(19) **RU** (11) **2 109 013** (13) **C1**

(51) МПК[6] **C 07 D 209/10, 209/34**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 94018531/04, 26.05.1994

(30) Приоритет: 27.05.1993 US 08/067,892

(46) Дата публикации: 20.04.1998

(56) Ссылки: US, 4791107, кл. C 07 D 487/04, 1988. EP, 438796, кл. C 07 D 209/34, 1991. Chem. Rev. - 1980, 80, N 3, p.215 - 230. Потапов В.М. Стереохимия. - 1988, с.48 и 49.

(71) Заявитель:
Хехст Марион Рассел Фармасьютикалз Инкорпорейтед (US)

(72) Изобретатель: **Томас Бинг Кин Лии[US], Джордж Сеунг-Кит Вонг[US]**

(73) Патентообладатель:
Хехст Марион Рассел Фармасьютикалз Инкорпорейтед (US)

(54) СПОСОБ СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОГО СИНТЕЗА АЛКИЛИРОВАННОГО ОКСИНДОЛА И СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ОПТИЧЕСКИ ЧИСТОГО ЭНАНТИОМЕРА АЛКИЛИРОВАННОГО ОКСИНДОЛА

(57) Реферат:

Использование: в качестве промежуточного продукта при синтезе физостигмина, обладающего фармацевтической активностью.

Стереоселективный синтез алкилированного оксиндола заключается во взаимодействии рацемического оксиндола с галогенированным ацетонитрилом в условиях реакции межфазного переноса в присутствии хирального катализатора. Смесь энантиомеров разделяется путем перекристаллизации в подходящем растворителе. 3 с. и 1 з.п.ф-лы, 2 табл.

RU 2109013 C1

RU 2109013 C1

(19) **RU** (11) **2 109 013** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[6] **C 07 D 209/10, 209/34**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 94018531/04, 26.05.1994

(30) Priority: 27.05.1993 US 08/067,892

(46) Date of publication: 20.04.1998

(71) Applicant:
Khekhst Marion Rassel Farmas'jutikalz Inkorporejted (US)

(72) Inventor: **Tomas Bing Kin Lii[US], Dzhordzh Seung-Kit Vong[US]**

(73) Proprietor:
Khekhst Marion Rassel Farmas'jutikalz Inkorporejted (US)

(54) METHOD FOR STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF ALKYLATED HYDROXYINDOLES AND METHOD FOR PREPARING OPTICALLY PURE ALKYLATED HYDROXYINDOLE ENANTIOMER

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry; pharmaceutics. SUBSTANCE: stereoselective synthesis of alkylated hydroxyindole resides in reacting racemic-grade hydroxyindole with halogenated acetonitrile under interphase transfer reaction conditions, in presence of chiral catalyst. Mixture of enantiomers is subjected to separation by recrystallization in suitable solvent. EFFECT: higher efficiency. 4 cl, 2 tbl

RU 2109013 C1

RU 2109013 C1

Изобретение относится к способу селективного синтеза стереоизомеров, в частности к способу стереоселективного синтеза энантиомеров нитрилов и первичных аминов, которые используются при синтезе (+)-физостигмина и (-)-физостигмина.

Холинергическая нейрональная система может обнаруживаться в центральной нервной системе (ЦНС), в автономной нервной системе и в скелетной двигательной системе. Ацетилхолин (АХ) является нейротрансмиттером во всех ганглиях, нервно-мышечных соединениях и пост-ганглионных синапсах холинергической нервной системы. Ацетилхолин является обычно возбуждающим нейротрансмиттером, который связывает никотиновый и мускариновый рецепторы.

Ацетилхолинэстераза (АХЭ) является ферментом, который гидролизует и поэтому деактивирует АХ после его связывания с рецептором. Этот фермент присутствует во всех периферических и центральных соединительных участках и в определенных клетках тела.

В некоторых случаях требуется стимулировать ацетилхолиновые рецепторы. Один из методов включает использование непрямых агонистов, таких как антихолинэстеразные препараты, которые ингибируют гидролиз АХ с помощью АХЭ. Когда антихолинэстеразный препарат блокирует АХЭ и ингибирует деструкцию высвободившегося АХ, в результате получают более высокий уровень нейротрансмиттера и повышенную биологическую ответную реакцию. Алкалоид, физостигмин, который может быть выделен из семян Cababar bean, проявляет, как было найдено, частичную эффективность в качестве антихолинэстеразного препарата. Физостигмин имеет высокое сродство к АХЭ и обладает способностью ингибировать АХЭ в течение длительного периода.

Полагают, что вырождение холинергических мостков ЦНС и результирующее развитие очевидной неполномерности передачи нейронов могут вызывать старческое слабоумие типа старческого склероза мозга. Эта болезнь ведет к прогрессирующей потере памяти и способности к обучению. Так как средний возраст населения увеличивается, то частота старческого склероза также увеличивается и требует срочного внимания.

Предполагают, что холинергические агонисты, такие как антихолинэстеразные препараты, пригодны для лечения старческого склероза. Однако, медикаментозное лечение антихолинэстеразными препаратами не обеспечивает полного удовлетворения. Таким образом существует потребность в новых видах препаратов для лечения этой болезни.

Энантиомеры физостигмина и фармацевтически активных физостигминоподобных соединений, таких как соединения, описанные в патенте США 4791107, исследуются для лечения старческого склероза мозга. Для того чтобы удовлетворить потребность в соединениях с высокой фармацевтической активностью, нужен способ для стереоселективного синтеза энантиомеров. Особый интерес представляет энантиомер (-)-физостигмина, и хотя методы для получения физостигмина и физостигминподобных соединений предлагаются, существует необходимость в стереоселективном способе для получения S- или (-)-форм.

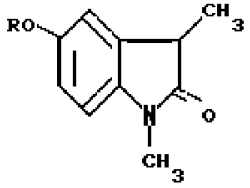
Найдено, что соединение 1,3-диметил-5-метоксиоксиндолилэтиламин, упоминаемое также как 3-(2-аминоэтил)-1,3-дигидро-1,3-диметил-5-метокси-2Н-индол-2-он, является важным промежуточным продуктом в недавно предложенном методе синтеза (-)-физостигмина.

Несмотря на то, что этот амин может быть получен с помощью обычных методик, при этом образуется обычно рацемическая смесь. Разделение рацемической смеси на R- и S-компоненты становится возможным при синтезе (+)-физостигмина и (-)-физостигмина.

Способ стереоселективного синтеза аминов и их предшественников может обеспечивать определенные преимущества. Такой способ позволяет сократить или исключить необходимость разделения смеси энантиомеров. Хотя стереоселективный синтез, который катализируется ферментами, является высоко селективным, неферментативные способы имеют широкий ряд селективности. Таким образом, результаты, полученные в процессе синтетических химических методик, являются в основном непрогнозируемыми, успешные результаты стереоселективного синтеза достигаются с трудом.

Таким образом, существует необходимость в методах химического синтеза для получения энантиомеров физостигмина и физостигминоподобных соединений. Также существует потребность в методах асимметрического синтеза промежуточных продуктов, используемых в этом способе. Метод позволяет получать промежуточные продукты с высокой степенью оптической чистоты. Кроме того, способ прост в выполнении и использует легко доступные реагенты.

Целью изобретения является обеспечение потребности, существующей в промышленности, с помощью предлагаемого способа стереоселективного синтеза оксиндола, причем процесс включает реакцию рацемического оксиндола формулы

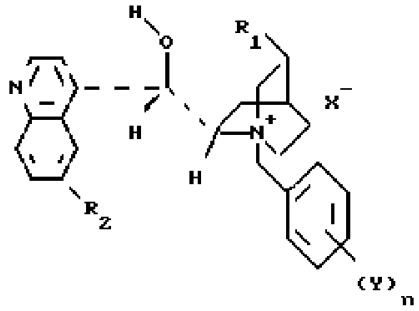


(1)

где R выбирают из группы, содержащей метил, этил и бензил, по крайней мере с одним эквивалентом галогенированного ацетонитрила, такого как хлорацетонитрил, бромацетонитрил и иодацетонитрил. Реакцию проводят в двухфазной реакционной смеси, причем водная фаза включает сильное неорганическое основание в качестве депротонирующего агента, а фаза растворителя включает органический растворитель для оксиндола. Двухфазная реакционная смесь включает каталитическое количество замещенного N-бензил-цинхониниум или хинидиниум соединения формулы

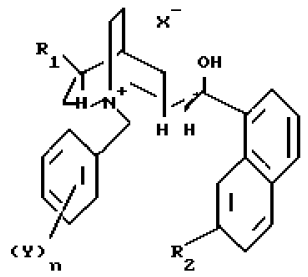
RU 2109013 C1

RU 2109013 C1



(I)

или замещенного N-бензил-цинхонидиниум или хининиум соединения формулы



(II)

где

R_1 - винил или этил;

R_2 - водород или метокси;

X - хлор или бром;

Y - независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из водорода, хлора, брома, фтора, трифторметила, нитрила;

n - 1, 2, 3, 4 и 5.

5-Алкокси-2,3-дигидро-1,3-диметил-2-оксо-1Н-индол-3-ацетонитрил, который образуется в процессе этого изобретения, разделяют избирательной кристаллизацией и затем восстанавливают до соответствующих аминов, которые могут использоваться в синтезе стереоспецифических форм физостигмина и физостигминподобных соединений. В частности, S-форма 1,3-диметил-5-метоксиоксиндолил-этиламина пригодна для получения (-)-физостигмина.

Изобретение поясняется чертежом, который изображает схему реакций асимметрического синтеза алкилированных оксиндолов 2a и 2b и превращения этих соединений в первичные амины 3a и 3b. Первичные амины используются при получении энантиомеров физостигмина и физостигминподобных соединений, обладающих фармацевтической активностью.

Асимметрический синтез настоящего изобретения включает превращение ахирального субстрата в хиральный продукт с использованием хирального реагента. Прохиральная функция служит в качестве исходного для хирального продукта в процессе реакции. Следующая номенклатура и условные обозначения используются при описании изобретения.

Используемое здесь выражение "асимметрический синтез" означает синтез, в котором асимметричный атом вводится в молекулу вместо имеющегося в молекуле до начала синтеза в процессе химической реакции. Так, например, асимметричный синтез настоящего изобретения является реакцией, в которой ахиральный элемент в молекуле субстрата превращается с помощью хирального реагента в хиральный элемент таким образом, что стереоизомерные продукты образуются в неравном количестве.

Выражение "энантиоселективный синтез" означает синтез, в результате которого образуется один энантиомер данной структуры в значительно преобладающем количестве над другим возможным энантиомером. Энантиоселективный синтез настоящего изобретения обычно дает преобладающий энантиомер в количестве от 70 до приблизительно 90%, обычно от 85 до приблизительно 88%. Суммарные энантиомеры образовывались как продукты синтеза.

Использующиеся здесь выражения "энантиомерная смесь" и "смесь энантиомеров" являются взаимозаменяемыми и относятся к рацемическим модификациям энантиомеров. Выражения также включают растворы, содержащие оба энантиомера, причем растворы проявляют или (+), или (-) оптическую ротацию, как наблюдалось и измерялось поляриметром.

Термины "разделять" и "разделение", используемые здесь, имеют в виду полное или частичное разделение двух энантиомеров 5-алкокси-замещенных 1,3-диметил-2-оксо-1Н-индол-3-ацетонитрило в. Далее процесс разделения описан более подробно. Эти два термина означают разделение, в котором только один из энантиомеров получают в чистом виде. Термины также включают частичное разделение энантиомеров, когда ни один из энантиомеров не получают полностью свободным от другого. Разделение энантиомеров может быть и может не быть количественным.

Более широкая линия в форме клина ▶ в формулах, представленных здесь, означает, что заместители находятся выше плоскости системы колец, с которой соединены, на что указывает тонкий конец линии. Широкие прерывистые линии в форме клина означают, что заместители располагаются ниже плоскости системы колец. Например, в формуле одного из первичных аминов, полученного в этом изобретении, метильная группа в 3 положении находится выше средней плоскости оксиндольного кольца, в то время как аминоэтильная группа - ниже средней плоскости кольца. Таким образом, метильная группа и аминоэтильная группа находятся в транс-положении друг к другу относительно плоскости кольца.

Стереоселективный синтез изобретения может выполняться по схеме, представленной на чертеже. Согласно схеме оксиндол 1 может алкилироваться галогенированным ацетонитрилом в присутствии хирального катализатора с образованием энантиомерной смеси, содержащей алкилированные оксиндолы 2a и 2b, которые называются [R] - и [S]-5-алкокси-2,3-дигидро-1,3-диметил-2-оксо-1Н-индол-3-ацетонитрилы. Неожиданно обнаружено, что один из алкилированных оксиндолов является преобладающим продуктом реакции. Кроме того, неожиданно найдено, что алкилированные оксиндолы 2a и 2b получают с относительно высоким химическим выходом.

Сырую энантиомерную смесь, включающую алкилированные оксиндолы 2a и 2b, предпочтительно кристаллизуют. Чистый энантиомер может быть гидрирован в

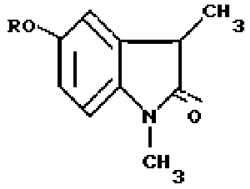
RU 2109013 C1

RU 2109013 C1

присутствии катализатора с образованием первичного амина 3a или 3b, которые называют [R] - или [S] - 5-алкокси-3-(2-аминоэтил)-1,3-дигидро-1,3-ди метил-2H-индол-2-оны. Первичный амин 3a, в котором R - метильная группа, является важным промежуточным продуктом при получении (-)-физостигмина.

Первичный амин должен использоваться в чистой форме оптического изомера для того, чтобы можно было получить физостигмин и физостигминподобные соединения с высоким выходом и с высокой степенью оптической чистоты. Это также может быть достигнуто при селективном осаждении энантиомера 3a и 3b с хиральной винной кислотой в форме солей винной кислоты 4a или 4b. Один из методов для получения энантиомерной смеси 3a и 3b будет далее описан подробно.

Асимметрический синтез настоящего изобретения выполняется стереоселективным алкилированием оксиндола формулы



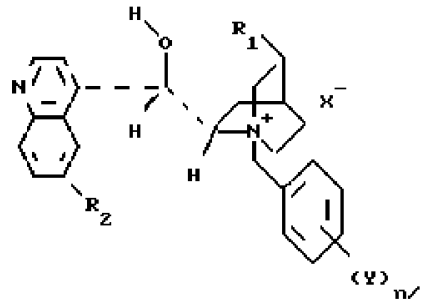
(1)

где заместитель R выбирают из группы, содержащей метил (соединение 1a), этил (соединение 1b) и бензил (соединение 1c). Оксиндол 1 является рацемической смесью. Оксиндол 1 используют в способе этого изобретения в качестве рацемической смеси, которую получают синтетическими методами, описанными Julian и др. J.Chem.Soc. 57: 563-566 и 755-757 (1935) и в патенте США 4791107.

Оксиндол 1 может селективно превращаться в энантиомерную смесь, включающую алкилированные оксиндолы 2a и 2b, с использованием хирального межфазного катализатора. Примерами подходящих катализаторов являются производные замещенных галогенидов N-бензил-цинхониниума или хинидиниума или N-бензил-цинхонидиниума или хинидиниума или N-бензил-цинхонидиниума или хининиума. Реакция характеризуется высокой энантиоселективностью.

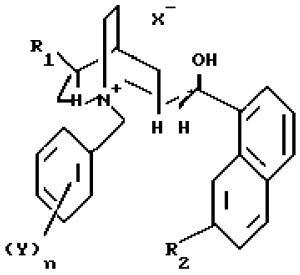
В частности, стереоселективное превращение оксиндолов 2a и 2b может выполняться при перемешивании рацемической смеси оксиндола 1 и хирального катализатора в двухфазной системе, состоящей из сильного неорганического основания и органического растворителя в атмосфере инертного газа до тех пор, пока реакция не придет к значительному завершению. Химическое превращение может контролироваться анализом реакционной смеси ГЖХ по образованию алкилированных оксиндолов 2a и 2b. Преобладание энантиомера 2a и 2b зависит от природы хирального катализатора, используемого в реакции.

В качестве хирального катализатора для селективного превращения оксиндола 1 в алкилированный оксиндол 2a или 2b используют замещенное N-бензил-цинхониниум или хинидиниум соединение формулы



(I)

или замещенное N-бензил-цинхонидиниум или хининиум соединение формулы



(II)

где

R_1 - винил группа или этил группа;

R_2 - водород или метокси группа;

X - хлор или бром;

Y - независимо друг от друга выбирают из группы: водород, бром, фтор, трифторметил и нитрил;

n - 1, 2, 3, 4 или 5.

Замещенный N-бензил-цинхониниум и замещенный N-бензил-хинидиниум имеют формулу (I), в которой R_2 - водород или метокси соответственно. Замещенный N-бензил-цинхонидиниум и замещенный N-бензил хининиум имеют формулу (II), в которой R_2 - водород или метокси соответственно. Предпочтительным катализатором являются соединения, в которых Y - 3,4-дихлор или 4-трифторметил. Эти катализаторы могут быть получены по методикам, описанным в J. Org. Chem. 1987, 52, 4745-4752, они выпускаются Fluka Chemical Co., Hanppange. N.Y. 11788 или Chemical Dynamics Corporation of South Plainfield, New Jersey.

Замещенные N-бензил-цинхониниум и хинидиниум соединения и замещенные N-бензил-цинхонидиниум и хининиум соединения используются в асимметрическом синтезе настоящего изобретения в количестве, достаточном для катализирования реакции оксиндола и галогенированного ацетонитрила с образованием одного из энантиомеров алкилированных оксиндолов в преобладающем количестве. Например, катализатор может использоваться в количестве приблизительно от 5 до приблизительно 50 мол.% на количество оксиндола 1. Более предпочтительно по этому изобретению использовать в качестве катализатора соединения в количестве от приблизительно 10 до приблизительно 15 мол.% на оксиндол 1.

При использовании каталитически эффективного количества замещенных N-бензил-цинхониниум и хинидиниум соединений образуется в избытке алкилированный оксиндол 2a, а замещенных N-бензил-цинхонидиниум и хининиум

RU 2109013 C1

RU 2109013 C1

соединений - алкилированный оксиндол 2b. Предполагают, что асимметрический синтез настоящего изобретения может выполняться также в присутствии поверхностно-активного вещества, такого как Тритон X-400 (патент США 4578509 и 4605761).

Алкилирование оксиндолов происходит, по-видимому, по обычным механизмам. По этой причине предполагали, что при реакции алкилирования будет образовываться рацемическая смесь алкилированных оксиндолов. Совершенно неожиданно обнаружено, что в зависимости от выбора катализатора один из энантиомеров алкилированных оксиндолов может образовываться в избытке. Кроме того, преобладающий энантиомер получают с высоким химическим выходом. Химический выход составляет по крайней мере приблизительно 60% по оксиндолу 1 и обычно от приблизительно 65 до приблизительно 85% по оксиндолу 1.

Стереоселективный синтез этого изобретения выполняется в двухфазной реакционной смеси, состоящей из фазы органического растворителя, включающей рацемическую смесь оксиндола 1 и катализатор, и водной фазы, содержащей сильное неорганическое основание. Оксиндол 1 и катализатор растворены в ароматическом углеводородном растворителе. Могут быть использованы галогенированные ароматические растворители и галогенированные алифатические растворители. Типичными растворителями, которые могут быть использованы, являются бензол, толуол, ксилол, хлорбензол и хлористый метилен. Может также применяться смесь растворителей, гексана и циклогексана. Найдено, что технические растворители являются приемлемыми. Предпочтительным растворителем является толуол, потому что реакционная смесь, содержащая этот растворитель, дает самую высокую селективность алкилированного оксиндола 2a или 2b в примерах, приведенных далее. Селективность, полученная с другими растворителями, может быть оптимизирована при минимальном экспериментировании.

Водная фаза реакционной смеси содержит сильное неорганическое основание, такое как гидроокись калия, гидроокись натрия или гидроокись лития. Для получения приемлемых результатов может быть использовано техническое основание. Предпочтительным основанием является гидроокись натрия, потому что гидроокись натрия имеет низкую стоимость, обладает высокой активностью и эффективностью в способе, описанном в этом изобретении.

Неорганическое основание используется в количестве, достаточном для поддержания катализа реакции. Основание функционирует как депротонирующий агент. Концентрация основания в водной фазе обычно составляет от приблизительно 25 до приблизительно 50 мас.%. Когда концентрация основания уменьшается, то селективность для одного из алкилированных оксиндолов уменьшается.

Водная фаза, содержащая неорганическое основание, должна иметь минимальную растворимость в органической фазе, содержащей рацемический оксиндол 1 и катализатор, для того, чтобы сохранить двухфазность реакционной смеси. Соотношение объемов органической фазы реакционной смеси и водной фазы обычно составляет от приблизительно 3:1 до приблизительно 10:1. Наиболее благоприятные результаты получены при использовании реакционной смеси, содержащей органическую фазу и водную фазу в соотношении объемов приблизительно 5:1.

Соотношение органического растворителя и оксиндола 1 в реакционной смеси составляет в основном приблизительно от 20:1 до 80:1, предпочтительно от приблизительно 30: 1 до приблизительно 45:1. Наиболее предпочтительное соотношение - приблизительно 40:1. Это соотношение выражается как объем фазы органического растворителя и веса оксиндола 1.

В качестве алкилирующего агента рацемической смеси оксиндола 1 может использоваться галогенированный ацетонитрил, выбранный из хлорацетонитрила, бромацетонитрила и иодацетонитрила. Наиболее предпочтительным алкилирующим агентом является хлорацетонитрил, так как он обеспечивает наиболее высокую селективность алкилированных оксиндолов 2a и 2b. Удовлетворительные результаты получены при использовании технического алкилирующего агента.

Галогенированный ацетонитрил используется в количестве по крайней мере приблизительно одного эквивалента, предпочтительно от 1,1 до 1,5 эквивалентов, рацемической смеси оксиндола 1. Более высокое количество алкилирующего агента относительно оксиндола повышает химический выход, хотя не отмечено очевидного преимущества при использовании большого избытка алкилирующего агента.

Стереоселективный синтез изобретения выполняется в большинстве случаев при температуре от приблизительно 5 до приблизительно 30°C. При низких температурах достигается высокая селективность алкилированного оксиндола 2a или 2b, хотя необходимо проявлять осторожность в связи с возможностью выпадения неорганического основания из водного раствора при низкой температуре. Предпочтительная область температур для проведения синтеза составляет от приблизительно 15 до приблизительно 20°C.

Стереоселективный синтез алкилированного оксиндола 2a или 2b является экзотермической реакцией. Реакционная смесь может охлаждаться для сохранения температуры реакции внутренним или наружным способом. Необходимость охлаждения может быть уменьшена и даже исключена при постепенном добавлении галогенированного ацетонитрила к двухфазной реакционной смеси.

Желательно, чтобы над бифазной реакционной смесью пропускался инертный газ для того, чтобы исключить кислород из реакции. Примерами пригодных инертных газов являются азот, аргон и гелий. С экономической точки зрения более предпочтительным является азот.

Стереоселективный синтез может выполняться при атмосферном давлении.

RU 2109013 C1

RU 2109013 C1

Давления ниже атмосферного следует избегать.

Найдено, что алкилирование рацемической смеси оксиндола 1 происходит очень быстро. При постепенном добавлении алкилирующего агента к двухфазной реакционной смеси реакция обычно заканчивается в течение приблизительно 1-2 ч. Может применяться более короткое время реакции, хотя охлаждение реакционной смеси может требоваться. Аналогично может использоваться более длительный период реакции, хотя нет очевидных преимуществ в увеличении продолжительности времени реакции. Во всяком случае реакция алкилирования выполняется до значительного завершения, которое контролируется газовой хроматографией или другим пригодным способом. Для того чтобы оптимизировать селективность для алкилированного оксиндола 2a или 2b, реакционная смесь должна перемешиваться.

Двухфазную реакционную смесь готовят следующим образом. Рацемическую смесь оксиндола 1 растворяют в органическом растворителе и к полученному раствору добавляют катализатор. Затем к органическому раствору добавляют водный раствор неорганического основания и перемешивают в течение времени, достаточного для того, чтобы образовалась двухфазная реакционная смесь. Обнаружено, что для образования двухфазной смеси требуется слабое перемешивание в течение приблизительно 10 мин. Медленное добавление алкилирующего агента улучшает селективность для преобладающего алкилирования оксиндола 2a или 2b.

Оптическая чистота энантиомеров, образующихся в процессе этого изобретения, может быть выражена как избыток энантиомера в продукте реакции, а также и в виде процента от общего количества энантиомеров в исходном растворе. Количество энантиомера удобно выражается как процент избытка энантиомера, который обозначается как "% ее". Процент избытка энантиомера рассчитывается следующим образом

$$\% \text{ ee} = \frac{([A] - [B])}{([A] + [B])} \cdot 100$$

где

[A] - концентрация одного из энантиомеров;

[B] - концентрация другого энантиомера.

В полностью разделенном продукте энантиомерный избыток равен по весу общему продукту и таким образом "% ее" и, следовательно, оптическая чистота составляют 100%. Концентрация каждого энантиомера выражается аналогичным способом и может выражаться или массовым, или молярным значением, потому что энантиомеры имеют одинаковый молекулярный вес.

Для селективного превращения оксиндола 1 в алкилированный оксиндол 2a найден ряд замещенных N-бензил-цинхониниум солей. Все реакции выполнялись перемешиванием в течение 10 мин в атмосфере N_2 смеси оксиндола 1 (2,5 ммоль) и соответствующего катализатора (0,25 ммоль) в двухфазной смеси, содержащей 8 мл 50%-ной NaOH и 20 мл толуола. Затем к смеси прибавляли шприцевым насосом в течение 1 ч раствор хлорацетонитрила (2,75 ммоль) в 10 мл толуола. После завершения прибавления реакционную смесь анализировали ГЖХ на химическое превращение. Энантиомерный избыток алкилированного оксиндола 2a определяли ЖХВР на колонках Chiralcel OД или Chiracel OJ (Daicel Chemical Industries Ltd.) и ЯМР-спектроскопией с использованием трис[3-(гептафторпропил-гидроксиметилен)-d-камфорато] европия (III) в качестве хирального Z-реагента. Результаты суммированы в табл. 1.

Введение в 3 и/или 4 положения бензильной части катализатора электроноакцепторных групп, таких как Br, Cl или CF_3, значительно увеличивало % ее алкилированного оксиндола 2a (примеры 7, 8, 9 и 12). Это обусловлено, вероятно, более крепкой ионной парой, образующейся в результате повышенного положительного заряда на N-атоме цинхониниум катализатора. То, что наблюдаемое повышение % ее из-за электроноакцепторных групп обусловлено, в основном, индуктивным эффектом, отсутствие резонансного эффекта предполагается из-за низкого % ее, наблюдаемого для 4-цианобензил-цинхониниум бромида (пример 10). Фторзамещенные катализаторы обладают неожиданно низким % ее по неизвестной причине (примеры 3 и 6). Как ожидается, дигидроцинхониниум катализатор ведет себя аналогично соответствующей цинхониниум соли (примеры 9 и 15). Неожиданно, средний % ее наблюдали для бензилхинидиниум бромида (пример 16). Дополнительного улучшения для % ее не наблюдали при введении в бензильную группу дополнительных электронодонорных заместителей (пример 17). Слабый эффект противоиона наблюдался в случае, где % ее реакции был низким (эксперименты 1 и 2). Когда % ее реакции заметно высок, влияние противоиона было несущественным.

Сырая энантиомерная смесь, включающая алкилированные оксиндолы 2a и 2b, подвергается фракционной кристаллизации, посредством которой из остаточного рацемата разделяют требуемый оптически чистый, например, R-энантиомер или S-энантиомер алкилированного оксиндола с высокой степенью оптической чистоты. Рацемат предпочтительно высаживается, оптически чистый оксиндол остается в фильтрате.

Выбирают подходящий растворитель для перекристаллизации. Такой растворитель выбирают из:

1) подходящих протонных растворителей, таких как спирты, например метанол, этанол, изопропанол и т.д.;

2) проходящих апротонных растворителей, таких как алифатические эфиры, например трет-бутилметиловый эфир; изопропилэтиловый эфир и т.д.;

3) пригодной смеси протонного и апротонного растворителей.

Энантиомерную смесь, содержащую алкилированные оксиндолы 2a и 2b, обрабатывают растворителем для перекристаллизации при необходимой температуре, обычно при комнатной или немного выше, например 25 - 30°C, в течение необходимого периода времени для

RU 2109013 C1

RU 2109013 C1

полного растворения смеси. Полученный раствор, содержащий растворенную смесь 2a и 2b и выбранный растворитель перекристаллизации, затем охлаждают до комнатной температуры и/или оставляют при комнатной температуре на короткий период времени, например 5 - 10 мин, вследствие чего основное количество, обычно 65 - 82%, первого чистого энантиомера (или R, или S), который первоначально присутствует в смеси 2a и 2b в большем количестве, будет оставаться в растворе, и вследствие чего остаток, включающий смесь другого, второго, энантиомера и оставшееся количество первого энантиомера будет высаживаться из раствора в виде твердого осадка.

Полученная двухфазная смесь чистого энантиомера в растворе и выпавшего осадка выдерживается, необязательно, но предпочтительно, при температуре от приблизительно 0 до приблизительно 5°C с помощью, например, бани со льдом в течение периода времени, необходимого для полного осаждения из полученного остатка твердой смеси энантиомеров.

Как предварительно показано, алкилирование оксиндола происходит через стереоселективный процесс и любой один из энантиомеров алкилированных оксиндолов получают в избытке в зависимости от выбора используемого катализатора. Таким образом, любой или R-энантиомер, или S-энантиомер может присутствовать в энантиомерной смеси в большем количестве. Энантиомер, присутствующий в большем количестве, отделяют от выпавшей твердой смеси, содержащей по крайней мере другой энантиомер.

Результирующую двухфазную смесь подвергают затем обычному разделению, например фильтрации, вследствие чего выпавший осадок отделяют от фильтрата, содержащего первый оптически чистый энантиомер. Фильтрат частично упаривают обычным способом, например, на роторном испарителе и первый оптически чистый энантиомер отделяют, например, фильтрацией. Конечный первый энантиомер имеет высокую оптическую чистоту.

Данный энантиомер далее может обрабатываться с образованием амина, 3a или 3b, после чего до образования эзерэтола (eserethole) или эзерметола (esermethole) по обычным методикам, известным ранее, например IuaBrossi, Heterocycles, 1988, Vol. , 27, 1709, в R- или S- конфигурациях. С помощью методики Lee и др., J. Org. Chem, 1991, Vol, 56, 872, эзерэтол может превращаться в физостигмин и родственные соединения.

В частности оптически чистый первый энантиомер восстанавливают водородом в уксусной кислоте в присутствии окиси платины. Полученный амин 3a или 3b затем обрабатывают этилхлорформиатом в присутствии триэтиламина в толуоле. Восстановительная циклизация, проводимая с использованием алюмогидрида лития в тетрагидрофуране с последующей хроматографической очисткой, обеспечивает получение эзерэтола или эзерметола высокой оптической чистоты.

Образовавшийся эзерэтол или эзерметол реагирует с фумаровой кислотой обычным способом, например, при 45 - 50°C от 0,5 до 1 ч с образованием фумарата, который перекристаллизовывают из метанола и получают в основном 100%-ную энантиомерную чистоту.

Концентрация энантиомеров в реакционной смеси, получаемой по этому изобретению, может определяться с помощью:

1) обработки первичного амина с (-)-ментил хлорформиатом с последующим анализом ЖХВР соответствующих диастереомерных карбаматов;

2) обработки амина с (+)-камфорсульфонилхлоридом с последующим анализом ЖХВР соответствующих сульфонамидов.

Относительный состав смеси энантиомеров дается до площади пиков, соответствующих диастереомерам на хроматограммах ЖХВР.

Абсолютная конфигурация энантиомера определяется по превращению амина в известное соединение, чья абсолютная конфигурация доказана. Например, абсолютные конфигурации атома углерода в 10 положении первичного амина могут определяться по превращению солей винной кислоты аминов 3a или 3b в соответствующие оптически чистые первичные амины 3a или 3b нейтрализацией разбавленной NaOH. Образующийся оптически чистый первичный амин может циклизоваться восстановлением с высоким выходом при кипячении амина в бутаноле в присутствии избытка натрия. Продукт может затем обрабатываться (S)-(-)-d-метилбензилизоцианатом. Оптическая чистота и абсолютная конфигурация конечного продукта могут быть подтверждены анализом ЖХВР согласно методу Schonen berger и Brossi, Helv. Chim. Acta 69: 1486 (1986).

Это изобретение будет более полно понятно с помощью следующих примеров, в которых все части, пропорции, соотношения и проценты являются массовыми, если не указано особо.

Хиральное межфазное алкилирование

Пример 1.

(3S)-1,3-Диметил-5-этоксиоксиндолил-3-ацетонитрил.

В двухлитровую колбу, снабженную механической мешалкой, N_2-впускным отверстием, термометром, обратных холодильником и резиновой прокладкой (соединенной с 50-миллилитровым шприцем через полиэтиленовый переход) помещают 50 г 1,3-диметил-5-этоксиоксиндола, 2,49 г N-(3,4-дихлорбензил)цинхониниум хлорида (2 мол.%) и 625 мл толуола, прибавляют 125 мл 50%-ной NaOH и перемешивают двухфазную смесь 15 мин. К этой смеси прибавляют раствор, содержащий 20,33 г хлорацетонитрила (1,1 эквивалент) в 31 мл толуола, через шприцевый насос. После окончания реакции двухфазную смесь охлаждают до 10°C, медленно прибавляют 500 мл ледяной воды, фильтруют через целит. Реакционную колбу и целит промывают 300 мл толуола. Два слоя разделяют. Водный слой экстрагируют 300 мл толуола. Растворы толуола объединяют, экстрагируют дважды по 150 мл 3 N HCl, затем 300 мл H_2O и насыщенным раствором NaCl (300 мл), упаривают в вакууме и получают 68,0 г (>100%)

RU 2109013 C1

RU 2109013 C1

1,3-диметил-5-этоксиоксиндолил-3-ацетонитр ила (S/R 87/13, хиральная ЖХВР) в виде твердого вещества. Полученный выше твердый остаток растворяют в 177 мл горячего метанола, прозрачный раствор охлаждают до комнатной температуры, выдерживают 30-40 мин при 0-5°С. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают 20 мл холодного метанола, сушат на воздухе и получают 14,08 г (23,7%) требуемого чистого рацемата 1,3-диметил-5-этоксиоксиндолил-3-ацетонитр ила в виде твердого вещества. Фильтрат упаривают и получают 44,45 г (74,7%) высоко чистого (3S)-1,3-диметил-5-этоксиоксиндолил-3-ацето нитрила (S/R 99/1 с помощью хиральной ЖХВР).

Примеры 2-8. Методику, приведенную в примере 1, повторяют с использованием различных 5-замещенных 1,3-диметил оксиндолов и разных растворителей перекристаллизации. Результаты этих синтезов приведены ниже в табл. 2.

Пример 9. R - Эзерэтол фумарат

А. R-Эзерэтол

К раствору, содержащему 49,1 г (3R)-1,3-диметил-5-этоксиоксиндолил-3-ацето нитрила (95% ее) в 246 мл уксусной кислоты прибавляют 2,46 г окиси платины. Смесь гидрируют 7 ч при комнатной температуре, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме. Остаток распределяют между толуолом и разбавленным раствором гидроокиси натрия. Раствор толуола упаривают, и получают 51,92 г соответствующего амина.

К раствору 49,9 г вышеуказанного амина и 24.29 г триэтиламина в 500 мл толуола при 0 °С прибавляют в атмосфере азота 23,87 г этилхлорформиата. После окончания реакции смесь промывают водой, раствор толуола сушат над безводным сульфатом натрия, упаривают в вакууме и получают 60,21 г соответствующего карбамата.

К раствору 42,07 г карбамата в 106 мл тетрагидрофурана при 0°С в атмосфере азота прибавляют 273 мл 1 М раствора алюмогидрида лития в тетрагидрофуране. После окончания прибавления смесь кипятят с обратным холодильником 1,5 ч, затем после стандартной обработки остаток хроматографируют на силикагеле и получают 17,58 г (R)-азерэтола (95% ее).

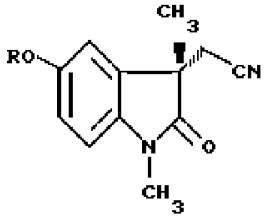
В. (R)-Эзерэтол фумарат

К раствору 38 г эзерэтола (R/S 97,5/2,5) в этаноле прибавляют горячий раствор 21,49 г фумаровой кислоты в этаноле, охлаждают до комнатной температуры, затем на бане со льдом. Образовавшийся осадок отфильтровывают, и получают 47,6 г белых кристаллов, которые снова перекристаллизовывают из 190 мл метанола, и получают 37,8 г фумарата в виде белых кристаллов. Анализ хиральной ЖХВР этого материала показывает, что он имеет 100%-ную оптическую чистоту.

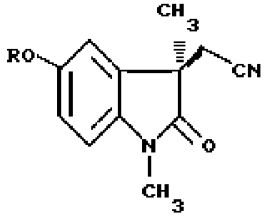
Предлагаемый способ имеет ряд преимуществ. Способ стереоселективного синтеза энантиомеров позволяет получить исходные соединения для синтеза физостигмина и физостигминподобных соединений с высоким химическим выходом и высокой чистотой. Присутствие одного из энантиомеров в большем количестве в сравнении с другим энантиомером позволяет улучшить результаты при дальнейшем разделении энантиомеров. Методика стереоселективного синтеза не имеет каких-то необычных затруднений. Реагенты, необходимые для этого синтеза, вполне доступны и могут быть получены с помощью обычных методик. Это изобретение предлагает практический экономный способ для общего синтеза отдельных энантиомеров физостигмина и родственных соединений.

Формула изобретения:

1. Способ стереоселективного синтеза алкилированного оксиндола общей формулы

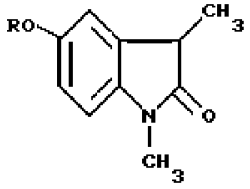


или



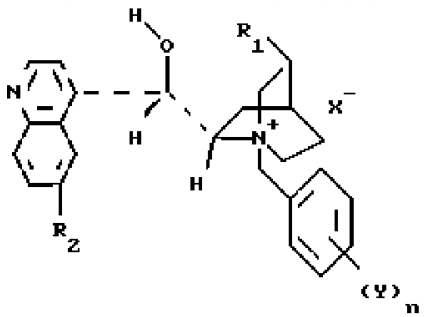
где R - метил, этил или бензил,

отличающийся тем, что осуществляют реакцию рацемического оксиндола общей формулы



где R принимает указанные значения,

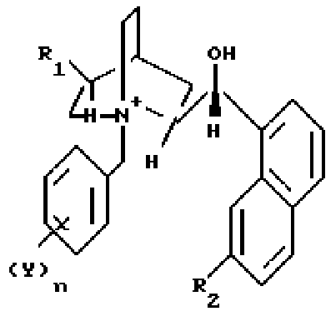
с по крайней мере одним эквивалентом галогенированного ацетонитрила, выбранного из группы, состоящей из хлор-, бром- и иодацетонитрила, в двухфазной реакционной смеси, включающей водную фазу, содержащую сильное неорганическое основание в качестве депротонирующего агента, и фазу растворителя, включающую органический растворитель для оксиндола, который выбирают из ароматических углеводородов, галогенированных ароматических углеводородов и галогенированных алифатических углеводородов, и каталитическое количество замещенного N-бензил-цинхониниум или хинидиниум соединения общей формулы I



или замещенного N-бензил-цинхонидиниум или хининиум соединения общей формулы II

RU 2109013 C1

RU 2109013 C1



где R_1 - винил или этил;

R_2 - водород или метоксигруппа;

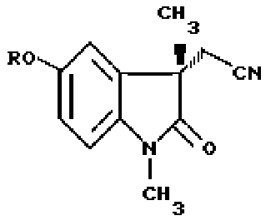
X - хлор или бром;

Y независимо друг от друга выбирают из группы, включающей водород, хлор, бром, фтор, трифторметил и нитрил;

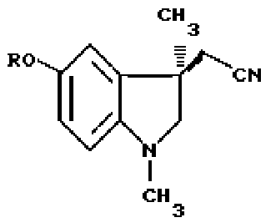
n = 1 - 5, целое число,

с образованием энантиомерной смеси алкилированного оксиндола, в которой первый энантиомер присутствует в большем количестве, чем второй энантиомер, с последующей обработкой названной энантиомерной смеси подходящим протонным растворителем для перекристаллизации, который выбирают из метанола, этанола и изопропанола, или подходящим апротонным растворителем для перекристаллизации, который выбирают из трет-бутилового и изопропилового эфира, для отделения первого энантиомера от второго энантиомера.

2. Способ получения оптически чистого энантиомера алкилированного оксиндола общей формулы



или

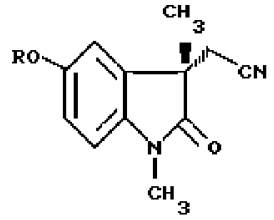


где R - метил, этил или бензил,

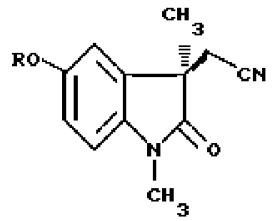
из смеси, включающей первый и второй энантиомеры названного оксиндола, где первый энантиомер присутствует в большем количестве, чем второй энантиомер, отличающийся тем, что осуществляют обработку смеси подходящим протонным растворителем для перекристаллизации, который выбирают из метанола, этанола и изопропанола, или подходящим апротонным растворителем для перекристаллизации, который выбирают из трет-бутилового и изопропилового эфира, для выборочного растворения основного количества первого энантиомера с получением раствора и для образования осадка смеси, содержащей по крайней мере второй энантиомер, с последующим отделением названного раствора от осадка.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что включает удаление первого энантиомера из отделенного раствора.

4. Способ стереоселективного синтеза алкилированного оксиндола общей формулы

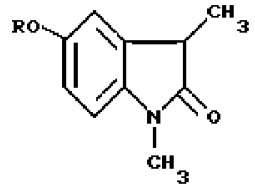


или



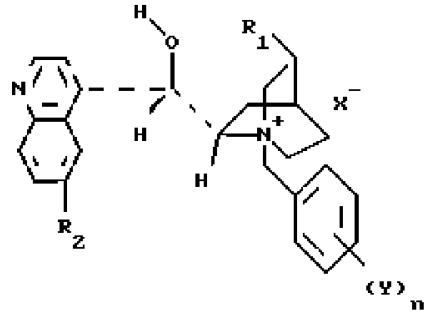
где R - метил,

отличающийся тем, что осуществляют реакцию рацемического оксиндола общей формулы



где R принимает указанное значение,

с одним эквивалентом хлорацетонитрила в двухфазной реакционной смеси, включающей водную фазу, содержащую сильное неорганическое основание в качестве депротонирующего агента, и фазу растворителя, включающую органический растворитель для оксиндола, который выбирают из ароматических углеводородов, галогенированных ароматических углеводородов и галогенированных алифатических углеводородов, и каталитическое количество замещенного N-бензил-цинхониниум или хинидиниум соединения общей формулы I



где R_1 - винил или этил;

R_2 - водород или метоксигруппа;

X - хлор или бром;

Y независимо друг от друга выбирают из группы, включающей водород, хлор, бром, фтор, трифторметил и нитрил;

n = 1 - 5, целое число,

с образованием энантиомерной смеси алкилированного оксиндола, в которой первый энантиомер присутствует в большем количестве, чем второй энантиомер, с последующей обработкой энантиомерной смеси подходящим протонным растворителем для перекристаллизации, который выбирают из метанола, этанола и изопропанола, или

RU 2109013 C1

RU 2109013 C1

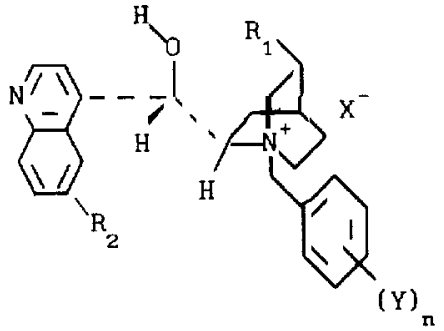
подходящим апротонным растворителем для перекристаллизации, который выбирают из трет-бутилового и изопропилового эфира, для отделения первого энантиомера от второго энантиомера.

RU 2109013 C1

RU 2109013 C1

Таблица 1

Ассиметрическое алкилирование оксиндола I с использованием хирального катализатора фазового переноса



Пример	Катализатор				% ee 2a
	R_1	R_2	Y	X	
1	винил	H	H	Cl	>3
2	винил	H	H	Br	10
3	винил	H	2-F	Br	5
4	винил	H	2-CF_3	Br	4
5	винил	H	2,6-Cl_2	Br	>3
6	винил	H	3-F	Br	8
7	винил	H	3-Br	Br	48
8	винил	H	4-Br	Br	68
9	винил	H	4-CF_3"	Br	72
10	винил	H	4-CN	Br	>2
11	винил	H	3,4-Cl_2	Br	78
12	винил	H	3,4-Cl_2	Br	77
13""	винил	H	3,4-Cl_2""	Cl	17
14"""	винил	H	4-CF_3	Br	61
15	Et	H	4-CF_3	Br	69
16	винил	OCH_3	H	Br	39
17	винил	OCH_3	3,4-Cl_2	Br	77

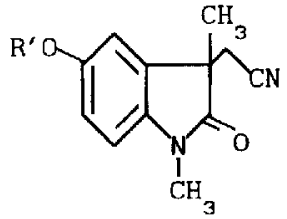
" 4-CF_3-BCNB
"" 1:1 толуол/гексан
""" 3,4-Cl_2-BCMC
"""" 25% NaOH

RU 2109013 C1

RU 2109013 C1

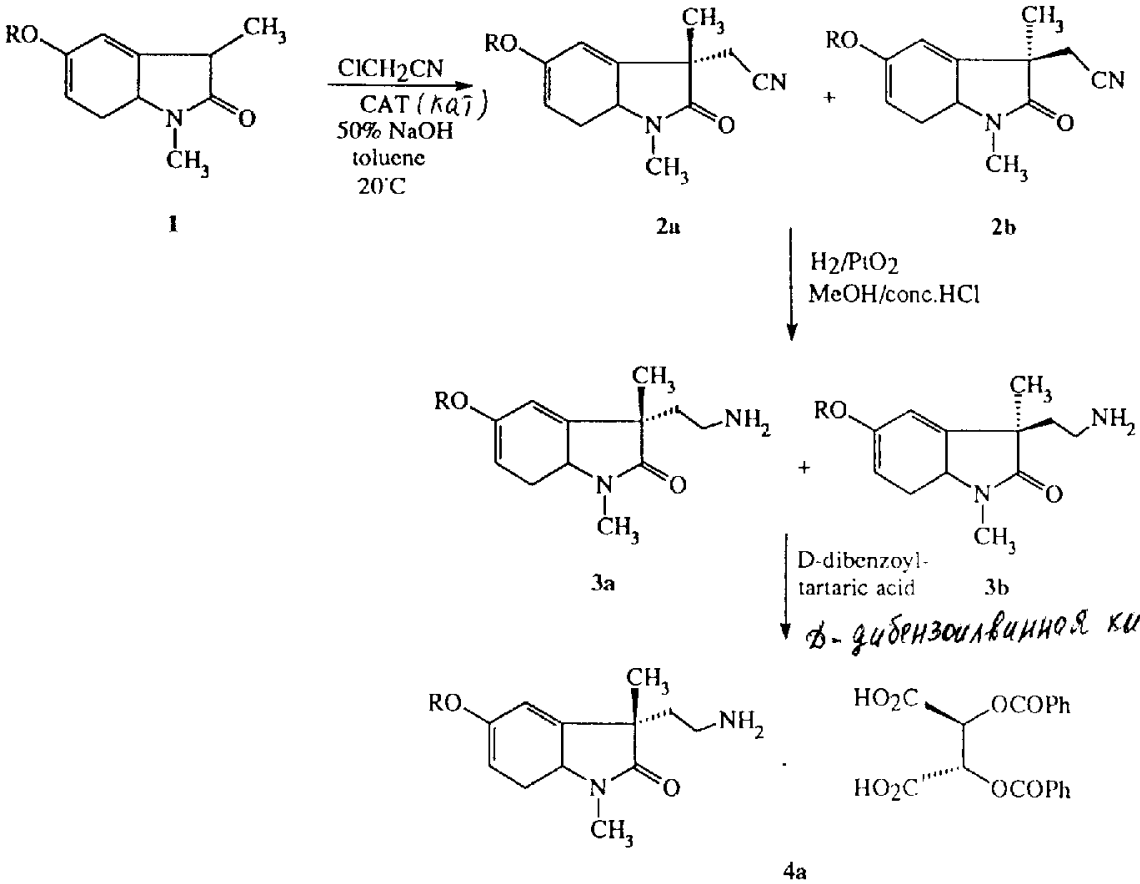
Таблица 2

Перекристаллизация 1,3-диметил-5-алкоксииндолил-3-ацетонитрилов



Пример	R'	Растворитель	Разбавление (об/мас) a	до % ее (R или S') b	После % ее (R или S') c
16	Метокси	iPr_2O	29	70 (S)	78 (S)
17	Метокси	$tBuOHC_3$	7	70 (S)	75 (S)
18	Метокси	95 EtOH	5	70 (S)	82 (S)
19	Метокси	MeOH	3	70 (S)	82 (S)
20	Этокси	$tBuOHC_3$	23	73 (S)	91 (S)
21	Этокси	MeOH	9	73 (S)	83 (S)
22	Этокси	MeOH	4	74 (S)	98 (S)
23	Этокси	MeOH	9	52 (R)	95 (S)

a: на основании теоретического количества имеющегося чистого энантиомера
b: % ее сырого оксиндола
c: % ее фильтрата



RU 2109013 C1

RU 2109013 C1