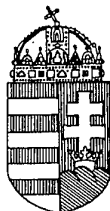


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

208 829 B

(21) A bejelentés száma: 4126/88
(22) A bejelentés napja: 1988. 08. 08.
(30) Elsőbbségi adatok:
543 832 1987. 08. 06. CA

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 519/04

(40) A közzététel napja: 1990. 01. 29.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1994. 01. 28. SZKV 94/01

(72) Feltalálók:

Kutney, James P., Vancouver, Brit-Columbia (CA)
Choi, Lewis S. L., Burnaby, Brit-Columbia (CA)
Nakano, Jun, Moriyama-shi, Shiga (JP)
Tsukamoto, Hiroki, Kariya, Aichi (JP)
Boulet, Camille A., Edmonton, Alberta (CA)
McHugh, Michael, Glasgow, Skócia (GB)

(73) Szabadalmas:

The University of British Columbia,
Vancouver, Brit-Columbia (CA)

(74) Képvisező:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

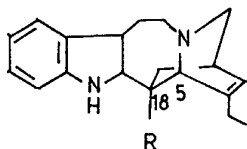
Eljárás dimer-alkaloid vegyületek szintézisére

(57) KIVONAT

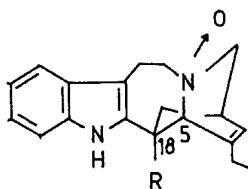
Új eljárás dimer alkaloidok, úgy mint vinblasztin, vin-
krisztin és leurozidin előállítására oly módon, hogy

1. egy (III) általános képletű vegyületet (IIIa) általános képletű vegyületté – a képletekben R jelentése $-\text{COOCH}_3$ csoport – oxidálnak,
2. a kapott terméket egy (IV) képletű vegyülettel kapcsolják,

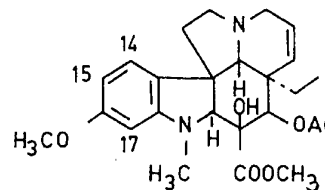
3. a kapott (VI) képletű vegyületet egy 1,4-dihidropiridin-származékkal redukálják,
4. a kapott (VIII) képletű enamint oxidálják,
5. a kapott terméket redukálják, majd
6. kromatográfiás eljárással a nyert vinblasztint és leurozidint szétválasztják és kívánt esetben az így nyert vinblasztint vinkrisztinné oxidálják.



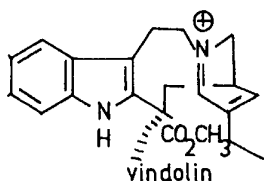
(III)



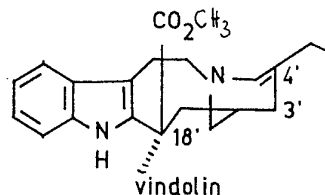
(IIIa)



(IV)



(VI)



(VIII)

A találmány tárgya új eljárás dimer alkaloid vegyületek előállítására, főleg olyanok előállítására, amelyek a Catharantus (Vinca) családba tartoznak, így vinblasztinok, vinkrisztinek és leurozidinok előállítására.

A találmány szerinti eljárással előállított dimer alkaloidok jelentős antivirális, antitumor és antileukémiás hatásúak. Korábban ezeket az alkaloidokat Catharantus fajból, különösen C. roseusból izolálták, azonban kis mennyiségben. Újabban haladás mutatkozott ezeknek a vegyületeknek a szintézisében [4 144 237 és 4 279 817 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások (James P. Kutney)]. Ezeknek a technika állásából ismert szintéziseknek a hátránya, hogy a célvegyületeket kis kitermelésben kapjuk meg. A találmány szerinti eljárással a cél alkaloid vegyületeket jelentősen nagyobb kitermelésben állítjuk elő, a kapott vegyületek mennyisége pl. 10–15%-kal magasabb, mint a technika állása szerinti eljárásokkal előállított vegyületeké. Ráadásul a technika állása szerint ismert eljárásokkal nem lehet közvetlenül, például vinblasztint előállítani, ott a célvegyület 3',4'-dehidrovinblasztin.

A találmány szerinti eljárással több lépésben állíthatjuk elő a dimer alkaloid vegyületeket, különösen azokat, amelyek a Catharantus (Vinca) családba tartoznak, így például a vinblasztinokat, a vinkrisztineket és a leurozidinokat.

A találmány szerinti eljárásnál (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő – a képletben vinblasztin esetén:

alk jelentése metilcsoport,
 R_1 jelentése metilcsoport,
 R_2 jelentése $-\text{CO}-\text{CH}_3$,
 R_3 jelentése hidrogénatom,
 R_4 jelentése $-\text{COO}-\text{CH}_3$,
 Z jelentése $-\text{CH}=\text{CH}-$ csoport,
 R jelentése (II) általános képletű csoport, ahol
 R_7 jelentése $-\text{COO}-\text{CH}_3$ –
 R_8 jelentése hidroxilcsoport,
 R_9 jelentése etilcsoport,
 R_{10} jelentése hidrogénatom,

leurozidin esetén:

alk, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és Z jelentése a fenti, R jelentésénél a (II) általános képletben R_8 jelentése etilcsoport és R_9 jelentése hidroxilcsoport, R_7 és R_{10} jelentése a fenti, vinkrisztin esetén:

alk, R_2 , R_3 , R_4 , Z és R jelentése azonos a vinblasztinnál megadottakkal és R_1 jelentése $-\text{CHO}$ -csoport – oly módon, hogy

1. egy (III) általános képletű vegyületet egy (IIIa) általános képletű vegyületté oxidálunk – a képletben R jelentése $\text{COO}-\text{CH}_3$ -csoport – -77°C és $+40^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten valamely persav alkalmazásával, majd izolálás nélkül
2. a kapott terméket, egy (IV) képletű vegyülettel kapcsoljuk ecetsavanhidrid, halogénezett ecetsavanhidrid vagy acetyl-klorid jelenlétében -70°C és $+40^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten inert gázatmoszférában és inert oldószerben, majd
3. a kapott (VI) képletű vegyületet adott esetben izolá-

lás nélkül egy (IX) általános képletű vegyülettel – a képletben

- i) R_{11} – R_{16} jelentése hidrogénatom, vagy
- ii) R_{11} jelentése benzil-, difenil-metil-, 1-metoxi-karbonil-izobutil-, 2',3',-4',-6-tetraacetyl- β -D-glükopiranozidil-, 2'-metoxi-karbonil-izopiranol-, 1',2'-dimetoxi-karbonil-etil-, izobutil-1-karbonsav-Na-só-csoport, és

R_{13} jelentése $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$ vagy (a) képletű csoport, és

R_{12} , R_{14} – R_{16} jelentése hidrogénatom, vagy

- iii) R_{11} jelentése hidrogénatom,
 R_{12} és R_{16} jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport,

R_{13} és R_{15} jelentése 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, és

R_{14} jelentése fenilcsoport –

redukáljuk, majd

4. az így kapott (VIII) képletű enamint ismert módon oxidáljuk, előnyösen oxigénnel vagy levegővel, majd

5. a kapott vegyületet ismert módon alkálifém-bórhidriddel redukáljuk, majd

6. a kapott terméket kromatografáljuk a kapott vinblasztin és leurozidin elválasztására,

és kívánt esetben a kapott vinblasztint vinkrisztinné alakítjuk az R_1 = metilcsoport ismert módon R_1 = formilcsoporttá való oxidálásával.

Ha tehát az (I) általános képletben alk jelentése

- 30 metilcsoport, R_1 jelentése metilcsoport, R_2 jelentése $\text{CO}-\text{CH}_3$, R_3 jelentése hidrogénatom, R_4 jelentése COOCH_3 , Z jelentése $-\text{CH}=\text{CH}-$, R jelentése (II) képletű csoport, R_7 jelentése COOCH_3 , R_8 jelentése hidroxilcsoport, R_9 jelentése etilcsoport és R_{10} jelentése

- 35 hidrogénatom, akkor vinblasztint állítunk elő. Ha az (I) általános képletben alk jelentése metilcsoport, R_1 jelentése metilcsoport, R_2 jelentése $\text{CO}-\text{CH}_3$, R_3 jelentése hidrogénatom R_4 jelentése COOCH_3 , Z jelentése $-\text{CH}=\text{CH}-$, R jelentése (II) képletű csoport, R_7 jelentése COOCH_3 , R_8 jelentése etilcsoport, R_9 jelentése

- 40 hidroxilcsoport és R_{10} jelentése hidrogénatom, akkor leurozidint állítunk elő, és ha az (I) általános képletben alk jelentése metilcsoport, R_1 jelentése CHO , R_2 jelentése $\text{CO}-\text{CH}_3$, R_3 jelentése hidrogénatom, R_4 jelentése

- 45 COOCH_3 , Z jelentése $-\text{CH}=\text{CH}-$, R jelentése (II) képletű csoport, R_7 jelentése COOCH_3 , R_8 jelentése hidroxilcsoport, R_9 jelentése etilcsoport és R_{10} jelentése hidrogénatom, akkor vinkrisztint állítunk elő.

A leírásban a %-os adatok tömeg%-ot jelentenek, az idő intervallumokat percben adjuk meg, és a hőmérséklet értékek $^\circ\text{C}$ -ot jelentenek, ha másként ezeket az egységeket nem jelöljük.

A találmány szerinti dimer-alkaloid vegyületek előállításában kiindulási vegyületeként (III) általános képlettel jellemzett indol egység N-oxid-származékát alkalmazzuk – a képletben R jelentése $-\text{COO}-\text{CH}_3$. A találmány szerinti eljárásban az indolegységet a nitrogénhid oxidálásával (IIIa) általános képletű N-oxidszármazékká oxidáljuk. A találmány szerinti 1. eljáráslépésben alkalmazott indolegység előnyösen katarantin.

Az N-oxid-származékot a nitrogén hídon oxidáljuk, amikor a reakciókörülmények $-77-(-40)^\circ\text{C}$ és a reakcióban persavat alkalmazunk, így m-klór-perbenzoesavat vagy p-nitro-perbenzoesavat közömbös szerves oldószerben, mint például metilén-kloridban vagy egyéb polihalogén szerves oldószerben [1. reakciólépés]. Az így kapott N-oxid-intermediert izolálás nélkül alkalmazzuk a 2. eljárási lépésben. Az 1. eljárási lépésben ily módon előállított N-oxid-származékot a 2. eljárási lépésben egy dihidroindol egységgel, így például (IV) képletű vindolinnal kapcsoljuk. A (IIIa) és (IV) képletű vegyületek szén-szén hídon keresztül kapcsolódnak. Ezek a szén-szén hídon keresztül kapcsolatban a C_{18} alifás központ, a dihidroindol egységben a C_{15} aromás szénatom.

Az indol N-oxid $\text{C}_5\text{--C}_{18}$ -as kötését a hasítási reakcióban például trifluor-ecetsavanhidrid jelenlétében hasítjuk. A dihidroindol egységet a hasítási reakció előtt adhatjuk a reakcióelegyhez, ily módon a C_{18} (indol egység) és a C_{15} (dihidroindol egység) szénatomoknál természetes dimer kötés kialakulását elősegítjük, maximalizáljuk a következő kapcsolási reakciót. A hasítási és a kapcsolási reakcióban trifluor-ecetsavanhidrid helyett alkalmazhatunk még triklór-ecetsavanhidridet, ecetsavanhidridet, acetyl-halogenideket és tozil-anhidridet. Ezek a reagensek a $\text{C}_5\text{--C}_{18}$ kötés Polonovski-típusú hasításával a (IIIa) általános képletű vegyületeket adják.

A reakciókörülmények, a reakcióidő és a nyomás hasonló a Polonovski-reakciónál ajánlottakhoz. A Polonovski-reakcióban a tercier és heterociklusos aminok dealkilezését a megfelelő N-oxidok ecetsavanhidriddel vagy acetyl-kloriddal történő acilezésével végzik (Merck index, 8. kiadás, 1968, 1203. oldal). A hasítás és a kötési lépéseknél a hőmérséklet változhat -70°C – $+40^\circ\text{C}$ hőmérséklet között, előnyösen -70°C – $(-30)^\circ\text{C}$, különösen előnyösen -60°C – $(-40)^\circ\text{C}$ között. Az N-oxid-származék kialakítását, a hasítási lépést és a kötési lépést elvégezhetjük szabad, nyitott berendezésben, vagy zárt berendezésben inert gáz atmoszférában, így argon vagy egyéb, a periódusos rendszer 0 csoportjába tartozó inert gáz jelenlétében, így például hélium, neon stb. vagy nitrogén jelenlétében. A következő reakciólépésekhez szükséges alacsony hőmérséklet következtében az 1–2. reakciólépések mindegyike néhány perctől néhány napig tarthat. Az 1. reakciólépésben a reakcióidő például 5 perc – néhány óra, a 2., 3. reakciólépésben 10 perc – néhány óra közötti idő.

A találmány szerinti eljárás kapcsolási reakcióinak körülményei előnyösebbek, mint a technika állásából ismert körülmények [4279 817 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, Helv. Chim. Acta. 59, 2858 (1976) és A reakcióvázlat]. A 2. eljárási lépés szerinti kapcsolatban egy viszonylag instabil dihidropiridinium közbelső terméket állítunk elő és izolálhatunk, amely az N-oxid-származék és a dihidroindol egység kapcsolásakor keletkezik.

A 2. reakciólépésben a sztereospecifikus kapcsolat során előállított viszonylag instabil indol-dihidro-indol dimer közbelső termék az indol maradék N_6 atomján

kialakított imínium só. Az instabil dimer vegyületet ezentúl imínium intermedierként nevezzük. Az imínium intermediert (VI) képlet határozza meg.

A 4279 817 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban, a technika állása szerinti módon ezt az instabil imínium intermediert alkálifém-bórhidriddel (NaBH_4 , KBH_4 , LiBH_4) redukálják, és így stabil dimer alkaloidokat kapnak. Így például, ha egy (VI) általános képletű imínium intermediert alkálifém-bórhidriddel redukálják, akkor a (VII) általános képlettel jelzett és a B reakcióvázlat szerint előállított 3',4'-dihidro-vinblasztint kapják.

A találmány szerinti eljárásban a viszonylag instabil imínium intermediert (VI) képletű vegyület nem szükséges redukálni és különböző kromatográfiás eljárással izolálhatók. Így például az említett imínium intermediert izolálhatjuk, ha a 2. eljárási lépésben kapott reakcióelegyet közvetlenül megfelelő kromatográfiás rendszerbe visszük, így oszlopkromatográfiásan rétegekromatográfiásan vagy túlnyomásos oszlopkromatográfiával, előnyösen fordított fázisú és/vagy kizárásos elválasztási módszerrel elkülönítjük. A művelethez szükséges hőmérséklet-tartomány 4°C – szobahőmérséklet. Ha a reakcióelegyben az imínium intermediert együtt illékony reagensek és oldószerek vannak, akkor ezeket csökkentett nyomáson és hőmérsékleten, előnyösen -10°C alatti hőmérsékleten és 5 Hgmm alatti nyomáson eltávolítjuk. Az így kapott szilárd vegyületeket [(VI) általános képletű] megfelelő szerves oldószerben, így például halogénezett szénhidrogénben, éterben, alkoholban, acetonitrilben vagy hasonló oldószerekben vagy vizes pufferoldatokban feloldjuk. A pufferoldat pH-ja változhat 2–10 között. Megfelelő vizes pufferoldatok például a foszfát, trisz-hidrogénklorid, és MES puffer. A (VI) általános képletű imínium intermediert oldatát ezután kromatográfiás módszerrel tisztítjuk. Alternatívaként megemlítjük, hogy az imínium intermediert oldatot közvetlenül is felhasználhatjuk a következő reakciókban.

Az 1. példában bemutatjuk az imínium-intermediert előállítását, amikor is katarantint [(III) általános képletű indolegységben R jelentése COOCH_3] vindolinnal reagáltatunk [(IV) képletű dihidroindol egység].

1. példa

(VI) képletű imínium intermediert előállítás módját Polonovski-reakcióval

A reakciót vízmentes körülmények között végzzük. Összes üvegárut 120°C hőmérsékletű kemencében szárítjuk. Az oldószereket, metilén-kloridot és a kapcsoló reagenst, trifluor-ecetsav-anhidridet, P_2O_5 -tel a technika állásából ismert módon desztilláljuk.

20 mg (0,6 mmól) (III) általános képletű katarantint ($\text{R} = \text{CO}_2\text{CH}_3$) szárított metilén-kloridban (2 ml) feloldjuk és -20°C hőmérsékleten argongáz atmoszférában hozzáadunk 132 mg, 0,8 mmól m-klór-perbenzoesavat, és a reakcióelegyet 5 percig keverjük. Az így keletkezett katarantin N-oxidhoz [(IIIa), R jelentése $-\text{COOCH}_3$] 1 ml metilén-kloridban oldott 270 mg (0,6 mmól) vindolint [(IV) képletű vegyület] adunk, és

a reakcióelegyet $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre hűtjük. A $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten tartott reakcióelegyhez keverünk 0,2 ml, 1,5 mmól, trifluor-ecetsavanhidridet, és az elegyet tovább ezen a hőmérsékleten 2 óráig tartjuk. Ezután az oldószert és a felesleges reagenst vákuumban $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten lehajtjuk. Ily módon megkapjuk a vörösesbarna imínium intermediert. Az intermediert fordított fázisú túlnyomásos oszlopkromatográfiával meghatározzuk (HPLC, Waters Radial-Pak C_{18} vagy CN töltet, eluálószer: metanol- $\text{H}_2\text{O}-\text{Et}_3\text{N}$). A (VI) képletű imínium intermedier kitermelés 80%.

Az imínium intermediert [(VI) képlet] (VIII) képletű enaminná alakítjuk, amikor is az imínium intermediert 1,4-dihidropiridinnel a C reakcióvázlat szerinti módon redukáljuk.

Mint ahogy már említettük, az átalakítást elvégeztetjük az imínium intermedier izolálása után, vagy a 2. reakciólépésben kapott reakcióelegy közvetlen kezelésével. A (VI) képletű imínium intermedierből a vinblasztin és leuorizidin végtermékeket kapjuk. A vin-krisztint úgy kapjuk, hogy a vinblasztint, speciálisan az R_1 szubsztituens metilcsoportját oxidáljuk. Így például az említett metilcsoportot úgy oxidáljuk, hogy a vinblasztint Jones-reagenssel (CrO_3) acetonban és ecetsavanhidridben nagyon alacsony hőmérsékleten, így -78°C -on reagáltatjuk (J. P. Kutney és munkatársai, *Heterocycles*, 9. kötet, 201. oldal, 1978).

Ha a kiindulási indolegységben a C_3-C_4 kettős kötés van [például katarantin, (III) általános képlet – $\text{R} = \text{CO}-\text{OCH}_3$], akkor a keletkező intermedier alfa, béta-telítetlen imínium funkciós csoportot tartalmaz, amelyet a (VI) képlettel jelöltünk. Ezt az imínium intermediert a 3. eljárási lépésben alakítjuk át, amikor is 1,4-redukcióval (VI-II) képletű enamint kapunk. Ehhez a redukcióhoz a (IX)

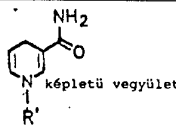
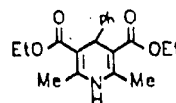
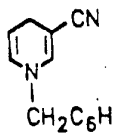
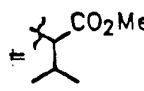
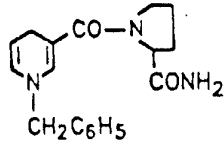
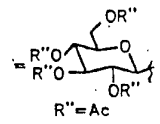
általános képletű 1,4-dihidropiridin vegyületeket alkalmazzuk – a képletben R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} és R_{16} jelentése a fenti. Az ilyen vegyületeket előállíthatjuk az irodalomból ismert módon [Chem. Rev. 82, 232 (1982); Chem. Rev. 72, 1 (1972)]. Így kapjuk például a Hantzsch-észtereket, amikor is a (IX) általános képletben R_{13} és R_{15} jelentése karbonsav-észterek, így például $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, vagy az N-helyettesített 1,4-dihidro-nikotin-amidokat [(IX) általános képletben R_{11} jelentése például benzilcsoport és R_{13} jelentése a fenti].

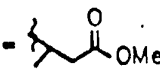
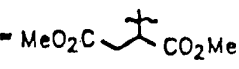
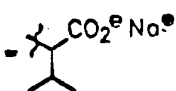
Az 1,4-redukcióban alkalmazott 1,4-dihidropiridinek közül előnyösek azok a (IX) általános képletű 1,4-dihidro-piridinek, amelyek képletében R_{12} , R_{14} , R_{15} és R_{16} jelentése hidrogénatom, R_{11} jelentése valamely fenti csoport és R_{13} jelentése $-\text{CN}$ vagy (a') csoport.

Másik előnyös csoport az 1,4-dihidro-piridinekre az 1,4-dihidro-nikotin-amidok, amelyek képletében R_{12} , R_{14} , R_{15} és R_{16} jelentése hidrogénatom, R_{13} jelentése $-\text{CONH}_2$ és R_{11} jelentése valamely fenti csoport.

Különösen előnyösen azokat az 1,4-dihidro-nikotin-amidokat alkalmazzuk a reakcióban, amelyek képletében R_{11} jelentése sok elektront tartalmazó csoport, így például a fentiek szerint sav-észter és karbonsav-só. Kutatásaink azt bizonyították, hogy ezek a sok elektront tartalmazó funkciós csoporttal rendelkező 1,4-dihidro-nikotin-amidok különösen alkalmasak a pozitív töltésű imínium intermedierekkel [(IV) képlet] végzett reakcióban, mivel fokozzák a térszelektivitást (1,4-redukció túlsúlyban az 1,2-redukcióval) és fokozzák az imínium intermedier [(VI) képlet] redukciójának mértékét. Ily módon a (VIII) képletű enamint nagy kitermelésben kapjuk. Az 1. táblázatban ezekre az előnyös és különösen előnyös 1,4-dihidro-piridinekre speciális példákat sorolunk fel (IX-A – IX-J képletek).

1. táblázat

Képlet	Redukálószer	Eljárás	Redukálószer	Eljárás	Képlet
				B	IX-B
IX-A	ahol $\text{R}' = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	A		D	IX-D
IX-C	$= \text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	C			
IX-F		F		E	IX-E
IX-G		G			

Képlet	Redukálószer	Eljárás	Redukálószer	Eljárás	Képlet
IX-H		H			
IX-I		I			
IX-J		J, K			

Az itt felsorolt redukálószereket alkalmazhatjuk önmagukban vagy kombinálva. A redukción inerte atmoszférában, például argongázban vagy a periódusos rendszer nulla csoportjába tartozó gázok, így hélium, neon jelenlétében vagy nitrogéngáz jelenlétében végezzük. A 3. lépésben zajló redukcióhoz különböző oldószert alkalmazhatunk. Megfelelő oldószerek például az alkoholok, acetonitrilek vagy dimetil-szulf-oxid, dimetil-formamid, különböző éterek, így dioxán és tetrahidrofurán, klórozott szénhidrogének, amelyeket normálisan, vizes puffer alkalmazása nélkül használunk.

A 3. lépés szerinti redukció lefolyását a reakcióelegy közvetlen analízisével, így például megfelelő kromatográfias rendszerrel, előnyösen fordított fázisú túlnyomásos oszlopkromatográfián ellenőrizzük. Ezt a módszert azért végezzük, hogy a reakció hőmérsékletét, idejét, nyomását és a reagens koncentrációját optimalizáljuk. A reakció hőmérséklete változhat -60 – $+60$ °C, előnyösen -60 – $+20$ °C, és különösen előnyösen -60 – (-20) °C között. A reakcióidő változhat néhány perctől néhány napig, amely egyéb paramérektől függ.

A következő kiviteli példákat (2–12. példa, A–K eljárás) az enamin szintézisének bemutatására közöljük. A reakcióban imínium intermediert az 1. táblázatban közölt redukálószerrel (C) reakcióvázlat szerint reagáltatjuk. A példákban a „(VI) képletű imínium-intermediert”-ként az 1. példa szerint előállított imínium-vegyületet alkalmaztuk.

2. példa

Imínium-intermediert redukálása 1-Benzil-1,4-dihidro-nikotinamiddal [(IX) képlet, R_{11} = benzil, R_{12} , R_{14} , R_{15} és R_{16} = H; R_{13} = CONH₂; (IX-A) képlet, A eljárás]

5 ml gáztalanított acetonitrilben feloldunk 100 mg (VI) képletű imínium-intermediert, az oldatot keverjük, és hozzáadunk argongáz atmoszférában (nagyobb, mint 760 Hgmm) szobahőmérsékleten (20 °C) 5 óra alatt 135 mg, 0,63 mmól, 6 mól ekvivalensnyi 1-benzil-1,4-dihidro-nikotinamidot. Ezután a reakcióelegyet HPLC-n fordított fázisú tölteten (Waters Radial-Pak C₁₈ vagy CN töltet, metanol/víz/Et₃N

eluens) ellenőrizzük, majd a (VI) képletű vegyület teljes átalakulása után megkapjuk a (VIII) képletű enamin és a (VII) képletű 3',4'-dehidrovinblasztin 1 : 1 arányú elegyét.

Kitermelés: 75%.

3. példa

Imínium-intermediert redukálása 1-Benzil-1,4-dihidro-nikotinamiddal [(IX) képlet, R_{11} = benzil, R_{12} , R_{14} , R_{15} és R_{16} = H; R_{13} = CONH₂ (IX-A) képlet, A eljárás]

5 ml metanolban feloldunk 100 mg (VI) általános képletű imínium-intermediert, és az oldatot keverjük, majd kezdetben 0 °C hőmérsékleten tartjuk fél órán keresztül, és cseppenként, kis adagokban hozzáadunk 2 ml metanolban oldott 56 mg, 0,26 mmól 2,5 mól ekvivalensnyi 1-benzil-1,4-dihidronikotinamidot. Az adagolást argongáz atmoszférában (760 Hgmm feletti) és 5 óra alatt végezzük. Ez idő alatt hagyjuk, hogy a reakcióoldat szobahőmérsékletre melegedjen. A reakcióoldatot HPLC-vel ellenőrizzük az 1. példa szerinti módon, és a (VI) képletű vegyület teljes átalakulása után megkapjuk a (VIII) képletű enamin és a (VII) képletű 3',4'-dehidrovinblasztin 1 : 1 arányú elegyét.

4. példa

A 2. példában kapott (VIII) képletű enamin és (VII) képletű 3',4'-dehidro-vinblasztin elegyét 0 °C hőmérsékleten 500 mg feleslegben lévő nátrium-bórhidriddel kezeljük. A reakcióelegyet ammónium-hidroxid oldattal meglúgosítjuk, majd etil-acetáttal (háromszor 200 ml) extraháljuk. Az összeöntött szerves fázisokat magnézium-szulfáttal víztelenítjük. Az így kapott termékről a szerves oldószert eltávolítjuk, majd a maradékot szilikagélén preparatív rétegekromatográfián eluáljuk (eluálószer: metanol/etil-acetát), a kromatográfias vizsgálat alapján a termék el nem reagált (VII) képletű 3',4'-dehidro-vinblasztin, és az ismert 4'-deoxo-vinblasztin [(X) általános képlet, R = –COOCH₃] és 4'-deoxo-4'-epivinblasztin [(XI) általános képlet, R = –COOCH₃] elegye. Ez utóbbi vegyületek jelenléte egyértelmű bizonyíték a (VIII) képletű enamin szerkezetére.

5. példa

A 4. példa szerinti eljárást megismételjük, azzal a megkötéssel, hogy a 3. példában kapott reakcióelegyet a 2. példában kapott elegy helyett nátrium-bórhidrid felesleggel kezeljük. A termék vizsgálatából ismét kiderül, hogy el nem reagált (VII) képletű 3',4'-dehidrovinblasztin és ismert (X) általános képletű ($R = -COOCH_3$) 4'-deoxo-vinblasztin vegyület és (XI) általános képletű ($R = -COOCH_3$) 4'-deoxo-4'-epivinblasztin elegye. Az utolsó vegyületek jelenléte a (VIII) képletű enamin szerkezetre egyértelmű bizonyíték.

6. példa

Imínium-intermediér redukálása 3,5-Dietoxi-karbonil-2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidro-piridinnel [(IX) általános képlet, $R_{11} = H$; R_{13} és $R_{15} = -COOCH_2CH_3$; R_{12} és $R_{16} = -CH_3$; $R_{14} = \text{fenil}$ [(IX-B) képlet, B eljárás]

3 ml gáztalanított acetonitrilben feloldunk 100 mg (VI) képletű intermediert. Az oldatot keverjük, majd hozzáadunk 12 ml etanolban oldott 264 mg, 8 ekvivalensnyi 3,5-dietoxi-karbonil-2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridint. Az adagolást argongáz atmoszférában (760 Hgmm feletti) és -20 – 40 °C közötti hőmérsékleten végezzük. A reakcióelegyet 3 órán keresztül visszafolyó hűtő alatt forraljuk, majd fordított fázisú oszlopkromatográfián ellenőrizzük. A termék többek között tartalmazza (VIII) képletű enamint és a (VII) képletű 3',4'-dehidrovinblasztin 1 : 1 arányú elegyét (60% kitermelés).

7. példa

Imínium-intermediér redukálása difenil-metil-1,4-dihidro-nikotinamiddal [(IX) általános képlet, $R_1 = \text{difenil-metil}$; R_2, R_4, R_5 és $R_6 = H$; $R_3 = -CONH_2$; (IX-C) képlet, C eljárás]

6 ml gáztalanított etanolban feloldunk 100 mg (VI) általános képletű imínium-intermediert, az oldatot keverjük, majd hozzáadunk argongáz atmoszférában (760 Hgmm feletti) és 20 °C hőmérsékleten 6 ml metanolban oldott 76 mg, 2,5 mól ekvivalensnyi 1-difenil-metil-1,4-dihidro-nikotinamidot [(IX-C) képlet]. Az adagolásnál minden 60 percben 1 mól ekvivalensnyi mennyiségű redukálószer teszünk az elegybe. Ezután a reakcióelegyet HPLC-vel ellenőrizzük (Waters Radial-Pak C_{18} vagy CN töltet, metanol– H_2O – Et_3N eluens), ily módon a (VIII) képletű enamin és a (VII) képletű 3',4'-dehidrovinblasztin 0,9 : 1 arányú elegyét kapjuk.

Kitermelés: 60%.

8. példa

Imínium-intermediér redukálása 1-benzil-3-ciano-1,4-dihidro-piridinnel [(IX) általános képlet, $R_{11} = \text{benzil}$; R_{12}, R_{14}, R_{15} és $R_{16} = H$; $R_{13} = -CN$; (IX-D) képlet, D eljárás]

6 ml gáztalanított metanolban feloldunk 100 mg imínium-intermediert [(VI) képlet], az oldatot keverjük, majd argongáz atmoszférában (nagyobb, mint 760 Hgmm) 20 °C hőmérsékleten hozzáadunk 10 ml

metanolban oldott 206 mg 10 mól ekvivalensnyi 1-benzil-3-ciano-1,4-dihidropiridint [(IX-D) képlet]. A redukálószer adagolását 60 percenként 1 mól ekvivalens mennyiségben végezzük. Ezután a reakcióelegyet HPLC-vel ellenőrizzük, így a (VIII) képletű enamin és a (VII) képletű 3',4'-dehidrovinblasztin 1 : 1 arányú elegyét kapjuk.

Kitermelés: 40%.

9. példa

Imínium-intermediér redukálása 1-benzil-1,4-dihidro-nikotinil-(2'-karbamoil-pirrolidinil)-amid-dal [(IX) általános képlet, $R_1 = \text{benzil}$; R_2, R_4, R_5 és $R_6 = H$; $R_3 = (2'-karbamoil-pirrolidinil)-karbonil$; (IX-E) képlet, E eljárás]

6 ml gáztalanított metanolban feloldunk 100 mg imínium-intermediert [(VI) képlet], az oldatot keverjük, majd hozzáadunk argongáz atmoszférában (760 Hgmm feletti nyomás) 20 °C hőmérsékleten 163 mg 5 mól ekvivalensnyi 1-benzil-1,4-dihidro-nikotinil-(2'-karbamoil-pirrolidinil)-amidot [(IX-E) képlet]. A redukálószer adagolását 30 percenként 1 mól ekvivalens mennyiségben végezzük. Ezután a reakcióelegyet HPLC-vel ellenőrizzük, ily módon (VIII) képletű enamin és (VII) képletű 3',4'-dehidrovinblasztin 1,1 : 1 arányú elegyét kapjuk.

Kitermelés: 60%.

10. példa

Imínium-intermediér redukálása 1,4-dihidro-1-(1-metoxi-karbonil-izobutil-nikotinamiddal [(IX) általános képlet, $R_{11} = 1\text{-metoxi-karbonil-izobutil}$; R_{12}, R_{14}, R_{15} és $R_{16} = H$; $R_{13} = -CONH_2$; (IX-F) képlet, F eljárás]

6 ml gáztalanított metanolban feloldunk 100 mg imínium-intermediert [(VI) képlet], az elegyet keverjük, majd argongáz atmoszférában (760 Hgmm feletti nyomás), és 20 °C hőmérsékleten hozzáadunk 6 ml metanolban oldott 150 mg 6 mól ekvivalensnyi 1,4-dihidro-1-(1-metoxi-karbonil-izobutil)-nikotinamidot [(IX-F) képlet]. A redukálószer kis adagokban adagoljuk 30 perceként 1 ekvivalensnyi mennyiségben. Ezután a reakcióelegyet fordított fázisú oszlopkromatográfiával ellenőrizzük, ily módon 2 : 1 arányban (VIII) képletű enamint és (VII) képletű 3',4'-dehidrovinblasztint kapunk.

Kitermelés: 65%.

11. példa

Imínium-intermediér redukálása 1-(2',3',4',6'-tetraacetil-(béta)-D-glukopiranozidil)-1,4-dihidro-nikotinamiddal [(IX) általános képlet, $R_{11} = (2',3',4',6'-tetraacetil-(béta)-D-glukopiranozidil)$; R_{12}, R_{14}, R_{15} és $R_{16} = H$; $R_{13} = -CONH_2$; (IX-G) képlet, G eljárás]

6 ml gáztalanított metanolban feloldunk 100 mg imínium-intermediert [(VI) képlet], az oldatot keverjük, majd hozzáadunk argongáz atmoszférában (760 Hgmm feletti nyomás) és 20 °C hőmérsékleten 10 ml metanolban oldott 238 mg 5 mól ekvivalensnyi

1-(2',-3',4',-6'-tetraacetyl-(béta)-D-glikopiranozidil)-1,4-dihidro-nikotinamidot [IX-G képlet]. A redukálószer adagolását 60 percenként 1 ekvivalens mennyiségben végezzük. Ezután a reakcióelegyet fordított fázisú HPLC-vel ellenőrizzük, és így 1,5 : 1 arányban (VIII) képletű enamint és 3',4'-dehidrovinblasztint kapunk. Kitermelés: 70%.

12. példa

Imínium-intermediér redukálása 1,4-dihidro-1-(2'-metoxi-karbonil-izopropil)-nikotinamiddal [(IX) általános képlet, $R_{11} = 2'$ -metoxi-karbonil-izopropil; R_{12}, R_{14}, R_{15} és $R_{16} = H$; $R_{13} = -CONH_2$; (IX-H) képlet, H eljárás]

6 ml gáztalanított metanolban feloldunk 100 mg (VI) képletű imínium-intermediert. Az oldatot keverjük, majd argongáz atmoszférában (760 Hgmm feletti nyomáson) és 20 °C hőmérsékleten hozzáadunk 7 ml metanolban oldott 82 mg 3,5 mól ekvivalensnyi 1,4-dihidro-1-(2'-metoxi-karbonil-izopropil)-nikotinamidot [(IX-H) képlet]. A redukálószer adagolását 30 percenként 1 mól ekvivalens mennyiségben végezzük. Ezután a reakcióelegyet fordított fázisú HPLC-vel ellenőrizzük, így 1,1 = 1 arányban (VIII) képletű enamint és (VII) képletű 3',4'-dehidrovinblasztint kapunk. Kitermelés: 65%.

13. példa

Imínium-intermediér redukálása 1,4-dihidro-1-(1'2'-dimetoxi-karbonil-etil)-nikotinamiddal [(IX) általános képlet, $R_{11} = 1',2'$ -dimetoxi-karbonil-etil; R_{12}, R_{14}, R_{15} és $R_{16} = H$; $R_{13} = -CONH_2$; (IX-I) képlet, I eljárás]

6 ml gáztalanított metanolban feloldunk 100 mg imínium-intermediert [(VI) képlet], és az oldatot keverjük, majd hozzáadunk argongáz atmoszférában (760 Hgmm feletti nyomás) 20 °C hőmérsékleten 10 ml metanolban oldott 148 mg, 5 mól ekvivalensnyi 1,4-dihidro-1-(1'2'-dimetoxi-karbonil-etil)-nikotinamidot [(IX-I) képlet], a redukálószer adagolását 30 percenként 1 mól ekvivalensnyi mennyiségben végezzük. Ezután a reakcióelegyet fordított fázisú HPLC-vel ellenőrizzük, így 1,1 : 1 arányban (VIII) képletű enamint és 3',4'-dehidrovinblasztint [(VII) képlet] kapunk. Kitermelés: 70%.

14. példa

Imínium-intermediér redukálása 1,4-dihidro-1-(nátrium-izobutil-1-karboxilát)-nikotinamiddal [(IX) általános képlet, $R_{11} =$ nátrium-izobutil-1-karboxilát; R_{12}, R_{14}, R_{15} és $R_{16} = H$; $R_{13} = -CONH_2$; (IX-J) képlet, J eljárás]

6 ml gáztalanított metanolban feloldunk 100 ml imínium-intermediert [(VI) képlet], az oldatot keverjük, majd argongáz atmoszférában (760 Hgmm feletti nyomás) 20 °C hőmérsékleten 6 ml metanolban oldott 130 mg 5 mól ekvivalensnyi 1,4-dihidro-1-(nátrium-izobutil-1-karboxilát)-nikotinamidot [(IX-J) képlet] hozzáadunk. A redukálószer adagolását 30 percenként 1 mól ekvivalensnyi mennyiségben végezzük. Ezután a

reakcióelegyet fordított fázisú HPLC-vel ellenőrizzük, így 2,2 : 1 arányban enamint [(VIII) képlet] és 3',4'-dehidrovinblasztint [(VII) képlet] kapunk. Kitermelés: 70%.

15. példa

Imínium-intermediér redukálása 1,4-dihidro-1-(nátrium-izobutil-1-karboxilát)-nikotinamiddal [(IX) általános képlet, $R_{11} =$ nátrium-izobutil-1-karboxilát; R_{12}, R_{14}, R_{15} és $R_{16} = H$; $R_{13} = -CONH_2$; (IX-J) képlet, alacsony hőmérsékleten – K eljárás]

6 ml gáztalanított metanolban feloldunk 100 mg imínium-intermediert [(VI) képlet], az oldatot keverjük –20 °C hőmérsékleten, majd argongáz atmoszférában (760 Hgmm feletti nyomás) 6 ml metanolban oldott 155 mg 6 mól ekvivalensnyi 1,4-dihidro-1-(nátrium-izobutil-1-karboxilát)-nikotinamidot adunk [(IX-J) képlet]. A redukálószer egy adagban adjuk az elegybe. 45 perc múlva ugyanezen a hőmérsékleten fordított fázisú HPLC analízist végzünk ily módon megállapítjuk, hogy 3,2 = 1 arányban (VIII) képletű enamint és (VII) képletű 3',4'-dehidrovinblasztint kapunk. Kitermelés: 80%.

16. példa

A 15. példa szerinti eljárást megismételjük, azzal az eltéréssel, hogy a reakciót –40 °C hőmérsékleten végezzük. 60 perc múlva 4,2 : 1 arányban megkapjuk a (VIII) képletű enamint és a (VII) képletű 3',4'-dehidrovinblasztint. Kitermelés: 85%.

Az ily módon elvégzett eljárást L eljárásnak jelezzük.

A 2. és 3. táblázatban összefoglaljuk a 2–16. példák eredményeit.

2. táblázat

A redukálószernek a (VI) képletű imínium 1,4- és 1,2-redukciójára kifejtett hatása

Példa száma	Redukálási eljárás	1,4 : 1,2-redukciós termék ¹	Hozam ² (%)
2; 3.	A	1 : 1	75
6.	B	1 : 1	60
7.	C	0,9 : 1	60
8.	D	1 : 1	40
9.	E	1,1 : 1	60
10.	F	2 : 1	65
11.	G	1,5 : 1	70
12.	H	1,1 : 1	65
13.	I	2,3 : 1	70
14.	J	2,2 : 1	70
15.	K	3,2 : 1	80
16.	L	4,2 : 1	85

1. A fordított HPLC mennyiségi kiértékelése

2. A (VII) képletű 3,4-dehidrovinblasztin 1,2- és a (VIII) képletű enamint 1,4-redukálási termékeinek összege

3. táblázat

A hőmérséklet hatása a (VI) képletű 1,4- és 1,2-redukciójára

Példa száma	Redukálási eljárás	Hőmérséklet (°C)	1,4 : 1,2-redukciós termék ¹	Hozam ² (%)
14.	J	+20	2,2 : 1	70
15.	K	-20	3,2 : 1	80
16.	L	-40	4,2 : 1	85

1. HPLC-vel végzett mennyiségi kiértékelés

2. A (VII) képletű 3,4-dehidrovinblasztin 1,2- és a (VIII) képletű enamín 1,4-redukálási termékeinek összege

A 2. táblázatból kiderül, hogy azok a redukáló eljárások (I és J eljárások, 13. és 14. példák), amelyekben a (IX-I) és (IX-J) képletű redukálószeret alkalmaztuk, 20 °C hőmérsékleten a legjobb enamín kitermelést adják [(VIII) képletű vegyület]. A 3. táblázatban a hőmérséklet függvényt adtunk meg, amikor a (VI) képletű imínium intermedier reakciójához (IX-J) képletű redukálószeret alkalmaztunk. A 3. táblázatból kitűnik, hogyha a redukció hőmérsékletét -20 °C-ról (15. példa, K eljárás) -40 °C-ra csökkentjük (16. példa, L eljárás), akkor az 1,4-redukálási terméknek az 1,2-redukálási termékhez viszonyított aránya nő, valamint a teljes kitermelésben is növekedés tapasztalható. A J eljárással kapott eredmények (kevesebb kitermelés, és kevesebb az 1,4-redukálási termék) megegyeznek a K és L eljárásoknál kapott eredményekkel, bár a J eljárásban csak 5 mól ekvivalensnyi redukálószeret alkalmaztunk, ellentétben a K és L eljárásokkal, ahol a redukálószer mennyisége 6 mól ekvivalensnyi volt.

Összefoglalva, a (VIII) képletű enamín kitermelést növelhetjük, ha a (VI) képletű imínium-intermedier 1,4-redukciójában olyan (IX) általános képletű 1,4-dihidro-piridint alkalmazunk, amely képletben R₁ jelentése sok elektront tartalmazó csoport, így például karbonilsav-észter és karbonsav-só. A redukciót a legjobb zárt berendezésben végezni inert körülmények között, például argongáz atmoszférában, és alacsony hőmérsékleten, így például -60 °C → +60 °C, előnyösen -60 °C → +20 °C, legelőnyösebben -60 °C → (-20) °C hőmérséklet-tartományban.

A 3. lépésben kapott (VIII) képletű enamint közvetlenül felhasználhatjuk a következő reakcióban, vagy különböző kromatográfiás technikával izolálhatjuk, így például az enamint izolálhatjuk, ha a 3. lépésben kapott reakcióelegyet közvetlenül megfelelő kromatográfiás rendszerbe visszük, így oszlopkromatográfiával, rétegekromatográfiával vagy HPLC rendszerrel izoláljuk. Előnyös a fordított fázisú és/vagy gélikromatográfiás szeparálás, az izolálásnál alkalmazott hőmérsékleti tartomány 4 °C-szobahőmérséklet. Alternatívként megemlítjük, hogyha a reakcióelegyben illékony reagens és oldószer van, akkor ezeket csökkentett nyomáson és hőmérsékleten, előnyösen -10 °C alatti hőmérsékleten eltávolítjuk. A keletkezett maradékot kromato-

gráfias módszerrel az előzőek szerinti módon tisztítjuk, mielőtt tovább vizsgálnánk vagy átalakítanánk.

Ha a (VIII) képletű enamint ismert eljárásokkal alkálifém bórhidriddel (NaBH₄, KBH₄, LiBH₄) kezeljük, megkapjuk a (X) képletű (R = COOCH₃) 4'-deoxo-vinblasztinokat, és a (XI) képletű 4'-deoxo-4'-epi-vinblasztinokat.

A 4. eljárási lépésben alkalmazott oxidációs körülmények között a (VIII) képletű enamín (XVI) és (XVIa) képlettel jellemzett második imínium-intermedierré alakul.

A (VIII) képletű enaminnak a (XVI) és (XVIa) képletű második imínium-intermedierré alakításához szükséges oxidációs eljárás a következő:

i) szabályozott levegőztetés/oxigénellátás

ii) flavin koenzim adagolás [(XII) képlet]: [riboflavin, (XII) képlet, R = H; flavin mononukleotid (FMN), (XII) képlet, R = PO₃²⁻; flavin adenin dinukleotid (FAD), (XII) képlet, R = (PO₃)₂-adenozin], ezután szabályozott levegőztetés/oxigénellátás;

iii) a flavin koenzim redukált formájának [(XIII) képlet] adagolása dihidro-riboflavin, (XIII) képlet, R = H; dihidroflavin, mononukleotid (FMNH₂), (XIII) képlet, R = PO₃²⁻; dihidro-flavin adenin dinukleotid (FADH₂); (XIII) képlet, R = (PO₃)₂-adenozin], ezután szabályozott levegőztetés/oxigénellátás;

iv) a (XII) képletű flavin koenzim adagolása, így előállítjuk in situ módon a (XIII) képletű megfelelő 1,5-dihidroflavin koenzimet, majd ellenőrzött levegőztetés/oxigénellátás;

v) a (XIV) képletű izo-alloxazin szerkezetű flavin koenzim adagolása – a képletben R₁, R₂ és R₃ függetlenül jelentik az alkilcsoportot, helyettesített alkilcsoportot, arilcsoportot és helyettesített arilcsoportot; majd szabályozott levegőztetés/oxigénellátás;

vi) (XV) képletű koenzim redukált formájának (1,5-dihidro) adagolása – a képletben R₁, R₂ és R₃ függetlenül jelentik az alkilcsoportot, helyettesített alkilcsoportot, arilcsoportot és helyettesített arilcsoportot; majd ellenőrzött levegőztetés/oxigénellátás;

vii) hidrogén-peroxid és/vagy R-OOH képletű hidrogén-peroxidok adagolása – a képletben R jelentése alkilcsoport, helyettesített alkilcsoport, arilcsoport vagy helyettesített arilcsoport;

viii) R-CO₃H képletű persavak adagolása – a képletben R jelentése alkilcsoport, helyettesített alkilcsoport, arilcsoport vagy helyettesített arilcsoport;

ix) szuperoxidok adagolása,

x) hidroxilgyök adagolás (amelyet különböző módon állítunk elő, például vasionok jelenlétében hidrogén-peroxidot alkalmazunk) vagy

xi) jó elektroakceptor tulajdonságú fémion adagolás, így például vasion (Fe⁺⁺⁺), réz ion (Cu⁺), higany ion (Hg₂⁺⁺⁺) és ezüstion (Ag⁺); szabályozott levegőztetés/oxigénellátás.

Az i) és az v)–x) oxidációs eljárásokat szerves oldószerben, például alkoholban, acetonitrilben, dimetilszulfoxidban, dimetil-formamidban, különböző éterben, például dioxánban, tetrahidrofuranban és aromás szénhidrogénekben, így benzolban, toluolban végezzük.

A flavin koenzim felhasználásával zajló oxidációs eljárásokhoz (ii), (iii) és (iv) vizes puffer, (például trisz HCl, MES puffer) szükséges, amelynek pH-ja 5–9, előnyösen 6–8. Szerves segédoldószer is alkalmazhatunk, így például alkoholt, acetonitrilt, dioxánt, tetrahidrofuránt, dimetil-szulfoxidot vagy dimetil-formamidot.

Az oxidációs eljárás lefolyását a reakcióelegy közvetlen analízisével ellenőrizzük, így például megfelelő kromatográfiás rendszert alkalmazunk, előnyösen fordított fázisú HPLC-t. Ezt a módszert azért alkalmazzuk, hogy a reakció hőmérsékletét, a reakcióidőt, a nyomást és a reagensek koncentrációját optimalizáljuk. A reakció-hőmérséklet –60–+60 °C, előnyösen 4 °C–szobahőmérséklet között változik. A reakcióidő változhat néhány perctől néhány napig, attól függően, hogy például milyen a reakció-hőmérséklet és milyen az oxidációs körülmény. A reakciót általában atmoszferikus nyomáson végezzük.

Az eljárás egy alternatív változataként megemlítjük, hogy a (VI) képletű imínium-intermediert 1,4-redukciójával kapott enamin oldatot a redukcióban alkalmazott oldószerrel 5–50-szeresre hígítjuk, miközben a hőmérséklet 0–(–70) °C. A hígított enamin oldatot ezután a 4. lépésben oxidáljuk, így megkapjuk az egyik előzőekben leírt oxidációs eljárással a második imínium-intermediert [(XVI) és (XVIa) képletű vegyületek].

A találmány szerinti eljárásban előnyös oxidációs eljárások a következők:

a) levegőztetés/oxigénellátás, amikor is az enamin oldatot nyitott berendezésben keverjük, miközben levegő/oxigént buborékoltatunk keresztül az elegyen;

b) az a) lépés szerinti eljárás, azzal a különbséggel, hogy vas-kloridot adagolunk;

c) az a) lépés szerinti eljárás, azzal a különbséggel, hogy (XII) képletű flavin-koenzimet adagolunk, így in situ módon a megfelelő (XIII) képletű 1,5-dehidro-flavin-koenzimet termeljük, vagy

d) az a) eljárás, azzal a különbséggel, hogy hidrogén-peroxidot és/vagy R–OOH képletű hidroperoxid vegyületeket adagolunk – a képletben R jelentése alkilcsoport vagy arilcsoport.

Az oxidációs eljárásokat szerves oldószerben végezzük, így alkoholban, acetonitrilben, dimetil-szulfidban, dimetil-formamidban, éterben, így dioxánban, tetrahidrofuránban, aromás szénhidrogénben, így benzolban, toluolban. Segédoldószerként alkalmazhatunk 5–9 pH-jú, előnyösen 6–8 pH-jú vizes puffert, így foszfátot, trisz-hidrokloridot, MES puffert. A reakció hőmérséklete változhat –60 °C–+60 °C között.

A 4. oxidációs átalakításhoz szükséges különböző paramétereket vizsgáltuk, így módon optimalizáltuk a célvegyület, különösen az (I) képletű vinblasztin kitermelését.

Vizsgálataink eredményét a 4–7. táblázatokban közöljük.

4. táblázat

Vas-klorid hatása (VIII) képletű enaminból³ történő vinblasztin előállítására

FeCl ₃ mól ekvivalensnyi mennyisége	Oxidációs körülmények (hőmérséklet, idő)	Vinblasztin ² kitermelése (%)
0	Air ¹ , 0 °C, 5 perc	0
1	Air ¹ , 0 °C, 5 perc	13,3
2	Air ¹ , 0 °C, 5 perc	19,0
3	Air ¹ , 0 °C, 5 perc	10,4

1. 60 ml/perc áramlási sebességű levegő
2. fordított fázisú, kvantitatív HPLC meghatározás az NaBH₄ redukció után.
3. L eljárással –40 °C-on előállított (VIII) képletű enamin

5. táblázat

Az oxidációs idő hatása a (VIII) képletű enaminból³ előállított vinblasztin kitermelésre

idő ¹ (perc)	%-os vinblasztin ² kitermelés
1	8,2
5	15,4
10	15,5
15	15,7
45	6,5

1. reakciókörülmények: 2 mól ekvivalens vas-klorid adagolás, az oldaton 0 °C-on 60 ml/perc áramlási sebességgel levegő átbuborékoltatás
2. NaBH₄ redukció után fordított fázisú kvantitatív HPLC meghatározás
3. L eljárással –40 °C-on előállított (VIII) képletű enamin

6. táblázat

Az oxidációs hőmérséklet hatása (VIII) képletű enaminból³ előállított vinblasztin kitermelésre

hőmérséklet, °C ¹	vinblasztin ² %-os kitermelése
–40	3,7
–23	6,2
0	19,6
20	20,6
45	16,0

1. reakciókörülmények: 2 mól ekvivalens vas-klorid adagolása, levegő átbuborékoltatása az oldaton: idő 15 perc, áramlási sebesség: 60 ml/perc
2. NaBH₄ redukció után fordított fázisú kvantitatív HPLC meghatározás
3. L eljárással –40 °C-on előállított enamin

7. táblázat

A hígítás hatása a (VIII) képletű enaminnal³ előállított vinblasztin kitermelésére

Hígítási faktor ^{1,4}	vinblasztin ² %-os kitermelése
1	19,6
5	25,2
10	30,1
20	29,6
50	24,7

- reakciókörülmények: 2 mólekvalens vas-klorid adagolása, levegő átbuborékoltatás 15 percig 60 ml/perc áramlási sebességgel 0 °C-on
- NaBH₄ redukció után fordított fázisú kvantitatív HPLC meghatározás
- L eljárással -40 °C-on előállított enamin
- hígítási faktor 1 = 6 ml metanolban oldott 100 mg (VI) képletű imínium, amelyhez 6 ml metanolban oldott 6 mól ekvivalensnyi (IX-J) képletű redukálószer adunk (össz. térf. = 12 ml)
hígítási faktor 5 = össz. térf. 60 ml,
hígítási faktor 10 = össz. térf. 120 ml,
hígítási faktor 20 = össz. térf. 240 ml,
hígítási faktor 50 = össz. térf. 600 ml.

A 4. táblázatból kiderül, hogy az (I) általános képletű vinblasztin kitermelését a vas-klorid koncentrációjának növekedése először növeli, majd csökkenti. Maximális vinblasztin kitermelést érünk el, hogyha a vas-klorid koncentrációja 2 mól ekvivalensnyi.

Az 5. táblázatból kiderül, hogy az oxidálási időnek milyen hatása van az (I) általános képletű vinblasztin kitermelésére, ezek alapján maximális kitermelést érhetünk el, ha 2 mól ekvivalensnyi vas-klorid jelenlétében 5–15 percig végezzük a levegőztetést, és a kitermelés jelentősen csökken, ha az oxidálási idő 45 perc.

A 6. táblázatban megadtuk a különböző oxidálási hőmérsékletek hatását az (I) általános képletű vinblasztin kitermelésére. Az eredmények alapján NaBH₄ redukálás után fordított fázisú HPLC-vel végzett mennyiségi meghatározással a legnagyobb (I) általános képletű vinblasztin kitermelést érjük el 0–20 °C hőmérsékleten.

A 7. táblázatban megadtuk a (VIII) képletű enaminnal készített oldat hígításának hatását az (I) általános képletű vinblasztin kitermelésre. A redukciót NaBH₄-gyel, majd ezután a mennyiségi kiértékelést fordított fázisú HPLC-vel végezzük, akkor 0 °C hőmérsékleten és 2 mól ekvivalensnyi vas-klorid jelenlétében történő levegőztetés előtt a (VIII) képletű enamin oldatot 5–20-szorosára kell hígítani, így a legjobb (I) általános képletű vinblasztin kitermelést kapjuk.

A 4–7. táblázatokban megadott eredmények összefoglalásaként megállapíthatjuk, hogy a 4. lépésben történő oxidációs átalakításban a (VI) képletű imínium-intermediert 3. lépésében zajló 1,4-redukálásakor kapott enamin oldatot a redukcióban alkalmazott oldószerrel, előnyösen 5–20-szorosra kell hígítani, különösen előnyösen 10-szeresre (8–12-szeres hígítás). A hígítási eljárást alacsony hőmérsékleten [0–(-70) °C hő-

mérsékleten, előnyösen -40 °C alatti hőmérsékleten] és zárt berendezésben, így argongáz atmoszférában végezzük. Az enamin oxidációs átalakítása kedvező, ha a következő paramétereket alkalmazzuk:

1. levegőztetés áramlási sebesség 60 ml/perc, és az idő 5–20 perc, és előnyösen 15 perc;
2. a hőmérséklet-tartomány 0–20 °C, előnyösen 20 °C;
3. 2 mól ekvivalensnyi vas-klorid jelenlétében, így

a megfelelő második imínium-intermediert kapjuk (XVI és XVIa) képletű vegyületek.

Az 5. lépésben a második imínium-intermediert [(XVI) és (XVIa) képletű vegyületek] alkálifém-bór-hidriddel (NaBH₄, KBH₄, LiBH₄) redukáljuk, így a vinblasztin és leuorizin célvegyületeket kapjuk, valamint a következő melléktermékeket: (VII) képletű 3',4'-dehidrovinblasztin, (XVII) képletű leuorizin, (XVIII) képletű katarin, (XIX) képletű vinamidin és (XX) képletű vinamidin redukálási terméke.

A redukciót megfelelő oldószerben (szerves és szervetlen) végezzük, így például a 4. oxidációs átalakításban alkalmazott oldószerekben. A redukciót alacsony hőmérsékleten, -20 °C–+4 °C hőmérsékleten, előnyösen 0 °C-on végezzük, az oldat pH-ja 8,5-nél alacsonyabb, előnyösen 7,5–8. Ezután az egész reakcióelegyet vákuumban alacsony hőmérsékleten, 0–10 °C hőmérsékleten töményíthetjük, mielőtt extraháljuk, és a célvegyületet izoláljuk.

A következő 17–21. példákban (1–5. módszerek) a vinblasztin előállítását írjuk le, amelyben (VIII) képletű enamint oxidáljuk.

17. példa

(VIII) képletű enamint (XVI) képletű imínium-intermedierré oxidáljuk flavin mononukleotid [FMN (XII) képlet, R = PO₃⁻²] felhasználásával, 1. módszer, így előállítjuk a vinblasztint

A 2. példa szerint A) eljárással kapott (VI) képletű imínium-intermediertől előállított reakcióelegyet [amely még 100 mg (VIII) képletű enamint tartalmaz] keverjük, majd hozzáadunk argongáz atmoszférában (760 Hgmm feletti nyomás) 2 ml trisz-HCl pufferban oldott 80 mg, 1 mól ekvivalensnyi FMN-t. Az oldószert sötétben szobahőmérsékleten (20 °C) 16 órán keresztül állni hagyjuk, ezután argongáz atmoszférába helyett levegőt alkalmazunk, és a reakcióelegyet 2,5 órán keresztül keverjük. Fordított fázisú HPLC analízis alapján megállapítjuk, hogy a (VIII) képletű enamin a (XVI) általános képletű intermedierré alakult [R-(O₂CH₃)], valamint egyéb melléktermékek is keletkeztek. Ezután 0 °C hőmérsékleten 500 mg nátrium-bór-hidridet adunk az elegybe, és az elegyet ammónium-hidroxid oldattal meglúgosítjuk, majd etil-acetáttal (háromszor 200 ml) extraháljuk. Az összeöntött szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfáttal víztelenítjük, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, így 85 mg nyersterméket kapunk. A nyersterméket vékonyréteg-kromatográfiásan tisztítjuk [szilikagél, metanol; etil-acetát (1 : 5)], így a következő dimer terméket kapjuk: vinblasztin [(I) általános képlet, 22 mg,

23%]; 3',4'-dehidrovinblasztin [(VII) képlet, 16 mg, 17%]; leuorzin [(XVII) képlet, 8 mg, 9%], katarin [(XVIII) képlet, 7 mg, 7,5%]; vinamidin [(XIX) képlet, 5 mg, 5,6%] és vinamidin redukált formája [(XX) képlet, 19 mg, 20%].

18. példa

Vinblasztin előállítása enamín [(VIII) képlet] hidrogén-peroxiddal (XVI) általános képletű imínium-intermedierré való oxidálásával (2. módszer)

A 2. példa szerint A eljárással (VI) képletű imínium-intermedierről 100 mg (VIII) képletű enamint tartalmazó oldatot állítunk elő, majd az oldathoz adunk inert argongáz atmoszférában 30%-os 1,2 ml 95 mól ekvivalensnyi hidrogén-peroxidot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 5,5 órán keresztül keverjük, majd fordított fázisú analízis alapján megállapítjuk a teljes (VIII) képletű enamín átalakulását. A reakcióelegyhez adunk 0 °C hőmérsékleten 500 mg nátrium-bórhidridet, és az így kapott oldatot háromszor 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az összeöntött szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáttal víztelenítjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Ily módon kapott termékelegyet vékonyréteg-kromatográfiásan, szilikagélén, metanol/etil-acetáttal elválasztjuk, és így a következő dimer alkaloidokat kapjuk: vinblasztin [(I) általános képlet, 4 mg, 4%], 3',4'-dehidrovinblasztin [(VII) képlet, 5 mg, 4,8%], leuorzin [(XVII) képlet, 13 mg, 12,5%], katarin [(XVIII) képlet, 5 mg, 4,8%], vinamidin redukált formája [(XX) képlet, 30 mg, 27,6%].

19. példa

Vinblasztin előállítása (VIII) képletű enamín levegővel történő oxidálásával, így (XVI) képletű imínium-intermediert kapunk – 3. módszer

A 2. példa szerinti módon E eljárással (VI) képletű imínium-intermedierről 100 mg (VIII) képletű enamint tartalmazó oldatot állítunk elő, amelyet nyitott berendezésben levegő jelenlétében szobahőmérsékleten 3 óráig keverünk. Ezután az elegyhez adunk 0 °C hőmérsékleten 500 mg nátrium-bórhidridet, és a reakcióelegyet ammónium-hidroxid oldattal lúgosítjuk, majd háromszor 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat összeöntjük, és vízmentes magnézium-szulfáttal víztelenítjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Az így kapott nyerterméket vékonyréteg-kromatográfiásan szeparáljuk (szilikagél, metanol/etil-acetát), így 4 mg (4% kitermelés) (I) általános képletű vinblasztint kapunk.

20. példa

(I) általános képletű vinblasztin szintézise (VIII) képletű enamín oxidálása levegővel vas-klorid jelenlétében (XVI) képletű imínium-intermedierré (4. módszer)

A 2. példa szerinti módon E eljárással (VI) képletű imínium-intermedierről 100 mg (VIII) képletű enamint tartalmazó oldatot állítunk elő, amelyet keverünk, és hozzáadunk 1 mól ekvivalensnyi vas-kloridot,

majd az oldaton keresztül 0 °C hőmérsékleten, 0,5 óra alatt levegőt buborékoltatunk. A reakcióelegyhez adunk 0 °C hőmérsékleten 500 mg Na-bór-hidridet, és a reakcióelegyet ammónium-hidroxid oldattal lúgosítjuk, majd háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az összeöntött szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfáttal víztelenítjük, és az oldószert vákuumban lehajtjuk. A nyerterméket vékonyréteg-kromatográfiásan (szilikagél, metanol/etil-acetát) tisztítjuk, így vinblasztint kapunk [(I) általános képlet, 37 mg]. A vinblasztin kitermelés 70%, ha az elegyben lévő 50 mg enamínra vonatkoztatjuk.

21. példa

(I) általános képletű vinblasztin előállítása (VIII) képletű enamint levegővel vas-klorid jelenlétében nagymértékű hígítással oxidáljuk (XVI) képletű imínium-intermedierré (5. módszer)

A 16. példa szerint L eljárással (VI) képletű imínium-intermedierről 200 mg (VIII) képletű enamint tartalmazó oldatot állítunk elő, amelyet metanollal ötszörösre hígítunk (teljes térfogat: 120 ml). A reakcióelegyhez adunk 75 mg 2 mól ekvivalensnyi vas-kloridot és a reakcióelegyen 0 °C hőmérsékleten 20 percig levegőt buborékoltatunk keresztül. Az elegyhez adunk 200 mg Na-bór-hidridet, majd az oldatot vákuumban betöményítjük, ezután 100 ml vizet adunk hozzá, és az elegyet háromszor 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az összeöntött szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfáttal víztelenítjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A nyerterméket oszlopkromatográfiásan (szilikagél, vékonyréteg-kromatográfiás minőségű, 15 g), tisztítjuk. Eluálószer: éter : kloroform (10 : 7). Így 3',4'-dehidrovinblasztint kapunk [(VII) képlet, 18 mg, 11%]. További éter : kloroform : metanol = 10 : 7 : 0,5 eluenssel végzett tisztítással megkapjuk a vinblasztint [(I) általános képlet, 62 mg, 37%].

Mivel gyakorlati célhoz nem szükséges a közbelső termékek izolálása [(V), (VI), (VIII), (XVI), (XVIa) képletű vegyületek], így az indolegységre [(III) képlet] és a dihidroindol egységre [(IV) képlet] alkalmazott teljes eljárást előnyösen egy berendezésben folyamatosan végezzük, mint ahogy a 22. példában közöljük.

22. példa

A katarantin [(III) általános képlet, R jelentése COOCH₃] és a vindolin [(IV) képlet] egy berendezésben folyamatosan zajló átalakítása (I) általános képletű vinblasztinná és leurozidinná

500 mg, 1,5 mmól katarantint –15 °C hőmérsékleten argongáz atmoszférában (760 Hgmm-nél nagyobb nyomás) feloldunk 4,5 ml szárított diklór-metánban, majd az oldathoz adunk egy adagban 330 mg, 1,9 mmól m-klór-perbenzoesavat. A reakcióelegyet 10–(–15) °C hőmérsékleten 5 percig keverjük. Ezután a reakcióelegyet –40 °C hőmérsékletre hűtjük, és a vindolin oldatát [(IV) képlet, 450 mg, 1 mmól] szárított diklór-metánba (1 ml) adjuk, majd hozzáadunk 1 ml (7,1 mmól) trifluor-ecetsavanhidridet. 2 óra múlva –60 °C hőmérsékleten a vákuumban (vákuum pumpa

alkalmazás) eltávolítjuk az illékony komponenseket, és a reakcióelegyet szárítjuk, ezután a rendszert argonnal átöblítjük, és hozzáadunk 12 ml gáztalanított metanolt. Az így kapott narancsos színű oldatot -40°C hőmérsékletre hűtjük, és argongáz atmoszférában szárított gáztalanított metanolban (12 ml) feloldott 1,4-dihidro-(nátrium-izobutil-1-karboxilát)-nikotinamidot [(IX-J) képlet, 1,5 g, 6 mmól] adunk hozzá. Miután a redukció végbemegy (fordított fázisú HPLC-vel ellenőrizzük a teljes redukciót), a reakcióelegyhez adunk 300 ml hideg metanolt, majd az elegy hőmérsékletét -5 és 0°C között tartjuk. Az elegyhez adunk 330 mg, 2 mmól vas-kloridot, és az oldaton 20 percig 60 ml/perc áramlási sebességgel levegőt buborékolatunk keresztül. Az elegyhez adunk 1 g nátrium-bórhidridet, és az oldatot vákuumban betöményítjük, majd hozzáadunk 100 ml vizet, és háromszor 150 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az összeöntött szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfáttal víztelenítjük, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Az így kapott nyerstermék kromatográfiásan tisztítjuk, és ily módon 3',4'-dehidrovinblasztint [(VII) képlet, 95 mg, 12%], vinblasztint (315 mg, 39%) és leurozidint kapunk (130 mg, 16%).

Összefoglalva, a találmányunk szerinti megoldás jelentősen különbözik a technika állásából ismert megoldásoktól mind a reakció néhány fontosabb lépését tekintve, mind pedig a (VI), (VIII), (XVI) és (XVIa) képletű instabil intermediereket tekintve. Ezeket az intermediereket izolálhatjuk, azonban izolálásuk nem szükséges a reakció során, mivel ezeket a vegyületeket a D reakcióvázlat szerinti módon egy berendezésben folyamatosan vihetjük reakcióba.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű dimer-alkaloidok előállítására – a képletben vinblasztin esetén:

alk jelentése metilcsoport,

R_1 jelentése metilcsoport,

R_2 jelentése $-\text{CO}-\text{CH}_3$,

R_3 jelentése hidrogénatom,

R^4 jelentése $-\text{COO}-\text{CH}_3$,

Z jelentése $-\text{CH}=\text{CH}$ -csoport,

R jelentése (II) általános képletű csoport, ahol

R_7 jelentése $-\text{COO}-\text{CH}_3$,

R_8 jelentése hidroxilcsoport,

R_9 jelentése etilcsoport,

R_{10} jelentése hidrogénatom,

leuorzidin esetén:

alk, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és Z jelentése a fenti, R jelentésénél a (II) általános képletben R_8 jelentése etilcsoport és R_9 jelentése hidroxilcsoport, R_7 és R_{10} jelentése a fenti, vinkrisztin esetén:

alk, R_2 , R_3 , R_4 , Z és R jelentése azonos a vinblasztinnál megadottakkal és R_1 jelentése $-\text{CHO}$ -csoport –

azzal jellemezve, hogy

1. egy (III) általános képletű vegyületet egy (IIIa) általános képletű vegyületté oxidálunk – a képle-

tekben R jelentése $-\text{COO}-\text{CH}_3$ csoport – -77°C és $+40^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten valamely persav alkalmazásával, majd izolálás nélkül

2. a kapott terméket, egy (IV) képletű vegyülettel kapcsoljuk ecetsavanhidrid, halogénezett ecetsavanhidrid vagy acetyl-klorid jelenlétében -70°C és $+40^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten inert gázatmoszférában és inert oldószerben, majd

3. a kapott (VI) képletű vegyületet adott esetben izolálás nélkül egy (IX) általános képletű vegyülettel – a képletben

i) $R_{11}-R_{16}$ jelentése hidrogénatom, vagy

ii) R_{11} jelentése benzil-, difenil-metil-, 1-metoxikarbonil-izobutil-, 2',3',4',6-tetraacetyl- β -D-glükopiranozidil-, 2'-metoxi-karbonil-izopiranyl-, 1',2'-dimetoxi-karbonil-etil-, izobutil-1-karbonsav-Na-só-csoport, és

R_{13} jelentése $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$ vagy (a') képletű csoport, és

R_{12} , $R_{14}-R_{16}$ jelentése hidrogénatom, vagy

iii) R_{11} jelentése hidrogénatom,

R_{12} és R_{16} jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport,

R_{13} és R_{15} jelentése 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, és

R_{14} jelentése fenilcsoport –

redukáljuk, majd

4. az így kapott (VIII) képletű enamint ismert módon oxidáljuk, előnyösen oxigénnel vagy levegővel, majd

5. a kapott vegyületet ismert módon alkálifém-bórhidriddel redukáljuk, majd

6. a kapott terméket kromatografáljuk a kapott vinblasztin és leurozidin elválasztására,

és kívánt esetben a kapott vinblasztint vinkrisztinné alakítjuk az R_1 = metilcsoport ismert módon R_1 = formilcsoporttá való oxidálásával.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a 3. lépésben kapott enamint oldatot a 4. lépésben történő alkalmazás előtt 5–50-szeresre hígítjuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a 3. lépés szerinti redukciót inert gáz atmoszférában -60 és $+40^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten következő oldószerek legalább egyikében végezzük: kis szénatomszámú alkanolok, acetonitril.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a 3. lépés szerinti redukciót -20 – $+30^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten végezzük.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a 4. lépés szerinti oxidációt a következő lépések valamelyikével végezzük:

i) az enamint oldatot nyitott berendezésben levegő jelenlétében keverjük,

ii) az enamint oldatot és egy féminont, így vasiont (Fe^{3+}), nyitott berendezésben levegő jelenlétében keverjük, vagy az oldaton levegőt/oxigént buborékolatunk keresztül;

iii) az enamint oldatot és flavin koenzimet nyitott berendezésben levegő jelenlétében keverjük,

iv) hidrogén-peroxidot tartalmazó enamint oldatot nyitott berendezésben levegő jelenlétében keverjük.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a 4. lépés szerinti oxidációt 6–8 pH-jú rendszerben végezzük.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a 4. lépésben 2 mól ekvivalensnyi vas-kloridot 5 alkalmazunk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a 2. lépés szerinti oxidációban a levegőztetés ideje 5–20 perc.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a 4. lépés szerinti oxidációban a reakció-hőmérséklet 0–20 °C. 10

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a 3. lépésben kapott enamint, mielőtt a 4. lépésben alkalmaznánk, 5–20-szorosára hígítjuk.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az enamint 8–12-szeresére hígítjuk.

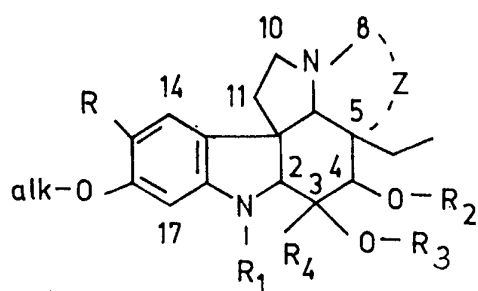
12. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemez-*

ve, hogy az 5. lépés szerinti redukciót +4–(–20) °C hőmérsékleten, 7,5–85 pH tartományban végezzük, majd a reakcióelegyet 0–10 °C hőmérsékleten vákuumban betöményítjük, mielőtt a célvegyületet extrahálnánk és izolálnánk.

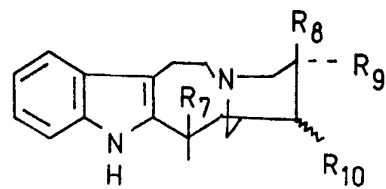
13. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az 5. lépés szerinti redukcióban a 4. lépésben kapott reakcióterméket alkálifém-bórhidriddel, így NaBH₄-del, reagáltatjuk.

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az 1–5. lépéseket a közbelső intermedierek izolálása nélkül egy berendezésben folyamatosan hajtjuk végre.

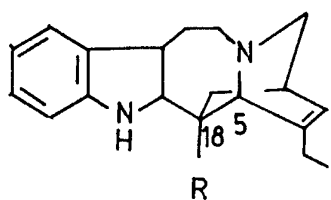
15. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a 2., 3. és 4. lépésekben kapott intermedierek közül legalább egyet izolálunk, mielőtt a következő lépésben felhasználnánk.



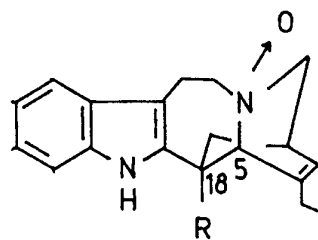
(I)



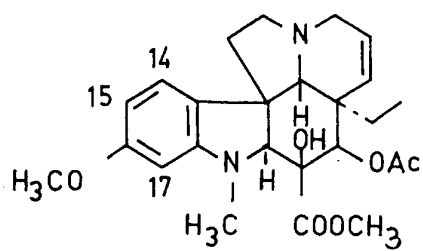
(II)



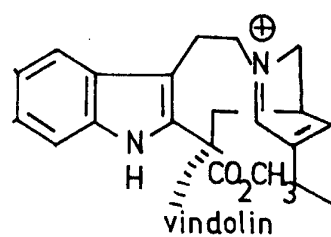
(III)



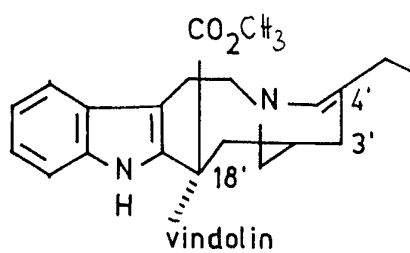
(IIIa)



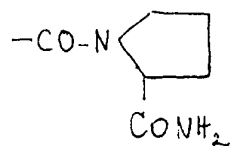
(IV)



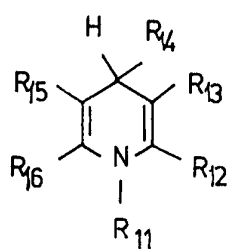
(VI)



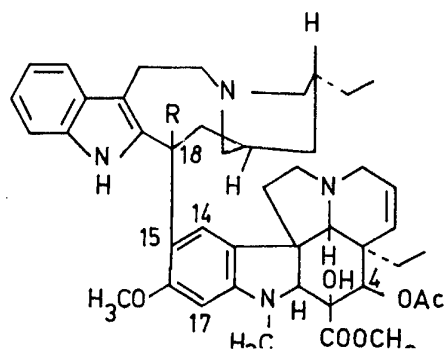
(VIII)



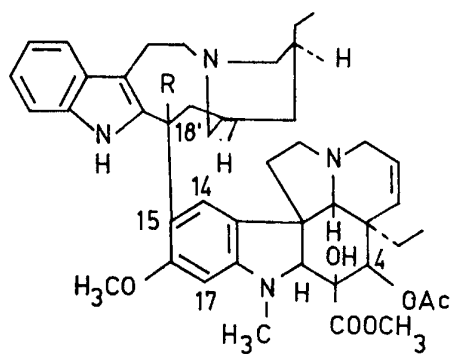
(a')



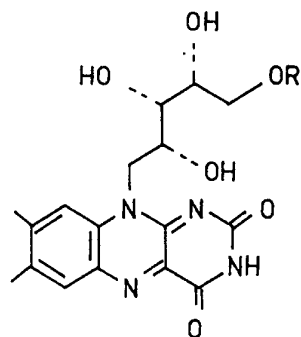
(IX)



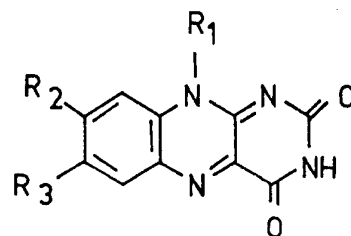
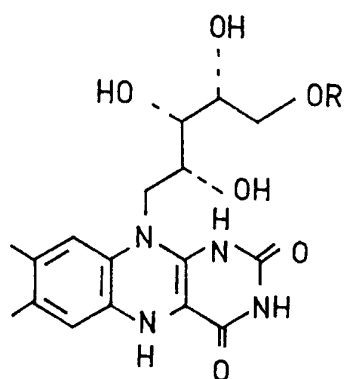
(X)



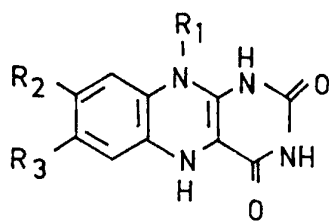
(XI)



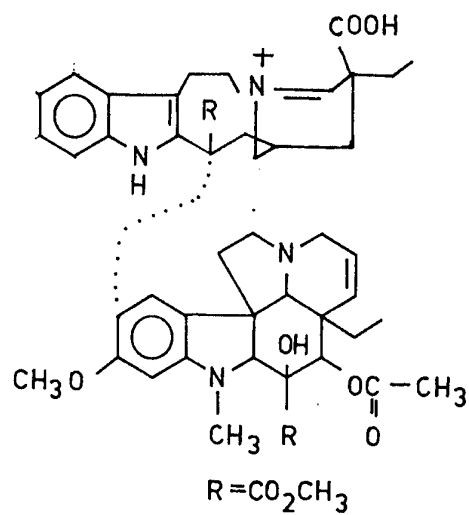
(XII)



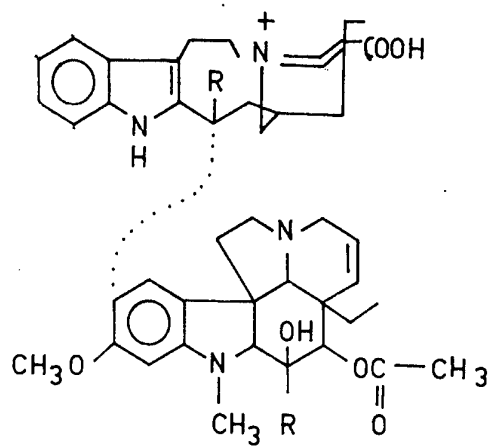
(XIV)



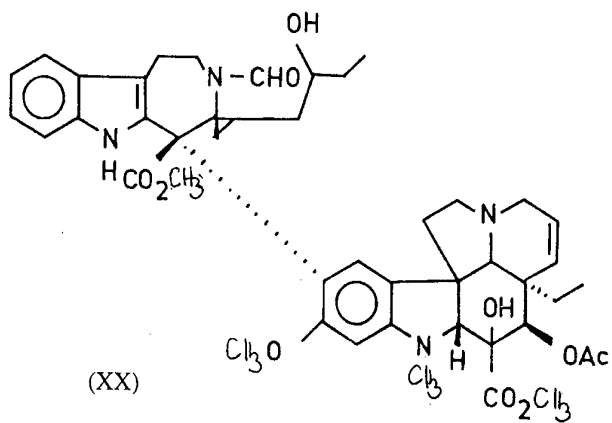
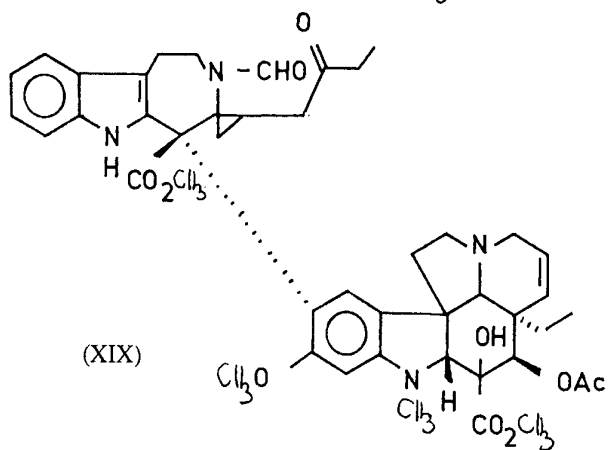
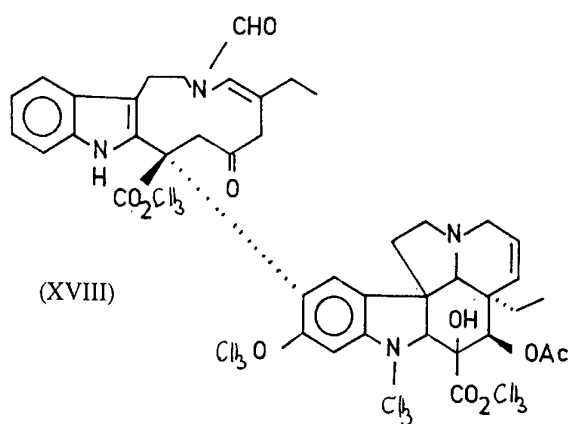
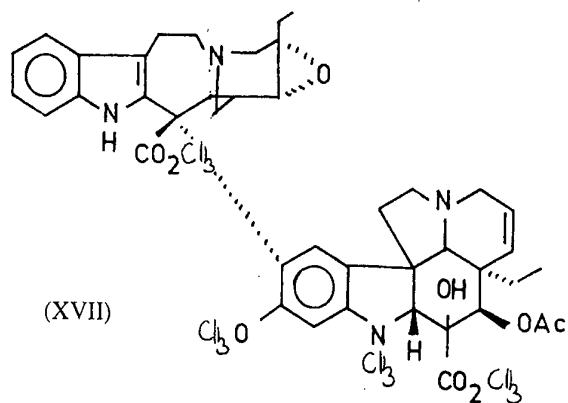
(XV)



(XVI)

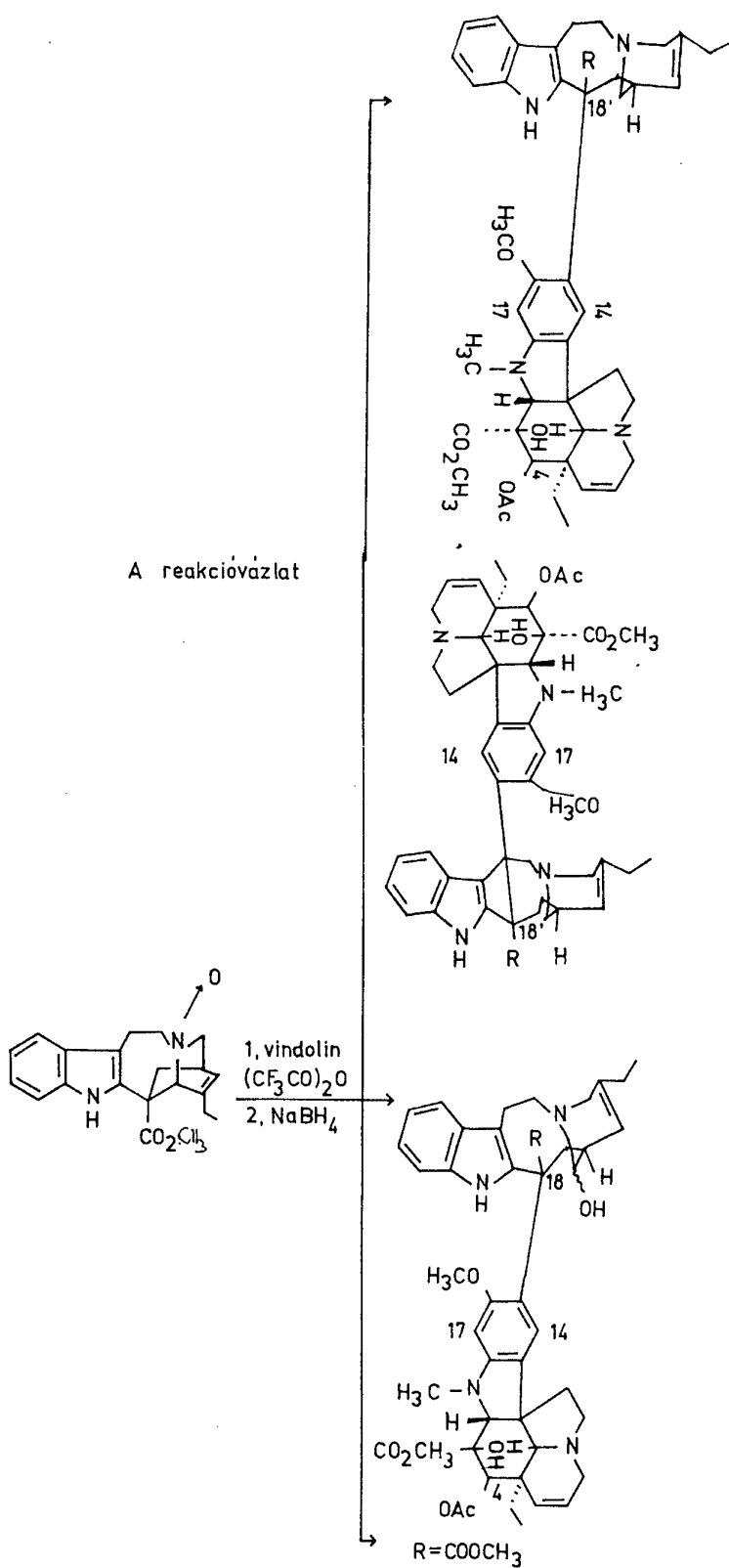


(XVIa)

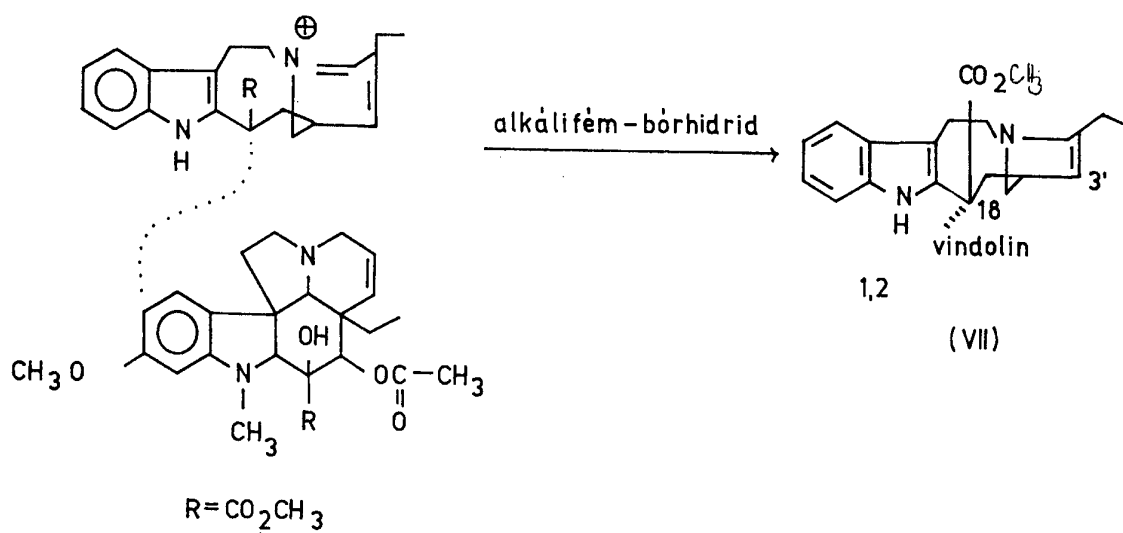


A reakcióvázlat folyt.

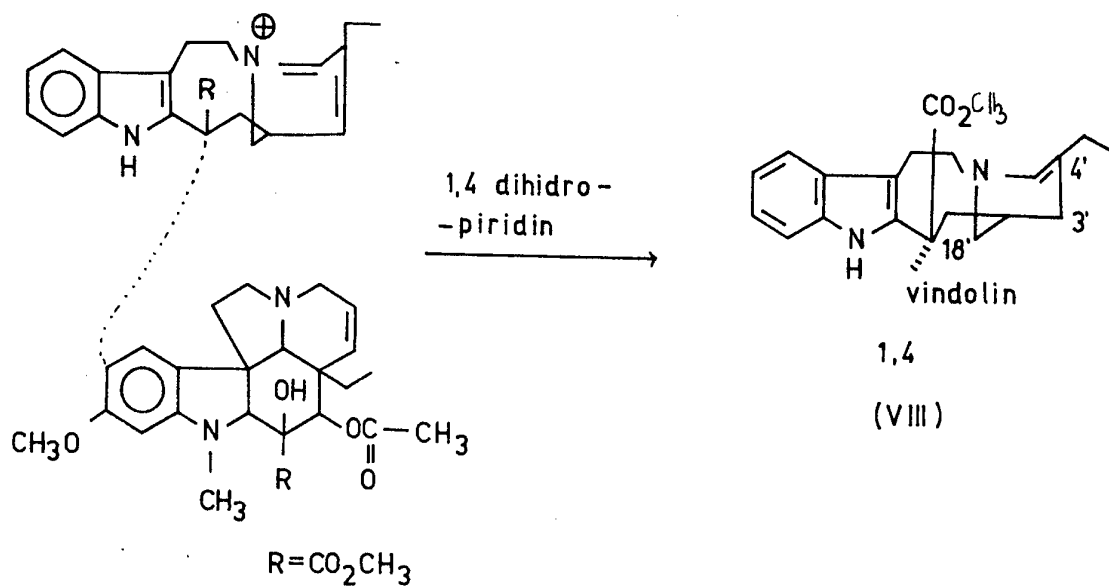
A reakcióvázlat



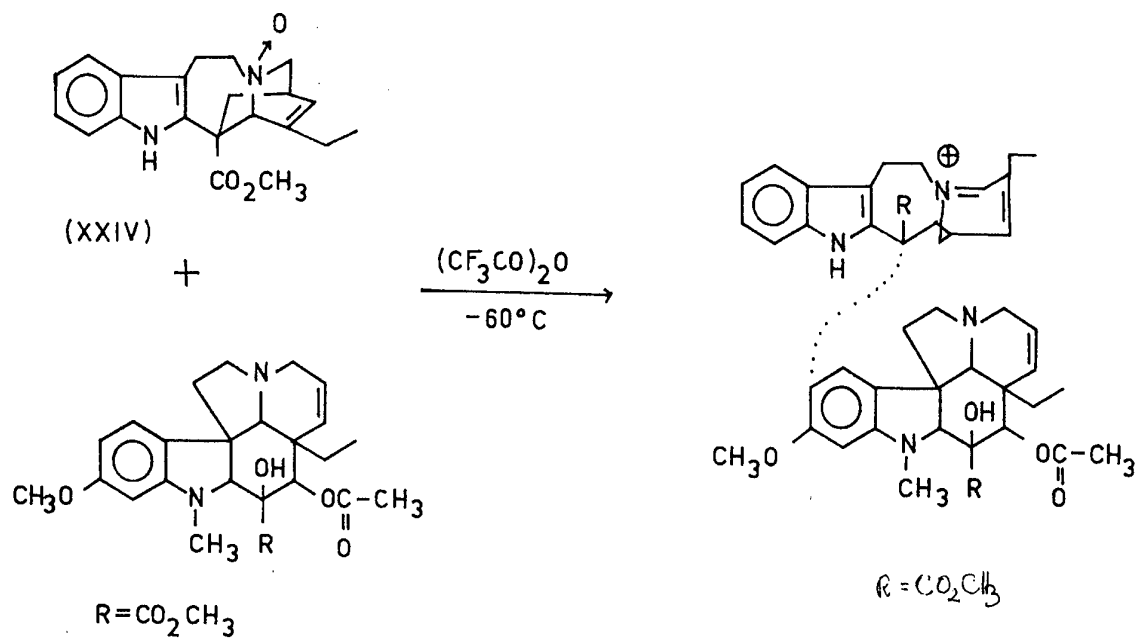
B reakcióvázlat



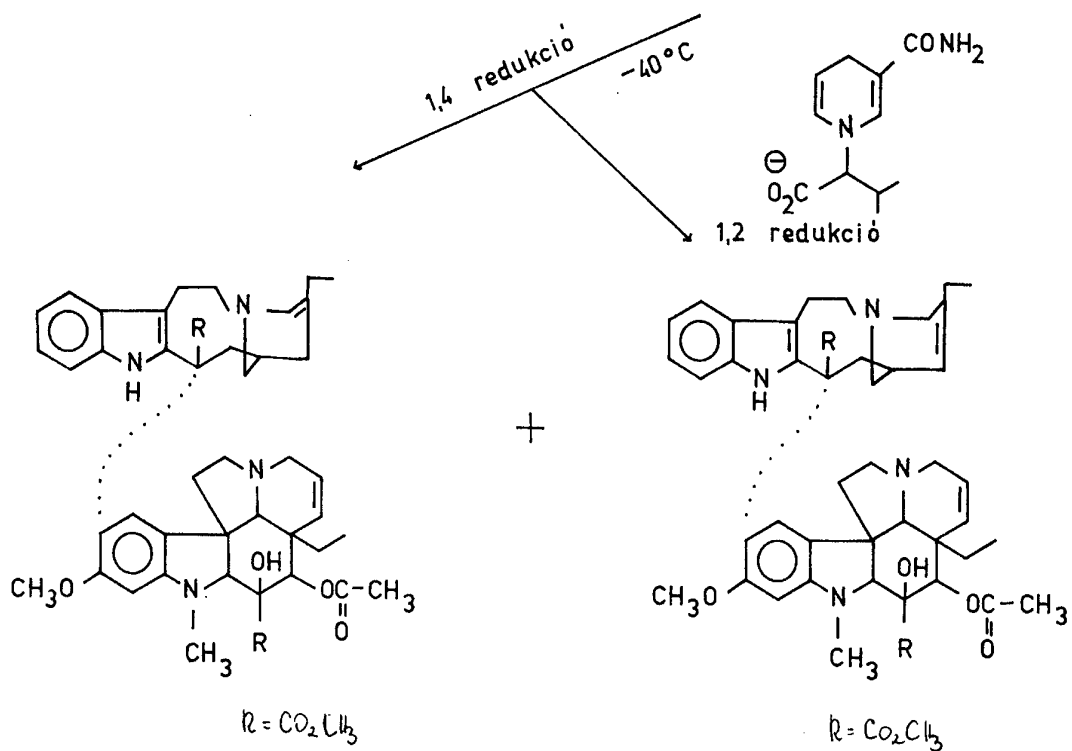
C reakcióvázlat



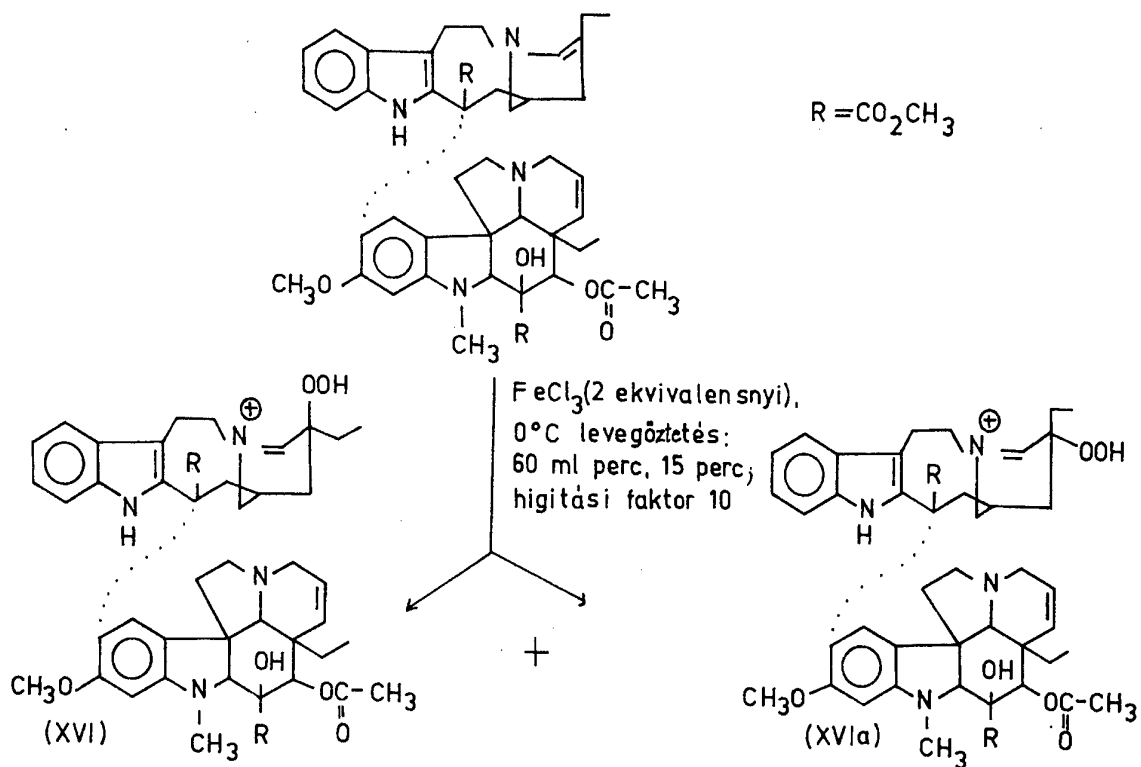
D reakcióvázlat



D reakcióvázlat folyt.



D reakcióvázlat folyt.



D reakcióvázlat folyt.

