

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

B

(11) 188 065

A bejelentés napja: (22) 81. 07. 13.

(21) (2055/81)

A bejelentés elsőbbsége:

(33)

FR:

(32)

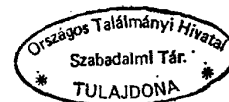
80. 07. 24

(31)

(80.16311)

A közzététel napja: (41) (42) 1983. 10. 28.

Megjelent: (45) 1988. 04. 29.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO.C 07 C 85/20;
C 07 D 521/00;
C 07 C 87/00

Feltaláló(k): (72)

MALFROOT Thierry, vegyész, Saint-Germain-Les-Cobreil, PITEAU
Marc Itteville, SENET Jean-Pierre, vegyész, La Chapelle La Reine, FR

Szabadalmas: (73)

Société Nationale des Poudres et Explosifs, Párizs, FR

(54)

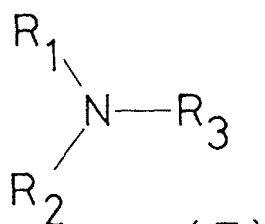
ÚJ ELJÁRÁS TERCIER AMINOK DEZALKILEZÉSÉRE

(57) KIVONAT

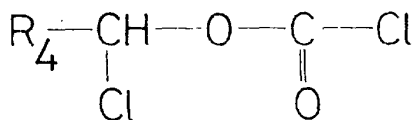
A találmány tárgya eljárás az I általános képletű, legalább egy alkilcsoportot tartalmazó tercier aminok dezalkilezésére, amelyek képletében

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül alkilcsoport, karbociklusos arilcsoport, karbociklusos aralkil-csoport, amelyekben az arilcsoport adott esetben oxigéntartalmú heterogyűrűvel és/vagy további telített vagy telítetlen karbociklusos gyűrűvel kondenzált, vagy R_1 és R_2 a nitrogénatommal együtt telített gyűrűt alkothat, amely adott esetben

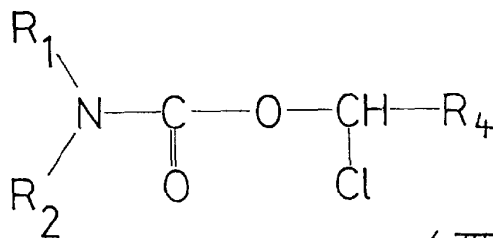
további heteroatomként nitrogén- vagy oxigénatomot tartalmaz és amely adott esetben egy vagy több telített és/vagy telítetlen karbociklusos gyűrűvel és/vagy oxigénatomot tartalmazó gyűrűvel kondenzált, a karbociklusos gyűrű oxocsoporttal, hidroxilcsoporttal, alkoxycsoporttal, alkanoil-oxi-csoporttal vagy cikloalkanoil-oxi-csoporttal helyettesített lehet, R_3 jelentése alkilcsoport vagy aralkilcsoport –.



(I)



(II)



(III)

A találmány a kémiai szintézis tárgykörébe tartozik, tárgya pontosabban új eljárás tercier aminok α -klórozott klór-hangyasavészterekkel történő dezalkilezésére.

A tercier aminok dezalkilezése igen fontos kérdés a kémiai szintézis területén és különösen a gyógyszerkémiai szintézisben. Valójában számos esetben fordul elő, hogy egy olyan tercier aminnal rendelkezünk, melynek a nitrogénatomhoz kapcsolódó egyik szubsztituensét akarjuk lecserélni, anélkül, hogy a molekula többi részét módosítsanánk. E módosítás általános elve abból áll, hogy a tercier amin nem kívánt szubsztituensét dezalkilezéssel úgy távolítsuk el, hogy szekunder aminhoz jussunk az 1. reakcióegyenlet szerint, és az ily módon nyert szekunder amint valamely alkil-halogeniddel vagy általánosabban valamely alkilezőszerrel reagáltatva a kívánt szubsztituenseket hordozó tercier aminhoz jussunk a 2. reakcióegyenlet értelmében.

A_1 , A_2 , A_3 , D jelentése az 1. és 2. reakcióegyenletben alkilcsoport és Y jelentése hidrogénakceptor. Ugyancsak különösen a gyógyszerkémiai szintézis az, amelyben számos tercier amint, nevezetesen a morfin sorba tartozó tercier amint használnak. A természetes anyagokból kivonható bázisaminokat általában legalább egy szubsztituenssel kell szubsztituálni ahhoz, hogy alkalmazásuk során a hatás optimális legyen. Ez a szubsztitúció csak megfelelő, előzetes dezalkilezés útján végezhető. Megállapítható ebből, hogy a tercier aminok dezalkilezése különös jelentőségű a kémiai szintézisben.

Jelenleg a tercier aminok dezalkilezésére két út ismeretes.

Ezek közül az első dezalkilezőszerként brómiánt vagy klór-hangyasav-etil- vagy benzilésztert alkalmaz.

az első eljárás szerint, amelyet például a 3 254 088, 3 493 657, 3 299 072 és 3 390 179 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások írnak le, a dezalkilezendő amint bróm-ciánnal vagy klór-hangyasavészterrel reagáltatják, majd az így nyert vegyületet sósavval kezelik a dezalkilezett szekunder amin előállítására. Ennek az első eljárásnak azonban több hátránya van. Nem szelektív az eltávolítandó szubsztituens tekintetében, nem jó a kitermelése, de különösen hátrányos, hogy – elsősorban a bróm-cián esetében – drasztikus és veszélyes reakciókörülményeket igényel.

A második eljárásban – amelyet a 3 095 981 és a 4 141 897 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások írnak le – a klór-hangyasav-vinilészter a 3., 4., 5. és 6. reakcióegyenletek szerint használják fel. Ez az eljárás is lehetővé teszi a tercier aminok dezalkilezését, de azzal a kellemetlenséggel jár, hogy egy sósavas kezelést tesz szükségessé. A reakcióelegybe vezetett sósav a nitrogénatom többi szubsztituensét is megtámadhatja és elbonthatja vagy módosíthatja a molekulát, ily módon csökkentheti a dezalkilezési művelet kitermelését, és a dezalkilezett amin tisztítását teszi szükségessé, ez utóbbi művelet pedig gyakran nagyon kényes.

A találmány szerinti dezalkilezési eljárás mentes a fentebb említett hátrányoktól és különösen az amin sósav okozta elbontásának veszélyétől.

A találmány tárgya tehát eljárás az I általános képletű – mely képletben

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül alkilcsoport, karbociklusos arilcsoport, karbociklusos aralkilcsoport, amelyekben az arilcsoport adott esetben oxigéntartalmú heterogyűrűvel és/vagy további telített vagy telítetlen karbociklusos gyűrűvel kondenzált, vagy R_1 és R_2 a nitrogénatommal együtt telített gyűrűt alkothat, amely adott esetben további heteroatomként nitrogén- vagy oxigénatomot tartalmaz és amely adott esetben egy vagy több telített és/vagy telítetlen karbociklusos gyűrűvel és/vagy oxigénatomot tartalmazó gyűrűvel kondenzált, a karbociklusos gyűrű oxocsoporttal, hidroxil-csoporttal, alkoxycsoporttal, alkanol-oxocsoporttal vagy cikloalkanol-oxocsoporttal helyettesített lehet, R_3 jelentése alkilcsoport vagy aralkilcsoport – legalább egy alkilcsoportot tartalmazó tercier aminok dezalkilezésére, mely abból áll, hogy valamely I általános képletű amint valamely II általános képletű – mely képletben R_4 jelentése halogéntommal szubsztituált vagy nem szubsztituált 1–7 szénatomos alkilcsoport – α -klórozott klór-hangyasav-alkilészterrel reagáltatunk és III általános képletű – a képletben R_1 , R_2 , R_4 jelentése a fentiekkel azonos – α -klórozott karbamát képződik az α -klórozott karbamátot valamely R_5OH általános képletű – mely képletben R_5 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport – oldószerrel kezeljük. A hidroxilcsoportot tartalmazó oldószerrel végzett kezelés az α -klórozott karbamátot a 7. reakcióegyenlet szerint hasítja. Ily módon a dezalkilezett amin klórhidrátjához jutunk, melyből a IV általános képletű, kémiai bomlást nem szenvedett dezalkilezett amin könnyen izolálható.

A találmány szerinti eljárás az α -klórozott klór-hangyasav-alkil-észterek felhasználásával azt is lehetővé teszi, hogy egy egyszerű kondenzációs reakcióval közvetlenül az α -klórozott karbamátokat kapjuk meg, melyekből kiindulva a dezalkilezett amin elkülönítése – az amin egyéb szubsztituenseinek bomlási veszélye nélkül – könnyűszerrel elvégezhető, mert a 3 905 981. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett eljárással ellentétben nincs szükség semmiféle sósavas kezelésre. A találmány szerinti eljárás egyébként lehetővé teszi a tiszta dezalkilezett amin-klórhidrát igen jó kitermeléssel, közvetlenül történő előállítását is, ami által lehetővé válik a klórhidrát vagy az amin ezt követő felhasználása általában anélkül, hogy tisztítási műveletre lenne szükség.

Az alábbiakban részletesen leírjuk a találmány szerinti eljárást.

Mint fentebb említettük, a találmány szerinti eljárás abból áll, hogy először valamely II általános képletű α -klórozott klór-hangyasavésztert I általános képletű, dezalkilezendő tercier aminnal reagáltatunk.

A találmány szerinti eljárás e célra többnyire ismert, legalább egy alkilcsoportot tartalmazó I általános képletű tercier aminok dezalkilezésére vonatkozik.

Az I általános képletű vegyületben

R_1 és R_2 jelentése függetlenül egymástól alkil-

csoport, karbociklusos arilcsoport, karbociklusos aralkil-csoport, amelyekben az arilcsoport adott esetben oxigéntartalmú heterogyűrűvel és/vagy további telített vagy telítetlen karbociklusos gyűrűvel kondenzált, vagy R_1 és R_2 a nitrogénatommal együtt telített gyűrűt alkothat, amely adott esetben további heteroatomként nitrogén- vagy oxigénatomot tartalmaz és amely adott esetben egy vagy több telített és/vagy telítetlen karbociklusos gyűrűvel és/vagy oxigénatomot tartalmazó gyűrűvel kondenzált, a karbociklusos gyűrű oxocsoporttal, hidroxilcsoporttal, alkoxicsoporttal, alkanoil-oxi-csoporttal, vagy cikloalkanoil-oxi-csoporttal helyettesített lehet, R_3 jelentése alkilcsoport vagy aralkilcsoport –.

Ilyen legalább egy alkilcsoportot tartalmazó, a találmány szerinti eljárással dezalkilezhető tercier aminok közül megemlítjük például:

– az alkil-aminokat, mint trimetil-amint, trietil-amint,

– a cikloalkil-aminokat, mint N-metil-piperidint, N-etil-piperidint, tropint, N-metil-morfolint,

– az aromás aminokat, mint N,N-dimetil-anilint, N,N-dietyl-anilint,

– az alkaloidokat, mint morfint, kodeint, α -kokaínt, β -kokaínt, tebaínt vagy az olyan N-alkil-14-aciloxi-morfinánokat, melyek a 3-helyzetben alkoxi- vagy aciloxicsoportokat tartalmaznak vagy nem tartalmaznak, és a 6-helyzetben szubsztituáltak vagy nem szubsztituáltak.

Ily módon előnyös, ha az R_1 és R_2 szubsztituensek 1–30 szénatomosak abban az esetben, ha külön csoportok, és 4–40 szénatomosak abban az esetben, ha egymáshoz kapcsolódnak.

Ezt a tercier amint tehát valamely olyan, II általános képletű α -klórozott klór-hangyasav-észterrel reagáltatjuk, amelyben R_4 jelentése halogénatomokkal szubsztituált vagy nem szubsztituált 1–7 szénatomos alkilcsoport. Az ilyen α -klórozott klór-hangyasavésztereket és előállítási módjukat a 80 10606. sz. francia szabadalmi leírásunk ismerteti. A találmány szerinti eljárás egyszerű megvalósítása és a jó kitermelés biztosítása érdekében az olyan α -klórozott klór-hangyasavészterek alkalmazása előnyös, melyekben R_4 jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, nevezetesen metil-, etil-, propil- vagy izopropilcsoport. A találmány szerinti eljárás céljára előnyös, ha R_4 jelentése metil- vagy etilcsoport, mint 1-klóretil-klór-formiát. Ez a klór-hangyasavészter könnyűszerrel állítható elő oly módon, hogy foszgent és acetaldehidet a 8. reakcióegyenletnek megfelelően, katalizátor jelenlétében kondenzálunk.

Az α -klórozott klór-hangyasavésztert és a tercier amint oldószer jelenlétében, vízmentes atmoszférában, melegen reagáltatjuk. Oldószerként a reakciókomponensekkel szemben inert vegyületek, mint halogénezett szénhidrogének, például 1,2-diklóretán vagy diklór-metán alkalmasak általában. Használhatók egyéb oldószerek is, mint például a szén-tetraklorid, tetrahidrofuran vagy toluol, de meg kell jegyeznünk, hogy ez utóbbi oldószerek használata az α -klórozott klór-hangyasavészter és a tercier amin kondenzációja során zavaró szilárd vegyületek képződéséhez vezet, ezért használatukat

nem javasoljuk. A klór-hangyasavészter bomlásának megakadályozása végett fontos, hogy az oldószer szigorúan vízmentes legyen. A reakciót melegen, visszafolyató hűtő alkalmazása melletti forráslással végezzük, ajánlatos tehát aránylag magas forráspontú oldószert alkalmazni, hogy megfelelően magas hőmérsékleten dolgozhassunk. Természetesen ügyelni kell arra, hogy az oldószer forráspontja a választott reakciókörülmények között alacsonyabb legyen a reakciókomponensek vagy a képződő α -klór-karbamát-bomláshőmérsékleténél. Ilyen körülmények között néhány órai reagáltatás elegendő az amin teljes karbamáttá alakulásához. Ha a dezalkilezendő aminnak csak egy alkilszubsztituense van, akkor az α -klórozott klór-hangyasav-alkil-észter ennek helyére kapcsolódik. Ha a dezalkilezendő aminnak egynél több alkilszubsztituense van, akkor a klór-hangyasavészter annak az alkilcsoportnak helyére kapcsolódik, melynek nitrogénhez kapcsolódó kötése könnyebben hasad.

Az amin R_3 csoportja, amely a kilépő csoport, aralkil-csoport vagy 1–8 szénatomos alkilcsoport. Ilyen csoportok a metil-, etil-, propil-, butilcsoport.

Tekintettel arra, hogy a találmány szerinti eljárás használt α -klórozott klór-hangyasav-alkil-észterek könnyen hozzáférhető vegyületek, egyes esetekben előnyös igen nagy α -klórozott klór-hangyasav-alkil-észter fölösleget alkalmazni a sztöchiometriai mennyiséghez, vagyis a dezalkilezendő csoportok mennyiségéhez képest. Ez a fölösleg addig terjedhet, hogy az inert oldószert is α -klórozott klór-hangyasav-alkil-észterrel helyettesítjük. Ilyen esetben egyszerűbb a reakciótermékek elkülönítése és a kitermelés igen nagy mértékben megnő; inert oldószer jelenlétében a kitermelés aránylag csekély. A reakcióhőmérséklet 50 és 150 °C között változhat, és ily módon a különböző lehetséges helyzeteknek megfelelő körülmények kiválaszthatók. Magától értetődik, hogy abban az esetben, ha a dezalkilezendő amin igen drága vegyület, akkor inkább választjuk a nagyobb (termikus bomlás miatt bekövetkező) α -klórozott klór-hangyasav-alkil-észter fogyasztást, és ezzel a néhány %-kal nagyobb kitermelést, mint az alacsonyabb reakcióhőmérsékletet. Ezzel kapcsolatosan figyelemmel kell lennünk arra, hogy az α -klórozott klór-hangyasavészterek bomlása geminális diklór-származékok – mint 1,1-diklór-etán és CO_2 képződéséhez vezet, ezek pedig nem agresszív vegyületek, míg a vinil-klór-formiát alkalmazása kevésbé jellemezhető, kátrányos termékek keletkezéséhez vezethet, amelyeket igen nehéz eltávolítani.

Amikor az α -klórozott klór-hangyasav-alkil-észter és az amin reakciója befejeződött, akkor a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük és hozzáadjuk az oldószert. Az α -klórozott karbamátok jó hatásfokkal történő bontását lehetővé tevő alkano-
55
lok az 1–4 szénatomos rövidszénláncú alkano-
60
lok. A találmány szerinti eljárás előnyösen használható oldószerek például a metanol, etanol és a víz. Ezek biztosítják a legjobb eredményeket. A reakcióelegyet ezután keverjük és szobahőmérsékletnél valamivel magasabb – előnyösen 35 és 40 °C közötti – hőmérsékletre melegítjük. Ilyen körülmények között fél órától egy óráig terjedő ideig

tartó keverés után az α -klórozott karbamát oldószerrel történő bontása teljessé válik. Az oldószeret vákuumdesztillációval eltávolítjuk, majd kinyerjük a dezalkilezett amin klórhidrátját, azt valamely szénhidrogénnel, mint hexánnal mossuk és vákuumban szárítjuk.

A találmány szerinti eljárás előnyei közé tartozik, hogy a dezalkilezett amint klórhidrátja alakjában könnyen állíthatjuk elő. A találmány szerinti eljárás számos tercier amin dezalkilezését teszi lehetővé, olyan aminokét is, melyekben a nitrogénatom aromás gyűrűhöz kapcsolódik, mint például az N,N-dialkil-anilinekét. Ezek dezalkilezése a szakirodalmi adatok szerint igen nehéz. Azt állapítottuk meg, hogy az utóbbi aminok esetében a kitermelés sokkal kisebb, mint általánosságban, és hogy igen hosszú reakcióidőre van szükség a közbelső termék, az α -klórozott karbamát képződéséhez annál inkább, minél nagyobb α -klórozott klór-hangyasav-alkil-észter fölösleggel és ezért kevesebb oldószerrel dolgozunk. A találmány szerinti eljárás könnyebb megértése céljából közöljük – korlátozó jelleg nélkül – az alábbi kiviteli példákat.

1. példa

Az N-etil-piperidin dezetilezése

250 ml-es, mechanikus keverővel, hőmérővel, felszálló hűtővel és csepegtető feltétell ellátott lombikba a készülék nitrogénnel végzett kiöblítése után 10,12 g (0,0708 mól) 1-klóretil-klór-formiátot és 50 ml vízmentes 1,2-di-klór-etánt töltünk. A hőmérsékletet -5°C és 0°C között tartjuk, ezután 8 g (0,0708 mól, 10 ml) vízmentes 1,2-diklór-etánban oldott N-etil-piperidint adunk az elegyhez. A hozzáadás ideje kb. 15 perc. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet az oldószer forráshőmérsékletére (83°C -ra) melegítjük és a keverést ezen a hőmérsékleten 1 órán át folytatjuk. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni és gyorsan, egyszerre 40 ml metanolt adunk hozzá.

A reakcióelegyet azután 45 percen át $30\text{--}35^{\circ}\text{C}$ -on keverjük, majd az oldószeret vákuumbepárlással eltávolítjuk.

A nyert piperidin-klórhidrátot hexánnal mossuk és vákuumekszikátorban, 1 mmHg nyomáson szárítjuk.

8,5 g 246°C olvadáspontú (irodalmi olvadáspont: $244\text{--}245^{\circ}\text{C}$) terméket kapunk, a kitermelés tehát 98,8%. A magmágneses rezonanciaspektrum nem mutat ki szennyező anyagot.

Ez a kitermelés valamivel nagyobb, mint a 3 905 981. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 1. példájában (etil-, benzil-, fenil- és vinil-klórformiáttal) kapott kitermelés.

2. példa

Az N-metil-piperidin demetilezése

250 ml-es, mechanikus keverővel, hőmérővel, felszálló hűtővel és csepegtető feltétell ellátott lombikba, a készülék nitrogénnel végzett kiöblítése

után 10,01 g (0,07 mól) α -klóretil-klór-formiátot és 50 ml vízmentes 1,2-diklór-etánt töltünk.

Ezután 15 perc alatt -5°C és 0°C közötti hőmérsékleten 6,93 g (0,07 mól) frissen desztillált, 10 ml vízmentes 1,2-diklór-metánban oldott N-metil-piperidint adunk az elegyhez. Az amin hozzáadása után a reakcióelegyet keverés közben visszafolyatód hűtővel 1 órán át forraljuk.

Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük és gyorsan, egyszerre 40 ml metanolt adunk hozzá. Ezután a reakcióelegyet 45 percig $35\text{--}40^{\circ}\text{C}$ -on keverjük, majd az oldószeret vákuumbepárlással eltávolítjuk.

A nyert piperidin-klórhidrátot n-hexánnal mossuk, és vákuumekszikátorban 1 mmHg nyomáson szárítjuk.

8,3 g 244°C olvadáspontú (irodalmi olvadáspont: $244\text{--}245^{\circ}\text{C}$) terméket kapunk, a kitermelés tehát 97,6%. A magmágneses rezonanciaspektrum nem mutat ki szennyező anyagot.

Ez a kitermelés nagyobb, mint a 3 905 981 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 2. példája szerinti kitermelés. E hivatkozott példában a terméket még egy kezelésnek kell alávetni a vinil-oxi-karbonil-csoport eltávolítása céljából.

3. példa

A trietil-amin dezetilezése

A reakciót az 1. példában leírt készülékben és módon végezzük.

A felhasznált anyagok mennyisége:

10,01 g (0,07 mól) α -klór-etil-formiát és 50 ml 1,2-diklór-etán,

7,07 g (0,07 mól) frissen desztillált trietil-amin és 10 ml 1,2-diklór-etán.

6,5 g dietil-amin-klórhidrátot kapunk, ami 85%-os kitermelésnek felel meg.

Olvadáspont: $229\text{--}230^{\circ}\text{C}$.

Irodalmi olvadáspont: $227\text{--}230^{\circ}\text{C}$.

Magmágneses rezonanciaspektrum: szennyezőanyag nem mutatható ki.

4. példa

Az N,N-dimetil-benzilamin debenzilezése

A reakciót az 1. példában leírt módon hajtjuk végre 10,01 g (0,07 mól) α -klóretil-klór-formiáttal és 50 ml 1,2-diklór-etánnal és

9,45 g (0,07 mól) frissen desztillált N,N-dimetil-benzil-aminnal és 10 ml 1,2-diklór-etánnal.

5,7 g dimetil-amin-klórhidrátot kapunk 91,5%-os tiszta anyag kitermeléssel.

Olvadáspont: 165°C .

Irodalmi olvadáspont: $170\text{--}171^{\circ}\text{C}$.

5. példa

A tropin demetilezése, nortropin-klórhidrát előállítása

A reakciót az 1. példában leírt módon hajtjuk végre.

20,0 g (0,14 mól) α -klóretil-klór-formiáttal és 50 ml 1,2-diklór-etánnal és

6,5 g (0,046 mól) 100 °C-on és 0,3 mmHg nyomáson szublimált tropinnal és 10 ml 1,2-diklór-etánnal.

7,5 g nortropin-klórhidrátot kapunk, amely 78%-os tiszta anyag kitermelésnek felel meg.

Olvadáspont: 283 °C.

Irodalmi olvadáspont: 285 °C.

6. példa

Az N,N-dimetil-anilin demetilezése

A lombikba 10,1 g (0,07 mól) α-klóretil-klórformiátot és 50 ml vízmentes 1,2-diklór-etánt töltünk. Ezután -5 °C és 0 °C közötti hőmérsékleten 15 perc alatt 8,47 g (0,07 mól) frissen desztillált, 10 ml vízmentes 1,2-diklór-etánban oldott dimetil-anilint adunk. A reakcióelegyet 30 órán át visszafolyatós hűtővel forraljuk, szobahőmérsékletre hűtjük, kétszer 100 ml hig vizes sósavoldattal és egyszer 100 ml vízzel mossuk.

A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk és gyorsan, egyszerre 40 ml metanolt adunk hozzá.

A reakcióelegyet ezután 1 órán át keverjük 35–40 °C-on, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk.

A nyert N-metil-anilin-klórhidrátot n-hexánnal mossuk és vákuumekszikkátorban 1 mmHg nyomáson szárítjuk.

3,6 g 126 °C olvadáspontú (irodalmi olvadáspont: 122–123 °C) terméket kapunk, a tiszta anyagra számított kitermelés tehát 36%.

Egyetlen reakciólépésben így egy rendkívül tiszta anyagot kapunk.

7. példa

Az N-etil-piperidin dezetilézése 1-klórpentil-klór-formiáttal.

Az 1. példában leírt módon járunk el, a felhasznált alapanyagok a következők:

7,4 g (0,04 mól) 1-klórpentil-klór-formiát 30 ml 1,2-diklór-etánban,

4,52 g (0,04 mól) N-etil-piperidin 10 ml 1,2-diklór-etánban.

25 ml metanollal végzett kezelés után 4,6 g 244 °C-on olvadó piperidin-klórhidrátot kapunk (kitermelés: 94,5%).

8. példa

Az 1. példában leírttal azonos módon járunk el, azzal a különbséggel, hogy metanol helyett azonos mennyiségű etanolt használunk. 8,45 g 244 °C-on olvadó piperidin-klórhidrátot nyerünk (kitermelés: 99,3%).

9. példa

Az 1. példában leírttal azonos módon járunk el, de 1,2-diklór-etán helyett diklór-metánt használunk. Az α-klórozott karbamát előállításához 2 órás, visszafolyatós hűtő alkalmazása melletti forralásra van szükség.

7,91 g (0,07 mól) N-etil-piperidinből kiindulva 8,5 g 244–245 °C olvadáspontú piperidin-klórhidrátot kapunk (kitermelés: 100%).

10. példa

A 9. példában leírttal azonos módon járunk el, de diklór-metán helyett szén-tetrakloridot használunk.

Az α-klórozott karbamát előállításához 1 órás, visszafolyatós hűtő alkalmazása melletti forralásra van szükség.

8,3 g 244–245 °C olvadáspontú piperidin-klórhidrátot kapunk (kitermelés 97,6%).

11. példa

A 10. példában leírttal azonos módon járunk el, de tetrahydrofuránt használunk oldószerként.

8,4 g 244–245 °C olvadáspontú piperidin-klórhidrátot kapunk (kitermelés: 98,8%).

12. példa

A 10. példában leírttal azonos módon járunk el, azzal a különbséggel, hogy oldószerként toluolt használunk.

8,4 g 244–245 °C olvadáspontú piperidin-klórhidrátot kapunk (kitermelés: 98,8%).

12/a. példa

A 10. példában leírttal azonos módon járunk el, azzal a különbséggel, hogy oldószerként toluolt használunk.

8,3 g 244–245 °C olvadáspontú piperidin-klórhidrátot kapunk (a kitermelés: 97,6%-os).

13. példa

Az N-metil-morfolin demetilezése

A műveleti feltételek ugyanazok, mint az 1. példa esetében 7,07 g (0,07 mól) N-metil-morfolint és 10,01 g (0,07 mól) α-klóretil-klór-formiátot használunk fel és 8,3 g 174–177 °C olvadáspontú (irodalmi olvadáspont: 175 °C) morfolin-klórhidrátot nyerünk (kitermelés: 96%).

14–17. példák

Mint a 6. példa mutatja, a találmány szerinti eljárással lehetővé válik aromás aminok dezalkilizése is, az ezzel kapcsolatos nehézségek ellenére. Az alábbi példákban az oldószert helyett is α-klórozott klór-hangyasavésztert használunk.

14. példa

A 8-dietil-amino-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofurán (DTB) mono-dezetilizését kíséreljük meg vinil-klór-formiát segítségével. A 3 905 981. sz. amerikai

egyesült államokbeli szabadalmi leírás 1. példájában leírt körülmények között az 1,2-diklór-etánt molárisan ugyanazon mennyiségű DTB-vel, azaz 8-dietil-amino-1,2,3,4-tetrahidro-dibenzofuránnal helyettesítjük.

Semmiféle reakció nem megy végbe akkor sem, ha a visszafolyató hűtővel a forralás időtartamát 48 órára hosszabbítjuk meg.

15. példa

Az előzők szerint járunk el, de vinil-klór-formiát helyett klóretil-klór-formiátot alkalmazunk és az amin hozzáadását -35°C helyett -5°C -on végezzük.

A reakciót a visszafolyató hűtővel való forralás folyamán gázkromatográfiásan (SE 30, 3,2 mm átmérőjű), (2,5 m hosszú oszlop, 250°C hőmérsékleten, $2,2\text{ kg/cm}^2$ betáplálási nyomáson) követjük. A kivett mintákat nátrium-hidroxiddal kezeljük és azt állapítjuk meg, hogy a reakció lassú lefolyású.

48 óra eltelte után a monodezetilezett amint 40%-os kitermeléssel kapjuk úgy, hogy a reakcióelegyet a következőképpen kezeljük: metanol felesleggel 40°C -on végzett 1 órás kezeléssel elbontjuk, 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatba öntjük, éterrel extraháljuk, a szerves fázist 10%-os hidrogén-klorid-oldattal megsavanyítjuk, a vizes fázist éterrel mossuk, visszalúgosítjuk és éterrel újra extraháljuk.

16. példa

Egy újabb kísérletben oldószer nélkül dolgozunk. A lombikba 50 ml, 2 mmól (480 mg) DTB-t és 3 ml (3,7 g, vagyis 26 mmól) α -klóretil-klór-formiátot töltünk. Az elegyet 130°C -ra melegítjük és 30 órán át reagáltatjuk. Ezután a reakcióelegyet a 15. példában leírttal azonos módon kezeljük és így jobb, 83%-os a kitermelés.

17. példa

Az előző kísérletet megismételjük, de ezúttal 5,6 mmól DTB-t és 11,2 mmól α -klóretil-klór-formiátot használunk. 30 órás 130°C -on végzett reakció és a fentivel azonos módon végzett elválasztás után 89%-os a kitermelés.

18. példa

A 16. példában leírttal azonos módon járunk el, de DTB helyett az V képletű dietilamint használjuk, amely csak abban különbözik a DTB-től, hogy cikloalkil-oldalgűrűjében eggyel kevesebb szénatom van.

80%-os kitermeléssel kapjuk meg az izolált monodezetilezett terméket.

19. példa

A 16. példában leírtakat ismételjük meg, de a DTB-t 8-dimetilamino-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuránnal helyettesítjük, és a reakcióidőt módosítjuk. 130°C -on csupán egy órán át végzett reagáltatás és elkülönítés után monodemetilezett terméket kapunk, a hozam 86%.

20. példa

250 cm^3 -es, mechanikus keverővel, hőmérővel, csepegtető tölcserrel és hűtővel ellátott lombikba 10,12 g (0,078 mól) α -klóretil-klór-formiátot és 50 ml vízmentes 1,2-diklór-etánt töltünk. Ezután 8 g (0,0708 mmól), 10 ml vízmentes 1,2-diklór-etánban oldott N-etil-piperidint adunk hozzá és a hőmérsékletet -5 és 0°C közötti hőmérsékleten tartjuk.

Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 1 órán át az oldószer forráspontján melegítjük (83°C), majd szobahőmérsékletre hűtjük, az oldószert elpárologtatjuk. A maradékhoz 40 ml tetrahidrofuránt és 2 ml vizet adunk, az elegyet másfél órán át 40°C -on keverjük. Az infravörös spektroszkópiai analízis $\nu_{\text{C}} = 0$ abszorpciós sávja 1720 cm^{-1} -nél azt jelzi, hogy a reakcióelegyben marad karbamát. Az előző elegyhez 2,5 ml vizet adunk és másfél órán át ismét forraljuk a tetrahidrofurán forráspontján (66°C), akkor az infravörös analízis még mindig karbamát-maradékot mutat.

Miután a 3 órás kezelés után a karbamát klórhidrátta alakulása még mindig csak 50%-os, ismét 40 ml metanolt adunk a reakcióelegyhez, és azt 45 percig 40 – 45°C -on keverjük. Ekkor jó kitermeléssel nyerhető ki a piperidin-klórhidrát. Látható ebből, hogy a víz a karbamát szekunder amin-klórhidrátta alakulását lehetővé teszi, de a metanol ilyen szempontból előnyösebb.

21. példa

O-Acetil-nortropin-hidroklorid előállítás

Az (A) általános képlet alá tartozó (AI) általános képletű vegyületben $\text{R} =$ metilcsoport, az (AII) általános képletű vegyületben $\text{R} = -\text{CO}_2 - \text{CHCl} - \text{CH}_3$ csoport az (AIII) általános képletű vegyületben $\text{R} = -\text{H} - \text{HCl}$ (O-acetil-nortropin-hidroklorid)

Az O-acetil-nortropin-hidroklorid [(AIII) általános képletű vegyület] szintézise O-acetil-tropin [(AI) általános képletű vegyület] N-demetilezésével az első ilyen típusú eljárás. Az O-acetil-nortropin-hidroklorid [(AIII) általános képletű vegyület] hasznos közbelső terméke a gyógyászatban használatos alkil-nortropin-származékok szintézisének. Az O-acetil-tropin O-acetil-nortropin-hidrokloriddá való teljes átalakítása [(AI) $\rightarrow$ (AIII)] 97%-os hozammal megy végbe α -klóretil-klór-formiátot használva N-demetilező reagensként. A reakció közbelső termékeként N- α -klór-etoxi-karbonil-nortropin, [(AII) általános képletű vegyület] izolálható, ezt elkülönítjük és spektroszkópiásan azonosítjuk.

Ez az átalakítási eljárás a gyakorlatban még egyetlen más ismert N-demetilező reagenssel sem sikerült, mivel az acetilcsoport a reakció során lehasad. Az acetilcsoport labilitása nyilvánvaló, mivel a termékben lévő hidroklorid elég erős katalizátor ahhoz, hogy metanolban a visszafolytatás hőmérsékletén, vagy hosszabb időn át alacsonyabb hőmérsékleten átésztereződést okozzon.

O-Acetil-tropin

A cím szerinti vegyületet Merck, E. szerint [Chem. Zentralbl. I. 1895, 434] ismertetett irányelvek alapján állítjuk elő, úgy, hogy a kereskedelmi forgalomban lévő tropin 10,7 g-ját (0,076 mól) desztillált ecetsavanhidridben (50 ml) forraljuk visszafolytatás közben 16 órán át. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, 50 ml vízzel hígítjuk és körülbelül 60 °C-on melegítjük 3 órán át. Az oldatot lehűtjük 0 °C-ra, a pH értékét 9-re állítjuk be, 8-szor 50–50 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, nátrium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk és 13,1 g (az elméleti hozam 95%-a) színtelen O-acetil-tropint kapunk, amelynek forráspontja 77–79 °C 1,5 atm nyomáson (Merck szerint a forráspontja 235–237 °C).

IR (μ): 5,76 (vs), 8,06 (vs); CCl_4 .

NMR (δ): 4,85 (m), 2,98 (m), 2,3–1,3 (m, metilcsoportra jellemző csúcsokkal 2,17-nél és 1,95-nél); arány 1:2:14; CCl_4 .

O-Acetil-nortropin-hidroklorid

3,47 g (0,019 mól) O-acetil-tropint 10 ml diklór-etánban oldunk és az oldatot 15 perc alatt 5,35 g (0,037 mól) α -klóretil-klór-formiát 20 ml diklór-etánnal készített oldatához adjuk 0 °C-on. Az oldatot visszafolytatással forraljuk 1 órán át, szobahőmérsékletre lehűtjük és az illékony alkotórészeket vákuumban eltávolítjuk, aranyszínű olajat kapunk. Ezt 30 ml metanolban melegítjük 45–48 °C-on 45 percen át, majd vákuumban bepároljuk, a cím szerinti vegyületet kapjuk, világossárga pikkelyes, szilárd anyagként. Op.: 200–202 °C. A kapott anyag 3,90 g, a hozam 100%-os. A terméket metanol és éter elegyből átkristályosítva fehér tűalakú kristályokat kapunk, amelynek olvadáspontja 201–203 °C, súlya 3,79 g, az elméleti kitermelés 97%-a.

NMR analízis szerint a szűrletből kapott 0,12 g maradék még 50%-ban a terméket tartalmazza.

Elemanalízis a $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$ összegképlet alapján:

Számított: C 52,55%, H 7,84%, N 6,81%;
Talált: C 52,40%, H 7,80%, N 6,66%.
IR (μ): 3,30–4,35 (vs), 5,77 (vs), 6,25 (s), 8,19 (vs); CH_2Cl_2 .

NMR (δ): 10,1–9,2 (m), 5,2–4,8 (m), 4,3–3,8 (m), 3,2–1,6 (m, metilcsoportra jellemző csúcs 2,08-nél); arány 2:1:2:11; CDCl_3 .

Abban az esetben, ha a metanolizist hosszabb ideig vagy magasabb hőmérsékleten végezzük, úgy az acetilcsoport részben lehasad.

A köztitermékkel végzett külön kísérletben a nyers szilárd N- α -klór-etoxikarbonil-O-acetil-nortropint elkülönítjük és IR- és NMR-spektrumát meghatározzuk.

IR (μ): 5,81 (vs); CH_2Cl_2 .

NMR (δ): 6,56 (q, J = 6), 5,2–4,9 (m), 4,5–4,1 (m), 2,6–1,6 (m, metilcsoportra jellemző csúcs 2,02-nél és metil dublett 1,78-nél) arány: 1:1:2:14; CDCl_3 .

Az O-acetil-nortropin-hidroklorid kis mennyiségű mintáját átalakítjuk az ismert nortropin-hidrokloriddá úgy, hogy vízmentes hidrogénklorid metanolos oldatával visszafolytatás közben forraljuk 6 órán át; etanol/etil-acetátból átkristályosítva, op.: 285–288 °C (bomlás közben), (a 3 905 981. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban közölt olvadáspont 285–287 °C, bomlás közben). A vinil-klór-formiát segítségével előállított nortropin-hidrokloridnak (a 3 905 981. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerinti) IR- és NMR-spektruma laboratóriumunkban rendelkezésre állt, és a spektrumok összehasonlítása az új eljárás szerinti termék azonosságát és tisztaságát megerősítette.

22. példa

6-Acetil-norkodein előállítás

A (B) általános képletű alá tartozó (BI) általános képletű vegyületben R = metilcsoport (6-acetil-kodein) a (BII) általános képletű vegyületben R = $-\text{CO}_2-\text{CHCl}-\text{CH}_3$ csoport, a (BIII) általános képletű vegyületben R = $-\text{H} \cdot \text{HCl}$, a (BIV) általános képletű vegyületben R = H (6-acetil-norkodein).

A 6-acetil-norkodein sójának [(BIII) általános képletű vegyület], valamint a szabad aminnak [(BIV) általános képletű vegyület] ez az első ismert szintézise. A 6-acetil-kodein [(BI) általános képletű vegyület] 6-acetil-norkodein-hidrokloriddá [(BIII) általános képletű vegyület] való átalakításakor 97%-os hozamot érhetünk el, ha N-demetilező reagensként: α -klóretil-klór-formiátot alkalmazunk. A köztiterméként keletkező N- α -klór-etoxikarbonil-6-acetil-norkodeint spektroszkópiásan jellemezni lehet.

A 6-acetil-norkodein [(BIV) általános képletű vegyület] – mint a norheroin kodein-analagonja – fontos prekursor más N-alkil-norkodein-származékok szintézisében, amelyek fájdalomcsillapító, köhögéscsillapító és kábítószer antagonistá hatásúak. A klasszikus N-demetilező módszer a 6-acetil-kodein esetében főként a dezacetilezés miatt nagy veszteséggel jár és így norkodein keletkezik.

6-Acetil-kodein

Ezt az ismert vegyületet kodeinből és ecetsavanhidridből állítjuk elő Wright, C. R. A. módszere szerint [J. Chem. Soc. (1974. 27, 1031)] op.: 133,5–134,5 °C; Tiffeneau M. M. Bull. Soc. Chim. France 1915, 17, 112; op.: 133,5 °C.

IR (μ) 3,33 (w), 5,76 (vs), 6,11 (w), 6,23 (m), CH_2Cl_2 .

NMR (δ): 6,7–6,4 (m), 5,7–5,4 (m), 5,35–4,9 (m), 3,81 (s), 3,5–1,5 M, metilcsoportra jellemző csúcsok 2,40-nél és 2,10-nél); arány: 2:2:2:3:14; CDCl_3 .

6-Acetil-norkodein-hidroklorid

2,27 g (16 mmól) α -klóretil-klór-formiát 5 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatát 20 perc alatt,

előzőleg 0,5 Torr nyomáson és 80 °C-on 1 órán át szárított 1,71 g (5 mmól) 6-acetil-kodein 8 ml diklór-etánnal készített oldatához adjuk 65 °C-on. Az elegyet 23 órán át keverjük ezen a hőmérsékleten, ezt követően visszafolyatás közben forraljuk 1 órán át, majd forgóbepárlóban bepároljuk, és rozsdabarnás, habos anyagot kapunk. Ezt az anyagot metanolban oldjuk és visszafolyatás közben forraljuk 1 órán át, az illékony alkotórészeket vákuumban eltávolítjuk. 1,83 g rozsdabarnás szilárd anyagot kapunk, amelyet metanol/éter elegyből átkristályosítunk, op.: 302,5–304 °C; a hozam 1,76 g (az elméleti kitermelés 97%-a). Második átkristályosítás után sem változik az olvadáspont. A szűrlet betöményítése után még 0,08 g terméket kapunk, amely azonban ismeretlen szennyezéseket tartalmaz.

IR (μ): 3,48–3,93 (s), 5,77 (vs), 6,12 (m), 6,27 (m); KBr.

NMR (δ): 6,97 (d, J = 8), 6,77 (d, J = 8), 5,9–5,0 (m), 4,7–4,2 (m), 3,85 (s), 3,8–2,5 (m), 2,4–1,9 (m, metilcsoportra jellemző csúcs 2,16); arány: 1:1,4:2:3:9:4; D₂O.

Külön kísérletben 6-acetil-kodeint reagáltatunk α -klór-etil-klór-formiáttal a már leírt módon, a kapott rozsdabarna habot bepároljuk és azután azonosítjuk, IR és NMR szerint N- α -klór-etoxikarbonil-6-acetil-norkodeint kapunk, amely kis mértékben klór-formiát-reagenst tartalmaz. A kitermelés 1,92 g (teljesen terméknek számítva 110%).

IR (μ): 5,7–6,0 (vs, 5,75-nél és 5,84-nél maximumokkal), 6,09 (m), 6,23 (m); CH₂Cl₂.

NMR (δ): 6,9–6,3 (m), 5,9–4,7 (m), 4,3–3,7 (m, metilcsoportra jellemző csúcs 3,81-nél), 3,3–2,5 (m), 2,4–1,6 (m, metilcsoport s 2,1 és metil-dublett 1,83); arány: 3:5:4:4:8; CDCl₃.

A 6-acetil-norkodein-hidroklorid mintáját Amberlit-A21 ioncserélő gyantát tartalmazó oszlopról (R-NMe₂ szabad aminos, Mallinckrodt) metanol/víz 85:15 arányú elegyével eluáljuk, és ekkor a szabad bázist kapjuk. Az oldószer nagy részét forgóbepárlóban lepároljuk. A visszamaradó folyadékot diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepárolva piszkosfehér habként a 6-acetil-norkodeint kapjuk.

IR (μ): 2,95 (m), 5,77 (vs), 6,13 (m), 6,24 (m), 6,66 (s), CH₂Cl₂.

NMR (δ): 6,72 (d, H = 8), 6,43 (d, J = 8), 5,9–4,9 (m), 3,79 (s), 3,75–1,7 (m, metilcsoportra jellemző csúcs 2,11); arány: 1:1,4:3:12; CDCl₃.

MS (m/e): 327,1455 (P, 100%, számított: 327,1470), 285,1346 (P-Ac + H, 23%, számított: 285,1365), 268,1329 (P-OAc, 24%, számított: 268,1377), 215 (58%), 164 (32%).

A szabad aminos kis mennyiségű mintáját hidrokloriddá alakítjuk úgy, hogy hidrogénkloridot áramoltatunk a vegyület éteres oldatán keresztül. Az új vegyület spektroszkópiai adatai és olvadáspontja megegyezik a fent megadott értékekkel.

23. példa Noroxikodon előállítás

A (C) általános képlet alá tartozó (CI) általános képletű vegyületben R¹ = R³ = metil-csoport; R² = H (oxikodon), a (CII) általános képletű vegyületben R¹ = R³ = metilcsoport; R² = acetyl-csoport (14-acetil-oxikodon) a (CIII) általános képletű vegyületben R¹ = —CO₂; R₂ = acetyl-csoport; R³ = metilcsoport, a (CIV) általános képletű vegyületben R¹ = R² = H;

R³ = metilcsoport; (noroxikodon), a (CV) általános képletű vegyületben R¹ = —CH₂— $\triangleleft$; R² = H; R³ = metilcsoport, a (CVI) általános képletű vegyületben R¹ = —CH₂— $\triangleleft$; R² = R³ = H (naltrexon).

A példában az oxikodon [(CI) általános képletű vegyület] (széles körben használt fájdalomcsillapítószert) átalakítását ismertetjük a 14-acetil-oxikodon [(CII) általános képletű vegyület] közttitermékén át noroxikodonná [(CIV) általános képletű vegyület], N-demetilező szerként α -klóretil-klór-formiátot használunk. A (CI)→(CIV) reakciósorozat hozama 86%-os. A 4 141 897. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti ezt az átalakítási eljárást (CI)→(CII)→(CIV), azonban itt a hozam 80%-os, (100 × 94/96 × 82) és az átalakításhoz vinil-klór-formiátot alkalmaztak N-demetilező reagensként. Az új eljárás előnye a fenti eljáráshoz képest nemcsak az, hogy a hozam jelentős mértékben nő, hanem az, hogy egy közbelső lépés elmarad és az α -klór-etil-klór-formiátot sokkal kisebb ráfordítással lehet szintetizálni, mint a vinil-klór-formiátot.

Egy másik kísérletben a (CIII) általános képletű közttiterméket elkülönítjük és ezt összehasonlítjuk egy hiteles mintával, amelyet úgy kapunk, hogy N-viniloxikarbonil-14-acetil-noroxikodont reagáltatunk gázalakú hidrogénkloriddal (lásd: 4 141 897. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás).

A noroxikodon ((CIV) általános képletű vegyület) az ipari eljárások során hasznos közttitermék a naltrexon [(CVI) általános képletű vegyület] szintézisének, például a 4 141 897., és a 4 161 597. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban ismertetett eljárásoknál, amelyet egy (CV) általános képletű közttitermék előállításával és ennek demetilezésével valósítanak meg. A naltrexon megszokáshoz nem vezető metadon helyettesítő, és a heroinisták hosszú ideig tartó kezelését teszi lehetővé. A vegyület hatóanyagként alkalmazható nem amfetamin típusú étvágycsökkentő, testsúlycsökkentő és testsúlyszabályozó gyógyszerkészítményekben.

14-Acetil-oxikodon

Freund, M. és Speyer, E. előállítási eljárását követjük (J. Prakt. Chem. 1916. 94, 135). 6,31 g (0,02 mól) oxikodon 30 ml desztillált ecetsavanhidriddel készített elegyét visszafolyatás közben forralunk 1 órán át, lehűtjük és 120 g jégre öntjük. Az oldatot addig keverjük, amíg szobahőmérsékletre nem melegszik (a feleslegben lévő ecetsavanhidrid teljes hidrolízise céljából). Ezután lehűtjük 0 °C-ra és a

termék kicsapására tömény ammónium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. A 14-acetil-oxikodont kiszűrjük, 30 ml hideg vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk. A hozam 7,10 g, ami az elméleti hozam 99%-a. Fehér szilárd, szemcsés anyag, amelynek olvadáspontja 206,4–210,5 °C, vékonyréteg-kromatográfiás R_f -értéke 0,50 (diklórmetán/metanol 9:1)). A 4 141 897 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban javasoltak szerint tisztítást nem alkalmazunk (az említett leírás szerint a vegyületet nem lehet az acetilcsoport hidrolitikus lehasadása következtében fellépő veszteségek miatt átkristályosítani).

IR (μ): 3,53 (w), 3,57 (w), 5,80 (vs), 6,10 (w), 6,21 (w); CH_2Cl_2 .

NMR (δ): 6,70 (d, $J = 8$), 6,55 (d, $J = 8$), 4,62 (s), 4,3–3,1 (m), 4,88 (s), 3,6–1,4 (m, metilcsoport csúcsokkal 2,34-nél és 2,17-nél); arány: 1:1:1:1:3:16; CDCl_3 .

Noroxikodon

Az előzőek szerint előállított, majd 65 °C-on, 0,5 mmHg nyomáson 1 órán át szárított 1,43 g (4 mmól) 14-acetil-oxikodon 10 ml diklór-etánnal készített 0 °C-ra lehűtött oldatához, 10 perc alatt 1,90 g (13 mmól) α -klóretil-klór-formiátot adunk és keverjük. Szilárd fehér anyag válik ki, amely azonban oldódik, ha az oldat hőmérsékletét 65 °C-ra emeljük. A reakcióoldatot ezen a hőmérsékleten keverjük 16 órán át, majd 1,5 órán át visszafolyatás közben forraljuk, hűtjük és az elegy illékony alkotórészeit vákuumban lepároljuk. A visszamaradó rozsdabarna habos anyagot 30 ml metanolban visszafolyatás közben forraljuk és az illékony alkotórészeket vákuumban ismét bepároljuk. A keletkező szemcsés habot 6 n hidrogénkloridban oldjuk és 4,5 órán át 100–105 °C-on tartjuk. Ezt követően az oldatot 0 °C-ra lehűtjük és tömény ammónium-hidroxid-oldattal a pH értékét körülbelül 8-ra állítjuk be és az oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. Ezt követően az oldatot tömény hidrogén-kloridral savassá tesszük, úgy, hogy a pH-értéke 2–3 legyen, majd háromszor 10–10 ml kloroformmal extraháljuk. /A kloroform lepárlása után csak 20 mg maradékot kapunk, a komplex elegy csak nyomokban tartalmaz N-acetil-noroxikodont, a vékonyréteg-kromatogramon ötnél több foltot kapunk (a hiteles mintával kapott R_f -értékek összehasonlítása alapján). A vizes fázist tömény ammónium-hidroxid-oldattal lúgossá tesszük, és tízszer 10–10 ml kloroformmal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, nátrium-szulfát felett szárítjuk, betöményítjük és vékony alumíniumoxid-rétegen átengedjük (Merck, 3 g) kloroformot használva eluensként. 75 ml eluátumot gyűjtünk, ezt vákuumban lepároljuk és 1,05 g (az elméleti hozam 87%-a) piszkos-fehér, habos anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja 165–167 °C (habzás közben), majd 306 °C (bomlás közben). Seki, I. szerint [Takamine Kenkyusho Nempo 1960, 12, 56], az anyag 160 °C-on habzás közben olvad és 310 °C-on bomlik, vékonyréteg-kromatogramon egyetlen foltot kapunk, R_f -értéke 0,06 (diklór-metán/metanol 9:1). A szekunder aminocsoportot és ketocsoportot egyaránt tartalmazó termék bomlás nélkül nem

kristályosítható, amint erről Seki a fentiekben említett irodalmi helyen beszámol.

Egy másik, azonos mennyiségű anyaggal végzett kísérletben 1,07 g noroxikodont különítettünk el, az elméleti hozam 89%-át, azonban a keletkezett anyag világos rozsdabarna színű habos anyag. Ez a színkülönbség sem az olvadáspontot, sem a vékonyréteg-kromatográfiás adatokat, sem pedig a spektroszkópiai adatokat nem befolyásolja.

IR (μ): 2,85–3,05 (m), 5,79 (vs), 6,12 (m), 6,21 (m), 6,65 (s); CH_2Cl_2 .

NMR (δ): 6,9–6,5 (m), 4,68 (s), 3,90 (s), 3,5–1,5 (m);

arány: 2:1:3:13; CDCl_3 .

N- α -klóretoxi-karbonil-14-acetil-noroxikodon

A fenti köztitermék kis mintáját a spektroszkópiás összehasonlító vizsgálatok céljaira úgy állítjuk elő, hogy vízmentes hidrogén-kloridot áramoltatunk át 0,24 g (0,58 mmól) N-viniloxi-karbonil-14-acetil-noroxikodon 6 ml diklór-metánnal készített oldatán 1 órán át (4 141 897 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint). Ezt követően az elegy illékony alkotórészeit bepároljuk, 0,26 g fehér habos anyagot kapunk, ami kvantitatív kitermelést jelent.

IR (μ): 5,67–5,93 (vs maximumok 5,73 és 5,83), 6,10 (w), 6,23 (w), 6,68 (m); CH_2Cl_2 .

NMR (δ): 6,9–6,4 (m), 5,60 (s), 4,70 (s), 4,2–3,7 (m, metilcsoportra jellemző csúcs 3,90), 3,5–1,3 (m, metil-szingulettel 2,18-nál, metil-dublettel 1,85-nél); arány: 3:1:14:15; CDCl_3 .

Egy másik kísérletben 2,0 g (0,014 mól) α -klóretil-klór-formiát 1,3 ml diklór-etánnal készült oldatát adjuk 1,43 g (0,004 mól) 14-acetil-oxikodon 5,3 ml diklór-etánnal készült, 0 °C-ra lehűtött szuszpenziójához. Az elegyet 65 °C-on melegítjük 24 órán át, majd visszafolyatás közben forraljuk 1 órán át, lehűtjük, bepároljuk és 1,95 g piszkosfehér színű, habos anyagot kapunk. A termék IR- és NMR-spektruma megegyezik a hiteles N- α -klóretoxi-karbonil-14-acetil-noroxikodon fenti adataival, de kis mennyiségű α -klóretil-klór-formiát van jelen az anyagban.

24. példa

Nalbufin előállítása

A (Da) általános képlet alá tartozó (DaI) általános képletű vegyületben $R^1 =$ metilcsoport, $R^2 =$ H, (oxikodon), a (DaII) általános képletű vegyületben $R^1 =$ metilcsoport,

$R^2 = \text{—C—}\diamond$ (14-ciklobutil-karbonil-oxikodon), a (DaIII) általános képletű vegyületben $R^1 = \text{—CO}_2\text{—CHCl—CH}_3$, csoport, $R^2 = \text{—C—}\diamond$, csoport a (DaIV) általános képletű vegyületben $R^1 =$

$= \text{H} \cdot \text{HCl}$; $R^2 = \text{—C—}\diamond$, csoport a (DaV) általános képletű vegyületben $R^1 = \text{—C—}\diamond$ csoport,

$R^2 = \text{H}$; (N-ciklobutil-karbonil-noroxikodon); A

(Db) általános képlet alá tartozó (DbVI) általános képletű vegyületben $R^3 = \text{metilcsoport}$, a (DbVII) általános képletű vegyületben $R^3 = -H$ (nalbufin).

Ez a példa azt igazolja, hogy ha α -klóretil-klór-formiátot alkalmazunk N-demetilező szerként, ez rendkívül alkalmas a kereskedelmi forgalomban lévő, fájdalomcsillapító hatású oxikodon [(DaI) általános képletű vegyület] nalbufinná [(DbVII) általános képletű vegyület] való átalakításához. A nalbufint az Endo-duPont cég hozza forgalomba és hatásos fájdalomcsillapító készítmény – bár kis mértékben abúzushoz is vezet – műtéti beavatkozás utáni fájdalmak csökkentésére használják.

A 4 141 897., és a 4 161 597. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerinti eljárással az oxikodont [(DaI) általános képletű vegyület], először kvantitatív hozammal átalakítják a 14-ciklobutil-karbonil-oxikodonná [(DaII) általános képletű vegyület], ezt a vegyületet N-demetilezik (a korábbi eljárásban vinil-klór-formiáttal) és ekkor 14-ciklobutilkarbonil-noroxikodon-hidrokloriddá [(DaIV) általános képletű vegyület], alakul, majd ez spontán átrendeződik N-ciklobutil-karbonil-noroxikodonná [(DaV) általános képletű vegyület], ha a reakcióközeg pH értékét emelik. Az (I) $\rightarrow$ (II) $\rightarrow$ (III) $\rightarrow$ (IV) $\rightarrow$ (V) reakciósorozattal 96%-os hozamot lehet elérni (a visszanyert köztitermék figyelembe véve), ha α -klór-etil-klór-formiátot alkalmazunk az N-demetilezési művelethez. Vinil-klór-formiátot alkalmazva az átalakításhoz, amely a fentiekben megadott szabadalmi leírásokban is szerepel, hasonló hozamot kapunk, azonban a vinil-klór-formiát előállítása sokkal költségeesebb, mint az α -klóretil-klór-formiáté. Ezen túlmenően a viniloxikarbonil-csoport lehasítása az N-viniloxikarbonil-noroxikodonnól, amely (DaIV) általános képletű vegyületet eredményez, sokkal szigorúbb reakciókörülmények alkalmazását teszi szükségessé, mint amilyenek szükségesek a (DaII) általános képletű vegyületről az α -klór-etoxikarbonil-csoportjának lehasításakor, amely szintén (DaIV) általános képletű vegyületet eredményez. Összehasonlításként a (DaIII) általános képletű vegyület mintáját úgy is előállíthatjuk, hogy N-viniloxikarbonil-14-ciklobutil-karbonil-noroxikodont hidrogénkloriddal reagáltatunk. Ezeket a mintákat, valamint a (DaIV) és (DaV) általános képletű vegyületek mind vinil-klór-formiátos, mint α -klóretil-klór-formiátos módszerrel előállított mintáit összehasonlítottuk. A vizsgálatok megerősítik a vegyületek azonos szerkezetét. A spektroszkópiás és a vékonyréteg-kromatográfias vizsgálat eredményei alapján mindkét módszerrel előállított N-ciklobutil-karbonil-noroxikodon [(DaV) általános képletű vegyület] azonos tisztaságú.

Az N-ciklobutilkarbonil-noroxikodont [(DaV) általános képletű vegyület] úgy alakítjuk nalbufinná [(DbVII) általános képletű vegyület], hogy a (DaV) általános képletű vegyületet tetrahidrofurános bórhidriddel reagáltatjuk, ami a savamid karbonilcsoportját metilencsoporttá redukálja, és ezzel egyidejűleg a gyűrűn levő ketocsoport is sztereospecifikusan 6α -hidroxil-csoporttá redukálódik, a hozam 86%-os, és a (DbVI) általános képletű vegyületet kapjuk. Végül bór-tribromiddal O-demeti-

lezzük a (DbVI) általános képletű vegyületet, és ilyen módon kristályos nalbufint különítünk el 84%-os hozammal. Az alkalmazott módszer a ko-dein O-demetilezésére szolgáló eljárás.

A kristályos nalbufin [(DbVII) általános képletű vegyület] előállításának hozama az oxikodonnól [(DaI) általános képletű vegyület], kiindulva és α -klórmetil-klór-formiátot használva N-demetilezőszerként és az eljárás lépéseit a fentiek szerint végezve a hozam 69%-os, ez az érték rendkívül jelentős, figyelembe véve azt, hogy a vegyület szerkezetében számos átalakítás történt az oxikodon nalbufinná [(I) $\rightarrow$ (VI)] átalakítása során.

14-Ciklobutil-karbonil-oxikodon

A 4 141 897 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett eljárást követjük, vagyis 7,88 g (0,025 mól) oxikodon és 9,7 g (0,052 mól) ciklobutánkarbonsavanhidrid 30 ml vízmentes dioxánnal készített oldatát 18 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük, bepároljuk csökkentett nyomás alatt, ekkor sárga olajat kapunk, amely állás közben megszilárdul. Ezt 100 ml 0,15 n vizes hidrogénkloridban oldjuk, az oldatot 2,5 órán át keverjük, majd 0 °C-ra lehűtjük. Tömény ammónium-hidroxid-oldat hozzáadása után a termék sárga szilárd anyaggá válik, ezt leszűrjük, 50 ml hideg vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk, 9,9 g (az elméleti hozam 100%-a) cím szerinti vegyületet kapunk. Op.: 141–144 °C. Az irodalmi op.: 140,5–144,5 °C. A vékonyréteg-kromatogramon egyetlen foltot kapunk, R_f -értéke 0,78. Amint a 4 141 897 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás ajánlja, az anyagot nem kristályosítjuk át, hanem minden további tisztítás nélkül felhasználjuk.

IR (μ): 5,7–5,9 (vs, maximum 5,79-nél), 6,10 (w), 6,22 (w), CH_2Cl_2 .

NMR (δ): 6,7–6,5 (s), 4,59 (s), 4,3–4,1 (m), 3,83 (s), 3,5–1,3 (m, csúccsal 2,31-nél); arány: 2:1:1:3:20; CDCl_3 .

N-Ciklobutilkarbonil-noroxikodon

Az előző műveletben előállított 14-ciklobutil-karbonil-oxikodon 1,59 g-ját (4,0 mmól) lombikba helyezük, amelyet 85 °C-on és 0,5 mmHg nyomáson tartunk 1 órán át, majd lehűtjük 0 °C-ra és száraz nitrogéngázt vezetünk a lombikba. Ezt követően 5,5 ml 1,2-diklór-etánt és 1,5 ml diklór-etánban oldott 1,93 g (13,5 mmól) α -klóretil-klór-formiátot adunk hozzá 15 perc alatt. 17 órán át 65 °C-on keverjük, majd az elegyet visszafolyatás közben forraljuk 1,5 órán át. Vákuumban bepároljuk és 2,16 g rozsdabarnás habos anyagot kapunk. Ezt a nyers N- α -klór-etoxikarbonil-14-ciklobutilkarbonil-noroxikodont (lásd a következő lépést) 30 ml metanolban oldjuk és vízmentes hidrogén-kloridot buborékolatunk az oldatba kis részletekben 3 percen át. Ezt követően az oldatot visszafolyatás közben 1 órán át forraljuk, és az illékony alkotórészeket eltávolítjuk, így nyers 14-ciklobutilkarbonil-noroxikodon-hidroklorid 1,79 g-ját kapjuk piszkosfehér hab alakjában. Az anyag NMR-spektrumának adatai megegyeznek a 4 141 897 számú

amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett megfelelő adatokkal.

A nyers hidrokloridot 30 ml diklór-metánban oldjuk, és 20 percig 15 ml 10%-os, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal rázzuk. Ennyi idő alatt két rétegre különül, a vizes fázist 5 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, és a következő sorrendben mossuk: 5 ml vízzel, 10 ml 1 n vizes hidrogén-kloriddal és 5 ml vízzel, ezt követően nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 1,53 g világos rozsdabarnás, habos anyagot kapunk. Ennek színtelenítését úgy véghezvük, hogy szilikagél-rétegen átbocsátjuk és kloroformmal eluáljuk. Az összes eluátum bepárlása után 1,44 g (az elméleti kitermelés 94%-a) N-ciklobutilkarbonil-noroxikodont kapunk, fehér hab alakjában, a termék vékonyréteg-kromatogramon egyetlen foltot ad.

$R_f = 0,59$ (diklór-metán/metanol 9:1 arányú elegyével).

IR (μ): 2,9–3,15 (m), 5,79 (vs), 6,1–6,3 (vs maximum 6,20); CH_2Cl_2 .

NMR (δ): 6,9–6,5 (m), 5,3–4,6 (m), 4,4–1,4 (m, metilcsoportra jellemző csúcs 3,87-nél); arány: 2:2:21; CDCl_3 .

A 4 161 597 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett eljárással előállított N-ciklobutilkarbonil-noroxikodon összehasonlító mintája rendelkezésünkre állt, kromatográfiai adatai, spektrumainak jellemzői és tisztasága megegyezik a fentiekben megadott értékekkel.

A fenti eljárással kapott vizes fázisokat egyesítjük, szilárd nátrium-karbonáttal lúgossá tesszük, háromszor 10–10 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, nátrium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk 0,040 g fehér habot kapunk. Az anyag vékonyréteg-kromatográfiai adatai és spektrumainak jellemzői megegyeznek a 14-ciklobutilkarbonil-oxikodon megfelelő adataival. Az így regenerált nyers kiindulási anyag mennyisége körülbelül 2%.

N- α -klór-etoxikarbonil-14-ciklobutilkarbonil-noroxikodon

A fenti vegyület összehasonlító mintáját úgy állítjuk elő, hogy a 4 141 897 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett módon készített N-viniloxikarbonil-14-ciklobutilkarbonil-noroxikodon 0,50 g-ját (1,1 mmól) 8 ml diklór-metánban oldjuk, majd ezen az oldaton keresztül 2,5 órán át szilárd kalcium-kloridon történő átvezetéssel vízmentes hidrogén-klorid gázt buborékolatunk. Ezt követően az illékony alkotórészeket vákuumban eltávolítjuk és ekkor kvantitatív hozammal nyerjük a karbamátot. A vékonyréteg-kromatogramon egyetlen foltot kapunk. $R_f = 0,74$ (diklór-metán/metanol 9:1 arányú elegyével).

IR (μ): 5,65–6,0 (vs, maximumok 5,79-nél és 5,83-nál), 6,11 (w), 6,22 (m); CH_2Cl_2 .

NMR (δ): 6,9–6,3 (m), 5,8–5,5 (m), 4,68 (s), 4,3–3,7 (m, csúcs 3,85-nél), 3,6–1,4 (m); arány: 3:1:1:4:20; CDCl_3 .

A fentiekben ismertetett eljárással előállított cím szerinti vegyület ellenőrzésére a fenti rozsdabarnás habos anyag mintáját metanollal nem kezeljük,

hanem IR-, NMR-spektroszkópián és vékonyréteg-kromatográfiánál analízáljuk. A minta a spektrum-adatok alapján a cím szerinti vegyületet tartalmazza és csekély mértékben szennyezett α -klóretil-klór-formiáttal, azonban más szennyeződés (a kimutathatóság határain belül) nem volt megállapítható.

N-Ciklobutil-metil-14-hidroxi-dihidronorkodein

A cím szerinti vegyületet a 913 077 számú kanadai szabadalmi leírásban ismertetett eljárással állítjuk elő, 3,5 ml (0,95 mólos Alfa) tetrahydrofurános borán-oldathoz keverés közben, és -5 és 0°C közötti hőmérsékleten 7,5 ml vízmentes tetrahydrofuránban oldott 0,441 g (1,13 mmól) N-ciklobutilkarbonil-noroxikodont adunk cseppenként, 25 perc alatt. A hozzáadás befejezése után az adagoló tölcseért 1,5 ml tetrahydrofuránnal utána öblítjük. Az oldatot 1,5 órán át visszafolyatás közben forraljuk, lehűtjük és 2 ml 3 n, vizes hidrogén-klorid-oldatot adunk hozzá, hogy a borán feleslegét elbontsuk (erősen pezseg). A kapott oldatot körülbelül 8 ml-re bepároljuk forgóbepárlóban, majd tömény ammónium-hidroxid-oldatot adunk hozzá, hogy a pH-értékét 9,0-ra állítsuk be. A termék csapadékként kiválik. A kapott szuszpenziót 1,5 órán át keverjük, és a fehér, szilárd anyagot oldatba visszük úgy, hogy négyszer 10–10 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk, 0,424 g fehér habot kapunk, amelyet „Silica Gel 60”-at tartalmazó rövid oszlopon átengedünk és 40 ml diklór-metánnal és 40 ml, 15% etanolt tartalmazó diklór-metán oldatával eluáljuk. Az eluálószeret lepároljuk, és a maradékot diklór-metán/hexán elegyből kristályosítjuk; két kristálygenerációt kapunk; az első súlya 0,325 g és a fehér szilárd anyag olvadáspontja $133,5$ – 134°C , (a kanadai 913 077 számú szabadalmi leírásban az olvadáspont 128 – 130°C), a második generáció súlya 0,043 g, op.: 128 – 130°C . Az összhozam 86%. A 0,016 g kristályosítási maradék is tartalmaz cím szerinti vegyületet.

IR (μ): 2,79 (m), 2,9–3,1 (m), 3,41 (vs), 6,14 (m), 6,23 (m), 6,66 (va); CH_2Cl_2 .

NMR (δ): 6,82 (d, J = 8), 6,63 (d, J = 8), 4,63 (d, J = 4), 4,5–4,0 (m), 3,90 (s), 3,5–1,2 (m); arány: 1:1:1:1:3:16; CDCl_3 .

Amennyiben a redukciót a 3 332 950 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett eljárás szerint lítium-alumínium-hidrid-del (Alfa) végezzük, úgy epimerék elegyét kapjuk; 65%, cím szerinti 6 α -hidroxi- és 35% 6 β -hidroxi-származékból álló elegyhez jutunk. Az elegy komponenseit vékonyréteg-kromatográfián lehet szétválasztani ($R_f = 0,42$, illetve 0,35, diklór-metán/metanol 9:1 arányú elegyével) és az NMR-spektrum alapján is nyilvánvaló az epimer-elegy jelenléte (d = 4,64-nél, J = 4; d = 4,47-nél, J = 5). Ez megegyezik Brine, G. A. és munkatársainak (J. Org. Chem. 1976, 41, 3445) a naltrexol analízisekor kapott adatokkal.

Ha a borános redukálást egy év múlva újabb tetrahydrofurán-borán redukálószerrel (Alfa, 1 mólos) megismételjük, úgy olyan izomerelegyet kapunk, amely NMR-vizsgálat szerint körülbelül

55:45 arányban tartalmazza a 6alfa-hidroxi-vegyületet a 6beta-hidroxi-vegyülethez képest. Ha olyan tetrahydrofurános borán-oldatot használunk, amelyet frissen állítunk elő, úgy hogy a nátrium-bór-hidrid diglím-mel készült oldatát bór-trifluorid-éteráthoz (BF₃·Et₂O) csepegtetjük és a boránt jég-gel hűtött tetrahydrofuránban nyeljük el, (Lásd: Zweifel, G., és Brown, H. C., Org. Reactions, 1963, 13, 1) a két epimer 1:1 arányú keverékét kapjuk.

Végül, ha az N-ciklobutil-karbonil-noroxikodant más borán-THF redukálószerrel (Aldrich, 1 mólos, 0,05 M nátrium-bór-hidriddel stabilizálva) reagáltatjuk, úgy csakis a kívánt 6alfa-hidroxi-epimer keletkezik, amit izolálunk.

Valamennyi fenti kísérletben összehasonlítottuk a termék azon mintáját, melyeket egyfelől alfa-klóretil-klór-formiáttal, másfelől vinil-klór-formiáttal (a 4 141 897. számú és a 4 161 597. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban ismertetett eljárás szerint) végzett N-demetilezéssel állítottunk elő. A termék összetevőinek arányát nem befolyásolta az alkalmazott N-demetilező reagens.

Nalbufin (N-ciklobutil-metil-14-hidroxi-dihidronormorfin)

Az alábbiakban a Rice, K. C. eljárását alkalmazzuk (J. Med. Chem. 1977, 20, 164), amely a kodein O-demetilezésére szolgál.

0,928 g (2,5 mmól) N-ciklobutil-metil-14-hidroxi-dihidronorkodein 6,5 ml kloroformmal (Fisher reagens, amely 0,75% etanolt tartalmaz és nátrium-szulfát felett szárított) készített oldatát 3 perc alatt 1,9 ml (20 mmól) bór-tribromid (Alfa, 99,99%-os) 55 ml kloroformmal készített és 27–28 °C-on tartott oldatához adjuk. 15 perc múlva az elegyet – 5 °C-ra hűtjük (jég-aceton elegyben) és 20 ml 1,5 n ammónium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. A vizes fázis pH-ját 9,1-re állítjuk be tömény ammónium-hidroxid-oldattal, a két fázist keverjük még 1 órán át, ezt követően elkülönítjük. A vizes fázist négy-szer 15–15 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük nátrium-szulfát felett szárítjuk és piszkosfehér, habos anyagot kapunk bepárlás után. A vizes fázist nátrium-kloriddal telítjük, háromszor 10–10 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A habos anyagot metanol/aceton elegyből átkristályosítjuk, ekkor 0,532 g fehér szilárd anyagot kapunk, ami az elméleti hozam 60%-a. Op.: 231,5–232,5 °C. (A 3 337 950 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban az olvadáspont 229–231 °C). A szűrlet betöményítése után második kristálygenerációt kapunk, súlya 0,190 g (az elméleti hozam 21%-a), op.: 229,5–230 °C.

A visszamaradt szűrletből származó maradékot 20 × 20 cm-es preparatív vékonyréteg-kromatográfiás szilikagél lemezen kromatografáljuk, futtatószerként diklór-metán/metanol 9:1 arányú elegyet használjuk. Két sávot kapunk, ezeket diklór-metán/etanol 4:1 arányú eleggyel leoldjuk és 0,052 g nalbufint, amelynek R_F-értéke 0,45 és 0,006 g kiindulási anyagot kapunk, amelynek R_F-értéke 0,61. A nalbufint átkristályosítjuk, 0,023 g terméket ka-

punk, ami az elméleti hozam 3%-a és op.: 229–229,5 °C. Tehát a szűrletben maradt anyag is nalbufin.

IR (μ): 2,94 (st, sh váll 2,97-nél), 3,0–3,2 (br, széles), 6,14 α(w), 6,93 (s), 7,51 (s); CH₂Cl₂.
NMR (δ): 6,8–6,4 (m), 4,6–3,8 (m), 3,7–1,2 (m); arány: 2:2:23; CHCl₃.

25. példa

A piperazin előállítása kettős N-demetilezéssel

Az (E) általános képlet alá tartozó (EI) általános képletű vegyületben R = metilcsoport (N,N'-dimetil-piperazin), az (EII) általános képletű vegyületben R = –CO₂–CHCl–CH₃ csoport, az (EIII) általános képletű vegyületben R = –H–HCl

A példa az 1,4-dimetil-piperazin [(EI) általános képletű vegyület], α-klóretil-klór-formiáttal végzett reakcióval és az azt követő metanolizissal a piperazin-dihidrokloriddá [(EIII) általános képletű vegyület] való átalakítását mutatja be, továbbá a köz-titermék, az 1,4-di(α-klóretoxi-karbonil)-piperazin [(EII) általános képletű vegyület] elkülönítését; a hozam 97%-os.

A hagyományos N-dezalkilező reagenssel, a cian-bromiddal (Braun-féle cian-bromid-reakció) nagyobb mennyiségben a 9. reakcióegyenlet szerint az N,N'-dimetil-piperazin hidrogén-bromid sóját [(EIV) képletű só] és az (EV) képletű gyűrű-hasadási terméket kapjuk. (Lásd: Hageman, H. A., „The von Braun Cyanogen Bromide Reaction”, Org. Reactions, 1953, 7, 198–262. old., és főként a 217–218. old.)

N,N'-Di(α-klóretoxi-karbonil)-piperazin

9,50 g (0,083 mól) N,N'-dimetil-piperazin (Aldrich, kálium-hidroxid felett szárított és frakcionált desztillált) 40 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatát 35 perc alatt 32,5 g (0,227 mól) α-klóretil-klór-formiát és 1,94 g (0,009 mól, 0,11 ekvimoláris mennyiségű) 1,8-bisz(dimetil-amino)-naftalin 100 ml diklór-etánnal készített és – 5 °C-on, keverésben tartott oldatához csepegtetjük. A piperazin hozzáadása közben fehér szilárd csapadék keletkezik, ami a keverés hatásfokát rontja. Ezt követően a reakcióelegy hőmérsékletét visszafolytatás hőmérsékletére emeljük, ekkor a szilárd anyag oldódik. 1 órán át visszafolytatás közben forraljuk és a keletkezett vörösesbarna oldatot lehűtjük. Aktiv szenet adunk hozzá, majd a bisz(dimetil-amino)-naftalin feleslegének komplex vegyületté történő átalakítása céljából vízmentes hidrogén-kloridot áramoltatunk 30 másodpercen át az oldaton. Ezt követően 19 mm × 31 mm-es (¾" × 2") szilikagél rétegen átvezetjük az oldatot, diklór-metán eluálószerrel használunk. A kapott tiszta oldatot vákuumban bepároljuk, piszkosfehér, szilárd anyagot kapunk, amelyet egy éjszakán át vákuumban, 55 °C-on szárítunk; a hozam 24,0 g, ami az elméleti hozam 97%-a és NMR vizsgálatok alapján az anyag a tiszta, cím szerinti vegyület dikarbamátja, amelynek olvadáspontja 125,5–135,5 °C. (A szilárd anyag főtömege 125,5 és 130 °C között olvad.) A szilárd anyag olvadáspontja 1,2-diklór-etánból végzett

átkristályosítás után 131,5–138 °C, azonban a spektroszkópiás és a vékonyréteg-kromatográfiás meghatározások alapján a tisztaság már nem változik. A kapott szilárd termék a két diasztereomer keveréke és az olvadáspont nem jellemzi eléggé, hanem csak a diasztereomerek arányának változását jelzi. A két királis központ távol van egymástól, így a diasztereomerek jelenlétét az NMR-spektrum sem mutatja ki.

Az alábbiakban ismertetésre kerülő metanolízis során mind a két diasztereomer hasadással piperazinná alakul át.

IR (μ): 5,79 (vs), 8,17 (m), 9,17 (s); CH_2Cl_2 .

NMR (δ): 6,58 (q, $J = 6$), 3,52 (d), 1,79 (d, $J = 6$); arány: 2:8:6; CDCl_3 .

MS (m/e): 300,0447 (^{37}Cl , ^{35}Cl /, 2%, számított 300,0457), 298,0471 (P^{35}Cl_2 /, 4%, számított 298,0487), 237 (7%), 235,0476 (P^{35}Cl /— CHClCH_3 , 19%, számított 235,0485), 221 (7%), 219,0530 (P^{35}Cl /— OCHClCH_3 , 12%, számított 219,0536), 191 (28%), 177 (34%), 175 (100%), 155 (43%), 149 (66%), 113 (32%).

A két α -klór-etoxikarbonil-csoportot az N,N'-di-(α -klór-etoxikarbonil)-piperazinról úgy távolítjuk el, hogy a vegyület 2,99 g-ját (0,01 mól) 30 ml metanolban melegítjük 55–60 °C-on 1 órán át. Ezt követően az oldószert vákuumban lepároljuk, és a visszamaradó szilárd anyagot 2 napon át tartjuk vákuumban, hogy minden illékony anyagot eltávolítsunk, a víz utolsó nyomait kivéve. A kapott termék piperazin-dihidroklorid, amely 300 °C-on bomlás közben olvad (irodalmi adatokkal megegyezően), és a hozam kvantitatív (1,63 g). Az így előállított anyag és a kereskedelmi forgalomban levő piperazin (Aldrich) NMR-spektrumainak δ -értékei (20%-os $\text{DCl}/\text{D}_2\text{O}$ -ban) kis eltéréseket mutatnak az eltérő aciditás miatt. Az eltérések eltűntek és a két spektrum azonos lett, amikor a mintákat összekevertük. (A metilénscsoportok 3,7 δ -értéknél szingulettet adtak.)

26. példa

Az N-metil-piperidin dezalkilezése 1,2,2,2-tetraklór-etil-klór-formiáttal

10 ml, foszfor-pentoxidról desztillált diklór-etánhoz 4,47 g (0,0181 mól) tetraklóretil-klór-formiátot adunk. Ezt követően a kapott oldathoz cseppenként 1,56 g (0,0157 mól) kálium-hidroxid felett szárított és frissen desztillált N-metil-piperidint adunk, 0 °C-ra lehűtött oldathoz 10 percen át. Ezután az oldatot visszafolyatás közben forraljuk 1 órán át. Az IR-spektrumban az 1796 cm^{-1} érték kevés karbamátsó jelenlétére utal.

^1H —NMR analízis alapján a karbamátsó mennyisége körülbelül 5%. A reakcióelegyet 2×2 cm szilikagélrétegen átengedjük, 100 ml diklór-metánt alkalmazunk eluálószerként. Az eluátumot betöményítjük, és a terméket vákuumdesztillációval elkülönítjük; 3,20 g tiszta olajat kapunk, ami az elméleti kitermelés 60%-a, forráspontja 106–108 °C, 0,6 mmHg nyomáson.

IR (μ): 5,78 (s), 8,13 (s), 9,07 (s); CH_2Cl_2 .

^1H NMR (δ): 6,80 (s), 3,8–3,2 (m), 1,9–1,3 (m); arány) 1:4:6; CDCl_3 .

MS (m/e): 297 ($\text{P}^{37}\text{Cl}_2 + ^{35}\text{Cl}_2$ /, 2,7%), 2,95 ($\text{P}^{37}\text{Cl}_1 + ^{35}\text{Cl}_3$ /, 5,6%), 293 (P^{35}Cl_4 /, (4,4%), 128 (100%), 112 (45%).

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az I általános képletű, legalább egy alkilcsoportot tartalmazó tercier aminok dezalkilezésére – amelyek képletében

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül alkilcsoport, karbociklusos arilcsoport, karbociklusos aralkilcsoport, amelyekben az arilcsoport adott esetben oxigéntartalmú heterogyűrűvel és/vagy további telített vagy telítetlen karbociklusos gyűrűvel kondenzált, vagy R_1 és R_2 a nitrogénatommal együtt telített gyűrűt alkothat, amely adott esetben további heteroatomként nitrogén- vagy oxigénatomot tartalmaz és amely adott esetben egy vagy több telített és/vagy telítetlen karbociklusos gyűrűvel és/vagy oxigénatomot tartalmazó gyűrűvel kondenzált, a karbociklusos gyűrű oxocsoporttal, hidroxilcsoporttal, alkoxicssoporttal, alkanol-oxicssoporttal vagy cikloalkanol-oxi-csoporttal helyettesített lehet, R_3 jelentése alkilcsoport vagy aralkilcsoport – azzal jellemezve, hogy egy I általános képletű amint – ahol R_1 , R_2 és R_3 jelentése a tárgyi kör szerinti – valamely II általános képletű – mely képletben R_4 jelentése 1–7 szénatomszámú, halogénatommal szubsztituált vagy nem szubsztituált alkilcsoport – alfa-klórozott klór-hangyasavészterrel reagáltatunk, adott esetben oldószerben, III általános képletű alfa-klórozott karbamát képződése közben, – mely képletben R_1 , R_2 , R_4 jelentése a fenti – és az így nyert alfa-klórozott karbamátot $R_5\text{OH}$ általános képletű oldószerrel kezeljük, mely képletben R_5 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy hidrogénatom.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás az I általános képletű tercier aminok dezalkilezésére – ahol R_1 , R_2 és R_3 jelentése az 1. igénypont szerinti – azzal jellemezve, hogy olyan II általános képletű alfa-klórozott klórhangyasavésztert alkalmazunk, amelynek képletében R_4 jelentése rövidszénláncú alkilcsoport.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás az I általános képletű tercier aminok – ahol a képletben R_1 , R_2 és R_3 jelentése az 1. igénypont szerinti – dezalkilezésére, azzal jellemezve, hogy II általános képletű vegyületként 1-klóretil-klór-formiátot használunk.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás az I általános képletű tercier aminok – ahol R_1 , R_2 és R_3 jelentése az 1. igénypont szerinti – dezalkilezésére, azzal jellemezve, hogy olyan $R_5\text{OH}$ általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol R_5 jelentésével metilcsoport.

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, dimetil-amin, dietil-amin, piperidin, nortropin, morfolin, N-metil-anilin, N-etil-anilin, normorfin, norkodein, alfa-norkokain, béta-norkokain, nortebain, 14-aciloxi-morfinán előállítására, azzal jellemezve, hogy trimetil-amint, trietil-amint, N-metil-piperidint, N-etil-piperidint, tropint, N-metil-

morfolint, N,N-dimetil-anilint, N,N-dietil-anilint, morfint, kodeint, alfa-kokaint, béta-kokaint, tebaint vagy N-alkil-14-aciloxi-morfinánt dezalkilezünk.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás az I általános képletű vegyületek dezalkilezésére, *azzal jellemezve*, hogy az I általános képletű vegyületet és II általános képletű vegyületet amelyek képletében R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése az I. igénypont szerinti, halogénezett szénhidrogén oldószerben reagáltatjuk.

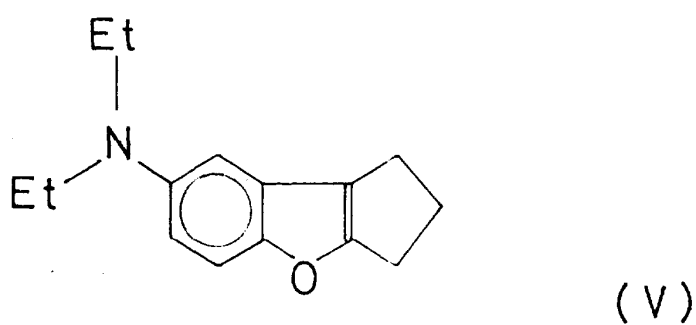
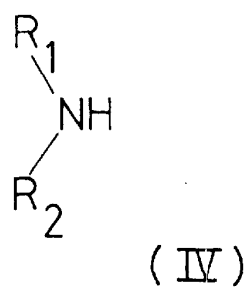
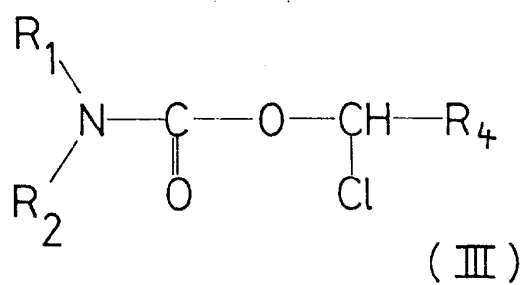
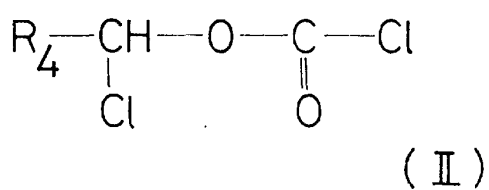
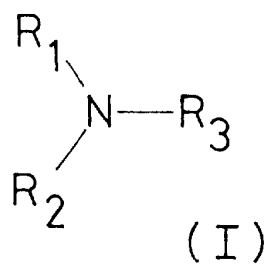
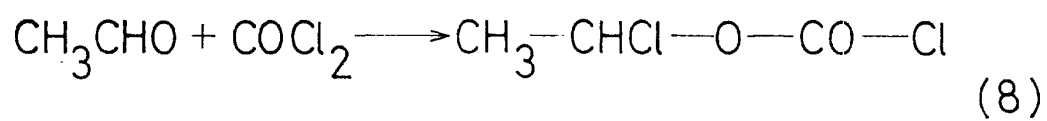
7. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás az I általános képletű terciér aminok – ahol R_1 , R_2 és R_3 jelentése az I. igénypont szerinti – dezalkilezésére, *azzal jellemezve*, hogy az I általános képletű terciér amint és a II általános képletű alfa-klórozott klór-hangyasavésztert – ahol R_4 jelentése az I. igénypont szerinti – oldószer nélkül, a II általános képletű alfa-klórozott-klór-hangyasavészter főlegében reagáltatjuk.

4 oldal rajz

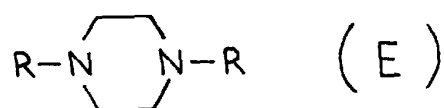
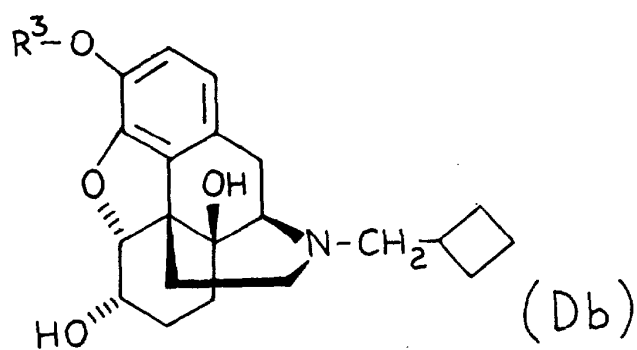
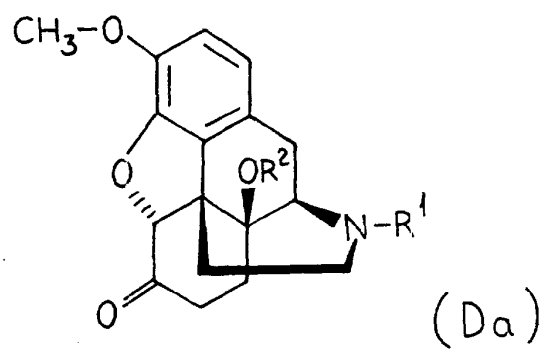
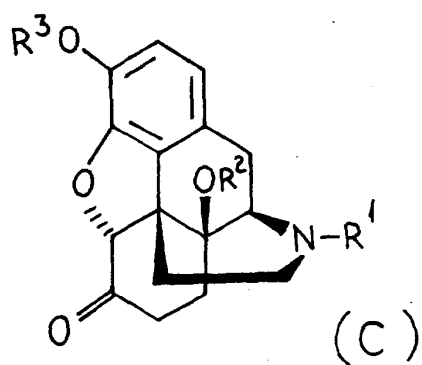
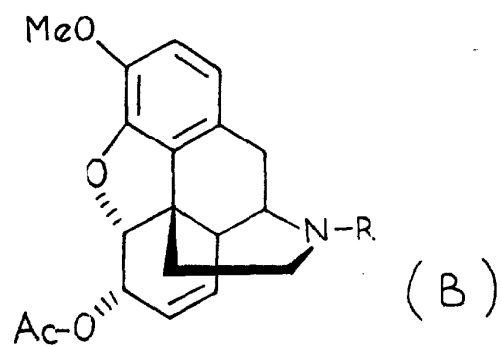
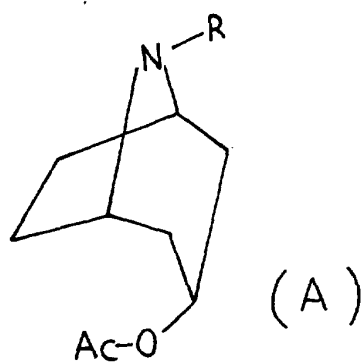
Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Szedte a Nyomdaipari Fényszedő Üzem (877356/09)
88-0645 — Dabasi Nyomda, Budapest — Dabas
Felelős vezető: Bálint Csaba igazgató



NSZO₄: C 07 C 85/20
C 07 D 521/00
C 07 C 87/00



NSZO₄: C 07 C 85/20
 C 07 D 521/00
 C 07 C 87/00



9. reakcióegyenlet
