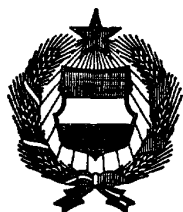


(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(11) 185 518

A bejelentés napja: (22) 82. 04. 01.

(21) (997/82)

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₄
C 07 C 131/06

A közzététel napja: (41) (42) 84. 02. 28.

Megjelent: (45) 87.05.13.



Feltalálók(k): (72)

dr. BUDAI Zoltán, vegyészmérnök, dr. LAY Lászlóné, okl. vegyész,
dr. MEZEI Tibor, vegyészmérnök, Budapest

Szabadalmas: (73)

EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár, Budapest

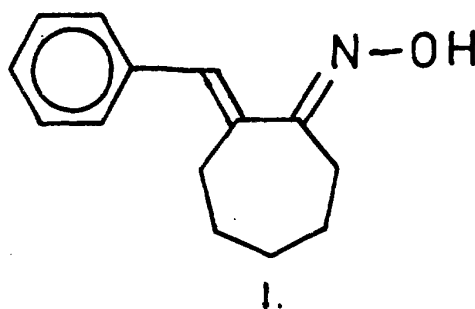
(54)

ELJÁRÁS 2-(E)-FENILMETILÉN-CIKLOHEPTÁN-1-ON-(E)-OXIM ELŐÁLLÍTÁSÁRA

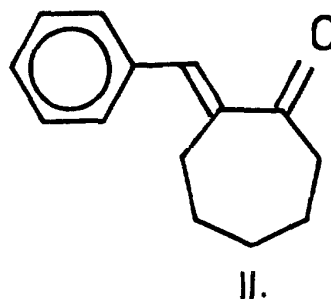
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) képletű 2-(E)-fenilmetilén-cikloheptán-1-on-(E)-oxim egyéb izomerektől mentes formában történő előállítására. Az (I) képletű vegyület értékes gyógyászati hatású származékok intermedierje.

A találmány szerint az (I) képletű 2-(E)-fenilmetilén-cikloheptán-1-on-(E)-oxim gyakorlatilag egyéb izomerektől mentesen előállítható a (II) képletű 2-(E)-fenilmetilén-cikloheptán-1-on és hidroxilamin-sóból bázis jelenlétében „in situ” keletkező hidroxilamin reagáltatása útján, oly módon, hogy a reagáltatást vizes és/vagy vízzel korlátlanul elegyedő rövid szénláncú alifás alkoholos közegben végezzük, majd a reakció lejártszódása után a közeg alkoholtartalmát 40–60%-osra állítjuk be, és a 2-(E)-fenilmetilén-cikloheptán-1-on-(E)-oximot önmagában ismert módon elkülönítjük.



I.



II.

A találmány tárgya eljárás az (I) képletű 2-(E)-fenilmetilén-cikloheptán-1-on-(E)-oxim egyéb izomerektől mentes formában történő előállítására. Az (I) képletű vegyület értékes gyógyászati hatású származékok intermedierje, felhasználható többek között a 169 289 sz. magyar szabadalomról ismert vegyületek szintéziséhez.

Az (I) képletű vegyület előállítására az irodalomban nem közöltek eljárást.

Ismeretes, hogy valamely keton egy hidroxilamin-sóból bázis jelenlétében „in situ” keletkező hidroxilamin-alkal reakcióba lép és oximot eredményez. A kiindulási keton szerkezeti sajátosságait figyelembe véve a reakció során két izomer keletkezhet. Megkülönböztetésükre egyszerűbb esetben a szín-, illetve anti-, bonyolultabb szerkezetű vegyületeknél a Z, illetve E megjelölést használjuk.

A különböző izomerek biológiai hatása tudvalevőleg különbözik egymástól, ezért van szükség ezek tisztán történő előállítására, ami csupán izomermentes intermediekből oldható meg.

Kutatásaink során célul tűztük ki egy olyan eljárást kidolgozását, amely alkalmas a 2-(E)-fenilmetilén-cikloheptán-1-on-(E)-oxim egyéb izomerektől mentes formában történő előállítására.

Azt tapasztaltuk, hogy ha a (II) képletű 2-(E)-fenilmetilén-cikloheptán-1-ont és/vagy vízzel korlátlanul elegyedő rövid szénláncú alifás alkoholos közegben reagáltatjuk valamilyen hidroxilamin-sóból bázis jelenlétében „in situ” keletkező hidroxilammal, majd a reakcióközeg alkoholtartalmát 40–60%-osra — előnyösen 50%-osra — állítjuk be, gyakorlatilag a kívánt (E, E)-izomer különíthető el a reakcióelegyből. A termék legfeljebb 5%-ban tartalmaz egyéb izomereket amiktől kívánt esetben önmagukban ismert módszerekkel megtisztítható.

A (II) képletű kiindulási vegyület ismert, és az irodalomban leírt eljárásokkal (pl. Gazz. Chim. ital. 91, 326–48 (1961) állítható elő. Hidroxilamin-sók (szulfát, hidroklorid) a kereskedelemről beszerezhetők.

A 2-(E)-fenilmetilén-cikloheptán-1-on reagáltatását a hidroxilamin-sóból (célszerűen szulfátból vagy hidrokloridból) „in situ” keletkező hidroxilammal vizes és/vagy vizes alkoholos közegben végezzük. Erre a célra olyan, egyenes vagy elágazó láncú alifás alkoholok alkalmazhatók, amelyek vízzel korlátlanul elegyednek. Ilyenek pl. a metil-alkohol, etil-alkohol, n-propil-alkohol, izopropil-alkohol. Előnyösen alkohol és víz elegyében játszhatjuk le a reakciót, célszerűen ezek (50–98) : (2–50) részarányú elegyét alkalmazzuk. A reakció lejátszódása után víz (jég) vagy alkohol hozzáadásával állítjuk be az alkohol-koncentrációt 40–60%-ra, előnyösen kb. 50%-ra.

A reakciót bázis jelenlétében hajtjuk végre. Erre a célra szerves bázisok (piridin vagy piridin-bázisok, azaz 2-, 3- és 4-pikolinok keveréke, illetve lutidin) vagy szervetlen bázisok (alkálifém-hidroxidok, -karbonátok vagy -hidrogén-karbonátok) alkalmazhatók.

A reakcióhőmérsékletet tág intervallumban változtathatjuk anélkül, hogy ez a termelést számottevően befolyásolná. Általában 20 és 90 °C között, előnyösen 75–85 °C között dolgozunk.

Az előállított 2-(E)-fenilmetilén-cikloheptán-1-on-(E)-oxim sztereokémiai tisztasága függ az alkalmazott 2-(E)-fenilmetilén-cikloheptán-1-on sztereokémiai tisztaságától. Ha ugyanis ez utóbbi vegyületet nagyobb mennyiségű 2-(Z)-izomerje szennyezi, a lehetséges izomer-szeny-

yezések száma megkétszereződik, és a kapott termék szennyezettsége az általunk megadott limitet meghaladhatja.

Amennyiben különlegesen tiszta termékre van szükség, akkor a reakció során keletkező nyers terméket önmagukban ismert módszerekkel (pl. oszlop-kromatográfia, desztillálás, zónás olvasztás, kristályosítás petroléterből vagy etanolból) tisztíthatjuk.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákkal szemléltetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk:

1. példa

20 g (0,1 mól) 2-(E)-fenilmetilén-cikloheptán-1-on-t és 7,65 g (0,11 mól) hidroxilamin-hidrokloridot 100 cm³ 96%-os etil-alkoholban oldunk, és keverés közben 5,94 g (0,056 mól) nátrium-karbonátot adagolunk a reakcióelegyhez. Ezután forráspontig melegítjük, és a széndioxid gázfejlődés befejeztéig ezen a hőmérsékleten tartjuk. Ezt követően 98 g apróra tört jeget adagolunk a reakcióelegyhez, majd a kristályosan kiváló 2-(E)-fenilmetilén-cikloheptán-1-on-(E)-oximot szűréssel elkülönítjük.

Nyeredék: 19,8 g (92%) fehér, kristályos. O.p.: 67 °C
Analízis a C₁₄H₁₇NO (215,29) képlet alapján:

Számított: C: 78,1% H: 7,96% N: 6,5%
Mért: C: 78,0% H: 8,0% N: 6,5%
NMR (CDCl₃): 6,95 ppm
6,55 ppm
2,5 ppm
U.V. λ_{max}: 258 nm; E_{cm}^{1%} (258) = 740,23

2. példa:

20 g (0,1 mól) 2-(E)-fenilmetilén-cikloheptán-1-on 100 cm³ metil-alkohollal készült oldathoz 7,64 g (0,11 mól) hidroxilamin-hidrokloridot, valamint 8,7 g (0,11 mól) piridint mérünk be. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 100 g apróra tört jeget adagolunk hozzá. Fehér kristályos formában kiválik a 2-(E)-fenilmetilén-cikloheptán-1-on-(E)-oxim.

Nyeredék: 16,55 g (76,97%) O.p.: 66–67 °C

Analízis-adati azonosak az 1. példánál megadottakkal.

3. példa

20 g (0,1 mól) 2-(E)-fenilmetilén-cikloheptán-1-on-t, 7,64 g (0,11 mól) hidroxilamin-hidrokloridot és 5,83 g (0,055 mól) nátrium-karbonátot 200 cm³ etil-alkohol — víz (1/1) elegyében reagáltatunk a reakcióelegy forráspontján, majd az elegyet intenzív keverék közben 5–10 °C közötti hőmérsékletre hűtjük. A kristályos 2-(E)-fenilmetilén-cikloheptán-1-on-(E)-oximot szűréssel különítjük el a reakcióelegyből.

Nyeredék: 17,65 g (82%) O.p.: 66–67 °C

4. példa

20 g (0,1 mól) 2-(E)-fenilmetilén-cikloheptán-1-on-t, 100 cm³ vizet, 8,7 g (0,11 mól) piridint és 7,64 g (0,11 mól) hidroxilamin-hidrokloridot intenzív keverés közben 80 °C-on néhány órán át kevertetjük, majd 100 cm³ etil-alkoholt adunk a reakcióelegyhez és kristályosodásig keverjük, lassú hűtés közben.

Nyeredék: 15,7 g (72,92%) fehér, kristályos 2-(E)-fenilmetilén-cikloheptán-1-on-(E)-oxim. O.p.: 66–67 °C.

5. példa

20 g (0,1 mól) 2-(E)-fenilmetilén-cikloheptán-1-on-t és 21,49 g (0,11 mól) hidroxilamin-szulfátot 95 cm³ propil-alkohol és 5 cm³ víz elegyében mérünk, és keverés közben 10,94 g (0,056 mól) kálium-karbonátot adagolunk hozzá. Néhány óra forralás után a reakció teljes. Ekkor mintegy 50 °C-ra hűtjük a reakcióelegyet, és 100 g apróra tört jeget adagolunk hozzá, majd a kristályokat szűrővel különítjük és szárítjuk.

Nyeredék: 18,48 g (87,5%) fehér kristályos anyag, amely minimálisan 95 %-ban 2-(E)-fenilmetilén-cikloheptán-1-on-(E)-oxim. 0.p.: 67 °C

Analízis a C₁₄H₁₇NO (215,29) képlet alapján:

Számított: C: 78,1 % H: 7,96% N: 6,5 %
Mért: C: 77,91 % H: 7,8 % N: 6,47%

6. példa

20 g (0,1 mól) 2-(E)-fenilmetilén-cikloheptán-1-on-t és 7,65 g (0,11 mól) hidroxilamin-hidrokloridot 100 cm³ etil-alkoholban intenzív keverés közben forráspontig melegítjük és 6,17 g (0,11 mól) kálium-hidroxid 100 cm³ vízzel készült oldatát csepegtetjük a reakcióelegyhez. Fél óra utóreagáltatás után lassú hűtéssel kristályosítjuk a 2-(E)-fenilmetilén-cikloheptán-1-on-(E)-oximot.

Nyeredék: 20,3 g (94,3%) 0.p.: 67 °C.

7. példa

20 g (0,1 mól) 2-(E)-fenilmetilén-cikloheptán-1-on-t, 7,65 g (0,11 mól) hidroxilamin-hidrokloridot, 90 cm³ etil-alkohol, 10 cm³ vizet és 9,24 g (0,11 mól) nátrium-hidrogén-karbonátot 3 órán át keverés közben forralunk, majd 80 g apróra tört jeget adagolunk a reakcióelegyhez, végül a fehér, kristályos 2-(E)-fenilmetilén-cikloheptán-1-on-(E)-oximot szűrjük, szárítjuk.

Nyeredék: 20,2 g (93,8%) 0.p.: 67 °C.

Analízis a C₁₄H₁₇NO (215,29) képlet alapján:

Számított: C: 78,1 % H: 7,96% N: 6,5 %
Mért: C: 78,23 % H: 7,72% N: 6,53%

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) képletű 2-(E)-fenilmetilén-cikloheptán-1-on-(E)-oxim egyéb izomerektől mentes formában történő előállítására a (II) képletű 2-(E)-fenilmetilén-cikloheptán-1-on és hidroxilamin-sóból bázis jelenlétében „in situ” keletkező hidroxilamin reagáltatása útján, *azzal jellemezve*, hogy a reagáltatást vizes és/vagy vízzel korlátlanul elegyedő rövid szénláncú alifás alkoholos közegben végezzük, majd a reakció lejártszódása után a közeg alkoholtartalmát 40–60 %-osra állítjuk be, és a 2-(E)-fenilmetilén-cikloheptán-1-on-(E)-oximot önmagában ismert módon elkülönítjük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy reagáltatást 1–3 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoholban, célszerűen etanolban végezzük.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy a reagáltatást alkohol és víz elegyében végezzük.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy közegként alkohol és víz (50–98) : (2–50) részarányú elegyét alkalmazzuk.

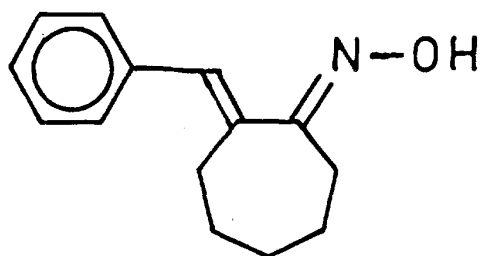
5. Az 1.–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy a reakció lejártszódása után a közeg alkoholtartalmát víz (jég) vagy vízzel korlátlanul elegyedő alifás alkohol hozzáadásával állítjuk be 40–60 %-osra, célszerűen kb. 50 %-osra.

6. Az 1.–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót 20 és 90 °C közötti hőmérsékleten, célszerűen 75 és 85 °C között hajtjuk végre.

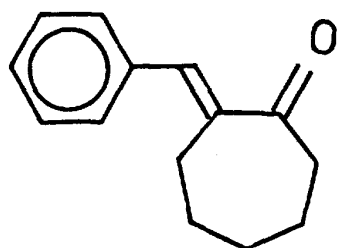
(1 db ábra)

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

86.0161/3 MSZH Nyomda, Budapest



I.



II.