

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **214511**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **394753**

(22) Data zgłoszenia: **04.05.2011**

(51) Int.Cl.

C07D 207/08 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

(54) **Chromoforowe pochodne [(2S)-1-fenylopirolidyn-2-ylo]metanolu
i sposób ich wytwarzania**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
21.11.2011 BUP 24/11

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
30.08.2013 WUP 08/13

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA WROCŁAWSKA, Wrocław, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

SONIA ZIELIŃSKA, Kędzierzyn-Koźle, PL

KRZYSZTOF KOLMAN, Kuźnia Raciborska, PL

STANISŁAW KUCHARSKI, Wrocław, PL

(74) Pełnomocnik:

recz. pat. Anna Meissner

PL 214511 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są chromoforowe pochodne [(2S)-1-fenylopirolidyn-2-ylo]metanolu oraz sposób ich wytwarzania znajdujące zastosowanie w optyce nieliniowej oraz optycznym zapisie i przetwarzaniu informacji.

Z polskiego opisu patentowego nr PL 195540 znane są bi-funkcyjne chromofory etylokarbazolowe, zawierające w jednej strukturze chemicznej ugrupowanie chromoforowe i fragment fotoprzewodzący. W opisie tym przedstawiony jest również sposób wytwarzania tychże bi-funkcyjnych chromoforów etylokarbazolowych, polegający na tym, że 4-amino-N-(pirymidyn-2-yl)benzosulfonamid, 4-amino-N-(2,6-dimetylopirymidyn-4-yl)benzosulfonamid, 2-amino-6-nitro-1,3-benzotiazol lub 2-amino-5((4-nitrofenylo)sulfonylo)-1,3-tiazol poddaje się reakcji diazowania do odpowiednich soli diazoniowych w środowisku rozcieńczonego, wodnego roztworu kwasu solnego i lodowatego kwasu octowego, w temperaturze od 0°C do 4°C, a otrzymane sole diazonowe poddaje się następnie reakcji sprzęgania z N-etylokarbazolem w obecności octanu sodowego i w temperaturze od 0° do 4°C.

W polskim zgłoszeniu patentowym nr 380843 opisano nowy nieliniowo-optyczny monomer o nazwie 3-(4'-N,N-di(2-hydroksyetylo)fenyloazo)-5-metyloizoksazol. Przedmiotem zgłoszenia jest również sposób wytwarzania tego związku, polegający na tym, że 3-amino-5-metyloizoksazol poddaje się reakcji diazowania za pomocą mieszaniny stężonego kwasu siarkowego i wodnego roztworu azotanu (III) sodu, a następnie otrzymaną sól diazoniową sprzęga się z N,N-di(2-hydroksyetylo)aniliną.

Z publikacji K. Hofmann, K. Schreiter, A. Seifert, S. Spange, T. Rueffer, H. Lang, New Journal of Chemistry, 32 (2008) 2180 - 2188 znane są barwniki azowe zawierające w strukturze układ donor-akceptor, takie jak 2-({4-[(E)-(2,4-dinitrofenylo)diazenylo]-2-nitrofenylo}amino)propano-1,3-diol, kwas (2S)-1-(4-[(E)-(2,4-dinitrofenylo)diazenylo]-2-nitrofenylo)pirolidyno-2-karboksylowy oraz metylo-(2S)-1-{4-[(E)-(2,4-dinitrofenylo)diazenylo]-2-nitrofenylo}pirolidyno-2-karboksylan metylu, które zostały otrzymane na drodze jednoetapowej nukleofilowej aromatycznej substytucji (E)-1-(2,4-dinitrofenylo)-2-(4-fluoro-3-nitrofenylo)diazenu z 2-aminopropano-1,3-diolem, (S)-proliną i estrem metylowym (S)-proliny. W publikacji opisano syntezę oraz solwatochromizm barwników, które ulegają odwracalnej równowagowej protonacji-deprotonacji w obecności kwasu solnego o stężeniu mieszczącym się w zakresie od 5 do 12 M.

Dotychczas nie są znane w literaturze chromoforowe pochodne [(2S)-1-fenylopirolidyn-2-ylo]metanolu oraz sposób ich wytwarzania, stanowiące przedmiot wynalazku.

Wynalazek dotyczy chromoforowych pochodnych [(2S)-1-fenylopirolidyn-2-ylo]metanolu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę 4-benzonitrylową, 4-N-(5-metyloizoksazol-3-ilo)benzenosulfonamidową lub 4-N-(4,6-dimetylo-pirymidyn-2-ilo)benzenosulfonamidową.

Wynalazek zapewnia także sposób wytwarzania chromoforowych pochodnych [(2S)-1-fenylopirolidyn-2-ylo]metanolu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę 4-benzonitrylową, polegający na tym, że 4-aminobenzonitryl poddaje się reakcji diazowania azotanem (III) sodu w mieszaninie stężonego kwasu solnego i wody, a następnie otrzymaną sól diazoniową w postaci chlorku 4-cyjanobenzendiazoniowego sprzęga się z [(2S)-1-fenylopirolidyn-2-ylo]metanolem i następnie zobjętnia wodnym roztworem octanu sodu.

Korzystnie reakcję sprzęgania prowadzi się przy stosunku molowym soli diazoniowej do [(2S)-1-fenylopirolidyn-2-ylo]metanolu mieszczącym się w zakresie od 4:5 do 5:4.

Wynalazek dostarcza również sposób wytwarzania chromoforowych pochodnych [(2S)-1-fenylopirolidyn-2-ylo]metanolu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę 4-N-(5-metyloizoksazol-3-ilo)benzenosulfonamidową lub 4-N-(4,6-dimetylo-pirymidyn-2-ilo)benzenosulfonamidową charakteryzujący się tym, że 4-amino-N-(5-metylo-izoksazol-3-ilo)benzenosulfonamid lub 4-amino-N-(4,6-dimetylo-pirymidyn-2-ilo)benzenosulfonamid poddaje się reakcji diazowania azotanem (III) sodu w mieszaninie stężonego kwasu solnego, wody i lodowatego kwasu octowego, a następnie uzyskaną sól diazoniową poddaje się reakcji sprzęgania z [(2S)-1-fenylopirolidyn-2-ylo]metanolem i zobjętnia.

Korzystnie reakcję diazowania 4-amino-N-(5-metyloizoksazo-3-ilo)benzenosulfonamidu oraz 4-amino-N-(4,6-dimetylo-pirymidyn-2-ylo)benzenosulfonamidu prowadzi się w mieszaninie stężonego kwasu solnego, wody i lodowatego kwasu octowego zawierającej od 6 do 10% objętościowych stężonego kwasu solnego oraz od 50 do 60% objętościowych lodowatego kwasu solnego.

Korzystnie w reakcji diazowania stosuje się od 1,00 mola do 1,30 mola azotanu (III) sodu na 1 mol pochodnej benzenosulfonamidu.

Korzystnie reakcję sprzęgania prowadzi się przy stosunku molowym soli diazoniowej do [(2S)-1-fenylopirolidyn-2-yl]metanolu mieszczącym się w zakresie od 4:5 do 5:4.

Korzystnie roztwór po sprzęganiu zobojętnia się octanem sodu, octanem potasu lub węglanem sodu.

Korzystnie otrzymane produkty reakcji sprzęgania po wydzieleniu i wysuszeniu oczyszcza się przez krystalizację z mieszaniny wodno-N,N-dimetyloformamidowej.

Korzystnie otrzymane produkty reakcji sprzęgania po wydzieleniu i wysuszeniu oczyszcza się przez krystalizację z mieszaniny wodno-tetrahydrofuranowej.

Korzystnie otrzymane produkty reakcji sprzęgania po wydzieleniu i wysuszeniu oczyszcza się przez krystalizację z mieszaniny wodno-pirydynowej.

Przedmiot wynalazku przedstawiony jest w przykładach wytwarzania azowych pochodnych [(2S)-1-fenylopirolidyn-2-yl]metanolu.

P r z y k ł a d 1

Sposób wytwarzania 4-[(E)-[4-[(2S)-2-(hydroksymetylo)pirolidyn-1-ilo]fenylo]azo]benzonitrylu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę 4-benzonitrylową.

W zlewce umieszcza się 1,18 g (10 mmol) 4-aminobenzonitrylu oraz 5,9 cm³ stężonego kwasu solnego, dokładnie miesza, a następnie do powstałej dyspersji dodaje się 5,9 cm³ wody destylowanej. Mieszaninę chłodzi się do temperatury około 0°C i dodaje się niewielkimi porcjami wodny roztwór azotan(III) sodu [0,759 g (11 mmol) NaNO₂ w 5 cm³ wody destylowanej] stale mieszając, utrzymując temperaturę układu poniżej 7°C. Po wkropleniu roztworu azotan(III) sodu całość miesza się przez 30 minut, wciąż utrzymując temperaturę układu poniżej 7°C. Po tym czasie do mieszaniny dodaje się ochłodzony do temperatury około 10°C roztwór 1,77 g (10 mmol) [(2S)-1-fenylopirolidyn-2-ilo]metanolu w 5 cm³ alkoholu metylowego. Całość miesza się przez kolejne 30 minut, a następnie zobojętnia wodnym roztworem octanu sodu. Mieszaninę pozostawia się na 24 godziny w chłodziarce w celu umożliwienia koagulacji osadu barwnika. Następnie osad produktu odsącza się, przemywa kilkakrotnie wodą i suszy w temperaturze 45°C. Wysuszony, surowy produkt rozpuszcza się w tetrahydrofuranie, a następnie wytrąca z roztworu wkraplając powoli wodę destylowaną i pozostawia w chłodziarce na kilka godzin. Wytrącony osad odsącza się, przemywa wodą i suszy w temperaturze 45°C. Wydajność barwnika otrzymanego tym sposobem wynosi 90%.

¹H NMR (rozpuszczalnik: CDCl₃, wzorzec: TMS): 1,79 ppm, b.s., 1H (OH); 2,15 ppm, m, 4H (protony w pierścieniu (2S)-1-fenylopirolidyn-2-ilowym w pozycji C3 i C4); 3,36 ppm, d, 1H (proton w pierścieniu (2S)-1-fenylopirolidyn-2-ilowym w pozycji C5); 3,61 ppm, m, 1H (proton w pierścieniu (2S)-1-fenylopirolidyn-2-ilowym w pozycji C5); 3,68 ppm, m, 1H (proton w pierścieniu (2S)-1-fenylopirolidyn-2-ilowym w pozycji C2); 3,73 ppm, m, 1H (CH₂O); 4,07, m, 1H (CH₂O); 6,76 ppm, d, 2H (protony w pierścieniu fenylenowym w pozycji *orto* do grupy aminowej); 7,74 ppm, d, 2H (protony w pierścieniu fenylenowym w pozycji *meta* do grupy aminowej); 7,89 ppm, d, 4H (protony w pierścieniu fenylenowym w pozycji *orto* i *meta* do grupy cyjanowej).

P r z y k ł a d 2

Sposób wytwarzania 4-[(E)-[4-[(2S)-2-(hydroksymetylo)pirolidyn-1-ilo]fenylo]azo]-N-(5-metyloizoksazol-3-ilo)benzenosulfonamidu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę 4-N-(5-metyloizoksazol-3-ilo)benzenosulfonamidową.

W zlewce umieszcza się 2,53 g (10 mmol) 4-amino-N-(5-metyloizoksazol-3-ilo)benzenosulfonamidu oraz 3 cm³ stężonego kwasu solnego i ogrzewa aż do uzyskania klarownego roztworu. Następnie dodaje się 23,2 cm³ wody destylowanej oraz 30 cm³ lodowatego kwasu octowego. Mieszaninę chłodzi się do temperatury około 0°C i dodaje się niewielkimi porcjami wodny roztwór azotan(III) sodu [0,83 g (12 mmol) NaNO₂ w 5 cm³ wody destylowanej] stale mieszając, utrzymując temperaturę układu poniżej 7°C. Po wkropleniu całego roztworu azotan(III) sodu całość miesza się przez 30 minut, wciąż utrzymując temperaturę układu poniżej 7°C. Po tym czasie do mieszaniny dodaje się ochłodzony do temperatury około 10°C roztwór zawierający 1,77 g (10 mmol) [(2S)-1-fenylopirolidyn-2-yl]metanolu w 5 cm³ alkoholu metylowego. Całość miesza się przez kolejne 30 minut, a następnie zobojętnia wodnym roztworem octanu sodu. Mieszaninę pozostawia się na 24 godziny w chłodziarce w celu umożliwienia koagulacji osadu barwnika. Następnie osad produktu odsącza się, przemywa kilkakrotnie wodą i suszy w temperaturze 45°C. Wysuszony, surowy produkt rozpuszcza się w N,N-dimetyloformamidzie, a następnie wytrąca z roztworu przez dodatek niewielkich porcji wody destylowanej i pozostawia na kilka godzin. Wytrącony osad odsącza się, przemywa wodą i suszy w temperaturze 45°C. Wydajność barwnika otrzymanego tym sposobem wynosi 80%.

^1H NMR (rozpuszczalnik: DMSO- d_6 , wzorzec: TMS): 2,04 - 2,15 ppm, m, 4H (protony w pierścieniu (2S)-1-fenylopirolidyn-2-ilowym w pozycji C3 i C4); 2,30 ppm, s, 3H (CH_3); 3,22 - 3,47 ppm, b.s., 4H (protony w pierścieniu (2S)-1-fenylopirolidyn-2-ilowym w pozycjach C2 i C5 oraz CH-O); 3,91 ppm, m, 1H (CH-O); 4,90 ppm, b.s., 1H (OH); 6,16 ppm, s, 1H (proton w pierścieniu 5-metyloizoksazol-3-ilowym); 6,78 ppm, d, 2H (protony w pierścieniu fenylenowym w pozycji *orto* do grupy aminowej); 7,80 ppm, d, 2H (protony w pierścieniu fenylenowym w pozycji *meta* do grupy aminowej); 7,90 ppm, d, 2H (protony w pierścieniu fenylenowym w pozycji *orto* do grupy SO_2); 7,97 ppm, d, 2H (protony w pierścieniu fenylenowym w pozycji *meta* do grupy SO_2).

Przykład 3

Sposób wytwarzania N-(4,6-dimetylopirymidyn-2-ilo)-4-[(E)-[4-[(2S)-2-(hydroksymetylo)pirolidyn-1-ilo]fenylo]azo]benzenosulfonamidu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę 4-N-(4,6-dimetylopirymidyn-2-ilo)benzenosulfonamidową.

W zlewce umieszcza się 2,78 g (10 mmol) 4-amino-N-(4,6-dimetylopirymidyn-2-ilo)benzenosulfonamidu oraz 5,5 cm^3 stężonego kwasu solnego i ogrzewa aż do uzyskania klarownego roztworu. Następnie dodaje się 23,2 cm^3 wody destylowanej oraz 32,9 cm^3 lodowatego kwasu octowego. Mieszanie chłodzi się do temperatury około 0°C i dodaje się niewielkimi porcjami wodny roztwór azotanu (III) sodu [0,83 g (12 mmol) NaNO_2 w 5 cm^3 wody destylowanej] stale mieszając, utrzymując temperaturę układu poniżej 7°C . Po wkropleniu całego roztworu azotanu (III) sodu całość miesza się przez 30 minut, wciąż utrzymując temperaturę układu poniżej 7°C . Po tym czasie do mieszaniny dodaje się ochłodzony do temperatury około 10°C roztwór zawierający 1,77 g (10 mmol) [(2S)-1-fenylopirolidyn-2-ylometanolu w 5 cm^3 alkoholu metylowego. Całość miesza się przez kolejne 30 minut, a następnie zobojętnia wodnym roztworem octanu sodu. Mieszaninę pozostawia się na 24 godziny w chłodziarce w celu umożliwienia koagulacji osadu barwnika. Następnie osad produktu odsącza się, przemywa kilkakrotnie wodą i suszy w temperaturze 45°C . Wysuszony, surowy produkt rozpuszcza się w N,N-dimetyloformamidzie, a następnie wytrąca z roztworu przez dodatek niewielkich porcji wody destylowanej i pozostawia na kilka godzin. Wytrącony osad odsącza się, przemywa wodą i suszy w temperaturze 45°C . Wydajność barwnika otrzymanego tym sposobem wynosi 80%.

^1H NMR (rozpuszczalnik: DMSO- d_6 , wzorzec: TMS): 2,10 ppm, b.s., 4H (protony w pierścieniu (2S)-1-fenylopirolidyn-2-ilowym w pozycji C3 i C4); 2,37 ppm, s, 6H (CH_3); 3,17 ppm, t, 1H (proton w pierścieniu (2S)-1-fenylopirolidyn-2-ilowym w pozycji C5); 3,34 ppm, d, 1H (proton w pierścieniu (2S)-1-fenylopirolidyn-2-ilowym w pozycji C5); 3,50 ppm, m, 1H (proton w pierścieniu (2S)-1-fenylopirolidyn-2-ilowym w pozycji C2); 3,63 ppm, m, 1H (CH_2O); 3,75 ppm, m, 1H (CH_2O); 4,20 ppm, b.s., 1H (OH); 6,64 ppm, t, 2H (protony w pierścieniu fenylenowym w pozycji *orto* do grupy aminowej); 6,74 ppm, t, 2H (protony w pierścieniu fenylenowym w pozycji *meta* do grupy aminowej); 7,25 ppm, t, 2H (protony w pierścieniu fenylenowym w pozycji *orto* do grupy SO_2); 7,90 ppm, t, 2H (protony w pierścieniu fenylenowym w pozycji *meta* do grupy SO_2); 8,24 ppm, d, 1H (proton w pierścieniu 4,6-dimetylopirymidyn-2-ilowym w pozycji C5).

Zastrzeżenia patentowe

1. Chromoforowe pochodne [(2S)-1-fenylopirolidyn-2-ylometanolu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę 4-benzonitrylową, 4-N-(5-metyloizoksazol-3-ilo)benzenosulfonamidową lub 4-N-(4,6-dimetylo-pirymidyn-2-ilo)benzenosulfonamidową.

2. Sposób wytwarzania chromoforowych pochodnych [(2S)-1-fenylopirolidyn-2-ylometanolu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę 4-benzonitrylową, **znamienny tym**, że 4-amino-benzonitryl poddaje się reakcji diazowania azotanem (III) sodu w mieszaninie stężonego kwasu solnego i wody, a następnie otrzymaną sól diazoniową w postaci chlorku 4-cyjanobenzendiazoniowego sprzęga się z [(2S)-1-fenylopirolidyn-2-ylometanolem i następnie zobojętnia wodnym roztworem octanu sodu.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że reakcję sprzęgania prowadzi się przy stosunku molowym soli diazoniowej do [(2S)-1-fenylopirolidyn-2-ylometanolu mieszczącym się w zakresie od 4:5 do 5:4.

4. Sposób wytwarzania chromoforowych pochodnych [(2S)-1-fenylopirolidyn-2-ylometanolu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę 4-N-(5-metyloizoksazol-3-ilo)benzenosulfonamidową lub 4-N-(4,6-dimetylopirymidyn-2-ilo)benzenosulfonamidową, **znamienny tym**, że 4-amino-N-(5-metylo-

izoksazol-3-ilo)benzenosulfonamid lub 4-amino-N-(4,6-dimetylo-pirymidyn-2-ilo)benzenosulfonamid poddaje się reakcji diazowania azotanem (III) sodu w mieszaninie stężonego kwasu solnego, wody i lodowatego kwasu octowego, a następnie uzyskaną sól diazoniową poddaje się reakcji sprzęgania z [(2S)-1-fenylopirolidyn-2-yl]metanolem i zobojętnia.

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że reakcję diazowania 4-amino-N-(5-metylo-izoksazo-3-ilo)benzenosulfonamidu oraz 4-amino-N-(4,6-dimetylo-pirymidyn-2-yl)benzenosulfonamidu prowadzi się w mieszaninie stężonego kwasu solnego, wody i lodowatego kwasu octowego zawierającej od 6 do 10% objętościowych stężonego kwasu solnego oraz od 50 do 60% objętościowych lodowatego kwasu solnego.

6. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że w reakcji diazowania stosuje się od 1,00 mola do 1,30 mola azotanu (III) sodu na 1 mol pochodnej benzenosulfonamidu.

7. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że reakcję sprzęgania prowadzi się przy stosunku molowym soli diazoniowej do [(2S)-1-fenylopirolidyn-2-yl]metanolu mieszczącym się w zakresie od 4:5 do 5:4.

8. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że roztwór po sprzęganiu zobojętnia się octanem sodu.

9. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że roztwór po sprzęganiu zobojętnia się octanem potasu.

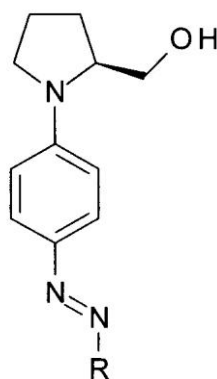
10. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że roztwór po sprzęganiu zobojętnia się węglanem sodu.

11. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że otrzymane produkty reakcji sprzęgania po wydzieleniu i wysuszeniu oczyszcza się przez krystalizację z mieszaniny wodno-N,N-dimetyloformamidowej.

12. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że otrzymane produkty reakcji sprzęgania po wydzieleniu i wysuszeniu oczyszcza się przez krystalizację z mieszaniny wodno-tetrahydrofuranowej.

13. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że otrzymane produkty reakcji sprzęgania po wydzieleniu i wysuszeniu oczyszcza się przez krystalizację z mieszaniny wodno-pirydynowej.

Rysunek



Wzór 1

