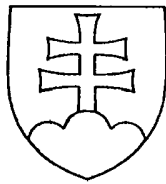


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

2810-92

(22) Dátum podania: 11.09.92

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 2697/91

(32) Dátum priority: 12.09.91

(33) Krajina priority: CH

(43) Dátum zverejnenia: ~~09.08.1995~~ 13. sept. 1995

(86) Číslo PCT:

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 211/86

(71) Prihlasovateľ: Lonza A.G., Gampel/Wallis, CH;

(72) Pôvodca vynálezu: Griffiths Gareth Dr., Visp, CH;
Previdoli Felix Dr., Brig-Glis, CH;

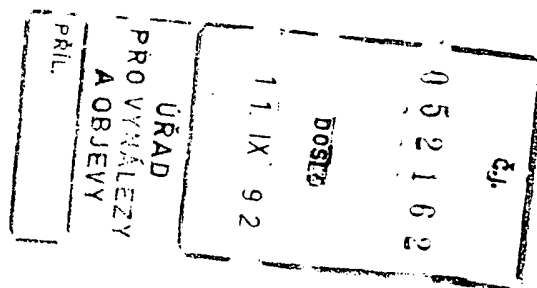
(54) Názov prihlášky vynálezu: Spôsob výroby laktámov

(57) Anotácia:

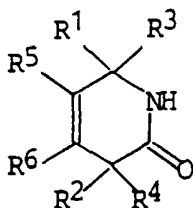
Laktámy všeobecného vzorca I, kde R^1 a R^2 znamenajú nezávisle od seba atóm vodíka, skupiny alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, alkyltio, aryltio alebo trialkylsilyloxy alebo spolu tvoria metándiylovú alebo etándiylovú skupinu, význam substituentov R^3 , R^4 , R^5 a R^6 je uvedený v opise, sa vyrábajú Diels-Alderovou reakciou 1,3-diénov so sulfonylkyanidom a nasledujúcou hydrolyzou. Sulfonylkyanidy sa tvoria "in situ" a z chlorkyanu a odpovedajúceho sulfinátu.

Způsob výroby laktamů

Oblast techniky



Předložený vynález se týká způsobu výroby β,γ -nenasycených δ -laktamů z 1,3-dienů a chlorkyanu. Laktamy vyrobené podle vynálezu lze charakterizovat obecným vzorcem I



(I)

ve kterém

R^1 a R^2 znamenají buď nezávisle na sobě atom vodíku, skupiny alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, alkylthio, arylthio nebo trialkylsilyloxy nebo spolu tvoří methandiylovou nebo ethandiylovou skupinu, tedy můstek $-(CH_2)_n-$, kde n je 1 až 2.

R^3 a R^4 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, skupiny alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, alkylthio, arylthio nebo trialkylsilyloxy a R^5 a R^6 znamenají buď nezávisle na sobě atom vodíku, skupiny alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, alkylthio, arylthio nebo trialkylsilyloxy nebo spolu s oběma uhlíkovými atomy laktamového kruhu spojenými dvojnou vazbou tvoří karbocyklický nebo heterocyklický pěti- až osmičlenný kruh.

Obzvláště výhodný produkt při způsobu výroby podle vynálezu je 2-azabicyklo[2.2.1]hept-5-en-3-on, který představuje případ, kdy v obecném vzorci I se $R^1, R^2 = -CH_2-$, $R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = H$.

Dosavadní stav techniky

2-azabicyklo[2.2.1]hept-5-en-3-on je bicyklický laktám, který slouží jako výchozí materiál pro syntézu analogů karbocyklických nukleosidů, podle autorů S. Daluge a R. Vince, J. Org. Chem. 43, str. 2311, 1978. Takové analogy nukleosidů jsou vzhledem ke svým antivirovým a chemoterapeutickým vlastnostem zajímavé jako možné protinádorové prostředky. Známá syntéza 2-azabicyklo[2.2.1]hept-5-en-3-onu spočívá na Diels - Alderově reakci cyklopentadienu s p-toluensulfonylkyanidem. Přitom vzniká

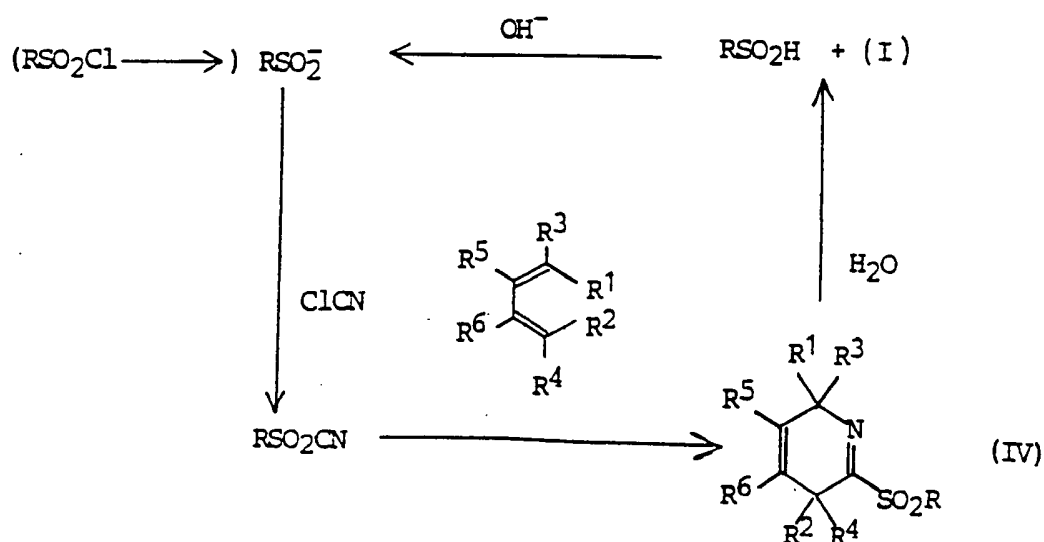
nejdříve tosyl-azanorbornadien, který se kyselou nebo alkalickou hydrolýzou přeměňuje na konečnou sloučeninu, podle autorů J.C.Jagt a A.M.van Larsen J.Org.Chem. 39, str. 564, 1974 a podle autorů S.Daluge a R.Vince viz výše. Nevýhodou tohoto postupu je sklon p-toluensulfonylkyanidu k explozi a nepříznivý poměr množství produktu k odpadu p-tolylsulfinyl-p-tolylsulfonu. Navíc se cyklopentadien používá ve velkém přebytku, který je nutné oddestilovat před hydrolýzou.

Podstata vynálezu

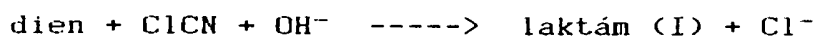
Úkolem předloženého vynálezu je poskytnout způsob výroby 2-azabicyklo[2.2.1]hept-5-en-3-onu a dalších pomocí Diels-Alde - rovy reakce 1,3-dienů se sulfonylkyanidy za vzniku β,γ -nenasyce - ných δ -laktámů. Tento způsob výroby má vycházet ze snadno dos - tupných výchozích látek a nemá při něm vznikat velké množství vedlejších, popřípadě odpadních produktů.

Úkol je řešen pomocí způsobu podle patentového nároku 1.

Překvapivě se zjistilo, že je nejen možné připravit sulfo - nylykyanid in situ z odpovídajícího sulfonylchloridu, báze, re - dukčního prostředku a chlorkyanu a cyklizovat pomocí 1,3-dienu, ale že je možná i následující regenerace sulfonylkyanidu. Alkan - sulfinát, popřípadě arensulfinát vzniklý při odštěpení alkylsul - fonylové, popřípadě arylsulfonylové skupiny po cykloadici se to - tiž regeneruje dalším chlorkyanem za stejných reakčních podmínek a vzniklý sulfonylkyanid se může znovu použít pro cykloadici. Tím je možné vystačit s katalytickým množstvím sulfonylchloridu, popřípadě sulfonylkyanidu a tím vytvářet odpovídající malé množ - ství odpadu. Reakční cyklus způsobu podle vynálezu je znázorněn následujícím schématem:



Spotřebuje se tedy jen dien, chlorkyan a hydroxylové ionty podle idealizované brutto rovnice:



Celkový reakční cyklus lze uskutečnit jako reakci v jedné nádobě včetně redukce sulfonylchloridu na sulfinát používaný pro tvorbu počátečních množství sulfonylkyanidu. Do rozsahu vynálezu patří samozřejmě také možnost zvolit si sulfinát nebo sulfonylkyanid jako takový jako výchozí sloučeninu a zahájit reakční cyklus na odpovídajícím místě.

Jako dieny se pro postup podle vynálezu zvláště hodí reaktivní dieny bohaté na elektrony, jako například 1,3-cyklopentadien, 1,3-cyklohexadien, isopren a 1,3-butadien nebo dieny se substituenty poskytujícími elektrony, jako například alkylskupiny, arylskupiny, alkoxykupiny, aryloxyskupiny, alkylthioskupiny, arylthioskupiny nebo trialkylsilyloxyskupiny.

Jestliže je dien za reakčních podmínek dostatečně stabilní, jako například 1,3-cyklopentadien, může se použít celkové množství dienu. V opačném případě se může dien přidávat podle postupu reakce.

Jako sulfonylové složky jsou vhodné halogenidy a pseudohalogenidy alkansulfonových nebo arensulfonových kyselin, obzvláště chloridy nebo kyanidy alkansulfonových nebo arensulfonových kyselin, nebo alkansulfinové nebo arensulfinové kyseliny, popřípadě jejich soli. Výhodně se používají komerčně dostupné látky, jako jsou methansulfonylchlorid (mesylchlorid), ethansulfonylchlorid, benzensulfonylchlorid, p-toluensulfonylchlorid (tosylchlorid) nebo p-brombensulfonylchlorid (brosylchlorid), popřípadě se místo chloridů používají kyanidy.

Výhodně se sulfonylová složka používá v množství méně než 0,5 mol, vztaženo na 1 mol dienu. Obzvláště výhodná jsou množství od 0,2 mol a méně.

Cykloadice se účelně provádí v neutrálním až mírně kyselém prostředí, výhodně při hodnotě pH od 2 do 7, zvláště výhodně při slabě kyselém prostředí při hodnotě pH od 4 do 6. Za těchto podmínek se uskuteční jak hydrolýza Diels-Alderova adduktu (IV) na laktám (I), tak také zpětná tvorba sulfonylkyanidu ze sulfinátu, takže je katalytický cyklus uzavřený.

Protože při reakci vzniká chlorovodík, musí se udržovat

konstantní hodnota pH přidáváním báze, jestliže se nepoužije pufrovaný systém. Jako báze jsou vhodné jak organické báze, jako například kvarterní hydroxidy amonné, tak také anorganické báze, jako například hydroxidy alkalických kovů nebo hydroxidy kovů alkalických zemin. Výhodně se jako báze použije hydroxid alkalického kovu, obzvláště výhodný je hydroxid sodný. Přidávání báze se výhodně provádí pomocí vhodného regulačního zařízení, které se skládá z pH-metru a jím řízeného dávkovacího zařízení.

Jako rozpouštědlo se účelně použije rozpouštědlo, které je vůči sloučeninám vystupujícím v reakčním cyklu buď inertní nebo s nimi nanejvýš pomalu reaguje. K nim patří například voda, acetonitril, tetrahydrofuran, dioxan, dichlormethan, toluen nebo směsi nebo dvoufázové systémy těchto rozpouštědel. Výhodně se cykloadice provádí ve vodné směsi rozpouštědel nebo v intenzívně míchaném dvoufázovém systému tvořeném vodou a jedním ve vodě nemísitelným organickým rozpouštědlem. Obzvláště výhodná rozpouštědla jsou tetrahydrofuran a systém voda/dichlormethan.

Cykloadice se výhodně provádí při teplotě od -5 do 25 °C, obzvláště výhodně při +5 až 20 °C.

Zpracování reakční směsi se může uskutečnit o sobě známým způsobem, například extrakcí s rozpouštědlem o nízké polaritě. Následující příklady ilustrují provedení způsobu podle vynálezu.

Příklady provedení

Příklad 1

2-Azabicyklo[2.2.1]hept-5-en-3-on

K roztoku 21,4 g (0,17 mol) sulfitu sodného a 28,6 g (0,34 mol) hydrouhličitanu sodného v 330 ml vody se během 30 min přikape 19,5 g (0,17 mol) methansulfonylchloridu při 18 až 20 °C. Směs se nechá přes noc stát a potom se ochladí na 15 °C. K takto připravenému roztoku methansulfinátu sodnému se přidá 88,1 g (1,33 mol) čerstvě destilovaného cyklopentadienu a 83 ml dichlormethanu a při 15 °C se v průběhu 5 hod. za míchání přivede 116,9 g (1,90 mol) chlorkyanu. Pomocí regulačního zařízení, složeného z pH-metru a dávkovacího zařízení řízeného impulzy, se během přivádění a potom pro dalších 1,75 hod. udržuje pH kons-

tantně u hodnoty 5 přidáním celkově asi 224 g 30 %ního hydroxidu sodného. Potom se upraví pH na hodnotu 8 přidáním 10,4 g 30 %ního hydroxidu sodného a reakční směs se čtyřikrát extrahuje pokaždé s 290 ml dichlormethanu. Spojené organické fáze se suší nad síranem hořečnatým, filtrují a vakuově zahustí. Zbytek se suší ve vysokém vakuu.

Výtěžek: 103,0 g oranžového surového produktu,
obsah (HPLC) 95,5 %.

Příklad 2

2-Azabicyklo[2.2.1]hept-5-en-3-on

Ve 300 ml vody se rozpustí 45,9 g (0,25 mol) natrium-4-toluensulfínátu (hydrátu) a ochladí se na 0 °C. K tomuto roztoku se přidá 82,6 g (1,25 mol) čerstvě destilovaného cyklopentadienu, 100 ml tetrahydrofuranu a 15,0 g (0,25 mol) kyseliny octové a směs se ochladí na -3 až +1 °C. Při této teplotě se přivede 78,0 g (1,27 mol) chlorkyanu během 80 min. a potom se směs míchá při 10 °C. Podobně jako v příkladu 1 se udržuje pH po dobu 6 hod. u hodnoty 4 přidáním celkově přibližně 120 g 30 %ního hydroxidu sodného. Potom se zvýší pH na hodnotu 8 přidáním dalších 69 g 30 %ního hydroxidu sodného. Směs se smísí s 300 ml dichlormethanu a 100 ml vody, fáze se oddělí a vodná fáze se dvakrát extrahuje pokaždé se 150 ml dichlormethanu. Spojené organické fáze se suší nad síranem hořečnatým a filtrují. Rozpouštědlo se ve vakuu oddestiluje a zbytek se suší ve vysokém vakuu.

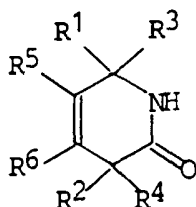
Výtěžek: 80,3 g žlutohnědého surového produktu,
obsah (HPLC) 78,7 %.

Průmyslová využitelnost

2-azabicyklo[2.2.1]hept-5-en-3-on je bicyklický laktám, který slouží jako výchozí materiál pro syntézu analogů karbocyklických nukleosidů. Takové analogy nukleosidů jsou vzhledem ke svým antivirovým a chemoterapeutickým vlastnostem zajímavé jako možné protinádorové prostředky.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob výroby laktámů obecného vzorce I



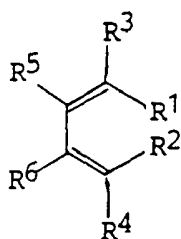
(I)

ve kterém

R¹ a R² znamenají buď nezávisle na sobě atom vodíku, skupiny alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, alkylthio, arylthio nebo trialkylsilyloxy nebo spolu tvoří methandiylovou nebo ethandiylovou skupinu,

R³ a R⁴ znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, skupiny alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, alkylthio, arylthio nebo trialkylsilyloxy

a R⁵ a R⁶ znamenají buď nezávisle na sobě atom vodíku, skupiny alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, alkylthio, arylthio nebo trialkylsilyloxy nebo spolu s oběma atomy uhlíku laktámového kruhu spojenými dvojnou vazbou tvoří karbocyklický nebo heterocyklický pětičlenný až osmičlenný kruh, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e s e 1,3-dien obecného vzorce (II)



(II)

ve kterém R¹ až R⁶ mají shora uvedený význam, podrobí cykloadici s chlorkyanem v přítomnosti vody a kyseliny sulfinové obecného vzorce III



(III)

ve kterém R je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo případně substituovaná fenylová skupina, a/nebo její soli, s následující hydrolýzou.

2. Způsob podle nároku 1. v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e R^3 a R^4 jsou atom vodíku.
3. Způsob podle nároku 1 nebo 2. v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e R^5 a R^6 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku.
4. Způsob podle jednoho z nároků 1 až 3. v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e R^1 a R^2 spolu tvoří methandiylovou skupinu.
5. Způsob podle jednoho z nároků 1 až 4. v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e se R zvolí ze skupiny tvořené methylem, ethylem, fenylem, p-tolylem a p-bromfenylem.
6. Způsob podle jednoho z nároků 1 až 5. v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e se kyselina sulfinová a/nebo sulfinát použije v množství menším než 0,5 mol, vztaženo na 1 mol 1,3-dienu.
7. Způsob podle jednoho z nároků 1 až 6. v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e se cykloadice a hydrolýza provádějí při hodnotě pH od 4 do 6.
8. Způsob podle jednoho z nároků 1 až 7. v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e se pH během cykloadice a hydrolýzy udržuje na konstantní hodnotě přidáváním hydroxidu alkalického kovu.
9. Způsob podle jednoho z nároků 1 až 8. v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e se cykloadice a hydrolýza provádějí v rozpouštědle vybraném ze skupiny tvořené vodou, acetonitrilem, tetrahydrofuranem, dioxanem, dichlormethanem, toluenem a směsmi těchto rozpouštědel.
10. Způsob podle jednoho z nároků 1 až 9. v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e se cykloadice a hydrolýza provádějí při teplotě od -5 do $+25$ °C.