolo-pirrol-származékot előnyösen diklór-metánban oldjuk.

Előnyös az olyan aroil-morfolidok használata, melyekben (lásd a (VI) általános képletet) Ar jelentése adott esetben helyettesített fenilcsoport.

Az (V) általános képletű vegyületek közül azoknak az alkalmazása előnyös, melyekben R¹ jelentése metilcsoport vagy hidrogénatom.

A találmány szerinti eljárást az alábbi kiviteli példákban részletesen ismertetjük, ezek a példák azonban a találmányt nem korlátozzák.

1. példa

Az 1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrolo-1-karbonsav-nitril aroilezése

5,67 kg (29,7 mól) benzoészav-morfolidot keverés közben 4,88 l (52,4 mól) foszfor-oxi-kloriddal elegyítünk, nitrogénatmoszférában, majd az elegyet 6 órán át 40-43 °C hőmérsékleten melegítjük.

Az így kapott keveréket 1 liter diklór-metán segítségével egy nagyobb edénybe öblítjük, és 3,238 kg (24,5 mól) 1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav-nitril 17,2 l diklórmetánnal alkotott oldatával keverjük, végig nitrogéngáz alatt. Utána a reakcióelegyet 42 °C-ra melegítjük és éjszakán át nitrogénatmoszférában keverjük.

Ezután az elegyet 18,5 kg nátrium-karbonát és 60 l víz oldatához adjuk. A hőmérsék-

letet fél órán át 40 °C-on tartjuk, majd az elegyet 21 °C-ra hűtjük.

Víz és diklór-metán hozzáadására réteg különül el: ha 60 l víz hozzáadása után nem különül el egy réteg, akkor az elegyből 80 litert kiveszünk, és ezt 20 l vízzel és 20 l diklór-metánnal kezeljük. A két fázist elválasztjuk és a vizes fázist kétszer 10 l diklór-metánnal extraháljuk. A fenti 80 l elegy eltávolítása után visszamaradó elegyet 40 l vízzel és 20 l diklór-metánnal kezeljük: az így kapott rétegeket elválasztjuk, és a vizes fázist a fent felhasznált diklór-metános kivonatokkal extraháljuk, majd valamennyi szerves fázist egyesítjük.

Ezután az oldószeret ledesztilláljuk, és a visszamaradó terméket a szennyezőseket eltávolítása végett szilikagélen tisztítjuk. A szilikagélről a terméket diklór-metánnal eluáljuk, és a diklór-metánt úgy távolítjuk el, hogy ledesztilláljuk, és közben metanollal helyettesítjük.

Az így kapott 5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo-[1,2-a]pirrol-1-karbonsav-nitrilt metanolból átkristályosítjuk. Így 3,47 kg (60%) hozammal kapjuk a terméket, amit elkülönítés nélkül hidrolizálunk és a megfelelő karbonsav-származékká alakítunk (o.p. 160-161 °C).

Ha az előbbiekhöz hasonlóan járunk el, azonban benzoészav-morfolid helyett tiofén-2-karbonsav-morfolidot használunk, akkor 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav-nitrilhez jutunk.

Op.: 106-107,5 °C (Hozam: 60%). A kapott vegyületet hidrolizálva karbonsav-származékhoz jutunk.

Fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi karbonsav-származékokat (a nitril-származék elkülönítése nélkül):

5-(p-metoxi-benzoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo-[1,2-a]pirrol-1-karbonsav;
O.p.: 187-187,5 °C.

Hozam: 60%.

5-(4-klór-benzoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo-[1,4-2]pirrol-1-karbonsav;

O.p.: 202-202,5 °C.

Hozam: 60%.

5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav;

O.p.: 166 °C. Hozam: 60%.

5-(4-metoxi-benzoil)-6-metil-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav;

O.p.: 182 °C. Hozam: 60%.

5-(4-klór-benzoil)-6-metil-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav; O.p.: 204 °C.

Hozam: 60%.

5-(4-fluor-benzoil)-6-etil-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav;

O.p.: 196 °C. Hozam: 60%.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás a (VI) általános képletű 1,2-di-

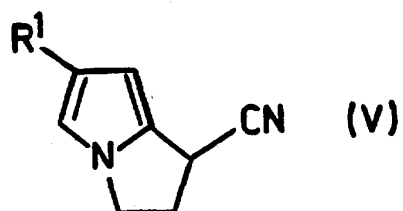
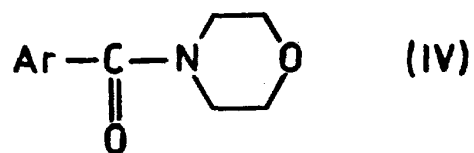
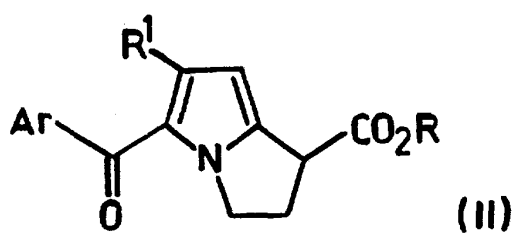
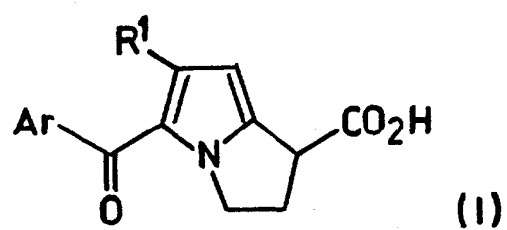
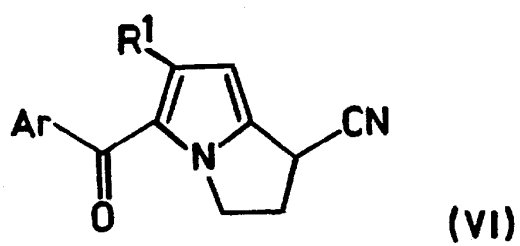
hidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsavnitrilek - a képletben

R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, és

Ar jelentése adott esetben halogénatommal vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoporttal helyettesített fenilcsoport vagy helyettesítetlen 2-tienilcsoport -
előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (V)

általános képletű vegyületet - R¹ a tárgyi körben megadott jelentésű - egy szervetlen sav-klorid és egy (IV) általános képletű vegyület - Ar jelentése a tárgyi körben megadottal azonos - elegyével reagáltatunk, adott esetben közömbös, aprotikus oldószer jelenlétében, majd az elegyhez egy bázis poláros oldószerrel készült oldatát adjuk.

2 rajz



B reakcióvázlat

