



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75702 (13) C2

(51) МПК

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 207/20 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 6-(4-ХЛОРФЕНІЛ)-2,2-ДИМЕТИЛ-7-ФЕНІЛ-2,3-ДИГІДРО-1Н-ПІРОЛІЗИН-5-ІЛ-ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

1

2

(21) 2004032036

(22) 21.08.2002

(24) 15.05.2006

(86) PCT/EP02/09356, 21.08.2002

(31) 101 41 285.1

(32) 23.08.2001

(33) DE

(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.

(72) Даннхардт Герд , DE, Каммермайер Томас , DE, Меркле Філіпп , DE, Штрігель Ханс-Гюнтер , DE, Лауфер Штефан , DE

(73) МЕРКЛЕ ГМБХ, DE

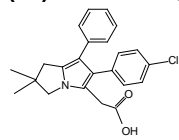
(56) LAUFER S ET AL: "SYNTHESIS AND EVALUATION OF A NOVEL SERIES OF PYRROLIZINE DERIVATIVES AS DUAL CYCLOOXYGENASE-1 AND 5-LIPOXYGENASE INHIBITORS" ARCHIV DER PHARMAZIE, VCH VERLAGSGESELLSCHAFT MBH, WEINHEIM, DE, Bd. 330, September 1997 (1997-09), 307-312

OTTO BAYER "Methoden der organischen chemie (Houben-Weyl) band VII/2c, ketone, teil III" 1977, GEORG THIEME VERLAG, stuttgart XP002221990 DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN "Online" Beilstein institut zur foerderung der chemischen wissenschaften, Frankfurt am main, DE; XP002221991 Database accession No. 2034471

KRAUS ET AL.: "Selective reduction..." J.ORG.CHEM, Bd. 45, 1980, 4262-4263, XP002221988

AHLBRECHT ET AL.: "4-oxoalkannitrile(2-cyanoalkyl-ketone)durch..." SYNTHESIS, Bd. 4, 421-423

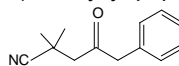
(57) 1. Спосіб одержання сполуки формули (I):



(I)

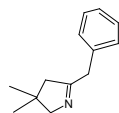
в якому

а) сполуку формули (IV):



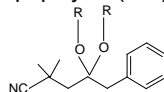
(IV)

перетворюють в сполуку формули (III):



(III)

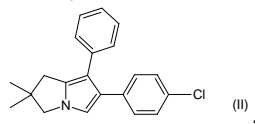
тим, що

а1) сполуку формули (IV) каталітично гідрують або  
а2) сполуку формули (IV) перетворюють в кеталь формули (IVa):

(IVa)

де залишки R, які можуть бути однаковими або різними, означають (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл або разом означають (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-алкілен, і кеталь каталітично гідрують;

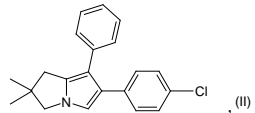
b) сполуку формули (III) вводять у взаємодію із ω - бром-4-хлорацетофеноном з одержанням сполуки формули (II):



(II)

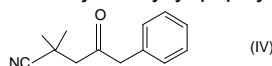
с) в сполуку формули (II) вводять залишок оцтової кислоти.

2. Спосіб одержання сполуки формули (II):



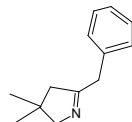
(II)

в якому сполуку формули (IV):



(IV)

перетворюють в сполуку формули (III):



(III)

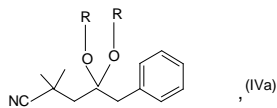
тим, що

а1) сполуку формули (IV) каталітично гідрують або  
а2) сполуку формули (IV) перетворюють в кеталь формули (IVa):

(13) C2

(11) 75702

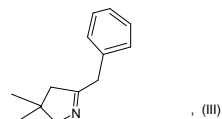
(19) UA



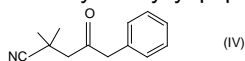
де залишки R, які можуть бути однаковими або різними, означають (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл або разом означають (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-алкілен, і кеталь каталітично гідрують; і

б) сполуку формули (III) вводять у взаємодію із α-бром-4-хлорацетофеноном з одержанням сполуку формули (II).

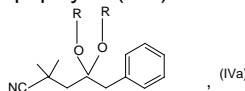
3. Спосіб одержання сполуку формули (III):



в якому сполуку формули (IV):



перетворюють в сполуку формули (III) тим, що а1) сполуку формули (IV) каталітично гідрують або а2) сполуку формули (IV) перетворюють в кеталь формули (IVa):



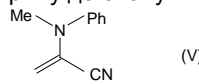
де залишки R, які можуть бути однаковими або різними, означають (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл або разом означають (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-алкілен, і кеталь каталітично гідрують.

4. Спосіб за будь-яким з пп.1-3, який відрізняється тим, що при каталітичному гідруванні застосовують безводний нікель Ренея як каталізатор.

5. Спосіб за будь-яким з пп.1-4, який відрізняється тим, що гідрування здійснюють в толуолі або суміші з толуолу і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-спирту як розчинника.

6. Спосіб за будь-яким з пп.1-5, який відрізняється тим, що використовують сполуку формули (IV) з чистотою щонайменше 95%.

7. Спосіб за будь-яким з пп.1-6, який відрізняється тим, що сполуку формули (IV) одержують шляхом реакції приєднання по Міхаелю ізобутиронітрилу до сполуку формули (V):



бензилювання продукту реакції приєднання по Міхаелю з одержанням 2-бензил-4,4-диметил-2-(N-метиланіліно)глутаронітрилу і гідролізу цього нітрилу.

8. Спосіб за п. 7, який відрізняється тим, що ізобутиронітрил депротонується за допомогою діізопропіламіду літію в толуолі.

9. Спосіб за п. 7 або 8, який відрізняється тим, що температура при реакції приєднання по Міхаелю знаходиться в діапазоні від приблизно -10°C до -20°C.

10. Спосіб за будь-яким з пп. 7-9, який відрізняється тим, що гідроліз нітрилу здійснюють в кислоті в двофазній системі при міжфазному каталізі.

11. Спосіб за будь-яким з пп.7-10, який відрізняється тим, що сполуку формули (V) одержують шляхом взаємодії хлорацетальдегіду, N-метиланіліну і

ціаніду лужного металу і подальшого основного елімінування.

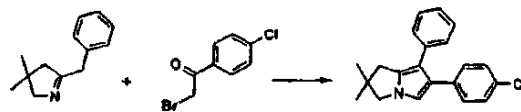
12. Спосіб за п.11, який відрізняється тим, що до N-метиланіліну додають хлорацетальдегід і потім ціанід лужного металу.

13. Спосіб за п. 11 або 12, який відрізняється тим, що хлорацетальдегід, N-метиланілін і ціанід лужного металу використовують в молярному співвідношенні від приблизно 1,1 до 1,3:1:1,1-1,3.

14. Спосіб за будь-яким з пп. 11-13, який відрізняється тим, що основне елімінування здійснюють міжфазним каталізом в двофазній системі.

Даний винахід відноситься до способу одержання 6-(4-хлорфеніл)-2,2-диметил-7-феніл-2,3-дигідро-1H-піролізин-5-іл-оцтової кислоти (ML 3000) і одержання проміжних продуктів, що використовуються в цьому способі.

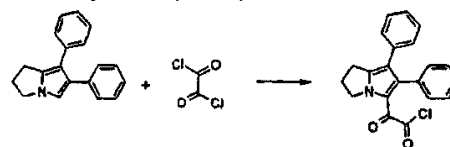
ML 3000 є перспективним інгібітором циклооксигенази і 5-ліпоксигенази і, таким чином, придатна для лікування ревматичних форм захворювань і для профілактичної обробки алергічно індукованих захворювань; [див., наприклад, Drugs of the Future, 20 (10), 1007-1009 (1995)]. У цій публікації вказується також можливий шлях одержання. Інші можливості одержання описуються [в заявці EP-A-397175; заявках WO-95/32970, WO-95/32971, WO-95/32972; Archiv der Pharmazie, 312, 896-907 (1979) і 321, 159-162 (1988); J. Med. Chem., (37), 1894-1897 (1994); Arch. Pharm. Med. Chem., 330, 307-312 (1997)]. У випадку всіх цих синтезів структуру основного піролізинового фрагмента одержують згідно з представленим у вигляді реакційної схеми способом:



Взаємодію здійснюють в дихлорметані, етанолі або діетиловому ефірі. Бромоводень, що утворюється під час реакції, вловлюють шляхом додавання водного розчину гідрокарбонату натрію.

Введення залишку оцтової кислоти в положення 5 можна здійснювати шляхом взаємодії з ефірами діазооцтової кислоти, хлорангідридом ефіру щавлевої кислоти або оксалілхлоридом і подальшого омилення, відповідно, омилення і відновлення кетогрупи з допомогою гідразину.

[B Arch. Pharm., 312, 896-907 (1979)] описується наступне перетворення:

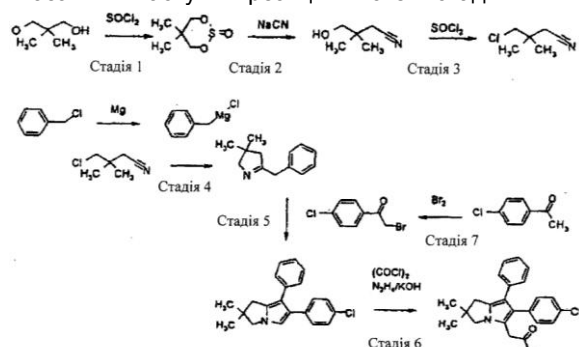


Перетворення здійснюють в бензолі як розчиннику. Угрупування  $\text{COCOCi}$  потім, однак, не переводять в залишок оцтової кислоти, а вводять у взаємодію з діетиламіном.

Сира ML 3000, яку одержують за способом з використанням гідразину у вигляді калієвої солі і яку потім осаджують з підкисленою мінеральною кислотою реакційної суміші, поряд із складнорозчинними у воді калієвими солями містить також гідразин, побічні продукти і продукти розкладання (продукт декарбоксилювання, а також димер) у вигляді домішок. Це вимагає додаткових операцій по очищенню.

[У заявці РСТ/ЕР 01/00852] розкривається спосіб одержання ML 3000 шляхом взаємодії 6-(4-хлорфеніл)-2,2-диметил-7-феніл-2,3-дигідро-1Н-піролізину з оксалілхлоридом і гідрaziном з подальшим особливим способом обробки. При цьому, після взаємодії піролізину з оксалілхлоридом, одержаний продукт обробляють гідрaziном і гідроксидом лужного металу у водній фазі при підвищеній температурі, після закінчення обробки за рахунок додання незмішуваного або тільки обмежено змішуваного простого ефіру з водою одержують трифазну систему і ML 3000 виділяють шляхом підкислення середньої фази. Одержують поліморфну ML 3000 з високим виходом і в чистій, визначеній кристалічній формі.

Загалом, синтез здійснюють за допомогою вказаних в наступній реакційній схемі стадій:



Стадії 1 і 2 відомі [із заявки ЕР 0172371-A1]. Взаємодію 2,2-диметил-1,3-пропандіолу з тіонілхлоридом здійснюють в інертному органічному розчиннику, наприклад, в галогенованому вуглеводні або простому ефірі, переважно при температурі від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $60^{\circ}\text{C}$ . Подальшу взаємодію утворюваного 5,5-диметил-1,3,2-діоксатіан-2-оксиду з ціанідом натрію з одержанням 4-гідрокси-3,3-диметилбутиронітрилу здійснюють в диметилсульфоксиді при температурі приблизно  $80-120^{\circ}\text{C}$ . На стадії 1 вихід складає від приблизно 93% до 99% і на стадії 2 досягають виходу від приблизно 55% до 60% при хорошій якості продукту.

У випадку стадії 3, для взаємодії з тіонілхлоридом з утворенням 4-хлор-3,3-диметилбутиронітрилу, необхідний форпродукт високої чистоти. Сирі продукти з стадій 1 і 2 перед подальшим введенням у взаємодію треба піддавати перегонці.

Також одержаний на стадії 3 4-хлор-3,3-диметилбутиронітрил треба піддавати перегонці через високу чистоту, що вимагається для подальшої реакції Грін'яра. При чистоті 97%, що вима-

гається, вихід продукту на стадії 3 є незадовільним.

Додаткові технічні проблеми виникають внаслідок того, що сирі продукти зі стадій 1 і 3 внаслідок реакції виходять дуже кислими, що приводить до явищ корозії в апаратурі.

Якщо 4-хлор-3,3-диметилбутиронітрил має необхідну чистоту, то приєднання реактиву Грін'яра бензилмагнійхлориду на стадії 4 з утворенням 5-бензил-3,3-диметил-3,4-дигідро-2Н-піролу і наступна за цим циклізація з  $\omega$ -бром-4-хлорацетофеноном на стадії 5 приводять до одержання 6-(4-хлорфеніл)-2,2-диметил-7-феніл-2,3-дигідро-1Н-піролізину хорошої якості і з виходом після закінчення обох стадій від 40% до 45%.

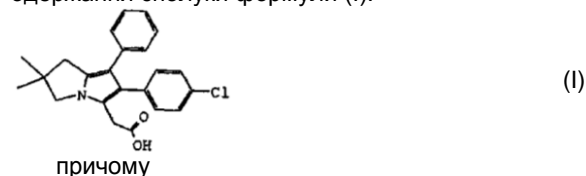
Одержаний на стадії 5 піролізин, потім шляхом взаємодії з оксалілхлоридом, подальшого відновлення за допомогою гідразину в присутності гідроксиду лужного металу і підкислення, перетворюють в 6-(4-хлорфеніл)-2,2-диметил-7-феніл-2,3-дигідро-1Н-піролізин-5-ілоцтову кислоту (ML 3000). Вихід на цій стадії 6 становить, в залежності від чистоти продукту, приблизно 62-86%.

Відомий спосіб приводить до одержання ML 3000 з прийнятною чистотою і виходом, однак, має деякі недоліки, як проблематичні хімічні реакції на другій і третій стадіях, вимогу необхідної чистоти проміжних продуктів перед подальшою реакцією, особливо перед реакцією Грін'яра, тривалі часи здійснення і проблеми

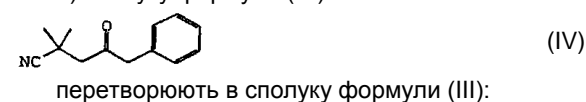
корозії в апаратурі при очищенні дуже кислих продуктів реакції, що одержуються на стадіях 1 і 3.

Задачею даного винаходу тому є розробка способу одержання 6-(4-хлорфеніл)-2,2-диметил-7-феніл-2,3-дигідро-1Н-піролізин-5-ілоцтової кислоти (ML 3000), при якому уникають цих недоліків рівня техніки. За допомогою способу, що пропонується згідно з винаходом, особливо долаються технічні ускладнення на стадіях 1-4 синтезу, що існував досі, виключаються "неприємні" хімічні реакції на другій і третій стадіях синтезу, уникають реакції Грін'яра, підвищуються загальні виходи, меншають часи здійснення і, таким чином, загалом досягається більш рентабельний загальний синтез.

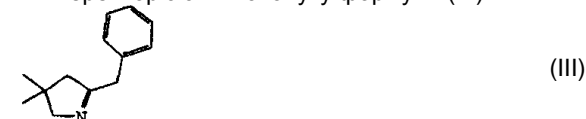
Поставлена задача вирішується способом одержання сполуки формули (I):



причому  
а) сполуку формули (IV):



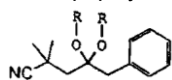
перетворюють в сполуку формули (III):



тим, що

а1) сполуку формули (IV) каталітично гідрують або  
а2) сполуку формули (IV) перетворюють в к-

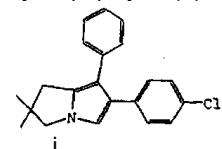
таль формули (IVa):



(IVa)

де залишки R, які можуть бути однаковими або різними, означають (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл або разом означають (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-алкілен, і кеталь каталітично гідрують;

б) сполуку формули (III) вводять у взаємодію із ω-бром-4-хлорацетофеноном з одержанням сполуки формули (II):



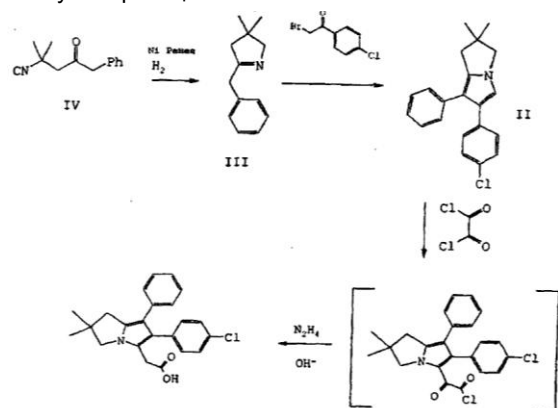
(II)

с) в сполуку формули (II) вводять залишок оцтової кислоти.

Об'єктом даного винаходу є також спосіб одержання сполуки формули (III) шляхом гідрування сполуки формули (IV) і циклізації, а також відповідний спосіб одержання проміжного продукту формули (II).

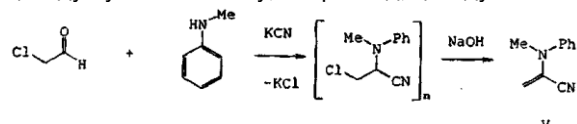
Введення залишку оцтової кислоти в сполуку формули (II) переважно здійснюють шляхом взаємодії з оксалілхлоридом і відновлення кетогрупи, переважно, за допомогою гідразину і гідроксиду лужного металу.

Переважний, спосіб, що пропонується згідно з винаходом можна наочно пояснити за допомогою наступної реакційної схеми:

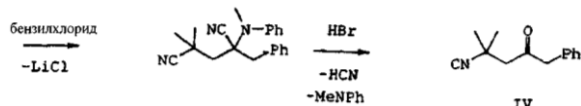
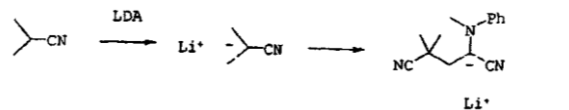


Синтез сполуки формули (IV), згідно з винаходом, переважно здійснюють за допомогою наступних стадій:

1. одержання 2-(N-метиланіліно)акрилонітрилу формули (V) з хлорацетальдегіду, N-метиланіліну і ціаніду лужного металу, наприклад, ціаніду калію:



2. одержання 2,2-диметил-4-оксо-5-фенілвалеронітрилу формули (IV) шляхом приєднання по Міхаєлю нітрилу ізомасляної кислоти, який депротонований за допомогою сильної основи, до сполуки формули (V), бензилування продукту приєднання по Міхаєлю і гідролізу одержаного в результаті 2-бензил-4,4-диметил-2-(N-метиланіліно)глутаронітрилу.



IV

Сполуки формули (IV) і (V), а також їх одержання відомі. Так, 2-(N-метиланіліно)акрилонітрил формули (V) одержують згідно з [H. Ahlbrecht і K. Pfaff, Synthesis, 413 (1980)]. 2,2-Диметил-4-оксо-5-фенілвалеронітрил формули (IV) можна одержувати згідно з [H. Ahlbrecht і M. Ibe, Synthesis, 421 (1985)].

Спосіб одержання 2-(N-метиланіліно)акрилонітрилу формули (V) згідно з вказаною в літературі методикою, однак, володіє недоліками, що полягають в тому, що ні при взаємодії з ціанідом натрію або калію, ні при основному елімінуванні не досягають повного перетворення, для екстракції застосовують простий ефір і продукт для очищення треба піддавати перегонці, при цьому виникають сильні втрати за рахунок розкладання. Згідно з винаходом тому пропонується модифікувати і удосконалити вказані в літературі способи і комбінувати їх в багатостадійний синтез для одержання сполуки формули (III), відповідно, формули (II) або (I).

Удосконалення, що пропонується згідно з винаходом, пояснюються нижче, їх можна використати роздільно або, переважно, у вигляді комбінації. Згідно з винаходом, вказаних недоліків уникають за рахунок того, що використовуються початкові продукти в інших молярних співвідношеннях і/або застосовуються N-метиланілін замість хлорацетальдегіду і додаються компоненти реакції і/або елімінування здійснюється в двофазній системі вуглеводень/розчин гідроксиду натрію при додаванні міжфазного каталізатора (каталізатора фазового переходу), переважно бензилтриетиламмоніхлориду. Переважні умови проведення способу вказуються нижче.

Хлорацетальдегід, N-метиланілін і ціанід калію використовуються в молярному співвідношенні від 1,1 до 1,3:1:1,1 до 1,3, особливо, приблизно 1,2:1:1,2. Додання N-метиланіліну протікає екзотермічно і охолодження і/або швидкість додавання треба вибирати так, щоб температура не перевищувала 25°C. З цією метою N-метиланілін можна додавати, наприклад, до суміші з льоду і концентрованої соляної кислоти.

Хлорацетальдегід, переважно у вигляді водного розчину, додають до N-метиланілінгідрохлориду, причому за рахунок придатної швидкості додавання і, у разі необхідності, охолодження температуру підтримують при максимумально 20°C. Потім додають ціанід калію у вигляді водного розчину. У цьому випадку також за рахунок придатної швидкості додавання і, у разі необхідності, охолодження підтримують верхню межу температури 20°C.

Додавання N-метиланіліну, хлорацетальдегіду і ціаніду калію можна здійснювати також при значно більш низьких температурах, наприклад, нижче 0°C. Однак, переважними є температури близько

вказаної верхньої межі, оскільки дозволяють здійснювати більш швидке додавання і вимагають незначних витрат на охолодження, не впливаючи негативним чином на вихід і якість продукту.

Якщо вміст N-метиланіліну в суспензії, що утворюється, складає нижче приблизно 10%, то додають розчинник, який не змішується з водою, переважно аліфатичний або ароматичний вуглеводень, особливо толуол, і проміжний продукт 3-хлор-2-(N-метиланіліно)пропіонітрил переходить в органічну фазу. Потім здійснюють елімінування в двофазній системі толуол/розчин гідроксиду натрію. Для прискорення і досягнення повного елімінування додають міжфазний каталізатор, переважно бензилтриетиламонійхлорид. Температура при додаванні NaOH не повинна перевищувати 15°C, по закінченні додавання її можна підвищувати до кімнатної температури. Застосування гідроксиду калію замість гідроксиду натрію при елімінуванні ускладнює розділення фаз.

Якщо в реакційній суміші міститься 3-хлор-2-(N-метиланіліно)пропіонітрилу в кількості менше 0,5%, то фазу з продуктом відділяють і, у разі необхідності, промивають, наприклад, спочатку водою і потім за допомогою лимоннокислої води. Після цього органічну фазу сушать, наприклад, над сульфатом магнію, і, у разі необхідності, фільтрують, переважно через фільтр, працюючий під тиском. Таким чином одержаний розчин 2-(N-метиланіліно)акрилонітрилу в толуолі без проблем можна зберігати при температурі від -15°C до -20°C аж до подальшого використання. При цих температурах не відбувається розкладання. Продукт одержують з чудовим виходом, що становить приблизно 95% в розрахунку на метиланілін.

Утримуючі ціанід стічні води і промивні рідини, а також залишок на фільтрі спрямовують в процес обробки стічних вод.

Спосіб одержання 2,2-диметил-5-феніл-4-оксавалеронітрилу формули (IV) за відомою з літератури методикою проводиться аж до бензилювання продукту приєднання по Міхаелю при температурі -78°C. Бензилювання здійснюють за допомогою бензилброміду, що дорого коштує, і гідроліз і відщеплення ціаніду проводять в ацетонітрилі і для проведення реакції потрібно від приблизно 40 до 50 годин. Сирий продукт треба піддавати перегонці.

У випадку модифікації способу одержання, що пропонується згідно з винаходом, сполуки формули (IV) можна відмовитися від перегонки сирого продукту. Очищення здійснюють виключно шляхом перекристалізації. Відщеплення ціаніду здійснюють у водно/органічній системі при додаванні міжфазного каталізатора, завдяки чому тривалість реакції можна значно скоротити. Крім того, спосіб, що пропонується згідно з винаходом, є нескладним, оскільки не потрібно здійснення депротонування і конденсації при температурі -78°C. Далі, не потрібне активування за допомогою канцерогенного триаміду гексаметилфосфорної кислоти (НМРТ) і застосування тетрагідрофурану, що дорого коштує і піддається висушуванню, яке також дорого коштує. Нарешті, можна застосовувати більш дешевий бензилхлорид замість бензилброміду. Переважні умови способу вказуються нижче.

Ізобутиронітрил додається до розчину сильної основи в інертному розчиннику. Як сильна основа придатний, наприклад, амід натрію, нафталінід натрію і переважно діізопропіламід літію (LDA). Депротонування переважно здійснюють у вуглеводні такому як етилбензол, як розчиннику і при температурах нижче 10°C. Потім додають сполуку формули (V), переважно у вигляді розчину в толуолі, причому температуру також переважно підтримують нижче 10°C. Треба відповідним чином вибирати швидкості додавання ізобутиронітрилу і сполуки формули (V).

Переважає температура реакції при приєднанні по Міхаелю складає від приблизно -10°C до -20°C.

Якщо вміст сполуки формули (V) в реакційній суміші знижується до величини нижче приблизно 2%, додають бензилхлорид. Переважно дозування починають при низькій температурі (приблизно від -10°C до -20°C), пізніше нагрівають, наприклад, аж до температури приблизно 50-55°C.

Якщо вміст динітрилу 2,2-диметил-4-(N-метиланіліно)-глутарової кислоти знижується до величини нижче приблизно 2%, що займає декілька годин, здійснюють відщеплення ціаніду. Для цього бензилований продукт приєднання по Міхаелю, загалом, не виділяють, а шляхом кислотного гідролізу при вивільненні ціановодню і метиланіліну з утворенням знову карбонільної групи перетворюють в 2,2-диметил-4-оксо-5-фенілвалеронітрил формули (IV). Гідроліз переважно проводять після додавання води переважно в умовах міжфазного каталізу. Як міжфазний каталізатор застосовують переважно бензилтриетиламонійхлорид або бензилдиметилгексадециламонійхлорид. Температура реакції, в основному, складає від приблизно 20°C до приблизно 60°C. Завдяки додаванню міжфазного каталізатора скорочується час реакції до приблизно 15-18 годин. Можна досягати подальшого скорочення часу реакції, якщо в толуольну фазу додавати аж до приблизно 20% об'єми, метанолу і/або застосовувати концентровану кислоту. Наприклад, можливий час реакції становитиме тільки одну годину приблизно при температурі 40°C.

Для відщеплення ціаніду/гідролізу додають сильну мінеральну кислоту, як, наприклад, бромоводнева кислота або соляна кислота, і реакційну суміш, переважно при підвищеній температурі, залишають реагувати до зниження вмісту бензилового продукту приєднання по Міхаелю до величини нижче приблизно 0,5%. Після цього органічну фазу звичайним чином обробляють, і толуол відганяють. Температура при перегонці не повинна перевищувати 50°C. Залишок після перегонки можна потім очищати шляхом перекристалізації або до перекристалізації піддавати однократному або багаторазовому спільному випаровуванню з ізопропанолом з метою видалення залишків толуолу.

Перекристалізацію можна здійснювати з ізопропанолом, однак, також добре придатний толуол і суміші з ізопропанолом і толуолом. Продукт переважно перекристалізують з двох частин суміші ізопропанолу і толуолу в співвідношенні 9:1.

Внаслідок хорошої розчинності сполуки фор-

мули (IV) в ізопропанолі, для викристалізовування необхідно здійснювати охолодження, переважно до температур від  $-15^{\circ}\text{C}$  до  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Одержаний продукт, при відомих умовах, також після перекристалізації, може ще мати домішку продукту приєднання по Міхаелю. Такого роду домішка, однак, не заважає, оскільки легко видаляється при подальших перетвореннях. Загалом, в результаті перекристалізації досягають, однак, дуже високого ефекту очищення, так що одержують продукт в дуже чистій формі.

Як найближча реакційна стадія, одержаний 2,2-диметил-4-оксо-5-фенілвалеронітрил формули (IV) каталітично гідрують до утворення 2-бензил-4,4-диметил-1-піроліну формули (III). Як каталізatori придатні каталізatori на основі благородних металів, як Pt або Pd. Переважні, однак, каталізatori Ренея, особливо нікель Ренея і кобальт Ренея.

[В Arch. Pharm., 299, 518 (1966)] описується одержання 2-(4-гідроксифеніл)-4,4-дигідро-3Н-піролу шляхом гідрування нітрилу 4-оксо-(4-гідроксифеніл)бутанової кислоти при використанні нікелю Ренея. Гідрування, що пропонується згідно з винаходом, якщо його здійснюють аналогічно відомому з літератури способу, тобто, при використанні водовмісного нікелю Ренея в спиртах, протікає, однак, тільки повільно, і при підвищеному тиску або підвищеній температурі спостерігається виразне надгідрування.

Тому робилися спроби відносно скорочення тривалості реакції і зменшення утворення побічних продуктів, особливо за рахунок надгідрування до піролідину. При цьому виявляється, що ні підвищення тиску водню, ні підвищення температури реакції значно не скорочують час реакції, а в цих більш "енергійних" умовах зростають частки побічних продуктів, передусім продуктів часткового гідрування, олігомерних продуктів конденсації і надгідрованого піролідину.

У цей час несподівано знайдено, що якість (чистота) початкової сполуки формули (IV), що використовується, впливає сильним чином як на протікання процесу у часі, так і на розподіл побічних продуктів гідрування. Чим чище виділена речовина, тим більш гладко і без проблем протікає реакція. Переважно застосовують сполуку формули (IV) з чистотою вище 90%, особливо вище 95% (мас./мас.).

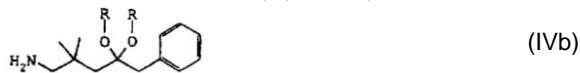
У випадку гідрування нітрилкетону формули (IV) при використанні піроліну формули (III), третинна нітрильна група на другій стадії гідрування відновлюється до неопентиламіногрупи, яка спонтанно конденсується з кетогрупою при відщепленні води з утворенням циклічної іміногрупи. Циклічна іміногрупа піроліну може зазнавати подальшого гідрування до утворення вторинної циклічної аміногрупи в пірол і діні. Щоб уникнути цього як каталізatori використовують нікель Ренея, однак, не у водовмісній формі, як звичайно, а по суті у вільній від води формі. Як розчинники найбільш придатними виявляються толуол і, особливо, суміші з толуолу і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-спиртів таких, як метанол, етанол, ізопропанол, наприклад, толуол/метанол в об'ємному співвідношенні від 8:2 до 6:4.

Інша можливість перешкоджати надгідруванню

полягає у введенні ацетальної(кетальної) захисної групи для кетогрупи нітрилкетону, при цьому одержують сполуку формули (IVa):



де залишки R, які можуть бути однаковими або різними, означають (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкільний залишок або разом означають (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-алкіленовий залишок. Гідрування третинної нітрильної групи до утворення неопентиламіногрупи, таким чином, також можна здійснювати в менш селективних умовах, при цьому одержують сполуку формули (IVb):



де залишки R мають вказані значення. В умовах розщеплення кеталю, в кислих середовищах, наприклад, в розбавлених мінеральних кислотах, одночасно також відбувається циклізація з утворенням піроліну. Після підлогування кислих водних розчинів піролінієвих солей одержують вільну піролінову основу, яку можна відділити за допомогою органічних розчинників, які не змішуються з водою, і після видалення цих розчинників одержати з високою мірою чистоти.

Переважні реакційні умови для прямого одержання сполуки формули (III) шляхом гідрування сполуки формули (IV) вказуються нижче.

Якщо використовують суміш з толуолу і метанолу як розчинник, переважно приблизно 8-12 об'єми, частин суміші толуолу і метанолу на одну мас. частину сполуки формули (V), то температура реакції складає, загалом, приблизно 50-60°C. Якщо гідрують в чистому толуолі, то температуру вибирають трохи нижче, наприклад, 20-30°C, для запобігання надгідруванню. Тиск водню становить, загалом, приблизно 4-6 бар.

Перед реакцією нікель Ренея, що використовується, висушують, наприклад, шляхом одно- або багаторазового суспендування в абсолютному метанолі або шляхом азеотропної перегонки.

Якщо реакцію припиняють до поглинання теоретично розрахованої кількості водню, то реакційну суміш можна піддавати азеотропній перегонці і додавати свіжий розчинник. Можна додавати також свіжий нікель Ренея і для видалення води піддавати азеотропній перегонці. Реакція продовжується, в основному, протягом приблизно 3-4 годин.

Потім нікель Ренея можна осаджувати і відфільтровувати надосадовий реакційний розчин. Каталізатор, у разі необхідності, можна використати для подальшого гідрування. З реакційного розчину видаляють шляхом відгонки розчинник. Продукт можна очищати через солеутворення, наприклад, шляхом утворення гідрохлориду і вивільнення сполуки формули (IV) за допомогою основи, наприклад, аміаку, і повторної екстракції.

Альтернативно, можна також відганяти тільки частину розчинника, наприклад, метанол у випадку суміші розчинників з толуолу і метанолу. У цьому випадку залишок після перегонки переважніше спочатку промивають водою, і після відділення водної фази продукт можна очищати, як описано вище.

У випадку проведення реакції, що пропонується

ся згідно з винаходом, гідрування можна сильно прискорювати, особливо, за рахунок застосування безводного нікелю Ренея як каталізатора і толуолу або суміші з толуолу і метанолу як розчинника і можна обмежувати побічні реакції.

Переважають реакційні умови для одержання сполук формули (III) шляхом гідрування циклічних або ациклічних ацетальних (кетальних) проміжних продуктів вказуються нижче.

Нітрилкетон формули (IV) в розчиннику, який утворює з водою азеотроп, за допомогою спирту в присутності кислотного каталізатора перетворюють в кеталь, або перетворення кетон в кеталь здійснюють в спирті в присутності еквівалентних кількостей ацеталю або кеталю низькокиплячого альдегіду або кетону. Придатними спиртами для утворення кеталю є ( $C_1-C_4$ )-алканоли такі як метанол, етанол або гліколь, 1,3-пропіленгліколь і т.д. Розчинниками, які утворюють з водою азеотроп, є, наприклад, толуол, ксилол, циклогексан і т.д.

Переважає варіант здійснення є, наприклад, перетворення в оксоланове похідне в толуолі за допомогою етиленгліколю в присутності кислоти такої як толуолсульфокислота, в умовах кип'ятіння зі зворотним холодильником і при видаленні води з реакційної суміші, наприклад, за допомогою водовідділення. Іншим переважним варіантом здійснення є перетворення в диметилкеталь в метанолі при використанні 1,1-диметоксіетану в присутності піридинійтозилату при температурі приблизно 40-60°C. Потім кеталі обробляють шляхом промивання лугом і гідрують в присутності каталізатора гідрування. Особливо переважним варіантом здійснення є гідрування діоксоланового похідного в присутності безводного нікелю Ренея при тиску водню 5-50 бар і при температурі від кімнатної до 70°C в спиртовому розчиннику такому як метанол або в ароматичному розчиннику такому як толуол. Одержання сполуки формули (III) здійснюють, після відфільтровування каталізатора, шляхом перемішування амінокеталів, що утворилися як продукт гідрування, з органічної фази в розбавленій водній мінеральній кислоті. Як розщеплення кеталів, так і утворення циклічного іміну повністю відбувається при кімнатній температурі, як правило, через проміжок часу від 30 хвилин до 1 години. Циклічний імін формули (III) після підлогування водного розчину продукту до pH=9-11 можна одержувати в дуже чистій формі.

2-Бензил-4,4-диметил-1-піролін формули (IV) потім циклізують із  $\omega$ -бром-4-хлорацетофеноном з одержанням 6-(4-хлорфеніл)-2,2-диметил-7-феніл-2,3-дигідро-1Н-піролізину формули (III). Реакція відома з вказаного спочатку рівня техніки,  $\omega$ -Бром-4-хлорацетофенон можна одержувати способом, описаним, [наприклад, в Bull. Soc. Chim. Fr., 21, 69 (1899)].

Введення у взаємодію сполуки формули (III) із  $\omega$ -бром-4-хлорацетофеноном здійснюють, загалом, в полярному органічному розчиннику. Придатними полярними органічними розчинниками є, особливо, ( $C_1-C_4$ )-спирти такі, як метанол, етанол, ізопропанол, або прості ефіри, такі як діетиловий ефір, тетрагідрофуран (THF) або діоксан. Згідно з даним винаходом, особливо переважний метанол як розчинник. Компоненти реакції можна викорис-

тати в еквімолярних кількостях. Однак, переважно застосовувати  $\omega$ -бром-4-хлорацетофенон в надлишку, наприклад, в надлишку від 10% мол. до 40% мол.

Для уловлювання бромоводню, що виділяється при взаємодії, реакцію здійснюють в присутності основи. Переважно застосовують неорганічну основу, особливо гідрокарбонат або карбонат лужного металу, причому особливо переважні натрієві і калієві сполуки. Неорганічну основу можна використати у вигляді водного розчину. Особливо переважним, однак, виявляється використання неорганічної основи в твердій формі. Це полегшує відділення неорганічних продуктів реакції і зменшує спектр побічних продуктів. Неорганічну основу можна використати в еквімолярних кількостях, по відношенню до бромоводню, що виділяється. Більш доцільно, однак, неорганічну основу застосовувати в надлишку, наприклад, в надлишку, аж до 1,8 еквівалентів, переважно приблизно 1,4 еквіваленти. Крім того, взаємодію доцільно здійснювати за відсутності світла. Температуру реакції можна змінювати в широкому діапазоні і вона переважно складає від 0°C до 50°C, особливо переважно приблизно 18-25°C. Взаємодія закінчується через приблизно 17-20 годин.

Одержаний сирий продукт формули (II) відділяють, наприклад, шляхом центрифугування, і звичайним чином очищають шляхом видалення мінеральних домішок. Для цього сирий продукт переважно вносять в теплу воду, наприклад, при температурі 40-45°C, і обробляють, протягом 1-2 годин. Таким чином одержують сполуку формули (II) з виходом в середньому 58% і чистотою щонайменше 97%. Вміст ізомеру з 4-хлорфенільною групою в положенні 5 складає нижче 2%, вміст  $\omega$ -бром-4-хлорацетофенону складає нижче 0,1% і вміст мінеральних домішок складає нижче 0,5%.

Для одержання ML 3000 формули (I) в положення 5 сполуки формули (II) вводять бічний ланцюг у вигляді залишку оцтової кислоти. Це здійснюють переважно шляхом введення у взаємодію сполуки формули (II) з оксалілхлоридом і потім відновлення за допомогою гідазину і гідроксиду лужного металу. Реакція описується, [наприклад, в заявці WO-95/32971, приклад 5C, і в РСТ/EP 01/00852]. Для очищення продукту реакції описані різні способи. Згідно [із заявкою WO-95/32971], реакційну суміш змішують з водою, підкисляють і карбонову кислоту, що випала в осад, витягують за допомогою діетилового ефіру. Продукт очищають тим, що ефірний розчин деякий час перемішують і витримують над осушувачем, таким як безводний сульфат натрію або сульфат магнію, потім відфільтровують насичений водою сульфат і, нарешті, діетиловий ефір відганяють при нагріванні. Речовину, що викристалізувалася з маточного розчину при концентруванні, збирають і висушують. У випадку цього способу виділення і очищення ще на стадії очищення і під час висушування знов утвориться небагато продуктів розкладання, так що для досягнення фармацевтичної якості необхідне подальше очищення ML 3000, що дорого коштує, наприклад, шляхом перекристалізації.

У випадку альтернативного способу очищення,

після відновлення за допомогою гідразину і гідроксиду лужного металу до реакційної суміші, у разі необхідності, при підвищеній температурі, додають простий ефір і воду. Переважно використовують простий ефір, що обмежено змішується з водою, наприклад, діетиловий ефір або метил-трет-бутиловий ефір. За рахунок додавання простого ефіру відбувається утворення трифазної системи, причому середня фаза містить продукт і, по суті, складається з солі ML 3000 з діоксидом лужного металу, що застосовується при взаємодії. Самою верхньою фазою є фаза простого ефіру, в якій знаходяться органічні домішки, і найнижчою фазою є сильно лужна водна фаза, яка містить неорганічні компоненти.

Фази розділяють і середню фазу змішують із сумішшю води і простого ефіру, що тільки обмежено змішується з водою, потім підкисляють за допомогою неорганічної або органічної кислоти. ML 3000 тоді розчиняється в фазі простого ефіру.

Одержання ML 3000 з фази простого ефіру можна здійснювати, наприклад, шляхом випаровування простого ефіру і кристалізації ML 3000 з етилацетату або ізопропанолу. При цьому одержують сольвати з 1 молекулою діетилового ефіру на 2 молекули ML 3000, відповідно, з 1 молекулою етилацетату на 2 молекули ML 3000.

По суті не утримуючу розчинника кристалічну модифікацію ML 3000 одержують, якщо до фази простого ефіру додають щонайменше один вуглеводень, який кипить при більш високій температурі, ніж простий ефір, простий ефір, у разі необхідності, щонайменше частково відганяють, і ML 3000, що виділилася в твердій кристалічній формі, звичайним чином відділяють від маточного розчину. Як вуглеводень придатний особливо лінійний або розгалужений аліфатичний ( $C_6$ - $C_{12}$ )-вуглеводень, наприклад, н-гексан, н-гептан, циклогексан, циклогептан і т.д.

Нижченаведені приклади пояснюють винахід, не обмежуючи його об'єму охорони.

#### Приклад 1

А) 2-(N-Метиланіліно)акрилонітрил (приблизно 50%-ний розчин в толуолі)

В емальований реактор місткістю 250 л вводять концентровану HCl (32%-на; 22,33кг) і лід (32,6кг). При охолодженні водою додають N-метиланілін (17,39кг, 162,2моль), не допускаючи підвищення температури вище за 25°C (30 хвилин). Розчин зелено-жовтого кольору перемішують протягом 5-10 хвилин при температурі 15-20°C. Починаючи з цієї температури додають водний розчин хлорацетальдегіду (45%-ний; 34,2кг, 196,1моль) при охолодженні водою так, щоб внутрішня температура підтримувалася нижче за 20°C (30 хвилин). Реакційну суміш перемішують далі ще наступні 5-10 хвилин при температурі 15-20°C і потім при цій температурі змішують з розчином ціаніду калію (12,7кг, 195,1моль) у воді (19,5кг). При охолодженні водою при цьому додавання регулюють таким чином, що не перевищують температуру 20°C (1 година). При температурі 18-23°C додатково перемішують протягом 110-130 хвилин. Утворюється рідкотекуча суспензія. Газохроматографічний аналіз проби показує вміст метиланіліну менше ніж 10%. Потім в реак-

ційну суміш додають толуол (25,7кг) і після цього при перемішуванні концентровану соляну кислоту (32%-на, 9,3кг) і перемішують ще 5-10 хвилин при кімнатній температурі.

Синильну кислоту, що виходить з апаратури, вловлюють в абсорбері, заповненому концентрованим розчином NaOH.

При припиненні перемішування водну фазу (114кг, ціанідна стічна вода 1) відстоюють і переводять в закриту систему в резервуар для знешкодження.

До забарвленої в синій колір органічної фази додають бензилтриетиламонійхлорид (0,3кг) і охолоджують до температури від -5°C до 0°C. Якщо досягають цієї внутрішньої температури, то підливають розчин гідроксиду натрію (30%-ний, 32,6кг) таким чином, щоб внутрішня температура не перевищувала 15°C (30 хвилин). Після завершення додавання реакційну суміш залишають нагріватися до кімнатної температури і перемішують ще протягом наступних 50-70 хвилин.

Газохроматографічний аналіз проби показує вміст проміжного продукту 3-хлор-2-(N-метиланіліно)пропіонітрилу нижче 0,5%. Якщо досягають цього значення, то здійснюють промивання водою (40,7кг): додають воду, двофазну суміш перемішують протягом 5-10 хвилин, потім водну фазу (70кг, ціанідна стічна вода 2) відстоюють і переводять її в резервуар (до ціанідної стічної води 1).

Органічну фазу таким же чином ще раз промивають водою (40,7кг), яка підкислена лимонною кислотою (0,81кг).

Цю лимоннокислу водну фазу (45кг, ціанідна стічна вода 3) об'єднують з іншими ціанідними стічними водами. Органічну фазу сушать при кімнатній температурі над сульфатом магнію (3,8кг) протягом 10-20 хвилин. Титрування по Карлу-Фішеру показує вміст води нижче 0,2%. Цей толуольний розчин (50-52кг) фільтрують через працюючий під тиском фільтр і завантажують в місткість для застосування на найближчій стадії. Залишок на фільтрі (4,8кг) об'єднують з ціанідними стічними водами. Ці ціанідні стічні води спрямовують в процес обробки стічних вод. Нестабільний при кімнатній температурі розчин 2-(N-метиланіліно)акрилонітрилу (53,86кг) зберігають в атмосфері азоту при температурі від -15°C до -20°C аж до подальшого використання. Для визначення вмісту відбирають зразок об'ємом 50мл. З 30мл цього зразка визначають залишок після висушування, з якого випаровують толуол у вакуумі при температурі максимально 70°C. Для визначення вмісту використовують інтегральні площі  $^1H$ -ЯМР-спектра зразка в хлороформі і газохроматографічний аналіз. Вміст 2-(N-метиланіліно)акрилонітрилу в розчині згідно з  $^1H$ -ЯМР-спектром становить 45,54%. Таким чином, вихід становить 95,4%, по відношенню до використаного метиланіліну.

Обробку ціанідної стічної води здійснюють за допомогою концентрованої  $H_2O_2$  і 30%-ного розчину NaOH при значенні pH=10-12 аж до залишкового вмісту ціаніду нижче за 30мг/кг (<30ч/млн).

В) 2,2-Диметил-4-оксо-5-фенілвалеронітрил

У суху, продукту інертним газом апаратуру



(сталний казан місткістю 250л) вводять розчин діізопропіламіду літію (LDA) в суміші тетрагідрофурану і н-гексану (розчин LDA 25,1% мас/мас, приблизно 2М; 80,7кг, 188,7моль) і охолоджують за допомогою розсолу в атмосфері азоту до температури від -15°C до -20°C. При охолодженні додають ізобутиронітрил (11,4кг, 165моль) так, щоб внутрішня температура не перевищувала -10°C. Після додавання повністю місткість для подачі додатково промивають (45 хвилин) толуолом (2кг).

Реакційну суміш додатково перемішують при температурах від -10°C до -20°C протягом 55-65 хвилин. Потім додають толуольний розчин 2-(N-метиланіліно)акрилонітрилу (47,1%-ний; 52,8кг, 157,2моль) так, щоб температура всередині при охолодженні розсолу при температурі -20°C не перевищувала -10°C (90 хвилин). Місткість для подачі і підвідні лінії додатково промивають толуолом (5,0кг). Реакційну суміш червоно-коричневого кольору додатково перемішують при температурі від -10°C до -20°C протягом 60-90 хвилин. Вміст виділеної речовини 2-(N-метиланіліно)акрилонітрил згідно з газохроматографічним аналізом після цього складає нижче 2%. При припиненні охолодження, починаючи з температури від -10°C до -20°C, додають бензилхлорид (23,9кг, 188,8моль), причому внутрішню температуру можна підвищувати до 5°C. При перевищенні цієї температури працюють при охолодженні водою. Якщо внутрішня температура досягає 15°C, нагрівають з швидкістю нагрівання 20°C/година до внутрішньої температури 50°C, в той час як додають подальшу кількість бензилхлориду. Необхідний для додавання час становить 2,5 години.

Реакційну суміш протягом 3-4 годин витримують при температурі 50-55°C, вміст динітрилу 2,2-диметил-4-(N-метиланіліно)глутарової кислоти в газохроматографічній пробі складає тоді нижче 2%.

Суміш потім охолоджують до температури нижче 25°C і переводять в казан, в якому знаходиться трифазна суміш з льоду (22,6кг), води (45,2кг) і толуолу (22,6кг) (10 хвилин). Для додаткового промивання використовують толуол (14кг). Цю толуол-водну фазову суміш потім нагрівають до температури 35-40°C і витримують для розділення фаз. Прозорий нижній шар (водна фаза, 75кг) видаляють і залишають проміжний шар при органічній фазі, що містить продукт.

До органічної фази додають спочатку бензилтриетиламонійхлорид (3,4кг) і лід (34,7кг) і потім при температурі 0-15°C протягом 10 хвилин додають бромоводневу кислоту (48%-на; 69,4кг, 411,6моль). Завдяки цьому температура в суміші підвищується приблизно до 50°C і відганяється синільна кислота, яку вловлюють в заповненому 32%-ним розчином гідроксиду натрію абсорбері. Після перемішування протягом 6 годин при температурі 50-60°C з реакційної суміші червоно-коричневого кольору відбирають пробу. Вміст динітрилу 4-бензил-2,2-диметил-4-(N-метиланіліно)глутарової кислоти в суміші повинний складати, згідно з газохроматографічним аналізом, нижче 0,5%.

Якщо виконується ця умова, то фази відстоюють при внутрішній температурі нижче 60°C протягом 10-15 хвилин і утримуючи ціановодень, бромоводневу кислоту водну фазу, темного кольору (ціанідна стічна вода 1, 90-110кг) переводять в закритий резервуар. Також забарвлену в темний колір органічну фазу охолоджують до температури нижче 30°C і потім перемішують із сумішшю води (22,5кг) і розчину гідроксиду натрію (30%-ний, 2,5кг) протягом 5-10 хвилин при температурі 15-25°C. Виразно більш світлу лужну водну фазу (pH=10-14) відстоюють і її направляють в резервуар для подальшої обробки (ціанідна стічна вода, 2,25кг). Після цього органічну фазу перемішують з водою (25кг) при температурі 15-20°C протягом 10-15 хвилин і водну фазу, що повністю відстоялася, через 10-15 хвилин відділяють у вигляді лужної ціанідної стічної води 2 (25кг). Значення pH цієї промивної рідини повинно становити 7-9.

Толуольну фазу переводять в апаратуру для перегонки, казан і з'єднувальні лінії для подачі додатково промивають толуолом (5кг). Толуол повністю відганяють у вакуумі при температурі максимум 50°C (дистилят 1а; 110-120кг). Залишок після перегонки обробляють ізопропанолом (22,7кг) і потім розчинник повністю відганяють у вакуумі аж до максимальної внутрішньої температури 60°C. (дистилят 1b; 23кг). Азеотропну перегонку з ізопропанолом (22,7кг) таким же чином повторюють ще раз (дистилят 1с; 23кг).

Залишок після азеотропної перегонки обробляють при температурі 25-30°C за допомогою ізопропанолу (16кг) і додають до суміші з ізопропанолу (8,0кг) і гептану (16кг), в яку додають зародки кристалізації 2,2-диметил-4-оксо-5-фенілвалеронітрилу (0,05кг) для регулювання кристалізації. Місткість для подачі і з'єднувальні лінії додатково промивають ізопропанолом (2,0кг). Суспензію кристалів охолоджують до температури від -15°C до -20°C і додатково перемішують ще щонайменше протягом 2 годин, однак, найбільше протягом 16 годин. Кристалічну масу відсмоктують і знов суспендують в заздалегідь охолодженій суміші з ізопропанолу (8кг) і гептану (8кг) при температурі від -15°C до -20°C протягом декількох хвилин і знов відсмоктують. Одержують у вигляді вологого сирого продукту 26,7кг 2,2-диметил-4-оксо-5-фенілвалеронітрилу поряд, загалом, з 66,9кг маточного розчину. Кристали висушують у вакуумі при температурі 30-35°C; після висушування залишаються 22,3кг (70,6%) продукти з чистотою більше 90% згідно з газохроматографічним аналізом.

С) Очищення 2,2-диметил-4-оксо-5-фенілвалеронітрилу

В емальованому реакторі місткістю 250л 2,2-диметил-4-оксо-5-фенілвалеронітрил (85-90%-ний; 22,3кг, 110,8моль) суспендують в суміші з ізопропанолу (40,0кг) і толуолу (4,4кг) і шляхом нагрівання цієї суміші до температури 50-55°C при перемішуванні повністю відбувається утворення розчину. Охолоджений потім до температури 25-30°C розчин вводять в заповнений ізопропанолом (5кг) зворотний нутч, розчин затравлюють за допомогою кристалічного 2,2-диметил-4-оксо-5-фенілвалеронітрилу (0,05кг) і після цього повільно

охолоджують до температури 5-10°C. Перемішують доти, поки не утвориться густа суспензія кристалів. Потім охолоджують аж до температури від -15°C до -20°C і перемішують щонайменше протягом 2 годин або протягом ночі при цій температурі.

Продукт відфільтровують на нутч-фільтрі і двічі додатково промивають заздалегідь охолодженим до температури від -15°C до -20°C ізопропанолом (по 4,8кг). Вологу масу кристалів (26,6кг) висушують у вакуумі при температурі 30-35°C, одержують 16,6кг продукту (вихід 74,4%) з чистотою 96,1% (газохроматографічний аналіз). Маточний розчин (53,2кг) відкидають.

#### D) 2-Бензил-4,4-диметил-1-піролін

Нікель Ренея (7,7кг), який заздалегідь звільнений від водної надосадової рідини шляхом декантації, в сталевому автоклаві місткістю 250л вміщують в атмосферу газоподібного азоту і потім протягом 15 хвилин суспендують в метанолі (67кг). Після припинення перемішування нікель Ренея протягом 15-20 хвилин відстоюється, і за допомогою азоту через заглибну трубку відкачують надосадовий метанол через заповнений Dicalite® фільтр, працюючий під тиском. Каталізатор покривають розчином 2,2-диметил-4-оксо-5-фенілвалеронітрилу (13,2кг) в толуолі (92,4кг) при температурі 15-20°C і змішують з метанолом (14,3кг), який служив для додаткового промивання місткості для подачі толуольного розчину. Апаратуру тричі заповнюють азотом аж до тиску 3 бара і тиск знижують, щоб витіснити кисень повітря. Потім тричі продувають воднем при тиску 1 бар і, нарешті, підвищують тиск водню до 4,5-5,5бар. Гідрування починається при тиску 5,0бар і температурі 55-60°C шляхом включення перемішування. Поглинання водню припиняється через приблизно 3 години, в цей час поглинені 3,3м<sup>3</sup> водню. Реакційну суміш охолоджують до температури 15-20°C, перемішування припиняють і знижують підвищений тиск водню. Апаратуру продувають 4 рази азотом і для контролювання реакції відбирають пробу. Сумарно неперетворена виділена речовина і надгідрований побічний продукт не повинні перевищувати 10%. Якщо проба показує шуканий результат, то реакційний розчин піддають освітлювальній фільтрації через заповнений Dicalite® (0,5кг) фільтр, працюючий під тиском. Апаратуру і залишок на фільтрі додатково промивають метанолом (10кг), і потім з реакційного розчину відганяють метанол при внутрішній температурі 75-80°C. Залишок після перегонки охолоджують до температури 20-30°C і промивають водою (49,5кг). Двофазну суміш перемішують протягом 5-10 хвилин, витримують протягом 20-30 хвилин для розділення фаз і потім водну фазу (47-51кг) видаляють. При температурі 15-20°C до органічної фази додають лід (44кг) і воду (44кг) і після цього концентровану соляну кислоту (32%-на; 17,7кг) і перемішують протягом 5-10 хвилин. Солянокисла водна фаза має значення рН=1-2. Обидві фази відстоюють (10-20 хвилин) і відділяють водну, яка містить піролін фазу. До цієї солянокислої водної фази, що містить продукт, додають Marmite® (5,6кг), за допомогою якої додатково промита відвідна лінія і толуол (86,9кг). При охолодженні, при температурі максимально 25°C додають роз-

чин аміаку (24%-ний; 17,7кг). Значення рН у водній фазі суміші фаз повинно становити 9-11. Двофазну суміш додатково перемішують протягом 5-10 хвилин. Потім фази відстоюють і відділяють водну фазу. Толуольну фазу при додатковому промиванні водою (5,5кг) переводять в апаратуру для перегонки і толуол повністю відганяють у вакуумі при внутрішній температурі, що не перевищує 50°C. Одержаний толуольний дистилят можна знов використати для екстракцій. Вміст піроліну визначають в аліквоті толуольної фази (50г), в якій спочатку визначають сухий залишок шляхом повного випаровування толуолу у вакуумі. Цей сухий залишок, згідно з газовою хроматографією, містить 70% шуканого 2-бензил-4,4-диметил-1-піроліну.

З 100,7кг розчину продукту при частці сухої маси 13,74% в пробі масою 50 г і вмістом (продукту) 74,1% згідно з газовою хроматографією розраховують вихід 54,7моль 2-бензил-4,4-диметил-1-піроліну. По відношенню до використаного оксвалеронітрилу одержують вихід 84%.

#### E) 6-(4-Хлорфеніл)-2,2-диметил-7-феніл-2,3-дигідро-1Н-піролізин

Для безпосередньо подальшої реакції утворення циклу піролізину використовують ω-бром-4-хлорацетофенон в 10% мол. надлишку (60,2моль) і гідрокарбонат натрію в 36% мол. надлишку (74,4моль), з розрахунку на певну кількість піроліну (54,7моль).

Залишок після перегонки, одержаний на стадії D, при температурі 15-20°C змішують з метанолом (49кг), потім з гідрокарбонатом натрію (6,25кг) і, нарешті, при охолодженні з ω-бром-4-хлорацетофеноном (14,06кг). Одержану в результаті рідкотекучу суспензію ясно-жовтого кольору перемішують за відсутності світла протягом 17-20 годин при температурі 18-25°C. Суспензію центрифугують, і центрифугат додатково промивають метанолом (11кг) в дві порції.

Метанольний маточний розчин і промивні метанольні розчини видаляють. Одержують 16,5-18,5кг вологого сирого продукту, який суспендують у воді (88кг) і перемішують при температурі 40-45°C протягом 1-2 годин. Очищений від мінеральних домішок сирий продукт піддають центрифугуванню і промивають водою (22кг) в 2 порції. Вихід вологого сирого продукту становить 14-16кг. Водний маточний розчин і водні промивні фази відкидають.

Сирий продукт висушують у вакуумі при температурі 35-40°C. При висушуванні маса меншає до 12,5-13,5кг (38,4моль-41,95моль) 6-(4-хлорфеніл)-2,2-диметил-7-феніл-2,3-дигідро-1Н-піролізину із вмістом продукту 97,3% (ВЕРХ). Це відповідає виходу 71,0-76,7% по відношенню до одержаного при гідруванні піроліну і виходу 59-64% по відношенню до використаного при гідруванні оксвалеронітрилу. Вміст ізомерного 5-(4-хлорфеніл)-2,2-диметил-7-феніл-2,3-дигідро-1Н-піролізину складає нижче 2%, вміст ω-бром-4-хлорацетофенону - нижче 0,1% і вміст мінеральних домішок - нижче 0,5% (визначення зольності).

#### Приклад 2

Стадії А)-D) здійснюють як в прикладі 1

E) 2-Бензил-2-(2-ціано-2-метилпропіл)У 1,3-діоксолан

Оксовалеронітрил (50г, 0,25моль) змішують з етиленгліколем (75г, 1,21моль) і п-толуолсульфокислотою (9,2г, 0,048моль) в толуолі (300мл; 260,1г; 2,82моль) і реакційну суміш повільно нагрівають до кипіння (2,5 години). Після кип'ятіння із зворотним холодильником протягом наступних 2 годин суміш аналізують за допомогою газової хроматографії. Толуол під час фази нагрівання і фази кип'ятіння із зворотним холодильником відганяється і його замінюють безводним розчинником (185,3г). Суміш витримують в холодному стані в атмосфері сухого  $N_2$  аж до обробки. Для обробки, толуольний розчин сирого продукту екстрагують за допомогою охолодженого льодом розчину гідроксиду натрію (25г, 0,625моль NaOH на 150г льоду) і фази розділяють. Органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію (молекулярна маса 120,37; 50г; 0,4моль). Після фільтрації одержують 245г фільтрату.

Г) 2-Бензил-4,4-диметил-1-піролін

Одержаний на стадії Е) сирій розчин діоксолану вводять в автоклав місткістю 1л і потім додають 20г нікелю Ренея В113W (молекулярна маса 58,71; 0,34моль), який заздалегідь тричі промивають безводним метанолом, разом з 71,1г толуолу.

Шляхом трикратного нагнітання під тиском азоту і подальшого зниження тиску з автоклава витісняють кисень повітря. Гідрування починається після трикратного послідовного введення водню і досягнення тиску гідрування 48бар і встановлення температури сорочки автоклава 63°C (необхідний час 3 години). Для гідрування в автоклаві місткістю 1 л потрібно додаткове введення водню до досягнення величини початкового тиску приблизно через 3 години (внутрішній тиск 23бар) і ще через 18 годин (внутрішній тиск 17бар). Після тривалості гідрування загалом 26,5 годин залишають охолоджуватися і продукт реакції фільтрують через декаліт.

Розщеплення ацеталю здійснюють відразу ж після, тим, що сирій продукт обробляють розбавленою соляною кислотою (32% HCl, 50г, 0,43моль в 200г  $H_2O$ ) і перемішують протягом 1 години при температурі 30°C. Органічний верхній шар (толуольна фаза) видаляють, і при температурі 0-5°C водну фазу підлугують за допомогою водного концентрованого розчину аміаку (25%-ний; 50г, 0,73моль) до значення pH=9-10. Піролін, що випав в осад, обробляють діетиловим ефіром (200г) і відділяють. Після випаровування діетилового ефіру у вакуумі залишаються 32,1г продукту. Одержують 2-бензил-4,4-диметил-1-піролін з виходом 69% і чистотою 92,6% (газова хроматографія).

Якщо діоксолан перед використанням для гідрування очищають шляхом перегонки (92%, газова хроматографія), то при гідруванні досягають більш високої швидкості при більш низькому тиску (5бар) і більш низьких температурах. Чистота одержаного піроліну становить 94-98% (газова хроматографія).

Приклад 3

Одержання ML 3000

А) 6-(4-Хлорфеніл)-2,2-диметил-7-феніл-2,3-дигідро-1Н-піролізин

17,9кг (95,5моль) одержаного згідно з прикладом 1 або 2 2-бензил-4,4-диметил-1-піроліну (з

розрахунку на вміст піролінової сполуки), 29,7кг (127,2моль, 1,33 еквіваленту)  $\omega$ -бром-4-хлорацетофенону і 226,6кг метанолу вводять в реактор місткістю 500л. Після додавання 12,7кг (151,2моль, 1,58 еквіваленту) гідрокарбонату натрію перемішують за відсутності світла при температурі 17-24°C при утворенні суспензії бежевого кольору. Реакцію проводять доти, доки залишковий вміст піроліну в суміші не становитиме <5%. Через 17 годин відбирають пробу і аналізують шляхом газової хроматографії на вміст піролінової сполуки. Аналіз показує вміст 2%. Потім суспензію центрифугують при внутрішній температурі 18-22°C і одержану шляхом центрифугування тверду речовину промивають за допомогою 14,4кг метанолу в дві порції. Ще вологий, забарвлений в слабко-жовтий колір продукт має масу 25,8кг.

Ще вологий сирій продукт (25,8кг) суспендують в 150кг води, потім протягом 15 хвилин нагрівають до внутрішньої температури 50-60°C і перемішують протягом 40 хвилин при цій температурі. Охолоджену до температури 40°C (40 хвилин) суспензію центрифугують і одержану шляхом центрифугування кристалічну тверду речовину ясно-жовтого кольору промивають за допомогою 27кг води в дві порції. Продукт висушують у вакуумі при температурі 50-60°C протягом 12-24 годин. Одержують 18,6кг 6-(4-хлорфеніл)-2,2-диметил-7-феніл-2,3-дигідро-1Н-піролізину із вмістом 0,33% золи і вмістом ізомеру 5-(4-хлорфеніл)-2,2-диметил-7-феніл-2,3-дигідро-1Н-піролізину 1,0%.

В) 6-(4-Хлорфеніл)-2,2-диметил-7-феніл-2,3-дигідро-1Н-піролізин-5-ілоцтова кислота (ML-3000)

У реактор місткістю 250л, після трикратного вакуумування і введення  $N_2$ , вміщують 11,5кг (35,7моль) 6-(4-хлорфеніл)-2,2-диметил-7-феніл-2,3-дигідро-1Н-піролізину в 60кг тетрагідрофурану. При подачі азоту ( $N_2$ ) під тиском 0,5бар забарвлений в жовтий колір розчин охолоджують до температури 10-15°C. Потім в атмосфері азоту протягом 35 хвилин додають 6,8кг (54,7моль) оксалілхлориду з місткості для подачі так, щоб внутрішня температура не перевищувала 20°C.

Після закінчення додавання тонку суспензію тепер темно-зеленого кольору додатково перемішують протягом 20-30 хвилин при внутрішній температурі 18-25°C.

У реактор місткістю 500л вносять 18кг льоду у вигляді лусочок. До цього льоду протягом 5 хвилин додають нагріту до температури 25°C суспензію таким чином, щоб внутрішня температура суміші не перевищувала 20°C.

Реакційну суміш перемішують ще протягом 10-20 хвилин при внутрішній температурі 25-35°C. Все ще зеленого кольору розчин при температурі 25-35°C розбавляють за допомогою 62,2кг діетиленгліколю. Потім з місткості для подачі при охолодженні протягом 10-15 хвилин додають 14,9кг (298моль) гідразингідрату. Внутрішня температура підвищується до максимально 40-45°C шляхом поступового підвищення температури протягом 1,5 годин. Тим часом забарвлену в бежевий колір суспензію нагрівають до внутрішньої температури 70-75°C, причому тетрагідрофуран відганяється. Аж до досягнення внутрішньої температури 75°C

збирають 45,4кг тетрагідрофурану у вигляді дистилату.

Реакційну суміш охолоджують до температури 50-55°C і змішують з 8-10 порціями, розділеними за часом через 45 хвилин, з 26,4кг гідроксиду калію у вигляді лусочок (KOH), причому внутрішня температура вже у випадку перших 5кг KOH підвищується до 65-70°C, і спочатку густа суспензія забарвлюється в жовтий колір, стає більше рідко-текучою і відбувається короточасне легке флегматурення.

Цю суспензію тепер нагрівають до 90°C при підвищенні температури з швидкістю 15°C/годину, причому починаючи з температури 85°C виникає легке пінення, і суспензія гусне. При підвищенні температури з швидкістю 2°C/годину підвищують внутрішню температуру далі до 102°C і одночасно при підвищеному числі обертів мішалки за допомогою заглибної трубки через реакційну суміш продувають азот. Завдяки сильному піненню і додатковому газовиділенню об'єм вмісту реактора збільшується вдвічі. У разі необхідності, температуру реакції знижують шляхом охолодження. При внутрішній температурі 100-105°C піна починає опадати, і утворюється тонка суспензія червоно-коричневого кольору, яку тепер нагрівають далі з швидкістю нагрівання 15°C/годину до внутрішньої температури 140-145°C. У випадку надмірного пінення температуру реакції короточасно знижують шляхом охолодження. Одночасно збирають декілька водних дистилатів, що складають, сумарно 44кг.

Суміш витримують протягом 2-2,5 годин при температурі 120-145°C. Потім температуру реактора знижують до 30-40°C і додають 74,7кг води і 56,7кг діетилового ефіру. Реакційну суміш перемішують протягом 10-15 хвилин при внутрішній температурі 30-33°C, потім фази відстоюються. Трифазну систему, що утворюється, розділяють. Найнижча, сильно лужна водна фаза масою 154,9кг є безбарвною і тільки слабо каламутною. Її видаляють як стічну воду. Забарвлена в жовтий колір каламутна проміжна фаза маслянистої консистенції має масу 29,6кг і містить основну кількість продукту у вигляді калієвої солі. Найвищу, забарвлену в жовтий колір фазу діетилового ефіру при внутрішній температурі 30°C в апараті для екстракції інтенсивно перемішують з 10кг води протягом 10 хвилин. Через 10 хвилин після припинення перемішування відділяють водну фазу. Проміжну фазу (29,6кг) і водний екстракт фази діетилового ефіру (10,9кг) в апараті для екстракції змішують з 126,2кг діетилового ефіру і 59,7кг

води, і суміш охолоджують до внутрішньої температури 0-5°C.

Через місткість для подачі тепер протягом 15 хвилин вводять суміш з 6,0кг 32,5%-ної соляної кислоти і 6,0кг води таким чином, що максимальна внутрішня температура не перевищує 10°C, і досягають значення pH=1-2. Якщо цього значення pH не досягають, додають наступні 0,2кг 32,5%-ної соляної кислоти в суміші з 0,2кг води. Після досягнення цього значення pH фази ще протягом 5-10 хвилин добре перемішують і потім для розділення фаз за відсутності перемішування витримують протягом 10-20 хвилин.

Солянокислу водну фазу зливають. Фазу діетилового ефіру через місткість для подачі змішують ще раз із сумішшю з 9,5кг соляної кислоти і 19кг води і добре перемішують протягом 5-10 хвилин при внутрішній температурі, що не перевищує 10°C. Фази розділяють, і обробку за допомогою HCl в бажаному випадку повторюють аж до 3 разів.

Фазу діетилового ефіру потім змішують з 30кг демінералізованої води, перемішують протягом 10-20 хвилин і нагрівають до температури 15-20°C. Фази розділяють, і екстракцію повторюють.

Звільнену шляхом промивання від слідів кислот діетилової кислоти фазу діетилового ефіру змішують з 6,5кг безводного сульфату магнію і 0,4кг активного вугілля (Acticarbon 2S), яке суспендують в 1кг діетилового ефіру, і перемішують при температурі 18°C протягом 30-45 хвилин. Суспензію піддають освітлювальній фільтрації в дистильційному апараті через фільтр, працюючий під тиском, заповнений 0,5кг допоміжних фільтруючих засобів (Cell flock). Фільтр і апарат додатково промивають за допомогою 8кг діетилового ефіру.

До фази діетилового ефіру додають 95,6кг гептану і при внутрішній температурі 15-20°C діетиловий ефір відганяють у вакуумі. Суспензію кристалів, що утворюється після відгонки діетилового ефіру, охолоджують до внутрішньої температури 13-18°C і перемішують протягом 0,5-1,5 годин при цій температурі. Потім кристали відділяють шляхом центрифугування. Одержаний вологий продукт промивають з допомогою 23,0кг гептану в дві порції. Вологий продукт висушують у вакуумній сушильній шафі при температурі 50-60°C протягом ночі і, в бажаному випадку, розмелюють. Одержують 10,5кг (77,2%) ML-3000 з температурою плавлення, визначеною методом диференціальної скануючої колориметрії (DSC), 157°C. ІЧ-спектр відповідає такому з посилального стандарту.