



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 491/06

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

**PATENTSCHRIFT** A5

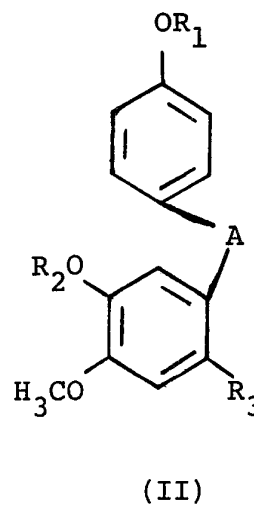
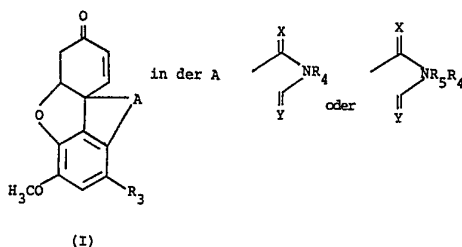
11

**642 660**

<p>21 Gesuchsnummer: 9782/79</p> <p>22 Anmeldungsdatum: 31.10.1979</p> <p>30 Priorität(en): 21.11.1978 BG 41458</p> <p>24 Patent erteilt: 30.04.1984</p> <p>45 Patentschrift veröffentlicht: 30.04.1984</p>	<p>73 Inhaber: Edinen Zentar po Chimia, Sofia (BG)</p> <p>72 Erfinder: Radoslav Vlachov, Sofia (BG) Dikran Krikorjan, Sofia (BG) Maria Sagorova, Sofia (BG) Maja Chinova, Sofia (BG) Parushev Stojan, Sofia (BG)</p> <p>74 Vertreter: E. Blum &amp; Co., Zürich</p>
---	---

**54 Verfahren zur Herstellung von Enonen des Narwedin-Typs und deren Derivaten.**

57 Es werden Enone des Narwedin-Typs der Formel

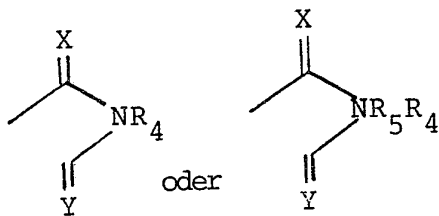
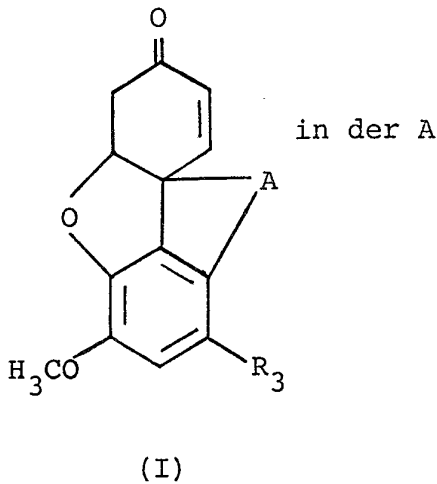


hergestellt, worin die Substituenten in Anspruch 1 beschrieben sind. Diese Verbindungen werden durch elektrochemische Oxydation aus den entsprechenden Estern der Formel II erhalten.

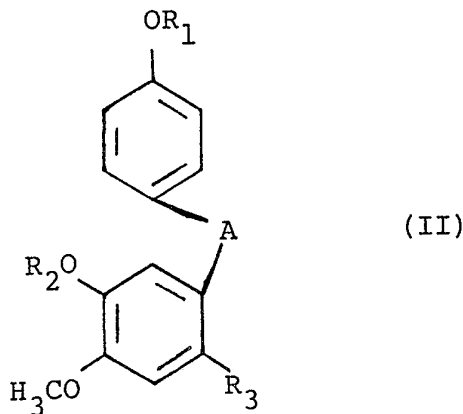
Die genannten Verbindungen können als Ausgangsprodukte zur Herstellung von Amaryllidaceae-Alkaloiden verwendet werden.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Enonen des Narwedintyps und deren Derivaten der Formel



bedeutet, R<sub>3</sub> Halogen, R<sub>4</sub> eine niedere Alkylgruppe, R<sub>5</sub> eine anorganische oder organische Säure, X=O und Y=H<sub>2</sub> oder X=H<sub>2</sub> und Y=O oder X=H<sub>2</sub> und Y=H<sub>2</sub> bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man Diphenolderivate mit der Formel



worin R<sub>1</sub> eine niedere Alkylgruppe, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> oder -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub> bedeutet, R<sub>2</sub> eine niedere Alkylgruppe, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> oder -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub> ist und R<sub>3</sub> die oben angeführten Bedeutung aufweist, einer elektrochemischen Oxydation unterwirft.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Anodenspannung 1,1,-1,7 V beträgt.

3. Verfahren nach Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man in Gegenwart eines Lösungsmittels und eines Leitsalzes oxydiert.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittel Acetonitril ist.

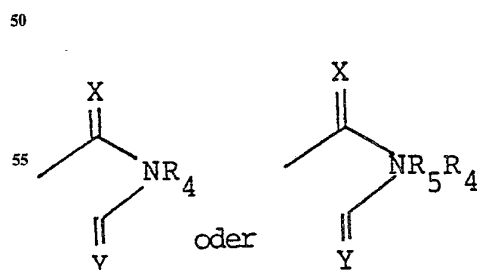
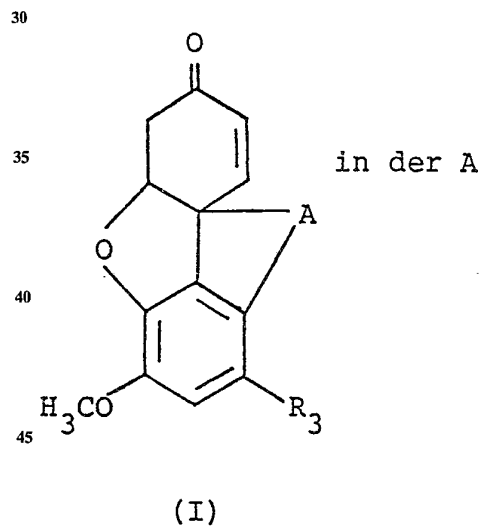
5. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Leitsalz KClO<sub>4</sub>, LiClO<sub>4</sub>, (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> oder (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> ist.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen herstellt, in welchen R<sub>5</sub> HClO<sub>4</sub> bedeutet.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Enonen des Narwedintyps, die als Ausgangsprodukte zur Herstellung von Amaryllidaceae-Alkaloiden verwendet werden können.

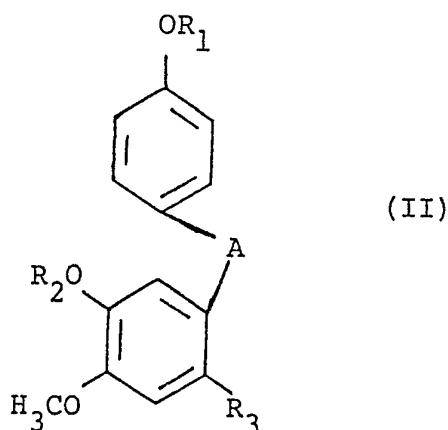
Die Herstellung von Enonen des Narwedintyps auf chemischem Weg mittels einer Phenolydation entsprechender Diphenolderivate ist von der Literatur bekannt, doch bei dieser Oxydationsweise werden ausser dem Endprodukt auch viele Nebenprodukte erhalten, deren Abtrennung schwierig ist und die auch nicht weiter verwendbar sind. Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Enonen des Narwedintyps bereitzustellen, wobei die erhaltenen Verbindungen einen höheren Reinheitsgrad aufweisen und in grösserer Ausbeute erhalten werden. Die erhaltenen Verbindungen können in Amaryllidaceae-Alkaloide überführt werden.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen weisen die folgende Formel auf



bedeutet, R<sub>3</sub> Halogen ist, R<sub>4</sub> eine niedere Alkylgruppe bedeutet, R<sub>5</sub> eine anorganische oder organische Säure darstellt und X=O und Y=H<sub>2</sub> oder X=H<sub>2</sub> und Y=O oder X=H<sub>2</sub> und Y=H<sub>2</sub> sind.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel



worin  $R_1$  eine niedere Alkylgruppe,  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  oder  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$  ist,  $R_2$  eine niedere Alkylgruppe,  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  oder  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$  bedeutet und  $R_3$  weiter oben definiert ist, eine elektrochemische Oxydation unterwirft.

Die elektrochemische Oxydation der Diphenol-Derivate wird gewöhnlich in einer Elektrolysezelle durchgeführt, deren Anodenraum vom Kathodenraum getrennt ist. Man arbeitet vorzugsweise in einem Medium eines organischen Lösemittels, z.B. Acetonitril und andere und in Gegenwart

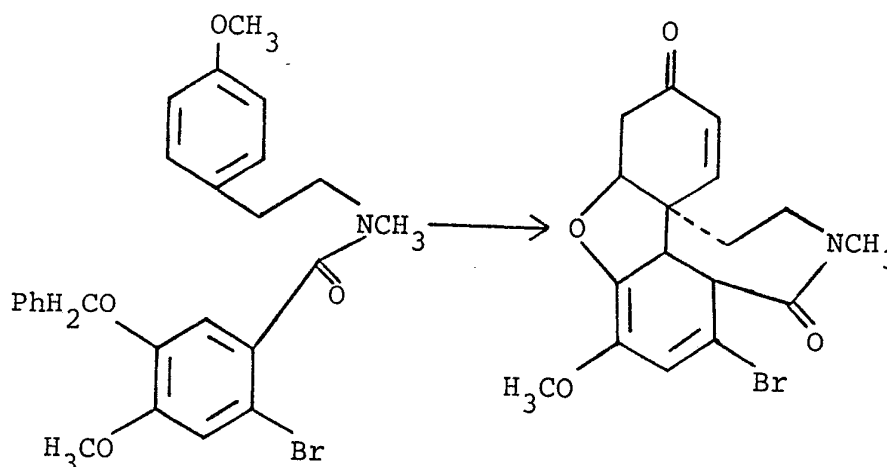
eines Leitelektrolyten (Leitsalz), wie z.B.  $\text{LiClO}_4$ ,  $\text{KClO}_4$ ,  $\text{NaClO}_4$ ,  $(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{NBF}_4$  oder  $(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{NBF}_4$ . Insbesondere beträgt das Arbeitspotential der Anode 1,1–1,7 V. Auf diese Weise können die Enone des Narwedins-Typs und deren Derivate bevorzugt hergestellt werden. Die Arbeitselektrode kann eine Platinelektrode, Graphitelektrode usw. sein, in welcher das Arbeitspotential gewöhnlich mit einer Vergleichselektrode bestimmt wird. Das Medium kann sauer, neutral oder alkalisch sein, wobei unterschiedliche Zusatzstoffe, wie  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{HBF}_4$  oder  $\text{CH}_3\text{COOH}$  bevorzugt eingesetzt werden.

Die Vorteile des erfindungsgemässen Verfahrens beruhen darauf, dass das Endprodukt mit grosser Reinheit erhalten wird. Das nicht umgesetzte Ausgangsprodukt kann aus der Reaktionsmischung sehr leicht abgetrennt werden, wonach man es wieder verwenden kann.

Die erfindungsgemässe Oxydation weist eine Ausbeute von 40% auf, bezogen auf das hergestellte Produkt. Das restliche, nicht umgesetzte Ausgangsprodukt kann erneut in den Reaktionsprozess eingeführt werden, und auf solche Weise kann eine quantitative Umsetzung des Ausgangsproduktes in das Endprodukt erzielt werden. Durch die elektrochemische Oxydation ist die Ausbeute des Endproduktes auf diese Weise höher als in den bisher bekannten Verfahren für eine entsprechende chemische Oxydation.

Anhand der nachstehend angeführten Beispiele wird die Erfindung näher erläutert.

#### Beispiele 1 und 2



In den Anodenraum werden 0,001 Mol Ausgangs-N-Methyl-(4'-methoxyphenethyl)-2-brom-4-methoxy-S-benzyloxybenzamid in 1:100 Lösemittel (Acetonitril) gegeben, das 2,4% Leitsalz  $(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{NBF}_4$  und 2%  $\text{NBF}_4$  Säure ( $\text{KClO}_4 + \text{K}_2\text{CO}_3$ ) enthält.

Der Kathodenraum und die elektrochemische Brücke der Vergleichselektrode enthalten das Anodenlösemittel mit dem gleichen Prozent Leitsalz. Als Elektrode wird Platin benutzt, hingegen ist die Vergleichselektrode  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  in Acetonitril. Die Arbeitsspannung der Anode beträgt 1,3 V. Das Verfahren verläuft bei einer Temperatur von weniger als  $0^\circ\text{C}$  3–5 Stunden lang, bis die äquivalente Strommenge durchläuft.

Nachdem die Reaktion beendet ist, wird die Lösung vom

Anodenraum mittels Verdampfung fast getrocknet, der erhaltene Rest in Chloroform gelöst und danach mit einer Hydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknung der Lösung wird das Lösemittel verdampft. Der Rest wird entweder chromatographisch oder durch Umkristallisierung gereinigt.

Die Ausbeute an 8-Brom-9-oxogallantaminol beträgt bis zu 40%.

Bei Oxydation von N-Methyl-(4'-benzyloxyphenethyl)-2-brom-4,5-dimethoxybenzamid wird in analoger Weise 8-Brom-9-oxogallantaminol mit ähnlicher Ausbeute erhalten.

