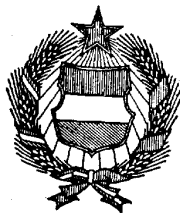


MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

180924

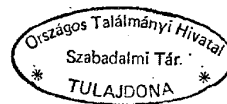
A bejelentés napja: 1977. V. 20. (RI-632)

Nemzetközi
osztályozás:

NSZO₃
C 07 D 519/04

A közzététel napja: 1982. IX. 23.

Megjelent: 1984. IV. 30.



Feltalálók:

Dr. Szántay Csaba okl. vegyész-mérnök, egyetemi tanár	20%
Dr. Szabó Lajos okl. vegyész	19%
Dr. Honty Katalin okl. vegyész-mérnök	9%
Nógrádi Katalin okl. vegyész-mérnök	3%
Magát megnevezni nem kívánó feltaláló	8,5%
Dezséri Eszter okl. vegyész	8%
Dancsi Lajos okl. vegyész	8%
Lőrincz Csaba okl. gyógyszerész	8,5%
Szarvady Béla okl. vegyész	8%
Kovács Lajos okl. vegyész-mérnök Budapest	8%

Szabadalmas:

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.,
Budapest

Eljárás leurozin típusú alkaloidok előállítására

1

A találmány tárgya új eljárás az (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik előállítására.

Az (I) általános képletben R hidrogénatomot, vagy metil — vagy formilcsoportot jelent. 5

Az (I) általános képletű leurozin-típusú alkaloidok ismert citosztatikumok. A leurozint (R=CH₃) a legutóbbi időig a Vinca rosea L. növényből extrakciós módszerekkel nyerték ki (D. J. Abraham, N. R. Farnsworth: J. of Pharm. Sci 58/6 694 (1969)). 10

A leurozint első félszintetikus származékait, nevezetesen az N-dezmetil-leurozint (R=H) és az N-dezmetil-N-formil-leurozint (R=formil) a 165.986 sz. magyar szabadalmi leírás ismerteti (=1,412.932 sz. nagybritanniai szabadalmi leírás). 15

Az utóbbi két évben történtek az első kísérletek diindol-alkaloidok totálszintézisre. Ezek az eljárások a diindol-alkaloid két fragmensének, a vindolin-résznek és a velbánamin résznek (pl. katarantin-) összekapcsolásán alapulnak. Potier és mások (Tetrahedron Letters 1976. 3945) R-helyén metil-csoportot tartalmazó különböző diindol-alkaloidokat, nevezetesen magát a leurozint, valamint annak a vindolinrészén 14, 15, helyzetben szubsztituált származékait állították elő, a következőképpen: 20

A) a katarantint vagy más velbánamin szár- 30

2

mazékot p-nitro-perbenzoesavval a megfelelő N-oxidá oxidálták,

B) a kapott N-oxidot vindolinnal vagy a megfelelő vindolin származékkal Polonovszky-reakcióval kapsolták, majd a kapott diindolvázás immónium-sót redukálták, és

C) a kapott 3', 4'-anhydro-diindol-alkaloid származékot p-nitro-perbenzoesavval a megfelelő 3', 4'-epoxi származék N-oxidjává alakították, majd

D) az N-oxid csoportból az oxigént ecetsav jelenlétében cinkkel eliminálták.

Az eljárás hátrányai a következők: Az A+B lépés után kapott anhydro-származék az alacsony fajlagos forgatóképesség értékekből ítélve renckívül szennyezett. További hátrány, hogy a (C) lépésben, melynek célja az epoxidgyűrű kialakítása, nemcsak az epoxidálás következik be, hanem egyúttal N-oxid is képződik, amelyet egy további lépésben (D) kell megbontani. 15

A fenti szintézis első két lépését a 25. 58. 124. számú német szövetségi köztársaságbeli nyilvánosságirahozatali irat ismerteti.

Az R helyén metil-csoportot tartalmazó származékokat ténylegesen előállították. Ezen túlmenően az R helyén hidrogén-atomot és formilcsoportot tartalmazó anhydro-diindol-alkaloid származékokra is kiterjed az oltalmi kör, noha azok előállítására sem példát, sem kitanítást 30

180924

nem adnak és az N-formil származékok a leírt eljárással nem állíthatók elő.

Az igénypont szerint ugyanis a katarantin-N-oxid vagy más velbánamin-N-oxid gyakorlatilag bármely vindolin származékkal közvetlenül kapcsolható. Az N-dezmetil-N-formil-vindolin azonban — melyet a leírás ismertnek feltételez — a formil-csoport erős elektronvonzása folytán a kapcsolás helyén elektronszegényé válik és a reakció nem megy végbe.

Kutney és munkatársai (Helv. Chim. Acta 59 2858 (1976.), Heterocycles 4 997 (1976.)) is hasonló szintézisutat választottak. Az eltérések a Pottier-eljáráshoz képest a következők:

az A) lépésben oxidálószerként m-klór-perbenzoesavat, a C) lépésben pedig tetrahidrofuran jelenlétében t-butil-hidrogénperoxidot alkalmaztak. A C) lépésben az N-atomot trifluoracettsavas só képzésével védtek meg az N-oxidá alakulástól, s ezáltal a D) lépés fölöslegessé vált.

Az utóbbi eljárás hátrányai a következők: az A+B lépés után kapott anhidro-származék alacsony olvadáspontja szintén nagyfokú szennyezettségre utal.

A C) lépésben a N-atom átmeneti megvédésére egy többletlépés szükséges és az epoxidálásnál nem mindig a kívánt termék keletkezik, azaz a reakció közben tartása meglehetősen nehéz.

Ez utóbbi szintézis első két lépését a 842 200 számú belga szabadalom védi, melynek oltalmi igénye a cikkben ismertetett vegyületek körével azonos.

Kísérleteink során célul tűztük ki, hogy (I) általános képletű leurozin típusú vegyületek előállítására operatív, iparilag is jól megvalósítható szintézis-utat dolgozzunk ki. Célunk volt a reakció lépések számának csökkentése és a nehezen kézben tartható reakció kiküszöbölése, valamint az előállított termékek minőségének, elsősorban tisztaságának javítása.

Azt találtuk, hogy a C) reakciólépésben az oxidálást szerves oldószer és adott esetben gyökinitiator jelenlétében oxigéngázzal hajtjuk végre, vagy ha az oxidálást nitril-típusú oldószer és adott esetben gyökinitiator és valamely sav jelenlétében szerves hidrogén-peroxidokkal végezzük, akkor a reakcióban nem képződik N-oxid, tehát nincs szükség a nitrogén magános elektronpárjának előzetes megvédésére és az N-oxid utólagos megbontását célzó többlet reakciólépésre. Az így nyert termék különösen jó kristályosodó-készségével és nagy tisztaságával tűnik ki. Már a nyers termék is kitűnő kromatográfiás tisztaságot mutat — és a szakértő számára váratlan módon — semmiféle N-oxidált termék nincs jelen, holott — mint fentebb említettük — a nitrogén magános elektronpárjának megvédése nem történik meg. Sav jelenléte az R helyén hidrogénatomot tartalmazó (II) általános képletű vegyület oxidálása esetén szükséges.

Az így végrehajtott oxidálás további előnye a szelektivitás. Az oxidálni kívánt vegyület két

olefin kötést tartalmaz; ezek közül csak az egyik, mégpedig a kívánt helyen történik meg az epoxicsoport kialakulása, a módszerünk szerinti oxidáció tehát regio szelektív. Ezen túlmenően az epoxigyűrű kétféle térfelületben épülhet ki, amely lehetőségek közül csak az egyik valósul meg, a természetes anyaggal megegyező térszerkezetet szolgáltatva, az eljárásunkkal történő oxidáció egyúttal sztereoszzelektív is.

A fenti előnyökön túlmenően a kitermelés is javul, szemben az eddig 51 %-os kitermeléssel a jelen módszerrel 63 %-os hozam érhető el, mely ilyen rendkívül drága anyagnál jelentős gazdasági előnyt jelent.

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek — e képletben R hidrogénatomot, vagy metil-, vagy formil-csoportot jelent — előállítására (II) általános képletű dimerből, — e képletben R jelentése az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körébe eső oly vegyület esetében, melyben R hidrogénatomot, vagy metil-csoportot jelent, szelektív oxidálás és a kapott R helyén hidrogénatomot, vagy metil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület kinyerése, vagy kívánt esetben R helyén formil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítása útján, oly módon, hogy

a) az R helyén hidrogénatomot tartalmazó (II) általános képletű vegyület szelektív oxidálását valamely sav jelenlétében szerves hidrogén peroxiddal nitril-típusú oldószerben, vagy nitril-típusú oldószer és más iners szerves oldószer elegyében és adott esetben gyökinitiator jelenlétében végezzük, vagy

b) az R helyén metil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyület szelektív oxidálását oxigén gázzal szerves oldószerben és adott esetben gyökinitiator jelenlétében, vagy szerves hidrogén peroxiddal nitril típusú oldószerben vagy nitril-típusú oldószer és más iners szerves oldószer elegyében és adott esetben gyökinitiator jelenlétében végezzük, vagy

c) az R helyén hidrogénatomot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet valamely formil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet szerves oldószer és adott esetben gyökinitiator jelenlétében oxigén-gázzal, vagy nitril-típusú oldószer, vagy annak más iners oldószerrel alkotott elegye és adott esetben gyökinitiator jelenlétében szerves hidrogén-peroxiddal reagáltatjuk.

Az a) eljárás foganatosítási módja szerint R helyén hidrogénatomot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet oxidálunk, melyet vindolinból kiindulva az 1—4. példákban leírt módon állítunk elő.

Oxidálószerként szerves hidrogén-peroxidokat, mint például kumil-, vagy t-butil-hidrogén-peroxidot alkalmazunk. Az oxidációt nitril-típusú oldószerben, vagy annak iners szerves

oldószerrel, előnyösen benzollal alkotott elegyben végezzük.

Nitril-típusú oldószerként 1—5 szénatomos alifás savak nitriljeit, mint például acetonitril és izobutiro-nitril, vagy az aromás savak nitriljeit, mint például benzonitril alkalmazhatunk. Gyökinitiatorként alkalmazhatunk 2,2'-azo-bisz-izobutironitril, 2-ciano-2-propil-azoformamidot, 2,2'-azo-bisz-2-ciklohexil-propionitril, vagy triazobenzolt. Alkalmazhatunk azonban komplex fémvegyületeket is, mint például vanádium-acetil-acetonátot, vagy kobalt-naftenátot, vagy fénoxidokat, mint például alumíniumoxidot, vagy platina-szivacsot. A reakciót valamely sav, előnyösen szerves sav, mint például trifluor-ecetsav jelenlétében, előnyösen 3—5 közötti pH értékben hajtjuk végre.

Az oxidálás után nyert R helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet extrakciós és bepárlásos módszerekkel nyerhetjük ki a reakcióelegyből, majd kívánt esetben savaddíciós sót képezhetünk.

Az R helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet kívánt esetben ismert módon formilezéssel alakíthatjuk R helyén formilcsoportot tartalmazó vegyületté. Formilezőszerként hangyasavat, vagy annak valamely reakcióképes származékát, vagy hangyasav és ecetsavanhidrid elegyét alkalmazhatjuk. A formilezést 30°C alatti, célszerűen —5°C és 10°C közötti hőmérsékleten végezzük.

A b) eljárás foganatosítási módja szerint R helyén metil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet oxidálunk.

Az R helyén metil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyület oxidációját az a) eljárással analóg módon végezhetjük, azzal az eltéréssel, hogy sav jelenléte az oxidáció megtörténtehez nem szükséges.

Egy másik lehetőség, hogy oxidálószerként oxigéngázt alkalmazunk. Ez esetben is alkalmazhatunk nitril-típusú oldószert, vagy nitril és benzol, vagy hasonló elegyét. Oldószerként alkalmazhatunk továbbá tetrahidrofuránt, vagy valamely szerves amino-vegyületet, előnyösen dimetilformamidot. Adott esetben az a) eljárásnál felsorolt gyökinitiatorok valamelyikét is alkalmazhatjuk.

Az oxidáció után kapott R helyén metil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet önmagában ismert módon, előnyösen a 22. példában leírt módszerrel R helyén formil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakíthatjuk.

A találmány szerinti c) eljárás értelmében az R helyén hidrogénatomot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet először formilezzük, majd a kapott R helyén formil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet R helyén formil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté oxidáljuk. A műveleti lépések sorrendje tehát az a) és b) eljárásokhoz képest fordított és ezen túlmenően az egyedüli különbség, hogy az oxidálási lépésnél, amennyiben oxidá-

lószerként szerves peroxidot alkalmazunk, sav jelenléte nem szükséges.

A találmány szerinti eljárást közelebről az alábbi példákkal szemléltetjük, anélkül, hogy igényünket a példákra korlátoznánk.

1. példa

10 N-Dezmetil-N-formil-vindolin

2,00 g (4,38 mmól) vindolint (R helyén metil-csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyület) 200 ml vízmentes diklórmetánban oldunk, majd 50,0 g Merc gyártmányú aktív mangán (IV)-oxidot adunk az oldathoz. A reakciókeveréket 10 órán át 0°C és 5°C közötti hőmérsékleten nitrogénatmoszférában intenzíven keverjük, majd szűrjük. A kiszűrt oxidálószer 100 ml diklórmetánnal mossuk, a szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A bepárlási maradékot preparatív vékony rétegekromatográfiai módszerrel tisztítjuk. (Adsorbens:

PF 264+366 jelű szilikagél, futtatóleegy: diklórmetán-metanol 100:10 arányú elegye, eluens: acetone). A nagyobb retenciós faktorú rétegből 0,50 g (25 %) reagálatlan vindolint nyerünk vissza, mely éteres kristályosítás után újra felhasználható. A kisebb retenciós faktorú rétegből az acetonos eluátum bepárlása, majd a bepárlási maradéknak éterrel való eldörzsölése után nyerjük ki a cím szerinti vegyületet.

Kitermelés: 0,70 g (34,0 %) N-dezmetil-N-formil-vindolin.

Op: 140—144°C (éterből kristályosítva).

35 Infravörös szinkép (KBr):

3500 cm⁻¹ (γOH), 1760 cm⁻¹ (γCO₂CH₃, OCOCH₃), 1695 cm⁻¹ (γamid CO), 1630 cm⁻¹ (γC=C).

Proton-mágneses rezonancia spektrum (CDCl₃):

40 δ=8,65 (1H, s, N-CHO); 3,82 (3H, s, CO₂CH₃); 3,70 (3H, s, OCH₃); 2,01 ppm (3H, s, OCOCH₃).

13c—mag-mágneses rezonancia spektrum

(CDCl₃): 170.03 (CO₂CH₃ és OCO); 161.07 (C₁₁); 160.42 (N-CHO); 142.00 (C₁₃); 130.23 (C₁₅); 125.21 (C₈); 124.57 (C₁₄); 124.16 (C₉); 111.17 (C₁₀); 97.19 (C₁₂); 97.10 (C₂); 76.75 (C₁₆); 72.34 (C₁₇); 71.50 (C₁₈); 65.25 (C₂₁); 55.65 (OCH₃); 52.66 (C₇); 52.60 (CO₂CH₃); 50.43 (C₃); 49.91 (C₅); 42.43 (C₂₀); 41.02 (C₆); 30.31 (C₁₉); 20.88 (OCOCH₃).

50 Tömegspektrum m/e (%): 470 (M⁺, 20); 442 (5); 441 (3); 427 (3); 411 (9); 393 (2); 383 (6); 381 (6); 369 (2); 353 (1); 351 (3); 339 (1); 323 (7); 321 (4); 311 (23); 309 (15); 203 (17); 202 (26); 188 (17); 174 (65); 160 (56); 159 (22); 158 (13); 131 (20); 130 (20); 121 (100).

2. példa

60 N-Dezmetil-vindolin

540 mg (1,19 mmól) N-dezmetil-N-formil-vindolint 0°C hőmérsékleten, nitrogén atmoszférában 110 ml 10 %-os sósavas metanolban oldunk. A reakcióelegyet 3 órán át 5—10°C-on állni hagyjuk, majd az oldat pH értékét 10 %-os am-

móniás metanollal hűtés-közben 7-re állítjuk be. A semlegesített oldatot csökkentett nyomáson 20 ml végtérfogatra pároljuk be és a bepárlási maradékhoz 30 ml jeges vizet, majd pH 9 érték eléréséig 1:1 hígítású vizes ammóniumhidroxid-oldatot adunk. A lugos oldatot háromszor 20 ml diklórmetánnal extraháljuk, a diklórmetános kivonatokot egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük, majd a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A bepárlási maradékot 10 ml dietiléterből kristályosítjuk.

Kitermelés: 400 mg (78,7 %) N-dezmetil-vindolin. (R helyén hidrogénatomot tartalmazó (III) általános képletű vegyület.)

Op: 118°C (éterből kristályosítva).

Infravörös színekép (KBr): 3320 cm^{-1} (γ NH, OH), 1760 cm^{-1} (CO_2CH_3 , OCOCH_3), 1630 cm^{-1} (γ C=C).

Tömegspektrum m/e (%): 442 (M^+ , 17); 383 (7,6); 295 (2,9); 282 (58); 175 (62); 174 (51); 160 (15); 147 (16); 135 (87); 122 (58); 121 (100).

(α)_D = -38,10° (C=0,76, kloroform).

Proton mágneses rezonancia spektrum (CDCI₃): δ =6,98, 6,85, 6,15 (3H, aromás protonok); 5,98—5,18 (2H, olefin protonok); 5,55 (1H, s, 17-H); 4,58 (1H, OH, D₂O hatására eltűnik); 4,15 (1H, NH); 3,65 (6H, s, CO_2CH_3 , OCH_3); 2,09 (3H, s, OCOCH_3).

3. példa

N-Dezmetil-vindolin

A 2. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy a hidrolízist sósav helyett 2 %-os vizes kénsavoldat jelenlétében 5°C hőmérsékleten végezzük.

Kitermelés: 79,1 % cím szerinti vegyület, melynek fizikai állandói azonosak a 2. példában megadottakkal.

4. példa

N-Dezmetil-3', 4'-anhidro-vinblasztin

340 mg (1,01 mmól) katarantin 17 ml vízmentes diklórmetánban oldunk. Az oldatot -10°C-ra hűtjük és keverés közben nitrogén atmoszférában kb. 15 perc alatt 3 ml diklórmetánban oldott 240 mg 82 %-os perpelargonsavat (1,1 ekvivalens) adunk hozzá. A reakcióelegyet -15°C-ra hűtjük és 442 mg (1,0 mmól) N-dezmetil-vindolint, majd 0,82 ml (5,8 mmól) frissen desztillált trifluorecetsavanhidridet adunk hozzá. A reakcióelegyet 18 órán át -10°C és -20°C közötti hőmérsékleten állni hagyjuk, majd -10°C-on 14 ml vízmentes metanolban oldott 140 mg nátriumbórhidridet adunk a reakcióelegyhez. A reakció lefutását vékonyréteg-kromatográfiás módszerrel követjük. (Adsorbens: G-jelű szilikagél, futtatóelegy: diklórmetán-metanol 20:2 arányú elegye). A reakció lezajlása után a reakcióelegyet 20°C-os fürdő alkalmazásával 1/4-re pároljuk be. A bepárlási ma-

radékhoz 15 ml diklórmetánt, majd pH 9 érték eléréséig 1:1 hígítású vizes ammóniumhidroxid-oldatot adunk. A fázisokat elválasztjuk, a diklórmetános fázist kétszer 10 ml vízzel mossuk.

5 Az egyesített vizes fázist kétszer 10 ml diklórmetánnal extraháljuk. A diklórmetános fázisokat egyesítjük, vízmentes magnéziumszulfáttal vízmentesítjük, szűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A bepárlási maradékot preparatív rétegekromatográfiás módszerrel tisztítjuk (adsorbens, futtatóelegy és eluens azonos az 1. példában megadottal).

A terméket tartalmazó acetonos eluátumot bepároljuk, majd metanolból átkristályosítjuk.

15 Kitermelés: 315 mg (40,2 %) N-dezmetil-3', 4'-anhidrovinblasztin.

Op: 202—204°C (bomlik)

(α)_D²⁰ = +38,5° (c=1,06, kloroform).

20 Infravörös színekép (KBr): 3400 cm^{-1} (γ NH, OH), 1740 cm^{-1} (CO_2CH_3 , OCOCH_3), 1620 cm^{-1} (γ C=C).

Tömegspektrum m/e (%): 778 (M^+ , 35).

5. példa

N-Dezmetil-3' 4'-Anhidro -vinblasztin-szulfát

30 0,1 g N-dezmetil-3', 4'-anhidro-vinblasztint 1 ml vízmentes metanolban szuszpendálunk, majd a szuszpenzióhoz pH 5 érték eléréséig 1 %-os metanolos kénsavat adunk. Az oldatból a kénsavaddíciós söt 3 ml dietiléterrel kicsapjuk, a kivált kristályokat szűrjük, szárítjuk.

35 Kitermelés: 95 % cím szerinti vegyület.

Op.: 210°C (bomlik).

6. példa

N-Dezmetil -N-formil-3', 4'-anhidro-vinblasztin

45 260 mg (0,33 mmól) N-dezmetil-3', 4'-anhidro-vinblasztint 3 ml 6:1 arányú hangyasav-ecetsavanhidrid elegyben oldunk és az oldatot 16 órán át 5—10°C közötti hőmérsékleten állni hagyjuk. A reakcióelegyet 10 ml jeges vízre öntjük és pH értékét tömény vizes ammóniumhidroxid-oldattal 9-re állítjuk be. A lugos oldatot háromszor 6 ml benzollal extraháljuk. A benzo-
50 los extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnéziumszulfáttal vízmentesítjük, szűrjük, majd a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A bepárlási maradékot 1,5 ml metanolból kristályosítjuk.

55 Kitermelés: 190 mg (70,5 %) cím szerinti vegyület.

Op.: 208°C (bomlik).

60 Infravörös színekép (KBr): 3400 cm^{-1} (γ NH, OH), 1730 cm^{-1} (γ CO_2CH_3 , OCOCH_3), 1690 cm^{-1} (γ N-CHO), 1618 cm^{-1} (γ C=C).

(α)_D²⁰ = +72,2° (c=1,01, kloroform).

65 Tömegspektrum m/e (%): 806 (M^+ , 2,8).

7. példa

N-Dezmetil-N-formil-leurozin

100 mg (0,124 mmól) *N*-dezmetil-*N*-formil-3', 4'-anhidro-vinblasztint 3 ml benzonitrilben oldunk, majd az oldathoz 4 mg 2,2'-azo-bisz-izobutironitrilt adunk. A reakcióelegyet 0°C és 5°C közötti hőmérsékletre hűtjük, majd keverés közben nitrogén áramban 1 ml benzonitrilben oldott 160 mg (0,75 mmól) 70 %-os kumil-hidrogénperoxidot adunk hozzá. Ezután a reakcióelegyet nitrogén áramban 5–10°C-on 4 napon át állni hagyjuk, majd 6 ml benzol hozzáadása után a reakcióelegyet háromszor 5 ml 0°C és 5°C közötti hőmérsékletű 2,5 %-os vizes kénsav-oldattal extraháljuk. A fázisokat elválasztjuk, a savas fázist 2 ml benzollal összerázzuk, majd a fázisokat szétválni hagyjuk. A savas fázishoz 0°C-on pH 9 érték eléréséig tömény vizes ammóniumhidroxid-oldatot adunk. A lugos oldatot háromszor 4 ml diklórmetánnal extraháljuk, a szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnéziumszulfáttal vízmentesítjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A bepárlási maradékot 1 ml metanolból kristályosítjuk.

Kitermelés: 55 mg (54 %) cím szerinti vegyület.

Op.: 203°C (bomlik).

Infravörös szinkép (KBr): 3400 cm⁻¹ (γ NH, OH), 1730 cm⁻¹ (γ CO₂CH₃, OCOCH₃), 1700 cm⁻¹ (γ N-CHO). $\langle \alpha \rangle_D^{20} = +79,5^\circ$ (c=0,60, kloroform). MS m/e: 822 (M⁺).

8. példa

N-Dezmetil-N-formil-leurozin-szulfát

0,1 g *N*-dezmetil-*N*-formil-leurozint 0,5 ml vízmentes etanolban oldunk, majd pH 4 érték eléréséig 1 %-os etanolos kénsavat adunk az oldathoz. Az elegyet néhány órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd a kivált kénsav-adiciós sót szűrjük, szárítjuk.

Kitermelés: 93% cím szerinti vegyület.
Op.: 248–252°C.

9 példa

N-Dezmetil-leurozin

100 mg (0,128 mmól) *N*-dezmetil-3', 4'-anhidro-vinblasztint 3 ml vízmentes acetonnitrilben oldunk, majd az oldathoz 29,0 mg (0,25 mmól) trifluorecetsavat és 4 mg 2,2'-azo-bisz-izobutironitrilt adunk. A reakcióelegyet 0°C és 5°C közötti hőmérsékletre hűtjük és keverés közben nitrogén áramban 1 ml vízmentes acetonnitrilben oldott 160 mg 70 %-os kumil-hidrogénperoxidot (0,75 mmól) adunk hozzá. Ezután a reakcióelegyet nitrogénatmoszférában 22 órán át állni hagyjuk, majd 6 ml vízmentes benzollal hígítjuk. A továbbiakban a terméket a 7. példában leírt módon nyerjük ki a reakcióelegyből. A kapott terméket 1 ml metanolból kristályosítjuk, a kristályokat kiszűrjük, szárítjuk. 40 mg cím

szerinti vegyületet kapunk. A metanolos anyalúgból preparatív vékony rétegekromatográfia segítségével (adszorbens és futtatóelegy azonos az 1. példában megadottal) további 10 mg másodterméket kapunk.

Bruttó kitermelés: 50 mg (48 %) *N*-dezmetil-leurozin.

Op.: 221°C (metanolból kristályosítva).

Infravörös szinkép (KBr): 3460 cm⁻¹ 3380 cm⁻¹ (γ NH, OH), 1735 cm⁻¹, 1738 cm⁻¹ (γ CO₂CH₃, γ OCOCH₃).

$\langle \alpha \rangle_D^{20} = +49,7^\circ$ (c=0,98, kloroform).

Tömegspektrum m/e (%) 794 (M⁺).

15

10. példa

N-Dezmetil-N-formil-leurozin

1 g *N*-dezmetil-leurozint 6 ml tömény hangerősav és 1 ml ecetsavanhidrid elegyében oldunk és az elegyet 10 percen át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Ezután az elegyet 30 ml 0°C–+5°C közötti hőmérsékletre hűtött vízbe öntjük és keverés közben ugyancsak lehűtött, tömény vizes ammónium-hidroxid-oldattal pH 9,0 értékig meglúgosítjuk. A vizes oldatból az alkaloidot háromszor 30 ml metilénkloriddal kivonatoljuk. Az egyesített, majd vízmentesített metilénklorid-oldatot csökkentett nyomáson szárazra pároljuk.

Kitermelés: 995 g *N*-dezmetil-*N*-formil-leurozin, melynek fizikai állandói azonosak a 7. példában megadottakkal.

35

11. példa

3', 4'-Anhidro-vinblasztin

1,0 g (2,97 mmól) katarantint 15 ml vízmentes diklórmetánban oldunk. Az oldatot –10°C-ra hűtjük és intenzív keverés közben körülbelül 15 perc alatt 13 ml vízmentes diklórmetánban oldott 0,69 g (1,1 ekvivalens mennyiségű) 82 %-os perpelargonsavat adagolunk hozzá. A reakció lefutását vékony-rétegekromatográfiai módszerrel ellenőrizzük (adszorbens: szilikagél G, futtatóelegy: diklórmetán és metanol 5:0,8 arányú elegye).

Miután a katarantin-*N*-oxid képzés végbement, a reakcióelegyet –50°C-ra hűtjük és nitrogénáramban 1,22 g (2,67 mmól) vindolint, majd 2,3 ml (13,3 mmól) trifluorecetsavanhidridet adunk hozzá. A reakcióelegyet 5 órán át –50°C-on nitrogénáramban, fénytől védve keverjük.

Ezután a reakcióelegy hőmérsékletét –15°C-ra emeljük és ezen a hőmérsékleten 1,3 g nátriumbórhidrid és 30 ml etanol szuszpenzióját adagoljuk a reakcióelegyhez. A reakció lefutását vékony-rétegekromatográfiai módszerrel ellenőrizzük (adszorbens: szilikagél G, futtatóelegy: diklórmetán és metanol 5:0,4 arányú elegye). A reakció lezajlása után az oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk, a bepárlási maradékot 80 ml diklórmetánban oldjuk, majd az oldat pH értékét tömény vizes ammóniumhidroxid-oldat-

tal 9-re állítjuk be. A lúgos oldatot 15 ml vízzel összekeverjük, a fázisokat szétválni hagyjuk. A vizes fázist kétszer 15 ml diklórmetánnal extraháljuk. Az egyesített diklórmetános oldatokat kétszer 15 ml vízzel mossuk. A fázisokat elválasztjuk és a szerves fázist vízmentes magnéziumszulfáttal vízmentesítjük, majd szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson nitrogénáramban bepároljuk. A bepárlási maradékot 2,5 ml vízmentes acetonnal oldjuk, majd jeges hűtés közben állni hagyjuk. A kivált kristályokat szűrjük, kétszer 0,3 ml 0°C-os acetonnal mossuk, szárítjuk.

Kitermelés: 1,03 g (50,0 %) cím szerinti vegyület.

Op.: 215—216°C.

$(\alpha)_D^{20} = +71^\circ$ ($c=0,7$; kloroform).

12. példa

(+)-Leurozin

200 mg (0,25 mmól) (+)-3', 4' anhidro-vinblasztint 6 ml vízmentes acetonitril és 0,3 ml vízmentes benzol elegyében oldunk. A reakcióelegyet 0°C és 5°C közötti hőmérsékletre hűtjük és nitrogénáramban keverés közben 1 ml acetonitrilben oldott 320 mg 70 %-os kumil-hidrogénperoxidot (1,5 mmól) adunk hozzá. A reakció lefutását vékony-rétegekromatográfiás módszerrel ellenőrizzük és a keverést a reakció lejátszódásának végéig (3—8 óra) szobahőmérsékleten folytatjuk. Ezután a reakcióelegyhez 14 ml vízmentes benzolt adunk, majd a keveréket háromszor 10 ml 2,5 %-os vizes kénsavoldattal extraháljuk.

A savas fázisokat egyesítjük 5 ml benzollal kivonatoljuk, majd a savas fázishoz pH 9 érték eléréséig tömény vizes ammóniumhidroxid-oldatot adunk. A meglugosított oldatot háromszor 8 ml diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes magnéziumszulfáttal vízmentesítjük, szűrjük, majd a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A bepárlási maradékhoz 1 ml metanolt adunk és a metanolos oldatot kristályosodni hagyjuk, majd a kristályokat leszűrjük és szárítjuk.

Kitermelés: 102 mg (50%) cím szerinti vegyület.

Op.: 202—204°C.

$(\alpha)_D^{20} = +76^\circ$ ($c=0,9$; kloroform).

13. példa

(+)-Leurozin

Mindenben a 12. példa szerint járunk el, azaz a különbséggel, hogy a peroxidos oxidációkor 4,0 mg 2,2'-azo-bisz-izobutylonitrilt is adunk a reakcióelegyhez.

Kitermelés: 128 mg (62,7 %) cím szerinti vegyület, melynek fizikai állandói azonosak a 12. példában megadottakkal.

14. példa

(+)-Leurozin

100 mg (0,12 mmól) (+)-3', 4'-anhidro-vinblasztint 3 ml vízmentes acetonitril és 0,15 ml vízmentes benzol elegyében oldunk és az oldathoz 4 mg (0,02 mmól) 2,2'-azo-bisz-izobutylonitrilt adunk. A reakcióelegyet 0°C és 5°C közötti hőmérsékletre hűtjük és nitrogénáramban keverés közben 0,5 ml acetonitrilben oldott 80 mg 80 %-os terc-butyl-hidrogénperoxidot (0,7 mmól) adunk hozzá. A reakcióelegyet 8 órán át keverés közben szobahőmérsékleten, majd 14 órán át -15°C hőmérsékleten állni hagyjuk. A kristálytartalmú oldatot szűrjük, 0,5 ml 0°C-os acetonitrilrel mossuk, szárítjuk. 43 mg leurozint kapunk. (1. frakció) Az anyalúgot 20°C hőmérsékletű vízfürdőn, csökkentett nyomáson 0,5 ml térfogatra pároljuk be, majd a maradékot -15°C-ra hűtjük, 24 órán át állni hagyjuk, a kivált kristályokat szűrjük, acetonitrilrel, vagy metanollal mossuk, szárítjuk. 21 mg leurozint kapunk (2. frakció).

Bruttó kitermelés: 64 mg (63 %) cím szerinti vegyület, melynek fizikai állandói azonosak a 12. példában megadottakkal.

15. példa

(+)-Leurozin

200 mg (0,25 mmól) (+)-3', 4'-anhidro-vinblasztint 4 ml benzonitrilben oldunk, majd 8 mg (0,048 mmól) 2,2'-azo-bisz-izobutylonitrilt adunk hozzá. Az elegyet 0°C és 5°C közötti hőmérsékletre hűtjük és nitrogénáramban keverés közben 1 ml benzonitrilben oldott 320 mg kumil-hidrogénperoxidot (1,5 mmól) adunk hozzá. Továbbiakban a 12. példa szerint járunk el.

Kitermelés: 104 mg (51 %) cím szerinti vegyület, melynek fizikai állandói azonosak a 12. példában megadottakkal.

16. példa

N-Dezmetil-N-formil-leurozin

100 mg (0,124 mmól) N-dezmetil-N-formil-3', 4'-anhidro-vinblasztint 3 ml benzonitrilben oldunk az oldathoz 4 mg 2,2'-azo-bisz-izobutylonitrilt adunk és az elegyet oxigén atmoszférában 3 napon át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyhez 6 ml vízmentes benzolt adunk, az elegyet háromszor 5 ml 0,5°C hőmérsékletű 2,5 %-os vizes kénsavoldattal extraháljuk. A savas fázist 2 ml benzollal kivonatoljuk, a fázisokat elválasztjuk, a savas fázishoz jeges hűtés közben pH 9 érték eléréséig tömény vizes ammóniumhidroxid-oldatot adunk, majd a lúgos oldatot háromszor 4 ml diklórmetánnal extraháljuk. A diklórmetános fázisokat egyesítjük, vízmentes magnéziumszulfáttal vízmentesítjük, szűrjük, majd a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A bepárlási maradékot 1 ml metanolból kristályosítjuk.

Kitermelés: 50 mg (49 %) N-dezmetil-N-formil-leurozin, melynek fizikai állandói azonosak a 7. példában megadottakkal.

17. példa

N-Dezmetil-N-formil-leurozin

A 16. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy az oxidációt 2,2'-azo-bisz-izobutirónitril helyett 10 mg vanádium-acetil-acetonát jelenlétében végezzük. Ez esetben a reakció 3 óra alatt lejátszódik.

Kitermelés: 31 mg (30 %) N-dezmetil-N-formil-leurozin, melynek fizikai állandói azonosak a 7. példában megadottakkal.

18. példa

(+)-Leurozin

100 mg 3', 4'-anhydro-vinblasztint a 16. példában leírtakkal analóg módon oxidálunk.

Kitermelés: 45 mg (44 %) leurozin, melynek fizikai állandói azonosak a 12. példában megadottakkal.

19. példa

(+)-Leurozin

0,6 g 3', 4'-anhydro-vinblasztint 75 ml dime-til-formamidban oldunk, majd az oldaton 10 percig lassú áramban oxigént buborékolatunk át, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16—20 órán át állni hagyjuk A pH értékét tömény vizes ammóniumhidroxid-oldattal 8,5-re állítjuk be. A meglúgosított reakcióelegyet háromszor 100 ml benzollal extraháljuk, az egyesített extraktumokat vízmentes nátriumsulfáttal vízmentesítjük, szűrjük, majd a szűrletet bepároljuk. A bepárlási maradékot 3 ml metanolban oldjuk és 16 órán át 5°C hőmérsékleten kristályosodni hagyjuk. A kristályokat szűrjük, kevés hűtött metanollal mossuk, szárítjuk.

Kitermelés: 0,366 g (61,0%) leurozin, melynek fizikai állandói azonosak a 12. példában megadottakkal.

20. példa

(+)-Leurozin

A 19. példában leírtak szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy az oxidációt a bemért anhydro-vinblasztin súlyával azonos súlyú platinaszivacs jelenlétében végezzük. A reakció-ideje 1 óra.

Kitermelés: 30,5% leurozin, melynek fizikai állandói azonosak a 12. példában megadottakkal.

21. példa

(+)-Leurozin

A 19. példában leírtak szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy az oxidációt a bemért anhydro-vinblasztin ötszörösének megfelelő mennyiségű I. vagy II. aktivitású alumíniumoxid jelenlétében végezzük. A reakció ebben az esetben 2 óra alatt lejátszódik.

Kitermelés: 30 % leurozin, melynek fizikai állandói azonosak a 12. példában megadottakkal.

22. példa

N-Dezmetil-N-formil-leurozin-monoszulfát

A 12—15 valamint a 18—21 a) példák bármelyike szerinti előállított leurozint szulfátsóvá, majd a következőképpen N-dezmetil-N-formil leurozinná alakítjuk:

12 g (0,0132 mmól) leurozin-szulfátot 2640 ml acetonban oldunk, majd 0,6 liter krómtrioxidról desztillált jégecetet adunk hozzá. Az oldatot azután —55°C-ra lehűtjük és keverés közben három perc alatt ugyancsak mélyhűtött 5,94 g (0,135 mól) krómtrioxidot tartalmazó ecetsav-anhidridet adagolunk hozzá. Az elegyet további öt percig reagálni hagyjuk, majd hét perc alatt óvalosan annyi (kb. 6 l) mélyhűtött, tömény vizes ammónium-hidroxid-oldattal elegyítjük, hogy az oldat pH értéke 6 legyen. A közömbösítésnél oly mértékű hűtést alkalmazunk, hogy az elegy hőmérséklete +50°C fölé ne emelkedjék. A meglúgosított elegyhez ezután 9 liter desztillált vizet adunk, majd a felhígított oldatot vizes ammóniumhidroxid-oldattal pH=8,5 értékig tovább lúgosítjuk.

A reakcióelegyet ezután négyszer 1,5 liter metilénkloriddal kivonatoljuk, az alkaloid-bázisok a metilénklorid fázisba oldódnak át. A fázisokat elválni hagyjuk, majd az egyesített szerves fázisokat háromszor 1 liter desztillált vízzel kimossuk. Ezután a szerves fázist vízmentes nátriumsulfáttal vízmentesítjük, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk.

10 g drappos-fehér szárazmaradékot kapunk, amely nyers N-dezmetil-N-formil-leurozint és N-dezmetil-leurozin keveréke.

E szárazmaradékot 60 ml tömény hangyasav és 10 ml ecetsavanhidrid elegyében oldjuk, majd az elegyet 300 ml 0—+ 5°C közötti hőmérsékletre hűtött vízbe öntjük és keverés közben ugyancsak lehűtött tömény, vizes ammónium-hidroxid oldattal pH=9,0 értékig meglúgosítjuk, majd az oldatot háromszor 100 ml metilénkloriddal kivonatoljuk. Az egyesített, majd vízmentesített metilénkloridos oldatot csökkentett nyomás alatt szárazra pároljuk.

9,8 g amorf, fehér nyers N-dezmetil-N-formil-leurozint kapunk.

A nyers N-dezmetil-N-formil-leurozint oszlop-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk. A 9,8 g nyers N-dezmetil-N-formil-leurozint 60 ml benzolban oldjuk, majd 500 g III. aktivitású alumíniumoxidból benzollal kiképzett 45 mm átmérőjű kromatografáló oszlopra öntjük. Az eluá-

lást sorrendben a következő táblázatban feltüntetett oldószerekkel végezzük.

összetétele	eluálószer	mennyisége	
		ml	5
Benzol		1200	
2:1 arányú benzol-kloroform-elegy		5000	
1:1 arányú benzol-kloroform-elegy		3000	
kloroform		800	10

400 ml-es eluátum frakciókat fogunk fel.

Az N-dezmetil-N-formil-leurozin főtömegét a 15.—20. frakciók tartalmazzák. Az egyesített N-dezmetil-N-formil-leurozin tartalmú frakciókat csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A kapott szárazmaradékot kivánt esetben a 8. példában leírt módon kénsavas sóvá alakítjuk.

Kitermelés: 7,10 g (63,7 %) N-dezmetil-N-formil-leurozin-monoszulfát.

Op.: 248—252°C.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek e képletben.

R hidrogénatomot, vagy

metil, vagy formil-csoportot jelent előállítására (II) általános képletű dímerből — e képletben R jelentése az (I) általános képletnél megadottal egyező — a (II) általános képletű vegyületek szűkebb körébe eső oly vegyület esetében melyben az R hidrogénatomot, vagy metil-csoportot jelent, szelektív oxidálás és a kapott R helyén hidrogénatomot vagy metil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület kinyerése, vagy kivánt esetben R helyén formilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű

vegyületté alakítása útján, azzal jellemezve, hogy

a) az R helyén hidrogénatomot tartalmazó (II) általános képletű vegyület szelektív oxidációját valamely sav jelenlétében szerves hidrogénperoxiddal nitril-típusú oldószerben, vagy nitril-típusú oldószer és más iners szerves oldószer elegyében és adott esetben gyökinciátor jelenlétében végezzük, vagy

b) az R helyén metil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyület szelektív oxidációját oxigén-gázzal szerves oldószerben és adott esetben gyökinciátor jelenlétében, vagy szerves hidrogénperoxiddal nitril-típusú oldószerben, vagy nitril-típusú oldószer és más iners szerves oldószer elegyében és adott esetben gyökinciátor jelenlétében végezzük, vagy

c) az R helyén hidrogénatomot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet valamely formilezőszerrel kezeljük és a kapott, R helyén formil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet szerves oldószer és adott esetben gyökinciátor jelenlétében oxigén-gázzal, vagy nitril-típusú oldószer, vagy annak más iners oldószerrel alkotott elegye és adott esetben gyökinciátor jelenlétében szerves hidrogénperoxiddal reagáltatjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti a), b), vagy c) eljárás fogatosítási módja azzal jellemezve, hogy szerves hidrogénperoxidként kumil vagy t-butil-hidrogénperoxidot alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti b), vagy c) eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy szerves oldószerként dimetilformamidot alkalmazunk.

4. 1. igénypont szerinti a), b), vagy c) eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy gyökinciátorként 2,2-azo-bisz-izobutiro-nitrilt alkalmazunk.

1 lapon 3 képlet

