



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

215 965 B

(21) A bejelentés ügyszáma: 631/91
(22) A bejelentés napja: 1991. 02. 25.
(30) Elsőbbségi adatok:
07/485,194 1990. 02. 26. US

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 487/04

(40) A közzététel napja: 1995. 07. 28.
(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1999. 03. 29.

(72) Feltalálók:

Kress, Thomas Joseph, Greenwood, Indiana (US)
Leanna, Marvin Robert, Mundelein, Indiana (US)
Martinelli, Michael John, Indianapolis, Indiana
(US)
Peterson, Barry Curtis, Indianapolis, Indiana (US)

(73) Szabadalmaz:

Eli Lilly and Co., Indianapolis, Indiana (US)

(74) Képvisező:

S. B. G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi
Iroda, Budapest

(54)

Eljárás hexahidrobenz[cd]indol-származékok előállítására

KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás (IV) általános képletű hexahidrobenz[cd]indol-származékok előállítására, e képletben

R¹ aminocsoportot védő csoport,

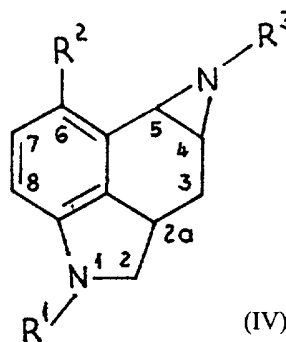
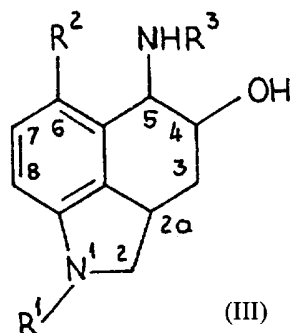
R² hidrogénatom vagy halogénatom, és

R³ 1–4 szénatomos helyettesített alkilcsoport, ahol a helyettesítők száma egy, kettő vagy három, és a helyettesítők a halogénatomok vagy a nitrocsoport közül kerülnek ki, továbbá fenilcsoport vagy legfeljebb háromszorosan helyettesített fenilcsoport, ahol a helyettesítők hidroxil-, metil- vagy nitrocsoportok,

vagy halogénatomok lehetnek, azzal a feltétellel, hogy ha a 4-es helyzet R-konfigurációban van, akkor az 5-ös helyzet S-konfigurációban van, és továbbá azzal a feltétellel, hogy amennyiben a 4-es helyzet S-konfigurációban van, akkor az 5-ös helyzet R-konfigurációban van.

Az eljárás során (III) általános képletű vegyületet trialkil-amin és metánszulfonil-klorid segítségével ciklizálnak.

A (IV) általános képletű vegyületek fontos közben-ső termékek gyógyszerhatóanyagok előállításánál.



A találmány (IV) általános képletű hexahidrobenez[cd]indol-származékok előállítására alkalmas eljárásra vonatkozik.

A találmány közelebbről megjelölve a szintetikus szerves kémia és a gyógyszerkémia területére tartozik, és tárgya bizonyos 1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenez[cd]indol-származékok előállítása. Ezek a hexahidrobenez[cd]indol-származékok hasznos közbenső termékek 4-amino-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenez[cd]indolok, valamint a későbbiekben említett értékes (V) és (VI) általános képletű vegyületek előállításánál.

A 4-amino-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenez[cd]indolok felhasználhatók a központi idegrendszer különböző rendellenességeinek a kezelésére, továbbá alkalmasak közbenső termékeként számos értékes vegyület előállításához. Így például Bach és Kornfeld feltalálók a 4110339 számú USA-beli szabadalmi leírásban leírják, hogy a 4-(di-*n*-propil)-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenez[cd]indol felhasználható prolaktin inhibitorként és a Parkinson-kór kezelésére, továbbá könnyen előállítható 1-benzoil-4-amino-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenez[cd]indol-származékokból. Ezenkívül Flaugh a 4576959 számú USA-beli szabadalmi leírásban a 6-helyettesített-4-dialkil-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenez[cd]indolok családjába tartozó vegyületeket ismertet, amelyek alkalmasak depressziógátló és szorongás elleni gyógyszerkészítmények hatóanyagaiként (Leander, 4745126 számú USA-beli szabadalmi leírás), amelyek közül számos vegyület előállítható helyettesített 4-amino-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenez[cd]indolokból. Mindkét találmány szerint a kívánt közbenső termékek körülményes utakon keresztül állíthatók elő a Kornfeld-Woodward-féle ketonból [Kornfeld et al., J. Am. Chem. Soc., 78, 3087 (1956)], amely az (I') képletnek felel meg.

Ezen túlmenően Glaser és munkatársai az EPO 148440 számú közzétett európai szabadalmi bejelentésben a 6-helyettesített-4-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenez[cd]indolok más sorozatait írják le. Flaugh és munkatársai a J. Med. Chem., 31, 1746-1753. (1988) irodalomban egy módszert ismertetnek Glaser és munkatársai által leírt 6-metoxi-vegyület előállítására, amelynél 4-amino-6-metoxi-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenez[cd]indolt használnak.

A találmány eljárást biztosít 4-amino-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenez[cd]indolok hatásos előállítására Kornfeld-Woodward-féle ketonból. A találmány előnyös változata közbenső termékeket és eljárást szolgáltat 4-amino-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenez[cd]indolok sztereospecifikus szintézisére.

A találmány szerinti eljárással (IV) általános képletű vegyületeket állítunk elő, amelyben

R¹ aminocsoportot védő csoport,

R² hidrogénatom vagy halogénatom, és

R³ 1-4 szénatomos helyettesített alkilcsoport, ahol a helyettesítők száma egy, kettő vagy három, és a helyettesítők a halogénatom vagy nitrocsoport, fenilcsoport vagy legfeljebb háromszorosan helyettesített fenilcsoport lehet, ahol a fenilcsoport helyettesítője hidroxil-, metil- vagy nitrocsoport, vagy halogénatom lehet,

azzal a feltétellel, hogy ha a 4-es helyzet *R*-konfigurációban van, akkor az 5-ös helyzet *S*-konfigurációban van, és továbbá azzal a feltétellel, hogy amennyiben a 4-es helyzet *S*-konfigurációban van, akkor az 5-ös helyzet *R*-konfigurációban van.

A találmány szerint úgy járunk el, hogy egy (III) általános képletű vegyületet ciklizálunk.

A találmány szerint a (III) általános képletű vegyületet

1) valamely (R⁴)₃N általános képletű terciér aminnal, amelyben az R⁴ csoportok egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoportokat jelentenek, és

2) metánszulfonil-kloriddal adott reakciókörülmények között ciklizáljuk.

5 A leírásban, a példákban és az igénypontokban a hőmérsékletértékeket Celsius-fokokban adjuk meg. A részeket, százalékokat és az arányokat tömegrészekben, tömegszázalékokban és tömegarányokban szerepeltetjük, kivéve az oldószereket, amelyeket térfogatokban adunk meg, amennyiben másként nem jelöljük.

10 A szerkezeti képletekben alkalmazott különböző megjelöléseket a szerves kémiában hagyományos nomenklatura szerint használjuk. Így például ezek 1-4 szénatomos alkilcsoportok, mégpedig metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, *szek*-butil-, izobutil- és *terc*-butilcsoportok; 1-4 szénatomos alkoicsoportok, így metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi- és *terc*-butoxi-csoportok; 1-4 szénatomos alkil-tio-csoportok, így metil-merkaptó-, etil-merkaptó-, propil-merkaptó-, izopropil-merkaptó-, butil-merkaptó-, izobutil-merkaptó- és *terc*-butil-merkaptó-csoportok; 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoportok, így metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, propoxi-karbonil-, izopropoxi-karbonil-, butoxi-karbonil-, izobutoxi-karbonil- és *terc*-butil-csoportok; és halogénatomok, így fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomok lehetnek.

15 Az aminocsoportot védő csoport megjelölés, amelyet gyakran használunk a szintetikus szerves kémiában, olyan csoportokra vonatkozik, amelyek megvédik az aminocsoportot attól, hogy részt vegyen a molekula számos más funkciós csoportjával végzett reakcióban, de amely eltávolítható az aminról, ha arra szükség van. Ilyen csoportokat ír le T. W. Greene a Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley and Sons, New York, 1981) munka 7. fejezetében, és J. W. Barton a Protective Groups in Organic Chemistry (J. F. W. McOmie, ed., Plenum Press, New York, 1973) munka 2. fejezetében.

20 RCO- általános képletű védőcsoportokat, ahol R 1-8 szénatomos alkilcsoport, monociklusos aromás csoport, monociklusos aromás csoporttal szubsztituált rövid szénláncú alkilcsoport vagy rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált, monociklusos aromás csoporttal szubsztituált aromás csoport, a 2809974 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismertet.

25 A Tetrahedron Letters 31 (52), 7579-7582 (1992) oldalain benzoil-amino-védőcsoport alkalmazását ismertetik.

30 A 745495 számú nagy-britanniai szabadalmi bejelentés alifás és monokarbociklusos acilgyököket részletez amino-védőcsoportként.

Ilyen csoportok példái az olyan –COOR gyöknek megfelelő csoportok, amelyekben R jelentése metil-, etil-, propil-, izopropil-, 2,2,2-triklór-etil-, 1-metil-1-fenil-etil-, izobutil-, *terc*-butil-, *terc*-amil-, vinil-, allil-, fenil-, benzil-, *p*-nitro-benzil-, *o*-nitro-benzil- és a 2,4-diklór-benzil-csoport; benzil és helyettesített benzil-csoport; így 3,4-dimetoxi-benzil-, *o*-nitro-benzil- és tri-fenil-metil-csoport; acil- és helyettesített acilcsoport, így formil-, acetil-, klór-acetil-, diklór-acetil-, triklór-acetil-, trifluor-acetil-, benzoil- és *p*-metoxi-benzoil-csoport; valamint más csoport, így metánszulfonil-, *p*-toluolszulfonil-, *p*-bróm-benzolszulfonil- és a *p*-toluolszulfonil-amino-karbonil-csoport lehet.

Megjegyezzük, hogy a (III) és (IV) általános képletnek megfelelő vegyületek három királis központot tartalmaznak a 2a-, 4- és 5-helyzetekben azok mellett a királis központok mellett, amelyek az R¹, R² és R³ szubsztituensekben létezhetnek.

A találmány kiterjed a (IV) általános képletű vegyület minden sztereoizomerjének az előállítására, akár elegyekben, akár lényegében tiszta formában fordulnak elő, feltéve, hogy a 4-es helyzet *R*, az 5-ös helyzet *S*, és feltéve azt is, hogy a 4-es helyzet *S*, az 5-ös helyzet pedig *R*.

Jóllehet a találmány szerinti változatok mindegyike használható és értékes, mégis bizonyos változatok különösen előnyösek. A továbbiakban a találmány korlátozottabb változatait is leírjuk a korlátozások kombinációja útján.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek közül különösen értékesek azok, amelyekben R³ legalább egy királis központot tartalmaz. Egy ilyen szubsztituensre a szintetikus szerves kémia területén gyakran mint királis segédanyagra hivatkozunk, és mint látni fogjuk, felhasználjuk a közbelső termékek sztereospecifikus szintézisére és a termékeknek a kiindulási anyagok racém elegyeiből való előállítására. Ennélfogva a (III) és (IV) általános képletű vegyületek előnyös képviselői azok, amelyekben legalább egy királis központ van lényegében egyetlen sztereoizomer konfigurációban. Az eljárás előnyös kiviteli módjai azok, amelyekkel ilyen vegyületeket lehet előállítani.

A találmány szerinti eljárásváltozatokkal előállítható vegyületek közül különösen értékesek azok a származékok, amelyekben R³ jelentése *n*-propil-, izopropil-, benzil-, 1-(*p*-nitro-fenil)-etil és az 1-fenil-etil-csoport, és a legelőnyösebbek azok, amelyekben az 1-fenil-etil-csoport lényegében tiszta sztereokémiai konfigurációjú. Az R² szubsztituens előnyösen hidrogénatom, bróm- vagy jódatom, és R² jelentése a legelőnyösebben hidrogénatom. Végül R¹ jelentése előnyösen hidrogénatom, benzoil-, acetil-, triklór-acetil-, trifluor-acetil- vagy *p*-toluolszulfonil-csoport, és különösen előnyös, ha R¹ érteke benzoilcsoport.

A következő (III) általános képletű vegyületeket azért soroljuk fel, hogy a találmány jobb megértését biztosítsuk. A felsorolás nem teljes, és a találmány oltalmi köre nem korlátozódik csak a felsorolt vegyületek alkalmazására. E vegyületek közül mindegyik legalább három királis központtal rendelkezik. Megjegyezzük,

hogy mindegyik felsorolt vegyület valamennyi lehetséges sztereoizomer alakban létezhet mind elegyekben, mind lényegében tiszta formában, kivéve, ha a 4- és 5-helyzetben levő mindkét királis centrum egyidejűleg *R*- vagy *S*-konfigurációjú.

- 5 *R*- vagy *S*-konfigurációjú.
- 1-benzoil-4-hidroxi-5-[(1-fenil-etil)-amino]-6-bróm-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol,
- 1-(triklór-acetil)-4-hidroxi-5-[(*n*-propil)-amino]-6-(dimetil-amino-karbonil)-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz-
10 [cd]indol,
- 1-[(*terc*-butoxi)-karbonil]-4-hidroxi-5-(*terc*-butil)-amino-6-metoxi-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol,
- 1-benzil-4-hidroxi-5-[(2-klór-butil)-amino]-6-(metil-tio)-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol,
- 15 4-hidroxi-5-amino-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol,
- 1-formil-4-hidroxi-5-[[1-(4-nitro-fenil)-etil]-amino]-6-etoxi-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol,
- 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-hidroxi-5-[[2-(3,4-diklór-fenil)-etil]-amino]-6-jód-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz-
20 [cd]indol,
- 1-[(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil]-4-hidroxi-5-[(bróm-klór-metil)-amino]-6-acetil-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz-
[cd]indol,
- 25 1-(*p*-toluolszulfonil)-4-hidroxi-5-[[1-(2-klór-4-ciano-fenil)-propil]-amino]-6-hidroxi-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol,
- 1-(*p*-bróm-fenil-szulfonil)-4-hidroxi-5-[(*p*-nitro-benzil)-amino]-6-(etil-tio)-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol,
- 30 1-(allil-oxi-karbonil)-4-hidroxi-5-[(1-hidroxi-etil)-amino]-6-fluor-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol,
- 1-(trifenil-metil)-4-hidroxi-5-amino-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol,
- 1-[(1-metil-1-fenil-etoxi)-karbonil]-4-hidroxi-5-(izo-propil-amino)-6-(metil-amino-karbonil)-1,2,2a,3,4,5-
35 hexahidrobenz[cd]indol,
- 1-benzoil-4-hidroxi-5-[(1-fenil-etil)-amino]-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol,
- 1-benzoil-4-hidroxi-5-[[1-(4-nitro-fenil)-etil]-ami-no]-6-jód-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol,
- 40 1-(fenoxi-acetil)-4-hidroxi-5-[(1-fenil-propil)-ami-no]-6-ciano-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol.
- A következő (IV) általános képletnek megfelelő vegyületek a találmány szerinti eljárás jobb megértését szolgálják, de a találmány körét nem korlátozzák. A következő vegyületek mindegyike legalább 3 királis központtal rendelkezik. Magától értetődik, hogy mindegyik felsorolt vegyület minden lehetséges sztereoizomert képvisel, akár elegyekben, akár lényegében tiszta formában.
- 50 1-benzoil-4,5-(1-fenil-etil)-azirino-6-bróm-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol,
- 4,5-azirino-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol,
- 1-(benzil-oxi)-karbonil-4,5-*N*-[2-(3,4-diklór-fenil)-etil]-azirino]-6-jód-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol,
- 1-(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-4,5-*N*-(bróm-klór-metil)-azirino]-6-acetil-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]-
indol,
- 55 1-(*p*-toluolszulfonil)-4,5-*N*-[1-(2-klór-4-ciano-fenil)-propil]-azirino]-6-hidroxi-1,2,2a,3,4,5-hexahidrob-
60 enz[cd]indol,

1-(allil-oxi-karbonil)-4,5-[*N*-(1-hidroxi-etil)-azirino]-6-fluor-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[*cd*]indol,

1-(trifenil-metil)-4,5-azirino-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[*cd*]indol,

1-benzoil-4,5-[*N*-(1-fenil-etil)-azirino]-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[*cd*]indol, és

1-benzoil-4,5-{*N*-[1-(4-nitro-fenil)-etil]-azirino}-6-jód-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[*cd*]indol.

A találmány szerinti vegyületek előállítását és ezeknek a vegyületeknek közbenső termékként történő használatát az 1) reakcióvázlat szemlélteti.

A (II) általános képletű vegyületek ismertek vagy a szakterületen ismert módszerek segítségével állíthatók elő ismert vegyületekből a szokásosan alkalmazott reagensekből és technikai eszközökkel. Így például Flaugh et al., a *J. Med. Chem.*, 31, 1746 (1988); Nichols et al., az *Org. Prep. and Proc., Int.*, 9, 277 (1977); és Leanna et al., a *tet. Lett.*, 30, 3935 (1989) irodalmi helyeken módszereket ismertettek a (II) általános képletű vegyületek előállítására. A szerves kémia területén ismert, hogy a (II) általános képletű vegyület négy sztereoizomer formában létezik, amelyeket (II_a), (II_b), (II_c) és (II_d) általános képletekkel jelölünk. A (II_a) és (II_b) képletű vegyületeket együtt α-izomereknek, a (II_c) és (II_d) képletű vegyületeket együtt β-izomereknek nevezzük. Leanna et al. a fenti irodalmi helyen a (II) általános képletnek megfelelő epoxidok előállítását írják le, amelyek lényegében α- vagy lényegében β-izomerek. Az előnyös kiindulási anyag az a (II) általános képletnek megfelelő vegyület, amelyben R¹ benzoilcsoport és R² hidrogénatom, a legelőnyösebb kiindulási anyag lényegében ezek α-izomerjeinek az elegye.

(III) általános képletnek megfelelő amino-alkoholokat úgy állítunk elő, hogy valamely (II) általános képletű epoxidot egy R³NH₂ általános képletű aminnal reagáltatunk. Ilyen aminok könnyen beszerezhetők. Az epoxidgyűrű nyitását regiospecifikusan végezzük, így aminocsoport keletkezik az 5-ös helyzetben és hidroxicsoport alakul ki a 4-es helyzetben. A reakció szintén sztereospecifikus abban az értelemben, hogy (III_{a-d}) általános képletű sztereoizomerek előre meghatározott módon keletkeznek (II_{a-d}) általános képletű sztereoizomerekből. A (III) általános képletű amino-alkoholok, és ennél fogva valamennyi ezt követő intermedier, valamint az 1) reakcióvázlat szerinti termék sztereoselektív szintézisét úgy végezzük, hogy az R³NH₂ általános képletű amin lényegében tiszta enantiomerjét használjuk, amelyben R³ legalább egy királis központot tartalmaz. A keletkező amino-alkohol diasztereomerjeit a szakterületen ismert számos módszerrel szétválaszthatjuk, például kromatográfiával vagy kristályosítással. Alkalmas oldószerek az átkristályosításhoz a dietil-éter, *n*-butanol, valamint hexán és etil-acetát elegyei. Egy más módszer sztereospecifikus szintézis megvalósításához abban áll, hogy valamennyi (III) általános képletű diasztereomert átalakítunk megfelelő (IV) általános képletű diasztereomerré, és ezt követően szétválasztjuk a (IV) általános képletnek megfelelő diasztereomereket, amelyet később bemutatunk. Abban az esetben, ha sztereoselektív szintézist nem kívánunk, akkor nem szük-

séges semmiféle módszer a (II) képletű amino-alkohol sztereoizomerjeinek a szétválasztására, és az R³NH₂ aminnak nem kell optikailag aktívnek lennie.

A szakterületen ismert más módszer aziridinek, így a (IV) általános képletnek megfelelő aziridinek előállítására amino-alkoholokból, így a (III) általános képletű alkoholokból. Két példát említünk erre, így dietil-azodikarboxilát-trifenil-foszfin használatát (O. Mitsunobu, *Synthesis*, January, 1981, 1. oldal), és a bróm és trifenil-foszfin alkalmazását (J. P. Freeman és P. J. Mondron, *Synthesis*, December, 1974, 894. oldal).

A találmány szerinti eljárás tercier aminokat és metánszulfonil-kloridot használ amino-alkoholok ciklizálására. A fentiekben ismertetett eljárások során az általunk alkalmazott aziridineket eltérő módon állítják elő. Mitsunobu szerint az amino-alkoholt dietil-azodikarboxiláttal (DEAD) és trifenil-foszfinnal, míg Freeman szerint brómmal, trifenil-foszfinnal és trietil-aminnal ciklizálják.

A találmányunk szerinti eljárás nagyságrendnyi eltéréssel alkalmazható gazdaságosabban, mint a már ismert eljárások. Míg Mitsunobu eljárásában 1 mol amino-alkohol szubsztrát előállításához körülbelül 275, míg Freeman eljárásában körülbelül 280 USD értékű kiindulási anyagra van szükség, addig találmányunk szerint a kiindulási anyagok jelenlegi ára 19,3 USD. Az ilyen, mintegy 15-szörös megtakarítás igen nagy jelentőségű a találmány szerinti célvegyületek előállításánál.

Mindkét ismert eljárás során a reakcióelegyet egy éjszakán át keverik a reagensek hozzáadása után. Ugyanakkor a találmány szerint a reagensek elegyítése után mindössze 30 perces keverésre van szükség. Látható tehát, hogy a találmányunk szerinti eljárás lényegesen gyorsabban is végezhető, mely ismét csak az eljárási költségek csökkenésében és a berendezés jobb kihasználtságában jelentkezik.

Az ismert eljárások során melléktermékként trifenil-foszfin-oxid keletkezik. Ez a melléktermék kristályos anyag, melyet igen nehéz ismételt kristályosítások nélkül elválasztani a kívánt aziridin-terméktől. Ezenkívül a Mitsunobu-eljárásban a hidrogénezett DEAD ugyancsak melléktermékként keletkezik, mely szintén kristályos anyag. Ily módon nagy tisztaságú aziridin-termék előállításához még ezt a szennyezést is el kell távolítani. Ugyanakkor a találmány szerint metánszulfonsav fenil-etil-amin (PEA) és kloridionok keletkeznek melléktermékként. Mindkét melléktermék igen jól oldódik vízben, ezért az aziridin célvegyület nagy tisztaságban nyerhető a reakcióelegynek egyszerűen vízzel végzett mosásával. Ezért a találmány szerinti eljárás további előnye, hogy egyszerű módszerrel nagy tisztaságú aziridin végterméket nyújt, jó kitermeléssel.

Végezetül, mint már említettük, mind a Mitsunobu-, mind a Freeman-eljárás trifenil-foszfin-oxidot tartalmaz. Tekintettel arra, hogy ezek a vegyületek erősen környezetkárosító hatásúak, ezeknek ártalmatlan anyagokká történő átalakítása még további lépéseket igényel. Így tehát a találmány szerinti eljárás jelentősen felülmúlja az eddig ismertetett, hasonló jellegű eljárásokat, mivel gazdaságos, könnyen hozzáférhető és olcsó

kiindulási anyagokat alkalmaz, tisztább, és könnyen deponálható melléktermékeket biztosít.

A találmány egy különösen hatásos változatot szolgáltat a fenti módszerekhez. Valamely (III) általános képletnek megfelelő vegyületet tercier aminnal kezelünk közömbös oldószerben, és utána metánszulfonil-kloridot adunk a reakcióelegyhez. A (IV) általános képletű sztereoizomerekből a konfiguráció fenntartása mellett bármely királis központnál az R¹, R² vagy R³ szubsztituensekben, valamint a 2a helyzetnél. Alkalmas tercier aminok az (R⁴)₃N általános képletnek megfelelő aminok, amelyekben az R⁴ szubsztituensek egymástól függetlenül 1–4 szénatomos alkilcsoportok. Alkalmas oldószer a klórozott szénhidrogének, így a metilén-klorid, kloroform, szén-tetraklorid és a diklór-étán; az aromás szénhidrogének, így a benzol, toluol és a xilolok; valamint az éterek, így a tetrahydrofuran, dietil-éter és a metil-*terc*-butil-éter. A reakciót körülbelül –35 °C-tól 45 °C-ig terjedő hőmérséklet-tartományban vitelezhetjük ki. Az előnyös változatnál az aminoalkoholt trietil-aminnal reagáltatjuk metilén-kloridban körülbelül –20 °C és 0 °C közötti hőmérsékleten, utána a reakcióelegyet körülbelül 15 °C és 35 °C közötti hőmérsékletre melegítjük a reakció teljessé tétele érdekében. Kívánt esetben a terméket, a (IV) általános képletnek megfelelő aziridint, megfelelő oldószerből, így acetónitrilből vagy izopropanolból kikristályosíthatjuk vizes feldolgozás után. Abban az esetben, ha R³ legalább egy királis központot tartalmaz lényegében egyetlen sztereokonfigurációban, és ha a (IV) képletű aziridint sztereoizomerek elegyeként állítottuk elő, akkor a sztereoizomereket szétválaszthatjuk megfelelő módszerekkel, így kromatográfias úton és kristályosítással, így tehát a (IV) általános képletnek megfelelő aziridin és az ezt követő termékek sztereospecifikus szintézisét alakítjuk ki.

Az aziridingyűrűt felnyithatjuk, és így egy (V) általános képletű közbenső szekunder aminot kapunk. Számos módszer ismeretes a szakterületen a gyűrű felnyitására az aziridinekben. Fontos azonban az, hogy az aziridin felnyitásához használt módszer az (V) képletű szekunder amin kialakításához lényegében regiospecifikus legyen; az aziridint fel kell nyitni ahhoz, hogy lényegében 4-aminovegyületet képezzünk inkább, mint 5-aminovegyületet. Egy ilyen módszer a katalitikus hidrogenolízis, amelyet S. Mitsui ír le a Bull. Chem. Soc. Jap., 43, pp. 1489–1496 (1970) irodalomban. Azok a katalizátorok, amelyek alkalmasak, a szokásos hidrogénező- és hidrogenizálókatalizátorok, így a nemesfém-katalizátorok, amelyek közül a palládium az előnyös katalizátor. Alkalmas oldószer a szénhidrogének, így a hexánok és a heptánok; az aromás szénhidrogének, így a benzol, toluol, xilolok, etil-benzol és a *terc*-butil-benzol; az alkoholok, így a metanol, etanol és az izopropanol, valamint az oldószerkelegyek, így az ecetsavnak ezekkel az alkoholokkal alkotott elegyei. Az előnyös oldószer olyan (V) általános képletnek megfelelő vegyületek előállításánál, ahol R¹ benzoilcsoport, R² hidrogénatom és R³ jelentése 1-fenil-etil-csoport, a

metanol és az ecetsav elegye. A hidrogénforrás körülbelül 1 atmoszférás vagy nagyobb nyomású hidrogén által létesített elemihidrogén-atmoszféra, de lehet a hidrogénforrás valamely vegyület is, amely alkalmas hidrogénszolgáltató anyagként valamely katalitikus átviteli hidrogenolizáló reakcióban, ilyen a hangyasav, hidrazin vagy a ciklohexén. Előnyös hidrogénforrás olyan hidrogénatomoszférát szolgáltató gáz, amely körülbelül 1–10 atmoszféra nyomású. A reakció hőmérséklete körülbelül –20 °C-tól körülbelül 80 °C-ig terjed. Az előnyös hőmérséklet olyan aziridin hidrogenolíziséhez, amelyben R¹ benzoilcsoport, R² hidrogénatom és R³ fenil-etil-csoport, körülbelül –20 °C-tól 0 °C-ig terjedő tartományban van.

5 A (IV) általános képletű vegyületek átalakulása (V) általános képletnek megfelelő vegyületekké az (V) képletű vegyületek 2a- vagy 4-helyzeténél lévő királis központok vagy a szubsztituensek bármelyikében lévő királis központok sztereokémiai konfigurációjának a megváltozása nélkül megy végbe.

15 Kívánt esetben az (V) általános képletnek megfelelő vegyületeket elkülöníthetjük a szokásos módszerekkel, így kikristályosítással. Az (V) általános képletnek megfelelő szekunder aminokat átalakíthatjuk (VI) általános képletű primer aminokká a szerves kémiában ismeretes módszerekkel, vagy más megoldás szerint magukat a szekunder aminokat használhatjuk közbenső termékek-ként értékes vegyületekhez anélkül, hogy primer aminokká alakítanánk azokat.

20 Az előnyös módszer az (V) általános képletű szekunder aminok átalakítására (VI) általános képletű primer aminokká a szekunder aminok elkülönítése nélkül az, hogy inkább egyszerűen folytatjuk megszakítás nélkül a hidrogenolízist az (V) általános képletű vegyületek előállítására érdekében. Ennélfogva az előnyös oldószer és a katalizátor ugyanaz, mint az (V) képletű szekunder aminok előállításánál alkalmazott oldószer és katalizátor. Bizonyos esetekben kívánatos lehet, hogy az (V) általános képletnek megfelelő szekunder aminok hidrogenolízisét különböző hőmérsékleten vagy különböző nyomáson, vagy különböző hőmérsékleten és nyomáson végezzük, mint a (IV) általános képletű vegyületek hidrogenolízisét. Annak az (V) általános képletű vegyületnek, amelyet előnyös vegyületnek említettünk, és amelyben R¹ benzoilcsoport, R² hidrogénatom és R³ 1-fenil-etil-csoport, a hidrogenolízisét előnyösen 50 °C és 60 °C közötti hőmérséklet-tartományban és körülbelül 1 és 20 atmoszféra közötti nyomáson vitelezhetjük ki.

30 Az (V) általános képletű vegyületek hidrogenolizálása (VI) képletű vegyületekké a 2a- vagy 4-helyzetben lévő királis központok sztereokémiai konfigurációjának a felbomlása nélkül megy végbe.

35 A (VI) általános képletnek megfelelő vegyületeket szokásos módszerekkel, így kristályosítással izolálhatjuk. Kívánt esetben a (VI) általános képletű vegyületeket tovább tisztíthatjuk például átkristályosítással.

40 Természetesen az 1) reakcióvázlat szerinti átalakítást kívánt vagy szükséges esetben a találmány bizonyos változatainak megfelelően változtathatjuk. Így például nem

szükséges olyan vegyületeknél az 1) reakcióvázat katalitikus hidrogenizáló lépésének a végrehajtása, amelyekben R² halogénatom, mivel a halogénatom nem kívánt helyettesítése versenyre kel a szén-nitrogén kötések kívánt hidrogenizálásával. Egy más megoldás szerint a halogénezést a hidrogenizálás utánra halasztjuk. Ismét más megoldás szerint gyengébb redukáló körülményeket alkalmazunk, amely helyén hagyja a halogénatomot. Egy harmadik megoldást akkor használunk, ha a halogénatom lehasítható csoportként szolgál, ekkor a halogénatom eltávolítását a hidrogenizáló lépés előtt végezzük.

A (VI) általános képletű vegyületek más értékes vegyületek közbenső termékeiként szolgálnak azok előállításánál. Így például Bach és Kornfeld a 4 110 339 számú USA-beli szabadalmi leírásban 4-(di-*n*-propil)-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenz[cd]indol előállítását ismertetik, amely olyan állapotok kezelésére szolgál, amelyeknél felesleges prolaktin van jelen, és az előállítás során olyan (VI) általános képletnek megfelelő vegyületből indulnak ki, amelyben R¹ benzoilcsoport és R² hidrogénatom. Ezt a vegyületet úgy állítják elő, hogy az aminocsoportot alkilezik, a benzoilcsoportot hidrolizálják, és az öttagú gyűrűt oxidálják. Flaugh a 4 576 959 számú USA-beli szabadalmi leírásban 6-helyettesített-4-dialkil-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenz[cd]indolok előállítását írja le, amelyek depresszióellenes szerek hatóanyagaként használhatók. E vegyületek előállítását (V) és (VI) általános képleteknek megfelelő vegyületekből végzik. A Flaugh által leírt vegyületek a 6-os helyzetben halogénatommal, cianocsoporttal, amino-karbonil-csoporttal, aminocsoporttal vagy nitrocsoporttal vannak helyettesítve. Glaser et al. az EPO 0 148 440 számú európai szabadalmi leírásban olyan vegyületeket ismertetnek, amelyek 1–4 szénatomos alkoxycsoportot és 1–4 szénatomos alkil-tio-csoportot tartalmaznak a 6-os helyzetben, és ezeket a vegyületeket olyan (V) vagy (VI) általános képleteknek megfelelő vegyületekből állítják elő, amelyekben R² jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkil-tio-csoport. Flaugh et al. például a *J. Med. Chem.*, 31, pp. 1746–1753 (1988) irodalmi helyen 4-(di-*n*-propil)-amino-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidrobenz[cd]indol előállítását ismertetik olyan (VI) általános képletnek megfelelő vegyületekből, amelyekben R² metoxycsoport. Flaugh, Bach és Kornfeld, valamint Glaser et al. által leírt vegyületek lényegében tiszta enantiomerek, és olyan (V) vagy (VI) általános képletnek megfelelő vegyületekből állíthatók elő, amelyek lényegében tiszta enantiomerek. Az előállítást Flaugh módszere, Flaugh et al. módszere, Bach és Kornfeld módszere vagy a szakterületen ismert módszerek segítségével lehet végezni. Így tehát az (V) és (VI) általános képleteknek megfelelő vegyületek felhasználhatók különböző értékes vegyületek előállítására.

A következő példákon bemutatjuk közelebbről is a találmány szerinti vegyületek és közbenső termékeik előállítását. A példákat követő előállításmód a találmány szerinti eljárás alkalmazását szemlélteti a legelőnyösebb tetrahidrobenz[cd]indol előállítására. A részek, százalékok és arányok tömegre vonatkoznak.

1. referenciapélda

(2*a*-*R*,4-*R*,5-*R*)-1-Benzoil-4-hidroxi-5-(*S*-1-fenil-etil-amino)-1,2,2*a*,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol

482,5 g (1,74 mol) (2*a*-*RS*,2*a*- α ,4- α ,5- α)-1-benzoil-4,5-epoxi-1,2,2*a*,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indolt feloldunk 4400 ml *n*-butanolban, és szétosztjuk két 5000 ml-es háromnyakú lombikba, amelyeket egy-egy mechanikus keverővel, elektromos hőmérővel és a tetjükön nitrogénbevezetővel ellátott visszafolyató hűtővel szerelünk fel. Összesen 900 ml, mindegyik lombikba 450–450 ml (6,98 mol) (*S*)-1-fenil-etil-amint viszünk be, és az elegyet éjszakán át keverjük 90 °C-on. Ezután kis mennyiséget kiveszünk az elegyből, az *n*-butanolt vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot vékonyréteg-kromatográfiával megvizsgáljuk (SiO₂, 1:1 arányú hexán/etil-acetát elegy). A vizsgálat szerint 24 óra elteltével nincs kiindulási anyag az elegyben. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre engedjük lehűlni, és ekkor a kívánt amino-alkohol közvetlenül kikristályosodik a reakcióelegyből. A kristályos anyagot szűrjük, mindegyik részt 2000–2000 ml dietil-éterrel mossuk, és szárítjuk. Az első termék mennyisége mindkét részből együtt 168,26 g, amelyet közvetlenül felhasználunk a következő reakcióban. Egy második terméket kapunk oly módon, hogy a fenti szűrletet szárazra pároljuk, a maradékot 200 ml toluolban oldjuk, majd az oldathoz hozzáadunk 100 ml hexánt és 100 ml dietil-étert. A keletkező oldatot hűtőszekrényben éjszakán át állni hagyjuk, és így további 39,2 g kívánt termékhez jutunk szűrés után. A kristályos anyagot megelemezük, amelynek eredményeként a következő adatokat kapjuk.

Fizikai adatok:

Op.: 158–160 °C

IR: 3480 (br), 1638 (s), 1610 (w), 1470 (s), 1457 (s), 1394 (s) cm⁻¹.

NMR: (¹H, ppm, CDCl₃): 7,02–7,56 (m, 13H), 4,21 (q, H, J=6,6 Hz), 4,25 (br s, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,72 (br s, 1H, csere D₂O-val), 1,99 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,47 (d, 3H, J=6,6 Hz).

MS: m/e=398, 355, 249, 145, 105.

UV: λ_{\max} =292 (ϵ =8930), 265 (ϵ =11 400) etanolban.

TLC: R_f=0,68 (SiO₂, 42:42:16 etil-acetát:hexán:tri-*etil-amin*)=a kívánt diasztereomer.
R_f=0,62 (SiO₂, 42:42:16 etil-acetát:hexán:tri-*etil-amin*)=nem kívánt diasztereomer
R_f=0,36 (SiO₂, hexán:etil-acetát 1:1)=amino-alkoholok (elegy).

Analízis	C	H	N
számított:	78,37	6,58	7,03%
talált:	78,14	6,67	6,77%

[α]_D=-37,58° (589 nm).

2. példa

(2*a*-*R*,4-*S*,5-*R*)-1-Benzoil-4,5-[*N*-(*S*-1-fenil-etil)-azirino]-1,2,2*a*,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol

N-Benzoil-7-(1-fenil-etil)-5,5*a*,6,6*a*,7,7*a*-hexahidro-4*H*-amino[2',3':4,5]benz[1,2,3-*cd*]indol

2a. példa

749,5 g, 1. példa szerint előállított vegyület 6000 ml metilén-kloriddal készített oldatát $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük nitrogéngáz légkörben. Ezután 590 g (3,1 egyenérték) trietil-amint adunk az oldathoz, és hozzácepegtetünk 330 g (1,5 egyenértékű) metánszulfonil-kloridot olyan ütemben, hogy a hőmérséklet $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ alatt maradjon. Az összes metánszulfonil-klorid hozzáadása után a reakcióelegyet $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on keverjük további 0,5 óra hosszat, majd szobahőmérsékletre engedjük felmelegedni. A reakcióelegyet ezt követően egymásután mossuk 6000 ml vízzel, 6000 ml 5%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 6000 ml telített konyhasóoldattal. A szerves fázist ezután 250 g nátrium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük, majd 3000 ml acetonitrilt adunk a szűrlethez. Ezt követően az elegy térfogatát körülbelül 3000 ml-re csökkentjük vákuumban történő bepárlással, amikor is csapadék képződik. További 3000 ml acetonitrilt adunk az elegyhez, és a térfogatot 2000 ml-re csökkentjük vákuumban való bepárlással. A keletkező szuszpenziót jeges fürdőben hűtjük, és 1,5 óra hosszat keverjük. A fenti, cím szerinti vegyületet szűréssel elkülönítjük, hideg acetonitrillel mossuk, és vákuumban $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on szárítjuk.

Fizikai adatok:

Op.: $172-176\text{ }^{\circ}\text{C}$,

NMR: (^1H , ppm, CDCl_3): 7,18–7,56 (m, 13H), 4,17 (br m, 1H), 3,55 (t, 1H, $J=10,7\text{ Hz}$), 3,41 (m, 1H), 2,75 (q, 1H, $J=6,5\text{ Hz}$), 2,56 (br m, 1H), 2,50 (d, 1H, $J=6,3\text{ Hz}$), 2,08 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,53 (d, 3H, $J=6,5\text{ Hz}$).

2b. példa

Alternatív módszer

278,0 g (0,698 mol), 1. példa szerint előállított vegyületet egy 5000 ml-es háromnyakú gömblombikba viszünk, amelyet mechanikus keverővel, elektromos hőmérővel és egy nitrogénbevezetővel ellátott adagolótölcsérrel szerelünk fel. Ezután 3000 ml vízmentes tetrahidrofuránt, majd 228 g (0,873 mol, 1,25 egyenérték) trifenil-foszfit adunk az elegyhez, és a keletkező oldatot szobahőmérsékleten kezeljük nitrogéngáz légkörben. Ezt követően 150,1 g (0,873 mol) dietil-azo-dikarboxilátot (DEAD) oldunk 100 ml tetrahidrofuránban, és az oldatot 5 óra leforgása alatt hozzácepegtetjük a reakcióelegyhez, és az egészet erőteljesen keverjük szobahőmérsékleten éjszakán át. A reakcióelegyet ezután szűrési segédanyagon és körülbelül 60 g szilikagélen szűrjük, és 500 ml tetrahidrofuránnal mossuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a keletkező 715 g fél-szilárd anyagot 100 ml metanollal és 600 ml dietil-éterrel trituráljuk, majd éjszakán át hűtőszekrényben tartjuk. A szilárd anyagot szűréssel elkülönítjük, $3 \times 100\text{ ml}$ dietil-éterrel mossuk, és szárítjuk. A kapott szilárd anyagot, amely 279,4 g (100%), ismét trituráljuk 100 ml metanollal és 500 ml dietil-éterrel, utána szűrjük, a kiszűrt anyagot mossuk és szárítjuk, így 248,0 g anyaghoz jutunk, amely 90% kívánt termék NMR szerint.

Más változat szerint, az első triturálás után, az így kapott anyagot átkristályosíthatjuk izopropanolból, körülbelül 20 ml/g anyaghoz jutunk.

Fizikai adatok:

Op.: $184-186\text{ }^{\circ}\text{C}$,

IR: 2978 (m), 1638 (s), 1468 (s), 1455 (s), 1385 (s) cm^{-1} .

5 NMR: (^1H , ppm, CDCl_3): 7,18–7,56 (m, 13H), 4,17 (br m, 1H), 3,55 (t, 1H, $J=10,7\text{ Hz}$), 3,41 (m, 1H), 2,75 (q, 1H, $J=6,5\text{ Hz}$), 2,56 (br m, 1H), 2,50 (d, 1H, $J=6,3\text{ Hz}$), 2,08 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,53 (d, 3H, $J=6,5\text{ Hz}$).

10 (^{13}C , ppm, CDCl_3): 168,6, 144,4, 141,6, 136,5, 132,8, 130,5, 128,5, 128,3, 127,3, 127,0, 126,7, 124,1, 69,9, 59,0, 38,6, 37,7, 34,5, 31,6, 23,6.

MS: $m/e=380, 275, 261, 105, 77$.

UV: $\lambda_{\text{max}}=302$ ($\epsilon=8730$), 272 ($\epsilon=14000$) etanolban,

15 TLC: $R_f=0,72$ (SiO_2 , hexán: etil-acetát 1:1)=a kívánt diasztereomer.

$R_f=0,28$ (SiO_2 , hexán: etil-acetát 1:1)=amino-alkohol.

$R_f=0,16$ (SiO_2 , hexán: etil-acetát 1:1)=trifenil-foszfin-oxid.

20 $R_f=0,47$ (SiO_2 , hexán: etil-acetát 1:1)=redukált DEAD.

Vizuális vizsgálat UV-vel és jódfolttal.

Analízis	C	H	N
25 számított:	82,07	6,37	7,36%
talált:	81,79	6,34	7,28%
$[\alpha]=+32,75^{\circ}$ (589 nm)			
$[\alpha]=+146,90^{\circ}$ (365 nm)			

30 3. példa

(2a-S,4-R,5-S)-1-Benzoil-4,5-[N-(S-1-fenil-etil)-azirino]-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol

Az 1. példa szerint vezetett reakcióból származó szűrletből összegyűjtünk 1000 ml-t, mégpedig az első 35 termék szűrletéből. Így a szűrlet olyan oldat, amely (2a-S,4-S,5-S)-1-benzoil-4-hidroxi-5-(S-1-fenil-etil)-amino-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indolt tartalmaz *n*-butanolban S-1-fenil-etil-amin 1. példa szerinti termékkel együtt más vegyületek mellett, amelyek a reakció kísérőiként szintén az oldatban vannak. Az oldathoz hozzáadunk 200 g szén-dioxidot adagokban 10 perc leforgása alatt, majd 200 ml dietil-étert adunk az elegyhez, és a szuszpenziót éjszakán át keverjük. A keletkező szilárd anyagot szűréssel elkülönítjük a szuszpenzióból, és 45 dietil-éterrel mossuk mindaddig, ameddig a távozó oldószert szintelen nem lesz. Az oldószert ezután vákuumban eltávolítjuk a szűrletből. A maradékhoz 500 ml vizet adunk, és az elegyet ismét szárazra pároljuk vákuumban, a maradékot pedig felvesszük 800 ml vízben. Az elegyet 50 addig desztilláljuk környezeti nyomáson, ameddig 500 ml desztillátumot nem gyűjtünk össze. A visszamaradó elegyet lehűtjük, és 100 ml 1 normál nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. A vizes oldatot először 300 ml, majd 100 ml metilén-kloriddal extraháljuk, és az egyesített kivonatokat nátrium-szulfát felett szárítjuk. A száraz kivonatot szűrjük, és 100 ml metilén-kloriddal mossuk, amelyet azután a szűrlethez adunk. A szűrlethez még hozzáadunk 70 ml (0,505 g/mol) trietil-amint. A keletkező oldatot $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük, 26 ml (0,336 g/mol) metánszulfonil-kloridot adunk 75 ml metilén-kloridban 60

oldva az oldathoz 30 perc leforgása alatt és közben a hőmérsékletet 0 °C alatt tartjuk. Ezután adagonként 24 ml (0,175 g/mol) trietil-amin és 13 ml (0,175 g/mol) metánszulfonil-klorid 20 ml metilén-kloriddal készített oldatát adjuk az elegyhez. A reakcióelegyet 20 °C-ra melegítjük, 400–400 ml vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített konyhasóoldattal mosuk. A szerves oldatot nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 100 ml acetonitrilből átkristályosítjuk. A kristályosítóelegyet 0 °C-on tároljuk két napig. A fenti, cím szerinti vegyületet, amely keletkezett, szűrővel elkülönítjük, hideg acetonitrillel mossuk, és vákuumban 50 °C-on szárítjuk, majd megelemezük. Ily módon a következő eredményekhez jutunk.

Fizikai adatok:

HPLC:

96,8% fenti, cím szerinti vegyület; nem mutatható ki diasztereomer.

IR: 3010 (m), 1636 (s), 1612 (s), 1596 (s), 1459 (s), 1398 (s) cm⁻¹.

NMR: (¹H, ppm, CDCl₃): 7,00–7,58 (m, 13H), 4,21 (br m, 1H), 3,59 (t, 1H, J=10,7 Hz), 3,47 (m, 1H), 2,77 (br, m, 2H), 2,37 (d, 1H, J=6,3 Hz), 2,24 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,47 (d, 3H, J=6,5 Hz).

(¹³C, oom, CHCl₃): 168,6, 144,3, 141,2, 130,4, 128,5, 128,4, 128,3, 128,0, 127,4, 127,3, 127,0, 126,9, 70,0, 59,0, 39,3, 36,9, 31,6, 23,2.

MS: m/e=381, 277, 262, 105, 77.

UV: λ_{max}=294 (ε=8780), 264 (ε=11 600) etanolban.

Analízis	C	H	N
számított:	82,07	6,37	7,36%
talált:	82,32	6,54	7,28%

[α]_D=+34,4° (589 nm, tetrahydrofuran)

[α]_D=+152,7° (365 nm, tetrahydrofuran).

4. referenciapélda

1-Benzoil-4-hidroxi-5-(S-1-fenil-etil)-amino-6-bróm-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol

1,07 g (3 mmol) (2a-RS,2a-α,4-α,5-α)-1-benzoil-4,5-epoxi-6-bróm-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indolt beviszünk egy 1 nyakú gömb lombikba 100 ml *n*-butanolal együtt. Ezután 1,55 ml (1,45 g, 12 mmol) *S*-1-fenil-etil-amin adagolunk a lombikba, és nitrogénnel átöblítjük a lombikot. A reakcióelegyet 24 óra hosszat visszafolytatás közben melegítjük, utána az oldószert vákuumban eltávolítjuk úgy, hogy toluol segédanyagot adagolunk az elegyhez az *n*-butanol eltávolításának az elősegítésére. Így 1,88 g maradékot kapunk, amelyből 1,83 g mennyiséget 200 ml szilikagéllal töltött oszlopra viszünk, és az eluálást 69:20:11 arányú toluol/etil-acetát/trietil-amin eleggyel végezzük. A frakciókat összegyűjtjük, vékonyréteg-kromatográfiásan megelemezük, és két szekcióba egyesítjük azokat, így két fő komponenst különítünk el lényegében tiszta formában.

4a. referenciapélda

(2a-R,4-R,5-R)-diasztereomer

Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így 0,33 g korábban eluált vegyületet kapunk.

Fizikai adatok:

Röntgensugár: (2a-R,4-R,5-R)-1-benzoil-4-hidroxi-5-(S-1-fenil-etil)-amino-6-bróm-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol-vegyületként azonosítjuk a kapott terméket.

5

Op.: 239–240,5 °C.

Analízis	C	H	N
számított:	65,41	5,28	5,87%
talált:	64,64	5,38	5,79%

10

[α]_D=+47,24° (589 nm)

[α]_D=+307,09° (365 nm).

4b. referenciapélda

(2a-S,4-S,5-S)-diasztereomer

15

Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és így a később eluált vegyületet kapjuk.

Fizikai adatok:

[α]_D=-13,17° (589 nm)

[α]_D=-85,61° (365 nm).

20

5. referenciapélda

(2a-RS,2a-α,4-α,5-β)-1-Benzoil-4-hidroxi-5-benzil-amino-6-bróm-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol

0,71 g (2,0 mmol) (2a-RS,2a-α,4-α,5-α)-1-benzoil-

25

4,5-epoxi-6-bróm-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indolt beviszünk egy 100 ml-es lombikba, és hozzáadunk 50 ml *n*-butanol, majd 0,87 ml (8,0 mmol, 0,86 g) benzil-amin adunk az elegyhez. A reakcióelegyet visszafolytatás közben melegítjük 3 óra hosszat, és utána vékonyréteg-kromatográfiával megelemezük (SiO₂, 70:15:15 arányú toluol/etil-acetát/trietil-amin elegy). Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és így a fenti, cím szerinti vegyületet kapjuk.

Fizikai adatok:

30

Op.: 178,5–180,5 °C.

6. referenciapélda

*(2a-RS,2a-α,4-α,5-β)-1-Benzoil-4-hidroxi-5-(*n*-propil)-amino-6-bróm-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol*

1,42 g (4,0 mmol) (2a-RS,2a-α,4-α,5-α)-1-benzoil-

40

4,5-epoxi-6-bróm-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indolt beviszünk egy 3 nyakú, 100 ml-es gömb lombikba, majd hozzáadunk 50 ml *n*-butanol és 2,05 ml (1,48 g, 25,0 mmol) 1-propil-amin. A reakcióelegyet 80 °C-on

45

tartjuk 17 óra hosszat. Ezután az oldószert vákuumban eltávolítjuk 15 ml toluol hozzáadása mellett annak érdekében, hogy segítsük az *n*-butanol eltávolítását. Így barna színű gumit kapunk, amelyet feloldunk 25 ml dietil-éterben. Az oldás után fehér színű csapadék képződik. Az oldószert vákuumban lepároljuk, és így 1,81 g vörösbarna színű habot kapunk, amelyet 70 g szilikagéllal töltött oszlopra viszünk (230×400 mesh) és az eluálást 1:1 arányú tetrahydrofuran/toluol eleggyel végezzük. Az eluátum frakcióit összegyűjtjük, és vékonyréteg-kromatográfiásan megelemezük (szilícium-dioxid, 42:42:16 arányú etil-acetát/toluol/trietil-amin elegy). A kívánt vegyületet tartalmazó frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Ily módon 1,51 g vörösbarna színű habot

55

60

60

60

60

60

60

60

60

60

60

60

60

7. referenciapélda

1-Benzoil-4-hidroxi-5-(*R*-1-fenil-etil)-amino-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[*cd*]indol

0,36 g (1,00 mmol) (2a-*RS*,2a- α ,4- α ,5- α)-1-benzoil-4,5-epoxi-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[*cd*]indol beviszünk egy 100 ml-es, 1 nyakú gömblombikba. Ezután 50 ml *n*-butanolt, ezt követően pedig 0,65 ml (0,606 g, 5,0 mmol) *R*-1-fenil-etil-amint adagolunk a lombikba. A reakcióelegyet körülbelül 72 óra hosszat visszafolyatás közben melegítjük. A reakcióelegyet ezután megelemezük vékonyréteg-kromatográfiásan (szilícium-dioxid, 42:42:16 arányú etil-acetát/toluol/trietil-amin elegy), amely két termék jelenlétét mutatja. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és így 0,60 g maradékot kapunk. A maradékot 60 g szilícium-dioxiddal töltött oszlopra visszük (230×400 mesh) és kromatografáljuk, az eluálást pedig 42:42:16 arányú etil-acetát/toluol/trietil-amin eleggyel végezzük. A frakciókat összegyűjtjük, vékonyréteg-kromatográfiásan megelemezük, és két szekciót különítünk el. Így két fő alkotót különítünk el lényegében tiszta formában.

7a. referenciapélda

(2a-*S*,4-*S*,5-*S*)-diasztereomer

Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és így a korábban eluált vegyületet kapjuk fehér színű hab formájában 0,078 g mennyiségben.

Fizikai adatok:

$[\alpha]_D = -40,78^\circ$ (589 nm, tetrahydrofuran, 103 mg/ml)

$[\alpha]_D = -269,9^\circ$ (365 nm, tetrahydrofuran, 10,3 mg/ml).

Analízis	C	H	N
számított:	65,41	5,28	5,87%
talált:	66,02	5,56	6,65%

7b. referenciapélda

(2a-*R*,4-*R*,5-*R*)-diasztereomer

Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és így a később eluált vegyületet kapjuk vörösbarna színű olaj alakjában 0,107 g mennyiségben.

Fizikai adatok:

NMR: a fenti, cím szerinti vegyületként azonosítjuk a terméket a 4b. példa szerinti vegyülethez hasonlóan.

$[\alpha]_D = +8,86^\circ$ (589 nm, tetrahydrofuran, 10,6 mg/ml)

$[\alpha]_D = +54,14^\circ$ (365 nm, tetrahydrofuran, 10,16 mg/ml).

Analízis	C	H	N
számított:	65,41	5,28	5,87%
talált:	66,32	5,40	5,50%

8. referenciapélda

(2a-*R*,4-*S*)-1-Benzoil-4-amino-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[*cd*]indol

Egy 500 ml-es, 3 nyakú gömblombikba, amelyet mechanikus keverővel, elektromos hőmérővel és a tetején háromcsatornás gáz/vákuum adapterrel ellátott visszafolyató hűtővel szereltünk fel, beviszünk 19,0 g (0,050 mol) 2. példában leírt módon előállított vegyületet, majd hozzáadunk -5°C -ra hűtött 170:70 ml arányban jég-cet/metanol elegyet. A keletkező oldatot -5°C -on keverjük, és után a légkört nitrogénre cseréljük ki. Ezután

8,50 g, 40 ml jégcettel készített, 10%-os Pd/C szuszpenziót adunk az elegyhez, és a légkört hidrogénre cseréljük ki körülbelül légköri nyomáson, és a reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten keverjük 2 óra hosszat.

5 A reakcióelegyet ezután 55°C -on keverjük további 6 óra hosszat a második redukció teljessé tétele érdekében, mégpedig a királis fenil-etil-csoport lehasítása céljából. A reakcióelegyet utána szobahőmérsékletre hűtjük, szűrési segédanyagon szűrjük, 5×50 ml ecetsavval
10 mossuk, és a szűrletet vákuumban 30°C -on betöményítjük. A gumyszerű maradékhoz hozzáadunk 200 ml metilén-kloridot és 200 ml 1 normál hidrogén-klorid-oldatot. A rétegeket szétválasztjuk, és a szerves fázist egy másik rész, 2×100 ml, 1 normál hidrogén-klorid-oldattal extraháljuk. Az egyesített vizes fázist 5 normál nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, és kimerítően extraháljuk 200 ml + 2×100 ml metilén-kloriddal. Az egyesített szerves fázist előbb telített konyhasóoldattal, utána pedig nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és így 12,46 g kívánt primer amint kapunk, amely állás közben kikristályosodik. Az anyagot izopropanolból vagy 50%-os etanolból átkristályosítjuk, és így rövid tűkristályokból álló termékhez jutunk.

Fizikai adatok:

25 Op.: $147-15^\circ\text{C}$.

IR: 1225 (w), 1396 (s), 1457 (s), 1488 (m), 1597 (m), 1612 (s), 1637 (s), 3009 (m) cm^{-1} .

NMR: (^1H , ppm, CDCl_3): 7,38–7,57 (m, 5H), 6,99 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,25 (br m, 1H), 3,62 (t, 1H, $J=11,5$ Hz), 3,29 (m, 2H), 3,12 (dd, 1H, $J=6,1, 16,7$ Hz), 2,39 (dd, 1H, $J=10,3, 16,7$ Hz), 2,17 (m, 1H), 1,49 (br s, 2H), 1,31 (q, 1H, $J=11,5$ Hz).

35 (^{13}C , ppm, CDCl_3): 168,5, 141,4, 136,6, 133,3, 132,6, 130,7, 130,1, 128,8, 128,1, 127,7, 127,6, 127,1, 123,1, 122,6, 58,2, 48,6, 37,3, 37,2, 36,9.

MS: $m/e=278, 261, 235, 130, 105, 77$.

UV: $\lambda_{\text{max}}=291$ ($\epsilon=8150$), 266 ($\epsilon=10600$) etanolban.

TLC: $R_f=0,19$ (SiO_2 , CH_2Cl_2 :metanol 4:1)=a kívánt termék,

40 $R_f=0,41$ (SiO_2 , etil-acetát:hexán 1:1)=aziridin, $R_f=0,86$ (SiO_2 , CH_2Cl_2 :metanol 4:1)=szekunder amin,

45 $R_f=0,13$ (SiO_2 , etil-acetát:hexán 1:1)=szekunder amin.

Vizuális vizsgálat UV-vel és jódfolttal.

Analízis	C	H	N
számított:	77,67	6,52	10,06%
talált:	77,76	6,55	9,61%

50 $[\alpha]_D = +57,43^\circ$ (589 nm)

$[\alpha]_D = +341,58^\circ$ (365 nm).

9. példa

(2a-*R*,4-*S*,5-*R*)-1-Benzoil-6-bróm-4,5-[*N*-(*S*)-1-fenil-etil-azirino]-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[*cd*]indol

55 A 2a. példában leírtak szerint eljárva 1,5 g (3,14 mmol) 4a. példa szerinti vegyületet, 0,7 ml trietil-amint és 0,36 ml metánszulfonil-kloridot 1,20 g cím szerinti vegyülettel alakítunk. Op.: $206-210^\circ\text{C}$.

60 IR-spektrum: 1649 (s), 1451 (s), 1373 (s) cm^{-1} .

MS: $m/e=459, 461$.

UV: $\lambda_{\max}=273$ ($\epsilon=13\ 500$), etanolban.

TLC: $R_f=0,52$ (SiO_2 , hexán/etil-acetát 2 : 1).

Analízis

számított: C: 67,98 H: 5,05, N: 6,10;

talált: C: 66,19, H: 5,02, N: 5,91.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (IV) általános képletű hexahidrobenz[cd]indol-származékok előállítására, (III) általános képletű vegyületek ciklizálásával, e képletben

R^1 aminocsoportot védő csoport,

R^2 hidrogénatom vagy halogénatom, és

R^3 1–4 szénatomos helyettesített alkilcsoport, ahol a helyettesítők száma egy, kettő vagy három, és a helyettesítők a halogénatom vagy nitrocsoport, fenilcsoport vagy legfeljebb háromszorosan helyettesített fenilcsoport lehetnek, ahol a fenilcsoport helyettesítője hidroxil-, metil- vagy nitrocsoport és/vagy halogénatom lehet, azzal a feltétellel, hogy ha a 4-es

helyzet *R*-konfigurációban van, akkor

az 5-ös helyzet *S*-konfigurációban van, és továbbá azzal a feltétellel, hogy amennyiben a 4-es helyzet *S*-konfigurációban van, akkor az 5-ös helyzet *R*-konfigurációban van,

5 *azzal jellemezve*, hogy a (III) általános képletű vegyület, amelyben R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti,

a) egy $(R^4)_3N$ általános képletű terciér aminnal, ahol az R^4 csoportok jelentése egymástól függetlenül

10 1–4 szénatomos alkilcsoport és

b) metánszulfonil-kloriddal adott reakciókörülmények között ciklizáljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (IV) általános képletnek megfelelő vegyületek előállítására, amelyekben

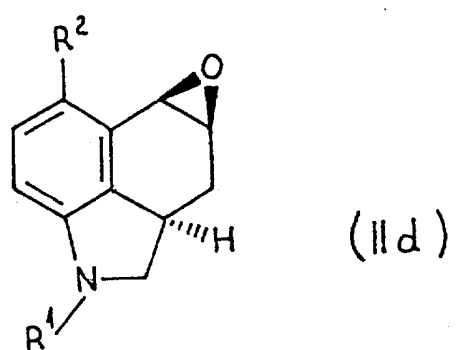
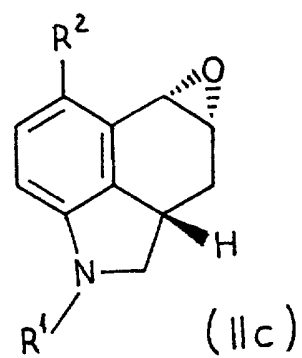
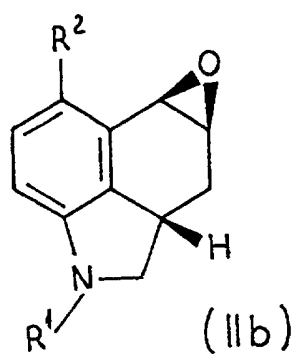
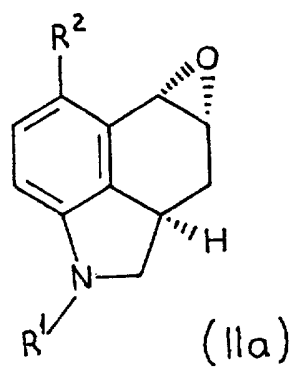
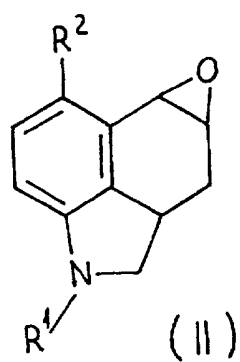
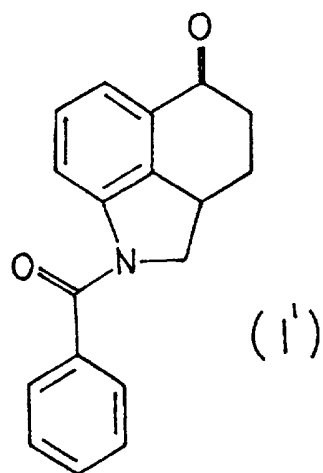
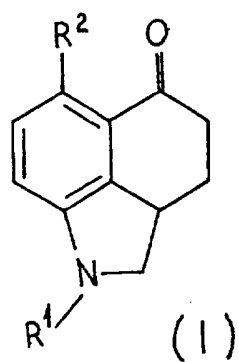
15

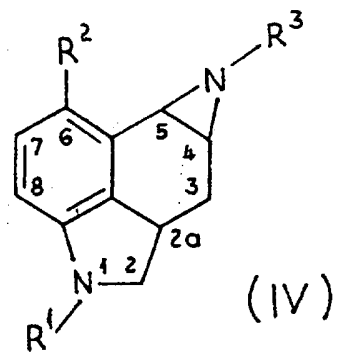
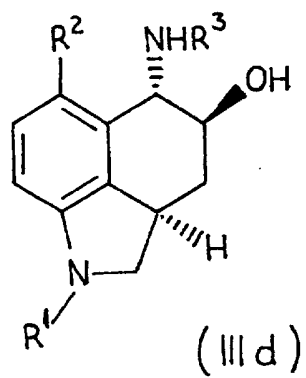
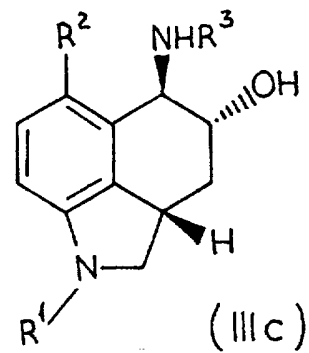
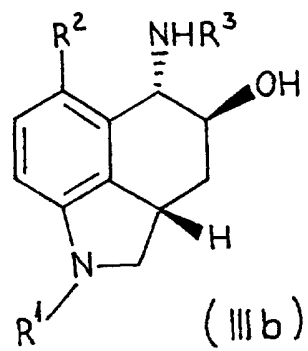
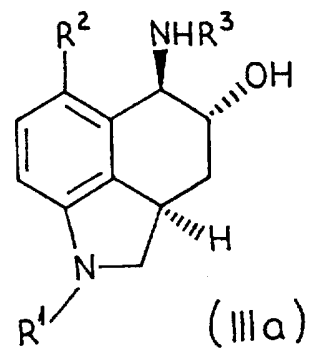
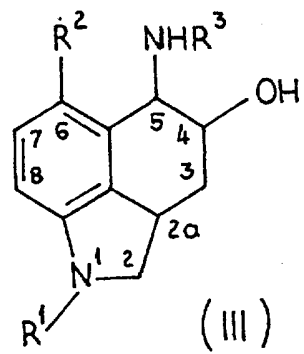
R^1 benzoil-, acetyl-, triklór-acetyl-, trifluor-acetyl- vagy *p*-toluolszulfonil-csoport,

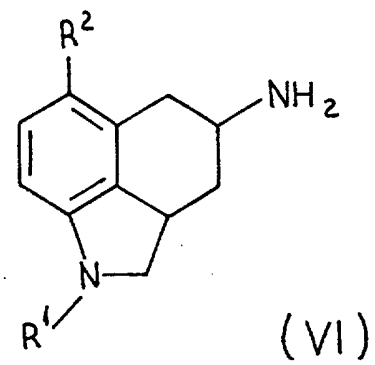
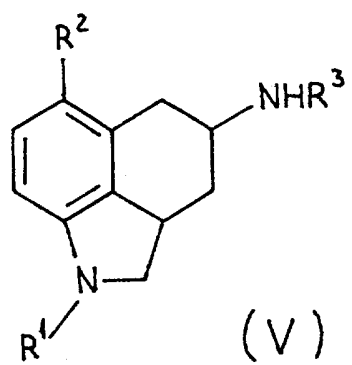
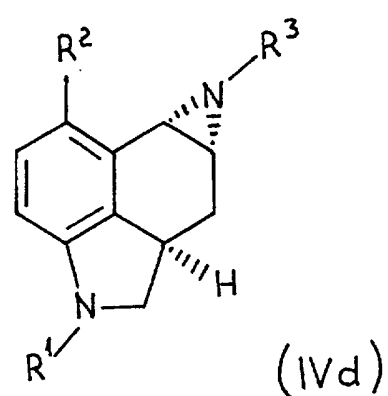
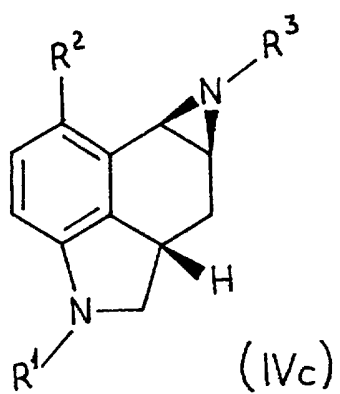
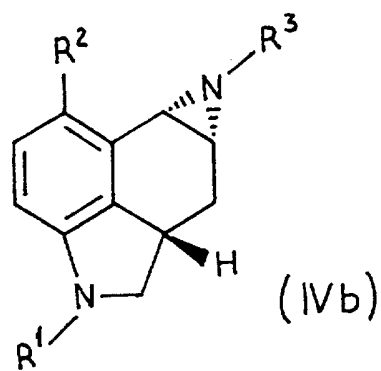
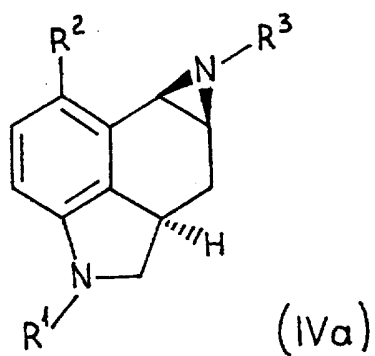
R^2 hidrogénatom vagy brómatom, és

20

R^3 1-(*p*-nitro-fenil)-etyl-, 1-fenil-etyl- vagy benzilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazunk.







1) reakcióvázlat

