

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

---

(11) Patento numeris: **3982**

(51) Int.Cl.<sup>5</sup>: **C07D 209/34**

(21) Paraiškos numeris: **IP1629**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 20**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 07 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1996 06 25**

(60) SU duomenys: **SU 4894301, 1991 01 21**

(31,32,33) Prioritetas: **469882, 1990 01 22, US**

(72) Išradėjas:  
**Thomas B. K. Lee, US**  
**George S. K. Wong, US**

(73) Patento savininkas:  
**HOECHST MARION ROUSSEL, INC., 10236 Marion Park Drive, Kansas City, Missouri**  
**64137-1405, US**

(74) Patentinis patikėtinis:  
**Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT**

---

(54) Pavadinimas:  
**Alkilintų oksiindolų enantioselektyvios sintezės būdas**

(57) Referatas:

Siūlomas [R]- ir [S]-2,3-dihidro-1,3-dimetil-2-okso-1H-indol-3-acetonitrilų stereoselektyvios sintezės metodas, paremtas raceminių 5-alkoksipakeistų ( $\pm$ )-1,3-dimetiloksiindolų sąveika su halogenintu acetonitrilu, kaip katalizatoriui dalyvaujant pakeistam N-benzilcinchoninui, N-benzilchinidinui, N-benzilcinchonidinui arba N-benzilchininui. Susidarantys alkilinti oksiindolai, juos katalitiškai hidrinant dujiniu vandeniliu, gali būti paversti pirminiais aminais. Vienas iš susidarančių pirminių aminų, pav., 3-(2-aminoetil)-1,3-dihidro-1,3-dimetil-5-metoksi-2H-indol-2-ono enantiomerų, gali būti prisotinamas, sąveikaujant su chiraline vyno rūgštimi, kurios kiekis turi būti pakankamas atitinkamai vieno iš enantiomerų druskai nusodinti. Tokiu būdu gautas produktas gali būti naudojamas fizostigmino ir kitų analogiškų junginių, pasižyminčių fiziologiniu aktyvumu, stereospecifinių formų sintezei.

Išradimas susijęs su selektyvios stereoizomerų sintezės būdu. Atskirai jis susietas su stereoselektyvių pirminių aminių ir nitrilų enantiomerų, kurie gali būti panaudojami (+)-fizostigmino ir (-)-fizostigmino gavimui, sintezės būdu.

Cholinerginė neuroninė sistema pasireiškia centrinėje nervų sistemoje (CNS), vegetacinėje nervų sistemoje ir judėjimo aparato sistemoje. Acetilcholiną (ACh) yra neuronų perdavėjas visuose cholinerginės nervų sistemos ganglijuose, nervų ir raumenų junginiuose bei postganglijinėse sinapsėse. Paprastai acetilcholiną pasireiškia kaip sužadinantį neuronų perdavėją, kuris jungiasi su cholinomimetiniais ir alkaloidiniais receptoriais.

Acetilcholinesterazė (AChE) yra fermentas, kuris hidrolizuoja ir tuo pačiu dezaktyvuoja ACh po jo susijungimo su receptoriumi. Šis fermentas randamas visose periferinėse ir centrinėse ryšio vietose ir kai kuriose kūno ląstelėse.

Kai kuriais atvejais tikslinga stimuliuoti acetilcholininius receptorius. Pagal vieną iš būdų šiam tikslui siūloma panaudoti netiesiogines medžiagas, pasižyminčias giminingumu receptoriui, pav., anticholinesterazinius preparatus, kurie inhibuoja ACh hidrolizę acetilcholinesteraze. Blokuojant AChE tokiais preparatais ir inhibuojant išsiskiriančio laisvame pavidale ACh skilimą, didėja neuroperdavėjų kiekis ir padidėja biologinis atsakas. Buvo nustatyta, kad alkaloidas fizostigminas, kuris gali būti išskirtas iš pupų *Calabar*, yra efektyvus anticholinesterazinis preparatas. Fizostigminas pasižymi dideliu panašumu į AChE ir sugebėjimu inhibuoti ją ilgą laiką.

Manoma, kad cholinerginių kelių centrinėje nervų sistemoje degeneracija ir su tuo susijęs aiškių nervinės sistemos sutrikimų atsiradimas gali būti senatvės silpnaprotyškumo, panašaus į Alcgeimerio ligą, pagrindinė priežastis. Ši liga sukelia progresuojanti atminties silpnėjimą ir sugebėjimo įsisavinti naujus dalykus mažėjimą. Kadangi gyventojų amžiaus vidurkis didėja, didėja ir susirgimų Alcgeimerio liga skaičius, taigi šis reiškinys reikalauja atidaus dėmesio.

10

Alcgeimerio ligos gydymui buvo pasiūlyta naudoti medžiagas, pasižyminčias giminingumu receptoriui, tokias kaip anticholinesteraziniai preparatai. Vienok, gydymas tokiais preparatais pakankamai gerų rezultatų nedavė ir būtinybė sukurti naujas vaistines formas šios ligos gydymui išlieka.

15

Dabartiniu metu tiriama galimybė gydyti Alcgeimerio ligą fizostigmino enantiomerais ir farmakologiškai aktyviais fizostigmino tipo junginiais, pav., tokiais, kaip aprašyti JAV patente 4 791 107. Kad patenkinti junginių, pasižyminčių maksimaliu farmakologiniu veikimu, poreikį, būtinas stereoselektyvios enantiomerų sintezės metodas. Ypatingą susidomėjimą kelia enantiomeras (-)-fizostigminas. Nežiūrint į tai, kad fizostigmino ir panašių į jį junginių gavimo būdai žinomi, jo S- arba (-)formų stereoselektyvaus gavimo metodo būtinybė išlieka.

20

25

Buvo nustatyta, kad 1,3-dimetil-5-metoksioksiindolil-etilaminas, taip pat vadinamas 3-(2-aminoetil)-1,3-dihidro-1,3-dimetil-5-metoksi-2H-indol-2-onu, yra svarbus tarpinis junginys, naudojamas neseniai sukurtoje (-)-fizostigmino sintezėje. Gaunant šį aminą įprastais būdais, kaip taisyklė, susidaro raceminis mišinys. Šio raceminio mišinio išskirstymas į R- ir S-formas sudaro pagrindą (+)- ir (-)-fizostigmino sintezei.

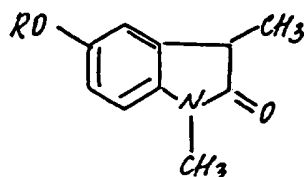
30

35

Stereoselektyvi aminų ir jų pirmtakų sintezė gali suteikti tam tikrų privalumų. Toks būdas įgalintų rečiau naudoti arba visai išvengti enantiomerų mišinio išskirstymo. Tuo metu kai stereoselektyvūs procesai, katalizuojami fermentais, pasižymi dideliu selektyvumu enantiomerų susidarymo atžvilgiu, nefermentinių procesų selektyvumas gali kisti labai plačiose ribose. Todėl rezultatai, gaunami naudojant chemine sinteze pagrįstus metodus, sunkiai prognozuojami. Gauti gerus stereoselektyvios sintezės rezultatus taip pat sunku.

Tokiu būdu, būtinumas sukurti fizostigmino ir į fizostigminą panašių junginių enantiomerų cheminius sintezės metodus tebeegzistuoja. Be to, išlieka poreikis sukurti tarpinių produktų, naudojamų aukščiau nurodytuose būduose, asimetrinės sintezės metodus. Šie metodai turėtų sudaryti galimybę gauti didelio optinio grynumo tarpinius produktus. Be to, jie turėtų būti nesudėtingi, o juos realizuojant naudojami reagentai - lengvai prieinami.

Aukščiau išvardintų uždavinių sprendimui šiame išradime sukurtas oksiindolo stereoselektyvios sintezės metodas, pagrįstas raceminio oksiindolo formulės

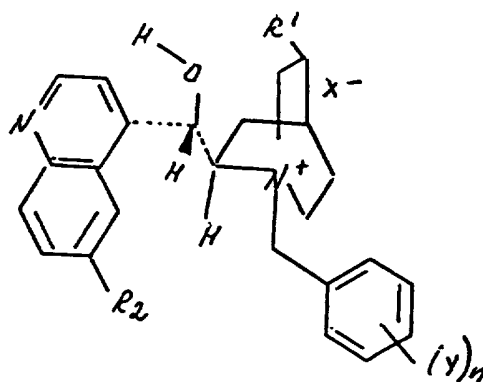


kurioje R yra pasirinktinai metilas, etilas ir benzilas, sąveika su mažiausiai bent vienu ekvivalentu halogeninto acetonitrilo, pasirinktinai chloracetonitrilu, bromacetonitrilu ir jodacetonitrilu. Reakcija atliekama dvifazinėje reakcijos terpėje, susidedančioje iš vandeninės fazės, turinčios stiprią neorganinę bazę

kaip protonų akceptorių, ir tirpiklio fazės, turinčios organinį oksiindolo tirpiklį. Nurodytas dvifazis reakcijos mišinys turi katalitinį kiekį pakeisto N-benzil-cinchonino arba -chinininio junginio formulės

5

10

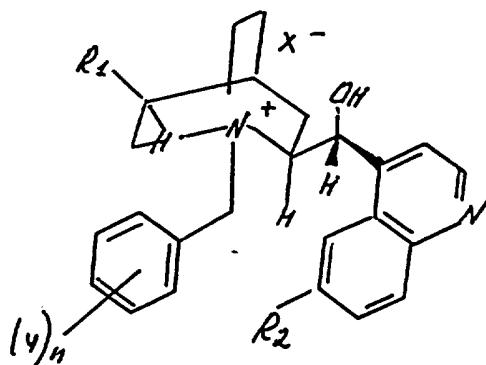


15

arba pakeisto N-benzilcinchonidino arba -chinidininio junginio formulės

20

25



30

kuriose

$R_1$  yra vinilas arba etilas;

35

$R_2$  - vandenilis arba metoksi-grupė;

X - chloras arba bromas;

Y - nepriklausomai gali būti pasirenkamas iš grupės vandenilis, chloras, bromas, fluoras, trifluorometilas ir nitrilas;

5 n - 1, 2, 3, 4 arba 5.

5-Alkoksi-2,3-dihidro-1,3-dimetil-2-okso-1H-indol-3-acetonitrilai, susidarantys naudojant išradime aprašytą metodą, gali būti toliau redukuojami iki atitinkamų  
10 aminų, kuriuos galima toliau naudoti fizostigmino ir panašių junginių stereoformų sintezei. Pav., 1,3-dimetil-5-metoksioksiindoletilamino S-forma gali būti naudojama (-)-fizostigmino gavimui.

15 Išradimą iliustruoja asimetrinės alkilintų oksiindolų 2a ir 2b sintezės ir jų pavertimo į pirminius aminos 3a ir 3b reakcijos schemas pavyzdys. Šie pirminiai aminai gali būti naudojami kaip tarpiniai produktai fizostigmino ir į fizostigminą panašių junginių, pasižy-  
20 minčių farmakologiniu veikimu, enantiomerų sintezėje.

Išradime aprašyta asimetrinė sintezė apima nechiralinio junginio pavertimą chiraliniu, naudojant chiralinį reagentą. Prochiralinė funkcija atlieka chiralinio produkto, susidarančio reakcijos eigoje, pirmtako vaidmenį. Tolesniame šio išradimo aprašyme naudojama ši terminologija ir sąlyginiai pavadinimai.

Išsireiškimas "asimetrinė sintezė" apibūdina sintezę,  
30 kurios rezultate cheminės reakcijos metu į molekulę vietoj paprasto įvedamas asimetrinis atomas. Taip, pav., pagal šį išradimą asimetrinė sintezė yra reakcija, kurios eigoje nechiralinė pradinio junginio molekulės grandis chiralinio reagento pagalba pa-  
35 verčiama chiraline grandimi tokiu būdu, kad galų gale stereoizomeriniai produktai susidaro neekvivalentiniais kiekiais.

Išsireiškimas "enantioselektyvi sintezė" apibūdina sintezę, kurios rezultate vienos struktūros enantiomeras gaunamas daug didesniame kiekyje, palyginus su kitu galimu izomeru. Naudojant išradime aprašytą enantioselektyvios sintezės būdą, norimas enantiomeras paprastai susidaro su 70-90 % išeiga, skaičiuojant, kaip taisyklė, įprastiniam 85-88 % bendram enantiomerų, sudarančių reakcijos produktus, kiekiui.

Naudojami šio išradimo aprašyme išsireiškimai "enantio-merinis mišinys" ir "enantiomerų mišinys" yra ekvivalentiški ir nusako racemines enantiomerų modifikacijas. Šie išsireiškimai apibūdina ir tirpalus, turinčius šiuos enantiomeras. Be to, šiems tirpalams būdingas dešinysis arba kairysis sukimas, stebimas ir išmatuojamas poliarimetru.

Šiame išradime vartojant terminus "atskirti" ir "atskyrimas" turimas omenyje pilnas arba dalinis dviejų 5-alkoksipakeistų 1,3-dimetilindoliletilaminų, dar vadinamų ir 5-alkoksipakeistais 3-(2-aminoetil)-1,3-dihidro-1,3-dimetil-2H-indol-2-onais, enantiomerų atskyrimas. Smulkiau šis atskyrimas bus aptartas vėliau. Šios dvi sąvokos taip pat apima ir tą atveją, kada proceso metu gryname pavidale susidaro tik vienas iš dviejų enantiomerų. Be to, turimi omenyje ir tie atskyrimo atvejai, kada nė vienas iš enantiomerų neišskiriamas grynas, t.y., visiškai neturintis kito enantiomero priemaišų. Atskyrimas gali būti kiekybiškas, bet nebūtinai.

Ištisinės pleišto pavidalo linijos  aprašyme pateiktose formulėse rodo, kad pakaitai išsidėstę virš vidurinės žiedinės sistemos plokštumos. Pertraukiamos pleišto pavidalo linijos  (n) rodo, kad pakaitai išsidėstę žemiau vidurinės žiedinės sistemos plokštumos. Taip, pav., vieno iš pirminių aminų, gaunamų išradime apra-

šytu metodu, formulėje metilo grupė 3-padėtyje yra virš  
vidurinės oksiindolo žiedo plokštumos, tuo metu kai  
aminoetilo grupė yra žemiau vidurinės šio žiedo plokš-  
tumos. Tokiu būdu, metilo ir aminoetilo grupės yra  
5 skirtingose vidurinės plokštumos pusėse, t.y., trans-  
padėtyje viena kitos atžvilgiu.

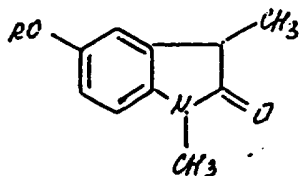
Išradime aprašyta stereoselektyvi sintezė gali būti at-  
likta pagal pateiktą reakcijos schemą. Pagal šią schemą  
10 oksiindolas I gali būti alkilinamas halogenintu aceto-  
nitrilu, dalyvaujant chiraliniam katalizatoriui, ir su-  
sidarant enantiomerų mišiniui, susidedančiam iš al-  
kilintų oksiindolų 2a ir 2b, vadinamų /R/- ir /S/-5-  
alkoksi-2,3-dihidro-1,3-dimetil-2-okso-1H-indol-3-ace-  
15 tonitrilais. Visiškai netikėtai buvo nustatyta, kad  
vieno iš šių alkilintų oksiindolų kiekis yra vyrau-  
jantis. Be to (ir tai taip pat netikėta), alkilinti  
oksiindolai 2a ir 2b susidaro gana geros išeigos.

20 Neapdorotas enantiomerų mišinys, susidedantis iš al-  
kilintų oksiindolų 2a ir 2b, gali būti hidrinamas,  
dalyvaujant katalizatoriui ir susidarant pirminių aminų  
3a ir 3b, vadinamų /R/- ir /S/-5-alkoksi-3-(2-ami-  
noetil)-1,3-dihidro-1,3-dimetil-2H-indol-2-onais, miši-  
25 niui. Pirminis aminas 3a, kuriame R yra metilas, yra  
svarbus tarpinis junginys (-)-fizostigmino sintezėje.

Norint gauti didelio optinio grynumo fizostigminą ir į  
jį panašius junginius su aukštomis išeigomis, sintezėje  
30 naudojamas pirminis aminas turi turėti kaip galima di-  
desnį optinio grynumo laipsnį. Tai įmanoma pasiekti  
selektyviai nusodinant enantiomera 3a arba 3b chiraline  
vyno rūgštimi, susidarant jos druskai 4a arba 4b. Deta-  
lus vieno iš būdų enantiomerų mišiniui 3a ir 3b gauti  
35 aprašymas pateiktas žemiau.

Išradime aprašyta asimetrinė sintezė atliekama stereo-selektyviai alkilinant oksiindolą formulės

5



10 kurioje pakaitas R yra, pasirinktinai, metilas (junginys Ia), etilas (junginys Ib) ir benzilas (junginys Ic). Oksiindolas I yra raceminis mišinys. Pagal pasiūlytą išradime metodą oksiindolas I naudojamas kaip raceminis mišinys, kuris gali būti gautas metodais,  
15 aprašytais Julian ir kt., J. Chem. Soc., 57, 563-566 ir 755-757 (1935), taip pat JAV patente Nr. 4 791 107.

Oksiindolas I gali būti selektyviai paverstas alkilintu oksiindolų 2a ir 2b raceminiu mišiniu, naudojant chiralinių tarpfazinių katalizatorių. Tinkamų katalizatorių pavyzdžiais gali būti N-benzilcinchonino arba -chinidino dariniai, arba N-benzilcinchonidino arba -chinino halogenidų dariniai. Reakcija pasižymi dideliu enantioselektyvumu.

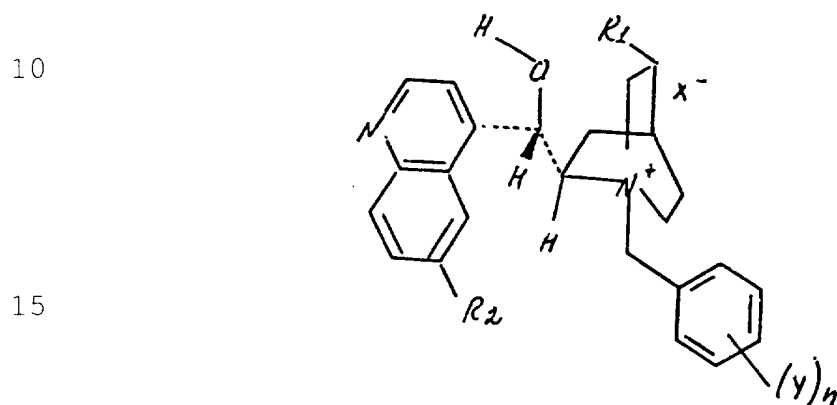
25

Kalbant konkrečiau, stereoselektyvinė oksiindolo I konversija į enantiomerinį mišinį, susidedantį iš alkilintų oksiindolų 2a ir 2b, gali būti atlikta inertinių dujų atmosferoje, maišant raceminio oksiindolo I ir chiralinio katalizatoriaus mišinį iki reakcijos pabaigos dvifazėje sistemoje, turinčioje stiprią neorganinę bazę ir organinį tirpiklį. Reakcijos eigą galima kontroliuoti, analizuojant reakcijos mišinyje susidarčius alkilintus oksiindolus 2a ir 2b dujų ir skysčio chromatografijos pagalba. Vieno ar kito iš dviejų enantiomerų 2a arba 2b vyravimas gaunamas produkte pri-

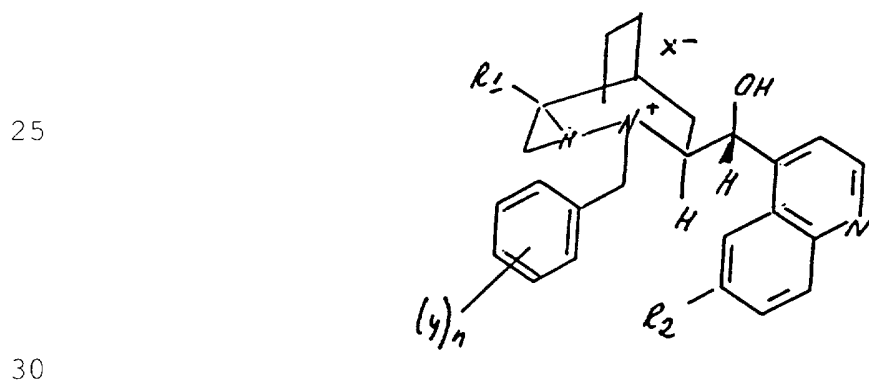
35

klauso nuo naudojamo chiralinio katalizatoriaus prigimties.

Selektyvioje oksiindolo I konversijoje į alkilintą ok-  
 5 siindolą 2a arba 2b kaip chiralinis katalizatorius  
 naudojamas pakeistas N-benzilcinchoninas arba N-ben-  
 zilchinidinas formulės



20 arba pakeistas N-benzilcinchonidinas ar N-benzilchi-  
 ninas formulės



kuriose

$R_1$  yra vinilas arba etilas;

35

$R_2$  - vandenilis arba metoksi-grupė;

X - chloras arba bromas;

Y - nepriklausomai vienas nuo kito parinkti iš grupės,  
kurią sudaro vandenilis, chloras, bromas, fluoras, tri-  
5 fluormetilas ir nitrilas, o

n = 1, 2, 3, 4 arba 5.

Pakeisti N-benzilcinchonino ir N-benzilchinidino dari-  
niai turi formulę (I), kurioje  $R_2$  atitinkamai yra van-  
denilio atomas arba metoksi-grupė. Pakeisti N-ben-  
zilcinchonidino ir N-benzilchinino junginiai turi for-  
mulę (II), kurioje  $R_2$  yra atitinkamai vandenilio atomas  
arba metoksi-grupė. Labiau tinkami yra katalizatoriai,  
15 kuriuose Y yra 3,4-dichlor- arba 4-trifluormetilas.  
Tokie katalizatoriai gali būti gauti metodais, apra-  
šytais J. Org. Chem., 1987, 52, 4745-4752. Pramoniniais  
kiekiais juos išleidžia firmos Fluka Chemical Co.,  
Hanppauge, N.Y., 11788 ir Chemical Dynamics of South  
20 Plainfield, N.J.

Pakeisti N-benzilcinchonino ir N-benzilchinidino bei  
pakeisti N-benzilcinchonidino ir N-benzilchinino jun-  
giniai pagal šią išradimą naudojami asimetrinėje sin-  
tezėje kiekiais, pakankamais katalizuoti oksindolo  
reakciją su halogenintais acetonitrilais, kurioje vie-  
nas iš alkilintų oksindolų enantiomerų susidaro kur-  
kas didesniu kiekiu, palyginus su antruoju. Taip, pav.,  
minėto katalizatoriaus kiekis gali sudaryti nuo 5 iki  
25 50 molinių procentų pradinio oksindolo kiekio. Pagal  
tinkamiausią išradimo realizavimo variantą kaip kata-  
lizatorių naudojamų junginių kiekis sudaro apytikriai  
30 nuo 10 iki 15 molinių procentų nuo pradinio oksindolo I  
kiekio.

35

Naudojant kaip katalizatorių pakeistus N-benzilcin-  
chonino ir N-benzilchinidino junginius, pagrindinį

reakcijos produkto kiekį sudaro alkilintas oksiindolas 2a, tuo tarpu kai naudojant katalitiškai efektyvius N-benzilcinchonidino ir N-benzilchinino junginius vyraujančių kiekį sudaro alkilintas oksiindolas 2b. Reikia pažymėti, kad išradime aprašyta asimetrinė sintezė gali būti atlikta ir dalyvaujant paviršiaus aktyviai medžiagai, pav., tritonui X-400 (žr. JAV patentus Nr. 4 578 509 ir Nr. 4 605 761).

10 Oksiindolo alkilinimas vyksta, matyt, pagal įprastą mechanizmą. Todėl galima tikėtis, kad reakcijos rezultate susidarys raceminis alkilintų oksiindolų mišinys. Vienok, visiškai nelauktai buvo nustatyta, kad alkilinimo reakcija vyksta stereoselektyviai, ir kad priklausomai nuo naudojamo katalizatoriaus prigimties, vienas iš alkilintų oksiindolų enantiomerų gali būti gautas vyraujančiu kiekiu. Dar daugiau, šis enantiomeras gaunamas su didele chemine išeiga, kuri vidutiniškai sudaro 60, paprastai nuo 65 iki 85 %, pradinio oksiindolo I.

20 Išradime aprašoma stereoselektyvi sintezė atliekama dvifazėje reakcijos terpėje, kurią sudaro organinio tirpiklio, kuriame yra raceminis oksiindolo I mišinys ir katalizatorius, fazė ir vandeninė fazė, kurioje yra stipri neorganinė bazė. Oksiindolas ir katalizatorius ištirpinami aromatiniam angliavandenilyje. Kaip tirpiklį galima taip pat naudoti halogenintus aromatinis ir alifatinius angliavandenilius. Tipiški tirpikliai, naudotini siūlomo metodo įgyvendinimui, yra benzenas, 30 toluenas, ksilenas, chlorbenzenas ir metileno chloridas. Kaip tirpiklį galima naudoti ir heksano ir cikloheksano mišinį. Nustatyta, kad pakankamai aukštos išėigos gaunamos, naudojant techninius tirpiklius. Tinkamiausias yra toluenas, kadangi, kaip rodo žemiau pateikti pavyzdžiai, reakcijos mišiniai, turintys šį tirpiklį, pasireiškia kaip labiausiai selektyvūs alkilinto oksiindolo 2a arba 2b atžvilgiu. Naudojant kitus tir-

piklius, sąlygos, kuriose pasireiškia optimalus selektyvumas, nustatomos iš minimalaus bandymų skaičiaus.

5 Reakcijos mišinio vandeninė fazė turi stiprią neorganinę bazę, tokią kaip kalio, natrio arba ličio hidroksidas. Buvo nustatyta, kad pakankamai geri rezultatai gaunami, naudojant technines bazines. Dėl pigumo, prieinamumo ir efektyvumo pirmenybė suteikiama natrio hidroksidui.

10

Naudojamos neorganinės bazės kiekis turi būti pakankamas reakcijos katalizei. Bazė atlieka deprotonizuojančio agento vaidmenį. Buvo nustatyta, kad bazės koncentracija vandeninėje fazėje įtakoja proceso selektyvumą. Kaip taisyklė, bazės koncentracija vandeninėje fazėje svyruoja nuo apytikriai 25 iki apytikriai 50 svorio %. Mažėjant bazės koncentracijai, mažėja selektyvumas vieno iš susidarančių alkilintų oksindolų atžvilgiu.

20

Tam, kad išlaikyti reakcijos mišinio dvifaziškumą, būtina, kad vandeninė fazė, turinti neorganinę bazę, minimaliai tirptų organinio tirpiklio, kuriame yra raceminis oksindolas I ir katalizatorius, fazėje. Tūrinis organinės ir vandeninės fazės santykis reakcijos mišinyje svyruoja, kaip taisyklė, nuo 3:1 iki 10:1. Nustatyta, kad geriausi rezultatai gaunami, kai tūrinis santykis tarp organinės ir vandeninės fazės lygus apytikriai 5:1.

30

Organinio tirpiklio ir oksindolo I santykis reakcijos mišinyje paprastai svyruoja apytikriai nuo 20:1 iki 80:1, geriausiai nuo 30:1 iki 45:1. Pats tinkamiausias santykis yra 40:1. Šios proporcijos rodo organinio tirpiklio fazės santykį su oksindolo I svoriu.

35

Kaip alkilinantysis agentas, naudojamas oksiindolo I raceminio mišinio alkilinizavimui, gali būti naudojamas halogenintas acetonitrilas, pasirinktinai chloracetonitrilas, bromacetonitrilas ir jodacetonitrilas. Beveikiamas alkilinizavimo agentas yra chloracetonitrilas, kadangi jį naudojant pasiekiamas didžiausias selektyvumas susidaranciu alkilintu oksiindolu 2a ir 2b atžvilgiu. Pakankamai geri rezultatai gaunami, naudojant techninį alkilinantį agentą.

Minimalus naudojamo halogeninto acetonitrilo kiekis yra vienas ekvivalentas, geriausiai nuo 1,1 iki 1,5 ekvivalento, skaičiuojant raceminiam oksiindolo I mišiniui. Didėjant alkilinizavimo agento kiekiui oksiindolo atžvilgiu, kaip taisyklė, didėja išeiga, vienok didelio pertekliaus panaudojimas ypatingo pranašumo nesuteikia.

Stereoselektyvi sintezė pagal šią išradimą paprastai atliekama 5–30°C temperatūrose. Žemesnėse temperatūrose selektyvumas susidarancio alkilinto oksiindolo 2a arba 2b atžvilgiu paprastai didėja, vienok čia reikia turėti omenyje, kad žemose temperatūrose iš vandens tirpalo gali išsiskirti neorganinė bazė ir būtina sekti, kad to neatsitiktų. Visų geriausia sintezę atlikti temperatūrose nuo 15 iki 25, geriausiai 20°C.

Stereoselektyvi alkilinto oksiindolo 2a arba 2b sintezė yra egzoterminė reakcija. Nustatytos temperatūros palaikymui reakcijos mišinį būtina šaldyti, panaudojant vidines arba išorines priemones. Šaldymą galima sumažinti arba visai jo išvengti, jeigu halogenintas acetonitrilas dedamas į dvifazį reakcijos mišinį palaipsniui.

Kad išvengti deguonies įtakos reakcijos eigai, pageidautina asimetrinę sintezę atlikti inertinių dujų atmosferoje. Tinkamos inertinės dujos yra azotas, argonas

ir helis. Ekonominiu požiūriu pačios tinkamiausios dujos yra azotas.

5 Stereoselektyvią sintezę pagal išradimą galima atlikti normaliam slėgyje. Reikėtų vengti atlikti reakciją sumažintame slėgyje.

10 Nustatyta, kad oksiindolo I raceminio mišinio alkilavimo reakcija vyksta labai dideliu greičiu. Palaipsniui dedant alkilinantį agentą į dvifazį reakcijos mišinį, ji paprastai baigiasi per 1-2 val. Reakciją galima baigti ir per trumpesnį laiko periodą, bet tokiu atveju reakcijos mišinį būtina šaldyti. Reakcijos trukmę galima ir prailginti, bet tai daryti neracionalu. Vienaip  
15 ar kitaip, alkilavimo reakcija atliekama praktiškai iki galo, o jos tėkmė kontroliuojama dujų chromatografijos ar kitais analizės metodais. Reakcijos selektyvumui susidarančių alkilintų oksiindolų 2a arba 2b atžvilgiu padidinti, mišinį būtina maišyti. Dvifazis reakcijos  
20 mišinys gali būti pagamintas sekančiu būdu. Galima ištirpinti oksiindolo I raceminį mišinį organiniame tirpiklyje ir į gautą tirpalą sudėti katalizatorių. Tada į organinį tirpalą sudedamas vandeninis neorganinės bazės tirpalas ir mišinys maišomas, kol susidaro dvifazė sistema. Buvo nustatyta, kad maždaug 10 min. nelabai intensyvaus maišymo pakanka, kad susidarytų dvifazis  
25 reakcijos mišinys. Po to į paruoštą mišinį galima dėti halogenintą acetonitrilą, naudojamą kaip alkilavimo agentą. Sudedant alkilavimo agentą lėtai, selektyvumas vyraujančiu kiekiu susidarančio alkilinto oksiindolo 2a arba 2b atžvilgiu didėja.

Enantiomerų, susidarančių naudojant išradime aprašytą metodą, optinis švarumas gali būti išreiškiamas kaip  
35 laukiamo produkte enantiomero pertekliaus procentais santykis su bendru enantiomerų kiekiu pradiniam tirpale. Norimo enantiomero kiekį patogiau išreikšti enan-

tiomero pertekliaus procentais, sutrumpintai "% ee". Šis dydis gali būti apskaičiuotas pagal formulę:

$$\% ee = \frac{([A] - [B])}{([A] + [B])} \times 100$$

5

kurioje [A] ir [B] - vieno ir antro enantiomero koncentracija.

10 Pilnai išskirstytoje medžiagoje enantiomero perteklius lygus gautos medžiagos svoriui, t.y. % ee, o tuo pačiu ir optinis grynumas lygūs 100 %. Suprantama, kad kiekvieno enantiomero koncentracija matuojama vienodais vienetais. Ji gali būti išreiškiama kaip svorio, taip ir moliniais vienetais, kadangi abiejų enantiomerų  
15 molekulinė masė vienoda.

Buvo tiriamas eilės pakeistų N-benzilcinchonino druskų selektyvumas oksindolo I konversijos į alkilintą oksindolą 2a atžvilgiu. Visos reakcijos atliktos maišant oksindolo I (2.5 mmol) ir atitinkamo katalizatoriaus (0.25 mmol) mišinį 10 min. dvifazėje sistemoje, susidedančioje iš 8 ml 50 %-nio NaOH tirpalo ir 20 ml tolueno, azoto atmosferoje. Chloracetonitrilo (2.75 mmol) tirpalas 20 ml tolueno sudedamas purškiamojo siurbliuko  
20 pagalba vienos val. bėgyje. Konversijos laipsnis nustatomas po sudėjimo analizuojant reakcijos mišinį dujų-skystinės chromatografijos metodu. Alkilinto oksindolo 2a enantiomerinis perteklius buvo nustatytas, naudojant aukšto našumo skysčio chromatografijos kolonėlę Chiralcel AD arba Chiralcel OJ (Daicel Chemical Industries Ltd.), o taip pat su BMR-spektroskopijos pagalba, naudojant europio (III) tris-3-(hektaflorpropiloksi-metilen)-d-kamparatą, kaip reagentą, užtikrinantį chiralinį poslinkį. Gauti rezultatai pateikti 1 lentelėje.

35

1 lentelė. Oksiindolo I asimetrinis alkilimas, panaudojant chiralinius tarpfazinius katalizatorius

| Bandymas | Katalizatoriai |                  |                     |    | % ee 2a |
|----------|----------------|------------------|---------------------|----|---------|
|          | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>   | Y                   | X  |         |
| 1        | vinilas        | H                | H                   | Cl | >3      |
| 2        | "              | H                | H                   | Br | 10      |
| 3        | "              | H                | 2-F                 | Br | 5       |
| 4        | "              | H                | 2-CF <sub>3</sub>   | Br | 4       |
| 5        | "              | H                | 2,6-Cl <sub>2</sub> | Br | >3      |
| 6        | "              | H                | 3-F                 | Br | 8       |
| 7        | "              | H                | 3-Br                | Br | 48      |
| 8        | "              | H                | 4-Br                | Br | 68      |
| 9        | "              | H                | 4-CF <sub>3</sub> * | Br | 72      |
| 10       | "              | H                | 4-CN                | Br | >2      |
| 11       | "              | H                | 3,4-Cl <sub>2</sub> | Cl | 78      |
| 12       | vinilas        | H                | 3,4-Cl <sub>2</sub> | Br | 77      |
| 13**     | "              | H                | 3,4-Cl***           | Cl | 17      |
| 14****   | "              | H                | 4-CF <sub>3</sub>   | Br | 61      |
| 15       | etilas         | H                | 4-CF <sub>3</sub>   | Br | 69      |
| 16       | vinilas        | OCH <sub>3</sub> | H                   | Br | 39      |
| 17       | "              | OCH <sub>3</sub> | 3,4-Cl <sub>2</sub> | Br | 77      |

5 \* 4-CF<sub>3</sub>BCNB

\*\* toluenas/heksanas, 1:1

\*\*\* 3,4-Cl<sub>2</sub>-BCNC

10

\*\*\*\* 25 % NaOH

Pakeitus katalizatoriaus molekulėje benzilo grupės 3-ir/arba 4-padėtį elektronus atitraukiančiomis grupėmis, tokiomis kaip Br, Cl arba CF<sub>3</sub>, žymiai padidėja alkilinto oksiindolo 2a procentas (pavyzdžiai 7, 8, 9 ir 12). Tai, matyt, surišta su stiprumu joninės poros, susidarančios dėl N-atomo teigiamo krūvio padidėjimo cinchonino katalizatoriaus molekulėje. Tai, kad % ee padidėjimas, atsirandantis dėl elektronų atitraukiančių grupių, paaiškintinas pagrindinai ne rezonansiniu, o indukcinio efektu, seka iš to, kad naudojant kaip katalizatorių 4-cianbenzilcinchonino bromidą (10 pavyzdys), stebimos mažos % ee reikšmės. Kol kas sunku paaiškinti priežastis, kodėl naudojant fluoru pakeistus katalizatorius gaunamos nelauktai nedidelės % ee reikšmės (3 ir 6 pavyzdžiai). Kaip ir buvo tikėtasi, dihidrocinchonino katalizatorius veikia analogiškai cinchonino druskai (9 ir 15 pavyzdžiai). Nelauktai žemas % ee pastebėtas naudojant kaip katalizatorių benzilchinidino bromidą (16 pavyzdys). % ee nepadidėjo ir pakeitus benzilinę grupę elektronų atitraukiančia grupe (17 pavyzdys). Nedidelis priešjoninis efektas stebimas tais atvejais, kai % ee dydis buvo žemas (1 ir b pavyzdžiai). Esant gana aukštam % ee, priešjoninis efektas nepasireiškia.

Kaip taisyklė, produkte, gautame pagal išradime aprašytą stereoselektyvios sintezės būdą, vyraujančią alkilintą oksiindolą sunku atskirti nuo kito oksiindolo. Todėl neapdorotas mišinys, turintis alkilintą oksiindolą, naudojamas kaip pradinė medžiaga sekančioje stadijoje, kurioje alkilintų oksiindolų nitrilinės grupės katalitiškai hidrinamos dujiniu vandeniliu iki pirminių aminų. Ši stadija gali būti atlikta įprastiniais metodais. Taip, pav., neapdorotą produktą, gautą stereoselektyvios sintezės stadijoje, galima ištirpinti atitinkamame tirpiklyje, pav., metanolyje, etanolyje arba 2-propanolyje. Toliau gautą tirpalą galima hidrinti,

naudojant katalitinius metalinio katalizatoriaus, pav.,  $\text{PtO}_2$  arba  $\text{Pt/C}$ , kiekius vandeniniame arba alkoholiniame koncentruotos  $\text{HCl}$  tirpale, susidarant pirminių aminų 3a ir 3b mišiniui. Katalizatoriaus kiekis paprastai sudaro  
5 nuo 5 iki apytikriai 30 sv. %. Reakcija atliekama 15-30°C temperatūrose, jos trukmė nuo 1-2 val., iki praktiškai pilnos jos pabaigos. Vietoj  $\text{HCl}$  galima naudoti ir kitas rūgštis, tokias kaip sieros, fosforo ir bromo vandenilio. Pirminiai aminai susidaro maždaug tokiu pa-  
10 čiu santykiu, kaip ir oksindolai jų nitrilinių grupių redukcijos pradžioje.

Pirminių aminų 3a ir 3b % ee enantiomeriniame mišinyje, susidarančiame redukcijos metu, gali būti padidintas,  
15 panaudojant jo išskirstymą optiškai aktyvaus vyno rūgšties darinio pagalba. Skirtingas diastereomerinių druskų tirpumas įgalina su tam tikru pranašumu išskirti vieną iš jų. Pav., reakcijos mišinio tirpalas, kuriame yra abu pirminio amino enantiomerai, veikiamas optiškai  
20 aktyviu vyno rūgšties dariniu, susidarant druskai, kuri lengvai iškrenta į nuosėdas. Optiškai grynas enantiomeras gali būti išskirtas iš šių nuosėdų, apdorojus jas mineraline baze.

25 Pirminių aminų enantiomerai gali būti atskirti ir naudojant chiralinę rūgštį, pasirinktinai tokia kaip dibenzoil-D-vyno, dibenzoil-L-vyno, ditoluil-D-vyno arba ditoluil-L-vyno rūgštis. Tam tikrą pranašumą turi chiralinė dibenzoil-D-vyno rūgštis, kadangi pakankamai  
30 aukšto optinio grynumo 1,3-dimetil-5-metoksi-oksiindoliletilamino S-enantiomeras gali būti selektyviai nusodinamas iš enantiomerinio mišinio. Pageidautina, kad naudojama chiralinė rūgštis būtų maksimaliai optiškai gryna. Chiralinės rūgšties D-forma gali būti naudojama,  
35 kai norima nusodinti išimtinai enantiomerą 3a, o enantiomero 3b nusodinimui galima naudoti L-formą.

Chiralinės rūgšties, naudojamos procese, kiekis paprastai sudaro apytikriai nuo 0,5 iki 1 ekvivalento, geriausiai nuo 0,6 iki 0,9 ekvivalento vienam ekvivalentui pirminio amino. Nustatyta, kad chiralinės rūgšties, naudojamos atskyrimui, kiekis gali turėti įtakos tam, koks būtent pirminio amino enantiomeras bus nusodinamas pagrindiniu kiekiu. Taip, pav., jeigu raceminis aminas 3a ir 3b apdorojamas vienu ar keliais dibenzoil-D-vyno rūgšties ekvivalentais atitinkamame tirpiklyje, tokiaime kaip acetonitrilas, tai pagrindinai bus nusodinama diastereomerinė druska, atitinkanti 3b enantiomera R. Jeigu gi dibenzoil-D-vyno rūgšties kiekis mažesnis, negu vienas ekvivalentas, tai pagrindinai bus nusodinama diastereomerinė druska, atitinkanti 3a enantiomera S. Pateikiamame išradime pirmenybė prisotinimo vienu izomeru procese atiduodama variantui, kai iš raceminio 3a ir 3b mišinio nusodinamas enantiomeras 3a, naudojant dibenzoil-D-vyno rūgštį, kurios kiekis sudaro nuo 0,6 iki 0,9 ekvivalento, skaičiuojant vienam pirminio amino ekvivalentui.

Prisotinimo procesas atliekamas tirpale, kuriame yra enantiomerai ir chiralinė rūgštis. Tirpalui gauti naudojamas organinis tirpiklis, kuriame tirpsta enantiomerai ir chiralinė rūgštis, bet kuriame viena iš enantiomerų vyno rūgšties druskų tirpsta blogiau ir todėl būtent ji pirmoji iškris į nuosėdas. Kaip tirpiklis dažniausiai naudojami tokie skysti organiniai junginiai kaip cikliniai arba alicikliniai pakeisti angliavandeniliai. Šiam tikslui galima naudoti paprastus eterius, tokius kaip dietilo eteris, dioksanas ir tetrahidrofuranas. Metileno chloridas ir chloroformas yra tinkamų halogenintų tirpiklių pavyzdžiai. Organiniais tirpikliais gali būti aromatiniai junginiai, tokie kaip toluolas ir ksilolas. Galima naudoti ir nitrilus, tokius kaip acetonitrilas ir propionitrilas. Tinkamiausias tirpiklis yra acetonitrilas.

Santykis tarp tirpiklio tūrio ir enantiomerų kiekio skirstomame mišinyje gali keistis pakankamai plačiose ribose. Dažniausiai jis svyruoja nuo 5:1 iki 15:1 ir išreiškiamas kaip tirpiklio tūrio ir enantiomerų svorio santykis. Bevelijama, kad šis santykis sudarytų nuo 8:1 iki 12:1. Pagal pateikiamą išradimą tinkamiausias tirpiklio tūrio ir enantiomerų svorio santykis lygus 10:1.

Enantiomerų tirpalas gali būti gaunamas, ištirpinant enantiomerinį mišinį tirpiklyje. Tirpinama paprastai 0-60°C temperatūroje, bet, kaip taisyklė, kambario temperatūroje, prie 18-20°C. Analogiškai gaunamas ir chiralinės rūgšties tirpalas. Jos tirpalo paruošimui paprastai vartojamas tas pats tirpiklis, kaip ir enantiomerams.

I enantiomerų tirpalą sudėjus atskiriantįjį agentą, gautas tirpalas laikomas sąlygose, kuriose susidaro nuosėdos, kurių sudėtyje yra chiralinės rūgšties ir nusodinamo enantiomero druska. Tirpalas dažniausiai laikomas 0-30°C temperatūroje. Žemos temperatūros, kaip taisyklė, padeda susidaryti nuosėdoms ir didina išeigą, kadangi susidarančios druskos paprastai mažiau tirpios naudojame tirpiklyje žemose temperatūrose. Iš kitos pusės, temperatūros, siekiančios viršutinę nurodyto intervalo ribą, užtikrina didesnę selektyvumą, nes būtent šiose sąlygose susidaro išimtinai vieno iš enantiomerų druska.

Pagal pateikiamą išradime būdą, skirstant pirminių aminių enantiomerinį mišinį, susidaro vieno iš enantiomerų druskos su vyno rūgštimi nuosėdos. Gauta vyno rūgšties druska įprastais metodais po to gali būti paversta į atitinkamą laisvą bazę. Pav., ji gali būti ištirpinama vandeniniame tirpale, turinčiame netoksišką neorganinę bazę, kurios kiekis pakankamas, kad susidarytų šarminis mišinys. Tokių bazių pavyzdžiais gali būti natrio hid-

roksidas, kalio hidroksidas, natrio karbonatas ir kalio karbonatas. Susidarantis aminoras ekstrahuojamas iš vandeninio tirpalo organiniu tirpikliu. Šiam tikslui galima naudoti metileno chloridą, etilacetatą, dietilo eterį arba tolueną. Organinis sluoksnis gali būti atskiriamas nuo vandeninio. Nugarinus tirpiklį iš organinio sluoksnio, gaunamas laisvas aminoras, kuris, kaip taisyklė, gali būti naudojamas be papildomo valymo. Laisva bazė gaunama iš vyno rūgšties druskos kambario temperatūroje.

Pirminio amino 3a arba 3b, gauto asimetrinės sintezės būdu, aprašytu šiame išradime, ir panaudojus išskirtymui vyno rūgšties darinius optinis grynumas ee % ne mažesnis, kaip taisyklė, negu 70 ee %. Apytikriai 70-80 ee % optinio švarumo produktus galima gauti be papildomo gryninimo perkristalinant. Grynumas padidėja iki 96-99 ee % po vieno ar dviejų perkristalinimų. Maksimalus prisotinimo laipsnis gali būti pasiekiamas, naudojant minimalų bandymų skaičių.

Išradime pateikiamas stereoselektyvios alkilintų oksiidolų 2a ir 2b sintezės būdas suteikia galimybę žymiai padidinti laukiamo pirminio amino 3a arba 3b cheminę išeigą prisotinimo stadijoje. Taip, pav., alkilintų oksiidolų enantiomerinio mišinio (gauto pagal išradime aprašytą procesą), kuriame vyrauja vienas iš alkilintų oksiidolų ir to dėka reikalingo enantiomero koncentracija pradiniam mišinyje yra didesnė, prisotinimas suteikia galimybę gauti kur kas didesnę norimo pirminio amino cheminę išeigą, negu alkilintų oksiidolų raceminio mišinio prisotinimas.

Enantiomerų koncentracijos reakcijos mišinyje, susidariniame naudojant išradime aprašytą būdą, gali būti nustatytos: (1) apdorojant pirminį aminą (-)-mentilchlorformiatu ir toliau analizuojant atitinkamus dia-

stereomerinius karbamatus aukšto našumo skysčių chromatografijos pagalba, arba (2) apdorojant aminą (+)-kamparo sulfonilchloridu ir toliau analizuojant atitinkamus sulfonamidus aukšto našumo skysčių chromatografijos pagalba. Enantiomerų mišinio sudėtis nustatoma pagal atskirus diastereomerus atitinkančių pikų plotus chromatogramoje.

Vieno ar kito enantiomero absoliuti konfigūracija nustatoma, paverčiant aminos į žinomus junginius, kurių konfigūracija buvo nustatyta anksčiau. Taip, pav., absoliuti pirminio amino anglies atomo konfigūracija 10-je padėtyje gali būti nustatyta, paverčiant aminų 3a arba 3b vyno rūgšties druskas į atitinkamus optiškai grynus pirminius aminos 3a arba 3b, neutralizuojant jas praskiestu NaOH tirpalu. Gautas optiškai grynas pirminis aminos gali būti su aukšta išeiga redukciskai ciklizuojamas, virinant jį n-butanolyje su nedideliu metalinio natrio pertekliumi. Susidarantis produktas sąveikauja su (S)-(-)-metilbenzilizocianatu, susidarant atitinkamam jo dariniui. Gautas produkto optinis grynumas ir absoliuti konfigūracija gali būti nustatyti, naudojant aukšto našumo skysčių chromatografiją pagal metodą, aprašytą Schonenberger ir Brossi, *Helv. Chim. Acta*, 69, 1486 (1986).

Smulkiau išradimas iliustruojamas žemiau pateikiamais pavyzdžiais, kuriuose visi santykiai, dalys, proporcijos ir procentai, jeigu nenurodyta atskirai, yra svoriniai.

**Chiralinis tarpfazinis alkilimas**

**1 pavyzdys.** N-[4-(Trifluormetil)benzil]cinchonino bromido, kaip katalizatoriaus, panaudojimas

5 I 0,48 g ( $\pm$ )-5-metoksi-1,3-dimetiloksiindolo tirpalą 20 ml tolueno azoto atmosferoje sudedama 0,13 g (10 mol. %) N-[4-(trifluormetil)-benzil]cinchonino bromido (4-CF<sub>3</sub>-BCNB) ir po to 8 ml 50 %-nio NaOH tirpalo. 10 Mišinys maišomas 10 min. ir į jį per valandą su-  
lašinamas 0,21 g chloracetonitrilo tirpalas 20 ml to-  
lueno. Reakcijai pasibaigus, į mišinį supilama 25 ml  
ledinio vandens. Mišinys filtruojamas per ploną broun-  
millerito sluoksnį ir perplaunamas 10 ml tolueno. Filt-  
15 ratas perpilamas į dalinamąjį piltuvą ir atskiriami du  
sluoksniai. Tolueno sluoksnis koncentruojamas suma-  
žintame slėgyje, ir liekana analizuojama kolonėlėje  
Daicel Chiralcel AD, kaip eliuentą naudojant izop-  
ropanolio ir heksano 10%-nį mišinį. Junginio 2a, ku-  
20 riame R = CH<sub>3</sub>, enantiomerinis perteklius lygus 72 %.

**2 pavyzdys.** N-[3,4-(Dichlor)benzil]cinchonino chlorido, kaip katalizatoriaus, panaudojimas

25 Procesas atliekamas analogiškai aprašytam 1 pavyzdyje, naudojant kaip katalizatorių 0,12 g N-[3,4-(dichlor)benzil]cinchonino chlorido (3,4-Cl<sub>2</sub>-BCNC). Junginio 2a, kuriame R = CH<sub>3</sub>, enantiomerinis perteklius, nustatytas  
analizuojant reakcijos mišinį aukšto našumo skysčių  
30 chromatografijos pagalba, lygus 78 %.

**3 pavyzdys.** N-[4-Brombenzil]cinchonino bromido, kaip katalizatoriaus, panaudojimas

35 Procesas atliekamas analogiškai aprašytam 1 pavyzdyje, naudojant kaip katalizatorių 0,14 g N-[4-brombenzil]cinchonino bromido (4-Br-BCNB). Junginio 2a, kuriame

R = CH<sub>3</sub>, enantiomerinis perteklius, nustatytas analizuojant reakcijos mišinį aukšto našumo skysčių chromatografijos pagalba, lygus 68 %.

- 5     **4 pavyzdys.** N-[3-Brombenzil]cinchonino bromido, kaip katalizatoriaus, panaudojimas

Procesas atliekamas analogiškai aprašytam 1 pavyzdyje, naudojant kaip katalizatorių 0,14 g N-[3-brombenzil]cinchonino bromido (3-Br-BCNB). Junginio 2a, kuriame R = CH<sub>3</sub>, enantiomerinis perteklius, nustatytas analizuojant reakcijos mišinį aukšto našumo skysčių chromatografijos pagalba, lygus 48 %.

- 15    **5 pavyzdys.** N-Benzilchinidino bromido, kaip katalizatoriaus, panaudojimas

Procesas atliekamas analogiškai aprašytam 1 pavyzdyje, naudojant kaip katalizatorių 0,13 g N-benzilchinidino bromido (BQNC). Junginio 2a, kuriame R = CH<sub>3</sub>, enantiomerinis perteklius, nustatytas analizuojant reakcijos mišinį aukšto našumo skysčių chromatografijos pagalba, lygus 39 %.

- 25    **6 pavyzdys.** N-[3,4-Dichlorbenzil]chinidino chlorido, kaip katalizatoriaus, panaudojimas

Procesas atliekamas analogiškai aprašytam 1 pavyzdyje, naudojant kaip katalizatorių 0,20 g N-[3,4-dichlorbenzil]chinidino chlorido (3,4-Cl<sub>2</sub>-BQNC). Junginio 2a, kuriame R = CH<sub>3</sub>, enantiomerinis perteklius, nustatytas analizuojant reakcijos mišinį aukšto našumo skysčių chromatografijos pagalba, lygus 77 %.

**7 pavyzdys.** N-[4-(Trifluormetil)benzil]dihidrocinchonino bromido, kaip katalizatoriaus, panaudojimas .

Procesas atliekamas analogiškai aprašytam 1 pavyzdyje, naudojant kaip katalizatorių 0,13 g N-[4-trifluormetil)benzil]dihidrocinchonino bromido ( $4\text{-CF}_3\text{-H}_2\text{-BCNB}$ ). Junginio 2a, kuriame  $R = \text{CH}_3$ , enantiomerinis perteklius, nustatytas analizuojant reakcijos mišinį aukšto našumo chromatografijos pagalba, lygus 69 %.

**8 pavyzdys.** N-[4-Chlorbenzil]cinchonino bromido, kaip katalizatoriaus, panaudojimas

Procesas atliekamas analogiškai aprašytam 1 pavyzdyje, naudojant kaip katalizatorių 0,13 g N-[4-chlorbenzil]cinchonino bromido ( $4\text{-Cl-BCNB}$ ). Junginio 2a, kuriame  $R = \text{CH}_3$ , enantiomerinis perteklius, nustatytas analizuojant reakcijos mišinį aukšto našumo skysčių chromatografijos pagalba, lygus 70 %.

**9 pavyzdys.** N-[3,4-(Dichlor)benzil]cinchonino bromido, kaip katalizatoriaus, panaudojimas

Procesas atliekamas analogiškai aprašytam 1 pavyzdyje, naudojant kaip katalizatorių 0,12 g  $3,4\text{-Cl}_2\text{-BCNB}$ . Junginio 2a, kuriame  $R = \text{CH}_3$ , enantiomerinis perteklius, nustatytas analizuojant reakcijos mišinį aukšto našumo skysčių chromatografijos pagalba, lygus 77 %.

## **10 pavyzdys**

**A stadija:** N-[3,4-(Dichlor)benzil]cinchonino chlorido, kaip katalizatoriaus, panaudojimas

Į 5,0 g ( $\pm$ )-5-metoksi-1,3-dimetiloksiindolo ir 1,92 g  $3,4\text{-Cl}_2\text{-BCNC}$  (15 mol. %) mišinį 200 ml tolueno intensyviai leidžiant azotą sudedamas 40 ml 50%-nio NaOH

tirpalas. Mišinys maišomas 10 min. ir į jį per valandą sudedamas 2.17 g chloracetonitrilo tirpalas 20 ml tolueno. Reakcijai pasibaigus, mišinys atšaldomas iki 10–15°C ir užpilamas 160 ml ledinio vandens. Reakcijos  
5 mišinys filtruojamas per brounmilleritą ir plaunamas 40 ml tolueno. Apjungtas filtratas perpilamas į dalinamąjį piltuvą ir sluoksniai atskiriami. Tolueno tirpalas ekstrahuojamas 100 ml šaltos 3 N HCl ir 100 ml šalto vandens. Nugarinus tirpiklį, gaunama 5.02 g (83 %)  
10 rusvo aliejingo junginio 2a, kuriame  $R = CH_3$ . Junginio 2a enantiomerinis perteklius, nustatytas analizuojant reakcijos mišinį aukšto našumo skysčių chromatografijos pagalba, lygus 73 %.

15 **B stadija:** Katalitinė nitrilų redukcija į pirminius aminus

Nitrilas 2a, gautas stadijoje (A), tirpinamas 50 ml metanolio ir 7,25 ml. konc. druskos rūgšties. Į paruoštą  
20 tirpalą sudedama 0,5 g  $PtO_2$ , ir mišinys hidrinamas 3 val 3,164 kg/cm<sup>2</sup> slėgyje. Katalizatorius nufiltruojamas per filtro popierių, kuris perplaunamas papildomai 15 ml metanolio. Sujungti filtratai koncentruojami sumažintame slėgyje, ir liekana ištirpinama  
25 100 ml ledinio vandens. Iš pradžių rūgštus tirpalas ekstrahuojamas 50 ml metileno chlorido, po to jis pašarminamas 5 ml 50%-nio NaOH tirpalo. Šarminis tirpalas tris kartus ekstrahuojamas metileno chlorido porcijomis po 50 ml. Ekstraktai sujungiami, džiovinami  
30 ( $Na_2SO_4$ ) ir koncentruojami sumažintame slėgyje. Gaunama 4,70 g (92 %) atitinkamo amino 3a.

**C stadija:** Amino prisotinimas, naudojant selektyvų nusodinimą chiraline vyno rūgštimi

35

(B) stadijoje gautas aminos 3a tirpinamas 25 ml acetonitrilo ir į gautą tirpalą azoto atmosferoje greitai

sudedamas 6,42 g dibenzoil-D-vyno rūgšties tirpalas 25 ml acetonitrilo. Mišinys maišomas 30 min., susidariusios nuosėdos nufiltruojamos. Gauta 10,38 g baltos kietos medžiagos, kuri perkristalinama iš 60 ml 10%-nio vandens-acetonitrilo mišinio, gaunant 7,86 g (47,4 %) amino druskos su vyno rūgštimi. Druskos lyd. t. 136-137°C. Optinis grynumas, nustatytas gaunant darinį su (+)-kamparo sulfonilchloridu ir analizuojant susidarantį sulfonamidą aukšto našumo skysčių chromatografijos pagalba, lygus 99 %.

**11 pavyzdys.** N-[4-Trifluormetil]benzil]cinchonino bromido, kaip katalizatoriaus, panaudojimas

Naudojant šį katalizatorių, pagrindinai susidaro izomeras, kuris naudojamas kaip tarpinė medžiaga (+)-fizostigminui gauti.

I maišomą 1,19 g 1,3-dimetil-5-metoksiindolo ir 0,83 g chloracetonitrilo tirpalą 50 ml tolueno bei 10 ml 50%-nio NaOH azoto atmosferoje iš karto sudedama 0,53 g nurodyto katalizatoriaus. Po 30 min. mišinys atskiriamas į du sluoksnius. Tirpalas toluene plaunamas vandeniu ir koncentruojamas sumažintame slėgyje, gaunant tikslinį produktą su kiekybine išeiga. Enantiomero 2b enantiomerinis perteklius (ee), lygus 41 %, nustatytas sekančiu būdu. Gautas nitrilas buvo redukuojamas iki atitinkamo amino analogiškai stadijai B pavyzdyje 10, aminos veikiamas (-)-mentilchlorformiatu gaunant karbamatą, kuris analizuojamas aukšto našumo skysčių chromatografijos metodu kolonėlėje Whatmann Partisil PXS 10/25, kaip eliuentą naudojant 10%-nį acetonitrilo ir metileno chlorido mišinį (judėjimo greitis 2 ml/min, detekcija prie 254 nm).

**12 pavyzdys.** N-[3-(Trifluormetil)benzil]cinchonino bromido, kaip katalizatoriaus, panaudojimas

Procesas atliekamas analogiškai aprašytam 1 pavyzdyje, naudojant kaip katalizatorių 0,13 g N-[3-(trifluormetil)benzil]cinchonino bromido ( $3\text{-CF}_3\text{-BCNB}$ ). Junginio 2a enantiomerinis perteklius, nustatytas analizuojant reakcijos mišinį aukšto našumo skysčių chromatografijos pagalba, lygus 68 %.

10

**13 pavyzdys.** N-[3,4-(Dichlor)benzil]cinchonino chlorido, kaip katalizatoriaus, ir (+)-5-etoksi-1,3-dimetiloksiindolo, kaip pradinės medžiagos, panaudojimas

Į 2,15 g ( $\pm$ )-5-etoksi-1,3-dimetiloksiindolo, taip pat vadinamo 1,3-dihidro-1,3-dimetil-5-etoksi-2H-indol-2-onu, ir 0,77 g  $3,4\text{-Cl}_2\text{-BCNC}$  (15 mol. %) tirpalą 80 ml tolueno intensyviai leidžiant azotą sudedama 16 ml 50%-nio NaOH tirpalo. Mišinys maišomas 10 min. ir į jį per valandą sudedamas 0,87 g chloracetonitrilo tirpalas 8 ml tolueno. Reakcijai pasibaigus, į mišinį supilami 48 ml ledinio vandens. Tada reakcijos mišinys filtruojamas per brounmillerito sluoksnį ir perplaunamas 20 ml tolueno. Filtratai sujungiami, perpilami į dalinamąjį piltuvą ir sluoksniai atskiriami. Tolueno tirpalas ekstrahuojamas 20 ml 2 N HCl ir du kartus 20 ml  $\text{H}_2\text{O}$ . Tirpiklis nugarinamas, likusi rusva alyva analizuojama kolonėlėje Daicel Chiralcel OD, kaip eliuentą naudojant 10%-nį izopropanolio-heksano mišinį. Junginio 2a, kuriame  $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$  enantiomerinis perteklius lygus 71 %.

30

**14 pavyzdys.** N-[3,4-(Dichlor)benzil]cinchonino chlorido, kaip katalizatoriaus, ir (+)-5-benziloksi-1,3-dimetiloksiindolo, kaip pradinės medžiagos, panaudojimas

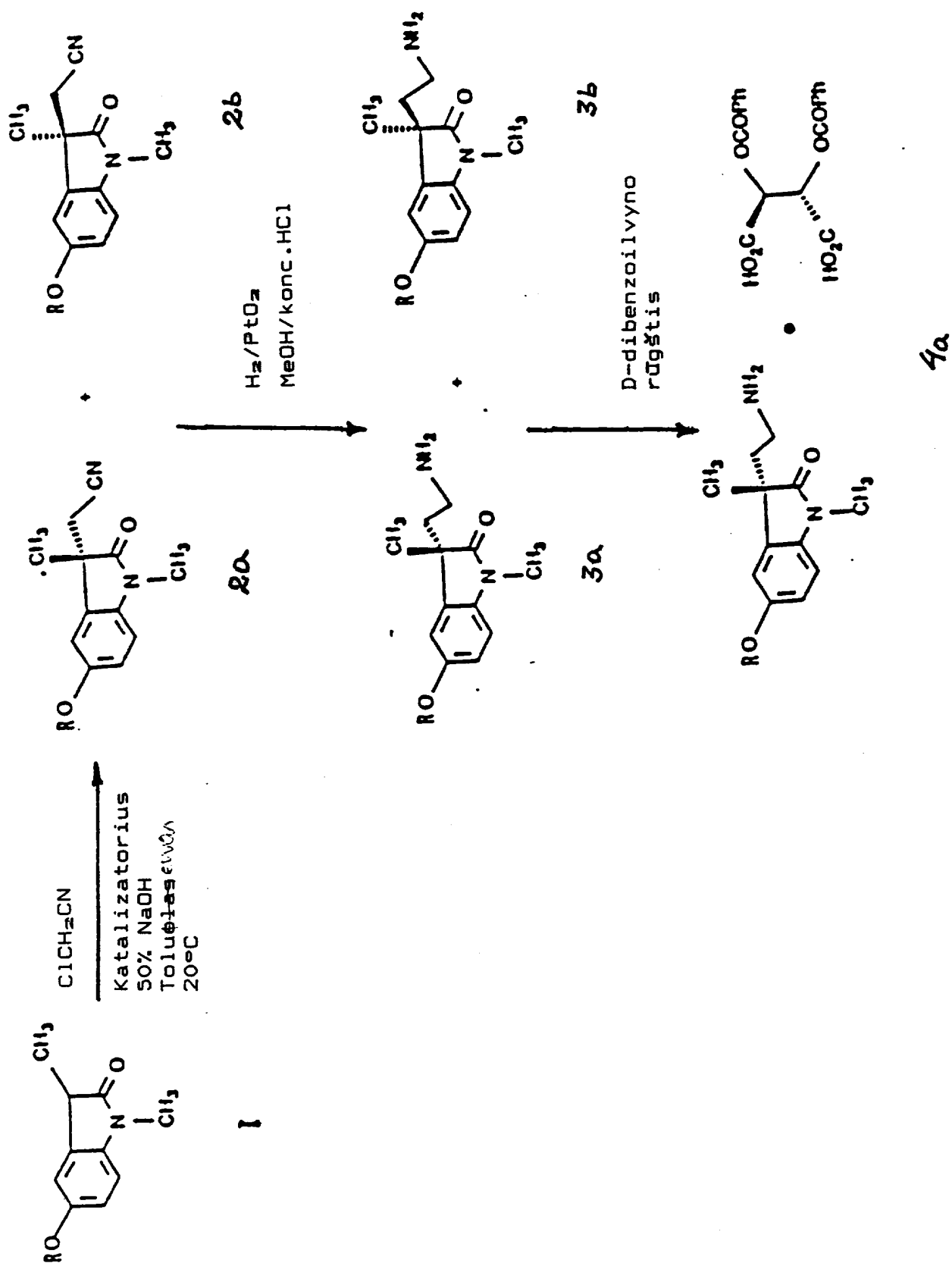
35

Procesas atliktas analogiškai aprašytam 13 pavyzdyje, naudojant kaip pradinę medžiagą 2,80 g ( $\pm$ )-5-ben-

ziloksi-1,3-dimetiloksiindolo, taip pat vadinamo 5-benziloksi-1,3-dihidro-1,3-dimetil-2H-indol-2-onu. Junginio 2a, kuriame R yra benziloksi-grupė, enantiomerinis perteklius nustatytas aukšto našumo skysčių chromatografijos metodu kolonėlėje Daicel Chiralcel OJ, kaip eliuentą naudojant 40%-nį izopropanolio-heksano mišinį, ir lygus 73 %.

Kaip pradinis junginys pavyzdžiuose naudotas ( $\pm$ )-5-metoksi-1,3-dimetiloksiindolas vadinamas taip pat ir 1,3-dihidro-1,3-dimetil-5-metoksi-2H-indol-2-onu.

Šiame išradime siūlomas būdas turi keletą privalumų: jis įgalina atlikti stereoselektyvią sintezę, su aukštomis išeigomis gaunant grynus enantiomerus, kurie naudojami kaip tarpiniai produktai fizostigmino ir į jį panašių junginių sintezei; gaunamame produkte vieno iš apibrėžtos struktūros enantiomerų kiekis yra žymiai didesnis negu kitų enantiomerų, o tai sąlygoja geresnius rezultatus tolesnėse enantiomerų atskyrimo stadijose; siūloma stereoselektyvi sintezė lengvai atliekama; proceso įgyvendinimui reikalingi reagentai nesunkiai prieinami arba gali būti lengvai gaunami žinomais metodais. Šiame išradime pasiūlytas praktiškai įgyvendinamas ir ekonomiškai pilnos atitinkamų fizostigmino ir analogiškų junginių sintezės būdas.



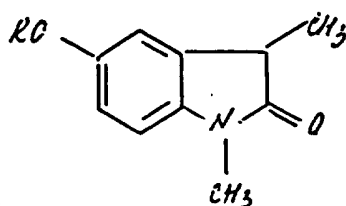
IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Alkilinto oksiindolo stereoselektyvios sintezės būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

5

a) raceminis oksiindolas formulės

10



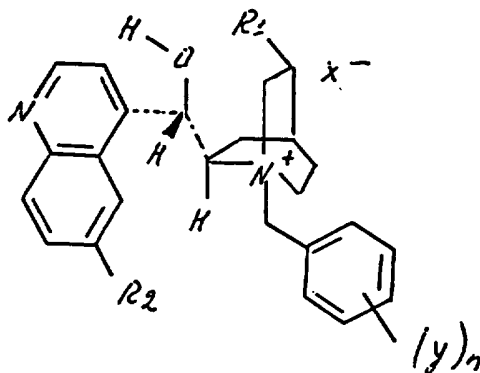
15

kurioje R yra, pasirinktinai, metilas, etilas arba benzilas, sąveikauja su mažiausiai vienu ekvivalentu halogeninto acetonitrilo, tokio kaip chloracetonitrilas, bromacetonitrilas ir jodacetonitrilas, dvifazėje sistemoje, susidedančioje iš vandeninės fazės, kurioje

20

yra neorganinė bazė, atliekanti protonus atimančio agento vaidmenį, ir tirpiklio fazės, įskaitant organinį tirpiklį, kuriame yra oksiindolo ir katalitinis kiekis pakeisto N-benzilcinchonino arba N-benzilchinidino formulės

25

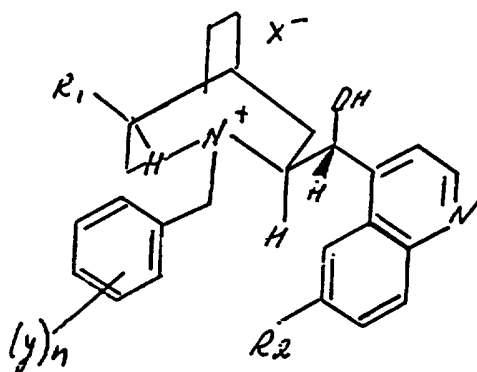


30

arba pakeisto N-benzilcinchonidino arba N-benzilchinino formulės

35

32



5

10 kuriose

$R_1$  - vinilas arba etilas;

$R_2$  - vandenilis arba metoksi-grupė;

15

X - chloras arba bromas;

Y - pasirinktinai vandenilis, chloras, bromas, fluoras, trifluormetilo arba nitrilo grupė;

20

n - 1, 2, 3, 4 arba 5;

b) susidarančio alkilinto oksiindolo nitrilines grupes, nebūtinai pakeičia į pirmines aminogrupes katalitinio hidrinimo būdu, dalyvaujant dujiniam vandeniliui ir susidarant pirminių aminų enantiomerų mišiniui;

25

c) pirminių aminų enantiomerų mišinys sąveikauja su chiraline rūgštimi, pasirinktinai iš dibenzoil-L-vyno, dibenzoil-D-vyno, ditoluil-L-vyno ir ditoluil-D-vyno rūgšties, kurios kiekis turi būti pakankamas vieno iš enantiomerų ir atitinkamos chiralinės rūgšties druskos nusodinimui, ir gautą druską atskiria;

30

d) gautą vyno rūgšties druską apdoroja baze, susidarant atitinkamai laisvai bazei.

35

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nurodyto halogeninto acetonitrilo kiekis sudaro nuo 1,1 iki 1,5 ekvivalento pradinio oksiindolo kiekio atžvilgiu.  
5
3. Būdas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kaip halogenintą acetonitrilą naudoja chlor-acetonitrilą.
- 10 4. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad stereoselektyvią sintezę atlieka nuo 5 iki 30°C temperatūroje.
- 15 5. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad stereoselektyvią sintezę atlieka inertinių dujų atmosferoje.
- 20 6. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad praktiškai visas oksiindolas sąveikauja su halogenintu acetonitrilu.
7. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad dvifazį reakcijos mišinį maišo.
- 25 8. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 1 punkte minimame oksiindole R yra metilas, o Y yra 3,4-dichlor- arba 4-trifluormetilo grupė.
- 30 9. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad neorganinę bazę parenka iš grupės, kurią sudaro kalio hidroksidas, natrio hidroksidas ir ličio hidroksidas.
- 35 10. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vandeninė fazė turi nuo 25 iki 50 sv. % neorganinės bazės.

11. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s  
tuo, kad tūrinis organinio tirpiklio fazės ir van-  
deninės fazės santykis dvifaziniame reakcijos mišinyje  
yra 5:1.
- 5 12. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s  
tuo, kad tūrio-svorio santykis tarp tirpiklio fazės ir  
raceminio oksiindolo yra intervale nuo 20:1 iki 80:1.
- 10 13. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s  
tuo, kad tūrio-svorio santykis tarp tirpiklio fazės ir  
raceminio oksiindolo yra intervale nuo 30:1 iki 45:1.
- 15 14. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s  
tuo, kad tirpiklio tūrio ir suminio pirminių aminų  
enantiomerų svorio santykis yra intervale nuo 8:1 iki  
12:1.
- 20 15. Būdas pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i s  
tuo, kad tirpiklio tūrio ir suminio pirminių aminų  
enantiomerų svorio santykis yra lygus 10:1.
- 25 16. Būdas pagal 15 punktą, b e s i s k i r i a n t i s  
tuo, kad tirpikliu naudoja acetonitrilą.
17. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s  
tuo, kad naudojamos chiralinės rūgštys kiekis sudaro  
0,5-1 ekvivalentą, skaičiuojant vienam pirminių aminų  
enantiomerų ekvivalentui.