

(19) H U

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)
199457 B



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(22) Bejelentés napja: 1984.08.01. (21) 4449/88

(33) Bejelentés elsőbbsége:
8320943 83.08.03. GB

(51) Int.Cl.₅
C 07 D 405/10

(41) (42) Közzététel napja: 1985.12.30.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.02.28.



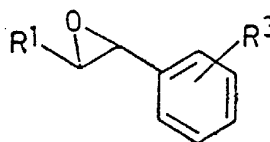
(72) Feltalálók:
BAKER Stephen Richard, Hampshire,
JAMIESON William Boffey, Surrey,
TODD Alec, Berkshire (GB)

(73) Szabadalmaz:
Lilly Industries Ltd., London (GB)

(54) ELJÁRÁS OXIRÁNSZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (II) általános képletű vegyületek — ahol R^1 jelentése 11—15 szénatomos 1,3-alkadienil-csoport, R^3 jelentése háromszorosan fenilcsoporttal helyettesített 1—4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált tetrazolilcsoport — előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet — ahol R^3 jelentése a fenti — bázis, például butil-lítium jelenlétében $R^{13}CH_2P^+Ph_3Br^-$ általános képletű foszfóniumsóval reagáltatunk Wittig-féle reakcióban — ahol R^{13} jelentése 7—11 alkilcsoport.



(II)

HU 199457 B

A leírás terjedelme: 4 oldal, 8 képlet

A találmány tárgya eljárás új (II) általános képletű gyógyászati aktív szulfid-, szulfoxid- és szulfon típusú vegyületek intermediereinek előállítására.

A találmány szerinti eljárással (I) általános képletű vegyületek intermediereit állítjuk elő, amely képletben

n jelentése 0, 1 vagy 2,

R¹ jelentése adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 9–20 szénatomos alkenilcsoport,

R² jelentése adott esetben szubsztituált karboxil- vagy karboxi-1–4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, vagy adott esetben 1-2-szer szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport, ahol a szubsztituens adott esetben védett hidroxilcsoport, adott esetben 1–4 szénatomos alkilcsoporttal védett karboxilcsoport, továbbá nitrilcsoport, vagy tetrazolilcsoport, -COR⁶ általános képletű csoport lehet,

— ahol R⁶ jelentése 1–4 szénatomos alkoxycsoport vagy aminosavmaradék, előnyösen glicilcsoport, vagy -NR⁷ általános képletű csoport,

— ahol mindkét R⁷ jelentése lehet hidrogénatom, valamint az alkilcsoport szubsztituense lehet még

— NHR⁸ általános képletű csoport,

— ahol R⁸ jelentése lehet hidrogénatom vagy védőcsoport, vagy adott esetben védett aminosavmaradék,

azaz SR² együtt előnyösen ciszteinil, ciszteinil-glicinil, vagy glutationilcsoportot képezhet,

R³ jelenthet hidrogénatomot, karboxilcsoportot, 2–3 szénatomos alkoxikarbonil-, adott esetben védett tetrazolilcsoportot, nitrilcsoportot és -CONH₂-csoportot.

A találmány tárgya eljárás (II) általános képletű vegyületek, amelyekben R¹ jelentése adott esetben szubsztituált 1–15 szénatomos csoport, 1–3-alkadienil- és R³ jelentése háromszorosan fenilcsoporttal helyettesített 1–4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált tetrazolilcsoport előállítására. Előállíthatók a R¹³CH₂P⁺Br⁻R¹³ általános képletű foszfoniúmsó Wittig-reakciójával, ahol R¹³ jelentése 7–11 szénatomos alkilcsoport.

A reakciót bázis, pl. butillítium jelenlétében végezzük (IV) általános képletű aldehiddel. (1. reakcióvázlat).

A reakciót rendszerint inert szerves oldószerben, pl. tetrahidrofuranban hajtjuk végre —80–0°C-ig terjedő hőmérsékleten.

A (IV) általános képletű vegyületeket (III) általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő formil-metilén-trifenil-foszforánnal történő reagáltatással.

A (III) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (V) általános képletű epoxialkoholt oxidálószerrel, pl. króm-trioxiddal oxidálunk piridinben. Az (V) általános képletű vegyületeket sztereospecifi-

kus formában állíthatjuk elő és mivel a szférikus konfigurációt megőrzi, az oxidáció során (III) általános képletű aldehidet, majd a (IV) általános képletű vegyületet kapjuk és így a sztereospecifikus (I) általános képletű vegyület előállításához alkalmazhatjuk ezt a módszert.

Az (V) általános képletű vegyületeket (VI) általános képletű alkil-alkoholból állíthatjuk elő és epoxidálószerként pl. titánizopropoxid-t-butil-peroxidot használhatunk L vagy D trietiltartarát jelenlétében és így a fenti E olefinnel az S,S vagy R,R epoxidot kapjuk. Ha a kiindulási anyagként a Z-olefint használjuk, akkor a megfelelő S, R és R,S sztereoizomer keletkezik. A (VI) általános képletű vegyületeket a megfelelő benzaldehidből állíthatjuk elő, egy szintézissel, amely magában foglalja a malonsavval történő reakciót. Ebből kapjuk a fahéj-sav-származékot, majd egy oxalilkloridos kezeléssel a savkloridot és ezt követi egy reakció pl. lítium-tri-t-butoxi-alumíniumhidriddel.

25 1. példa

a) 3-/3-(2-trifenil-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil-/2-propenol ((VI) általános képletű vegyület)

2,02 g 3-/3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil-/2-propenol 50 ml vízmentes diklórmetánnal készített oldathoz 1,5 ml trietilamint, majd 2,8 g száraz trifenilklórmetánt adagolunk vízmentes diklórmetánban. Az oldatot szobahőmérsékleten 90 percig keverjük, majd 50 ml vízzel és 50 ml 5%-os nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. Halványbarna viszkózus olajat kapunk, amely állás hatására krémszerű szilárd anyagként kristályosodik.

b) (2S,3S)-3-/3-(2-trifenil-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil-/2,3-oxidopropanol ((V) általános képletű vegyület)

1,85 g L-(+)-dimetil-tartarátot adunk 10 ml vízmentes diklórmetánban cseppenként 3,1 ml titán (IV)-izopropoxid 30 ml vízmentes diklórmetánnal készített kevert oldathoz —25°C-on nitrogén áramban. Az oldatot 10 percig keverjük és hozzáadunk 4,5 g 3-/3-(2-trifenil-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil-/2-propenol 20 ml vízmentes diklórmetánnal készített oldatát, majd 6,7 ml 3,7 mólos t-butil-hidrogénperoxid toluolos oldatát, mindkét adagolás —20—25°C-on történik. A halvány narancs színű oldatot állni hagyjuk jégszekrényben 3 óra hosszat. A kevert oldathoz 50 ml 10%-os vizes borkősavat adunk, az elegyet egy óra hosszat keverjük, leszűrjük és elválasztjuk. A diklórmetános réteget magnéziumszulfát felett szárítjuk, leszűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. Így módon sárga olajat kapunk. Ezt az olajat széntetrakloridban feloldjuk, vízzel mossuk, magnéziumszulfát felett szárítjuk, leszűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. Halvány-

sárga olajat kapunk. Az olajat szilikagél oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként dime-tiléter és hexán 2:1 arányú elegyét használjuk. A kívánt frakciókat csökkentett nyomáson bepároljuk és így szintelen kristályos terméket kapunk.

c) (4S,5S)-5-/3-(2-trifenil-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil/-4,5-oxido-2-pental (IV) általános képletű vegyület)

5,0 g szilárd krómtrioxidot adunk 7,9 ml piridin 200 ml vízmentes diklórmetánnal készített kevert oldatához 5°C-on. Az elegyet 45 percig keverjük, majd 13°C-ra melegítjük és hagyjuk, hogy feloldódjon az egész krómtrioxid, majd 4,61 g b) lépés szerinti epoxialkohol, 50 ml vízmentes diklórmetánnal készített oldatát adjuk gyorsan hozzá. A sötét elegyet 90 percig keverjük, felmelegítjük szobahőmérsékletre, majd Florisil szűrőanyagon keresztül leszűrjük, így eltávolítjuk a krómsókat és a szűrletet bepároljuk csökkentett nyomáson. Ily módon halványsárga olajat kapunk.

1,8 g olajat 75 ml benzollal készített oldatához nitrogénben egyszerre hozzáadunk 1,38 g formil-metilén-trifenil-foszfóránt, a szuszpenziót szobahőmérsékleten nitrogén áramban 8 óra hosszat keverjük, az el nem reagált ilidet leszűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson barna olajjá pároljuk be. A barna olajat forró éterrel extraháljuk, lehűtjük, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. Sárga olajat kapunk, amely állás hatására kristályosodik és sárga színű szilárd anyag keletkezik.

d) (1S,2S)-5-{3-/2-(1,2-oxido)-pentadeca-3(E),5(Z)-dienil/-fenil}-2-trifenil-metil-2H-tetrazol

8,91 ml 1,5 mólos n-butillítium hexánnal készített elegyét hozzácsepegtetjük 6,07 g

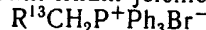
n-decil-trifenil-foszfónium-bromid 130 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített oldatához, (az n-decil-trifenil-foszfónium-bromidot csökkentett nyomáson 16 óra hosszat 80°C-on szárítottuk), az adagolás -70°C-on nitrogén áramban történik. A tiszta mélyen narancsszínű oldatot 10 percig -70°C-on keverjük, majd 6,4 g 5-/3-(2-trifenil-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil/-4,5-oxido-2-pental 75 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített oldatát csepegtetjük hozzá. A halványsárga oldatot -70°C-on egy óra hosszat keverjük, hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és csökkentett nyomáson barna olajjá pároljuk be. Az oldatot négyszer 200 ml éter és hexán 1:2 arányú elegyével extraháljuk és a halvány zavaros extraktumot csökkentett nyomáson bepároljuk és így a cím szerinti vegyületet sárga olaj formájában kapjuk.

Termelés: 57%

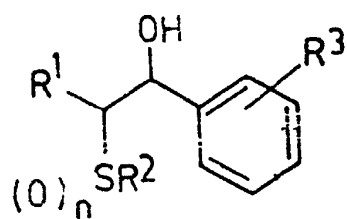
NMR: CDCl_3 0,88δ, 3H, t 1,26δ, 14H, m 2,18δ, 2H, q 3,44δ, H, dd 3,84δ, H, d 5,50δ, 2H, m 6,04δ, H, t 6,76δ, H, dd 7,18δ, 6H, m 7,30δ, 11H, m 7,38δ, H, t 8,08δ, H, d

SZABADALMI IGÉNYPONT

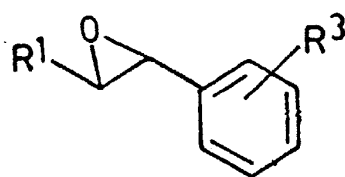
30 Eljárás (II) általános képletű oxirán származékok — ahol R^1 jelentése 1—15 szénatomos 1,3-alkadienil-csoport, R^3 jelentése háromszorosan fenilcsoporttal helyettesített 1—4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált tetrazolilcsoport — előállítására, *azzal jelezve*, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet — ahol R^3 jelentése a fenti — bázis, például butil-lítium jelenlétében



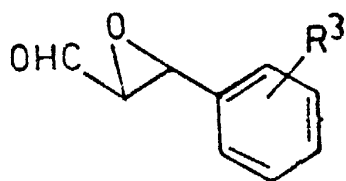
40 általános képletű foszfóniumsóval reagáltunk Wittig-féle reakcióban — ahol R^{13} jelentése 7—11 szénatomos alkilcsoport.



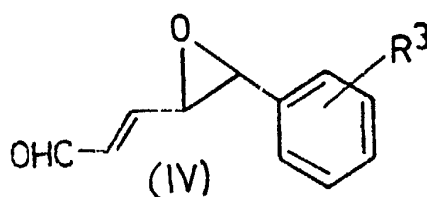
(I)



(II)



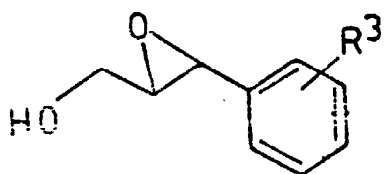
(III)



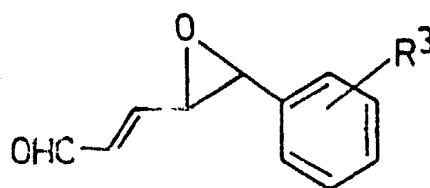
(IV)

(IV)

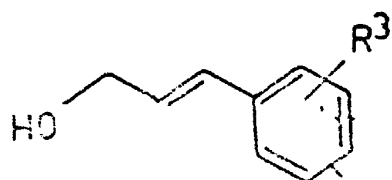
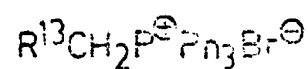
1. reakcióvázlat



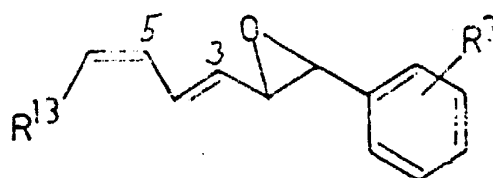
(V)



(IV)



(VI)



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 1071. Nyomdaipari vállalat, Ungvár