

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

204 252 B

(21) A bejelentés száma: 4108/88
(22) A bejelentés napja: 1988. 08. 05.
(30) Elsőbbségi adatok:
082 703 1987. 08. 07. US

(51) Int. Cl.⁵

C 07 C 69/63

(40) A közzététel napja: 1989. 03. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1991. 12. 30. SZKV 91/12

(72) Feltalálók:

O'Neil, Brian T., Westbrook, Connecticut (US)
jr. Watson, Harry A., Groton, Connecticut (US)

(73) Szabadalmas:

Pfizer Inc., New York, New York (US)

(54)

Eljárás mezo-dialkil-2,5-dibróm-adipátok előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás mezo-di(1-4 szénatomos)-alkil-2,5-dibróm-adipátok előállítására adipoil-halogenidek brómozására és a kapott dibróm-adipoil-halogenidek észterezésével, melynek során

1. egy adipoil-halogenidet brómmal halogéneznak UV-fény jelenlétében, 75-85 °C hőmérsékleten,
2. az 1. lépésben kapott racém és mezo-dibróm-adipoil-halogenidek, továbbá hidrogén-bromid keverékét 1-4 szénatomos alkohollal észterezik,

3. a 2. lépésben kapott racém dialkil-2,5-dibróm-adipát és mezo-dialkil-2,5-dibróm-adipát keverékét, továbbá sósavat és az 1. lépésben keletkezett hidrogén-bromidot tartalmazó elegyet állni hagyják a mezo-izomer spontán kristályosodására, melynek során a racém észter savak hatására a mezo-észter epimerizálódik, és
4. az így képződött mezo-diésztert a 2. egyensúlyi elegyből kristályosítással távolítják el.

A dihalogén-adipátok több, a gyógyszeriparban növényvédőszerként és egyéb területen alkalmazható vegyületek képződése során fontos közütemékek. Különösen a mezo-2,5-dihalogén-adipátok észterezett származékai fontos intermedierek heterociklusos vegyületek, mint például diszubsztituált pirrolidinek és diazabicyklootánok szintézisében.

A mezo-vegyületek szintézisére számos módszer ismeretes. Például Willstätter (Chem. Ber. 35, 2065, 1902) dietil-mezo-dibromadipát szintézisét közli nagyon kevés kísérleti részlettel.

Később a J. Chem. Soc. 273, 1909 és a J. Chem. Soc. 951, 1921-ben megjelent cikkekben az adipoil-halogenid bromozása és ennek ezt követő, dietilészterhez vezető észterezése a kívánt termékekhez vezetett sorrendben 28%, illetve 40%-os kitermelésben. A fenti két közlemény szerint a mezo-észter kitermelését csak magas hőmérsékleten folytatott vákuumdesztillációt követően lehetett javítani.

Analog, 60%-os dihalogén-adipoil-halogen-metil-észter kitermelést biztosító eljárást közölnek a J. Org. Chem. 26, 2750, 1961 számában. Az ebben a cikkben közölt módszer szintén gondos frakcionálást igényel.

A J. Amer. Chem. Soc. 64, 2696 (1942)-ben közölt cikk eljárást mutat be mezo-metil-dibrom-adipát 70%-os kitermelésére a) 50% tiszta mezo-származék elsődleges kristályosítása, b) a képződött anyalúg 20% tiszta mezo-származékot eredményező frakcionált desztillációja révén. A szerzők közlése szerint a dietilészter összesen 46%-os kitermeléssel képződött.

Míndezek alapján szükség mutatkozik olyan tiszta dialkil-mezo-2,5-dibromadipát előállítási módszerre, mely nem igényel gondos frakcionálást vagy hosszú reakcióidőt.

A jelen találmány olyan eljárást ismert, melyben a mezo-di(1-4 szénatomos)-alkil-2,5-dibrom-adipátot racém dialkil-2,5-dibrom-adipát és mezo-dialkil-2,5-dibrom-adipát keverékén keresztül állítjuk elő.

A találmány szerint úgy járunk el, hogy

1. egy adipoil-halogenidet brómmal halogénezünk UV-fény jelenlétében, 75-85 °C hőmérsékleten,
2. az 1. lépésben kapott racém és mezo-dibrom-adipoil-halogenidek, továbbá hidrogén-bromid keverékét 1-4 szénatomos alkohollal észterezzük,
3. a 2. lépésben kapott racém-dialkil-2,5-dibrom-adipát és mezo-dialkil-2,5-dibrom-adipát keverékét, továbbá sósavat és az 1. lépésben keletkezett hidrogén-bromidot tartalmazó elegyet állni hagyjuk a mezo-izomer spontán kristályosodására, melynek során a racém észter a savak hatására mezo-észterre epimerizálódik, és
4. az így képződött mezo-diésztert a 2. egyensúlyi elegyből kristályosítással távolítjuk el.

A fenti eljárás segítségével előállíthatók előnyös dialkil-2,5-dibrom-adipátok az (1-3 szénatomos)alkil-diészterek, (utóbbiak közül) különösen előnyösek a dimetil- és dietil-észterek.

Az 1. lépésben előnyösen alkalmazott halogénezett adipoil-halogenid az adipoil-klorid, melynek halogé-

nezését előnyösen az adipoil-klorid dibromadipoil-halogenid képződéshez vezető bromozásával valósítják meg.

- 5 A jelen találmány tárgyát képező eljárás segítségével készített különösen előnyös vegyület a mezo-dietil-2,5-dibromadipát.

- 10 A jelen találmány 1. lépése során halogénezett adipoil-halogenidek kereskedelmi forgalomban lévő termékek, melyeket számos forrásból, például az Aldrich Chemical Companytól lehet beszerezni.

- 15 A halogénezési reakciót 75 °C-tól 85 °C-ig terjedő hőmérsékleten folytatjuk le, melynek egyik módja, hogy az adipoil-halogenidet az adott hőmérsékletre felmelegítjük és ezt követően UV-fény jelenlétében hozzáadjuk a brómot. Az adipoil-halogenid lehet adipoil-klorid, adipoil-bromid vagy adipoil-jodid, különösen célszerűen használható adipoil-halogenidként az adipoil-klorid.

- 20 A jelen találmány 1. lépésében szereplő halogénezési reakciót olyan körülmények között vezetjük, hogy racém és mezo-dibrom-adipoil-halogenidek keveréke képződjön. Emellett a reakcióelegy hidrogén-bromidot tartalmaz.

- 25 Meglepő módon úgy találtuk, hogy ha a hidrogén-bromidot nem távolítjuk el, annak jelenléte elősegíti a racém diészter mezo-diészterre történő epimerizációját. Ezt a reakciót az alábbiakban részletesebben tárgyaljuk.

- 30 A jelen találmány 2. lépésében az 1. lépésben képződött dihalogén-adipoil-halogenidek keverékét észterezzük. Ebben a lépésben a reakcióelegy szintén tartalmazza a racém dialkil-2,5-dibrom-adipát és a mezo-dialkil-2,5-dibrom-adipát keverékét, továbbá a hidrogén-bromidot. Ilyen reakciók esetében az észterezési reakciót a szokásos körülmények között végezzük, azaz 1-4 szénatomos alkoholt használunk 10 °C-tól 25 °C-ig terjedő hőmérsékleten. Az észterezési reakcióhoz előnyösen alkalmazható 1-3 szénatomos alkohol és metanol, és az etanol. Ha alkoholként etanolt használunk, a képződött savas vegyület hidrogén-klorid.

- 40 Mivel a jelen eljárás 1. és 2. lépései során képződött savas vegyületek nem kerülnek eltávolításra, ezek hasonló módon funkcionálnak az észterezési lépésben, azaz a savas vegyületek jelenléte spontán mezo-diészterre epimerizálja a racém-dialkil-2,5-dibrom-adipátot, az eljárás 3. pontjában leírtak értelmében.

- 50 A jelen eljárás 4. lépésében a mezo-dialkil-2,5-dibrom-adipátot kristályosítással távolítjuk el, ezáltal az elegy egyensúlyát a mezo-dialkilészter képződése irányába toljuk el. Mivel a mezo-dialkilészter eltávolítása a racém dialkilészter és a mezo-dialkilészter közötti egyensúlyt a termodinamikai egyensúlyi állapottól eltolja, az epimerizáció folytatódik, hogy a termodinamikai egyensúly fennmaradjon. A mezo-dialkilésztert ismert módszerekkel, például szűréssel, mosással stb. távolítjuk el.

- 60 A találmányt az alábbi példákon keresztül részletesen ismertetjük.

1. példa

Adipoil-klorid bromozása

Egy kétliteres négynyakú gömblombikot gőzfürdőre helyezünk. A lombikot hőmérővel, lapátos keverővel, csepegtető tölcserrel és visszafolyatós hűtővel szereljük fel. A visszafolyatós hűtő felső végének szellőztetését gázmosó rendszeren át biztosítjuk. A lombik oldalfalától 5–8 cm-nyi távolságra kvarclámpát helyezünk el.

Az előbbieken leírt kétliteres lombikba 200 g (1,093 mól) 98%-os adipoil-kloridot adunk. A kvarclámpát bekapcsoljuk és az olajat kevertetés közben 75–85 °C-ra felmelegítjük. A 75–85 °C-ra hevített anyaghoz cseppenként öt óra tizenöt perc alatt 374,3 g (2,342 mól) folyékony brómot adunk. A brómadagolás befejeződése után a reakcióelegyet további egy óra negyvenöt percen át 75–85 °C-on tartjuk. Az ekkor elvégzett vékonyrétegekromatográfia azt bizonyította, hogy a reakció még nem játszódott le teljesen. További 78 g (0,488 mól) brómot adunk 45 perc alatt az elegyhez, melyet ezt követően 75–85 °C-ra hevítünk. Ekkor a vékonyrétegekromatográfia teljesen lejátódott reakcióra utal. A fűtést kikapcsoljuk, és a kvarclámpát eltávolítjuk. A csepegtető tölcser helyett nitrogénbevezető csövet teszünk fel, és a hűtőt eltávolítjuk. A gázmosó rendszert nitrogénnek a lombikon történő átfúvatásával átszellőztetjük. Körülbelül egy órát vesz igénybe a bróm lombikból történő eltávolítása. A nyers olajat közvetlenül a következő lépésben használjuk fel.

2. példa

Dietil-mezo-dibrom-adipát előállítása

Egy kétliteres háromnyakú gömblombikot lapátos keverővel és hőmérővel szerelünk fel, és jeges vízfürdőbe merítünk. A lombikba 650 ml 2B etanolt öntünk. A kevertetett 2B etanolhoz nyers dibromdipoil-kloridot (1,093 mól) adunk úgy, hogy a belső hőmérsékletet nem engedjük 25 °C fölé emelkedni. Az adagolás negyvenöt percig tart, és a képződő szuszpenziót szobahőfokon tizenhat órán át, majd 5 °C-on harminc percig kevertetjük. A szuszpenziót szűrjük és a nedves csapadékot 250 ml 2B etanolban 10–15 °C-on gyorsan szuszpendáljuk. A szuszpenziót szűrjük és a fehér szilárd maradékot minimális mennyiségű 10–15 °C 2B etanollal mossuk. Ezt a fő terméket 30 °C-on vákuumkemencében szárítjuk, így 205 g (52,1%) fehér kristályos szilárd anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja 64–66 °C.

A tiszta sárga etanolos anyalúgok teljes mennyiségét összeöntjük és 600 ml-re bepároljuk. Szobahőfokon három nap alatt kristályok válnak ki az oldatból. Ezt az elegyet egy órán át 5–10 °C-on kevertetjük, majd szűrjük.

A nedves csapadékot 150 ml 2B etanolban 5–10 °C-on újra felkeverjük, majd átszűrjük és 30 °C-on vákuumkemencében megszáritjuk. E második frakcióból képződött fehér kristályos szilárd anyag tömege 92 g (23,4%), olvadáspontja 64–66 °C.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás mezo-di(1–4 szénatomos)-alkil-2,5-dibrom-adipátok előállítására adipoil-halogenidek bromozása és a kapott dibrom-adipoil-halogenidek észterezésevel, *azzal jellemezve*, hogy
 1. egy adipoil-halogenidet brómmal halogénezünk UV-fény jelenlétében, 75–85 °C hőmérsékleten,
 2. az 1. lépésben kapott racém és mezo-dibrom-adipoil-halogenidek, továbbá hidrogén-bromid keverékét 1–4 szénatomos alkohollal észterezzük,
 3. a 2. lépésben kapott racém dialkil-2,5-dibrom-adipát és mezo-dialkil-2,5-dibrom-adipát keverékét, továbbá sósavat és az 1. lépésben keletkezett hidrogén-bromidot tartalmazó elegyet állni hagyjuk a mezo-izomer spontán kristályosodására, melynek során a racém észter savak hatására a mezo-észterre epimerizálódik, és
 4. az így képződött mezo-diésztert a 2. egyensúlyi elegyből kristályosítással távolítjuk el.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás mezo-di(1–3 szénatomos)-alkil-2,5-dibrom-adipátok előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.
3. A 2. igénypont szerinti eljárás a mezo-dimetil-2,5-dibrom-adipát előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.
4. A 2. igénypont szerinti eljárás a dietil-2,5-dihalogén-adipát előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként adipoil-kloridot alkalmazunk.
6. Az 1. igénypont szerinti eljárás a mezo-dietil-2,5-dibrom-adipát előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.