

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

180930

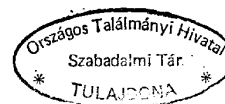
A bejelentés napja: 1979. XII. 28. (RI—738)

Nemzetközi
osztályozás:

NSZO₃
C 07 D 461/00

A közzététel napja: 1982. IX. 28.

Megjelent: 1984. IV. 30.



Feltalálók:

dr. Szántay Csaba okl. vegyészmérnök, 19⁰/₀
egyetemi tanár 17⁰/₀
dr. Szabó Lajos okl. vegyész, 15⁰/₀
dr. Kalaus György okl. vegyészmérnök, 14⁰/₀
dr. Keve Tibor okl. vegyész, 13⁰/₀
Dancsi Lajos okl. vegyész, 12⁰/₀
Drexler Ferenc okl. vegyész, 10⁰/₀
dr. Bölcskei Hedvig okl. vegyészmérnök, 10⁰/₀

Szabadalmaz:

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.,
Budapest

Eljárás halogén-vinkaminsav-észter-származékok előállítására

1

A találmány tárgya új eljárás racém és optikailag aktív Ia általános képletű halogén-vinkaminsav-észter-származékok — mely képletben R¹ jelentése 1—4 szénatomos alkil-csoport, R² jelentése etil-csoport és X jelentése 9-, 10-, vagy 11-helyzetű brómatom — előállítására oly módon, hogy valamely racém, vagy optikailag aktív II általános képletű halogénezett hidroxioxo-E-homo-eburnán-származékot — mely képletben R² és X jelentése az Ia általános képlet-nél megadottakkal egyező, epimerjeit, vagy savaddíciós sóit mangándioxiddal, vagy ezüst-karbonáttal, vagy krómtrioxiddal oxidálunk, a kapott III általános képletű halogénezett dioxo-E-homo-eburnán-származékot — mely képletben R² és X jelentése az Ia általános képlet-nél megadottakkal egyező — vagy savaddíciós sóit valamilyen R¹-OH általános képletű alkanollal — mely képletben R¹ jelentése az Ia általános képlet-nél megadottal egyező — valamilyen alkálifém-tercier-alkoholát jelenlétében reagáltatjuk.

Az Ia általános képletben R¹ 1—4 szénatomos alkil-csoportként egyenes, vagy elágazó láncú csoportot, így metil-, etil-, n-propil-, i-propil-, n-butil-, szek-butil-, terc-butil-, csoportokat jelenthet.

Az Ia általános képletű vegyületekben az X substituens a benzolgyűrű bármelyik szénatomjához kapcsolódhat, a találmány szerinti

2

eljárással előnyösen azonban 9-, 10- és 11-halogénvinkaminsav-észter-származékokat állítunk elő.

Az Ia általános képletű ismert vegyületek értékes gyógyhatással rendelkeznek, nevezetesen egyrészt olyan viselkedési rendellenességek kezelésére alkalmasak, melyeket az öregkorban az agyi erek károsodása és meszesedése okoz, másrészt a koponyasérülésekből származó tudati zavarok kezelésére is alkalmazhatók, továbbá fokozzák a szellemi teljesítőképességet és frisseséget.

Az Ia általános képletű vegyületek egy része a 2 458 164 számú NSZK-beli szabadalmi leírásból ismert. Eszerint például 11-halogén-vinkamin és 11-halogén-apovinkamin keverékét állítják elő 3-(1-etil-10-halogén-oktahidro-indolokinolizin-1-il) -2-metoxi-propénsav-metil-észterből savas hasítással. A reakció végeztével a keverékből a 11-halogén-vinkamint még külön el kell választani. A kiindulási anyagot a megfelelő halogén-triptaminból és etil-[3-(p-toluolszulfoniloxi) -prop-1-il] -malonaldehidsav-dietil-acetátból öt lépéses szintézissel, bonyolult köz-benső termékeken át állítják elő. A 11-brómvinkamint például az idézett szabadalmi leírás szerint az ugyancsak értékes gyógyhatású vinkamin brómozásával állították elő; a leírás nem ad meg kitermelést, de saját kísérleteinek alapján a hozam nem kielégítő, csupán 35⁰/₀.

180930

A találmányunk szerinti új eljárás értelmében az ismert eljárásokhoz képest egyszerűbben előállítható kiindulási anyagokból egyszerűbb közbelső termékeken át két könnyen kivitelezhető lépésből álló szintézissel, magasabb kitermeléssel tiszta állapotban állíthatunk elő Ia általános képletű vegyületeket.

A II általános képletű kiindulási vegyületek önmaguk is gyógyhatásúak, nevezetesen értágító hatással rendelkeznek és igen egyszerű módon jó kitermeléssel állíthatók elő. Azokat a II általános képletű kiindulási anyagokat, ahol az X szubsztituens a gyűrűrendszer 9-, vagy 11-helyéhez kapcsolódik, a megfelelő helyettesítéssel 14-oxo-15-hidroxi-E-homo-eburnán-származék közvetlen halogénezésével állíthatjuk elő.

Azokat a II általános képletű kiindulási anyagokat, ahol az X szubsztituens a gyűrűrendszer 10-helyéhez kapcsolódik, a megfelelő 9-halogén-1-(2-hidroxi-2-alkoxikarbonil-etil)-oktahidroindolo[2,3-a] kinolizin alkalikus kezelésével állíthatjuk elő.

A II általános képletű vegyületek oxidálását bármely olyan oxidálószerrel végrehajthatjuk, mely alkalmas a 15-helyzetű hidroxi-csoport oxo-csoporttá alakítására anélkül, hogy a molekula egyéb részein bármilyen nem kívánt változást okozna. Ilyen oxidálószer például a mangándioxid, a celitre lecsapott ezüstkarbonát vagy a krómtrioxid stb.

A II általános képletű vegyületek oxidálásánál oxidálószerként előnyösen valamilyen, a reakció szempontjából inaktív, nagyfelületű hordozóra, mint amilyen a celit, lecsapott aktív oxidálószer, előnyösen aktív mangándioxidot használhatunk [Tetrahedron 33, 1803 (1979)]. A mangándioxidot előnyösen a kiindulási anyag súlyára számítva 8—12-szeres, célszerűen 10-szeres súlynyi mennyiségben alkalmazzuk.

A II általános képletű vegyületek oxidálását valamilyen a reakció szempontjából közömbös aprotikus apoláros szerves oldószerben véghezvük. Ilyen oldószerek lehetnek az adott esetben halogénatommal helyettesített alifás szénhidrogének, mint amilyen a kloroform, diklórmétán, diklóretán stb., az aromás szénhidrogének, mint amilyen a toluol, xilol stb., a gyűrűs éterek, mint amilyen a dioxán, tetrahydrofurán stb.

Az oxidációt 20—50 °C közötti hőmérsékleten előnyösen szobahőmérsékleten végezzük.

A III általános képletű vegyületeket a molekulába bevinni szándékozott észter-csoportnak megfelelő R¹-OH általános képletű alkohollal egy alkalikus szer, előnyösen valamilyen alkálifém-tercier-alkoholát, mint amilyen a litium-, a kálium- vagy a nátrium-tercier-butilát, jelenlétében reagáltatjuk.

A találmány szerinti eljárás bármely lépésében, illetve a végtermék esetében a reakcióelegyek feldolgozása önmagában ismert módon történhet a kiindulási anyagoktól, a végterméktől, az oldószertől stb. függően, például amennyiben a reakció végeztével a termék kiválik, azt

szűréssel elkülönítjük, amennyiben a termék az oldatban marad az oldatot, előnyösen vákuumban, szárazra pároljuk. A szárazra párolt anyagot valamilyen alkalmas közömbös szerves oldószerekkel kristályosíthatjuk. Az oldószert megválasztása a kristályosítandó anyag oldhatósági és kristályosodási tulajdonságaitól függ. A reakcióelegyből a terméket valamilyen alkalmas közömbös szerves oldószerekkel, például diklórmétánnal, diklóretánnal stb. extraháljuk, a szerves oldószeres oldatot szárítjuk és bepároljuk, a maradékot kívánt esetben kristályosítjuk. A reakcióelegyből a kívánt terméket valamely közömbös szerves oldószerekkel, például éterrel ki is csaphatjuk és így a kívánt anyagot szűréssel elkülöníthetjük.

Ha a találmány szerinti eljárásban kiindulási anyagként optikailag aktív II általános képletű vegyületeket alkalmazunk, optikailag aktív Ia általános képletű vegyületeket állítunk elő, ha pedig racém II általános képletű vegyületből indulunk ki racém Ia általános képletű vegyületet kapunk.

A találmány szerinti eljárással kapott racém és optikailag aktív Ia általános képletű vegyületeket, kívánt esetben további tisztítási műveletek, például átkristályosításnak vethetjük alá. Az átkristályosításra alkalmas oldószerek körét a kristályosítandó anyag oldhatósági és kristályosodási tulajdonságai szabják meg. Ilyen oldószerek lehetnek például az 1—6 szénatomos alifás alkoholok vagy az acetonnitril stb.

A találmány szerinti eljárással jól azonosítható formában állítunk elő Ia általános képletű vegyületeket, melyekben az infravörös spektroszkópiai úton mért jellemző csoportok sávjainak helye és a tömegspektrum értékek is egyértelműen bizonyítják a vegyületek szerkezetét.

A találmány szerinti eljárást közelebbről az alábbi kiviteli példák szemléltetik az oltalmi kör korlátozása nélkül.

1. példa

9-Bróm-14,15-dioxo-E-homo-eburnán (3a, 17a)
0,25 g (0,62 mmól) 9-bróm-14-oxo-15-hidroxi-E-homo-eburnán (3a, 17a) 10 ml száraz diklórmétánnal készült oldathoz 2,0 g aktív mangándioxidot (Merck) adunk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük. A szuszpenzióból a szilárd részt kiszűrjük, háromszor 3 ml száraz diklórmétánnal mossuk és a mosófolyadékkal egyesített szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. Az olajos párlási maradékot 3 ml éterben kristályosítjuk.

Így 0,13 g kristályos cím szerinti terméket állítunk elő.

Kitermelés: 52,3%.

Olvadáspont: 135—137 °C.

Összegképlet: C₂₀H₂₁N₃O₂Br (mólsúly: 401,31).
Infravörös színkép: (KBr): γ max: 1730 cm⁻¹ (>C=O), 1695 cm⁻¹ (amid-CO).

Tömegspektrum (m/e): 402, 401, 400, 399, 387, 385, 375, 373, 371, 359,

357, 346, 344, 331, 329,
317, 315, 277, 275, 180,
167, 153, 140.

2. példa

9-Bróm-vinkamin

0,12 g (0,3 mmól) 9-bróm-14,15 dioxo-E-homo-eburnán (3a, 17a)-t 40 °C-on 5 ml abszolút metanolban oldunk, az oldathoz 10 mg kálium-tercier-butilátot adunk és az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán keresztül állni hagyjuk. Ezután a reakcióelegyet jégecettel pH: 7 értékig közömbösítjük, majd vákuumban szárazra pároljuk. A párlási maradékhoz 15 ml 5%-os vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldatot adunk és háromszor 10 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az elválasztott és egyesített szerves rétegeket szilárd vízmentes magnéziumsulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. Az olajos párlási maradékot 2 ml metanolból kristályosítjuk.

Így 0,074 g cím szerinti fehér, kristályos terméket állítunk elő.

Kitermelés: 57,1%.

Olvadáspont: 210–211 °C.

Összegképlet: $C_{21}H_{25}N_2O_3Br$ (Mólsúly: 433,35).

Infravörös színekép (KBr): γ max: 1740 cm^{-1} ($>C=O$).

Tömegspektrum (m/e): 443, 432, 417, 375, 373, 345, 332, 330, 317, 315, 266, 195, 180, 167, 115,

3. példa

(+)-9-Bróm-14,15-dioxo-E-homo-eburnán

(3a, 17a)

0,55 g (1,36 mmól) (+)-9-bróm-14-oxo-15-hidroxi-E-homo-eburnán (3a, 17a) 40 ml száraz diklórmétánnal készült oldatához 4,9 g aktív mangándioxidot (Merck) adunk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1,5 órán át keverjük. A szuszpenzióból a szilárd részt szűrjük, háromszor 5 ml száraz diklórmétánnal mossuk, majd az egyesített szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. Az olajos maradékot 5 ml éterből kristályosítjuk.

Így 0,324 g cím szerinti kristályos terméket állítunk elő.

Kitermelés: 59,1%.

Olvadáspont: 64–65 °C.

Összegképlet: $C_{20}H_{21}BrN_2O_2$ (Mólsúly: 401,31).

Infravörös színekép (KBr): γ max 1725 cm^{-1} ($>C=O$); 1695 cm^{-1} (amid- $C=O$).

Forgatás: $[\alpha]_D^{25} = +71,4^\circ$ (c=1, diklórmétanban).

4. példa

(+)-9-Bróm-vinkamin-hidrogénklorid

0,33 g (0,82 mmól) (+)-9-bróm-14,15-dioxo-E-homo-eburnán-(3a, 17a)-t 15 ml abszolút me-

tanolban oldunk, az oldathoz 30 mg kálium-tercier-butilátot adunk és az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet jégecettel pH: 7 értékig közömbösítjük, majd vákuumban szárazra pároljuk. A szilárd párlási maradékhoz 45 ml 5%-os vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldatot adunk és a bázikus oldatot 15, 10 és 5 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az elválasztott és egyesített szerves fázisokat szilárd vízmentes magnéziumsulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. Az olajos párlási maradékot sósavgázzal telített 10 ml metanolból kristályosítjuk.

Így 0,21 g cím szerinti fehér, kristályos terméket állítunk elő.

Kitermelés: 54,4%.

Olvadáspont: 223–225 °C.

Összegképlet: $C_{21}H_{26}BrClN_2O_3$

(Mólsúly: 469,82).

Infravörös színekép (KBr): γ max 1735 cm^{-1} ($>C=O$).

Forgatás: $[\alpha]_D^{25} = +14,8^\circ$ (c=1,52 cím szerinti bázis, kloroformban).

5. példa

10-Bróm-14,15-dioxo-E-homo-eburnán

(3a, 17a)

0,25 g (0,62 mmól) 10-bróm-14-oxo-15-hidroxi-E-homo-eburnán (3a, 17a) 15 ml száraz diklórmétánnal készült oldatához 2,0 g aktív mangándioxidot (Merck), vagy 4,1 g celit hordozóra lecsapott aktív mangándioxidot adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 7 órán keresztül keverjük. A szuszpenzióból a szilárd részt szűrjük, 10 ml száraz diklórmétánnal mossuk és az egyesített szűrletet vákuumban pároljuk. A szilárd párlási maradékot 5 ml éterből kristályosítjuk.

Így 0,15 g cím szerinti kristályos terméket állítunk elő.

Kitermelés: 60,3%.

Olvadáspont: 172–173 °C

Összegképlet: $C_{20}H_{21}BrN_2O_2$ (Mólsúly: 401,31).

Infravörös színekép (KBr): γ max: 1705 cm^{-1} ($>C=O$); 1675 cm^{-1} (amid- CO).

Tömegspektrum (m/e): 402, 401, 400, 399, 387, 385, 375, 373, 371, 359, 357, 346, 344, 331, 329, 317, 315, 277, 275, 180, 167, 153, 140.

A szűrletből 5% 10-bróm-vinkamon (3a, 16a) különíthető el.

6. példa

10-Bróm-vinkamin

0,20 g (0,5 mmól) 10-bróm-14, 15-dioxo-E-homo-eburnán (3a, 17a)-t 10 ml száraz metanolban 40 °C-on oldunk, az oldathoz 10 mg kálium-tercier-butilátot adunk és az oldatot szobahőmérsékleten 2 órán keresztül állni hagyjuk. Ezután a reakcióelegyet jégecettel pH: 7 értékre kö-

zömbösítjük, vákuumban szárazra pároljuk. A szilárd párlási maradékhoz 15 ml 5%-os vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldatot adunk és a bázikus kémhatású oldatot háromszor 10 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az elválasztott és egyesített szerves rétegeket szilárd vízmentes magnéziumsulfáttal szárítjuk, szűrjük, a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. A párlási maradékot 5 ml metanolból kristályosítjuk.

Igy 0,15 g cím szerinti fehér, kristályos terméket állítunk elő.

Kitermelés: 69,5%.

Olvadáspont: 221–222 °C.

Analízis eredmények a $C_{21}H_{25}BrN_2O_3$ összegképlet alapján (Mólsúly: 433,35):

számított: C 58,20%, H 5,81%, N 6,46%;

talált: C 58,15%, H 5,76%, N 6,36%.

Infravörös színekép (KBr): γ max 1750 cm^{-1} ($>C=O$).

Mágneses magrezonancia színekép (deuterokloroformban):

δ : 0,88

(t, 3H, CH_3-CH_2);

δ : 3,77

(s, 3H CH_3-O -);



δ : 6,81–7,69

(m, 3H aromás H).

Tömegspektrum (m/e): 434, 432, 419, 417, 375, 373, 345, 332, 330, 317, 315, 266, 195, 180, 176, 115.

7. példa

11-Bróm-14, 15-dioxo-E-homo-eburnán- (3a, 17a)

0,75 g (1,86 mmól) 11-bróm-14-oxo-15-hid-roxi-E-homo-eburnán (3a, 17a) 20 ml száraz diklórmétánnal készült oldatához 6,0 g aktív mangándioxidot (Merck) adunk és az elegyet szobahőmérsékleten 5 órán keresztül keverjük. A szuszpenzióból a szilárd részt szűrjük, 10 ml száraz diklórmétánnal mossuk és az egyesített szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. Az olajos maradékot 10 ml éterből kristályosítjuk.

Igy 0,484 g cím szerinti kristályos terméket állítunk elő.

Kitermelés: 64,9%.

Olvadáspont: 171–172 °C.

Összegképlet: $C_{20}H_{21}N_2O_3Br$ (Mólsúly: 401,31).

Infravörös színekép (KBr): γ max 1725 cm^{-1} ($>C=O$); 1685 cm^{-1} (amid-CO).

Tömegspektrum (m/e): 402, 401, 400, 399, 387, 385, 375, 373, 371, 359, 346, 344, 331, 329, 317, 315, 277, 275, 180, 167, 153, 140.

8. példa

11-Bróm-vinkamin

0,11 g (0,27 mmól) 11-bróm-14, 15-dioxo-E-homo-eburnán (3a, 17a)-t 40 °C-on 5 ml abszolút metanolban oldunk, az oldathoz 10 mg kálium-tercier-butílatot adunk és az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán keresztül állni hagyjuk.

Ezután a reakcióelegyet jégecettel pH: 7 értékre közömbösítjük, majd vákuumban szárazra pároljuk. A szilárd párlási maradékhoz 15 ml 5%-os vizes nátriumhidrogén-karbonát-oldatot adunk és a bázikus kémhatású oldatot háromszor 10 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az elválasztott és egyesített szerves rétegeket szilárd vízmentes magnéziumsulfáttal szárítjuk, szűrjük, a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. A szilárd párlási maradékot 2 ml metanolból kristályosítjuk.

Igy 61,5 mg cím szerinti fehér, kristályos terméket állítunk elő.

Kitermelés: 51,8%.

Olvadáspont: 215–217 °C.

Összegképlet: $C_{21}H_{25}N_2O_3Br$ (Mólsúly: 433,35).

Infravörös színekép (KBr): γ max 1735 cm^{-1} ($>C=O$).

Tömegspektrum (m/e): 434, 432, 419, 417, 375, 373, 345, 332, 330, 317, 315, 266, 195, 180, 167, 115,

9. példa

(+)-11-Bróm-14, 15-dioxo-E-homo-eburnán (3a, 17a)

1,0 g (2,48 mmól) (+)-11-bróm-14-oxo-15-hid-roxi-E-homo-eburnán (3a, 17a) 70 ml száraz diklórmétánnal készült oldatához 9,0 g aktív mangándioxidot (Merck) adunk, majd a reakcióelegyet 1,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A szuszpenzióból a szilárd részt szűrjük, háromszor 10 ml száraz diklórmétánnal mossuk, majd az egyesített szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. Az olajos párlási maradékot 5 ml éterből kristályosítjuk.

Igy 0,65 g cím szerinti kristályos terméket állítunk elő.

Kitermelés: 65,3%.

Olvadáspont: 151–153 °C.

Összegképlet: $C_{20}H_{21}BrN_2O_2$ (Mólsúly: 401,31).

Infravörös színekép (KBr): γ max 1715 cm^{-1} ($>C=O$); 1685 cm^{-1} (amid $>C=O$).

Forgatás: $[a]_D^{25} = +45,0^\circ$ (c=1, diklórmétánban).

10. példa

(+)-11-Bróm-vinkamin

0,33 g (0,82 mmól) (+)-11-bróm-14, 15-dioxo-E-homo-eburnán (3a, 17a)-t 15 ml abszolút metanolban oldunk, az oldathoz 30 mg kálium-tercier-butílatot adunk és az elegyet szobahőmérsékleten 1,5 órán keresztül keverjük. Ezután a reakcióelegyet jégecettel pH: 7 értékre közömbösítjük, majd vákuumban szárazra pároljuk. A szilárd párlási maradékhoz 45 ml 5%-os vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldatot adunk és 15, 10, majd 5 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az elválasztott és egyesített szerves rétegeket szilárd, vízmentes magnéziumsulfáttal szárítjuk, majd a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk.

Az olajos párlási maradékot 3 ml metanolból kristályosítjuk.

Így 0,19 g cím szerinti, fehér kristályos terméket állítunk elő.

Kitermelés: 53,3⁰/₀.

Olvadáspont: 221—223 °C.

Összegképlet: C₂₁H₂₅BrN₂O₃ (Mólsúly: 433,35).

Infravörös szinkép (KBr): γ max 1730 cm⁻¹ (>1=0).

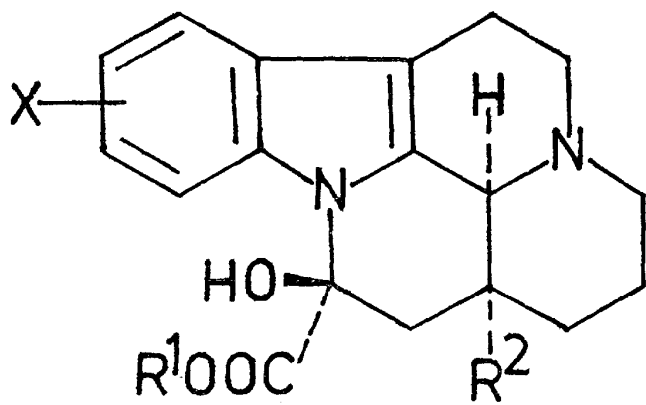
Forgatás: $[\alpha]_D^{25} = +8,4^\circ$ (c=1, kloroformban).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

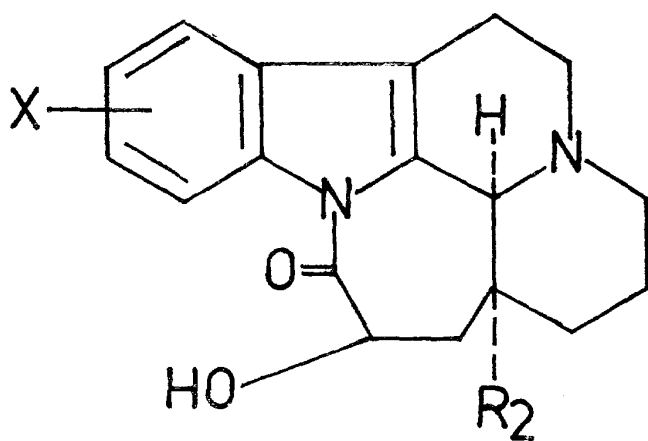
1. Eljárás racém és optikailag aktív Ia általános képletű halogén-vinkaminsav-észter-származékok — mely képletben R¹ jelentése 1—4

szénatomos alkil-csoport, R² jelentése etil-csoport és X jelentése 9-, 10-, vagy 11-helyzetű brómatom — előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely racém, vagy optikailag aktív II általános képletű halogénezett hidroxi-oxo-E-homo-eburnán-származékok — mely képletben R² és X jelentése az Ia általános képletnél megadottal egyező —, epimerjeit, vagy savaddíciós sóit mangándioxiddal, vagy ezüstkarbonáttal, vagy krómtrioxiddal oxidálunk, a kapott III általános képletű halogénezett dioxo-E-homo-eburnán-származékok — mely képletben R² és X jelentése az Ia általános képletnél megadottal egyező — vagy savaddíciós sóit valamilyen R¹-OH általános képletű alkanollal — mely képletben R¹ jelentése az Ia általános képletnél megadottal egyező — valamilyen alkálifém-tercier-alkoholát jelenlétében reagáltatjuk.

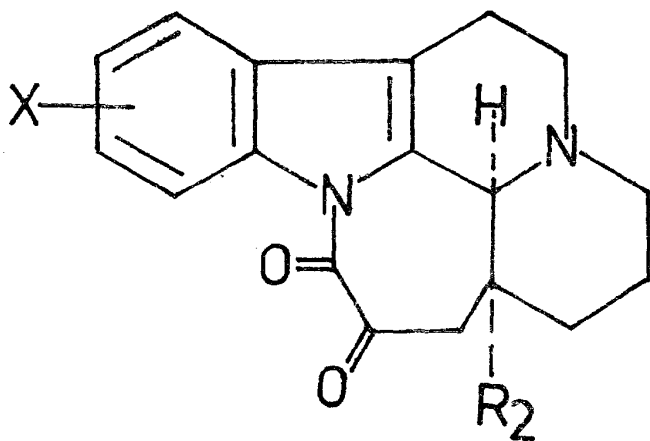
1 lapon 3 képlet



Ia



II



III