

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

198918 A

(51) Int Cl⁴

C 07 D 303/38

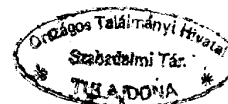
C 07 D 407/10

(22) Bejelentés napja: 1986.04.17.

(21) (3764/88)

(30) Bejelentés elsőbbsége: 725 264 1985.04.19. US

(45) Megjelent: 1990. 03. 23.



(72) Feltalálók:

Gleason John Gerald, Delran,
Hall Ralph Floyd, Robbinsville, New Jersey,
Wen-Fu Ku Thomas, Dresher,
Perchonock Carl David, Philadelphia, Pennsylvania, US

(73) Szabadalmaz:

Smithkline Beckmann Corp.
Philadelphia, Pennsylvania, US

(54) Eljárás új epoxidszármazékok előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek – a képletben

R_1 jelentése 10 – 12 szénatomos alkil-, fenil- (6 – 10 szénatomos alkil)- vagy furil- (6 – 10 szénatomos alkil)-csoport,

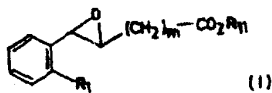
m értéke 0 vagy 2 és

R_{11} jelentése 1 – 4 szénatomos alkilcsoport.

A találmánny szerint úgy járnak el, hogy

a) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében m értéke 2, egy (III) általános képletű bróm-benzol – a képletben R_1 jelentése a megadott – Grignard származékát akroleinnel reagáltatják, majd a kapott enolszármazékot trialkil-ortoacetáttal reagáltatják, majd az így kapott vegyületet epoxidálják, vagy

b) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében m értéke 1, egy (IV) általános képletű aldehidet – a képletben R_1 jelentése a megadott – rövid szénláncú alkil-halogén-acetáttal és erős bázissal reagáltatják.



(I)

HU 198918 A

A leírás terjedelme: 4 oldal, 1 dbra

A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű epoxidszármazékok előállítására. Ezek a vegyületek prekursorai a (II) általános képletű leukotrién antagonisták hatású vegyületeknek.

Az "anaphylaxis lassan reagáló anyagai" (SRS-A) erős hörgőszűkítő hatásúak, ezek a fehérvérsejtekből és az antigének hatására kialakult basophil sejtekből válnak szabaddá. Az SRS-A humán asztma elsődleges közvetítőjeként ismert. Az SRS-A a tüdő szövetre kifejtett előnyös hatása mellett megváltoztatja a bőr áteresztőképességét és így eszt vesz akut után allergiás reakciókban. Az SRS-A emellett csökkenti a szisztolét és erősíti a hisztamin kardiovaszkuláris hatását.

Az SRS-A és egyéb arachidonát metabolitok szempontjából fokozott jelentősége van a természetben előforduló leukotriéneknek és ezeknek az SRS-A anyagokhoz való hasonlóságának. Az egerből, patkányból, tengerimalacból és az emberből származó SRS-A a leukotrién- C_4 (LTC_4), leukotrién- D_4 (LTD_4) és a leukotrién- E_4 (LTE_4) elegye. A vegyületek szerkezeti képletét a (V) általános képlet jellemzi. Ebben a képletben LTC_4 esetén R" jelentése Y-GLU Cys-Gly, LTD_4 esetén Cys-Gly, LTE_4 esetén Cys.

Szenzibilizált humán és állati tüdőszövet antigén ingerlése esetén a leukotrién C_4 , D_4 és E_4 hörgőszűkítő hatásúak, növelik a mikrovaskuláris permeabilitást és megváltoztatják a nyálka termelést és transzportot. Így tehát a leukotriéneknek kulcszerepük van az allergiás asztma és egyéb közvetett túlérzékenységből eredő betegségek patofiziológiájában.

Mivel az LTC_4 , LTD_4 és LTE_4 és egyéb gyógyászati hatások közvetítők hatását a találmány szerint előállított vegyületek révén előállítható vegyületek és gyógyászati készítmények antagonizálják – például a légutisima izmokban –, ezek a vegyületek alkalmazhatók olyan megbetegedések kezelésére, amelyeket a leukotriének okoznak, mint például az asztma.

A találmány szerint előállított vegyületeket az (I) általános képlet jellemzi, ebben

R_1 jelentése 10–12 szénatomos alkil-, fenil-(6–10 szénatomos alkil)- vagy furil-(6–10 szénatomos alkil)-csoport, m értéke 0 vagy 2 és

R_{11} jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport.

Az olyan (I) általános képletű epoxid-prekursorokat, amelyeknek képletében m értéke 2, a (III) általános képletű bróm-benzol-származék Grignard-vegyületének akroleinnal végbemenő reakciójával állítjuk elő és így a megfelelő enolszármazékot kapjuk, amelyet ezután trialkil-ortoacetáttal kezelünk, majd a kapott vegyületet például klór-perbenzoesavval epoxidáljuk.

Az olyan (I) általános képletű epoxid-prekursorokat, amelyeknek képletében m értéke 0, a (IV) általános képletű aldehidből állítjuk elő rövid szénláncú alkil-klór-acetáttal és erős bázissal, így alkálifém-alkoxiddal, például nátrium-metoxiddal.

1. példa

5-(2-Karboxi-etil-tio)-5-(2-dodecil-fenil)-4-hidroxi-pentánsav előállítása

a) 2-Dodecil-bróm-benzol előállítása

5 1-Bróm-undekán (0,34 mól) acetonnitrilben (800 ml) készített oldatához argon légkörben hozzáadunk trifetil-foszfint (0,37 mól), majd a reakcióelegyet 24 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A kapott reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A kapott olajat feloldjuk acetonnitrilben (100 ml), majd éter (1,2 liter) adunk hozzá. Az étert dekantáljuk, majd az eljárást négyszer ismételjük és ekkor az éterből szilárd anyag válik ki. A szilárd anyagot összegyűjtjük, éterrel mossuk és levegőn szárítjuk, így a foszfóniumsót kapjuk. A kapott sót (16,2 mmól) feloldjuk tetrahidrofuranban (66 ml) argon légkörben, lehűtjük 0 °C hőmérsékletre és 10 perc alatt hozzásepegtetünk n-butil-lítiumot (7,4 ml, 2,2 mólos hexánban készített oldat, 16,2 mmól). A kapott oldatot 15 percig keverjük 0 °C hőmérsékleten, majd 10 perc alatt hozzásepegtetjük 2-bróm-benzaldehydnek (13,5 mmól) tetrahidrofuranban (15 ml) készített oldatát. A reakcióelegyet 15 percig keverjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyaghoz étert adunk és 18 órán át hagyjuk ülepedni. Az éteres fázisból kiszűrjük a gumyszerű anyagot és a visszamaradó anyagot háromszor éterrel kezeljük. Az egyesített éteres extraktumot bepároljuk és kromatografáljuk szilikagélén eluálószerként hexánt alkalmazva. Így a cisz- és transz 2-(1-dodecetil)-bróm-benzol elegyét kapjuk. Ezt az elegyet (5,57 mmól) feloldjuk toluolban (75 ml) és etanolban (5 ml), majd hozzáadunk trisz(trifenil-foszfín)-ródiom-klorid katalizátort (0,7 g). A kapott szuszpenziót 30 percen át argonnal gázmentesítjük és argon légkörben egy órán át hidrogént fúvatunk át rajta. Az így kapott reakcióelegyet 3,5.10⁵ Pa nyomásnál hat órán át hidrogénezzük, majd hidrogénnyomás alatt 60 órán át állni hagyjuk. A reakcióelegyet ezután két órán át rázzuk, argont buborékolatunk át rajta és a kapott szilárd anyagot szűrjük. A szűrletet bepároljuk, a visszamaradó anyagot éterrel tritúráljuk, majd szűrjük. Az így kapott szűrletet bepároljuk, a visszamaradó anyagot feloldjuk hexánban és szilikagéllel kezeljük. A szűrlet bepárlásával a cím szerinti vegyületet szilárd anyagként kapjuk.

b) 1-(2-Dodecil-fenil)-1-hidroxi-2-propén előállítása

55 Az 1a) példa szerinti terméket (6,15 mmól) feloldjuk tetrahidrofuranban (5 ml) és cseppenként tetrahidrofuranban (2 ml) magnéziumforrást (5,63 mmól) adunk hozzá argon légkörben és a kapott reakcióelegyet 1,5 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az így kapott reakcióelegyet lehűtjük és frissen desztillált akroleint (5,12 mmól) adunk hozzá cseppenként tetrahidrofuranban (5 ml). A kapott reakcióelegyet 2 órán át visszafolyatás közben forraljuk, lehűtjük és jéghegy 10%-os sósav-oldatot adunk hozzá. Egy órán át való keverés után a fázisokat elvá-

lasztjuk és a vizes fázist egyszer extraháljuk. Az egyesített extraktumot szárítjuk, bepároljuk és a kapott nyers terméket szilikagélen kromatografáljuk eluálószerként 10%-os etil-acetát/hexán elegyet alkalmazva. Így a cím szerinti terméket kapjuk.

c) Etil-5-(dodecil-fenil)-E-4-pentenoát előállítás

Az 1b) példa szerinti terméket (2,7 mmól) feloldjuk trietil-ortoacetátban (18,9 mmól) és hozzáadunk propionsavat (0,16 mmól). A kapott reakcióelegyet argonnal átöblítjük és olajfürdőn (140 °C) melegítjük 1–1,5 órán át, a reakcióban keletkező etanolt ledesztilláljuk. A reakcióelegyet ezután bepároljuk és a visszamaradó anyagot kromatografáljuk szilikagélen eluálószerként 4%-os etil-acetát/hexán elegyet alkalmazva. Így a cím szerinti vegyületet kapjuk.

d) Etil-5-(2-dodecil-fenil)-E-4,5-epoxi-pentanoát előállítás

Az 1c) példa szerinti vegyületet (1,28 mmól) feloldjuk metilén-kloridban, lehűtjük 10 °C-ra argon légkörben és hozzácsepegtetünk meta-klór-perbenzoesavat (1,50 mmól) metilén-kloridban (7 ml) keverés közben. A kapott reakcióelegyet 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az így kapott reakcióelegyhez dietil-étert adunk és a szerves fázist 5%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szárított szerves extraktumot (nátrium-szulfát felett) vákuumban bepároljuk, így a nyers terméket kapjuk, amelyet szilikagélen kromatografálunk eluálószerként 2%-os etil-acetát/hexán elegyet alkalmazva. Így a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Kitermelés: 34%.

¹H NMR (90 MHz CDCl₃) β : 0,75–1,0 (széles t, 3H), 1,15–1,7 (széles s, 23H), 1,85–2,25 (m, 2H), 2,4–2,8 (2t's, 4H), 2,8–3,0 (m, 1H), 3,75–3,85 (d, 1H), 4,0–4,3 (q, 2H), 7,2 (s, 4H).

2. példa

Metil-3-[2-(8-fenil-oktil)-fenil]-2,3-epoxi-propionát előállítása

2-(8-Fenil-oktil)-benzaldehydet (2,94 g, 10 mmól) feloldjuk dietil-éterben (25 ml) és a kapott oldatot 0 °C hőmérsékleten argon légkörben keverjük. Az így kapott oldathoz metil-klór-acetátot (1,32 ml, 15 mmól), majd nátrium-met-oxidot (810 mg, 15 mmól) adunk. A kapott reakcióelegyet 2,5 órán át jégfürdőn keverjük. Az így kapott reakcióelegyhez kis mennyiségű vizet adunk, az éteres fázist elválasztjuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A visszamaradó anyagot 80 g szilikagélen kromatografáljuk eluálószerként 5–30%-os etil-acetát/hexán elegyet alkalmazva. Így a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Kitermelés: 49%.

¹H NMR (90 MHz CDCl₃) β : 1,2–1,5 (m, 12H), 2,3–2,5 (m, 4H), 3,1 (d, 1H), 3,5 (s, 3H), 3,9 (d, 1H), 6,5–6,7 (m, 9H).

3. példa

Metil-[2-(8-/2-furil/-oktil)-fenil]-2,3-epoxi-propanoát előállítása

a) 2-(7-Trifenil-foszfónium-bróm-heptil)-benzoesav előállítása

Toluolnak (100 ml), trifenil-foszfónnak (9,68 g, 37 mmól) és 2-(7-bróm-heptil)-benzoesavnak (10 g, 0,033 mól) az elegyét 3 napig 80 °C hőmérsékleten melegítjük. A kapott gumiszerű anyagot hexánnal, majd metilén-kloriddal trituraljuk, így ragadós szilárd anyagot kapunk.

b) 2-[(8-/2-furil/-7-(Z)-oktenil)-fenil]-benzoesav előállítása

–60 °C hőmérsékletre lehűtött tetrahidrofuranhoz (75 ml) hozzáadunk 2-(7-trifenil-foszfónium-bróm-heptil)-benzoesavat (4,3 g, 7,7 mmól). A kapott szuszpenzióhoz 20 perc alatt lassan argon légkörben hozzáadunk n-butillítiumot (6,55 ml, 0,02 mól). A reakcióelegyet 40 percig keverjük. A kapott reakcióelegyhez egyserre hozzáadunk hexametil-foszforamidot (17,5 ml), majd 2 furaldehydet (0,77 ml, 9 mmól) tetrahidrofuranban (25 ml). A reakcióelegyet 20 percig keverjük –60 °C hőmérsékleten, majd jégfürdőbe helyezzük és hagyjuk lassan szobahőmérsékletre felmelegedni. Az oldószert lepároljuk és a visszamaradó anyagot megosztjuk éter és 3 n sósav-oldat között. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kapott olajat kromatografáljuk, így a cím szerinti terméket kapjuk.

c) [2-(8-/2-Furil/-oktil)-fenil]-benzoesav előállítás

Hidrogénező edénybe beviszünk etil-acetátot (150 ml), 2-[(8-/2-furil/-7(Z)-oktenil)-fenil]-benzoesavat (1,8 g, 6 mmól) és 10%-os, csontszénre felvitt palládiumot (91 mg) argon légkörben a reakcióelegyet 4 órán át hidrogénezzük. A kapott reakcióelegyet ezután szűrjük és bepároljuk, így a kívánt terméket kapjuk.

d) [2-(8-/2-Furil/-oktil)-fenil]-benzil-alkohol előállítása

0 °C hőmérsékletre hűtött frissen desztillált tetrahidrofuranhoz (30 ml) egyserre hozzáadunk lítium-alumínium-hidridet (0,23 g, 5,8 mmól). A reakcióelegyet 5 percig keverjük, majd a hőmérsékletnek 0 °C-on való tartása közben hozzáadjuk a 3c) példa szerinti vegyületet. A kapott reakcióelegyet jeges vízzel, majd nátrium-hidroxiddal, majd vízzel elegyítjük. Az éteres extraktumot magnézium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük, így a cím szerinti terméket kapjuk.

e) [2-(8-/2-Furil/-oktil)-fenil]-benzaldehyd előállítása

Mangán-oxidnak (10 g) és etil-acetátnak (70 ml) a szuszpenziójához 0 °C hőmérsékleten argon légkörben hozzáadjuk a 3d) példa szerinti vegyületet (1,4 g, 5 mmól) etil-acetátban (10 ml). A reakcióelegyet hagyjuk lassan szobahőmérsékletre felmelegedni és 3 órán át keverjük. Az így kapott reakcióelegyet szűrjük és bepároljuk. A kapott olajat kromatografáljuk szilikagélen, így a cím szerinti terméket kapjuk.

f) Metil-[2-(8-/2-furil/-oktil)-fenil]-2,3-epoxi-propanoát előállítása

Metilén-kloridhoz (5 ml) és a 3e) példa szerinti vegyülethez (0,4561 g, 6 mmól) argon légkörben hozzáadunk metil-klór-acetátot (0,2 ml, 22 mmól) és a reakcióelegyet lehűtjük -20°C hőmérsékletre. A kapott reakcióelegyhez gyorsan hozzáadunk 25%-os metanolban készült nátrium-metoxid-oldatot (0,4 ml, 2 mmól) és a reakcióelegyet hagyjuk lassan 0°C hőmérsékletre felmelegedni. Az így kapott reakcióelegyet 1 órán át keverjük 0°C hőmérsékleten, majd hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. A reakcióelegyet ezután jéggel elegyítjük és megosztjuk hideg víz és metilén-klorid között. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így a cím szerinti terméket kapjuk.

Kitermelés: 58%.

^1H NMR (90 MHz, CDCl_3) δ : 1,3 (m, 14H), 2,6 (m, 4H), 3,35 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 4,25 (s, 1H), 5,9 (d, 1H), 6,25 (dd, 1H), 7,2 (m, 5H).

SZABADALMI IGÉNYPONT

Eljárás az (I) általános képletű vegyületek – a képletben

5 R_1 jelentése 10–12 szénatomos alkil-, fenil- (6–10 szénatomos alkil)- vagy furil-(6–10 szénatomos alkil)-csoport, m értéke 0 vagy 2 és

10 R_{11} jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport – azzal jellemezve, hogy

15 a) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében m értéke 2, egy (III) általános képletű bróm-benzol – a képletben R_1 jelentése a tárgyi körben megadott – Grignard-származékát akroleinnel reagáltatjuk, majd a kapott enolszármazékot trialkil-orto-acetáttal reagáltatjuk, majd az így kapott vegyületet epoxidáljuk, vagy

20 b) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében m értéke 0, egy (IV) általános képletű aldehidet – a képletben R_1 jelentése a tárgyi körben megadott – rövid szénláncú alkil-halogén-acetáttal és erős bázissal reagáltatjuk.

25

