

(19) **H U**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)

199478 B



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(22) Bejelentés napja: 1985.02.12.

(21) 515/85

(51) Int.Cl.₅
C 07 D 491/056

(30) Bejelentés elsőbbsége:
25639/84 84.02.14. JP

(41) (42) Közzététel napja: 1985.09.30.

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



(72) Feltalálók:
TAKEDA Yoshiyuki,
KAWASHIMA Osamu,
FURUKAWA Shiro,
OGINO Yasukazu, Kitakyushiu, Fuku-
oka-ken (JP)

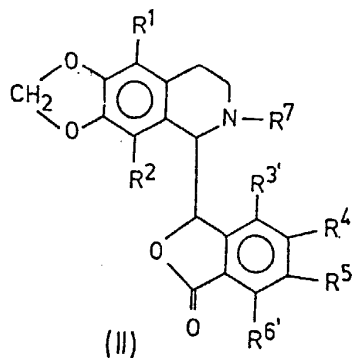
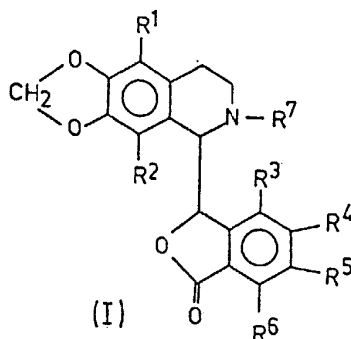
(71) Bejelentő:
Mitsubishi Kasei Corporation Ltd.,
Tokió (JP)

(54) ELJÁRÁS 1-[AMINO-IZO(BENZO-FURANONIL)]-IZOKINOLIN- -SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány szerinti eljárás olyan 1-[ami-
no-izo(benzo-furanonil)] - izokinolin-származé-
kok IRS-3'RS epimerjeinek előállítására vo-
natkozik, amelyek (I) általános képletében
R¹ jelentése hidrogénatom; R², R⁴ és R⁵ jelen-
tése 1—4 szénatomos alkoxicsoport; R³ és R⁶
közül az egyik aminocsoportot a másik 1—
4 szénatomos alkoxicsoportot jelent; R⁷ jelen-
tése 1—4 szénatomos alkilcsoport.

Az eljárás szerint az ismert módon elő-
állított, megfelelő (II) általános képletű nitro-
vegyület epimerjeinek keverékét előbb redu-
kálják a megfelelő (I) általános képletű amin-
vegyület epimerjeinek keverékévé, majd az
aminvegyületnek a reakcióelegyben lévő IRS-
-3'SR epimerjét úgy konvertálják IRS-3'RS
epimerre, hogy a reakcióelegyet alifás rövid-
szénláncú alkoholban 45—90°C közötti hőmér-
sékleten alkalikus vegyületek, előnyösen alká-
lifém-hidroxid, jelenlétében kezelik.



A leírás terjedelme: 8 oldal, 7 képlet

HU 199478 B

A találmány tárgya javított eljárás 1-[amino-izo(benzo-furanonil)]-izokinolin-származékok előállítására, amelyek (I) általános képletében

R^1 jelentése hidrogénatom,
 R^2 , R^4 és R^5 jelentése 1—4 szénatomos alkoxicsoporthoz,
 R^3 és R^6 jelentése egymástól függetlenül aminocsoport vagy 1—4 szénatomos alkoxicsoporthoz,
 R^7 jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek a gyógyászatban alkalmazhatók, különösen előnyösen májpanaszok vagy allergiás panaszok kezelésére. Ennek a vegyületcsoportnak van két epimerje, az IRS-3'RS epimer (továbbiakban: A-epimer) és az IRS-3'SR epimer (továbbiakban: B-epimer). A kétféle epimert egymástól függetlenül is, elegyként is alkalmazzák a mindenkori rendeltetése szerint. Ha tehát kizárólag csak az egyik, pl. az A-epimer módosulaton kívánjuk alkalmazni, akkor a vegyület készítése során keletkező reakcióelegyből a kívánt, pl. az A-epimer módosulaton el kell különíteni.

Általában az ismert eljárások szerint az (I) általános képletű aminvegyületeket úgy állítják elő, hogy redukálnak (II) általános képletű nitrovegyületeket, amely képletben R^1 , R^2 és R^7 jelentése a már megadott és R^3 , R^4 , R^5 , valamint R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, nitrocsoport vagy 1—4 szénatomszámú alkoxicsoporthoz, mimellett az R^3 — R^6 szubsztituensek legalább egyike nitrocsoport. A (II) általános képletű nitrovegyület — mint kiindulási anyag — pedig kondenzációval állítható elő a (III) általános képletű tetrahidroizokinolin-származékokból és a (IV) általános képletű nitro-ftalid-származékokból, amely képletekben R^1 , R^2 , R^7 , R^3 , R^4 , R^5 és R^6 jelentése a már megadott.

A tetrahidroizokinolin-származékból és a nitro-ftalid-származékból kiinduló kondenzációs reakció termékét képező elegyben a (II) általános képletű nitrovegyület A-epimerje és B-epimerje egyaránt jelen van. Ha a következő lépésben ezt a termékelegyet redukálják, természetesen a kapott (I) általános képletű aminvegyületet is az A-epimerjének és a B-epimerjének az elegye. Így, ha pl. csak az A-epimer-módosulatra van szükség, törekedni kell az A-epimer kitermelésének a növelésére olyan módon, hogy meggátoljuk a B-epimer képződését a reakciófolyamatban. Ezen a területen ismeretes eljárások közül példaképpen megemlíthetjük E. Hope et al. közleményét (J. Chem. Soc. 1931. 263—247. oldalak), amely a hidrasztin szintézisére vonatkozik, az 1,295.310 ljsz. francia szabadalmi leírást, amely ftalid-izokinolin-származékok előállítási eljárását ismerteti, továbbá a 873.935 ljsz. angol szabadalmi leírást úgyszintén a ftalid-izokinolin-származékok és ezek között a tritokalin előállítási eljárásával kapcsolatban, valamint a 4,302.458 ljsz. USA-beli szaba-

dalmi leírást az aminezett ftalid-izokinolin-származékok előállítási eljárásával. Ezen szakirodalmi helyekből is kitűnik, hogy amennyiben az (I) általános képletű aminvegyületek A-epimerjének a hatékony kinyerése a cél, akkor a (II) általános képletű nitrovegyületek — amelyeket a (III), illetve a (IV) általános képletű kiindulási anyagok kondenzációjával állítanak elő — epimer-elegyből a B-epimerjének A-epimerjévé való epimerizálása célszerű, amikor is az epimer-elegyet többnyire ecetsavas közegben ismeretes módon kezelik.

Ezeknek az ismert eljárásoknak az a hátránya, hogy az epimerizációs folyamatban felléphet a nitrovegyületek bomlása, bár kétségtelen, hogy ezen az úton a B-epimernek A-epimerre való epimerizálása jól végezhető. További hátrány, hogy a molekulában levő nitrocsoport miatt biztonsági probléma is felmerül, amikor az A-epimernek az epimerizált reakcióelegyből való elkülönítése után megmaradó B-epimer ismét alávétjük az epimerizációs folyamatnak.

Ezeknek az ismert eljárásoknak az az alapja, hogy a szakemberek között általánosan elterjedt felfogás az volt, hogy az ilyen epimerizálás olyan vegyületeken vihető véghez megfelelő módon, amelyeknek van elektronakceptor-csoportja, mint amilyen pl. a ftalidgyűrűn levő nitrocsoport, míg ellenben az olyan vegyületek, amelyeknek elektrondonor-csoportja van — például amincsoport —, nem nagyon konvertálhatóak egy ilyen epimerizációs folyamatban kellő eredménnyel. Ezért alkalmazták mindeddig az ismeretes eljárásoknál azt a megoldást, hogy a (II) általános képletű nitrovegyület köztiterméken és nem az (I) általános képletű aminvegyület célterméken végezték el az epimerizálást annak ellenére, hogy ennek a megoldásnak megvannak a fentebb említett hátrányai.

Mindezeket figyelembe véve, kiterjedt tanulmányokat folytatunk olyan eljárás felkutatására, amelynek alkalmazásával kielégítő hatékonysággal állítható elő az (I) általános képletű aminvegyület A-epimerje és azt találjuk, hogy az olyan aminvegyületek, amelyeket a szakmai előítélet nehezen epimerizálhatónak tartott, bizonyos sajátos reakciókörülmények közötti kezelés esetén jól epimerizálhatók a B-epimer úgy konvertálható A-epimerre, hogy ennek során semmiféle számottevő bomlási jelenség nem lép fel az aminvegyületnél.

A találmány tárgya tehát javított eljárás 1-[amino-izo(benzo-furanonil)]-izokinolin-származékok előállítására, olyan aminvegyületek epimerjének, nevezetesen az A-epimerjének előállítására, amelyek (I) általános képletében R^1 jelentése hidrogénatom; R^2 , R^4 és R^5 jelentése 1—4 szénatomos alkoxicsoporthoz; R^3 és R^6 közül az egyik aminocsoportot és a másik 1—4 szénatomos alkoxicsoporthoz jelent; R^7 jelentése 1—4 szénatomos alkil-

csoport, (II) általános képletű nitrovegyületek A-epimerjeinek és B-epimerjeinek keverékéből, amely képletben R^1 , R^2 , R^4 , R^5 és R^7 jelentése a már megadott, valamint R^3 és R^6 közül az egyik nitrocsoportot és a másik 1—4 szénatomos alkilcsoportot jelent.

Az eljárás megjavítása abban áll, hogy a találmány szerint előbb a (II) általános képletű — egyébként ismert módon előállított — kiindulási anyagként szolgáló nitrovegyületet a megfelelő (I) általános képletű aminvegyületté redukáljuk, majd a kapott reakcióterméket 20 és 100°C közötti hőmérsékleten, alifás rövidszénláncú alkoholban kezeljük NaOH vagy KOH jelenlétében az aminvegyület B-epimerjének A-epimerré epimerizálása céljából.

A találmányt a továbbiakban részletesebben ismertetjük.

A találmány szerint előállítható aminvegyületek közül a legelőnyösebb az (I) képletű tritokalin.

Kondenzációs lépés:

A találmány szerinti eljárás során az (I) általános képletű aminvegyületeket úgy állítjuk elő, hogy redukáljuk a megfelelő (II) általános képletű nitrovegyületet; a (II) általános képletű nitrovegyületet előállíthatjuk egy kondenzációs reakcióban, amelynek kiindulási anyaga a megfelelő (III) általános képletű tetrahidroizokinolin-származék és a megfelelő (IV) általános képletű nitro-ftalid-származék, amely képletekben R^1 , R^2 , R^7 , R^3 — R^6 jelentése a már megadott.

A kondenzációs reakció körülményei: a reakció hőmérséklet általában 20—100, előnyösen 40—80°C; a reakcióidő mintegy 1—3 óra; oldószerként alkohol, pl. metanol, etanol, propanol, butanol, stb. alkalmazható.

Ha a hőmérséklet túl kicsi, a reakció esetleg túl lassan megy végbe; ha a hőmérséklet túl nagy, a tetrahidroizokinolin kiindulási anyag nem kívánatos bomlása léphet fel.

A reakcióban a nitrovegyületnek képződhet akár az A-epimerje, akár a B-epimerje a kondenzációs helyzetben lévő hidrogénatomnak, vagyis a tetrahidroizokinolin-származék 1-helyzetű, illetve a nitro-ftalid-származék 3'-helyzetű szénatomjához kötődő hidrogénatomnak az eltérő — RS vagy SR — konfigurációjától függően. Általánosságban tehát a nitrovegyület A-epimerjének és B-epimerjének elegyét kaphatjuk. Ha hosszabb a reakcióidő, nagyobb lesz az A-epimer aránya, de kisebb lesz a nitrovegyület kitermelése. A találmány szerinti eljárásban azonban az A-epimer aránya a kondenzációs lépésben kapott nitrovegyület közti termékben nem kritikus, minthogy a képződött B-epimer jól lehet A-epimerré konvertálni a továbbiakban leírandó későbbi lépésben. Az A-epimer aránya a nitrovegyület közti termékben általában 20—80 molszázaléknyi.

A tetrahidroizokinolin-származékot általában 0,8—1,2 közötti, előnyösen 0,9—1,0 közötti

mólarányban alkalmazzuk, a nitro-ftalid-származék egy móljára számítva. Ha kisebb arányban alkalmazzuk, akkor a nitrovegyület kitermelése alacsony lesz, ha a tartomány felső határánál nagyobb arányban alkalmazzuk, akkor felléphet a tetrahidroizokinolin nem kívánatos bomlása.

A nitrovegyületet könnyen elkülöníthetjük kristályos alakban; a kristályosítást végezhethetjük hűtéssel vagy a reakcióelegyet a reakció lezajlása után vízzel hígítva.

Redukáló lépés:

A találmány szerinti eljárás során a kondenzációs lépésben — A-epimer és B-epimer elegyként — kapott (II) általános képletű nitrovegyületet redukcióval konvertáljuk a megfelelő (I) általános képletű aminvegyületté: az alábbiakban leírandó epimerizációs lépést megelőzően.

A nitrovegyület redukciója során redukálószerként fém-bór-hidridet katalizátorként réz és nikkelvegyületek keverékét alkalmazzuk.

A fenti redukció normál nyomáson végrehajtható és a redukciós lépés után a kívánt termék könnyen elkülöníthető a reakcióelegyből. A fenti eljárásban alkalmazható katalizátorként a réz és a nikkal szerves sóinak, pl. hidrogén-kloridjainak vagy szulfátjainak; e fémek szerves sóinak, pl. acetátjainak; e fémek komplexeinek, pl. foszfínnal, piridinnel, acetyl-acetonnal képzett komplexeinek; e fémek hidroxidjainak, oxidjainak keveréke. Ha katalizátorként rézvegyület és nikkelvegyület keverékét alkalmazzuk, akkor atomarányuk: Ni/Cu = 1000—4000 ppm. A katalizátorból általában 0,1—40, előnyösen 1—10 mól%-nyit alkalmazunk, a nitrovegyület móljára számítva.

A fenti eljárásban alkalmazható redukálószer szemléltető példaként említhető: NaBH_4 , LiBH_4 , NaBH_3CN , NaBH_2S_3 , $\text{NaBH}(\text{OCH}_3)_3$, $\text{NaBH}_3(\text{OH})$, KBH_4 , $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$, stb. A redukálószer általában 1,1 és 3, előnyösen 1,5 és 2 közötti mólarányban alkalmazzuk a nitrovegyület móljára számítva. Általában a redukálószer oldatban, vizes vagy alkoholos marólúgos oldatként alkalmazzuk.

A redukcióval kapott elegyben a kívánt aminvegyület jelentős része és a katalizátorként alkalmazott fémvegyület túlnyomórésze általában kicsapódik az oldószerben. Az elegy továbbá a redukálószer kismennyiségű maradékát is tartalmazza.

Amikor a redukciós reakció lezajlott, előnyösen a reakcióelegyhez adunk ásványi savat, pl. sósavat, kénsavat stb. és beáramoltatunk molekuláris oxigént, pl. befúvatunk levegőt. Ennek hatására a maradék redukálószer felbomlik bórsavvá és hidrogénné és feloldódik a fémkomponens csapadék. A savat általában olyan mennyiségben adjuk hozzá, hogy az elegy pH-ja 3 vagy annál kisebb legyen. A légtúvatást addig folytatjuk, amíg gyakorlatilag teljes mértékben feloldódtak a fém-

komponensek. Általában az alkalmazott levegőmennyiség az elegy térfogatának 0,1–5-szöröse. A kezelést általában 10 és 60°C közötti hőmérsékleten végezzük.

Ezután célszerűen ammóniával semlegesítjük az elegyet, majd szerves oldószerrel extraháljuk, így az előállított aminvegyületet szerves fázisban kapjuk; másképpen az elegyben lévő aminvegyületet nem lehetne a szerves fázisba extrahálni, hiszen az ásványi savas sóként van jelen. Az aminvegyület ásványi savas sóját az ammónia hozzáadása révén szabad alakú vegyületté konvertáljuk, egyben a fémes komponenseket vízben oldódó amin-komplexxé konvertálva. Az ammóniát általában vizes oldatban alkalmazzuk, amelynek koncentrációja 5–30 tömeg%-nyi és olyan mennyiségben, hogy az elegy pH-ja ne legyen 8-nál kisebb.

Az így kezelt elegyet szerves oldószerrel extraháljuk. Vízrel nem elegyedő oldószert alkalmazhatunk, amelyben jól oldódik az aminvegyület; előnyösen alkalmazható halogénezett szénhidrogén, pl. diklór-metán, kloroform, diklór-etán, klór-benzol stb. Az oldószert általában a reakcióelegy tömegének 0,5–4-szeresét kitevő mennyiségben alkalmazzuk.

Az extraháláshoz alkalmazott szerves oldószert már korábban, közvetlenül a redukció lezajlása után is hozzáadhatjuk a reakcióelegyhez. Ebben az esetben a fent leírt savas kezelést, levegő befúvatást és ammóniás kezelést az extraháláshoz alkalmazandó szerves oldószert jelenlétében hajtjuk végre.

Egyes esetekben a redukcióban kapott elegyet közvetlenül is keverhetjük halogénezett szénhidrogénnel az aminvegyület termék feloldása céljából, majd szűrjük az elegyet a katalizátor leválasztása céljából.

Az így kapott szerves fázistól ezután elkülönítjük az aminvegyületet. Általában a szerves fázishoz olyan oldószert adunk, amelyben az aminvegyület kevésbé oldódik, pl. alkoholt, alifás vagy aromás szénhidrogént, vizet, stb. Az oldószert cseréje az aminvegyület kristályos kiválását eredményezheti, amelyet azután kiszűrhetünk. Előnyösen helyettesíthető oldószerként olyant adunk hozzá, amelynek forráspontja nagyobb mint azé, amelyben az aminvegyületet feloldottuk, mert ilyen oldószert hozzáadása után az oldószert cseréjét desztillációval könnyen elvégezhetjük. Ha pedig hozzáadandó oldószerként alifás rövidszénláncú alkoholt, pl. metanolt, etanolt, propanolt stb. alkalmazzuk, az így kezelt elegyet közvetlenül alávethetjük a soronkövetkező, a továbbiakban leírandó epimerizációs lépésnek, mégpedig akár közvetlenül a kezelés után, akár a halogénezett szénhidrogén ledesztillálása után.

Általánosságban mondható, hogy a redukciós lépést 0 és 100, előnyösen 20 és 60°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre, bár ettől kis mértékben el lehet térni. Nagyobb hő-

mérsékleten nagyobb mennyiségben képződhetnek nem kívánt melléktermékek, míg ha a hőmérséklet túl kicsi, a reakciósebesség csökken és így a kívánt céltermék nem nyerhető ki kellő hatékonysággal. A reakcióidő általában 10 perc és 4 óra közötti.

A redukcióhoz általában oldószert alkalmazunk, amelynek megválasztása függ a konkrét körülményektől. Alkalmazható alifás alkohol, pl. metanol, etanol, vagy propanol; éter, pl. diglim vagy tetrahidrofuran (THF); alifás keton, pl. acetone vagy metil-etil-keton; vízzel elegyedő szerves oldószert, pl. dimetil-formamid (DMF) vagy dimetil-szulfoxid (DMSO); ezek vizes oldata, stb. Ha redukálószerként alkálifém-bór-hidridet alkalmazunk, különösen előnyös alifás rövidszénláncú alkoholt alkalmazni, oldószerként, mert akkor az elegyet a redukció lezajlása után közvetlenül alávethetjük az alábbiakban ismertetendő epimerizációs lépésnek. Az oldószert a (II) általános képletű nitrovegyület tömegének általában 2–50-szeresét, előnyösen 3–20-szorosát kitevő mennyiségben alkalmazzuk. A nitrovegyületet pl. acetonos vagy ecetsavas oldat alakjában is alkalmazhatjuk.

Epimerizációs lépés:

A találmány szerint az (I) általános képletű aminvegyületet alifás rövidszénláncú alkoholban epimerizáljuk NaOH vagy KOH jelenlétében: a redukciós lépés után.

A redukcióval kapott, epimerizálandó elegyben az A-epimer és a B-epimer molaránya 10:90 és 80:20 közötti lehet.

A találmány szerint alkalmazható alkohol 1–5 szénatomos, az lehet metanol, etanol, propanol, butanol, stb.; előnyösen metanolt vagy etanolt alkalmazunk. Az oldat vizet is tartalmazhat. Az oldószert az aminvegyület tömegének 3–20-szorosát kitevő mennyiségben alkalmazzuk.

Ebben a lépésben a reakció hőmérséklet általában 45 és 90, előnyösen 50 és 80°C közötti. Ennél kisebb vagy nagyobb hőmérsékleten nem érhető el a kívánt A-epimer tartalom.

Az ebben a lépésben alkalmazott alkálikus anyag lehet alkálifém-hidroxid, pl. nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid vagy bárium-hidroxid, alkálifém-alkoxid, pl. nátrium-alkoholát. Ezek koncentrációja általában 1 és 5, előnyösen 2 és 5 tömeg% közötti. Kisebb koncentráció esetén a reakció túl lassan megy végbe, nagyobb koncentráció esetén kicsi lesz a ki-termelés. Az alkálikus anyag általában az epimerizálandó B-epimer móljára számított 0,4–3, előnyösen 0,9–2 molarányban alkalmazható.

Az epimerizáció reakcióideje a hőmérséklettől és az alkalmazott alkáliától függ, általában 2 és 20 óra közötti.

Az epimerizációs lépést általában úgy hajtjuk végre, hogy az aminvegyületet hozzáadjuk a meghatározott arányban alkáliát tartalmazó oldószert és az előírt reakciókörülmények között, keverés közben reagáltatjuk.

Ilyen körülmények fenntartása esetén — bár a B-epimer fel tud oldódni — az A-epimer alig oldódik, hanem megtartja kristályos alakját. Ezért a találmány szerint az elegy kezelhető akár közvetlenül ezen iszap alakjában, akár azután, hogy elkülönítettük a már kivált A-epimert. Továbbá, minthogy az epimerizált elegy kicsapódott A-epimert és oldott B-epimert tartalmaz, a kívánt A-epimert az elegynek szilárd és folyékony fázisra szétválasztásával elkülöníthetjük.

A találmány szerinti eljárással az (I) általános képletű aminvegyület A-epimerjét nagy tisztasággal nyerhetjük, pl. 95%-os és még annál is nagyobb tisztasággal, utolsó műveletként egyszerűen szűrve az elegyet. Természetesen az aminvegyület A-epimerjét képező, elkülönített kristályokat — ha szükséges — moshatjuk, pl. alifás alkohollal vagy vízzel.

A találmány szerinti eljárásban tehát az aminvegyület B-epimerje jól konvertálható A-epimerré a fent leírt epimerizációs lépésben. Ez a felismerés annyiban meglepő, hogy a szakmában uralkodó felfogás azt tartotta, hogy a ftalidgyűrűn elektrondonoros csoportot pl. aminocsoportot tartalmazó vegyületek nehezen epimerizálhatók. Továbbá: az epimerizációs lépésben alig léphet fel az aminvegyület bomlása. Ugyanakkor az eredő elegyben még jelenlévő B-epimer biztonságosan alávethető újabb epimerizációs ciklusnak az A-epimer eltávolítása után. Így a találmány szerinti eljárás igen előnyös ipari méretű alkalmazhatóság szempontjából.

A találmányt a továbbiakban részletesebben példák keretében meggyarazzuk, amelyekre a találmány nem korlátozódik; a példákban megadott részletektől eltérő számos további foganatosítási módban is kivitelezhető a találmány szerinti eljárás, amelynek szükséges és elégséges jellemzőit az igénypontokban foglaltuk össze.

1. példa

Kondenzáció:

Keverővel és hőmérsékletszabályozóval el látott, 200 ml ürtartalmú üveg reakcióedénybe töltünk 23,7 g (100 mmól) tetrahidroziokinolin-származékot, amelynek (III) általános képletében R^1 =hidrogénatom, R^2 =metoxicsoport és R^7 =metilcsoport (a vegyület neve: kotarnin), 31,1 g (100 mmól) nitro-ftalid-származékot, amelynek (IV) általános képletében R^{3*} , R^{4*} és R^{5*} jelentése azonosan etoxicsoport és R^{6*} jelentése nitrocsoport és 80 ml metanolt és a reakciópartnereket 60°C hőmérsékleten, keverés közben két órán át reagáltatjuk. A reakció lezajlása után az elegyet 20°C-ra hűtjük, a kicsapott termék szerkezete (3) képletű. A kívánt termék kitermelése a kotarnin kiindulási anyagra számítva 75%, az összetétel 46% A-epimer és 54% B-epimer.

Redukció:

Ugyanolyan 200 ml ürtartalmú üveg reakcióedénybe töltünk a kondenzációs lépésben nyert nitrovegyületből 26,5 g-nyit (50 mmól), 0,88 g (3,5 mmól) réz-szulfátot, 2,3 mg (0,009 mmól) nikkel-szulfátot [$Ni/Cu = 2560$ ppm] és 80 ml metanolt, majd 35°C hőmérsékleten, keverés közben egy óra alatt olyan oldatot csepegtetünk az elegyhez, amely 3,8 g (100 mmól) nátrium-[tetrahidro-borát]-ot tartalmaz 35 ml metanolos 1n nátrium-hidroxid oldószerben. Ugyanezen a hőmérsékleten keverés közben egy órán át reagáltatjuk a reakciópartnereket. A reakcióelegyben nyert termék elemzése azt mutatja, hogy a konverzió 99-os és a szelektivitás 99%-os.

Az aminvegyület elkülönítése:

A fentiek szerint kapott elegyhez adunk 50 ml 35 tömeg%-os sósavoldatot, a pH-t 2-re állítva, hogy a maradék nátrium-[tetrahidro-borát] felesleget elbontsuk, majd a rezet levegő befúvatással oxidáljuk. Ezután az elegy pH-ját 9,2-re állítjuk 60 ml 28 tömeg%-os vizes ammónia és 50 ml víz hozzáadásával. Így az aminvegyületet szabad alakban kapjuk, míg a réz az ammóniával aminkomplexxé alakul. Az elegyet ezután 160 ml diklór-metánal extraháljuk. Az aminvegyület ennek révén jól extrahálódik a szerves fázisban, míg a fémkomponensek a vizes fázisban maradnak, abból nem válnak ki. Ebben a folyamatban a metanol teljesen eloszlik a vizes fázisban, míg a terméket közel 100%-os kitermeléssel kapjuk a szerves fázisban.

A diklór-metánban oldott aminvegyület-hez 480 ml metanolt adunk, majd az oldószert ledesztilláljuk úgy, hogy az oldat térfogatát 100 ml-re pároljuk. Így a diklór-metán oldószert helyettesítettük metanollal.

Epimerizáció:

Ugyanolyan 200 ml ürtartalmú üveg reakcióedénybe töltjük a kapott metanolos iszapot, amely 24,6 g aminvegyületet tartalmaz és hozzátöltünk 4,4 g nátrium-hidroxidot. 60°C hőmérsékleten tíz órán át keverjük az elegyet, majd a reakció lezajlása után szűrővel kinyerjük az A-epimer kristályokat.

A reakcióelegy 23,0 g (96,6%) A-epimert és 0,8 g (3,4%) B-epimert tartalmazott, az elkülönített A-epimer kristályok tisztasága közelítően 100%-os. Az A-epimer kitermelés a kiindulási anyagul használt nitrovegyület mennyiségére számítva 91%-os. Az epimerizációs reakció adatait megfelelően az 1. táblázat tartalmazza.

2—4 példák

Az 1. példa szerint járunk el azzal az el-
téréssel, hogy az epimerizációt az 1. táblázat-

5—7. összehasonlító példák

10

1. példa szerint alkalmazott metanol helyett ugyanolyan mennyiségű vizet alkalmazunk és a reakciót a II. táblázatban megadott körülmények között foganatosítjuk. Az eredményeket a II. táblázat mutatja.

Pld. sz.	Alkálikus anyag		Reakció		Összetétel		Boml. arány [%]	A-epimer tisztas. [%]
	minő- sége	konc. [t%]	hőm. [°C]	idő [h]	A-epimer [%]	B-epi- mer [%]		
1.	NaOH	5,5	60	10	96,6	3,4	2,0	100
2.	KOH	5,0	60	8	96,0	4,0	2,4	100
3.	NaOH	2,7	70 ⁺	5	93,0	7,0	2,7	100
4.	KOH	2,7	75 ⁺	4	88,0	12,0	3,5	98

II. táblázat

Pld. sz.	Alkálikus anyag		Reakció		Összetétel		Boml. arány [%]	A-epimer tisztas. [%]
	minő- sége	konc. [t%]	hőm. [°C]	idő [h]	A-epimer [%]	B-epi- mer [%]		
5.	NaOH	5,5	60	10	49	51	27,5	49
6.	NaOH	5,5	80	10	52	48	42	52
7.	KOH	7	80	10	51	49	44	51

1. Eljárás az (I) általános képletű 1-[ami-no-izo(benzofuranozil)]-izokinolin-származékok 1RS-3'RS epimerjeinek előállítására, amely képletben

R^1 jelentése hidrogénatom,
 R^2 , R^4 és R^5 jelentése 1—4 szénatomos alkoxi-
 csoport.

R³ és R⁶ jelentése egymástól függetlenül aminocsoport vagy 1—4 szénatomos alkoxicsoprt.

R⁷ jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport;

a (II) általános képletű nitrovegyületeik 1RS-3'RS és 1RS-3'SR epimerjeinek keverékéből, amely képletben

R^1, R^2, R^4, R^5 és R^7 jelentése már megadott,
 R^3 és R^6 jelentése egymástól függetlenül
nitrocsoport vagy 1—4 szénato-
mos alkoxicsoport.

azzal jellemezve, hogy az ismert módon előállított nitrovegyület epimerkeverékét első lépésként az aminvegyület epimerkeverékévé re-

45

50

55

60

65

dukáljuk, majd az aminvegyület 1RS-3'RS és 1RS-3'SR keverékéből az 1RS-3'SR epimert úgy konvertáljuk 1RS-3'RS epimerré, hogy a reakcióelegyet alifás rövidszénláncú alkoholban 45—90°C hőmérsékleten alkalikus vegyületek, előnyösen nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid, jelenlétében kezeljük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal *jellemezve*, hogy az epimerizációs lépésben alifás rövidszénláncú alkoholként metanolt vagy etanolt alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az epimerizációs lépés kezelési időtartama 2—12 óra.

4. Az 1. ígéypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az epimerizációs lépésben az aminvegyület tömegének 3—20 szorosát kitevő tömegű alifás rövidszénláncú alkoholt alkalmazunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az epimerizációs lépésben az alkálifém-hidroxidot 1—5,5 tömeg%-nyi koncentrációban alkalmazzuk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az epimerizációs lépést 50—80°C közötti hőmérsékleten végezzük.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az epimerizációs lépés kiindulási anyagaként az aminvegyület olyan epimerkeverékét alkalmazzuk, amelyben az IRS-3'RS:IRS-3'SR epimer molarány 40:60 és 50:50 közötti.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az epimerizációs lépésben kapott termékeverékből az aminvegyület IRS-3'RS epimerét 95%-nál nem kisebb molarányban tartalmazó kristályokat szűréssel különítjük el.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a nitrovegyületek redukciójánál redukálószerként alkálifém-bór-hidridet, katalizátorként pedig réz- és nikkelvegyületek keverékét alkalmazzuk.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy redukálószerként nátrium-(tetrahydro-borát)-ot alkalmazunk.

11. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy katalizátorként réz- és nikkelvegyületek keverékét úgy alkalmazzuk, hogy a fémek atomaránya: Ni/Cu=1000—4000 ppm.

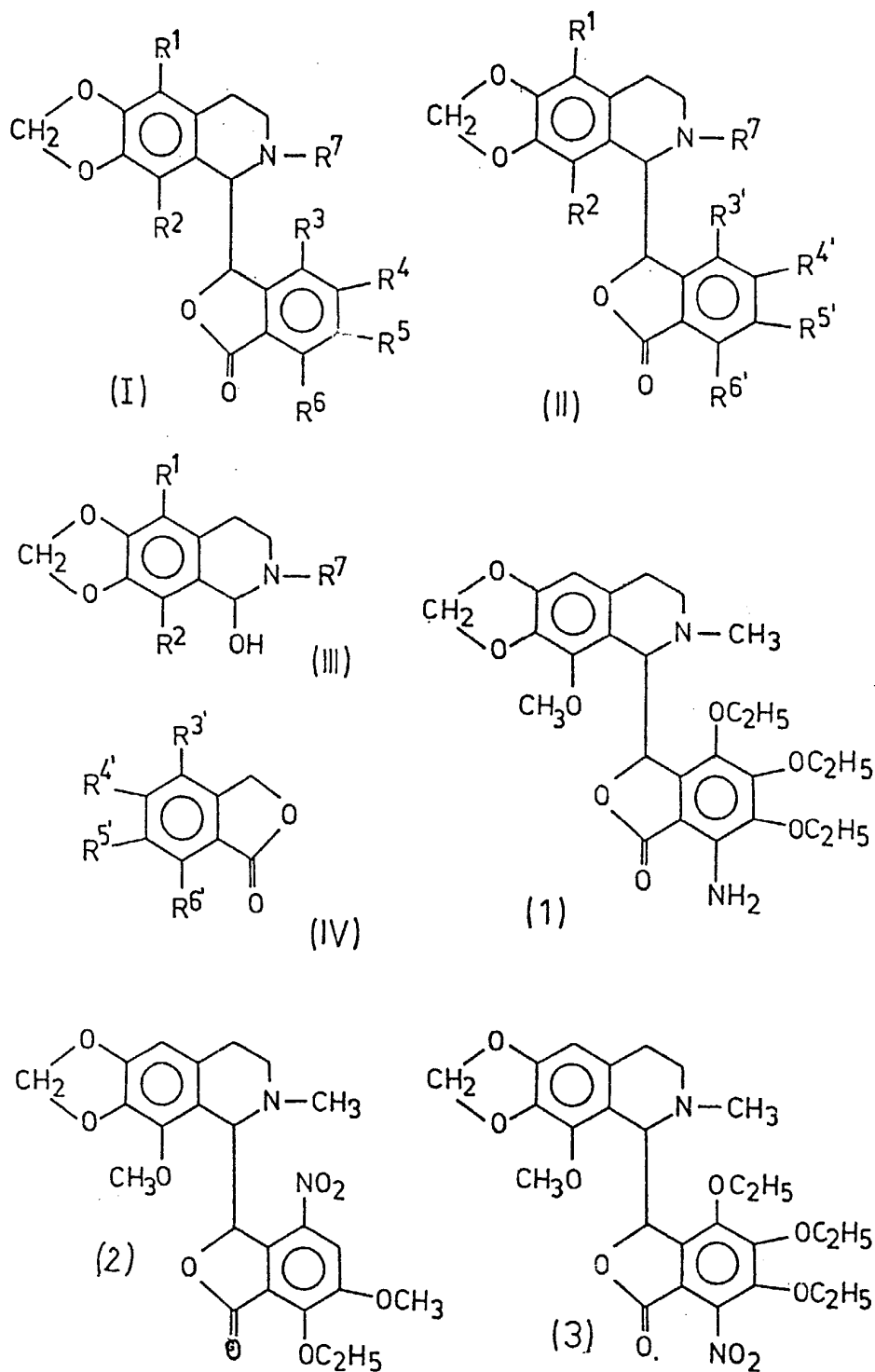
12. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a nitrovegyületet alifás rövidszénláncú alkoholban redukáljuk.

13. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a redukciós lépés után a reakcióelegyhez savat adva és levegőt átáramoltatva, elbontjuk a maradék redukálószer és feloldjuk a kicsapatott rézkomponenseket, majd a reakcióelegyet ammóniával semlegesítve, a rézkomponenseket aminkomplexszé konvertáljuk és az így kezelt elegyből az aminvegyületet halogénezett szénhidrogénnel extraháljuk a vizes fázisban maradó rézkomponensek mellől.

14. A 13. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az aminvegyületet tartalmazó szerves fázishoz alifás rövidszénláncú alkoholt adunk, a halogénezett szénhidrogént ledesztilláljuk és a kapott terméket epimerizáljuk.

15. A 12. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a redukciós lépés után elkülönített aminvegyület — alkoholos elegyét közvetlenül kiindulási anyagként alkalmazzuk az epimerizációs lépéshez.

1 lap rajz képletekkel



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

№ 1092. Nyomdaipari vállalat, Ungvár