

Invenția se referă la domeniul chimiei, în particular la un procedeu de obținere a R(+)-1,2,3,6-tetrahidro-4-fenil-1-[(3-fenil-3-ciclohexen-1-il)metil]piridinei și a compușilor intermediari aplicați în neurologie și psihiatrie.

Este cunoscut procedeu, remediul, care posedă o acțiune asupra sistemului nervos central și sărurile farmaceutic acceptabile ale acestuia. În particular, se descrie R(+)-1,2,3,6-tetrahidro-4-fenil-1-[(3-fenil-3-ciclohexen-1-il)metil]piridina în calitate de agent antipsihotic valoros, aplicat în tratamentul psihozelor și stărilor determinate de hiperprolactinemie [1].

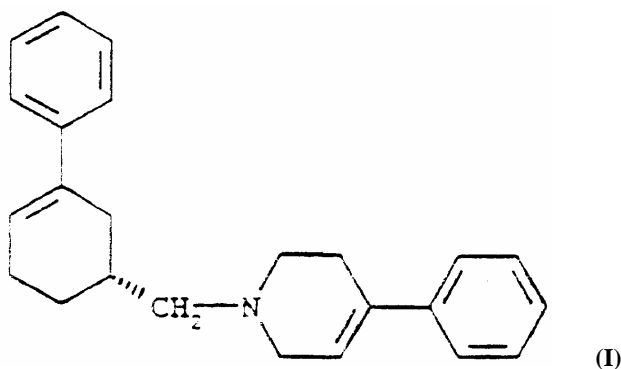
Dezavantajul acestui procedeu constă în randamentul scăzut și durata de timp considerabilă.

Au fost descrise și alte procedee de preparare a R(+)-1,2,3,6-tetrahidro-4-fenil-1-[(3-fenil-3-ciclohexen-1-il)metil]piridinei și compușilor înrudiți. Astfel, Johnson S.J. et al., 206 th National Meeting American Chemical Society, Chicago, Illinois, August 1993, MEDI-171 au descris câteva sinteze ale acestui compus. Într-un procedeu, Johnson et al. utilizează ciclizarea intramoleculară Witting, în care materialul inițial este cunoscut ca iritant și lacrimogen și procedeu necesită rezoluția en-acidului racemic intermediar cu pierderi în substanță ce depășesc 50%. În plus, Johnson et al. și Wistrow D. et al., Tetrahedron Letters 35:61 (1994) dezvăluie un procedeu de deoxigenare a cetonei, utilizând trietilsililhidru și perclorat de litiu în eter dietilic, care nu se supun sintezei la scară largă. Wright, J., et al., 206 th National Meeting American Chemical Society, Chicago, Illinois, August 1993, MEDI, descriu o modalitate de preparare a compusului dezirabil, ce necesită rezoluția produsului intermediar, care rezultă cu pierderi de produs intermediar dezirabil ce depășesc 50%. Downing, D.M., et al., 208 th National Meeting American Chemical Society, Washington, D.C., August 1994, MEDI-178 și Downing, D.M., et al., 296 th National Meeting American Chemical Society, Chicago, Illinois, August 1993, MEDI-173, descriu diverse modalități de obținere a compusului dezirabil, care includ multiple cromatografii și rezoluții ce rezultă cu mai puțin de 50% din etapa, care se rezolvă. În final, Wise, L.D., et al., 208 th National Meeting American Chemical Society, Washington, D.C., August 1994, MEDI-266 dezvăluie o modalitate de obținere a compusului dezirabil, care nu examinează rezoluția pentru obținerea R(+)-1,2,3,6-tetrahidro-4-fenil-1-[(3-fenil-3-ciclohexen-1-il)metil]piridinei.

Aceste procedee sintetice au stabilit limitele utilității biologice a activității structurii. Totuși, ele nu pot fi aplicate în producerea industrială la scară largă, deoarece necesită utilizarea multiplelor cromatografii, a reagenților riscanți, în cadrul lor se atestă o rezoluție ineficientă și ele au un randament general inferior.

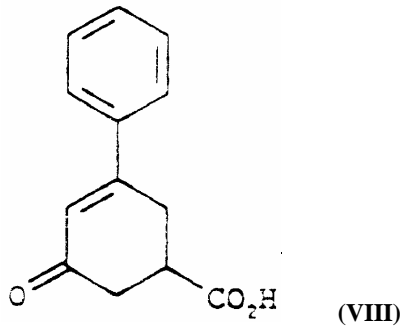
Esența invenției constă în aceea că se descrie un procedeu de obținere a R(+)-1,2,3,6-tetrahidro-4-fenil-1-[(3-fenil-3-ciclohexen-1-il)metil]piridinei, prin sinteză nouă, în care acidul 5-oxo-3-fenil-3-ciclohexen-carboxilic se transformă, în cinci etape, în produsul necesar, de asemenea procedeele de obținere a acidului 5-oxo-3-fenil-3-ciclohexen-carboxilic, utilizând cinconidină pentru obținerea acidului (S)-5-oxo-3-fenil-3-ciclohexen-carboxilic sau a-chemotripsinei pentru hidroliza selectivă a n-butil 5-oxo-3-fenil-3-ciclohexen-carboxilatului cu obținerea acidului (S)-5-oxo-3-fenil-3-ciclohexen-carboxilic, precum și a altor compuși intermediari valoroși, utilizați în aceste procedee.

În continuare, s-a descoperit surprinzător, că agentul dopaminergic deosebit de valoros R(+)-1,2,3,6-tetrahidro-4-fenil-1-[(3-fenil-3-ciclohexen-1-il)metil]piridin-maleat se poate prepara din compuși intermediari noi în câteva etape, evitând cromatografia și pierderi ce depășesc 50% de material prin rezoluția amestecului RS de 1,2,3,6-tetrahidro-4-fenil-1-[(3-fenil-3-ciclohexen-1-il)metil]piridină, obținând randamente mai înalte, comparativ cu metodele examinate. În plus, procedeu conform prezentei invenții preconizează utilizarea unor materiale inițiale ieftine și se poate aplica pentru sinteză la scară industrială. Așadar, un prim aspect al prezentei invenții include procedeu de obținere a compusului cu formula I

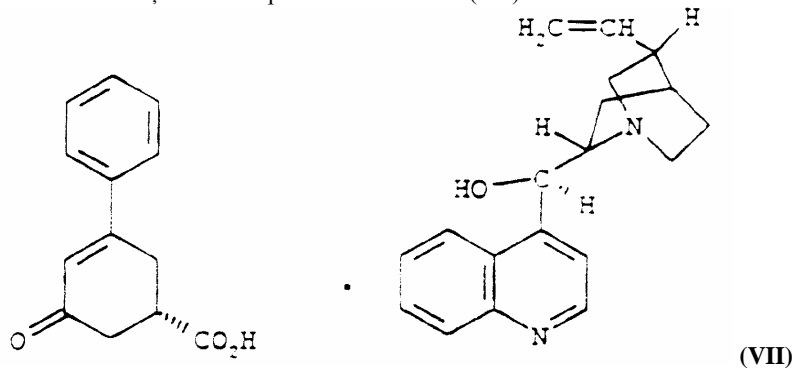


și a sărurilor farmaceutic acceptabile ale lui care include:

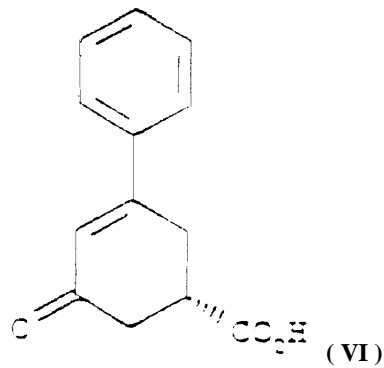
Etapa (a) de tratare a compusului racemic cu formula (VIII)



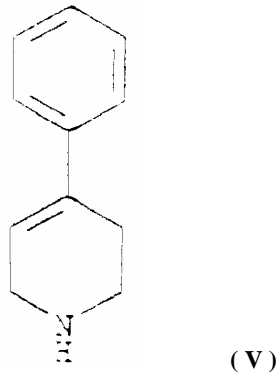
cu cinconidină într-un solvent cu obținerea compusului cu formula (VII)



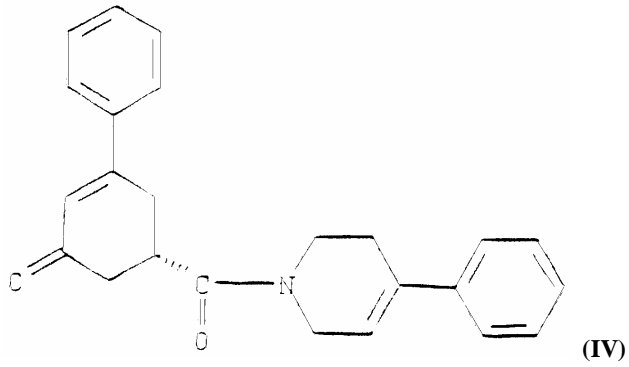
Etapa (b) de tratare a compusului cu formula (VII) cu o bază într-un solvent cu obținerea, după acidulare, a compusului cu formula (VI)



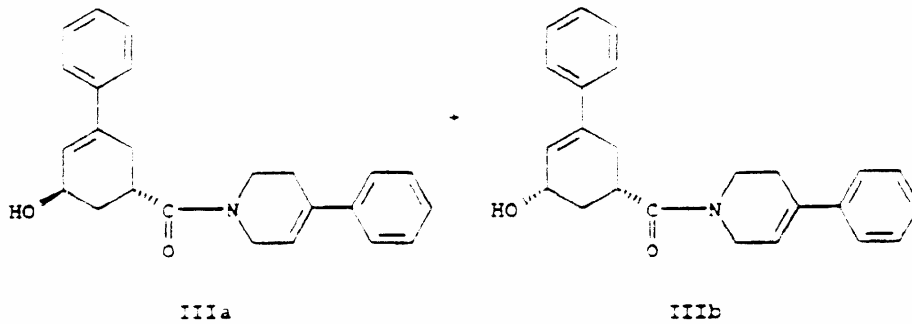
Etapa (c) de tratare a compusului cu formula (VI) cu compusul cu formula (V)



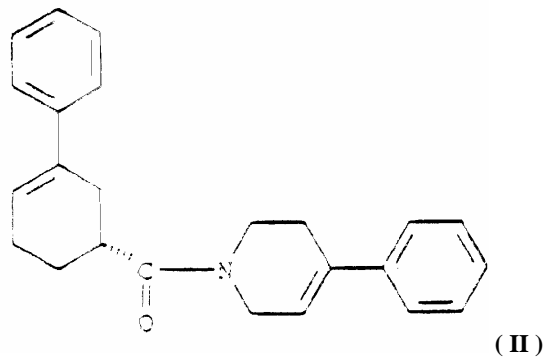
în prezența unui agent de cuplare și a unui solvent cu obținerea compusului cu formula (IV)



Etapa (d) de tratare a compusului cu formula (IV) cu un reducător într-un solvent cu obținerea amestecului de compuși cu formula (IIIa) și formula (IIIb)



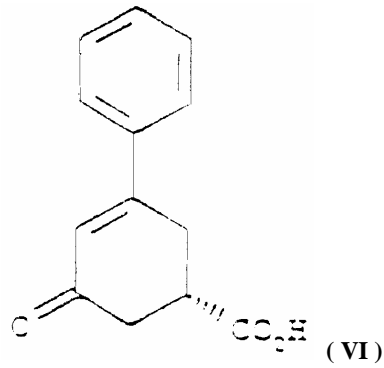
Etapa (e) de tratare a amestecului de compuși cu formula (IIIa) și (IIIb) cu un amestec de clorură de zinc și cianoborohidru de sodiu într-un solvent, apoi cu o soluție de acid carboxilic într-un solvent cu obținerea compusului cu formula (II)



Etapa (f) de tratare a compusului cu formula (II) cu o hidru de metal în calitate de reducător într-un solvent cu obținerea compusului cu formula (I).

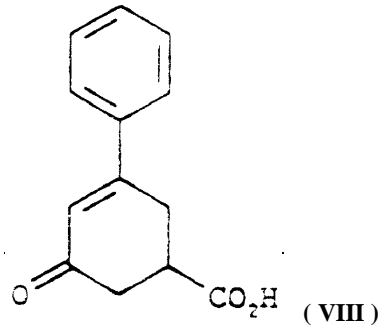
Etapa (g) și, opțional, transformarea compusului obținut cu formula (I) într-o sare cu acid de adiție farmaceutic acceptabilă corespunzătoare prin modalități adecvate și, opțional, transformarea sării cu acid de adiție farmaceutic acceptabile corespunzătoare în compusul cu formula (I) prin modalități uzuale.

Aspectul secund al prezentei invenții reprezintă un procedeu de obținere a compusului cu formula VI

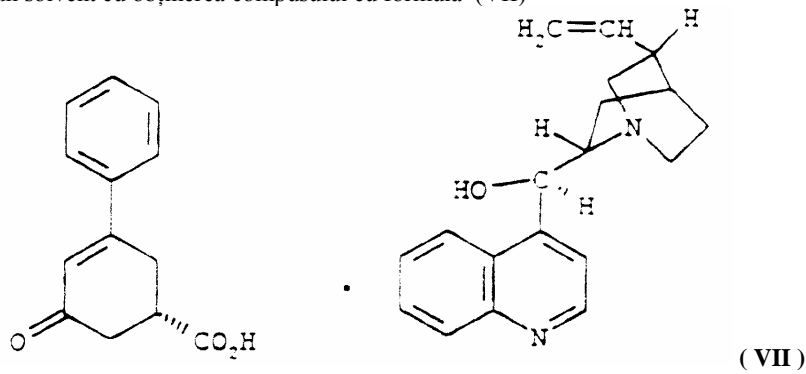


care include:

Etapa (a) de tratare a compusului racemic cu formula (VIII)

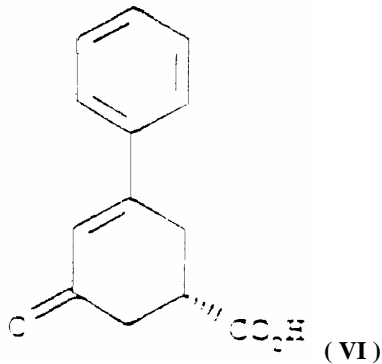


cu cinconidină într-un solvent cu obținerea compusului cu formula (VII)

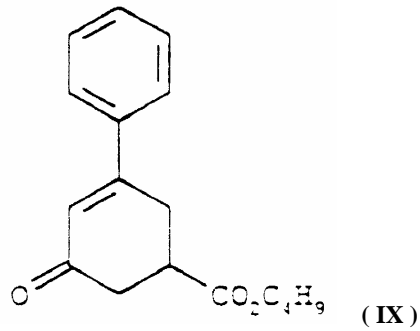


Etapa (b) de tratare a compusului cu formula (VII) cu o bază într-un solvent cu obținerea, după acidulare, a compusului cu formula (VI).

Un al treilea aspect al prezentei invenții include un procedeu de obținere a compusului cu formula VI

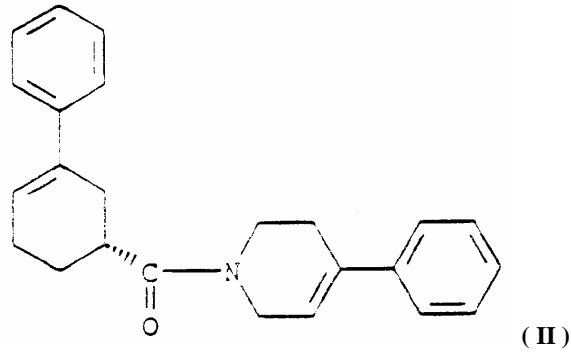


ce cuprinde tratarea compusului racemic cu formula IX



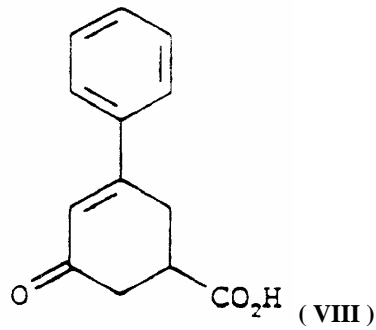
într-un solvent la pH circa 5 cu α - chemotripsină cu obținerea, după separare, a unui ester care nu a participat în reacție și după acidularea compusului cu formula (VI).

Al patrulea aspect al prezentei invenții reprezintă un procedeu de obținere a compusului cu formula II

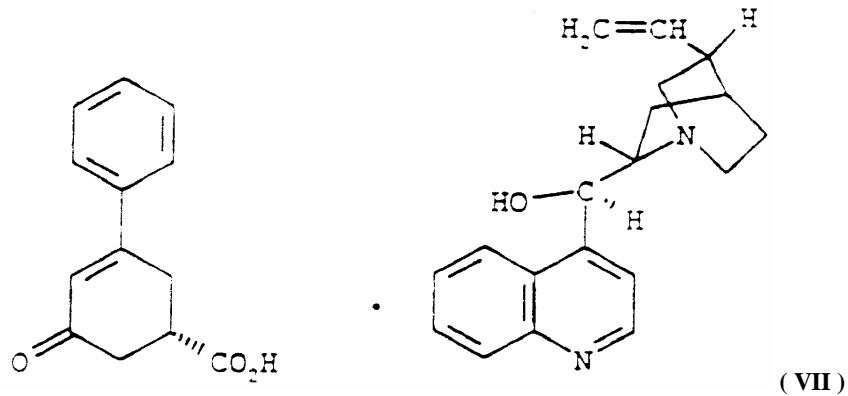


ce include:

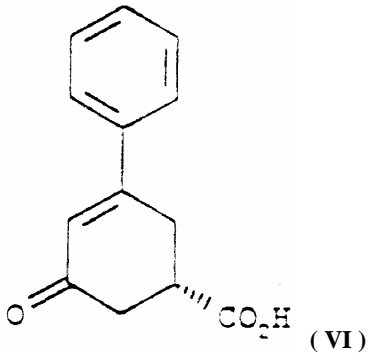
Etapa (a) de tratare a compusului racemic cu formula (VIII)



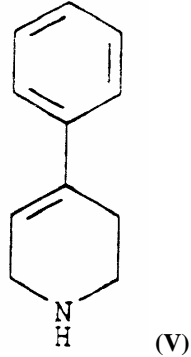
cu cinconidină într-un solvent cu obținerea compusului cu formula (VII)



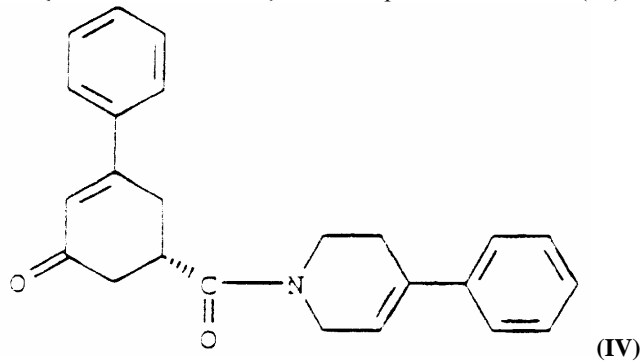
Etapa (b) de tratare a compusului cu formula (VII) cu o bază într-un solvent cu obținerea, după acidulare, a compusului cu formula (VI)



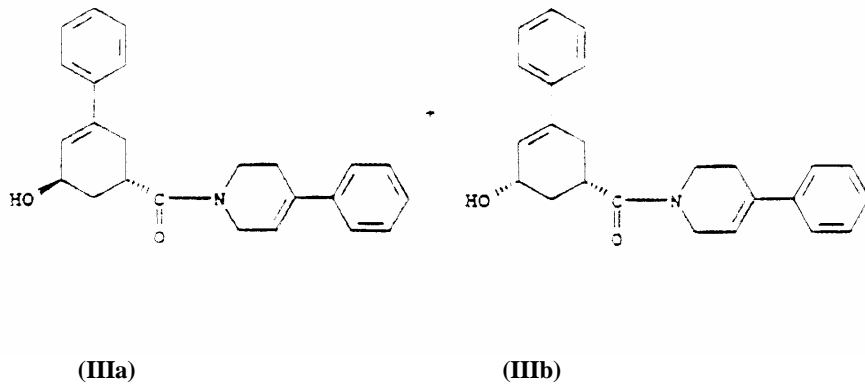
Etapa (c) de tratare a compusului cu formula (VI) cu compusul cu formula (V)



în prezența unui agent de cuplare și a unui solvent cu obținerea compusului cu formula (IV)

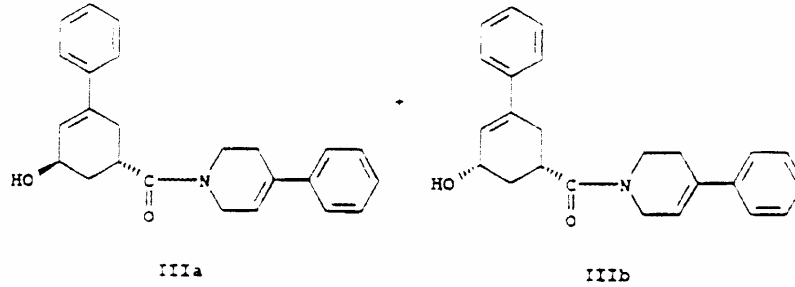


Etapa (d) de tratare a compusului cu formula (IV) cu un agent de reducere într-un solvent cu obținerea unui amestec de compuși cu formula (IIIa) și formula (IIIb)



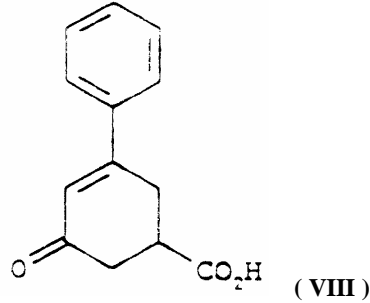
Etapa (e) de tratare a amestecului de compuși cu formula (IIIa) și formula (IIIb) cu un amestec de clorură de zinc și cianborhidură de sodiu într-un solvent, apoi cu soluție de acid carboxilic într-un solvent cu obținerea compusului cu formula (II).

Aspectul al cincilea al prezentei invenții include un procedeu de obținere a compușilor cu formula IIIa și formula IIIb

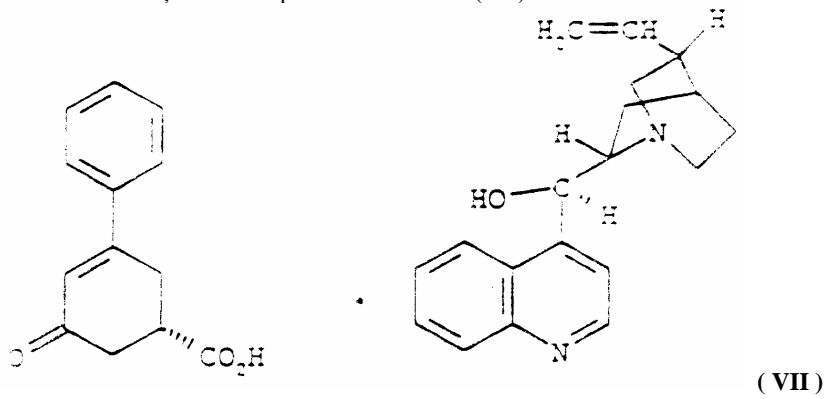


care include:

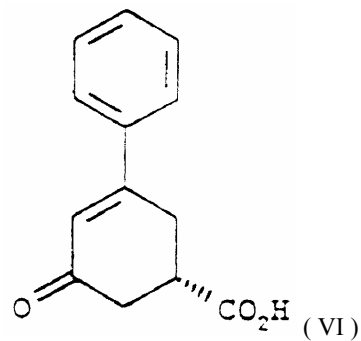
Etapa (a) de tratare a compusului racemic cu formula (VIII)



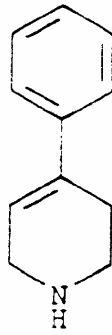
cu cinconidină într-un solvent cu obținerea compusului cu formula (VII)



Etapa (b) de tratare a compusului cu formula (VII) cu o bază într-un solvent cu obținerea, după acidulare, a compusului cu formula (VI)

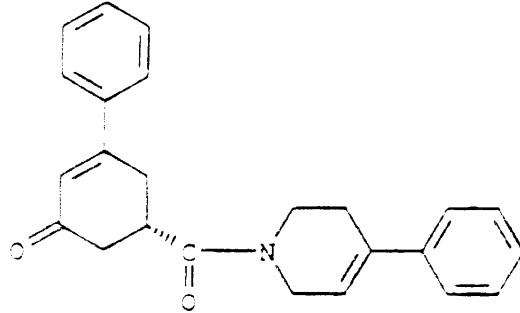


Etapa (c) de tratare a compusului cu formula (VI) cu compusul cu formula (V)



(V)

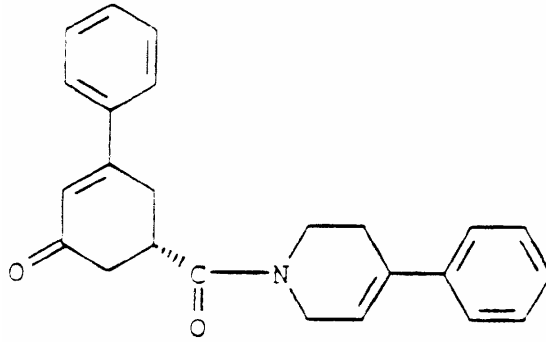
în prezența unui agent de cuplare și a unui solvent cu obținerea compusului cu formula (IV)



(IV)

Etapa (d) de tratare a compusului cu formula (IV) cu un reducător într-un solvent cu obținerea amestecului de compuși cu formula (IIIa) și formula (IIIb).

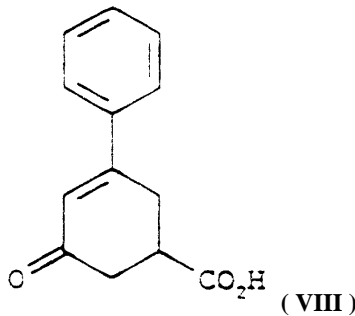
Al șaselea aspect al prezentei invenții reprezintă un procedeu de obținere a compusului cu formula IV



(IV)

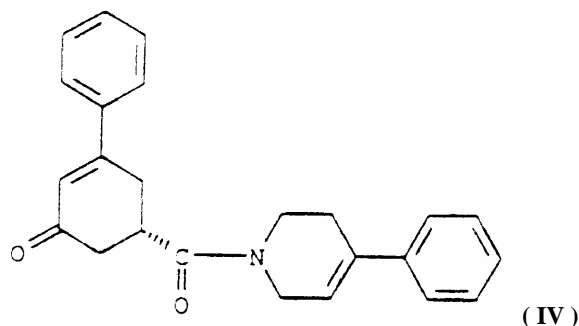
care include:

Etapa (a) de tratare a compusului racemic cu formula (VIII)



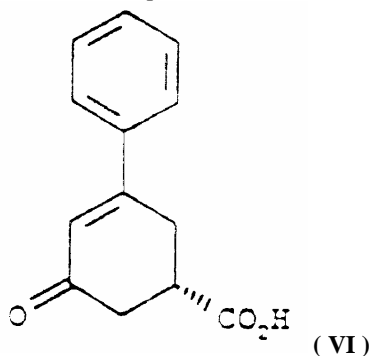
(VIII)

cu cinconidină într-un solvent cu obținerea compusului cu formula (VII)



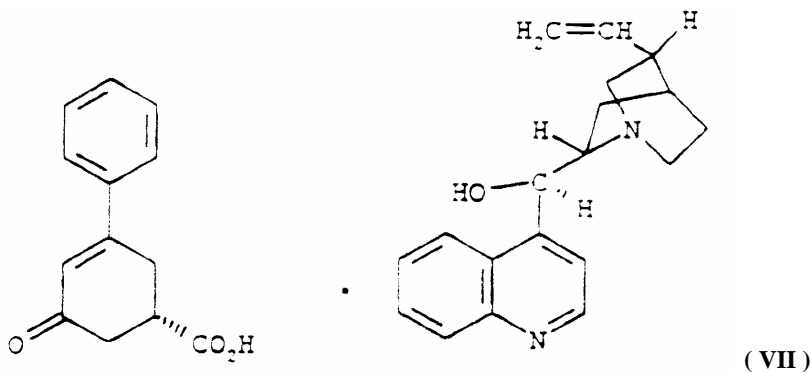
care este util pentru prepararea compusului cu formula IIIa sau formula IIIb care, la rândul său, este util pentru prepararea compusului cu formula II care, la rândul său, este util pentru prepararea compusului cu formula I cu efect antipsihotic.

Al noulea aspect al prezentei invenții îl constituie un compus intermediar nou cu formula VI

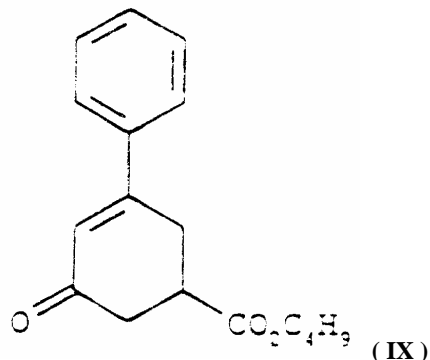


care este util la prepararea compusului IV care, la rândul său, este util la prepararea compusului cu formula IIIa sau formula IIIb care, la rândul său, este util la prepararea compusului cu formula III care, la rândul său, este util la prepararea compusului cu formula I cu efect antipsihotic.

Aspectul al zecelea al prezentei invenții îl prezintă compusul intermediar nou cu formula VII



Al unsprezecelea aspect al prezentei invenții îl constituie compusul intermediar nou cu formula IX



care este util pentru prepararea compusului cu formula VI care, la rândul său, este util pentru prepararea compusului cu formula IX care, la rândul său, este util pentru prepararea compusului cu formula IIIa sau formula IIIb care, la rândul

său, este util pentru prepararea compusului cu formula II care, la rândul său, este util pentru prepararea compusului cu formula I cu efect antipsihotic.

Descrierea detaliată a invenției

În prezenta invenție, prin termenul “alchil” se subînțelege o grupă de hidrocarbură liniară sau ramificată cu 1...6 atomi de carbon, de exemplu, metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, izobutil, terț-butil, n-pentil, terț-amil, n-hexil și altele asemenea.

“Metalul alcalin” reprezintă un metal din grupa IA a tabelului periodic și include, de exemplu, litiu, sodiu, potasiu și altele asemenea.

“Acidul mineral” reprezintă un acid puternic care include, de exemplu, acid clorhidric, acid bromhidric, acid sulfuric și alții asemenea.

“Acidul carboxilic” reprezintă un acid organic care include, de exemplu, acid acetic, acid propanoic, acid butiric, acid pivalic și alții asemenea.

“Cationul de borohidruță” reprezintă un agent de reducere care include borohidruță de litiu, borohidruță de sodiu, borohidruță de potasiu și altele asemenea.

“Reducătorul hidrării de metal” reprezintă un reducător care reduce amidele acidului carboxilic, ce includ hidruța de litiu - aluminiu, hidruța de sodiu bis (2-metoxietoxi)-aluminiu și altele asemenea.

“Distilatorul” definește un sistem de reacție cu un condensator care permite distilarea solventului.

“Reactorul” reprezintă un sistem de reacție cu un condensator, care întoarce solventul imediat în sistemul de reacție.

Compusul cu formula I este capabil să formeze în continuare săruri acide de adiție farmaceutic acceptabile. Toate aceste forme constituie scopul prezentei invenții.

Sărurile acide de adiție farmaceutic acceptabile ale compusului cu formula I includ sărurile derivate de la acizii neorganici inofensivi, cum ar fi clorhidric, azotic, fosforic, sulfuric, bromhidric, iodhidric, fosforos și alții asemenea, de asemenea sărurile derivate de la acizii organici inofensivi, cum ar fi acizii mono- și dicarboxilicifatici, acizii alcanici fenil-substituiți, acizii hidroxi alcanici, acizii alcandici, acizii aromatici, acizii sulfonici alifatici și aromatici etc.

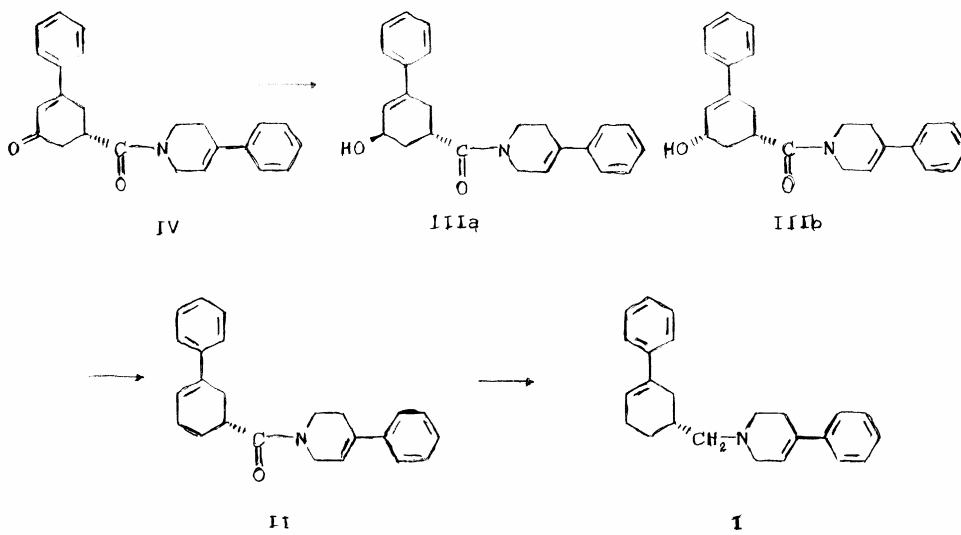
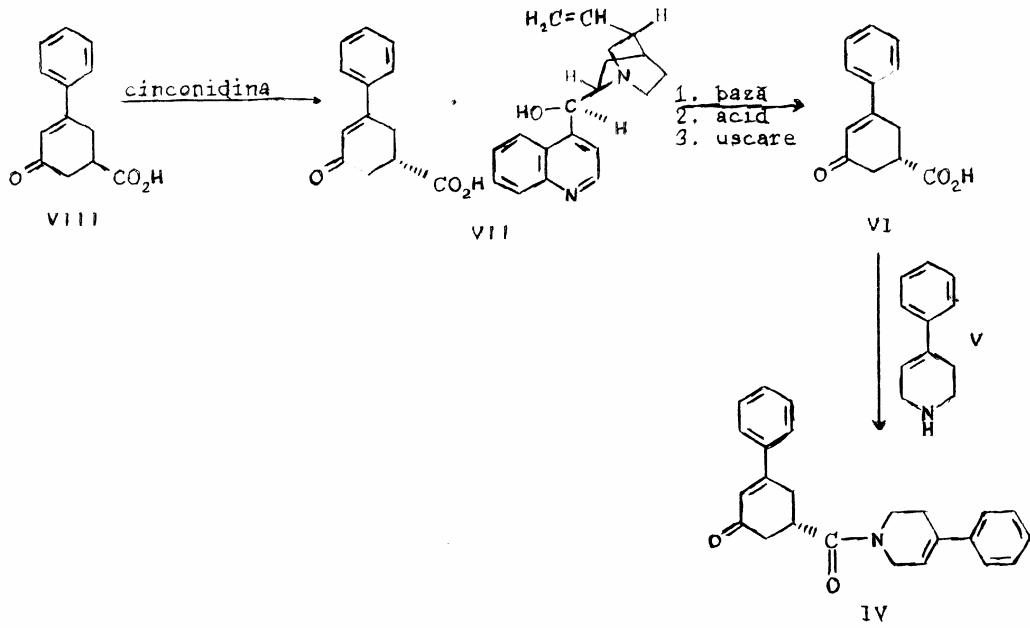
Astfel de săruri includ: sulfat, piosulfat, bisulfat, sulfat, bisulfat, nitrat, fosfat, monohidrogenfosfat, dihidrogenfosfat, metafosfat, pirofosfat, clorură, bromură, iodură, acetat, propionat, caprilat, izobutirat, oxalat, malonat, succinat, suberat, sebacat, fumarat, maleat, mandelat, benzoat, clorbenzoat, metilbenzoat, dinitrobenzoat, metilbenzoat, ftalat, benzensulfonat, toluensulfonat, fenilacetat, citrat, lactat, tartrat, metansulfonat și altele asemenea. De asemenea se mai consideră sărurile aminoacizilor, cum ar fi arginat și altele asemenea și gluconat, galacturonat (vezi, de exemplu, Berge S.M. et al., “Pharmaceutical Lasts”, Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1977)).

Sărurile acide de adiție ale compușilor bazici menționați se prepară prin contactul formei de bază liberă cu o cantitate suficientă de acid dezirabil, utilizându-se pentru aceasta modalități uzuale. Forma de bază liberă poate fi regenerată prin contactul formei de sare cu o bază și izolarea bazei libere printr-o modalitate uzuală. Formele de baze libere diferă de formele de săruri corespunzătoare după unele proprietăți fizice, cum ar fi solubilitatea în solvenți polari, de altfel sărurile sunt echivalente cu bazele libere corespunzătoare ale acestora, incluse în scopul prezentei invenții.

Astfel, compusul cu formula I, descris anterior în brevetul SUA nr. 5 314 896 este util ca agent dopaminergic și poate fi determinat prin metodologie cunoscută specialiștilor în domeniu. Compusul cu formula I posedă o activitate reprezentativă ca agent antipsihotic.

Procedeu conform prezentei invenții în primul ei aspect este nou, ameliorat, economic și reprezintă un procedeu comercial fezabil de preparare a agentului antipsihotic cu formula I. Procedeu conform prezentei invenții este schițat în schema I.

Schema 1



Compusul cu formula VIII se prepară din acid benzoilacrilic utilizând modificările metodologiei, descrise de S. Julia și Y. Bonnet, Bull. Soc. Chim., 1354-1364 (1957).

Astfel, compusul cu formula I se dizolvă într-un solvent, de exemplu, în alcool cu 1...4 atomi de carbon, de exemplu, metanol, etanol, izopropanol, n-butanol și alții asemenea, de la circa 25°C până la temperatura de reflux a solventului, și soluția formată se tratează cu o suspensie sau soluție de cinconidină în același solvent, obținându-se sarea de cinconidină cu formula VII. Opțional, sarea se recrystalizează, la o puritate enantiomerică înaltă, într-un alcool cu 1...4 atomi de carbon, de exemplu, metanol, etanol, izopropanol, n-butanol și alții asemenea. Compusul cu formula VII se dizolvă într-un solvent, de exemplu, un alcool cu 1...4 atomi de carbon, cum ar fi de exemplu, metanol, etanol, izopropanol, n-butanol și alții asemenea la temperatura de la circa 25°C până la temperatura de reflux a solventului. Suspensia sau soluția se tratează cu o soluție apoasă de hidroxid de un metal alcalin, cum ar fi de exemplu, hidroxid de sodiu, hidroxid de potasiu și alții asemenea cu formarea sării de metal alcalin a compusului cu formula VI. Alcoolul se elimină prin destilare sub vid și parțial se înlocuiește cu apă, cinconidina cristalină se colectează prin filtrare. Filtratul apos cu conținut de sare de metal alcalin a compusului cu formula VI se tratează cu un exces de soluție de acid mineral, se răcește și se filtrează, obținându-se compusul cu formula I. Enantiomerul R poate fi colectat și racemizat în exemplul A, utilizând o metodologie standard. Compusul cu formula VI se usucă sub vid de la circa 55°C la circa 80°C timp de 24...48 ore, conținutul de apă fiind sub 0,2%.

Compusul cu formula VI se tratează cu un agent de cuplare, de exemplu, un agent acid de activare sau agenții, cum ar fi carbonil diimidazol sau 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă, hidrat de 1-hidroxibenzotriazol și trietilamină și alții asemenea. Acidul activat se tratează cu compusul cu formula V, 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridină sau hidroclorură de 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridină sau hidroclorură de 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridină și trietilamină într-un solvent inert, de exemplu, acetonitril, tetrahidrofuran și alții asemenea. Forma amidă se formează la o temperatură de la 0°C până la temperatura de reflux a solventului timp de circa 3...24 ore. Reacția de stingere prin adăugarea unei soluții apoase de bicarbonat, carbonat sau hidroxid al unui alcalin, de exemplu, bicarbonat de sodiu, carbonat de sodiu, hidroxid de sodiu, și alții asemenea. Compusul cu formula IV se extrage într-un solvent inert insolubil în apă, de exemplu, toluen, eter dietilic, eter terț-butil-metilic și alții asemenea. Soluția se spală cu acid mineral diluat eliminându-se orice material bazic ce nu a participat în reacție. Soluția se concentrează și solventul se substituie cu un alcool cu 1...4 atomi de carbon, de exemplu, metanol, etanol, izopropanol, n-butanol și alții asemenea. Soluția se răcește de la circa -5°C la 25°C și compusul cu formula IV se izolează prin filtrare. Compusul cu formula IV poate fi uscat sub vid și depozitat, dacă este necesar, sau utilizat imediat în următoarea reacție.

Compusul cu formula IV se dizolvă într-un solvent, de exemplu, un alcool cu 1...4 atomi de carbon, de exemplu, metanol, etanol, izopropanol, n-butanol și alții asemenea sau în amestecurile apoase și un reducător, de exemplu, cationul de borohidruură, cum ar fi de exemplu, borohidruura de sodiu și alții asemenea, se adaugă sub formă de substanță solidă sau soluție. Amestecul se agită timp de 3...24 ore la o temperatură de 15...35°C. Se adăunează soluția apoasă de clorură de amoniu și amestecul se răcește la 0...5°C. Amestecul de compuși cu formula IIIa și formula IIIb se izolează prin filtrare și se usucă sub vid la o temperatură de 25...55°C, conținutul de apă este mai mic de 0,2%.

Compușii cu formula IIIa și formula IIIb se fuzionează cu clorură de zinc anhidră, cianoborohidruură de sodiu și un solvent inert, de exemplu, hexan sau heptan și alții asemenea. Soluția de un acid carboxilic, de exemplu, de acid acetic, acid propanoic, acid butiric, acid pivalic și alții asemenea într-un solvent inert, de exemplu, hexan, heptan, tetrahidrofuran și alții asemenea se adăunează în reacție la o temperatură de 25...35°C. Amestecul se agită timp de 6...24 ore și se adaugă soluția apoasă de clorură de amoniu. Compusul cu formula II se filtrează printr-un filtru și substanța solidă se spală cu apă. Solidul se dizolvă într-un solvent, de exemplu, tetrahidrofuran, eter terț-butil metilic sau în alcool încălzit cu un conținut de 1...4 atomi de carbon, de exemplu, metanol, etanol, izopropanol, n-butanol și alții asemenea lor și acesta se elimină prin filtrare. Solventul se elimină prin destilare și dacă acesta nu este un alcool,

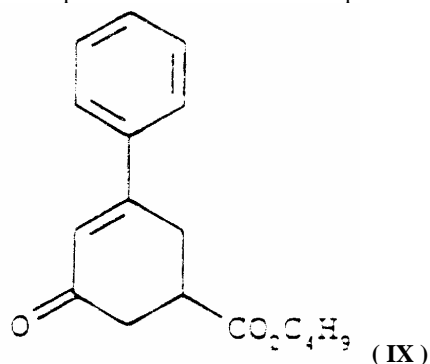
solventul se trece printr-un alcool cu un conținut de 1...4 atomi de carbon, de exemplu, metanol, etanol, izopropanol, n-butanol și alții asemenea. Soluția se răcește până la circa 0...5°C și compusul cu formula II se izolează prin filtrare. Compusul cu formula II se usucă sub vid până când conținutul solventului atinge valori sub 0,1%.

Compusul cu formula II se suspendează sau se dizolvă într-un solvent inert, de exemplu, tetrahidrofuran, eter dietilic, eter terț-butil metilic și alții asemenea și se tratează cu un agent de reducere a hidrurii de metal, de exemplu, hidrură de litiu, aluminiu și alții asemenea lor într-un solvent inert, de exemplu, tetrahidrofuran și alții asemenea la o temperatură de 25...55°C timp de 3...4 ore. Soluția se răcește până la 20...25°C.

Se adaugă o cantitate măsurată de apă în tetrahidrofuran, apoi o cantitate măsurată de sulfat de sodiu saturat în apă. Suspensia ce rezultă se încălzește de la 50...60°C și sărurile neorganice se elimină prin filtrare. Solventul inert se distilează sub vid și se transferă într-un alcool cu 1...4 atomi de carbon, de exemplu, metanol, etanol, izopropanol, n-butanol și alții asemenea. Poate fi de asemenea utilizat acetonitril. Solventul se distilează sub vid și din nou se transferă într-un alcool cu 1...4 atomi de carbon, de exemplu, metanol, etanol, izopropanol, n-butanol și alții asemenea. Soluția se răcește până la circa 0...5°C și se agită timp de cel puțin 2 ore. Compusul cu formula I se izolează prin filtrare.

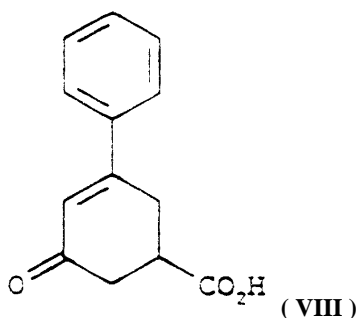
Compusul cu formula I se dizolvă într-o cantitate minimă de alcool cu 1...4 atomi de carbon, cum ar fi, de exemplu, metanol, etanol, izopropanol, n-butanol și alții asemenea la temperatura de reflux a solventului. Soluția se tratează cu un acid farmaceutic acceptabil, de exemplu, cu suspensia de acid maleic sau soluția acestuia într-un alcool cu 1...4 atomi de carbon, de exemplu, metanol, etanol, izopropanol, n-butanol și alții asemenea. Soluția se răcește până la circa 0...5°C și se agită timp de cel puțin 2 ore. Sarea acidului maleic a compusului cu formula I se izolează prin filtrare și se usucă sub vid la o temperatură de 25...35°C timp de 16...24 ore.

Procedeul conform prezentei invenții în aspectul al treilea al ei este nou, îmbunătățit, economic și comercial fezabil, este un procedeu alternativ de obținere a compusului cu formula VI. Compusul racemic cu formula IX



într-un solvent, de exemplu, apă cu pH ajustat la valoarea 5 cu un acid, de exemplu, acid clorhidric și alții asemenea. În continuare amestecul se tratează cu d-chemotripsină și pH se menține la nivelul 5 prin adăugarea unei baze, de exemplu, hidroxid de sodiu diluat și altele asemenea, la temperatura ambiantă timp de circa 2,09 zile. Reacția se completează atunci când consumul de bază constituie 90...100% din cantitatea teoretică necesară pentru hidroliza a 50% de ester racemic al compusului cu formula IX. De preferință, reacția se conduce în apă, pH circa 5 ajustat cu acid clorhidric diluat și hidroxid de sodiu diluat la temperatura ambiantă timp de circa 2,09 zile. Esterul ce nu a reacționat se extrage cu sare de metal alcalin a unui acid și se tratează cu un acid, obținându-se compusul cu formula VI.

Compusul cu formula IX se obține din compusul cu formula VIII



prin reacția cu n-butanol în prezența unui acid, de exemplu, a acidului sulfuric sau a altora asemenea lor, la o temperatură de la temperatura camerei până la 100°C timp de circa 18...24 ore. De preferință, reacția se conduce cu acid sulfuric la temperatura de 50...55°C timp de 22 ore.

Exemplele, prezentate în continuare, nu limitează volumul invenției, ci ilustrează metodele preferate de preparare a compușilor conform invenției.

Exemplul 1

R(+)-1,2,3,6-tetrahidro-4-fenil-1-[(3-fenil-3-ciclohexen-1-il)metil]piridinmaleat

Etapa A: Obținerea acidului (S) 5-oxo-3-fenil-3-ciclohexencarboxilic

Metoda A: Procedeul cu cinconidină

Un distilator cu capacitate de 4000 L se încărcă cu 50,0 kg (231,4 mol) acid 5-oxo-3-fenil-3-ciclohexencarboxilic (Exemplul A, formula VIII) și 175 L izopropanol și se inițiază agitarea. Materialul din distilator se încălzește până la 70...75°C și substanța solidă este pusă în soluție. Reactorul se încărcă cu 50,0 kg (170 mol) de cinconidină și 275 L izopropanol și se inițiază agitarea. Materialul din reactor se încălzește până la 50...75°C, se obține o suspensie care imediat se transferă. Suspensia/soluția se transferă din reactor în distilatorul ce conține soluția de acid 5-oxo-3-fenil-3-ciclohexencarboxilic. Reactorul se încărcă cu 31 L izopropanol ca soluție de lavaj. Soluția de lavaj din reactor se transferă în distilator. În acest punct se obține soluția completă. Conținutul distilatorului se răcește până la 50...55°C timp de circa 1 oră. Controlul mediului (HTM) transferului de căldură în distilator se stabilește la temperatura de 50°C pentru cel puțin 2 ore. Controlul HTM în distilator se stabilește la 40°C pentru cel puțin 1 oră. Controlul HTM în distilator se stabilește la 25°C pentru cel puțin 10 ore. Conținutul distilatorului se răcește până la 0...5°C și se agită timp de cel puțin 2 ore. Produsul solid din distilator se filtrează în centrifugă și lichidul matern se direcționează în reactorul “de recuperare”. Aceasta se utilizează ulterior pentru recuperarea cinconidinei și acidului (R) 5-oxo-3-fenil-3-ciclohexencarboxilic. Distilatorul se încarcă cu 41 L izopropanol, care se utilizează pentru spălarea checului de filtrat. Soluția de lavaj se direcționează în reactorul de “recuperare”. Într-un distilator cu capacitatea de 200 L se încarcă checul umed din centrifugă. Distilatorul cu capacitatea de 200 L se încarcă cu 50 kg etanol, 2 B. Amestecul se agită și se încălzește în reflux timp de circa 15 minute. Agitarea se încetinește și controlul HTM se stabilește la 25°C. Agitarea se continuă pentru cel puțin 8 ore. Conținutul distilatorului se răcește până la 0...5°C și se agită timp de cel puțin 2 ore. Produsul solid din distilatorul cu capacitatea de 200 L se filtrează în centrifugă și lichidul matern se direcționează în reactorul de “recuperare”. Distilatorul cu capacitatea de 200 L se încarcă cu 4 kg etanol, 2 B, care se utilizează pentru spălarea checului de filtrat. Soluția de lavaj se direcționează în reactorul de “recuperare”. Din centrifugă se scot circa 10 g de substanța solidă și acidul liber se izolează prin acidulare cu acid clorhidric, se extrage de două ori cu acetat de etil și extractul se concentrează în evaporatorul rotativ. Produsul obținut se analizează prin HPLC chirală. Dacă rația S:R nu este > 99:1, se recrystalizează în etanol, 2 B, pentru a atinge acest nivel.

Sarea din centrifugă se introduce în distilatorul cu capacitate de 400 L ce conține 67 kg metanol și se inițiază agitarea. Se mai introduc în distilator 50% soluție din 3,75 kg hidroxid de sodiu în 40 L apă. Amestecul se agită pentru circa 1 oră la 20...25°C și distilatorul se încarcă cu 120 L apă. Alcoolul se agită și se distilează sub vid la temperatura de 30...35°C până când rata de distilare scade semnificativ. Conținutul se răcește până la 20...25°C. Vidul se întrerupe cu azot și distilatul se elimină. Cinconidina solidă recuperată din distilator se filtrează în centrifugă. Filtratul se direcționează în reactor. Cinconidina recuperată se spală în centrifugă cu 20 L apă și apele de lavaj se direcționează în reactor. Apa cinconidinei recuperate umede se transferă în chiuveta de deshidratare sub vid și se usucă la 35±5°C timp de 24 ore, utilizând un vid perfect potrivit. Cinconidina recuperată poate fi reutilizată. Sarea de sodiu a soluției - produs se tratează în reactor cu 13 kg 37% acid clorhidric CP prin agitare. pH-ul suspensiei se verifică cu indicatorul pH. pH trebuie să constituie 1,5...2,0. În cazul în care pH-ul are valoare mai mare de 2,0, se adaugă 37% acid clorhidric, CP. Suspensia ce rezultă din distilator se agită pentru circa 1 oră, se răcește până la 5...10°C. Acidul 5-oxo-3-fenil-3-ciclohexencarboxilic din distilator se filtrează în centrifugă. Filtratul se elimină. Distilatorul se încarcă cu 20 L apă, care se utilizează pentru spălarea checului de filtrat. Apele de lavaj se elimină. Apa acidului (S) 5-oxo-fenil-3-ciclohexencarboxilic umed se transferă în chiuveta de deshidratare sub vid și se usucă la 65±5°C timp de circa 24 ore utilizând un vid perfect potrivit. Se obține o substanță solidă de culoare albă până la galben pală - acid (S) 5-oxo-3-fenil-3-ciclohexencarboxilic în calitate de 20 kg, t° top 111...113°C (necorectată).

200 MHz ¹H RNM (CDCl₃): δ 2,3-2,95 (m, 4H), 2,96-3,45 (m, 3H), 6,45 (s, 1H), 7,25-7,65 (m, 5H), 10,0-10,8 (br.s, 1H).

Testul chiral (HPLC): enantiomerul S 99,24%;
timpul de retenție = 26,9 minute;
enantiomerul R 0,76%, timpul de retenție = 20,9 minute

Condițiile HPLC chirale:

Coloana: Chiralpac AD, 250 x 4,6 mm
Rata debitului: 1,0 ml/minută
Faza mobilă: 900 hexan/100 izopropanol/1 acid formic (v/v)
Lungimea de undă: 254 mm
Volumul injectat: 20 μL
Concentrația probelor: - 10,0 mg/10 ml în izopropanol
Durata retenției: enantiomerul S -25-27 minute;
enantiomerul R-20-21 minute

Rezervele coloanei de 900 hexan/100 izopropanol (v/v) după utilizare.

Filtrele din reactorul de “recuperare” se transferă în distilator. Distilatorul se încarcă cu 11,2 kg 50% hidroxid de sodiu în 100 L apă cu agitare. Solvenții se agită și se distilează sub vid la temperatura de 30...35°C până când rata de distilare se reduce semnificativ. Conținutul distilatorului se răcește până la 20...25°C și vidul se întrerupe cu azot. Distilatul se elimină. Distilatorul se încarcă cu 50 ml apă, cinconidina recuperată din distilator se filtrează în centrifugă și filtratul matern se direcționează în reactor. Cinconidina recuperată se spală în centrifugă cu 20 L apă și apele de lavaj se direcționează în reactor. Apa cinconidinei recuperate umede se transferă în chiuveta de deshidratare sub vid, se usucă la

35±5°C timp de cel puțin 24 ore, utilizând un vid perfect potrivit. Filtratele (soluția sării de sodiu, preponderent, a acidului (R) 5-oxo-3-fenil-3-ciclohexencarboxilic) din reactor se transferă în distilator. Distilatorul se încarcă cu 15 kg 37% acid clorhidric CP cu agitare. Suspensia formată în distilator se agită circa 1 oră și se răcește până la 5...10°C. Acidul (R) 5-oxo-3-fenil-3-ciclohexencarboxilic în stare solidă din distilator se filtrează în centrifugă. Filtratul se elimină. Distilatorul se încarcă cu 20 L apă, care se utilizează pentru spălarea checului de filtrat. Filtratul se elimină. Apa acidului (R) 5-oxo-3-fenil-3-ciclohexencarboxilic umed se transferă în chiuveta de deshidratare sub vid și se usucă la 80±5°C timp de cel puțin 24 ore, utilizând un vid perfect potrivit. Acesta poate fi racemizat până la exemplul A, formula VIII, utilizând metodologie standard.

Metoda B: Procedeeul cu α -chimotripsină

1g de n-butil-5-oxo-3-fenil-3-ciclohexencarboxilat (Exemplul B) se plasează într-un balon cu fund rotund cu capacitatea de 250 ml echipat cu un malaxor mecanic. În ester se adaugă circa 80 ml apă și amestecul se agită. Se ajustează pH-ul soluției la nivelul de 5,0 utilizând acid clorhidric diluat. La această soluție se adaugă 0,1 g (~ 10% din greutate) de chimotripsină și se spală în ea cu 20 ml apă. pH-ul amestecului de reacție se menține în continuare la nivelul de 5,0 prin adăugarea soluției de hidroxid de sodiu diluat printr-un sistem de laborator pentru controlul pH. Reacția se conduce la temperatura ambiantă. Reacția se întrerupe peste 2,09 zile, de exemplu, când consumul de bază este de 90...100% din cantitatea teoretică necesară pentru hidroliza a 50% de amestec racemic.

Rația esterului (R) esterul (S) este 94:6.

Acidul (S) 5-oxo-3-fenil-3-ciclohexencarboxilic dezirabil se obține prin acidularea cu acid clorhidric diluat. Produsul solid se filtrează și se usucă sub vid la 80±5°C timp de cel puțin 24 ore, utilizând un vid perfect potrivit.

Etapa B: Obținerea (S) 1,2,3,6-tetrahidro-1-[(5-oxo-3-fenil-3-ciclohexenil)carbonil]-4-fenil-piridinei

Metoda A

Într-un distilator cu capacitatea de 400 L se încarcă 6,0 kg (27,8 mol) acid (S) 5-oxo-3-fenil-3-ciclohexencarboxilic, 4,1 kg (30,3 mol) hidrură de 1-hidroxinezotriazol, 7,0 kg (31,6 mol) 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimidă HCl, 6,2 kg (33,4 mol) fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridină HCl și 90,0 kg acetonitril. Amestecul se agită și se răcește până la 5...10°C și se mai adaugă 4,6 kg (45,5 mol) trietilamină utilizând pompa-dozator cu un debit de 0,3 kg/minut. Temperatura încălzirii se menține la 15...20°C. Amestecul din distilator se agită timp de cel puțin 6 ore și se încălzește în continuare la temperatura ambiantă.

Reactorul cu capacitatea de 200 L se încarcă cu 60 L apă și 4,0 kg (47,6 mol) bicarbonat de sodiu și se inițiază agitatorul. Soluția apoasă de bicarbonat de sodiu se transferă din reactor în distilator. Distilatorul se încarcă cu 80 L apă, apoi cu 90,0 L toluen. Amestecul din distilator se agită timp de 30 minute și apoi se separă fazele. Faza apoasă inferioară din distilator se usucă în reactor. Distilatorul se încarcă cu 50,0 kg apă. Amestecul din distilator se agită timp de cel puțin 30 minute și apoi se separă fazele. Faza apoasă inferioară din distilator se usucă în reactor. În reactor se adaugă toluen (30,0 L), amestecul din reactor se agită 30 minute și apoi se separă fazele. Faza apoasă inferioară se elimină într-un sistem pentru deșeuri chimice. Faza de toluen din reactor se transferă în distilator. Reactorul se încarcă cu 50 L apă și 6,8 kg (65,7 mol) 37% acid clorhidric CP. Acidul clorhidric apos se transferă din reactor în distilatorul cu capacitatea de 400 L. Extractul de acid clorhidric apos se usucă într-un sistem pentru deșeuri chimice. Reactorul se încarcă cu 40,0 L apă și 4,0 kg clorură de sodiu. Soluția de clorură de sodiu apos se transferă din reactor în distilator și amestecul din distilator se agită timp de 20 minute, apoi se separă fazele. Faza apoasă inferioară din distilator se elimină într-un sistem pentru deșeuri chimice. Faza superioară de toluen, ce conține produsul, din distilatorul cu capacitatea de 400 L se transferă în distilatorul cu capacitatea de 200 L (avantajoasă pentru distilare). Distilatorul de 200 L se instalează pentru distilare sub vid în reactorul cu capacitatea de 200 L. Temperatura mediului transferului de căldură (HTM) a condensatorului se stabilește la 5...10°C și soluția se concentrează până la un volum de 20±5 L. Temperatura încălzirii se menține sub 60°C. Distilatul se elimină. Distilatorul se încarcă cu 30 kg etil alcool 2 B. Soluția din distilator se răcește până la 0±5°C și se lasă acolo la această temperatură pentru cel puțin 2 ore. Produsul solid din distilator se filtrează în centrifugă, direcționând apoi filtratul în reactor. Produsul umed alcool/toluen se plasează în chiuveta de deshidratare sub vid și se usucă la 40±5°C timp de cel puțin 24 ore, utilizând un vid perfect potrivit. Filtratul se transferă din reactor în distilator. Distilatorul se instalează pentru distilare sub vid într-un reactor. Filtratul se concentrează până la 5±5 L. Această soluție se transferă într-un balon cu capacitatea de 20 L. Distilatul se elimină. Filtratul concentrat se răcește până la 0±5°C timp de 24...48 ore. Produsul solid se filtrează prin pâlnia Buchet. Produsul umed - alcool/toluen se transferă într-o chiuvetă de deshidratare sub vid și se usucă la 40±5°C timp de cel puțin 24 ore, utilizând un vid perfect potrivit. Produsul uscat se transferă în tambure de plastic aliniat și se depozitează în locuri uscate la temperatură sub 35°C.

Randamentul este de 8,4 kg pentru prima extragere și 0,6 kg - pentru cea de-a doua.

Produsul, (S) 1,2,3,6-tetrahidro-1-[(5-oxo-3-fenil-3-ciclohexenil)carbonil]-4-fenilpiridina reprezintă o substanță solidă de culoare de la albă până la galben-pală; t° top. 137-141°C (necorectată).

200 MHz ¹H NMR (CDCl₃): δ 2,62 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 6,04 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 7,23-7,60 (m, 10H).

Metoda B

Acidul (S) 5-oxo-3-fenil-3-ciclohexencarboxilic, 24,0 kg (111,1 mol) se introduce într-un distilator cu capacitatea de 200 L cu 150,0 kg acetonitril. Reactorul separat se încarcă cu 20,0 kg (123,5 mol) carbonil diimidazol și 100 kg acetonitril. Soluția din reactor se răcește până la 20±5°C. Soluția de carbonil diimidazol se transferă lent din reactor în

distilator. Temperatura încălzirii în distilator se menține la $20\pm 5^\circ\text{C}$. Reactorul se încălză cu 50,0 kg acetonitril și soluția de lavaj se transferă din reactor în distilator. Temperatura amestecului din distilator se menține la $20\pm 30^\circ\text{C}$ timp de 2...4 ore. Amestecul din distilator se răcește până la $10...15^\circ\text{C}$ cu agitare. Distilatorul se încălză cu 18,0 kg (112,9 mol) 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridină și temperatura încălzirii se menține la $20...25^\circ\text{C}$. Brațul de transfer se spală cu 50,0 kg acetonitril și soluția de lavaj se direcționează în distilator. Distilatorul se încălză cu 12,0 kg (118,6 mol) trietilamină cu o pompă - dozator cu un debit de circa 1,0 kg/minut. Temperatura încălzirii se menține la $20...25^\circ\text{C}$. (În cazul în care se utilizează 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridină-hidroclorură, se pot încălzi 24 kg trietilamină.) Amestecul din distilator se agită timp de cel puțin 6 ore. Temperatura conținutului distilatorului se lasă să se ridice până la temperatura ambiantă. Reactorul se încălză cu 500 L apă și 10 kg (119 mol) bicarbonat de sodiu, se introduc în reactor și amestecul se agită. Soluția apoasă de bicarbonat de sodiu din reactor se transferă lent în distilator. Distilatorul se încălză cu 500 L toluen. Amestecul distilator se agită timp de circa 30 minute și apoi se separă fazele. Faza apoasă inferioară se transferă din distilator în reactor. Distilatorul se încălză cu 200 L apă. Amestecul din distilator se agită timp de cel puțin 15 minute și apoi se separă fazele. Faza apoasă inferioară se transferă din distilator în reactor. Reactorul se încălză cu 100 L toluen. Amestecul din reactor se agită timp de circa 15 minute și apoi se separă fazele. Faza apoasă inferioară se elimină din reactor. Faza superioară de toluen se transferă din reactor în distilator. Reactorul se încălză cu 300 L apă, 12 kg 37% acid clorhidric CP și amestecul se agită. Acidul clorhidric apos se transferă lent din reactor în distilator cu agitare. Amestecul din distilator se agită timp de circa 15 minute și apoi se separă fazele. Faza apoasă inferioară se elimină din distilator. Reactorul se încălză cu 300 L apă și 20 kg clorură de sodiu. Clorura de sodiu apoasă din reactor se transferă în distilator și amestecul se agită circa 20 minute și apoi fazele se separă. Faza apoasă inferioară se elimină din distilator. Faza superioară de toluen, ce conține produsul, din distilator se transferă în porțiuni într-un distilator mai mic pentru distilare sub vid. Distilatorul mic se montează sub vid și soluția se concentrează până la un volum de circa 60 ± 5 L. Temperatura încălzirii se menține sub 65°C . Distilatorul se elimină. Distilatorul se încălză cu 120 kg alcool etilic, 2 B. Soluția din distilator se răcește până la $0\pm 5^\circ\text{C}$ și se menține timp de cel puțin 2 ore. Produsul solid din distilator se filtrează în centrifugă. Filtratul se direcționează în reactor. Distilatorul se încălză cu 50 kg alcool etilic, 2B. Amestecul din distilator se agită timp de cel puțin 10 minute și soluția de lavaj se transferă din distilator pe checul din centrifugă. Filtratul se direcționează în reactor. Produsul solid se transferă din centrifugă în chiuveta de deshidratare și se usucă sub vid dacă este dezirabil. Produsul se conduce de obicei umed în următoarea etapă.

Filtratul se transferă din reactor în distilator. Conținutul distilatorului se distilează sub vid, menținând temperatura încălzirii sub 60°C . Conținutul se distilează până la un volum de 50 ± 10 L. Distilatul se elimină. Soluția din distilator se răcește până la $0\pm 5^\circ\text{C}$ timp de cel puțin 2 ore. Produsul solid din distilator se filtrează în centrifugă. Filtratul se direcționează în reactor. Distilatorul se încălză cu 30 kg alcool etilic, 2 B. Amestecul din distilator se agită timp de cel puțin 10 minute și soluțiile de lavaj se transferă pe checul din centrifugă. Filtratele se elimină. Produsul solid din centrifugă se transferă în chiuveta de deshidratare și se usucă sub vid, dacă este dezirabil. Produsul se conduce de obicei umed în următoarea etapă.

Etapa C: Obținerea (S) 1,2,3,6-tetrahidro-1-[(5-hidroxi-3-fenil-3-ciclohexenil)carbonil]-4-fenilpiridinei

(S) 1,2,3,6-tetrahidro-1-[(5-oxo-3-fenil-3-ciclohexenil)carbonil]-4-fenilpiridina, 8,4 kg (23,5 mol) se introduc într-un distilator cu capacitatea de 200 L cu 30 kg etanol, 2 B. Amestecul din distilator se răcește până la $15\pm 5^\circ\text{C}$. Reactorul se încălză cu 1,2 kg (32,4 mol) borohidru de sodiu și 30 kg etanol, 2 B. Conținutul reactorului se transferă în distilator.

Temperatura încălzirii din distilator se menține la $20\pm 5^\circ\text{C}$. Soluția se transferă din reactor în distilator și se menține la temperatura de $20\pm 5^\circ\text{C}$. Reactorul se încălză cu 15 kg etanol, 2 B. În reactor etanolul se agită timp de cel puțin 3 minute și se transferă în distilator. Suspensia din distilator se agită timp de cel puțin 12 ore. Temperatura încălzirii din distilator se ridică până la $25\pm 5^\circ\text{C}$. Amestecul din distilator se răcește până la $10\pm 5^\circ\text{C}$. Reactorul se încălză cu 30 L apă și 5 kg (92,5 mol) clorură de amoniu. Soluția de clorură de amoniu se transferă din reactor în distilator cu o pompă-dozator cu un debit de circa 0,3 L/min. În cazul în care intervine spumarea, adăugarea continuă până la stoparea sau reducerea procesului de formare a spumei. Soluția din distilator se răcește sub atmosferă de azot până la $0\pm 5^\circ\text{C}$ pentru cel puțin 2 ore. Produsul solid din distilator se filtrează în centrifugă. Filtratele se elimină. Produsul umed se transferă în chiuveta de deshidratare sub vid și se usucă la $40\pm 5^\circ\text{C}$ timp de cel puțin 24 ore, utilizând vid perfect potrivit.

Randamentul (S) 1,2,3,6-tetrahidro-1-[(5-hidroxi-3-fenil-3-ciclohexenil)carbonil]-4-fenilpiridinei constituie 6,38 kg în prima porțiune și 0,3 kg în cea de-a doua, reprezentând o substanță solidă de culoare de la albă la galben pal; t° top $162-167^\circ\text{C}$ (necorectată).

200 MHz ^1H RNM (CDCl_3): δ 1,75 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,79 (m, 1H), m, 1H, 4,25 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 6,17 (m, 1H), 7,26-7,42 (m, 10H).

Testul (HPLC): 96,2% din suprafață (izomerul minor).

Condițiile HPLC:

Coloana:	YMC-AQ, C_{18} 5 μm , 250 x 4,6 mm
Debitul fluxului:	1,5 ml/minut
Faza mobilă:	600 $\text{CH}_3\text{CN}/400$ soluție A* (v/v)
Lungimea unde:	214 nm
Volumul injectat:	20 μL
Conc. probei:	~ 5,0 mg/25 mL în faza mobilă

* Soluția A: Se dizolvă 5,75 g $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ în 1 L de apă, de puritatea HPLC, se adăunează 6 ml soluție de trietilamină, pH se ajustează până la 3,0 utilizând 95% H_3PO_4 .

Etapa D. Obținerea R(+)-1,2,3,6-tetrahidro-4-fenil-1-[(3-fenil-3-ciclohexenil)carbonil]piridinei

Scrublerul se încarcă cu 750 L apă de apeduct și 300 kg 50% hidroxid de sodiu. Acesta trebuie să fie conectat la fiecare piesă din echipament pentru a elimina cianura de hidrogen, ce se degajă în proces, în scopuri de securitate.

Un distilator cu capacitatea de 400 L se încarcă cu 8,4 kg (23,4 mol) (S) 1,2,3,6-tetrahidro-1-[(5-hidroxi-3-fenil-3-ciclohexenil)carbonil]-4-fenilpiridină, 3,8 kg (27,9 mol) clorură de zinc, 3,5 kg (55,7 mol) cianoborhidruură de sodiu și 70 kg heptan. Amestecul din distilator se agită. Reactorul cu capacitatea de 80 L se încarcă cu 15 kg tetrahidrofuran și 5 kg (83,3 mol) acid acetic glacial. Temperatura încălzirii în distilator se menține la $25\pm 5^\circ\text{C}$. Soluția de acid acetic glacial în tetrahidrofuran se transferă din reactor în distilator. Amestecul din distilator se agită timp de cel puțin 6 ore la $25\pm 5^\circ\text{C}$. Reactorul cu o capacitate de 80 L se încarcă cu 30 L apă și 5,3 kg (99 mol) clorură de amoniu și se pune în funcție agitatorului.

Clorura de amoniu apoasă se transferă din reactor în distilator, utilizând pompa-dozator cu debitul de circa 1 L/min. Temperatura încălzirii se menține la $20\pm 5^\circ\text{C}$. Amestecul din distilator se agită timp de cel puțin 30 min. Reactorul se încarcă cu 20 L apă și 3,6 kg (34,8 mol) acid clorhidric concentrat, 37% soluție apoasă.

Acidul clorhidric apos se transferă din reactor în distilator utilizând pompa-dozator cu debitul de circa 0,5 L/min. Temperatura încălzirii se menține la $20\pm 5^\circ\text{C}$. Amestecul din distilator se agită timp de cel puțin 2 ore.

Distilatorul se montează pentru distilare sub vid, utilizând sistemul scrubler în vid. Soluția se concentrează până la un volum de circa 350 ± 50 L. Temperatura încălzirii se menține sub 50°C . Distilatul heptan/tetrahidrofuran se elimină. În reactor se încarcă 200 L apă.

Legendă: Filtratul conține cianură de hidrogen și vaporii pot conține cianură de hidrogen.

Un uscător cu filtru sigilat se testează sub presiune cu un aparat de măsurat azotul la 103,4214 kPa. Orice picătură nu trebuie să depășească 6,89476 kPa într-o perioadă de 15 minute. Produsul din distilator se filtrează pe un uscător cu filtru și filtratul se orientează în reactor. Distilatorul se încarcă cu 600 L tetrahidrofuran, conținutul distilatorului se agită și se încălzește până la $40\pm 5^\circ$. Circa 300 L de soluție de tetrahidrofuran din distilator se transferă pe uscătorul cu filtru sigilat. Conținutul uscătorului cu filtru se resuspendează și se încălzește până la $40\pm 5^\circ\text{C}$, utilizând mantaua de apă cu temperatura de circa 50°C . Conținutul se agită și se menține la această temperatură pentru cel puțin 30 min.

Filtrul Pall se instalează la valva de admisie a distilatorului pentru a elimina orice microparticule fine de substanță. Tetrahidrofuranul cald cu produsul dizolvat în uscătorul cu filtru se trece prin filtrul Pall într-un distilator. Soluția încălzită de tetrahidrofuran restantă în primul distilator se transferă în uscătorul cu filtru. Conținutul uscătorului cu filtru se resuspendează și se încălzește până la $40\pm 5^\circ\text{C}$, utilizând mantaua de apă cu temperatura de circa 50°C . Amestecul se agită și se menține la această temperatură pentru cel puțin 30 min.

Tetrahidrofuranul încălzit cu produsul dizolvat din uscătorul cu filtru se trece prin filtrul Pall în distilator. Uscătorul cu filtru se clătește utilizând duza spray cu 50 L tetrahidrofuran. Lichidul de clătire se direcționează prin filtrul Pall și linia de transfer în distilator. Distilatorul, ce conține soluția de tetrahidrofuran a produsului, se montează pentru distilare sub vid, utilizând sistemul de scrubler sub vid. Soluția se concentrează până la un volum de circa 60 ± 20 L. Temperatura încălzirii se menține sub 50°C . Distilatorul, conținând soluția concentrată de produs, se încarcă cu 150 kg etanol absolut. Distilatorul se instalează pentru distilare sub vid. Soluția se concentrează până la un volum de circa 60 ± 20 L. Temperatura încălzirii se menține sub 50°C . Distilatorul se încarcă cu 300 kg etanol absolut. Distilatul tetrahidrofuran/etanol se elimină. Amestecul din distilator se agită timp de circa 1 oră la $75\pm 5^\circ\text{C}$. Soluția din distilator se răcește sub atmosferă de azot până la $0\pm 5^\circ\text{C}$ și se menține la această temperatură pentru cel puțin 2 ore. Produsul solid din distilator se filtrează în centrifugă. Filtratul se direcționează în reactorul cu o capacitate de 80 L. Distilatorul se încarcă cu 15 kg alcool etilic, 2 B. Amestecul din distilator se agită timp de cel puțin 3 min și soluția de lavaj se transferă din distilator în centrifugă, unde se direcționează filtratul din reactorul de 80 L. Filtratele se transferă în distilatorul cu capacitatea de 200 L. Distilatorul se montează sub vid. Soluția se concentrează până la un volum de circa 15 ± 5 L. Temperatura încălzirii se menține sub $40\pm 5^\circ\text{C}$. Soluția se transferă într-un balon cu capacitatea de 20 L. Balonul și conținutul se răcesc până la $0\pm 5^\circ\text{C}$. Substanța solidă formată se filtrează în pâlnia Buchner. Produsul umed se transferă în chiuveta de deshidratare sub vid și se usucă la $40\pm 5^\circ\text{C}$ timp de cel puțin 24 ore, utilizând un vid perfect potrivit.

Randamentul R(+)-1,2,3,6-tetrahidro-4-fenil-1-[(3-fenil-3-ciclohexenil)carbonil]piridinei constituie 4 kg în prima porțiune și 0,5 kg în cea de-a doua, aceasta este o substanță solidă de culoare de la albă până la galben pală: t° top, 142...147 $^\circ\text{C}$ (necorectată).

200 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,91 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,52-2,61 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,88 (s, 1H), 4,24 (m, 2H), 5,29 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 6,14 (m, 2H), 7,23-7,42 (m, 10H).

Etapa E. Obținerea R(+)-1,2,3,6-tetrahidro-4-fenil-1-[(3-fenil-3-ciclohexen-1-il)metil]piridinei

Rezervorul cu etanol absolut se plasează într-o cameră rece pentru utilizare ca soluție de lavaj. Distilatorul cu capacitatea de 200 L se încarcă cu 4,0 kg (11,64 mol) R(+)-1,2,3,6-tetrahidro-4-fenil-1-[(3-fenil-3-ciclohexenil)carbonil]piridină. Distilatorul se încarcă cu 44,4 kg eter terț-butil metilic uscat (conținutul de apă <0,02%).

Distilatorul se încarcă cu 16,6 kg (18 mol) soluție de hidruură de litiu aluminiu, 1 M, în tetrahidrofuran, utilizând debitul fluxului de 0,1...0,5 kg/min și sub o presiune de argon sub 82,7371 kPa. Temperatura încălzirii se menține la

30...45°C. Această reacție se conduce reușit între 0°C și reflux - 66°C. Pentru rezultate reușite se stopează adiția, dacă temperatura depășește 45°C. Se răcește până la < 45°C și se reia adiția.

Când adiția este completă, hidrura de litiu aluminiu se elimină în flux cu circa 5 kg tetrahidrofuran. Apele de lavaj se adaugă în distilator. Amestecul din distilator se agită la 30...45°C pentru 3...4 ore. Amestecul din distilator se răcește până la 20...25°C. Soluția din 1,27 kg apă în 4,4 kg tetrahidrofuran se prepară într-un balon de sticlă în cutie de metal. Soluția din 1,27 kg apă în 4,4 kg tetrahidrofuran se introduce în distilator utilizând pompa-dozator cu un debit la start de 0,05...0,1 L pe oră până la stingerea spumării, apoi adiția soluției se completează la un debit de 0,1...0,5 L pe oră. Soluția saturată de sulfat de sodiu în apă se prepară prin fuzionarea 1 kg sulfat de sodiu în 5 kg apă într-un balon de sticlă în cutie de metal. În cazul în care sulfatul de sodiu nu s-a dizolvat, se adaugă suplimentar apă până la micșorarea cantității nedizolvate. Distilatorul se încarcă cu 4 kg soluție de sulfat de sodiu saturată, utilizând pompa-dozator cu debitul de 0,1...0,5 L pe oră. Conținutul distilatorului se încălzește până la 40...45°C. Suspensia din substanțe neorganice din distilator se filtrează prin filtru și filtratul se direcționează în reactorul cu o capacitate de 400 L. Distilatorul se încarcă cu 20 L tetrahidrofuran (ca soluție de lavaj) și soluția de lavaj se încălzește până la 40...45°C. Soluția de lavaj din distilator se trece prin filtru, transferând-o în reactorul cu capacitatea de 400 L. Temperatura soluției produsului se menține la 40...45°C.

Soluția produsului se transferă în distilator și solventul în mare parte se elimină prin distilare sub vid, se adăunează etanol absolut și cea mai mare parte a solventului se elimină prin distilare sub vid. Se adaugă etanol absolut și soluția se răcește de la - 10°C până la 0°C pentru 1...2 ore, și R(+) 1,2,3,6-tetrahidro-4-fenil-1-[(3-fenil-3-ciclohexen-1-il)metil]piridina se izolează prin centrifugare, checul de produs se spală cu etanol absolut răcit și se usucă sub vid. Stocarea se face în același mod ca și pentru sarea maleat.

Etapa F: Obținerea R(+) 1,2,3,6-tetrahidro-4-fenil-1-[(3-fenil-3-ciclohexen-1-il)metil]piridin-maleatului

Soluția de tetrahidrofuran a produsului din etapa E se transferă în distilator și se distilează sub vid. Conținutul distilatorului se menține la 25...75°C. Distilatorul se încarcă cu 100 L etanol absolut și cea mai mare parte a etanol-tetrahidrofuranului se distilează sub vid. Conținutul distilatorului se menține la 25...75°C. Distilatorul se încarcă cu 75 L etanol absolut și amestecul se încălzește în reflux blând. Reactorul cu o capacitate de 200 L se încarcă cu 1,74 kg (15 mol) acid maleic și 15,8 kg etanol absolut. Suspensia obținută se agită în reactor și temperatura conținutului se menține la 60...65°C. Soluția de etanol a produsului se adaugă în soluția de acid maleic sau, în mod alternativ, soluția de acid maleic se adaugă în soluția de etanol a produsului într-un reactor cu capacitatea de 400 L și în reactor se efectuează epurarea cu argon.

Conținutul reactorului se menține la 50...55°C și se agită timp de 1...2 ore. Substanțele neorganice se filtrează și se elimină. Dacă este necesar, în reactor se adăunează agentul de cristalizare a produsului de înaltă calitate.

Conținutul reactorului se răcește până la 35...40°C și se agită timp de 1...2 ore. Conținutul reactorului se răcește în limitele (-)10...(-)5°C și se agită timp de 1...2 ore. Produsul solid se filtrează în centrifugă și filtratul se direcționează în reactorul cu capacitatea de 400 L. Reactorul se încarcă cu 15,8 kg de etanol rece care se direcționează pe checul din centrifugă. Filtratul se direcționează în reactorul de 400 L.

Produsul umed de etanol se transferă în chiuveta de deshidratare sub vid și se usucă la 30±5°C timp de cel puțin 24 ore, utilizând vid perfect potrivit.

Produsul uscat se transferă în pungi de polietilenă cu înveliș dublu de plastic în rezervoare de testare a umidității ce includ un respirator cu o conductă de aer. Produsul se depozitează la temperatură sub 35°C pe suprafețe de depozitare uscate.

Porțiunea (recolta) secundă:

Filtrele din reactor se transferă în distilator. Filtratele se distilează sub vid până când soluția ajunge să fie sub agitator. Distilatorul se încarcă cu suficient etanol absolut pentru a permite agitarea și conținutul se răcește în limitele (-)10...(-)5°C. Produsul solid din distilator se filtrează în centrifugă și filtratul se elimină. Reactorul cu capacitatea de 200 L se încarcă cu 8 kg etanol absolut rece. Această soluție de lavaj se direcționează pe checul din centrifugă și filtratul se elimină. Etanolul-produs umed se transferă în chiuveta de deshidratare sub vid și se usucă la 30±5°C cel puțin 24 ore, utilizând vid perfect potrivit.

Produsul uscat se transferă în pungi de polietilenă cu înveliș dublu de plastic în rezervoare de testare a umidității.

Produsul se stochează la temperatură sub 35°C pe suprafețe de depozitare uscate. Randamentul R(+) 1,2,3,6-tetrahidro-4-fenil-1-(3-fenil-3-ciclohexen-1-il)metil-piridin-maleat constituie 3,6 kg în prima porțiune și 0,6 kg în cea de-a doua, produsul solid având o culoare de la albă până la albicioasă.

200 MHz ¹H RNM (CDCl₃): δ 1,65-1,80 (m, 1H), 1,93-2,05 (m, 1H), 2,05-2,25 (m, 4H), 2,25-4,20 (m, 9H), 6,0 (m, H), 6,08 (m, 1H), 6,15 (ss, 2H), 7,15-7,45 (m, 10H); protoni acizi de acid maleic nu se observă.

Testul (HPLC) (Suprafața %):

	HPLC:	Perioada de retenție (min)	Suprafața %
Nu mai puțin de 98%		23,20	99,52
Impurități (HPLC) Suprafața %		Perioada de retenție (min)	Suprafața %
Nu mai mult de 0,5% fiecare		6,50	0,04
		6,90	0,28
		9,40	0,01

	11,50	0,06
	18,50	0,07
	21,00	0,01
	21,50	0,01
Impurități total:	0,48%	
Nu mai mult de 2,0%		
Condițiile HPLC:		
Coloana:	YMC-AQ, C18, 5 μm, 250 x 4,6 mm	
Debitul fluxului:	1,5 ml/min	
Faza mobilă:	350 CH ₃ CN/650 soluția A* (v/v)	
Lungimea undei:	214 nm	
Volumul injectat:	20 μL	
Conc. probei:	~ 5,0 mg/25 mL în faza mobilă	

* Soluția A: Se dizolvă 5,75 g NH₄H₂PO₄ în 1 L de apă de puritatea HPLC, se adăunează 6 mL trietilamină și pH-ul soluției se ajustează la 3,0, utilizând 85% H₃PO₄.

Titarea pentru acid maleic: 26,00% (med. a 2 valori)

Teoretică: = 26,5%

Rotația specifică: $[\alpha]^{25} = + 62,46^\circ$ 1% metanol (med. a 6 valori)

Rotația specifică:	HPLC:	Timpul de retenție (min)	Suprafața % Rația
		12,6	ND (-)
Enantiomer (limita detectării 0,03%)		33,2	99,96%

Condiții:	
Coloana:	Chiralcel OJ, 250 x 4,6 mm
Debitul fluxului:	1,0 mL/min
Faza mobilă:	700 hexan/300 izopropanol (IPA) (v/v)
Lungimea undei:	254 nm
Volumul injectat:	20 μL
Conc. probei:	~ 10,0 mg/25 mL în IPA (tratarea cu ultrasunet până la dizolvare)

Prepararea materialelor inițiale

Exemplul A. Acidul 5-oxo-3-fenil-3-ciclohexencarboxilic

Un distilator cu capacitatea de 800 L se încarcă cu 53,9 kg (306 mol) acid 3-benzoilacrilic. Distilatorul cu capacitatea de 800 L se încarcă cu 41 kg (315 mol) acetoacetat de etil. Distilatorul se încarcă cu 150 L apă. Se inițiază agitatorul din distilator. Distilatorul se încarcă cu 56 kg (1475 mol) 50% hidroxid de sodiu, apoi cu 20 L apă. Soluția obținută se agită și temperatura conținutului se menține la 45...50°C pentru 16...18 ore după adăuna hidroxidului de sodiu. Soluția din distilator se conduce apoi în reflux pentru 20...24 ore (~ 100°C). Reactorul cu capacitatea de 800 L se încarcă cu 140 L apă și 90,6 kg (1100 mol) acid clorhidric concentrat, apoi cu 20 L apă și se inițiază agitatorul. Amestecul de reacție din distilator se răcește până la 25...40°C. Distilatorul se eliberează prin condensatorul scrubului atmosferic. Soluția se răcește în distilator (25...40°C) și în reactor se adaugă soluția de acid clorhidric diluat cu un debit de circa 2...4 L/min. Distilatorul se încarcă cu 100 L apă și aceasta se transferă în reactor. Suspensia obținută în reactor se agită la 25...40°C timp de 2...4 ore. Produsul solid din reactor se filtrează în centrifugă. Reactorul se încarcă cu 100 L apă și apa se direcționează pe stratul din centrifugă. Lichidele materne și apele de lavaj se elimină. Distilatorul se încarcă cu 100 L apă, care se direcționează pe pernuța de filtrat și filtratul se elimină. Pernuța umedă din centrifugă se reîntoarce în distilator, se introduc 400 L apă și suspensia se agită 2...4 ore. Produsul solid se filtrează în centrifugă. Distilatorul și pernuța de filtru se spală cu 200 L apă. Filtratele se elimină. Apa din acidul 5-oxo-3-fenil-3-ciclohexen-carboxilic umed se transferă într-o chiuvetă de deshidratare sub vid și se usucă la 80±5°C timp de cel puțin 24 ore, utilizând un vid perfect potrivit. Se obține o substanță solidă de culoare albicioasă până la galben pală cu un randament de 62,5 kg; t° top. 140-150°C (media din 2 determinări).

Produsul uscat se stochează în rezervoare acoperite cu plastic.

200 MHz ¹H RNM (CDCl₃): δ 2,3-2,96 (m, 4H), 2,96-3,45 (m, 3H), 6,45 (s, 1H), 7,25-7,65 (m, 5H), 10,0-10,8 (br.s, 1H).

Exemplul B. n-butil-5-oxo-3-fenil-ciclohexencarboxilat

Amestecul din acid 5-oxo-3-fenil-ciclohexencarboxilic (Exemplul A) (216 g) și alcool n-butilic (500 g) se tratează cu acid sulfuric concentrat (10 ml) prin agitare. Amestecul se lasă la temperatura ambiantă pentru 18 ore, se încălzește până la 50...55°C timp de 1...2 ore și apoi se răcește. Soluția se concentrează sub vid până la ulei. Uleiul se purifică într-un exces de carbonat de sodiu saturat și se extrage în toluen. Extractul de toluen se plasează sub formă de strat de silicagel

și se concentrează sub presiune redusă la temperatura de 90...95°C. Produsul reprezintă un ulei, t° f. 150-155°C sub 0,01 mm Hg. Puritatea HPLC = 96,9% cu rămășițe de toluen.

200 MHz ¹H RNM (CDCl₃): δ 0,87-1,1 (t, 3H), 1,1-1,8 (complex multiplet, 4H), 2,5-3,2 (complex multiplet, 5H), 4,0-4,15 (t, 2H), 6,3-6,5 (s, 1H), 7,2-7,7 (complex multiplet, 5H).

Referințe bibliografice

1. US 314896 B1