(19) HU

MAGYAR NÉPKÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

B

(11) 191 535

A bejelentés napja: (22) 83. 06. 29. (21) 2343/83

Nemzetközi osztályjelzet: (51) $NSZO_4$

C 07 D 453/06;
A 61 K 31/435

A közzététel napja: (41) (42) 85. 02. 28.

Megjelent: (45) 88. 04. 20.

Országos Találmányi Hivatal
Szabadalmi Tár.
TULAJDONA

Feltaláló(k): (72)
Ezer Elemér 20 %, dr. Keve Tibor 15 %, okl. vegyészek, dr. Szporny László 15 %, dr. Fekete György 5 %, orvosok, dr. Hajós György gyógyszerész, 15 %, dr. Szántay Csaba 15 %, Ács Tibor 5 %, dr. Megyeri Gábor 5 %, dr. Bölcskei Hedvig 5 %, okl. vegyészmérnökök, Budapest

Szabadalmas: (73)
Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest

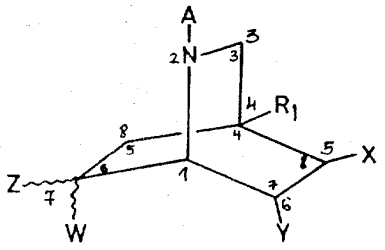
(54) **ELJÁRÁS 2-AZABICIKLO[2.2.2]OKTÁN-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

(57) KIVONAT

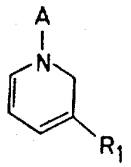
A találmány tárgya ejárás az I általános képletű új 2-azabiciklo[2.2.2]oktán-származékok – ahol

A jelentése hidrogénatom, (1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoport, 1–6 szénatomos alkil-, indolil-(1–4 szénatomos)-alkil- vagy indolil-(1–4 szénatomos)-alkil-karbonil-csoport,
R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,
Z jelentése hidrogén- vagy halogénatom,
X jelentése hidrogén- vagy halogénatom,
Y jelentése hidrogénatom vagy
X és Y jelentése együtt C–C kötés,
W jelentése (1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-, nitril-, karboxamido- vagy halogén-formil-csoport, vagy
X halogénatom esetén W és Y jelentése együtt –C(=O)–O– csoport lehet –

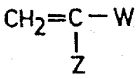
és savaddíciós sóik előállítására oly módon, hogy valamely II általános képletű 1,2-dihidropiridint – amely képletben A jelentése (1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoport, R_1 jelentése pedig a fenti – egy III általános képletű akrilsavszármazékkal – ahol W és Z jelentése a fenti – cikloaddíciós



(I)



(II)



(III)

reakcióba visszük és a kapott vegyületet kívánt esetben különféle származékokká alakítjuk. Az I általános képletű 2-azabiciklo[2.2.2]oktán-származékok

új vegyületek, amelyek értékes gyógyhatással, így részint görcsoldó és értágító, részint gyomorszekréciógátló hatással rendelkeznek, továbbá lehetséges intermedierek 2-azabiciklo[2.2.2]oktán vázat tartalmazó vegyületek, például iboga-alkaloidok szintézisénél.

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű új 2-azabiciklo[2.2.2]oktán -származékok – amely képletben

A jelentése hidrogénatom, (1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoport, 1–6 szénatomos alkil-, indolil-(1–4 szénatomos)-alkil- vagy indolil-(1–4 szénatomos)-alkil-karbonil-csoport;
R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,
Z jelentése hidrogén- vagy halogénatom,
X jelentése hidrogén- vagy halogénatom,
Y jelentése hidrogénatom vagy
X és Y jelentése együtt C–C kötés,
W jelentése (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, nitril-, karboxamido- vagy halogén-formil-csoport, vagy
X halogénatom esetén W és Y jelentése együtt –C(=O)–O– csoport lehet –

és – ha A jelentése az alkoxikarbonil-, a fenil-alkoxi-karbonil-csoporttól eltérő – savaddíciós sóik előállítására oly módon, hogy egy II általános képletű 1,2-dihidropiridint – amely képletben A jelentése (1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoport, R_1 jelentése pedig a fenti – egy III általános képletű akrilsav-származékkal – amely képletben W és Z jelentése a fenti – reagáltatunk, amely reakcióban a II általános képletű 1,2-dihidropiridin N-atomján lévő A csoport védőcsoport, amely stabilizálja a dihidropiridin szerkezetet, s ezáltal ezek a vegyületek ellenálóbbak a levegő oxigénjével szemben, s ezért könnyebben kezelhetők.

I. Kívánt esetben a kapott olyan I általános képletű új 2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én-származékot – amely képletben A jelentése (1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoport, R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, Z jelentése hidrogén- vagy halogénatom, W jelentése halogén-formil-csoport, X és Y jelentése együtt C–C kötés – elkülönítés nélkül savvá való hidrolizálás után valamilyen halogénezőszerrel reagáltatva a megfelelő olyan I általános képletű halogénlaktonná alakítjuk, ahol W és Y jelentése együtt –C(=O)–O– csoport, vagy kívánt esetben

II. a kapott olyan I általános képletű új 2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én-származékot – amely képletben A jelentése (1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoport, R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, Z jelentése halogénatom, W jelentése 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-, nitril- vagy karboxamidocsoport, X és Y jelentése pedig együtt C–C kötés – redukáljuk, vagy kívánt esetben

III. a kapott olyan I általános képletű új 2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én-származékot – amely képletben A jelentése (1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoport, R_1 jelentése hidrogénatom vagy (1–4 szénatomos)-alkil-csoport, Z jelentése hidrogén- vagy halogénatom, W jelentése halogén-formilcsoport, X és Y jelentése együtt C–C kötés, elkülönítés nélkül valamilyen 1–4 szénatomos alifás alkohollal reagáltatva a megfelelő észterszármazékká alakítjuk, vagy kívánt esetben

IV. a kapott olyan I általános képletű új 2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én-származékot – amely képletben A jelentése (1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoport, R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, Z jelentése hidrogén- vagy halogénatom, W jelentése nitrilcsoport, X és Y jelentése együtt C–C kötés – savamiddá hidrolizáljuk, vagy kívánt esetben

V. a kapott I általános képletű új 2-azabiciklo-[2.2.2]okt-5-én-származékot – amely képletben A jelentése (1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoport, R_1, Z és W jelentése a fentiekben az I általános képletnél megadott, X és Y jelentése pedig együtt C–C kötés – savval kezeljük, és a kapott I általános képletű 2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én-származékot – amely képletben A jelentése hidrogénatom, R_1, Z és Y jelentése együtt C–C kötés – kívánt esetben gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóvá alakítjuk, vagy kívánt esetben

VI. az I általános képletű új 2-azabiciklo[2.2.2]-okt-5-én-származék – ahol A jelentése (1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoport, R_1, Z és W jelentése a fentiekben az I általános képletnél megadott, X és Y jelentése pedig együtt C–C kötés – A védőcsoportját hidrogénfeleslegben végzett katalitikus hidrogénezéssel lehasítjuk, miközben a kettős kötés telítődése mellett a Z = halogénatom esetében a halogénatomnak hidrogénatomra való cseréje is végbemegy, és kívánt esetben

az így kapott I általános képletű 2-azabiciklo-[2.2.2]oktán-származékot – ahol A, X, Y és Z jelentése hidrogénatom, R_1 és W jelentése a fentiekben az I általános képletnél megadott, gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóvá alakítjuk, vagy kívánt esetben

VII. a kapott olyan I általános képletű új 2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én-származékot – ahol A jelentése hidrogénatom, R_1, Z és W jelentése a fentiekben az I általános képletnél megadott, X és Y jelentése pedig együtt C–C kötés – vagy gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóját számított mennyiségű hidrogénnel végzett katalitikus hidrogénezéssel telítjük, miközben a Z = halogénatom esetében a halogénatom változatlan marad, és kívánt esetben

az így kapott I általános képletű 2-azabiciklo-[2.2.2]oktán-származékot – ahol A, X és Y jelentése hidrogénatom, Z jelentése halogénatom, R_1 és W jelentése a fentiekben az I általános képletnél megadott – gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóvá alakítjuk, vagy kívánt esetben

a kapott I általános képletű 2-azabiciklo[2.2.2]-oktán-származékot – amely képletben A jelentése hidrogénatom, R_1, Z és W jelentése a fentiekben az I általános képletnél megadott, X és Y jelentése hidrogénatom vagy együtt C–C kötés – vagy savaddíciós sóját alkilezzük, aralkilezzük vagy acilezzük.

A találmány szerinti eljárással előállított I általános képletű 2-azabiciklo[2.2.2]oktán-származékok új vegyületek, amelyek értékes gyógyhatással, nevezetesen főként görcsoldó, értágító, immunszupresszív és/vagy gyomorszekréció-gátló hatással rendelkeznek, továbbá lehetséges intermedierek 2-azabiciklo[2.2.2]oktán vázat tartalmazó vegyületek, például iboga alkaloidok szintézisénél.

A 2-azabiciklo[2.2.2]oktán váz – X = halogénatom esetében az (I) általános képlet rajzánál a gyűrűn kívül feltüntetett, X = hidrogénatom esetében pedig a gyűrűn belül feltüntetett számozás érvényes – az úgynevezett izokinuklidin váz kialakítására többféle eljárást dolgoztak ki. Az izokinuklidin váz első előállítói Ferber és Brückner voltak [Chem. Ber. *76 B,* 1019-27 (1943)].

A Ferber és Brückner, valamint társaik által alkalmazott szintézisek hátránya, hogy a gyűrűzárás igen magas hőmérsékleten történik. További hátrány, hogy izokinuklidon keletkezik, ahol a savamid oxigénjének szelektív eltávolítását is meg kell oldani.

Furstoss és munkatársai [Tetrahedron Letters *1970* 1263-b; ugyanott 1972 993-6; Bull. Soc. Chim. France *1974* 2485-94; Can. J. Chem. *1976* 3569-79; C. R. Acad. Sci. Ser. C. *1971* 273 (6) 478-80] N-klór-N-metil-aminometil-ciklohexén-származékokból zártak gyűrűt. Hátránya az eljárásnak, hogy a kívánt izokinuklidin mellett más azabiciklo-származékok is keletkeznek.

Ismeretes továbbá, hogy más vázrendszerrel rendelkező gyűrűs vegyületekből, például aziridinekből (J. Am. Chem. Soc. *1967* 5046-8; ugyanott *1968* 1650-1; 1 572 766 számú francia szabadalmi leírás); 1-azido-norbornánból (J. Org. Chem. *1971* 2864-9); 1-N,N-diklór-amino-apokamfámból (J. Am. Chem. Soc. *1972* 7599-600; ugyanott *1973* 3646-51) átrendeződéssel izokinuklidin-származékokat lehet előállítani.

Közös hátrányuk ezeknek a gyűrűátrendeződési reakcióknak, hogy többféle termékhez vezetnek.

Az izokinuklidin vázat leggyakrabban Diels–Adler-reakcióval állítják elő. Amennyiben a dienofil-tartalmazza a nitrogént, azt legtöbbször ciklohexadiénnel reagáltatják. Az ilyen típusú reakcióknál Cava és munkatársai végeztek úttörő munkát, metilén-diuretánt bórtrifluorid jelenlétében ciklohexadiénnel reagáltattak, így 2-karbetoxi-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-énhez jutottak. (Chem. Ind. *1964* 1422-3; J. Org. Chem. 1965 3772-5.) További változatai ennek az eljárásnak, amikor dienofilként különböző R'R"C = NR'" típusú vegyületeket alkalmaztak. (Acta Chem. Scand. *1968.;* TH Letters *1976* 3309-11.)

Krow az R'CH=NR típusú dienofilek cikloaddíciós reakcióit vizsgálta. (J. Chem. Soc. *1973* 5273-80; Tetrahedron *1974* 2977-81; J. Org. Chem. *1977* 2486-91; Tetrahedron Letters *1978* 1971-4.)

Az izokinuklidin váz kialakításakor, amennyiben a dién tartalmazza a nitrogént, legtöbbször szubsztituált-1,2-dihidro-piridint reagáltatnak különböző dienofilekkel:

- maleinsavszármazékokkal,
- maleinsavval (Izv. Akad. BNauk. SSSR Ser. Khim. *1964* 1322-4),
- maleinsavanhidriddel (Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim. *1964* 1322-4; J. Am. Chem. Soc. *1961* 449-53; J. Org. Chem. *1962* 320-1),
- maleinimiddel (J. Org. Chem. *1962* 1439-41),
- fumársavszármazékokkal,
- metil-fumaráttal (Tetrahedron Letters *1977* 4129-32),
- akrilsavszármazékokkal,
- metilakriláttal (J. Med. Chem. *1972* 374-8),
- etilakriláttal (J. Med. Chem. *1977* 682-6; 4.100.164. sz. amerikai szabadalom; 1.052.785. sz. kanadai szabadalom),
- akrilnitrillel (Helv. Chim. Acta *1962* 1344-51; Tetrahedron Letters *1966* 6385-91; ibid. 3383-6; Chem. Comm. *1969* 99-9; 3.816.439. sz. amerikai szabadalom; 7.519.770. sz. japán szab.),
- metil-vinil-ketonnal (J. Am. Chem. Soc. *1965* 2073-5; ibid. *1966* 3090-109; Tetrahedron Letters *1977* 4299-300),
- akrileinnel (Tetrahedron Letters *1979* 2485-8).

Japán kutatók: Hongó és mtsai. új szintetikus utat dolgoztak ki izokinuklidon vázas vegyületek előállítására, 2-piridont reagáltattak különböző dienofilekkel; Tetrahedron Letters *1969* 2465-8; Chem. Pharm. Bull. *1970* 925-31; ibid. *1972* 226-31; 7.413.799. számú japán szabadalom; Heterocycles *1977* 1765-6; Symp. Heterocycl. *1977* 267-8), (Chem. Pharm. Bull. *1979* 670-5).

Az izokinuklidin vázat eredményező cikloaddíciós reakciókat összefoglalva, a nitrogéntartalmú dienofilek általában nehezen hozzáférhető, körülményesen előállítható vegyületek.

A 2-piridonból, ill. származékaiból, mint nitrogéntartalmú diénből kiinduló eljárások sem kedvezőbbek, mert ekkor a megfelelő izokinuklidon keletkezik, ahol a felesleges oxigén funkció szelektív eltávolítása további gondot okoz.

Ennél előnyösebb a Diels–Adler-reakciókat dihidropiridin-származékokból végrehajtani, mert a kiinduló piridinszármazékok egyszerűen előállíthatók.

Azt találtuk, hogy jó kitermeléssel, könnyen hozzáférhető alapanyagokból egyszerűen állíthatunk elő 2-azabiciklo[2.2.2]oktán vázas vegyületeket, ha valamilyen N-alkoxi-karbonil- vagy N-aralkoxi-karbonil-1,2-dihidro-piridint valamilyen akrilsavszármazékkal vagy 2-halogén-akrilsavszármazékkal rea-

gáltatunk cikloaddíciós reakcióval. További származékokat nyerhetünk, ha az így előállított 2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én-származék 7-es helyén lévő szubsztituenst módosítva, észter-, halogénlakton-, nitril-, illetve savamidszármazékot alakítunk ki, illetve a 2-azabiciklo[2.2.2]oktén kettős kötését hidrogénezéssel telítjük.

Kívánt esetben a cikloaddíciós reakcióval előállított 2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én-származék nitrogénjét védő csoportot eltávolíthatjuk, és a kapott új 2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én-származékot valamilyen sója formájában izolálhatjuk. Kívánt esetben a védőcsoport eltávolításával egyidejűleg a 2-azabiciklo-[2.2.2]okt-5-én-származékok kettős kötését telíthetjük. Ezekből a nitrogénen védőcsoportot nem tartalmazó oktén- vagy oktánszármazékokból, vagy savaddíciós sóikból N-alkilezéssel, illetve N-acilezéssel pedig új N-alkil, N-aralkil, illetve N-acil 2-azabiciklo[2.2.2]oktán-származékokat állíthatunk elő.

A találmány értelmében úgy járunk el, hogy Fowler módszere (J. Org. Chem. *1972* 1321-3) szerint előállítjuk a kiindulási II általános képletű N-alkoxi-karbonil- vagy N-aralkoxi-karbonil-1,2--dihidropiridint. A találmány szerinti eljárásban előnyösen N-etoxikarbonil-, illetve N-benziloxi--karbonil-1,2-dihidropiridint alkalmazunk, amelyet valamilyen inert oldószerben, előnyösen acetonitrilben feloldunk. Az oldathoz hozzáadjuk a III általános képletű akrilsav-származékot, illetve 2-halogén--akrilsav-származékot, előnyösen 2-klór-akrilsav--kloridot, 2-klór-akrilnitrilt vagy akrilsav-metilésztert. Célszerűen eljárhatunk úgy is, hogy a II általános képletű dihidropiridin-származékot a III általános képletű dienofilnek a feleslegében oldjuk fel. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten, vagy a kevésbé reakcióképes dienofil esetében magasabb – 60–90 °C – hőmérsékleten keverjük. A cikloaddíció lejátszódását UV spektroszkópiával, vékonyréteg-kromatográfiával ellenőrizzük. Amennyiben a cikloaddíciós reakciót valamilyen III általános képletű akrilsav-kloriddal hajtjuk végre, akkor a savklorid-származéknak a megfelelő észterré való átalakítása céljából a cikloaddíciós reakcióelegyhez hozzáadjuk a megfelelő, célszerűen 1–4 szénatomos alkoholt, az elegyet néhány órát keverjük, majd a reakcióelegyet bepároljuk. A kapott bepárlási maradékból mindkét esetben többszöri extrakciós vagy kromatográfiás tisztítással izoláljuk az I általános képletű új 2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én-származékot.

Az I általános képletű halogén-lakton – ahol W és Y együttesen –C(=O)–O– csoportot jelent, X jelentése pedig halogénatom – előállításakor úgy járunk el, hogy a cikloaddíciós reakciót a III általános képletű savkloriddal hajtjuk végre, majd a cikloaddíciós reakcióelegyhez vizet adva, a megfelelő savat képezzük. Ezután a szerves oldatból vizes-lúgos extrakcióval, célszerűen telített kálium-hidrogén-karbonát-oldattal az I általános képletű vegyület karbonsavszármazékának megfelelő sóját kapjuk, és ehhez a vizes oldathoz adagoljuk a megfelelő halogént, célszerűen brómot vagy káliumjodidos jódoldatot. A kivált I általános képletű halogén-laktont valamilyen szokásosan használt szerves oldószerből, előnyösen etilalkoholból átkristályosítjuk.

Az I általános képletű vegyület savamidszármazékának előállításakor úgy járunk el, hogy a megfelelő I általános képletű nitrilszármazékból indulunk ki, amelyet valamilyen vízzel elegyedő szerves oldószerben, előnyösen dimetilszulfoxidban feloldunk, majd az oldathoz valamilyen erős bázisnak, célszerűen kálium-hidroxidnak vizes oldatát adjuk. Az oldatot néhány órát keverjük, a kivált I általános képletű savamidszármazékot kiszűrjük és kívánt esetben valamilyen szokásosan használt szerves oldószerből, előnyösen etilalkoholból átkristályosítjuk.

Amennyiben az I általános képletű vegyületnél a Z = halogén esetben a halogénatomot hidrogénre kívánjuk cserélni, úgy járunk el, hogy az I általános képletű vegyületet redukáljuk, célszerűen jégecetes oldatban cinkkel forraljuk.

Kívánt esetben a 2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én-származék nitrogénjét védő „A" alkoxi-karbonil- vagy aralkoxi-karbonil-csoportot eltávolítjuk.

Savas közegben, előnyösen jégecetes hidrogén--bromid-oldatban szobahőmérsékleten kezelve az (I) általános képletű N-alkoxi-karbonil- vagy N--aralkoxi-karbonil vegyületet, ekkor a Z, W, X, Y, R_1 szubsztituensek érintetlenül hagyásával jutunk a megfelelő I általános képletű, a nitrogén védőcsoportot nem tartalmazó vegyülethez, amelyet ismert módon savaddíciós sóvá alakíthatunk.

Amennyiben az (I) általános képletű vegyület esetében, ahol X és Y együttesen C–C kötést jelent, az a célunk, hogy nem csupán az „A" alkoxi-karbonil- vagy aralkoxi-karbonil védőcsoportot távolítsuk el, hanem az N-alkoxi-karbonil-, ill. N-aralkoxi-karbonil-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én kettős kötését is telítsük, ekkor katalitikus hidrogénezéssel, előnyösen csontszenes Pd vagy Raney nikkel katalizátort alkalmazva, hidrogénfelesleggel végezzük a reakciót, így olyan I általános képletű vegyülethez jutunk, ahol Z = halogén esetben a halogénnek hidrogénre történő cseréje is végbemegy az „A" védőcsoport eltávolításával, és a kettős kötés telítésével egyidejűleg. Kívánt esetben ezt a vegyületet is savaddíciós sóvá alakíthatjuk. Amennyiben olyan I általános képletű vegyületet kívánunk előállítani, amely nem tartalmaz a nitrogénen védőcsoportot, X és Y jelentése hidrogénatom, Z jelentése pedig halogénatom, akkor olyan I általános képletű okt-5-én-származékból indulunk ki, ahol a nitrogén nem tartalmaz védőcsoportot, X és Y együttesen C–C kötést jelent és Z jelntése halogénatom. Ekkor a katalitikus hidrogénezést számított mennyiségű hidrogénnel hajtjuk végre, célszerűen csontszenes palládium katalizátort alkalmazva. Ebben az esetben az I általános képletű 2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én kettős kötése hidrogéneződik, azonban a Z = halogénatom változatlan marad. Kívánt esetben a vegyület savaddíciós sóját képezhetjük.

A nitrogénen védőcsoportot nem tartalmazó I általános képletű 2-azabiciklo[2.2.2]oktán-származékok N-alkilezését úgy végezzük, hogy a savas,

előnyösen jégecetes hidrogénbromidos kezeléssel, vagy katalitikus hidrogénezéssel kapott I általános képletű, a nitrogénen védőcsoportot nem tartalmazó származékot, vagy savaddíciós sóját valamilyen poláros szerves oldószerben, célszerűen alkoholban vagy acetonitrilben feloldjuk, és valamilyen szerves bázissal, célszerűen trietilaminnal kezeljük. Ehhez az oldathoz adjuk az alkil- vagy aralkil-halogenidet és szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A reakció lefutását vékonyréteg-kromatográfiával ellenőrizzük, majd a reakcióelegyet bepároljuk, a kivált amin sóját kiszűrjük, majd az anyalúgot bepárolva kívánt esetben valamilyen szokásosan használt szerves oldószerből vagy oldószerelegyből történő átkristályosítással, kívánt esetben kromatográfiás tisztítás után izoláljuk az I általános képletű N-alkil- vagy N-aralkil-2-azabiciklo[2.2.2]oktán-származékot.

A nitrogénen védőcsoportot nem tartalmazó I általános képletű 2-azabiciklo[2.2.2]oktán-származékokat vagy savaddíciós sóikat megacilezhetjük a peptidszintéziseknél gyakran alkalmazott módszerrel, vagyis kívánt esetben a savaddíciós sóból a bázist felszabadítva valamilyen szerves savval, előnyösen a 3-indolil-ecetsavból pivalinsavkloriddal képzett vegyes anhidriddel végezhetjük az acilezést. Oly módon járunk el, hogy az alkalmazott savat, előnyösen az indolil-ecetsavat valamilyen dipoláris-aprotikus oldószerben, előnyösen dimetil-formamidban oldjuk, valamilyen szerves bázist, célszerűen trietil-amint adunk hozzá, majd az oldatot alacsonyabb hőmérsékletre, célszerűen –5 és –10 °C közé hűtjük, becsepegtetjük a pivalinsavkloridot és a fenti szuszpenzióhoz alacsony hőmérsékleten, előnyösen 0 és –5 °C között adagoljuk az acilezni kívánt 2-azabiciklo[2.2.2]oktán-származék savaddíciós sójának előnyösen dimetil-formamidban, trietil-aminnal készült oldatát. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük, a kivált trietil-amin-sót kiszűrjük, és az anyalúgot csökkentett nyomáson bepároljuk. A bepárlási maradékot valamilyen vízzel nem elegyedő oldószerben, előnyösen etilacetátban, vagy valamilyen klórozott szénhidrogénben feloldjuk, vízzel mossuk, vízmentes magnéziumszulfát felett szárítjuk, bepároljuk, a kivált kristályokat szűrjük, mossuk, szárítjuk, és kívánt esetben valamilyen oldószerből vagy valamilyen oldószerelegyből, célszerűen metanolból vagy n-hexán-etilacetát elegyből átkristályosítjuk.

Az acilezést elvégezhetjük még indolil-acetil-kloriddal diklórmetános közegben, trietilamin jelenlétében, szobahőmérsékleten, de acilezhetünk indolil-ecetsavanhidriddel is, acetonos közegben.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példák szemléltetik részletesebben, anélkül, hogy igényünket ezekre a példákra korlátoznánk.

1. példa

2-benziloxikarbonil-4-etil-7-klór-7-metoxikarbonil-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én

21,4 g (0,2 mól) 3-etil-piridint 250 ml abszolút metanolban oldunk. Az oldathoz argonatmoszférában –65 °C alatti hőmérsékleten intenzív keverés mellett lassan beadagolunk 7,5 g (0,2 mól) porított nátrium-tetrahidrido-borátot, majd ezt követően 28,8 ml = 34,1 g (0,2 mól) klór-hangyasav-benzilésztert. A reakció erősen exoterm. Az adagolás befejezése után még egy órát keverjük a reakcióelegyet, majd óvatosan, lassan szobahőmérsékletre melegítjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot 200 ml éterben oldjuk, 100 ml vízzel mossuk. A vizes fázist még kétszer 100 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres fázist 20 ml 1 %-os vizes sósavoldattal mossuk. Az extrakció után a vizes fázis pH-ja 5–6 közötti érték. Az éteres fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Az N-benziloxi-karbonil-1,2; -1,4; ill. -1,6-3-etil-dihidropiridin izomerkeveréket tartalmazó bepárlási maradékról metanolos oldatban UV spektrumot készítünk.

λ_{max} = 305 nm 1,2- és 1,6-3-etil-dihidro-piridin
λ_{max} = 260–270 nm reagálatlan 3-etil-piridin
λ_{max} = 230–240 nm 1,4-dihidro-piridin

A bepárlási maradék súlya: 36,7 g (0,153 mól).
IR: 1700 cm^{-1} = N–C=O; 1470 cm^{-1} fenil; 1100 cm^{-1} C–O–C; 700 cm^{-1}; fenil.
VRK: Kieselgél 60 F_{254}, eluens: benzol:aceton = = 10:1, előhívás 254 nm-es UV fényben vagy jodgőzben.
R_f = 0,84 (1,2 és 1,6 izomerek).

A bepárlási maradékot 150 ml abszolút acetonitrilben oldjuk, 24,4 g (0,194 mól) 2-klórakrilsav-kloridot és 0,1 g hidrokinont adunk hozzá. A cikloaddíció lejátszódását az UV spektrumban a λ_{max} = = 305 nm-es csúcs eltűnése jelzi. Ezután a reakcióelegyhez 150 ml abszolút metanolt adunk, és három órán át keverjük szobahőmérsékleten. A savas oldat pH-ját trietilamin hozzáadásával hűtés közben pH = 8–9 értékre állítjuk be, majd vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot 100 ml benzolban oldjuk és 50 ml vízzel mossuk. A benzolos fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradék súlya: 59,9 g. Az így kapott olajat Kieselgél 60 (0,063–0,2 mm-es) töltetű oszlopon benzol:aceton = 10:1 eluenssel kromatografáljuk.

Hozam: 19,3 g (35 % a 3-etil-piridinre vonatkoztatva).
IR: (film) 1700 cm^{-1} =N–C=O; 1470 cm^{-1} fenil; 1100 cm^{-1} C–O–C; 700 cm^{-1} fenil.
VRK: Kieselgél 60 F_{254}, eluens: benzol:aceton = = 10:1, előhívás 254 nm-es UV fényben, vagy jódgőzben, R_f = 0,85.

2. példa

2-benziloxikarbonil-4-etil-7-klór-7-nitril-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én

Az első példában megadott módon előállítunk 50 g (0,2 mól) 3-etil-(N-benziloxikarbonil)-1.2-di-

hidropiridint, amelyet az 1,4 és 1,6 izomerek szenynyeznek. Az így előállított dihidropiridint és 1 g hidrokinont 60 g (0,69 mól) 2-klór-akrilnitrilben oldunk. A fénytől védett reakcióelegyet 70 °C-os olajfürdőn 70 órát keverjük. A cikloaddíció teljes lejátszódását az UV spektrumban a λ_{max} = 305 nm csúcs eltűnése jelzi. A reakcióelegyet 50–60 °C-os vízfürdő-hőmérsékleten, vákuumban bepároljuk, majd az így kapott olajat 50 ml benzolban oldjuk, 50 ml vízzel mossuk, és még kétszer 50 ml benzollal mossuk a vizes fázist. A benzolos fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban pároljuk, míg olajos maradékot kapunk. Harmincszoros mennyiségű Kieselgél 60 (0,063–0,2 nm-es) töltetű oszlopon benzol:aceton = 10:1 eluenssel kromatografáljuk és az $R_f > 0,75$-ös frakciókat összegyűjtjük, majd negyvenszeres Kieselgél 60 (0,063–0,2 nm-es) oszlopon újra kromatografáljuk benzol:kloroform = 1:1 eluenssel, ahol az R_f = 0,56-nál jelentkező terméket izoláljuk.

Hozam: 8,5 g (0,0257 mól) 13 %, a kiindulási 3-etil-piridinre vonatkoztatva
VRK: Kieselgél 60 F_{254}
Eluens:
benzol:aceton = 10:1 R_f = 0,812
benzol:kloroform = 1:1 R_f = 0,56
Előhívás jódgőzben vagy 254 nm-es UV fényben
IR = cm^{-1} (film) 2300-CN; 1700 N–C=O; 1470 Ph; 700 Ph
NMR: $CDCl_3$ ppm 7,3 (5 db aromás H); 6,3–6,4 (d H_7^9 + H_7^6); 5,15 (S benzil $-CH_2-$); 5,05 (d H_1^1)

3. példa

N-benziloxikarbonil-7-klór-7-metoxikarbonil-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én

118,5 g (1,5 mól) abszolút piridint 1000 ml abszolút metanolban oldunk, majd –65 °C alatti hőmérsékleten óvatosan beadagolunk 57 g (1,5 mól) porított nátrium-bórhidridet, ezt követően pedig 248 ml = 298 g (1,75 mól) klór-hangyasav-benzilésztert. A reakció erősen exoterm. A beadagolás után egy órát keverjük –70 °C hőmérsékleten, utána óvatosan szobahőmérsékletre melegítjük. A bepárlási maradékot 400 ml éterben oldjuk, 400 ml vízzel, majd 100 ml 0,1 n vizes sósavoldattal, ill. kétszer 100–100 ml vízzel mossuk. Az extrakció után a vizes fázis pH-ja kb. 5–6. Az éteres fázist vízmentes magnéziumszulfáton szárítjuk, bepároljuk. Az 1,2-, ill. 1,4-dihidro-piridin izomerkeveréket tartalmazó bepárlási maradékról metanolos oldatban UV spektrumot készítünk.

λ_{max} = 305 nm 1,2-dihidro-piridin
λ_{max} = 260–270 nm reagálatlan piridin
λ_{max} = 230–240 nm 1,4-dihidro-piridin

A bepárlási maradék súlya: 348 g, ezt 700 ml acetonitrilben oldjuk, 192 g (1,54 mól) 2-klór-akrilsavkloridot és 5 g hidrokinont adunk hozzá. A cikloaddíció lejátszódását az UV spektrumban a λ_{max} = = 305 nm-es csúcs eltűnése jelzi. A reakciót VRK-san is követjük, új termék keletkezik, ez az N-benziloxikarbonil - 7 - klór - 7 - klór - formil - 2 - aza - biciklo[2.2.2]okt-5-én, melynek Kieselgél 60F_{254} lemezen (eluens: benzol:etilacetát = 10:1, előhívás 254 nm-es UV fényben) R_f-értéke: 0,5. Ezután 400 ml metanolt adunk a reakcióelegyhez. Három óráig szobahőmérsékleten keverjük. Ismét VRK-san ellenőrizve a reakciót, elfogy az N-benziloxikarbonil - 7 - klór - 7 - klór - formil - 2 - azabiciklo-[2.2.2]okt-5-én, és megjelenik a cím szerinti vegyület foltja, R_f = 0,6 értéknél. A savas oldat pH-ját hűtés közben trietilamin hozzáadásával pH = 8–9 értékre állítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot 500 ml benzolban oldjuk, 100 ml vízben mossuk. A benzolos fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk. A bepárlási maradék súlya: 442 g. Az így nyert olajat Kieselgél 60 (0,063–0,2) töltetű oszlopon toluol:etilacetát = 10:1 eluenssel kromatografáljuk.

Hozam: 95 g (18,9 %; 0,284 mól)
Olvadáspont: 85 °C
VRK: Kieselgél 60 lemez, eluens: benzol:etilacetát = 10:1
R_f = 0,6, előhívás jódgőzben
Ir: 1720 cm^{-1} észter C=O; 1690 cm^{-1} laktám C=O
NMR: 3,75 ppm (s-OCH_3), 5,2 ppm (s, benzil $-CH_2-$), 6,3 ppm (m olefin H-ok), 7,4 ppm (aromás H-ok)

4. példa

N-benziloxikarbonil-7-klór-7-nitril-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én

15,8 g (0,2 mól) piridinből a 3. példánál leírt módon előállítjuk az N-benziloxi-karbonil-1,2-dihidropiridint, 100 ml acetonitrilben oldjuk, 34 g (0,4 mól) α-klór-akril-nitrilt és 2 g hidrokinont adunk hozzá. Harmine órát keverjük 80 °C-on. A cikloaddíció lejátszódását az UV spektrumban a λ_{max} = 305 nm-es csúcs eltűnése igazolja. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot 150 ml benzolban oldjuk, 30 ml vízzel mossuk. A benzolos oldatot magnéziumszulfáttal szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A nyers terméket Kieselgél 60 (0,063–0,2 nm-es) töltetű oszlopon toluol-etilacetát = 10:1 eluenssel kromatografáljuk.

Hozam: 14 g (23,2 %)
Olvadáspont: 68 °C
VRK: Kieselgél 60 lemez, eluens: benzol:etilacetát = 10:1
R_f = 0,6, előhívás jódgőzben
NMR: 5,2 ppm (s benzil $-CH_2-$); 6,5 ppm (m olefin H-ok); 7,4 ppm (aromás H-ok)

5. példa

7-bróm-7-metoxikarbonil-2-benziloxikarbonil-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én

A 3. példában megadott módon előállított 40 g (0,2 mól) N-benziloxikarbonil-1,2-dihidropiridinhez 38 g (0,23 mól) frissen előállított α-bróm-akrilsav-metilésztert és 2 g hidrokinont adunk. A reakcióelegyet fénytől védve 48 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A reakciót UV spektrummal követjük és a cikloaddíció teljes lejátszódását a λ_{max} = = 305 nm-es csúcs eltűnése jelzi.

A reakcióelegyet 40–50 °C-os vízfürdővel vákuumban olajos maradékig bepároljuk és háromszor 40 ml benzol-sósvíz elegyből extraháljuk. A benzolos fázist magnéziumszulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk, majd harmincszoros Kieselgél (0,063–0,2 nm-es) töltetű oszlopon benzol:etilacetát = 10:1 eluenssel kromatografáljuk.

Hozam: 8 g (0,021 mól), 11 % a kiindulási piridinre számolva
VRK: Kieselgél 60 F_{254} MERCK ART. 5735
Eluens: benzol:etilacetát = 10:1
R_f = 0,75
IR film cm^{-1}; 1740 C=O; 1700 N–C=O, 1405 és 705 monoszubsztituált fenil, 1250 –O–CH_3
NMR: ($CDCl_3$) ppm: 7,3 (sz. Ar/t^5); 6,4 (m H^5, H_f^6), 5,2 (benzil CH_2); 4,05 (m, H_f^1), 3,65 (OCH_3 sz.)

6. példa

N-etoxi-karbonil-7-klór-7-nitril-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én

A 3. példában megadott módon előállítjuk az N-etoxi-karbonil-1,2-dihidro-piridint, azzal a módosítással, hogy benziloxi-karbonil-klorid helyett 19,1 ml = 21,7 g 0,2 mól etoxi-karbonil-kloridot alkalmazunk. A továbbiakban a 4. példánál megadott módon járunk el.

NMR: 6,56 és 6,63 ppm (m, 5H és 6H); 308 ppm (m, 4H)
Hozam: 11,8 g (24,6 %)

7. példa

N-benziloxi-karbonil-4-etil-7-metoxikarbonil-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én

Az 1. példában megadott módon 0,2 mól 3-etil-piridinből kiindulva előállítunk kb. 35–40 g 1,2-dihicro-3-etil-piridint, amelyet 150 ml metilaktilátban 0,1 g hidrokinonnal együtt oldunk. A reakcióelegyet kb. tíz napig forraljuk, amíg az UV spektrumban a dihidro-piridinre jellemző λ_{max} = 305 nm-es csúcs el nem tűnik. A reakcióelegyet 40–50 °C-os fürdőhőmérsékleten, vákuumban olajos maradékig pároljuk, és a kívánt terméket Kieselgél 60 (0,063–0,2 nm-es) töltetű oszlopon, benzol:aceton = 10:1 eluenssel kromatográfiásan izoláljuk.

Hozam: 24–25 g (0,072–0,075 mól) 38–40 %
VRK: Kieselgél 60 PF_{254}; eluens: benzol:aceton 10:1, előhívás jódgőzben vagy 254 nm-es UV fényben, R_f = 0,75
IR (film) cm^{-1}; 1680 savamid-karbonil, 1720 észterkarbonil, 1470 fenil

8. példa

2-benziloxi-karbonil-5-exo-bróm-6-endo-hidroxi-7-exo-klór-2-azabiciklo[2.2.2]oktán-7-endo-karbonsav-γ-lakton

A 3. példában megadott módon előállítunk 17,0 g (0,08465 mól) N-benziloxi-karbonil-1,2-dihidropiridint, ezt 150 ml abszolút acetonitrilben feloldjuk és ehhez adunk 18 ml (0,187 mól) frissen előállított α-klórakrilsav-kloridot és 1,2 g hidrokinont. A reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük szobahőmérsékleten. Az addíció teljes lejátszódásáról az UV spektrum segítségével győződünk meg, amikor is λ_{max} = 305 nm-nél az 1,2-dihidro vegyületnek megfelelő csúcs eltűnik. A homogén acetonitriles oldathoz 30 ml desztillált vizet adunk és 30 percen át keverjük, majd a szerves fázist háromszor 150 ml olyan telített kálium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk, mely 100 ml-re 10 g ammónium-kloridot is tartalmaz. Az egyesített vizes fázist ötször 30 ml diklórmetánnal extraháljuk, majd a vizes fázisból vákuumban eltávolítjuk a szerves oldószert.

Az oldószermentesített vizes fázisba keverés közben körülbelül 2 ml brómot csepegtetünk, mindaddig, míg az oldat színe nem marad sárga és meg nem szűnik a további csapadékleválás. Az oldatban lévő fölös brómot 2–3 g nátrium-tioszulfát vizes oldatának hozzáadásával kötjük meg. A csapadékot kiszűrjük, 50 ml etanolban oldjuk és kevés vizes nátrium-tioszulfát-oldat hozzáadásával a csapadékban kötött brómot is megkötjük.

Az alkoholos oldatból a terméket hűtéssel kristályosítjuk, szűrjük.

Hozam: 6,0 g (0,015 mól) fehér kristályos por (:5 %)
Op.: 130–131 °C
VRK Kieselgél G
eluens: benzol:aceton 10:1
R_f: 0,65
előhívás: J_2 gőz
IR: KBr cm^{-1} C=O 1800 C=O 1720
monoszubsztituált fenil 1405 és 705
NMR ($CDCl_3$ ppm 7,38 (AR–H_5); 5,25 (benzil-CH_2 s); 5,1–4,8 (H_f^1 és H_f^6); 4,2 d); 4,1 és 3,5 (H_f^3 d); 2,5 (H_f^4 + H_2^8),

9. példa

2-benziloxikarbonil-4-etil-5-exo-bróm-6-endo-hidroxi-7-exo-klór-2-azabiciklo[2.2.2]oktán-7-endo-karbonsav-γ-lakton

Az 1. példában megadott módon előállítunk 40,6 g (0,2 mól) N-benziloxi-karbonil-1,2-dihidro-3-etil-piridint, és feloldjuk 100 ml abszolút acetonitrilben, majd ehhez adunk 24,6 g (0,24 mól) frissen előállított 2-klór-akrilsav-kloridot és 0,2 g hidrokinont. A reakcióelegyet fénytől védve egy napon át keverjük. Az addíció teljes lejátszódását UV spektrum segítségével ellenőrizzük, ahol a λ_{max} = = 305 nm-nél az 1,2-dihidro-3-etil-piridinnek megfelelő csúcs eltűnik.

A 10 °C-ra lehűtött homogén acetonitriles oldathoz keverés közben 100 ml desztillált vizet adunk, és két órát keverjük, majd a vizes fázist elválasztjuk a szerves fázistól. A 10 °C-ra hűtött szerves fázishoz részletekben kb. 40 ml 25 %-os káliumhidrogén-karbonát-oldatot csepegtetünk, mindaddig, amíg a reakcióelegy pH-ja 8 nem lesz. A vizes fázist elválasztjuk az acetonitriles fázistól, kétszer 100 ml diklórmetánnal extraháljuk, majd 30–35 °C-os fürdőhőmérsékleten vákuumban oldószermentesítjük. 40 °C-os vízfürdőn temperált vizes fázisba állandó keverés mellett brómot csepegtetünk mindaddig, amíg az oldat színe sárgára nem változik. A kivált sárgás szilárd anyagot 100 ml diklórmetán hozzáadásával oldatba visszük, és a rendszert 10 %-os nátrium-tioszulfát vizes oldattal extraháljuk mindaddig, amíg színtelen nem lesz. A diklórmetános fázist elválasztjuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, vákuumban bepároljuk.

Hozam: 16–17 g olaj, mely VRK-san 4 foltos
VRK:
réteg: Kieselgél 60
eluens: benzol:aceton 10:1
előhívás: jódgőzben

A kívánt termék R_f: 0,53-nál jelentkezik. 30-szoros töltetű Kieselgél 60 (0,063–1,2 mm) oszlopon benzol:aceton 10:1 eluenssel kromatografálva a kiindulási olajnak csak a 10 %-a a kívánt termék. Az R_f = 0,22-nél megjelenő anyag a karbonilcsoportot ekvatoriális térállásban tartalmazó karbonsav, illetve a többi folt is valamilyen karbonsavszármazékot tartalmaz IR felvétel alapján.

Nyeredék: 1,6–1,7 g (0,00374–0,0042 mól)
Külső forma: sárgás olaj
IR film cm^{-1} C=lakton 1820, C=O benzil-oxi-karbonil 1720
Monoszubsztituált fenil 1405 és 705
NMR: $CDCl_3$ ppm 7,38 (Ar-H_5); 5,25 (benzil-CH_2s); 5,1–4,8 (H_1^l és H_1^6); 4,2 (H_1^5 d); 1,3 (etil triplet)

10. példa

7-klór-7-karboxamido-2-benzil-oxi-karbonil-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én

3,2 g (0,01 mól) N-benzil-oxi-karbonil-7-klór-7-nitril-2-azabiciklo]2.2.2]okt-5-ént oldunk 10 ml dimetilszulfoxidban és ehhez adjuk intenzív keverés közben 0,45 g (0,025 mól) víz és 1,4 g (0,025 mól) kálium-hidroxid 100 °C-on készített oldatát. A reakciót VRJ-san követjük, a kiinduló anyag kb. 3 óra alatt fogy el. A reakcióelegyet erőteljes keverés mellett desztillált vízzel 25-szörösére hígítjuk. Az oldatból kicsapódó olaj keverés hatására néhány óra alatt jól szűrhető csapadékká alakul.

A csapadékot kiszűrjük és mossuk kétszer 5 ml desztillált vízzel. A szárított csapadékot 3 ml etanolból átkristályosítjuk.

Hozam: 1,4 g (0,0043 mól), 43 %
Külső megjelenés: fehér kristály
Op.: 134–137 °C
VRK:
Kieselgél 60 F_{254} lemezen
eluens: benzol:kloroform:etanol = 8:4:2
R_f = 0,64, előhívás jódgőzben vagy 254 nm-es UV fényben
Elemanalízis: kovalensen kötött klórt tartalmaz
IR KBr cm^{-1} 3400–3300 NH, 2870–2900 CH_2, 1680–1660 savamid
NMR: $CDCl_3$ ppm 7,3 (s ArH_5); 6,4 (m_1 H_1^5 + H_1^6); 6,0 (m NH_2) nehézvízzel lecserélhető, 5,2 (benzil CH_2); 5,0 (m H_1^l)

11. példa

N-benzil-oxi-karbonil-4-etil-7-metoxi-karbonil-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én

Az első példában leírtak szerint előállított 1,5 g (0,004 mól) 2-benzil-oxi-karbonil-4-etil-7-klór-7-metoxi-karbonil-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-ént 20 ml jégecetben oldunk, 2,5 g cinket adunk hozzá. A reakcióelegyet három órát argon atmoszférában forraljuk, visszafolyató hűtő alkalmazásával. A kiindulási anyag elfogyása után a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, a cinket kiszűrjük, az anyalúgot bepároljuk, és a kiszűrt cinket 20 ml vízzel és 20 ml kloroformmal mossuk. A vizes fázist a bepárolt olajhoz öntjük, és extraháljuk háromszor 30 ml kloroformmal. Az egyesített kloroformos oldatokat magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk.

Hozam: 1,2 g (0,0036 mól), 90 %
VRK:
Kieselgél 60 PF_{254}
eluens: benzol:aceton = 10:1
előhívás: jódgőzben vagy 254 nm-es UV fényben
IR: cm^{-1} 1470 Ph, 1680 savamid karbonil, 1720 észter karbonil
Halogéntartalom: nincs

12. példa

7-klór-7-metoxikarbonil-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én hidrogénbromid sója

A 3. példában előállított N-benziloxikarbonil-7-klór-7-metoxikarbonil-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-énből 10,0 g-ot (0,03 mólt) 60 ml jégecet és 30 ml kb. 4–5 n jégecetes hidrogén-bromid elegyében oldunk. Tíz percig állni hagyjuk szobahőmérsékleten. Vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot 5 ml acetonban feloldjuk, és 300 ml étert adunk még hozzá. A kivált kristályos anyagot kiszűrjük.

Hozam: 8 g (94 %)
Olvadáspont: 188 °C
IR: 1720 cm^{-1} észter C=O
NMR: 3,75 ppm (s $-OCH_3$); 6,2–6,5 ppm (olefin H-ok)

13. példa

7-klór-7-nitril-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én hidrogénbromid sója

5,0 g (0,0165 mól) N-benziloxikarbonil-7-klór-7-nitril-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-ént 30 ml jégecet és 15 ml kb. 4–5 n jégecetes hidrogén-bromid elegyében oldunk. Tíz percig állni hagyjuk szobahőmérsékleten. Vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot acetonból kristályosítjuk.

Hozam: 2,0 g (0,0081 mól), 49 %
Olvadáspont: 224–226 °C
IR: 2220 cm^{-1} C≡N
NMR: Dimetilszulfoxid d_6 4,5 ppm (d H_1^1); 5,8–6,6 (m $H_5^1 + H_6^1$)

14. példa

4-etil-7-klór-7-metoxikarbonil-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én hidrogénbromid sója

16 g (0,044 mól) N-benziloxikarbonil-4-etil-7-klór-7-metoxikarbonil-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-ént 57 ml jégecet és 114 ml 5 n jégecetes hidrogénbromid elegyében oldunk. Fél–egy órát szobahőmérsékleten állni hagyjuk. VRK-san követjük a kiinduló anyag elfogyását. 40–50 °C-os vízfürdőhőmérsékleten vákuumban bepároljuk. A kapott olajat éterrel eldörzsöljük és dekantáljuk. A visszamaradó olajat Kieselgél 60 (0,063–0,2) töltetű oszlopon benzol:kloroform:etanol = 8:4:2 eluenssel kromatografáljuk, az $R_f = 0,1$, ill. $R_f = 0,2$ termékeket összegyűjtjük, amelyek a metoxikarbonilcsoport térállásában különböztek.

Olvadáspont: 159–166 °C
IR (KBr) cm^{-1} 1730 cm^{-1} (C=O)
NMR ($CDCl_3$) ppm: 3,75 (s, $-OCH_3$); 3,95 (dd, H_1^1); 6,2–6,4 (m, $H_1^5 + H_1^6$)
Hozam: 7,2 g (53 %)
VRK: Kieselgél 60 F_{254}
Eluens:
benzol:aceton = 10:1 bázisként felvíve $R_f = 0,6$
benzol:kloroform:etanol = 8:4:2 $R_f = 0,1$ és 0,2
Előhívás jódgőzben

15. példa

4-etil-7-klór-7-nitril-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én hidrogénbromid sója

1 g N-benziloxikarbonil-4-etil-7-klór-7-nitril-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-ént 2 ml jégecetes és 0,1 ml 5,3 n jégecetes hidrogénbromid elegyében oldunk. Nedvesség kizárása mellett fél óráig szobahőmérsékleten állni hagyjuk. 40 °C-os vízfürdő-hőmérsékleten vákuumban bepároljuk, és háromszor 20 ml acetont, majd kétszer 10 ml metanolt párolunk le róla. A bepárlási maradék a kívánt terméken kívül annak a nitrilcsoporton savvá hidrolizált származékát tartalmazza. A két terméket Kieselgél 60 (0,063–0,2) töltetű oszlopon benzol:kloroform:etanol = 8:4:2 eluenssel egymástól elválasztjuk.

Hozam: 0,1 g (0,00036 mól), 12 %
VRK:
Kieselgél 60 F_{254}
eluens: benzol:kloroform:etanol = 8:4:2
R_f sav = 0,14; R_f nitril = 0,44
IR: KBr cm^{-1} 3330 NH, 2300 C≡N
NMR: ($CDCl_3$) ppm 6,1 (m $H_1^5 + H_1^6$); 4,2 (d, H_1^1); 1.2 (t etil CH_3)

16. példa

7-bróm-7-metoxikarbonil-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én hidrogénbromid sója

8,0 g N-benziloxikarbonil-7-bróm-7-metoxikarbonil-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-ént 40 ml diklórmetánban oldunk, és hűtés közben öt percig telítjük hidrogénbromid gázzal. Telítés után még öt percig állni hagyjuk, majd vákuumban olajos maradékig bepároljuk és acetonból kristályosítjuk.

Hozam: 4,0 g (0,0125 mól) 60 %
VRK:
Kieselgél 60 F_{254}
eluens: benzol:kloroform:etanol = 8:4:2
$R_f = 0,55$; előhívás jódgőzben
IR: KBr cm^{-1} 1740 C=O; 1250 OCH_3

17. példa

7-klór-7-karboxamido-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én hidrogénbromid sója

2,0 g (0,0075 mól) N-benziloxikarbonil-7-klór-7-karboxamido-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-ént 4 ml jégecetben oldunk és ehhez 3 ml 5,6 n jégecetes

hidrogénbromid-oldatot adunk. Fél órai állás után 40–50 °C-os vízfürdő-hőmérsékleten vákuumban olajos maradékig pároljuk, és még háromszor 40 ml metanolt párolunk le róla. A kapott olajat aceton:etanol = 2:1 elegyből kristályosítjuk.

Hozam: 1,5 g (0,0055 mól), 74 %
Külső megjelenés: kristályos fehér por
Op.: 210–253 °C
VRK:
Kieselgél 60 F_{254}
eluens: benzol:kloroform:etanol = 8:4:2
R_f = 0,1; előhívás jódgőzben
IR KBr cm^{-1} 3400–3300 NH; 2900–2800 CH_2, 1680 amid I sáv, 1580 amid II sáv
NMR $CDCl_3$ ppm (bázisból)
6,5 (m H_1^6 + H_1^5); 3,8–3,9 (m H_1^1)

18. példa

6-metoxikarbonil-1-2-azabiciklo[2.2.2]oktán sósavas sója

10,1 g N-benziloxikarbonil-7-klór-7-metoxikarbonil-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-ént 40 ml diklórmetán és 60 ml metanol elegyében oldunk. 1,0 g csontszenes palládium katalizátort 20 ml metanolban előhidrogénezünk és zárt rendszerben hozzáadjuk a hidrogénezendő anyag tiszta oldatát. Intenzív keverés közben a hidrogén átbuborékoltatását kb. 8 óra hosszat folytatjuk. A reakció az átbuborékoló gáz szén-dioxid-tartalmának méréséből, ill. VRK vizsgálattal követhető.

R_f kiinduló anyag: 0,9–1,0
R_f klórészter: 0,1
R_f észter: 0,2

A hidrogénezés befejeztével a katalizátort kiszűrjük, kevés metanollal mossuk, az anyalúgot sósavas metanollal savanyítjuk, pH-ját pH = 2-re állítjuk be és bepároljuk. A maradékhoz 50 ml acetont adunk és kb. 50 %-os töménységig bepároljuk. Igen lassan kristályosodik: a kristályosítási idő 1 hét hűtőszekrényben. A terméket szűrjük, és kétszer 5 ml hideg acetonnal mossuk.

Hozam: 4,8 g (0,0235 mól), 78 %
Op.: 139–141 °C
VRK:
futtató: benzol:aceton 7:3
réteg: Kieselgél 60 F_{254}
előhívás: jódgőzben
R_f kiindulási > R_f termék
IR (KBr): 1720 =C=O, 1250 cm^{-1} $-OCH_3$
^1H NMR: ($CDCl_3$ bázis állapotban)
4,05 (m, 1H, H-1)
3,65 ppm (s, 3H, OCH_3)

19. példa

5-exo-bróm-6-endo-hidroxi-7-exo-klór-2-azabiciklo[2.2.2]oktán-7-endo-karbonsav-γ-lakton hidrogén-bromid sója

6,0 g (0,015 mól) 2-benziloxikarbonil-5-exo-bróm-6-endo-hidroxi-7-exo-klór-2azabiciklo-[2.2.2]oktán-7-endo-karbonsav-γ-laktont 150 ml kloroformban oldunk. A 0 °C-ra hűtött kloroformos oldatot hidrogén-bromid gázzal telítjük kb. 15 perc alatt. A hidrogén-bromidos oldatot másnapig állni hagyjuk, ekkor a kívánt termék fehér kristályos anyagként kiválik. Szűrjük, kétszer mossuk 10 ml kloroformmal, szárítjuk.

Hozam: 3,1 g (0,009 mól), 60 %
Op.: 207–209 °C
IR KBr cm^{-1} 1800 C=; 3450 N–H
NMR ($CDCl_3$) ppm 4,9 (2xd H_1^6); 4,24 (széles d M_1^5); 3,6 (2xd H_1^1); 3,55 és 3,12 (H_2^3 AB multiplett)

20. példa

4-etil-5-endo-bróm-6-endo-hidroxi-7-endo-klór-2-azabiciklo[2.2.2]oktán-7-endo-karbonsav-γ-lakton hidrogén-bromid sója

4-etil-5-endo-bróm-6-endo-hidroxi-7-exo-klór-2-azabiciklo[2.2.2]oktán-7-endo-karbonsav-γ-lakton nyers termékből, amely VRK szerint négy komponensből áll, 16 g-ot oldunk 100 ml diklórmetánban, és hűtés mellett 30 perc alatt hidrogén-bromid gázzal telítjük. A reakcióelegyet egy éjszakán át állni hagyjuk. Ezt követően 40 °C-os fürdőhőmérsékleten vákuumban bepároljuk, és még négyszer 100 ml acetont párolunk le róla. A bepárlási maradékot harmincszoros mennyiségű Kieselgélen benzol:aceton = 10:1 eluenssel kromatografáljuk, abszolút etanolból kristályosítjuk.

Hozam: 2,2–3,0 g
Külső megjelenés: fehér, kristályos por
IR: KBr cm^{-1} C=O 1820; N–H 3450
NMR $CDCl_3$ bázis állapotban ppm 4,4 (d H_1^5); 3,45 (triplet, H_1^1); 3,3 (m H_2^3); 2,4 (m H_2^8)

21. példa

6-klór-6-metoxikarbonil-2-azabiciklo[2.2.2]oktán hidrogén-bromid sója

8,5 g (0,03 mól) 7-klór-7-metoxikarbonil-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én hidrogén-bromid sót 85 ml metanolban oldunk. 0,85 g 10 %-os csontszenes palládiumot 15 ml metanolban előhidrogénezünk, és zárt rendszerben hozzáadjuk az anyag tiszta oldatát. A hidrogénezés zárt rendszerben történik, a reakciót hidrogénfogyással követjük. A számított mennyiségű hidrogéngáz felvétele után a reakciót

leállítjuk, mert a reakció tovább is mehet, ekkor a klór is hidrogénre cserélődhet! A katalizátort kiszűrjük, az oldatot bepároljuk. Kristályos anyagot kapunk, melyet kb. 20 ml acetonban eldörzsölünk, majd hűtőszekrényben egy éjjel állni hagyjuk. Másnap kiszűrjük, kétszer 5 ml hideg acetonnal pépesítjük, szárítjuk.

Hozam: 7 g (0,0244 mól), 82 %
Olvadáspont: 181–183 °C

22. példa

2-(n-Butil)-7-klór-7-metoxikarbonil-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én

9,6 g (34,0 mmól) 7-metoxikarbonil-7-klór-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én hidrogénbromid sóját 4,78 g (34,8 mmól) n-butil-bromiodot, 13,6 g (134,5 mmól) trietilamint oldunk 100 ml metanolban. Két napig állni hagyjuk. VRK-san ellenőrizzük a reakció lefutását: Kieselgél 60 F_{254} lemezen, benzol:kloroform:etanol = 8:4:2 eluenssel, előhívás jódgőzben, termék R_f: 0,9; kiinduló anyag bázis formában R_f = 0,5. A reakcióelegyet bepároljuk, a bepárlási maradékot kb. 200 ml n-hexánnal eldörzsöljük. A hexános oldatból a kivált trietilamin hidrogénbromid sót kiszűrjük, n-hexánnal mossuk. A hexános anyalúgot bepároljuk. A bepárlási maradékot Kieselgél 60 (0,063–0,2 mm-es) adszorbensen benzol:kloroform:etanol = 8:4:2 eluenssel oszlopkromatográfiával komponenseire szétválasztjuk.

Hozam: 2,1 g (24,0 %) olaj
IR (film): 1720 cm^{-1} észter C=O
NMR ($CDCl_3$): 6,2 és 6,5 ppm (m $H_f^5 + H_f^6$); 3,85 ppm (d H_f^1); 3,7 ppm (s $-OCH_3$)

23. példa

N-(n-butil)-7-klór-7-nitril-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én

1,0 g 7-klór-7-nitril-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én hidrogénbromid sóját oldjuk 5 ml abszolút metanolban és 0,5 g trietilamint, majd 0,5 g (3,65 mmól) n-butilbromidot adunk hozzá. A reakciót VRK-san követjük, Kieselgél 60 F_{254} lemezen benzol:kloroform:etanol = 8:4:2 eluenssel. A kiinduló anyag bázis formában R_f = 0,53, a keletkezett termék R_f = 0,95, előhívás jódgőzben vagy 254 nm-es UV fényben. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és 30-szoros mennyiségű Kieselgél 60 (0,063–0,2 mm-es) töltetű oszlopon benzol:kloroform:etanol = 8:4:2 eluenssel kromatografáljuk.

Hozam: 0,342 g (0,00152 mól), 38 %
VRK:
Kieselgél 60 F_{254}
eluens: benzol:kloroform:etanol = 8:4:2
R_f = 0,95
előhívás jódgőzben vagy 254 nm-es UV fényben
NMR: $CDCl_3$ ppm 6,7 (m $H_f^5 + H_f^6$); 4,0 (d, d H_f^1); 3,5 (d, d H_f^4)

24. példa

N-[2(3'-indolil)-etil]-7-klór-7-metoxikarbonil-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én

6,0 g (21,2 mmól) 7-klór-7-metoxikarbonil-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én hidrogénbromid sóját 6,0 g (27 mmól) triptofilbromidot és 25 ml (18,0 g = = 0,18 mól) trietilamint 80 ml abszolút metanolban oldunk, egy napig állni hagyjuk szobahőmérsékleten. A reakciót VRK-san követjük Kieselgél 60 lemezen, eluens: toluol:etilacetát = 10:2, előhívás jódgőzben, a termék R_f-értéke: 0,5.

A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékhoz 300 ml etilacetátot adunk, a kivált szilárd anyagot, amely trietilamin hidrogénbromid sója, kiszűrjük. Az anyalúgot bepároljuk. A bepárlási maradékot, amely kb. 7 g olaj, 50 ml etilacetát és 2–3 ml n-hexán elegyéből kristályosítottuk. A termék anyalúgját Kieselgél 60 (0,063–0,2 mm-es) töltetű oszlopon toluol:etilacetát = 10:1 eluenssel kromatografáljuk, és a fentiekhez hasonlóan n-hexán-etilacetát elegyből kristályosítjuk.

Hozam: 3,5 g (48,6 %)
Olvadáspont: 128–130 °C
IR (KBr): 1720 cm^{-1} észter C=O, 3400 cm^{-1} indol N–H
NMR: 7,9 ppm (indol N–H); 7,6 ppm (m aromás H), 6,2–6,5 ppm (m $H_f^5 + H_f^6$); 4,0 ppm (d H_f^1); –3,8 ppm (s $-OCH_3$)

25. példa

N-[2-(3'-indolil)-etil]-7-klór-7-nitril-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én

0,9 g triptofil-bromidot oldunk 20 ml abszolút acetonitrilben és ehhez 1,0 g (0,00403 mól) 7-klór-7-nitril-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én hidrogénbromid sóját és 2,4 ml abszolút trietilamint adunk. Az így nyert homogén oldatot fénytől és nedvességtől védve 3 napig keverjük. A reakció előrehaladását VRK-san követjük. Kieselgél 60 F_{254} lemezen benzol:aceton = 10:1 eluenssel a triptofilbromid R_f-értéke: 0,86, míg a terméké: R_f = 0,76. A reakcióelegyet 30–40 °C-os vízfürdőről vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot 15 ml éterben oldjuk, és kétszer 5 ml vizes ammóniával extraháljuk (pH = 10). Az éteres fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A kapott olajat 3 ml metanolból kristályosítjuk.

Hozam: 0,71 g (0,002324/mól), 55 %
Olvadáspont: 126–128 °C
VRK:
eluens: benzol:aceton = 10:1

réteg: Kieselgél 60 F_{254}
előhívás: 254 nm-es UV fényben vagy jódgőzben
$R_f = 0,76$
IR: (KBr) cm^{-1} 2300 C≡N, 3300 indol NH
NMR: ($CDCl_3$) ppm 3,8 (d H_1^1); 6,2–6,8 (m H_1^5 + + H_1^6); 7,05–7,7 (m Ar H + indol H_1^2)

26. példa

N-[2-(3'-indolil)-etil]-6-klór-6-metoxikarbonil-2--azabiciklo[2.2.2]oktán

3,84 g (0,013 mól) 6-klór-6-metoxikarbonil-2--azabiciklo[2.2.2]oktán hidrogénbromid sóját, 3,05 g triptofilbromidot és 5,55 g (0,052 mól) 7,6 ml trietilamint 35 ml abszolút metanolban oldunk, majd argon atmoszférában, fénytől elzárva két napig állni hagyjuk szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet bepároljuk, a bepárlási maradékhoz 70 ml benzol és 35 ml víz keverékét adjuk. A szerves fázist elválasztjuk, majd kétszer 15 ml vízzel mossuk. Az egyesített vizes fázisokat 15 ml benzollal extraháljuk. Az egyesített benzolos fázisokat vízmentes magnézium--szulfáton szárítjuk, csontszénnel derítjük, majd vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékról 25 ml etanolt párolunk le, majd 3 ml etanolból kristályosítjuk. Az anyalúgot bepároljuk, és i-propanolból kristályosítjuk.

Hozam: 1,5 g (0,0043 mól), 33 %

27. példa

N-[2-(3'-indolil)-etil]-7-klór-6-hidroxi-5-bróm-2--azabiciklo[2.2.2]oktán-7-karbonsav-γ-lakton

0,689 g (0,0027 mól) 7-klór-6-hidroxi-5-bróm-2--azabiciklo[2.2.2]oktán-7-karbonsav-γ-lakton hidrogénbromid sót oldunk 3 ml vízben és telített vizes ammóniával pH = 8–9-re lúgosítjuk. A vizes oldatot háromszor 5 ml diklórmetánnal extraháljuk, és az egyesített diklórmetános fázisokat vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd 30–40 °C-os vízfürdőről vákuumban bepároljuk. A kapott olajat 6 ml abszolút kloroformban oldjuk, és hozzáadunk 0,669 g (0,00298 mól) triptofilbromidot. Argon atmoszférában a reakcióelegyet egy órán át melegítjük 100–110 °C-os olajfürdőn. A reakcióelegy egy óra elteltével besűrűsödik, ezt 5 ml diklórmetán és 2 ml víz hozzáadásával oldjuk fel. A szerves fázist háromszor 2 ml vízzel extraháljuk. A diklórmetános fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk.

Hozam: 0,34 g (0,000864 mól), 35 %
VRK:
eluens: benzol:aceton = 10:1
réteg: Kieselgél 60 F_{254}
előhívás: 254 nm-es UV fényben vagy jódgőzben
R_f: 0,7
Olvadáspont: 134–147 °C

28. példa

N-[2-(3'-indolil)-etil]-4-etil-7-klór-7-metoxikarbonil-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én

10,3 g (0,033 mól) 4-etil-7-klór-7-metoxikarbonil-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-ént 7,4 g (0,033 mól) triptofil-bromidot és 19 ml trietilamint oldunk 80 ml abszolút metanolban. A reakciót szobahőmérsékleten vezetve VRK-asan követjük mindaddig, amíg Kieselgél 60 F_{254} lemezen benzol:aceton = 10:1 eluenst alkalmazva a triptofil-bromid el nem fogy, és benzol:kloroform:etanol = 8:4:2 eluenst használva új termék meg nem jelenik. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. Az így nyert olajhoz 100 ml vizet adunk, és háromszor 100 ml benzollal extraháljuk. Az egyesített benzolos fázisokat vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk. Ha VRK alapján a reakcióelegy bomlástermékeket nem tartalmaz, 96 %-os etanolból kristályosítjuk, egyébként oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.

Hozam: 3,8 g (1,0 mmól), 31 %
VRK:
Kieselgél 60 F_{254}
eluens: benzol:aceton = 10:1, ill. benzol:kloroform:etanol = 8:4:2
R_f: 0,75
előhívás: 254 nm-es UV fényben vagy jódgőzben
IR: cm^{-1} 3300 indol NH; 1720 észter C=O;
NMR: ($CDCl_3$) ppm 6,2–6,8 (m H_1^5 + H_1^6); 7,05–7,7 (m ArH + indol H_1^2); 3,3 (d H_1^1)

29. példa

N-[2-(3'-indolil)-etil]-4-etil-5-bróm-6-hidroxi-7--klór-2-azabiciklo[2.2.2]oktán-7-karbonsav-γ--lakton

0,26 g (0,0009849 mól) 4-etil-5-bróm-6-hidroxi--7-klór-2-azabiciklo[2.2.2]oktán-7-karbonsav-γ--lakton hidrogénbromid sóját 2 ml metanolban oldunk, majd 0,15 ml (0,143 mól) trietilamint és 0,22 g (0,00098 mól) triptofilbromidot adunk hozzá. A reakcióelegyet fénytől védve egy napig 60 °C-os olajfürdőn keverjük. A reakció lejátszódását VRK-san ellenőrizzük: Kieselgél 60 lemezen, benzol:aceton = 10:1 eluenssel, előhívás jódgázban. A reakció végén a 0,76-os Rf értékű triptofilbromidnak megfelelő folt eltűnik, és a termék R_f = 0,5 értéknél jelenik meg. A reakcióelegyet 40–45 °C-os vízfürdőhőmérsékleten vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot harmincszoros mennyiségű Kieselgél 60 (0,063–0,2 mm-es) adszorbensen benzol:aceton = = 10:1 eluenssel kromatografáljuk.

Hozam: 0,15 g (0,0003435 mól), 34,8 %
VRK:
réteg: Kieselgél 60 F_{254}
eluens: benzol:aceton = 10:1
előhívás jódgőzben
$R_f = 0,5$

IR: film cm^{-1} 3300 indol NH; 1820 C=O; KBr 3450 indol NH; 1820 C=O
NMR: $CDCl_3$ ppm 7,05–7,7 (m, Ar H + indol H_1^2); 4,4 (d H_1^5); 3,45 (triplet H_1^1); 3,3 (m H_2^3); 2,4 (m H_2^8)
NMR: $CDCl_3$ (bázisállapotban) ppm 4,4 (d H_1^5); 3,45 (triplet H_1^1); 3,3 (m H_2^3); 2,4 (m H_2^8)

30. példa

N-[(3'-indolil)-acetil]-7-klór-7-metoxikarbonil-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én

5,8 g (0,03 mól) indolil-3-ecetsavat és 4,6 ml (3,3 g, 0,033 mól) trietilamint 97 ml dimetil-formamidban oldunk. Az oldatot –5 °C és –10 °C közé hűtjük és keverés közben 4,1 ml (4,1 g, 0,034 mól) pivalinsavkloridot csepegtetünk hozzá a fenti hőmérsékleten. Húszperces keverés után sűrű szuszpenzióhoz jutunk. 0 és –5 °C közötti hőmérsékleten a fenti szuszpenzióhoz 8,0 g (0,0284 mól) 7-klór-7-metoxikarbonil-2-azobiciklo[2.2.2]okt-5-én hidrogénbromid sójának és 4,6 ml (3,3 g 0,033 mól) trietilaminnak 97 ml dimetilformamiddal készült oldatát adagoljuk. Ezt követően a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni és még egy órát keverjük szobahőmérsékleten. A kívánt trietilamin sósavas, ill. trietilamin hidrogénbromid sóját kiszűrjük, 5 ml dimetil-formamiddal mossuk. Az anyalúgot vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot 400 ml etilacetátban feloldjuk, kétszer 40–40 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk. A szárított etilacetátos oldatot bepároljuk. A kivált kristályos anyagot kiszűrjük, súlya: 8,5 g.

A nyers terméket 250 ml kloroform és 60 ml metanol elegyében oldjuk, az oldatot bepároljuk. A kivált kristályos terméket kiszűrjük, 10 ml kloroformmal mossuk.

Hozam: 8,1 g (0,0226 mól) 68 %
Olvadáspont: 201–202 °C
IR: KBr észter C=O 1720 cm^{-1}; savamid C=O 1640 cm^{-1}
NMR: 7,0–7,7 ppm indol aromás; 5,8 és 6,4 ppm: m (H_5^1 + H_6^1); 3,75 ppm (s-OCH_3)
MS: m/z M = 358, 322, 301, 299, 238, 157, 130, 121, 119, 117, 103, 93, 91, 81, 80, 77

31. példa

N-[(3'-indolil)-acetil]-7-klór-7-nitril-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én

A 30. példának megfelelően járunk el, 8,0 g (0,032 mól) 7-klór-7-nitril-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én hidrogénbromid sóból indulunk ki.

Hozam: 4,65 g (0,0143 mól), 44,6 %
Olvadáspont: 176 °C
IR: KBr savamid C=O 1640 cm^{-1} nitril; 2230 cm^{-1}
NMR: 7,0–7,7 ppm indol aromás; 6,6 m (H_5^1 + H_6^1)
MS: m/z M = 325, 289, 238, 158, 157, 130, 121, 117, 116, 103, 102, 93, 81, 80, 77
VRK: Kieselgél 60 F_{254} lemezen; eluens: kloroform:metanol = 10:1; Rf = 0,7; előhívás 254 nm-es UV fényben vagy jódgőzben

32. példa

N-[(3'-indolil)-acetil]-6-klór-6-metoxikarbonil-2-azabiciklo[2.2.2]oktán

7,1 g 3-indolil-ecetsavat, 4,2 g (0,04 mól) 5,75 ml trietilamint oldunk 120 ml abszolút dimetilformamidban. Az oldatot –5 és –10 °C közé hűtjük és intenzív keverés közben 4,8 g (0,04 mól) 4,9 ml pivalinsav-kloridot csepegtetünk hozzá ezen a hőmérsékleten. Húsz perc keverés után sűrű szuszpenzió keletkezik, amelyhez 0 és –5 °C közötti hőmérsékleten 11,4 g (0,04 mól) 6-klór-6-metoxikarbonil-2-azabiciklo-[2.2.2]oktán (hidrogénbromid sójának és 4,2 g (0,04 mól) trietilaminnak 120 ml dimetilformamidban készült oldatát adjuk. A beadagolás után az elegyet még egy órát keverjük szobahőmérsékleten. A kivált szilárd anyagot, amely trietilamin-hidroklorid sósavas, ill. hidrogénbromid sója, kiszűrjük, kevés dimetilformamiddal mossuk. Az anyalúgot 60 °C-os fürdőről 10–20 Torr vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékhoz 400 ml etilacetátot adunk, kétszer 40 ml vízzel, majd 60 ml 5 %-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd 60 ml 20 %-os nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, bepároljuk. A bepárlási maradékot 300 ml etanolból átkristályosítjuk.

Hozam: 9,3 g (0,026 mól), 65 %
Olvadáspont: 195–196 °C

33. példa

N-[(3'-indolil)-acetil]-7-bróm-7-metoxikarbonil-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én

2,2 g (0,0126 mól) 3-indolil-ecetsavat 30 ml abszolút dimetilformamidban oldunk, és 1,2 g trietilamint adunk hozzá, –5 és –10 °C közé hűtjük, majd intenzív keverés közben 1,6 g (0,0126 mól) pivalinsavkloridot csepegtetünk hozzá. A trietilamin sósavas sója azonnal kiválik az oldatból. Húszperces keverés után 4,0 g (0,0126 mól) 6-bróm-7-metoxikarbonil-2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én hidrogénbromid sójának 1,2 g trietilaminnal, 20 ml dimetilformamidban készült oldatát adjuk hozzá. Egy órát keverjük szobahőmérsékleten, majd kiszűrjük a kivált trietilamin sósavas, ill. hidrogénbromid sóját. Az anyalúgot 60 °C-os olajfürdőről vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot 300 ml diklórmetánban feloldjuk, majd 100 ml vízzel mossuk. A diklórmetános fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot acetonból kristályosítjuk.

Hozam: 2,0 g (0,005 mól), 40 %
VRK:
Kieselgél 60 F_{254}
eluens: benzol:kloroform:etanol = 8:4:2
előhívás: 254 nm-es UV fényben vagy jódgőzben
$R_f = 0,85$
IR: KBr cm^{-1} 3250 NH; 1720 észter C=O; 1620 N–C=O
NMR: $CDCl_3$ + DMSO d_6 ppm (7,7–7,3) indol aromás; 6,6 m ($H_1^5 + H_1^6$); 5,0 (m H_1^1)

Szabadalmi igénypontok

1. eljárás az I. általános képletű 2-azabiciklo-[2.2.2]*oktán-származékok* – amely képletben

A jelentése hidrogénatom (1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoport, 1–6 szénatomos alkil-, indolil-(1–4 szénatomos)-alkil- vagy indolil-(1–4 szénatomos)-alkil-karbonil-csoport;
R_1 jelentése hidrogénatom vagy (1–4 szénatomos)-alkil-csoport,
Z jelentése hidrogén- vagy halogénatom,
X jelentése hidrogén- vagy halogénatom,
Y jelentése hidrogénatom vagy
X és Y jelentése együtt C–C kötés,
W jelentése (1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-, nitril-, karboxamido- vagy halogén-formil-csoport, vagy
X halogénatom esetén W és Y jelentése együtt –C(=O)–O– csoport lehet – ha A jelentése az alkoxi-karbonil-, a fenilalkoxikarbonil-csoporttól eltérő – savaddíciós sóik előállítására,

azzal jellemezve, hogy valamely II általános képletű 1,2-dihidropiridint – amely képletben A jelentése (1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoport, R_1 jelentése pedig a fenti – valamely III általános képletű akrilsavszármazékkal – amely képletben W és Z jelentése a fentiekben az I általános képletnél megadott – reagáltatunk, és kívánt esetben

I. a kapott I általános képletű 2-azabiciklo[2.2.2]-okt-5-én-származékot – amely képletben A jelentése (1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoport, R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil-csoport, Z jelentése hidrogén- vagy halogénatom, W jelentése halogén-formil-csoport, X és Y jelentése együtt C–C kötés, elkülönítés nélkül savvá való hidrolizálás után valamilyen halogénezőszerrel reagáltatva a megfelelő olyan I általános képletű halogénlaktonná alakítjuk, ahol W és Y jelentése együtt –C(=O)–O– csoport, A és R_1 jelentése a közvetlenül fent megadott, Z jelentése halogénatom, X jelentése hidrogénatom, vagy kívánt esetben

II. a kapott I általános képletű 2-azabiciklo[2.2.2]-okt-5-én-származékot – amely képletben A jelentése (1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoport, R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil-csoport, Z jelentése halogénatom, W jelentése (1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-, nitril- vagy karboxamido-csoport, X és Y jelentése pedig együtt C–C kötés – redukáljuk, vagy kívánt esetben

III. a kapott olyan I általános képletű azabiciklo-[2.2.2]okt-5-én-származékot – amely képletben A jelentése (1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoport, R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil-csoport, Z jelentése hidrogén- vagy halogénatom, W jelentése halogén-formil-csoport, X és Y jelentése együtt C–C kötés, elkülönítés nélkül valamilyen 1–4 szénatomos alifás alkohollal reagáltatva a megfelelő észterszármazékká alakítjuk, vagy kívánt esetben

IV. a kapott olyan I általános képletű 2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én-származékot – amely képletben A jelentése (1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoport, R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, Z jelentése hidrogén- vagy halogénatom, W jelentése nitril-csoport, X és Y jelentése együtt C–C kötés – savamiddá hidrolizáljuk, vagy kívánt esetben

V. a kapott olyan I általános képletű 2-azabiciklo-[2.2.2]okt-5-én-származékot – amely képletben A jelentése (1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoport, R_1, Z és W jelentése a fentiekben az I általános képletnél megadott, X és Y jelentése pedig együtt C–C kötés – savval kezeljük, és

a kapott olyan i általános képletű 2-azabiciklo-[2.2.2]okt-5-én-származékot, amely képletben A jelentése hidrogénatom, R_1, Z és W jelentése a fentiekben az I általános képletnél megadott, X és Y jelentése együtt C–C kötés – kívánt esetben gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóvá alakítjuk, vagy kívánt esetben

VI. az I általános képletű 2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én-származék – ahol A jelentése (1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoport, R_1, Z és W jelentése a fentiekben az I általános képletnél megadott, X és Y jelentése pedig együtt C–C kötés – A védőcsoportját hidrogénfeleslegben végzett katalitikus hidrogénezéssel lehasítjuk és kívánt esetben

az így kapott I általános képletű 2-azabiciklo-[2.2.2]oktán-származékot – amely képletben A, X, Y és Z jelentése hidrogénatom, R_1 és W jelentése a fentiekben az I általános képletnél megadott, gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóvá alakítjuk, vagy kívánt esetben

VII. a kapott olyan I általános képletű 2-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én-származékot – ahol A jelentése hidrogénatom, R_1, Z és W jelentése a fentiekben az I általános képletnél megadott, X és Y jelentése együtt C–C kötés – vagy gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóját számított mennyiségű hidrogénnel végzett katalitikus hidrogénezéssel telítjük, és kívánt esetben

az így kapott I általános képletű 2-azabiciklo-[2.2.2]oktán-származékot – amely képletben A, X és Y jelentése hidrogénatom, Z jelentése halogénatom, R_1 és W jelentése a fentiekben az I általános képletnél megadott – gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóvá alakítjuk, vagy kívánt esetben

a kapott I általános képletű 2-azabiciklo[2.2.2]-oktán-származékot – amely képletben A jelentése hidrogénatom, R_1, Z és W jelentése a fentiekben az I általános képletnél megadott, X és Y jelentése hidrogénatom vagy együtt C–C kötés – vagy savaddíciós sóját alkilezzük, aralkilezzük vagy acilezzük, és így olyan I általános képletű 2-azabiciklo-[2.2.2]oktán-származékká alakítjuk, amely képletben A jelentése 1–6 szénatomos alkil-, indolil-(1–4 szénatomos)-alkil- vagy indolil-(1–4 szénatomos)--alkil-karbonil-csoport, R_1, Z, X, Y és W jelentése a tárgyi körben megadott.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a II általános képletű 1,2-dihidropiridin és a IV általános képletű akrilsavszármazék reakcióját inert oldószeres közegben, szobahőmérsékleten hajtjuk végre.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a II általános képletű 1,2-dihidropiridin és a IV általános képletű akrilsavszármazék reakcióját az aktilsavszármazék feleslegében, 60–90 °C hőmérsékleten hajtjuk végre.

4. Az 1. igénypont I. eljárása, *azzal jellemezve,* hogy az I általános képletű savkloridból – amely képletben W jelentése halogén-formil-csoport, X és Y jelentése együtt C–C kötés, A jelentése (1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoport, R_1 és Z jelentése pedig az 1. igénypontban az I általános képletnél megadott – víz hozzáadásával savat képezünk, majd gyenge bázis jelenlétében beadagoljuk a megfelelő halogént, előnyösen brómot.

5. Az 1. igénypont II. eljárása, *azzal jellemezve,* hogy a redukciót jégecetes közegben cinkkel végezzük.

6. Az 1. igénypont IV. eljárása, *azzal jellemezve,* hogy a hidrolízist vizes oldószeres közegben, valamilyen erős bázis jelenlétében végezzük.

7. Az 1. igénypont V. eljárása, *azzal jellemezve,* hogy a savas kezelést jégecetes hidrogénbromidban vagy hidrogénbromid gázzal telített klórozott szénhidrogénben végezzük.

8. Az 1. igénypont VI. eljárása, *azzal jellemezve,* hogy katalizátorként csontszenes palládiumot vagy Raney nikkelt alkalmazunk.

9. Az 1. igénypont VII. eljárása, *azzal jellemezve,* hogy katalizátorként csontszenes palládium katalizátort alkalmazunk.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy az alkilezést, illetve acilezést valamely szerves bázis, előnyösen trietilamin jelenlétében végezzük.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy az acilezést, illetve alkilezést szerves oldószer jelenlétében végezzük.

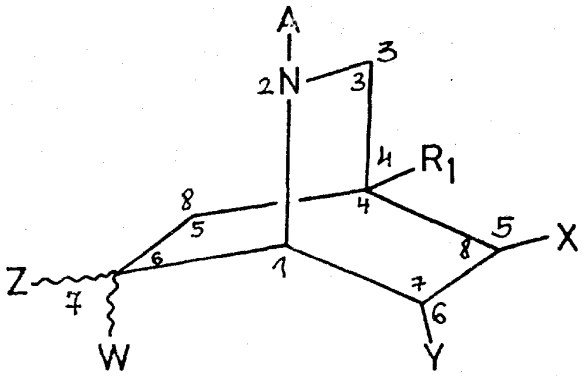
12. A 10. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy az acilezésnél karbonsavként 3-indolil--ecetsavat alkalmazunk.

13. Eljárás hatóanyagként az I általános képletű 2-azabiciklo[2.2.2]oktán-származékokat – ahol A, R_1, Z, X és W jelentése az 1. igénypontban megadott – vagy gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóikat – ahol A jelentése az alkoxikarbonil-, a fenilalkoxikarbonil-csoporttól eltérő, R_1, Z, X és W jelentése a fenti – tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve,* hogy az 1. igénypont szerint előállított hatóanyagot a gyógyszeriparban használatos hordozó- és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

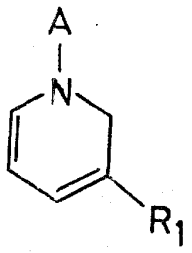
1 db ábra

15

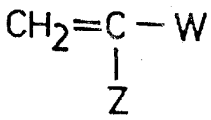
NSZO$_4$: C 07 D 453/06;
A 61 K 31/435



(I)



(II)



(III)

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Megjelent a Műszaki Könyvkiadó gondozásában

COPYLUX Nyomdaipari és Sokszorosító Kisszövetkezet