

55.758/SZE

~~Készlet~~ *Arbál*

6 1 9 7 6

K I V O N A T

Eljárás béta-cianohidrin-származékok előállítására

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, Indiana,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1992. 02. 24.

Elsőbbsége: 1991. 02. 26. (07/661,278),
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány tárgya eljárás az /I/ általános képletű vegyületek előállítására, ahol R jelentése fenil-, cikloalkil-, tienil-, halogén-tienil-, alkil-tienil-, furanil-, piridil- vagy tiazolilcsoport.

E vegyületeket úgy állítják elő, hogy egy /II/ általános képletű epoxidot acetón-cianohidrinnel reagáltatunk szerves bázis jelenlétében, inert szerves oldószerben.

Arbál

A 92 601

Közzététel napja: 6.10.1992

55.758/SZE

61976

A

ifj. Szentpéteri Ádám
szabadialmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

NSZOS

(07C 255/33

(07D 333/38, 307/54,

277/18, 213/57

Eljárás béta-cianohidrin-származékok előállítására

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, Indiana,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltaláló:

MITCHELL David, INDIANAPOLIS, Indiana,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1992. 02. 24.

Elsőbbsége: 1991. 02. 26. (07/661,278),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A 3-szubsztituált-3-aril-oxi-propánamin-származékok gyógyszerként használhatók a szerotonin vagy noradrenalin újrafelvételét gátló hatásuk alapján /lásd például a 4,314,081 és a 4,956,388 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásokat/. Az is ismert, hogy az egyes enantiomerek jellemzői előnyösebbek a racemát vegyületekénél /lásd például a 4,956,388 számú Amerikai Egyesült Államok-beli és a 369,685 számú európai szabadalmi leírást/.

A találmány szerint eljárást dolgoztunk ki epoxid-köztitermékek 3-szubsztituált-3-hidroxi-propánnitril-származékokká történő átalakítására, mely utóbbiak a fentebb említett gyógyszerek szintéziséhez használhatók.

Közelebbről meghatározva a találmány szerinti eljárással /I/ általános képletű vegyületeket állítunk elő, ahol

R jelentése fenil-, 5-7 szénatomos cikloalkil-, tienil-, halogén-tienil-, /1-4 szénatomos alkil/-tienil-, furanil-, piridil- vagy tiazolilcsoport.

A találmány szerint e vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy /II/ általános képletű epoxidot aceton-cianohidrinrel reagáltatunk nem-reakcióképes szerves bázis jelenlétében, inert szerves oldószerben.

Az /I/ általános képletű vegyületek köz-

benső termékek a 3-szubsztituált-3-aril-oxi-propánamin-származékok előállításához, amint ezt e leírásban hangsúlyosan szereplő 4,314,081 és 4,956,388 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírások közlik. Az /I/ általános képletű közbenső termékek az Ar-Y általános képletű reagenssel reagáltathatók, ahol Y jó távozó csoportot, mint p-toluolszulfonil-, metánszulfonilcsoportot, trifenil-foszfin-oxidot, halogénatomot vagy hasonlókat, és Ar adott esetben helyettesített fenil- vagy naftilcsoportot jelent, a fentebb idézett két Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás szerint. Ezután a képződött 3-szubsztituált-3-aril-oxi-propánnitril ismert eljárásokkal a primer aminná redukálható és adott esetben szekunder vagy terciér aminokká alkilezhető, melyek valamennyien gyógyszerek, az idézett szabadalmi leírásoknak megfelelően. Ugy is eljárhatunk, hogy az /I/ általános képletű közbenső terméket először a primer aminná redukáljuk, majd a fentiek szerint alkilezzük az Ar-Y általános képletű vegyülettel.

A találmány szerinti eljárással előnyösen olyan vegyületeket állítunk elő, ahol R jelentése fenilcsoport. Így a találmány előnyös megvalósításakor a /II/ általános képletű vegyület kereskedelmi forgalomban lévő /R/-sztirol-oxid. Egyéb rokon /II/ általános képletű köztitermékek kereskedelmileg hozzáférhetők, vagy ismert

eljárásokkal előállíthatók.

Az /I/ általános képletű vegyületek egy királis szénatommal rendelkeznek, azaz olyan atommal, melyhez az aril- és a hidroxilcsoport kötődik. A megfelelő /II/ általános képletű epoxid prekursor ugyanazon királis atomot tartalmazza. A találmány szerinti eljárás régió-szelektív, minthogy az egyetlen termék az /I/ általános képletű β -szubsztituált- β -hidroxi-propánnitril; β -hidroxi-l-szubsztituált-propánnitril képződése nem figyelhető meg. E reakció azonban nem sztereoszelektív az /I/ általános képletű enantiomerek egyikének vagy másikának képződése szempontjából. Így a /II/ általános képletű racém epoxid használatakor /I/ általános képletű racém vegyület keletkezik; a /II/ általános képletű királis epoxid használatakor csak az egyik megfelelő /I/ általános képletű enantiomer képződik.

A találmány szerint használt nem-reakcióképes szerves bázisok közé olyanok tartoznak, amelyek oldódnak a reakciókeverékben, de nem reagálnak a /II/ általános képletű epoxiddal, az /I/ általános képletű béta-cianohidrinnel, vagy az acetón-cianohidrinnel. Ilyen szerves bázisok például a trialkil-aminok, mint trietil-amin, piridin és hasonlóak. Az alkalmas szerves nem reagálnak a /II/ általános képletű epoxiddal, az /I/ általános képletű béta-cianohidrinnel, vagy az

aceton-cianohidrinrel. Ilyen oldószerek például a halogén-alkánok, mint metilén-klorid, 1,2-diklór-etán és hasonlók, és egyéb oldószerek, mint éterek /például dietil-éter, tetrahidrofurán, dimetoxi-etán/, aromás oldószerek /például benzol, toluol/ és szénhidrogének /például heptán, hexán, pentán, petroléter és hasonlók/.

A reakció legkönnyebben szobahőmérséklet feletti hőmérsékleten, különösen 40°C és a reakcióelegy visszafolyási hőmérséklete között hajtható végre.

A reakció legelőnyösebben akkor megy végbe, ha az aceton-cianohidrint és a szerves bázist a /II/ általános képletű epoxidhoz viszonyítva csekély moláris feleslegben alkalmazzuk. Előnyös arány érhető el legalább mintegy 10% moláris feleslegű aceton-cianohidrin és bázis alkalmazásakor.

A találmány szerinti eljárás olyan vegyületek előállítására is használható, ahol R a fentebb megadottaktól eltérő jelentésű. Így a reakcióban például olyan vegyületek is használhatók, ahol R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénnel szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport, 2-4 szénatomos alkenilcsoport, különböző aril-oxi-szubsztituensek és hasonlók. Ezenfelül olyan epoxidok, ahol egy további szubsztituens, például alkilcsoport kötődik ugyanahhoz a szénatomhoz, amelyhez az R-csoport kapcsolódik, eredményesen alakít-

hatók át a megfelelő béta-cianohidrinné. Így az eljárás hatásos eszköz a fentebb megadott speciális R-szubsztituensektől eltérő R csoportokat tartalmazó béta-cianohidrinek előállítására.

A találmány szerinti eljárás előnye, hogy szerves reagensként acetón-cianohidrin használható a szokásosan használt, meglehetősen mérgező alkálifém-cianidok helyett. Ezenfelül a közölt eljárásban melléktermékként illékony acetón képződik, amely a reakcióelegy feldolgozása során eltávolítható, környezetbarát módon eliminálható vagy visszanyerhető.

A következő példák a találmány szerinti eljárást tovább ismertetik. A példák csak illusztráló jellegűek és nem korlátozzák a találmány hatókörét.

1. kísérlet

/S/- β -fenil- β -hidroxipropánnitril előállítása

40,0 g /R/-sztirol-oxid, 31,12 g acetón-cianohidrin, 36,96 g trietil-amin és 150 ml tetrahydrofuran keverékét 18 órán át visszafolytatás közben forraljuk. A reakciókeveréket lehűtjük, vákuumban bepároljuk, 200 ml 2n kálium-hidroxid-oldattal hígítjuk és dietil-éterrel extraháljuk. Az éteres kivonatokat egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepárol-

va 34,3 g cimben megadott közbenső terméket kapunk.

IR /tisztá/: 3445, 3065, 3034, 2899, 2255, 1604, 1495, 1456, 1412, 1329, 1204, 1087, 1058, 1028, 940, 868, 757, 703 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ /300 MHz, CDCl_3 / delta 7,36 /m, 5H/, 4,98 /t, $J=6,11$ Hz, 1H/, 3,13 /széles s, 1H/, 2,71 /d, $J=6,09$ Hz, 2H/;

$^{13}\text{C-NMR}$ /300 MHz, CDCl_3 / delta 27,86; 69,87; 117,49; 125,59; 128,70; 128,87; 141,16;

Elemanalízis a $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}$ képlet alapján:

számított: C: 73,45 H: 6,16 N: 9,52;
talált: C: 73,26 H: 6,20 N: 9,34%.

2. kísérlet

3-Fenil-3-hidroxi-propánnitril előállítása

Az 1. kísérlet reakcióját 1,0 g /8,3 mmol/ racém sztirol-oxiddal megismételjük. A hozam 1,1 g /88%/ racém 3-fenil-3-hidroxi-propánnitril.

IR /tisztá/: 3445, 3065, 3034, 2899, 2255, 1604, 1495, 1456, 1412, 1329, 1204, 1087, 1058, 1028, 940, 868, 757, 703 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ /300 MHz, CDCl_3 / delta 7,36 /m, 5H/, 4,98 /t, $J=6,11$ Hz, 1H/, 3,13 /széles s, 1H/, 2,71 /d, $J=6,09$ Hz, 2H/;

^{13}C -NMR /300 MHz, CDCl_3 / delta 27,86; 69,87;
117,49; 125,59; 128,70; 128,87; 141,16;

Elemanalízis a $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}$ képlet alapján:

számított: C: 73,45 H: 6,16 N: 9,52;

talált: C: 73,59 H: 6,33 N: 9,68%.

3. kísérlet

Megismételjük a 2. kísérletet katalitikus
triethyl-amint /25% mólékvivalens/ 5,0 g /41,15 mmól/
sztirol-oxiddal használva. 5,34 g /87,6%/ várt terméket
kapunk.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az /I/ általános képletű vegyületek előállítására, ahol

R jelentése fenil-, 5-7 szénatomos cikloalkil-, tienil-, halogén-tienil-, /1-4 szénatomos alkil/-tienil-, furanil-, piridil- vagy tiazolilcsoport,

azzal j e l l e m e z v e , hogy egy /II/ általános képletű epoxidot - ahol R jelentése a fenti - aceton-cianohidrinrel reagáltatunk nem-reakcióképes szerves bázis jelenlétében, inert szerves oldószerben.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e , hogy szerves bázisként trialkil-amint használunk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e , hogy trialkil-aminként trietil-amint alkalmazunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e , hogy oldószerként tetrahidrofuránt használunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan /I/ általános képletű vegyületek előállítására, ahol R jelentése fenilcsoport, azzal j e l l e m e z v e ,

hogy megfelelően helyettesített kiindulóanyagokat alkalmazunk.

A meghatalmazott:

ifj. Szentpéteri Ádám
 szabadalmi ügyvivő
 az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
 Szabadalmi Iroda tagja
 H-1061 Budapest, Dacsinához u. 10.
 Telefon: 453-3733, Fax: 453-3664

Adám u/A

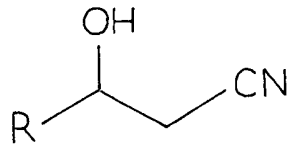
Pg 2 601

~~Készítve~~
Aldi

6 104

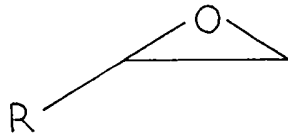
61976

6 1976 1/1



(I)

✓



(II)

✓

ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Hivatala tagja
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664