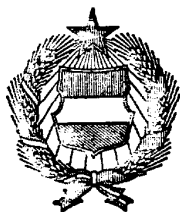


(19) HU

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) 185 982

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

A bejelentés napja: (22) 81. 11. 20.

(21) 3476/81

A bejelentés elsőbbsége:

(33)

US

(32)

80. 11. 21.

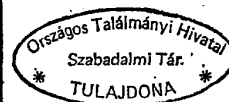
(31)

(208,920)

A közzététel napja: (41) (42) 84. 04. 30.

Megjelent: (45) 87. 12. 21.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,
C 07 D 487/04



Feltaláló(k): (72)

THURBER C. Timothy, vegyész, Los Altos, TEGG Derek, vegyész,
Cottage Grove, US

Szabadalmas: (73)

SYNTEX, Palo Alto, Kalifornia, US

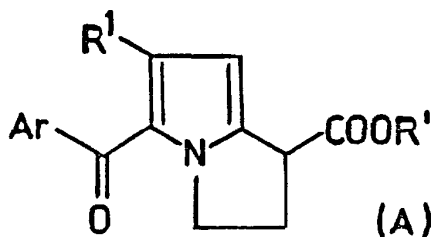
(54)

ELJÁRÁS 5-ARÓIL-1,2-DIHDRO-3H-PIRROLO[1,2-a]PIRROL-1-KARBONSÁVAK ÉS -KARBONSÁVÉSZTEREK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya javított eljárás a gyulladáscsökkentő hatású 5-aroil-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsavak és -karbonsav észterek előállítására. Közzelebbről, a találmány az (A) általános képletű vegyületek előállítására vonatkozik. Az (A) általános képletben R¹ jelentése rövidszénláncú alkilcsoport vagy hidrogénatom, R² jelentése hidrogénatom, vagy rövidszénláncú alkilcsoport; Ar jelentése adott esetben 1-4 szénatomos alko-xicsoporttal vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport vagy helyettesítetlen 2-tenoil-csoport.

A találmány szerinti eljárás azon a felismerésen alapul, hogy ha a vegyületek aroilezéssel történő előállítása során a pirrolo-pirrol-gyűrű aroilezésére az eddig használt dimetil-amid helyett a megfelelő aroil-morfolidot használják, a reakciósebesség mintegy tízszeresére növekszik, a hozamok nőnek.



A találmány tárgya új eljárás az (A) általános képletű 5-aróil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-karbonsavak, illetve -karbonsav-észterek előállítására. Az aroilezett észterek kivánt esetben ismert módon átalakíthatók a megfelelő savakká vagy ezek gyógyászati szempontból elfogadható, nem toxikus sóivá, melyek gyulladáscsökkentő hatóanyagokként alkalmazhatók.

A 4 087 539 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 leírások módszert közölnek 1,2-dihidro-3H-pirrolo-[1,2-a] pirrol-1-karbonsav-észterek 5-aróilezésére. E módszer értelmében először az 5-aróil-észtert állítják elő, majd az észter ezt követő hidrolízisével képzik a megfelelő szabad karbonsavakat. A fenti szabadalmi leírások módszere szerint az aroil-egységet a megfelelő sav dimetil-amidjának formájában vizik reakcióba, és a reakciót szervesen sav-halogenid és közömbös oldószer jelenlétében hajtják végre. Az így kapott intermedier-komplexet gyenge bázis segítségével hidrolizálják az 5-aróil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-karbonsav-észterre, majd erős bázis és ezt követő savanyítás segítségével az észtert 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 alkalmazhatók: reakció aroil-halogeniddel (3 998 844 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás), vagy 2-aril-ditiolániumkationnal (4 119 639 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás). E módszerek hátránya azonban, hogy az aroilezés helyzete nem specifikus és/vagy mechanizmusuk komplex, és a szükséges reagens költséges. Hasonló módon a pirrolo-pirrolok előzőleg leírt aroilezési módszeréhez, melynek értelmében aroil-dimetilamidot 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 dimetilamidok, ugyanakkor azt figyelték meg, hogy a gyűrű nitrogénatomján levő alkil (metil) szubsztituens a reakció sebességét századrészére 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 lehet levonni, hogy a morfolid alkalmazása N-helyettesített pirrolok esetében előnytelen.

Nagyon meglepő tehát, hogy ha a pirrolo-pirrol (melyben természetesen a pirrol-gyűrű nitrogénatomja helyettesítve van) aroilezése során a dimetil-amid helyett a morfolidot használjuk, akkor az aroilezés sebessége megközelítőleg tízszeresére növekszik. Ez a sebességnövekedés többet jelent, mint kényelmi szempontot, mert a hozamok is magasabbak ezen eljárás során. Ezenfelül az aroil-morfolid sokkal könnyebben kezelhető reagens, mint a dimetil-amid.

A találmány tárgya tehát javított eljárás egyrészt az (I) általános képletű vegyületek, másrészt észtereik előállítására, a képletben

R¹ jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport;

Ar jelentése 1—4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport vagy 2-tenoilcsoport;

a (II) általános képletű észter-vegyületek képletében

R jelentése rövid szénláncú alkilcsoport.

R¹ és Ar jelentése pedig a fenti.

Az (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászati szempontból elfogadható, nem toxikus sói gyulladáscsökkentő szerekként alkalmazhatók.

A találmány szerinti, az (I) illetve (II) általános képletű vegyületek keletkezéséhez vezető, javított eljárások első lépése közös: egy (III) általános képletű vegyületet — ahol R és R¹ jelentése a fenti — egy szervesen savklorid és egy (IV) általános képletű vegyület — ahol Ar jelentése a fenti — előre elkészített keverékével reagáltatunk közömbös, aprotikus oldószerben. Ezt a lépést követi egy bázissal való kezelés.

Ha a második lépésben gyenge bázist alkalmazunk önmagában, akkor a (II) általános képletű vegyületet kapjuk. Ha viszont az utólagos bázisos kezelést egyedül egy erős bázissal végezzük, egyetlen lépésben, vagy a gyenge bázissal végzett kezelés után erős bázist alkalmazunk egy következő lépésben, akkor az (I) általános képletű vegyület sója keletkezik.

A találmány értelmében tehát a (II) általános képletű észtereket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (IV) általános képletű vegyület, egy szervesen savklorid és egy (III) általános képletű vegyület reakciójából eredő terméket gyenge bázissal kezelünk.

A találmány értelmében az (I) általános képletű savakat pedig úgy állíthatjuk elő, hogy egy (IV) általános képletű vegyület egy szervesen savklorid és egy (III) általános képletű vegyület reakciójából eredő terméket erős bázissal kezelünk, majd savas hidrolízisnek vetünk alá.

A találmány értelmében az (I) általános képletű savakat továbbá készíthetjük úgy is, hogy egy (IV) általános képletű vegyület, egy szervesen savklorid és egy (III) általános képletű vegyület reakciójából eredő terméket előbb egy gyenge bázissal, majd ezt követően egy erős bázissal kezelünk, végül savasan hidrolizálunk.

A leírás és igénypontok egészében a következő meghatározásokat használjuk.

A „rövid szénláncú alkilcsoport” 1—4 szénatomos, telített, egyenes vagy elágazó szénláncú csoport, így például etil-, metil-, terciar-butyl-csoportot jelent.

A „rövid szénláncú alkoxicsoport” egy -OR csoportot jelent, ahol R jelentése a fent értelmezett rövid szénláncú alkilcsoport.

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

„Gyenge bázis”-on olyan anyagot értünk, mely vízben oldva, 1F koncentrációban 7—9 közötti pH értéket hoz létre. Az ilyen gyenge bázisokra példa a nátrium-acetát, nátrium-hidrogén-karbonát, ammónia, primer aminok, és ezekhez hasonló vegyületek. (F: lásd Brown: General Chemistry 160 (1963))

„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.

Az „adott esetben szubsztituált” fenilcsoport annyit jelent, hogy a benzol-gyűrűn orto-, meta- vagy para-helyzetében helyettesítő van, és ez a helyettesítő halogénatom vagy rövid szénláncú alkoxicsoport lehet.

A „poláros oldószer” kifejezés vizet, metanolt, etanolt, propanolt, vagy ezeknek az alkoholoknak vízzel alkotott elegyét jelenti.

„Gyógyászati szempontból elfogadható, nem toxikus sók” az olyan sók, amelyek gyógyászati szempontból elfogadható, nem toxikus, szervetlen vagy szerves bázisok alkalmazásával készülnek.

Ilyen szervetlen bázisokkal képzett sók a nátrium-, kálium-, lítium-, ammónium-, kalcium-, magnézium-, vas(II)-, cink-, réz-, mangán(II)-, alumínium-, vas(III)-, mangán(III)- és ehhez hasonló sók. Ezek közül különösen előnyösek az ammónium-, kálium-, nátrium-, kalcium- és magnéziumsók.

Gyógyászati elfogadható, szerves, nem toxikus bázisokkal képzett sók a primer, szekunder és terciér aminokkal, helyettesített aminokkal (beleértve a természetben előforduló helyettesített aminokat is), ciklusos aminokkal és bázisos ioncserélő gyantákkal alkotott sók, így például az izopropil-amin, trimetil-amin, dietil-amin, trietil-amin, tripropil-amin, etanol-amin, 2-(dimetil-amino)-etanol, 2-(dietil-amino)-etanol, trometamin, diciklo-hexil-amin, lizin, arginin, hisztidin, koffein, prokain, hidrabamin, kolín, betain, etilén-diamin, glukozamin, metil-glukamin, teobromin, purin, piperazin, piperidin, N-etil-piperidin és a poliamin-gyanták sói. E szerves, nem toxikus bázisok sói közül különösen előnyösek az izopropil-aminnal, dietil-aminnal, etanol-aminnal, trometaminnal, diciklohexil-aminnal, kolinnal és koffeinnel alkotott sók.

A találmány szerinti eljárásokat az „A” reakcióvázlatt szemlélteti.

A (III) általános képletű vegyületet minden egyes esetben legelőször az aroil-morfoliddal kezeljük egy szervetlen savhalogénid jelenlétében. Az aroil-morfolidot lényegében úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő aroil-halogénidet megközelítőleg ekvimoláris mennyiségű morfolinnal reagáltatjuk trietil-amin jelenlétében [J. Org. Chem. 42, 4247 (1977)].

Az így kapott aroil-morfolidot szervetlen savhalogéniddal, így például foszfor-oxi-kloriddal, foszfor-oxibromiddal, szulfuril-kloriddal vagy ezekhez hasonló anyagokkal, előnyösen azonban foszfor-oxi-kloriddal elegyítjük. A mennyiségi viszonyok nem döntőek. Adott esetben közömbös szerves oldószert is alkalmazhatunk, így például diklór-etánt, kloroformot vagy széntetrakloridot, előnyös a diklór-metán használata. Az oldószer jelenléte azonban nem minden esetben különösen előnyös. Az elegyet 0,5–36 órán át, előnyösen 1–5 órán át 30–50 °C, előnyösen 40–45 °C hőmérsékleten keverjük.

Ezt követően az így kapott elegyhez hozzáadjuk a (III) általános képletű pirrolo-pirrol-származék közömbös oldószerelemmel, legelőnyösebben diklór-metánnal készült oldatát. A reakció résztvevőinek aránya itt sem döntő, előnyös azonban, ha a pirrolo-pirrol-származék moláris mennyisége kissé kevesebb, mint a morfolid és a halogénid elegyítésével készített reagensé. Az így nyert reakcióelegyet 30–70 °C, előnyösen 40–45 °C hőmérsékleten tartjuk mindaddig, amíg a kívánt reakció végbemegy. A reakció általában 1–8 órát, legtöbbször 1,5–3 órát vesz igénybe.

Eddig az időpontig az összes műveletet közömbös atmoszférában végezzük, a víz kizárása végett. Erre a célra bármilyen vízmentes gáz felhasználható, ezek közül legelőnyösebb a nitrogén. Ha a reakciót nagyobb méretben

végezzük, akkor a levegő víztartalma kevesebb zavart okoz, mert a felületnek a térfogathoz viszonyított aránya kisebb. Mindazáltal előnyös a nitrogén rutinszerű alkalmazása.

Az így képződő közttermék izolálása nem célszerű, ezért el kell hidrolizálni vagy a (II) általános képletű észterre, vagy az (I) általános képletű savvá.

Ha a cél egy (I) általános képletű sav előállítás, akkor előnyösen a reakcióelegyet egy erős bázis, így például alkáli-hidroxid vagy alkáli-karbonát, előnyösen nátrium-hidroxid poláros oldószerelemmel alkotott oldatába, előnyösen vizes oldatába öntjük. Az erős bázisból nagy felesleget használunk. Ezután a keveréket 30–100 °C, előnyösen 40–60 °C hőmérsékleten tartjuk a reakció befejeződéséig.

Abban az esetben, ha a cél egy (II) általános képletű észter előállítása, akkor a reakcióelegyhez közvetlenül hozzáadjuk nátrium-acetátot vagy más gyenge bázist, körülbelül 3-tól körülbelül 10 moláris egyenértékig terjedő feleslegben. Ezt követően a reakcióelegyet 4–6 órán át visszafolyatós hűtővel forraljuk. A reakcióidő során a (II) általános képletű észter keletkezik.

Ha ezután az (I) általános képletű savat kívánjuk előállítani, akkor további hidrolízist hajtunk végre a szokásos módon, alkáli-hidroxiddal vagy alkáli-karbonáttal, vizes vagy víz és rövid szénláncú alifás alkohol (metanol, etanol, stb.) elegyével alkotott oldatban. A hidrolízis hőmérséklete a szobahőmérséklettel az elegy forráspontjáig terjedhet, a reakcióidő pedig körülbelül 15 perc és körülbelül 3 óra között van. A hidrolízist előnyösen vizes-metanolos kálium-karbonát-oldattal végezzük, az elegy forráspontján. A szükséges reakcióidő körülbelül 30 perc, majd ezután savas hidrolízist alkalmazunk.

Az (I) és (II) általános képletű vegyületek a szokásos módon különíthetők el, így például illékony oldószerekkel végzett extrakcióval, lecsapás után végzett szűréssel, kristályosítással, kromatográfiásan és más ezekhez hasonló úton, vagy ezeknek a műveleteknek a kombinálásával. Az (I) általános képletű vegyületek esetében az elkülönítés legelőnyösebb módja az, hogy savval, például só-savval közömbösítünk, az így kapott savat illékony oldószerelemmel, például diklór-metánnal extraháljuk, és a következőkben a tiszta terméket a szokásos módon izoláljuk.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható, nem toxikus sóit úgy állíthatjuk elő, hogy a szabad savakat egy gyógyászati szempontból elfogadható bázis megfelelő mennyiségével kezeljük. A gyógyászati szempontból elfogadható bázisokra példa a nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, lítium-hidroxid, ammónium-hidroxid, kalcium-hidroxid, magnézium-hidroxid, vas(II)-hidroxid, cink-hidroxid, réz-hidroxid, mangán(II)-hidroxid, alumínium-hidroxid, vas(III)-hidroxid, mangán(III)-hidroxid, izopropil-amin, trimetil-amin, dietil-amin, trietil-amin, tripropil-amin, etanol-amin, 2-dimetil-amino-etanol, 2-dietil-amino-etanol, lizin, arginin, hisztidin, koffein, prokain, hidrabamin, kolín, betain, etilén-diamin, glukozamin, metil-glukamin, teobromin, purin, piperazin, piperidin, N-etil-piperidin, és a poliamin-gyanták. A sóképzési reakciót vízben, vagy víz és vízzel elegyedő, közömbös, szerves oldószerelemmel hajtjuk végre körülbelül 0 °C-tól körülbelül 100 °C-ig terjedő hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten. Általánosan alkalmazható vízzel elegyedő szerves oldószerek a metanol, etanol, izopropanol, butanol, aceton, dioxán és tetrahydro-furán. Az (I)

általános képletű vegyületek és az alkalmazott bázisok molekuláris arányát úgy választjuk meg, hogy az kívánt só képzéséhez megfelelő legyen. Így például, az (I) általános képletű szabad sav kalcium- vagy magnézium-sójának készítése végett az (I) általános képletű szabad savat legalább fél molekulásúlynyi, gyógyászati szempontból elfogadható bázissal kezelhetjük. Ha az (I) általános képletű vegyületek alumíniumsóit kívánjuk előállítani, akkor a gyógyászati szempontból elfogadható bázisnak legalább egyharmad molekulásúlynyi mennyiségét alkalmazzuk, ha a cél a neutrális só elkészítése.

Az (I) általános képletű vegyületek sói visszaalakíthatók a megfelelő szabad savakká úgy, hogy ezeket a sókat egy savval, előnyösen szervesen savval, például sósavval, kénsavval vagy más ásványi savval 0–50 °C hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten megsavanyítjuk.

A találmányi 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 (IV) általános képletet) Ar jelentése adott esetben helyettesített fenilcsoport.

A hidrolízis egy előnyös foganatosítási módja szerint egy (I) általános képletű vegyület előállítására céljából úgy járunk el, hogy a szervesen savhalogenidet, morfolidot és a pirrolo-pirrol-szubsztátumot tartalmazó elegyet 1–10 mólos vizes nátrium-hidroxid-oldathoz adjuk.

A (III) általános képletű vegyületek közül azoknak az alkalmazása előnyös, melyekben R¹ jelentése metilcsoport vagy hidrogénatom, illetve a (III) általános képletű vegyület esetében R jelentése metilcsoport.

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

1. példa

1,2-Dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-karbonsav-metilészter benzoilezése, és ezt követően hidrolízissel a szabad sav előállítása

A) 1,45 g (7,90 mmól) benzoosav-morfolidot mérünk egy 25 ml-es gömblombikba, hozzáadunk 1,25 ml (13,4 mmól) foszfor-oxi-kloridot, majd keverés közben 40 °C hőmérsékletű olajfürdőn 2,5 órán át melegítjük.

Az így kapott elegyhez 1,00 g (6,10 mmól) 1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-karbonsav-metilészter és 3,4 ml diklór-metán elegyét adjuk, és a hevítést 2 órán át folytatjuk. Ekkor a vékonyrétegekromatográfiás (VRK) ellenőrzés szerint a reakció teljes.

A reakcióelegyet óvatosan hozzáadjuk 3,09 g (77,3 mmól) nátrium-hidroxid és 10 ml víz oldatához, s közben hagyjuk a diklór-metánt elpárologni, majd a keveréket 50 °C-ra melegítjük. További 1,30 g (32,5 mmól) nátrium-hidroxidot teszünk hozzá. 15 perccel később a VRK ellenőrzés szerint a hidrolízis teljessé válik. A keveréket lehűtjük, és kétszer 10 ml diklór-metánnal extraháljuk. A vizes fázist 3,30 ml (39,6 mmól) tömény sósavval savanyítjuk. Az így kapott tejszerű keveréket ötször 10 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az első négy kivonatot egyesítjük, izzított nátrium-szulfáton megszáritjuk, és csontszénnel (Darco 660) derítjük, majd bepároljuk. Így egy halványsárga szilárd termékhez jutunk, mely vala-

mennyi benzoil-izomer keveréke. E szilárd terméket feldolgozunk 10 ml izopropanolban, és 10 ml hexánt adunk hozzá. Lassan kristályos szilárd anyag válik le.

Az első generáció súlya 0,90 g (58,5%), ez a VRK vizsgálat szerint tiszta 5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-karbonsav, o.p.: 160–161 °C. A második generáció súlya 0,35 g (23%), ez egyéb izomerekkel szennyezett, és úgy kapható, hogy az első generáció elkülönítése után nyert anyalúgot bepároljuk, és a maradékhoz 2 ml izopropanolt, majd oldódás után 2 ml hexánt adunk.

B) Az A) pontban leírt módon eljárva, azonban benzoosavmorfolid helyett rendre

4-metoxi-benzoosav-morfolidot,

4-klór-benzoosav-morfolidot,

2-tiofén-karbonsav-mordolidot,

alkalmazva, a következő vegyületeket kapjuk:

5-(4-metoxi-benzoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-karbonsav, o.p.: 187–187,5 °C;

5-(4-klór-benzoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-karbonsav, o.p.: 202,5 °C;

5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-karbonsav, o.p.: 166 °C;

C) Az A) pontban leírt módon eljárva, azonban 1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-karbonsav-metilészter helyett a megfelelő 6-alkil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-karbonsav-észtereket és a megfelelő benzoosav-morfolidokat alkalmazva a következő vegyületeket kapjuk:

5-(4-metoxi-benzoil)-6-metil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-karbonsav, o.p.: 182 °C;

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

5-(4-fluor-benzoil)-6-etil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-karbonsav, o.p.: 196 °C.

2. példa

1,2-Dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-karbonsav-metilészter benzoilezése, és ezt követően hidrolízissel a szabad sav előállítása

15,23 g (79,67 mmól) benzoosav-morfolidot 15,3 ml diklór-metánban oldunk, és hozzáadunk 6,87 ml (76 mmól) foszfor-oxi-kloridot, majd 42 °C hőmérsékletű olajfürdőn melegítjük éjszakán át. Utána hozzáadjuk 10,0 g (61 mmól) 1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-karbonsav-metilészter és 15 ml diklór-metán oldatát, és a hevítést 42 °C hőmérsékletű fürdőn további 1,5 órán át folytatjuk.

Ekkor a VRK ellenőrzés mutatja, hogy a reakció teljes. A kapott világosbarna oldatot 10 ml diklór-metánnal választótölcsérbe öblítjük. A tölcséret 500 ml-es, háromnyakú lombikra szereljük, és ezt visszafolyatós hűtővel és mechanikus keverővel is ellátjuk. A lombikba 67 ml víz és 24,9 g (0,62 mól) nátrium-hidroxid oldatát helyezünk. A reakcióelegyet 45 perc alatt csepegtetjük a nátrium-hidroxid-oldathoz keverés közben, miközben a diklór-metán forrásba jön. Az adagolás befejezése után az elegyet szobahőmérsékleten keverjük további 30 percen át. Ekkor a hidrolízis a VRK ellenőrzés szerint teljes.

A termék elkülönítése céljából először 40 ml 6 N sósavat adunk a reakcióelegyhez, az alsó szerves fázist leválasztjuk. A felső vizes fázis pH értéke 8–9 (ellenőrzés céljára indikátorpapírt használunk). A vizes fázist kétszer 30 ml diklór-metánnal extraháljuk, ez további kis mennyiségű terméket távolít el a vizes fázisból. Ezután a

vizes fázist, indikátorpapírral ellenőrizve, 2–3 pH-ra savanyítjuk 18 ml 6 N sósav hozzáadásával. Tejszerű keverék képződik, ezt egyszer 60 ml, majd kétszer 30 ml diklór-metánnal extraháljuk. Ez a termék többségét kivonja a vizes fázisból.

A megsavanyított vizes fázis a kirázásából származó diklór-metános oldatokat egyesítjük, kétszer 30 ml vízzel kirázzuk, izzított nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert lepároljuk. Így 11,4 g szilárd anyagot kapunk. Ezt feloldjuk 50 ml diklór-metánban, és 50 ml hexánt adunk hozzá, majd éjszakán át kristályosodni hagyjuk. Szilárd anyag válik ki.

Azokat a fenti kivonatokat, amelyek a 8–9 pH értékű vizes fázis kirázásából származnak, egyesítjük, és kétszer 25 ml 1N nátrium-hidroxid-oldattal extraháljuk. A nátronlúgos oldatokat egyesítjük, 25 ml diklór-metánnal és a vizes fázist 9 ml 6 N sósavval megsavanyítjuk. Tejszerű keverék képződik, ezt kétszer 25 ml diklór-metánnal extraháljuk. A diklór-metános oldatokat egyesítjük, izzított nátrium-szulfáton megszáritjuk és bepároljuk. Így 3,1 g szilárd anyagot kapunk. Ez utóbbit 15 ml diklór-metánban oldjuk, hozzáadunk 15 ml hexánt, és az elegyet éjszakán át kristályosodni hagyjuk. Mindkét kristálygeneráció tiszta 5-benzol-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-karbonsav, o.p.: 160–161 °C, a VRK ellenőrzés szerint egységes.

Az első generáció súlya (a savanyított vizes oldat diklórmetános kirázásából) 7,80 G (50,5%);

a 8–9 pH értékű vizes fázisból származó második generáció 2,30 g (14,9%), a két generáció összes hozama tehát 65,4%.

3. példa

A) 5-(p-metoxi-benzoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]-pirrol-1-karbonsav-metil észter (a) eljárás szerint gyenge bázis alkalmazása)

p-metoxi benzoészter-morfolidnak metilén-kloriddal készült oldatából 15,15 kg-ot (8,88 kg morfolid-tartalom), továbbá 1,36 liter metilén-kloridot viszünk egy mintegy 50 liter űrtartalmú, hűtővel ellátott, üveggel bélelt reaktorba. Nitrogéngáz bevezetése mellett 5,88 kg POCl₃-ot vezetünk a reaktorba. A keveréket körülbelül 40 °C hőmérsékletre melegítjük fel, mintegy 1 óra alatt, majd az elegyet 40–43 °C hőmérsékleten tartjuk újabb 1,25 órán át. 1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav-metil-észtert (3,31 kg) adunk az elegyhez, majd 1 liter metilén-kloriddal átmoszuk. A reakcióelegyet gyenge forralás közben 2 óra hosszat tartjuk (szükség esetén víz-hűtést alkalmazva), majd 28 °C-ra lehűtjük. A kapott narancsszínű olajat 11 perc alatt 11,71 kg K₂CO₃-nak 88 liter vízzel készült oldatához adjuk. A keveréket körülbelül 80 °C-ra melegítjük fel és a reakció során keletkezett metilén-kloridot ledesztilláljuk. Az elegyet ezután 30 °C-ra lehűtjük, 33 liter metilén-kloridot adunk hozzá, majd tovább hűtjük 20 °C hőmérsékletre.

A víztartalmú fázist metilén-kloriddal extraháljuk, egy éjszakán át tároljuk, majd 2,5 kg száraz Na₂SO₄-on át-szűrjük; a szűrletet mintegy 150 literes reaktoredényben fogjuk fel. A metilén-kloridot légköri nyomás mellett ledesztilláljuk. Amikor a maradék elegy már csak 12 liter. 20 liter izopropil-acetátot adunk hozzá és tovább folytatjuk a desztillációt amíg a reakcióedényben lévő elegy 18 literre nem csökken és a gőz hőmérséklete 85–86 °C nem lett. Ezután 1 liter izopropil-acetátot adunk az elegyhez, majd keverés közben 36 °C-ra lehűtjük. A

szuszpenziót centrifugáljuk, a kapott kicentrifugált anyagot jég hideg izopropil-acetáttal átmoszuk, majd szárítjuk. Hozam: 4,378 kg 5-(p-metoxi-benzoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]-pirrol-1-karbonsav-metil-észter. Olvadáspont: 116–118 °C.

(B) 5-(p-metoxi-benzoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]-pirrol-1-karbonsav

Az (A) lépésből nyert terméket 19,7 liter metanollal elegyítjük. Az elegyet nitrogénnel átöblítjük, majd nátrium-hidroxid (658,3 g) vizes oldatát (2,63 liter vízben) adjuk az elegyhez. További nitrogénnel való átöblítés után a szuszpenziót nitrogéngáz áramlás alatt 3 órán keresztül keverjük. A metanolt vákuumban ledesztilláljuk, majd a kapott vizes oldatot (9 liter vízzel történő hígítás után) megszűrjük, a szűrőt 25 liter vízzel átmoszuk. A kapott vizes oldatot metilén-kloriddal extraháljuk, ismét szűrjük majd a szűrőt 25 liter vízzel átmoszuk. A kapott vizes oldatot 2n sósav-oldattal 6–7 pH értékre állítjuk be, majd kikristályosítjuk. Az elegyet savval kezelve pH = 1 értékre állítjuk be, majd a szuszpenziót centrifugáljuk. A kapott anyagot vízzel mossuk és szárítjuk. Hozam: 4,188 kg 5-(p-metoxi-benzoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav. Olvadáspont: 187–187,5 °C.

SZABADALMI IGÉNYPONT

- Eljárás az (A) általános képletű 1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav- illetve -karbonsav-észter-származékok előállítására — a képletben
- R¹ jelentése rövidszénláncú alkilcsoport vagy hidrogénatom,
- R¹ jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport;
- Ar jelentése adott esetben 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport vagy helyettesítetlen 2-tenoilcsoport,
- a (III) általános képletű vegyületekből kiindulva — ahol a képletben R jelentése rövidszénláncú alkilcsoport és R¹ jelentése a fenti —, adott esetben a kapott észtereket hidrolizálva, és az így nyert sőt savvá alakítva, *azzal jellemezve*, hogy
- a) az (A) általános képletű vegyületek szűkebb körébe tartozó (II) általános képletű észterek előállítására — a képletben
- R jelentése rövidszénláncú alkilcsoport,
- R¹, Ar jelentése a tárgyi körben megadottal azonos, egy (III) általános képletű vegyületet — a képletben R és R¹ jelentése a fenti — egy szerves sav-klorid és egy (IV) általános képletű vegyület — a képletben Ar jelentése a fenti — elegyével reagáltatunk, adott esetben közömbös, protonmentes oldószert jelenlétében, majd a reakcióelegyet egy gyenge bázissal kezeljük, s az észtert kinyerjük, vagy
- b) az (A) általános képletű vegyületek szűkebb körébe tartozó (I) általános képletű savak — a képletben R¹ és Ar jelentése a tárgyi körben megadott — előállítására
- egy (III) általános képletű vegyületet — a képletben R az a) eljárásváltozatban és R¹ a fentiekben megadott jelentésű — egy szerves sav-klorid és egy (IV) általános képletű vegyület — a képletben Ar jelentése a fenti — el-

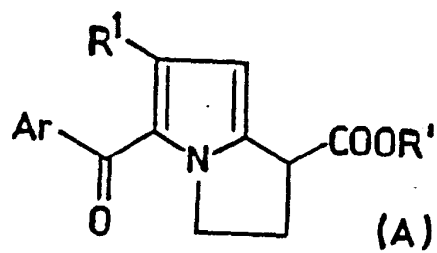
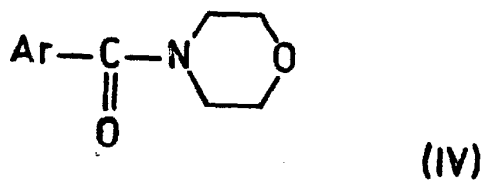
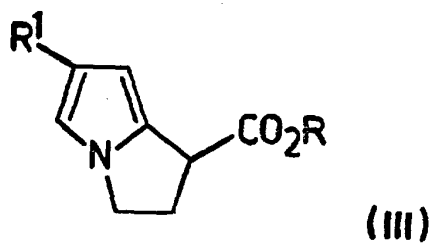
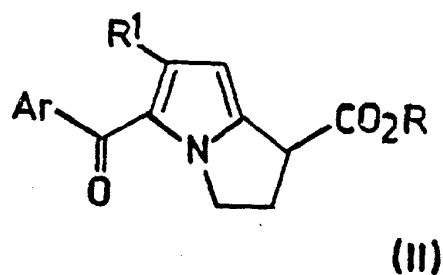
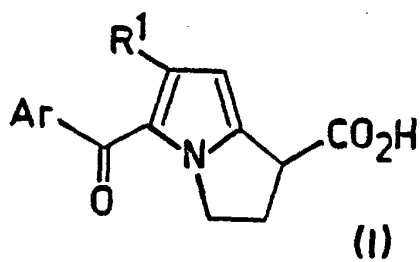
egyével reagáltatunk, adott esetben közömbös, protonmentes oldószer jelenlétében, majd az elegyet vízzel és egy erős bázissal kezeljük,

majd az (I) általános képletű vegyület sójának oldatából a szabad savat ismert módon, sósavas hidrolízis útján kinyerjük.

(2 db rajz)

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Megjelent a Műszaki Könyvkiadó gondozásában

86.0161/3 MSZH Nyomda, Budapest



A reakcióvázlat

