

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

94163

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07d 57/06

Zgłoszono: 07.12.73 (P. 167132)

Pierwszeństwo: 08.12.72 Węgry

Int. Cl.² C07D 519/04

Zgłoszenie ogłoszono: 02.01.75

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

CZYTELNIA

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Richter Gedeon Vegyészeti Gyár RT., Buda-
pest (Węgry)

Sposób wytwarzania winkamonu i winkanolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania winkamonu i winkanolu oraz mieszaniny i poszczególnych, optycznie czynnych izomerów tych związków. Związki te oraz ich optycznie czynne izomery znane są również pod nazwą eburnamoniny i eburnaminy.

Związki te występują również w przyrodzie. W przemyśle farmaceutycznym stosuje się je jako cenne półprodukty lub jako substancje czynne o cennych właściwościach [Chimica Therapeutica 6, 221 (1971), opis patentowy RFN nr 1795146; M. P. Barlett, W. J. Taylot: J. Am. Chem. Soc. 82, 5941, (1960)].

Znany jest z literatury sposób wytwarzania racemicznej eburnaminy, zgodnie z którym do nadchloranu 1-etylo-1,2,3,4,5,6,7-sześciowodorindolo[2,3-a] chinolizyniowego przyłącza się kwas jodoctowy, otrzymany produkt poddaje się redukcji, a następnie działając ługiem otrzymuje się racemiczną eburnamoninę [E. Wenkert i B. Wickberg: J. Am. Chem. Soc. 87, 1580, (1965)].

W sposobie według wynalazku opisu patentowego RFN nr 1244794 najpierw winkaminę poddaje się reakcji z hydrazyną a następnie z kwasem azotawym, a otrzymany azydek poddaje się reakcji Curtiusa, przy czym tworzy się winkamon.

Trojanek i współpracownicy opublikowali w Coll. Czech. Chem. Com. 29, 433, (1964) sposób wytwarzania winkamonu na drodze hydrolizy winkaminy do kwasu winkaminowego; a następnie utleniania

2

tego kwasu trójtlenkiem chromu do winkamonu. W tej samej literaturze opisano też bezpośrednią redukcję winkaminy do winkamonu.

Sposób wytwarzania winkanolu podano w opisie patentowym RFN nr 1795146. Sposobem według tego patentu winkamon poddaje się działaniu alkaliów w środowisku wodnym lub alkoholowym i tak otrzymany związek redukuje się kompleksowymi wodorokami metali.

We wspomnianym, zaproponowanym przez Barlett'a i Taylor'a sposobie wytwarza się ~~winkamon~~ na drodze syntezy; mianowicie tryptaminę poddaje się reakcji z 2-hydroksy-3-etylo-3'-(β -karboksyetylo)-furanonem-5, otrzymanym z p-etylofenolu w wieloetapowej syntezie i redukując otrzymany ~~związek~~ wodorokiem litowoglinowym uzyskuje się winkanol.

Wspólna wada opisanych sposobów polega na tym, że winkamon i/lub winkanol otrzymuje się na skomplikowanej, wieloetapowej drodze wobec stosowania trudno wykonywalnych w skali przemysłowej etapów reakcji i wobec niskiej wydajności.

W opisie patentowym RFN DOS nr 2222186 opisano sposób syntezy winkaminy nadający się także do stosowania przemysłowego.

Celem niniejszego wynalazku było opracowanie łatwego i prostego sposobu otrzymywania winkamonu i/lub winkanolu bezpośrednio z półproduktów powstających w powyższej syntezie wobec niewielkiej ilości etapów procesu i łatwego przemysłowego zastosowania tego sposobu.

Sposobem według wynalazku wytwarza się związki o wzorze ogólnym 1, w którym Z oznacza atom tlenu lub atom wodoru wraz z grupą hydroksylową, i w którym atom wodoru w pozycji — 3 oraz rodnik etylowy w pozycji — 16 są związani obaj w położeniu — α albo obaj w położeniu — β , a więc otrzymuje się winkamon i winkanol, oraz mieszaninę i optycznie czynne izomery tych związków.

Sposób wytwarzania związków o wzorze 1 polega według wynalazku na tym, że związek o wzorze 2, w którym rodnik etylowy w pozycji — 1 oraz atom wodoru w pozycji — 12b są związani obaj w położeniu — α albo obaj w położeniu — β lub jeden z jego izomerów optycznych poddaje się reakcji w obecności rozpuszczalnika w podwyższonej temperaturze z węglanem srebra w ciągu 2—10 godzin, a otrzymany produkt ewentualnie redukuje się kompleksowym wodorkiem metalu i otrzymaną mieszaninę ewentualnie epimeryzuje się, i/lub ewentualnie otrzymaną mieszaninę racemicznych lub optycznie czynnych związków o ogólnym wzorze 1 ewentualnie rozdziela się na poszczególne składniki, i/lub otrzymane związki racemiczne ewentualnie poddaje się rozdzielaniu racematów.

Wzory 1 i 2 opisują zarówno racematy jak i optycznie czynne izomery. W optycznie czynnych związkach o wzorze ogólnym 1 atom wodoru w pozycji — 3 oraz rodnik etylowy w pozycji — 16, a w optycznie czynnych związkach o wzorze 2 rodnik etylowy w pozycji — 1 oraz atom wodoru w pozycji — 12b są związani obaj w położeniu — α , albo obaj w położeniu — β . Racematy zawierają te optycznie czynne związki w stosunku 1:1. Wspólną cechą tych związków jest to, że atom wodoru oraz rodnik etylowy w pozycjach podanych wyżej są związani obaj w położeniu — cis.

Optycznie czynne związki o wzorze 2, można uzyskać na drodze rozdzielania racematu odpowiednich związków racemicznych. Rozdzielenie racematu można przeprowadzić na przykład za pomocą metody pary soli diastereoizomerycznych soli, przy czym jako optycznie czynne kwasy stosuje się kwas D-winowy, D-dwubenzoilowinowy, D-dwu-p-toluilowinowy, D-kamforosulfonowy i inne.

W sposobie według wynalazku związki o wzorze ogólnym 2 lub ich optycznie czynne izomery rozpuszcza się w rozpuszczalniku lub sporządza ich zawiesinę i utlenia je w podwyższonej temperaturze, celowo w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, węglan srebra w ciągu 2—10 godzin.

W procesie utleniania jako rozpuszczalniki stosuje się przede wszystkim aromatyczne, heteroaromatyczne lub alifatyczne węglowodory jak również pochodne chlorowe węglowodorów lub mieszaninę tych rozpuszczalników. Można ewentualnie stosować również inne, obojętne w reakcji rozpuszczalniki, takie jak eter dwuetylowy, czterohydrofuran, pirydyna, dwumetyloformamid i inne.

Reakcje przebiegające podczas utleniania należy traktować jako przynajmniej częściowo zachodzące w fazie heterogenicznej, dlatego przy realizacji tej reakcji należy odpowiednio postępować. Przede wszystkim należy zwrócić uwagę na to, aby doprowadzić w dostatecznej mierze do zetknięcia reagentów.

Mechanizm reakcji nie jest jeszcze dostatecznie wyjaśniony, jednakże można stwierdzić, że oprócz utleniania zachodzi również reakcja dekarboksylacji. Wynika z tego, że znane sposoby przeprowadzania reakcji dekarboksylacji mogą z powodzeniem być stosowane w sposobie według wynalazku. Na rezultat korzystnie oddziałują prawdopodobnie przede wszystkim podwyższona temperatura, jednakże może on również zależeć od wyboru utleniacza oraz od katalitycznego działania rozpuszczalnika.

Substancję wyjściową o wzorze 2 otrzymuje się na drodze kwaśnej lub alkalicznej hydrolizy znanego estru. Poddając ten związek procesowi utleniania uzyskuje się mieszaninę winkamonu i winkanolu, której skład jest zależny od warunków utleniania. Składniki tej mieszaniny reakcyjnej można łatwo rozdzielić. Rozdzielanie można przeprowadzić metodami fizycznymi; na przykład metodą krystalizacji lub chromatografii.

Otrzymaną mieszaninę można też na drodze reakcji chemicznej mianowicie na drodze redukcji, całkowicie przekształcić.

Stosując jako substancje wyjściowe optycznie czynne związki o wzorze 2 uzyskuje się optycznie czynny winkamon i winkanol. Podczas reakcji optycznie czynnych związków kierunek skręcalności zmienia się w charakterystyczny sposób. Kierunek skręcalności optycznie czynnego winkamonu jest taki sam jak stosowanego optycznie czynnego związku wyjściowego o wzorze 2. Kierunek skręcalności otrzymanego na drodze redukcji optycznie czynnego winkanolu jest przeciwny niż w związku wyjściowym.

Stosując jako wyjściowe związki racemiczne, otrzymuje się produkt również w postaci racematu. Otrzymaną mieszaninę racematów tych związków można rozdzielić na jej izomery optyczne, korzystnie metodą pary soli diastereoizomerycznych, wprowadzając np. kwas D-winowy, D-dwubenzoilowinowy, D-kamforosulfonowy lub D-dwutoluilowinowy.

Redukcję winkamonu przeprowadza się za pomocą kompleksowych wodorków metali, w szczególności za pomocą wodorku litowo-glinowego lub redu, przy czym składniki są rozpuszczone lub zawieszone w obojętnym rozpuszczalniku, a reakcję prowadzi się w zakresie temperatur od 0° do 80°C. W ten sposób otrzymuje się mieszaninę, zawierającą obok winkanolu 25% izowinkanolu. Oba te związki różnią się przestrzennym ułożeniem grupy hydroksylowej w pozycji — 14 względem atomu wodoru w pozycji — 14.

Izowinkanol i winkanol można wprawdzie rozdzielić za pomocą metod fizycznych, jednak bardziej celowa jest epimeryzacja nieczynnego, według dotychczasowej wiedzy farmaceutycznej, izowinkanolu w winkanol. Epimeryzację przeprowadza się za pomocą alkoholów metali, przy czym jako rozpuszczalnik stosuje się korzystnie alkohol, z którego wywodzi się alkohol. Postępuje się tak, że po redukcji otrzymaną mieszaninę winkanolu i izowinkanolu rozpuszcza się lub zawiesza w zawierającym alkohol alkoholu i utrzymuje w podwyższonej temperaturze. Okazało się, że szczegól-

nie korzystnie jest stosowanie III rzęd.-butanolanu potasowego jako alkoholanu i prowadzenie reakcji w temperaturze wrzenia mieszaniny. W ten sposób otrzymuje się winkanol bezpośrednio z izowinkanolu.

Przykład I. Z 2,00 g (0,0087 mola) cis-1-etylo-1-(2'-hydroksy-2'-metoksykarbonyloetylo)-1,2,3,4,6,7,12b-ośmiowodoroindoło [2,3-a] chinolizyny sporządza się zawiesinę w 100 ml ksylenu i dodaje zawiesinę 12 g osadzonego na nośniku węglanu srebra (odczynnik zawierający 50% węglanu srebra na celicie). Mieszaninę ogrzewa się mieszając w temperaturze wrzenia w atmosferze azotu w ciągu 8 godzin. Następnie gorący roztwór sączy się, trzykrotnie przemywa porcjami po 30 ml 5% roztworu węglanu sodu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem.

Otrzymuje się 1,05 g substancji będącej mieszaniną racemicznego winkamonu i racemicznego winkanolu. Mieszaninę zadaje się 40 ml eteru dwuetylowego i odsącza nierozpuszczone kryształy, które przekrystalizowuje się z metanolu.

Wydajność: 0,5 g (29,5%) (±)-eburnamoniny (winkamon).

Temperatura topnienia: 201–202°C przy szybkości ogrzewania równej 4°C/minutę. Uzyskana temperatura topnienia jest zgodna z danymi literaturowymi (J. Mokry i współpracownicy, Coll. Czech. Chem. Comm, 28, 1309, 1963 r.).

Analiza elementarna: (C₁₉H₂₂N₂O: M = 294,4)

Obliczono: C 77,52% H 7,53% N 9,52%

Znaleziono: C 77,46% H 7,51% N 9,74%

Ługi eterowe poddaje się preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej stosując jako adsorbent żel krzemionkowy PF₂₅₄₊₂₆₆ a jako eluent mieszaninę benzenu i metanolu w stosunku 14:2. Otrzymaną substancję przekrystalizowuje się z eteru.

Wydajność: 0,2 g (16%) (±)-winkanolu (eburnamina)

Temperatura topnienia: 163–164°C (z rozkładem) przy szybkości ogrzewania 4°C/minutę.

Widmo w podczerwieni jest zgodne z wzorcowym widmem (±)-winkanolu.

Przykład II. Postępuje się analogicznie jak w przykładzie I z tym, że po przeprowadzonym w ksylenie utlenianiu otrzymane 1,05 g substancji rozpuszcza się w 100 ml eteru i dodaje się roztwór 0,09 g wodorku litowo-glinowego. Roztwór ogrzewa się w ciągu 30 minut w temperaturze wrzenia.

Po zakończeniu redukcji nadmiar reagentu rozkłada się dodając 0,2 ml wody. Wydzielony osad odsącza się i przemywa eterem. Przesącz i eter łączy się, zatęża a z pozostałości wykrystalizowuje produkt.

Wydajność: 0,85 g (55%) (±)-winkanolu (eburnamina)

Temperatura topnienia: 163–164°C (4°C/minutę)

Widmo w podczerwieni odpowiada autentycznemu wzorcowemu widmu (±)-winkanolu.

Przykład III. (±)-winkanol. 147 g (0,5 mola) (–)-eburnamoniny rozpuszcza się w 2500 ml czterohydrofuranu, a roztwór chłodzi się suchym lodem do temperatury –20°C. Następnie dodaje się

w atmosferze azotu 33,3 g (0,94 mola) wodorku litowo-glinowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury pokojowej i miesza w ciągu 2 godzin, a następnie chłodziąc mieszaninę w wodzie z lodem ostrożnie wkrapla 60–62 ml wody. W chwili gdy kolejny dodatek wody nie powoduje wydzielania gazu mieszaninę reakcyjną sączy się i przemywa czterowodorofuranem. Roztwór klaruje się za pomocą aktywnego węgla, węgiel odsącza się a roztwór odparowuje się pod próżnią do sucha.

Otrzymuje się 155 g lepkiego, spienionego produktu, będącego mieszaniną (+)-winkanolu i (+)-izowinkanolu w stosunku 3:1, o skręcalności $[\alpha]_D^{20} = 28-31^\circ$ (1%; chloroform).

Chromatografia cienkowarstwowa: adsorbent Al₂O₃ PF₂₅₄

Eluent: dwuchlorometan — metanol w stosunku 200:1

Współczynnik chromatograficzny R_f:

(+)-winkanol –0,2

(+)-izowinkanol –0,25

(–)-eburnamonina –0,9

Otrzymaną mieszaninę winkanolu i izowinkanolu epimeryzuje się w następujący sposób: 155 g otrzymanej substancji rozpuszcza się w mieszaninie 800 ml alkoholu III rz.-butylowego i 80 g III rzęd.-butanolanu potasu. Roztwór ogrzewa się w ciągu 10 minut w temperaturze wrzenia, chłodzi się i doprowadza za pomocą 50% kwasu octowego odczyn do wartości pH = 8,5. Fazę dolną oddziela się na drodze dekantacji, pozostałość przemywa się niewielką ilością III rz.-butanolu i ponownie dekantuje.

Połączone frakcje III rz.-butanolowe wlewa się do 1800 ml zimnej wody. Podczas chłodzenia wydziela się lepki, mazisty produkt, który po zakrzepnięciu odsącza się, przemywa niewielką ilością wody i suszy. Otrzymane 133 g produktu rozpuszcza się na gorąco w 550 ml toluenu, mechaniczne zanieczyszczenia odsącza się a śladowe ilości wody, obecnej w roztworze usuwa się na drodze destylacji azeotropowej pod ciśnieniem atmosferycznym. Następnie odparowuje się roztwór pod zmniejszonym ciśnieniem do wydzielania produktu. Po ochłodzeniu wydzielony osad odsącza się, przemywa eterem naftowym, a następnie suszy.

Wydajność: 115,5 g (78% wydajności teoretycznej) (+)-winkanolu o skręcalności $[\alpha]_D^{20} = 92-94^\circ$ (1%; chloroform)

Temperatura topnienia: 174–176°C (aparat Boettiusa)

Z pokrystalicznych ługów toluenowych otrzymuje się dalsze 29,6 g (20% wydajności teoretycznej) produktu.

Temperatura topnienia: 174–176°C (aparat Boettiusa) $[\alpha]_D^{20} = 86-88^\circ$ (1%; chloroform).

Widmo w podczerwieni drugiej frakcji jest zgodne z widmem pierwszej. Po przekrystalizowaniu drugiej frakcji z metanolu uzyskuje się produkt wykazujący taką samą temperaturę topnienia i skręcalność właściwą jak frakcja pierwsza.

Przykład IV. Racemiczny winkanol. 31 g (0,167 mola) wodorek dwu(2-metoksyetoksy)-glin-

wosodowy (redon) rozpuszcza się w 120 ml benzenu i wkrapla do roztworu 15 g (0,051 mola) winkamonu w 150 ml benzenu. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w temperaturze 60°C w ciągu 3 godzin, a następnie chłodzi i zaddaje wodą. Wydzielony osąd odsacza się a przesącz odparowuje do sucha. Suchą pozostałość przekrystalizowuje się z eteru, otrzymując 9,06 g (60%) racemicznego winkanolu.

Temperatura topnienia: 164—166°C (aparatus Boetius'a).

Ługi macierzyste, pozostałe po krystalizacji z eteru, odparowuje się a suchą pozostałość poddaje się reakcji analogicznie w przykładzie III z III rz.-butanolanem potasu. W ten sposób otrzymuje się dalsze 4,4 g (35,3% wydajności teoretycznej) racemicznego winkanolu o temperaturze topnienia 162—164°C. Łączna wydajność wynosi 95,4%.

Przykład V. Rozdzielanie racemicznego (±)-winkamonu. 10,0 g (0,0342 mola) (±)-winkamonu i 12 g (0,0342 mola) kwasu (—)-dwubenzoilowinowego rozpuszcza się w 150 ml chlorku metylenu. Roztwór zaszczenia się niewielką ilością (—)-dwubenzoilowinianu/-winkamonu i pozostawia do krystalizacji. Wydzielone kryształy odsacza się, rozpuszcza w dwumetyloformamidzie i doprowadza za pomocą wodnego roztworu amoniaku odczyn otrzymanego roztworu do wartości pH = 9.

Wydzielony związek odsacza się, przemysza wodą i suszy, otrzymując 4,2 g (84%) (—)-winkamonu o temperaturze topnienia 173—176°C i o skręcalności $[\alpha]_D^{20} = -96^\circ$. Ługi pokrystaliczne odparowuje się, a z nich w podany wyżej sposób wyodrębnia się (+)-winkamon. Temperatura topnienia jest taka sama jak (—)-winkamonu, a liczbowo równa skręcalność właściwa ma przeciwny znak.

Przykład VI. Rozdzielenie racemicznej (±)-1-etylo-1-(2'-hydroksy-2'-metoksykarbonyloetylo)-1,2,3,4,6,7,12,12b-ośmiowodoroinolo-[2,3-a]-chinazolinu.

Powyższy związek rozdziela się na izomery optyczne analogicznie jak w przykładzie V. Temperatura topnienia (—)-dwubenzoilowinianu (—)-1-etylo-1-(2'-hydroksy-2'-metoksykarbonyloetylo)-1,2,3,4,6,7,12,12b-ośmiowodoroinolo-[2,3-a]-chinazolinu wynosi 151—155°C, a skręcalność $[\alpha]_D^{20} = -110^\circ$.

Z wydajnością równą 88% wydajności teoretycznej otrzymuje się (—)-1-etylo-1-(2'-hydroksy-2'-metoksykarbonyloetylo)-1,2,3,4,6,7,12,12b-ośmiowodoroinolo-[2,3-a]-chinolizynę o temperaturze topnienia 231—235°C i o skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{20} = -102^\circ$. Optyczny izomer tego związku ma taką samą temperaturę topnienia, oraz liczbowo równą skręcalność optyczną o przeciwnym znaku.

Zastrzeżenia patentowe

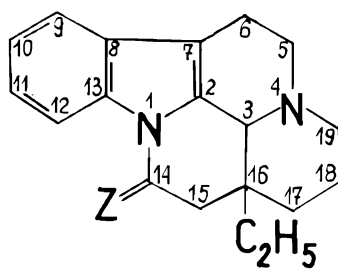
1. Sposób wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1, w którym Z oznacza atom tlenu lub atom wodoru wraz z grupą hydroksylową, i w którym atom wodoru w pozycji — 3 oraz rodnik etylowy w pozycji — 16 są związani obaj w położeniu — α albo obaj w położeniu — β , a więc mie-

szaniny winkamonu i winkanolu, oraz optycznie czynnych izomerów tych związków, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym rodnik etylowy w pozycji — 1 oraz atom wodoru w pozycji — 12b są związani obaj w położeniu — α albo obaj w położeniu — β , poddaje się reakcji w obecności rozpuszczalnika w podwyższonej temperaturze z węglanem srebra w ciągu 2—10 godzin, otrzymaną mieszaninę winkamonu i winkanolu wyodrębnia się z mieszaniny reakcyjnej i ewentualnie rozdziela się oba składniki.

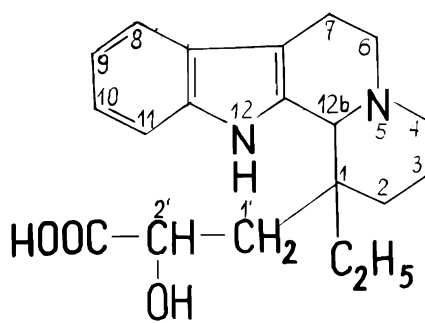
2. Sposób wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1, w którym Z oznacza atom wodoru wraz z grupą hydroksylową, i w którym atom wodoru w pozycji — 3 oraz rodnik etylowy w pozycji — 16 są związani obaj w położeniu — α albo obaj w położeniu — β , a więc winkanolu, oraz optycznie czynnych izomerów tego związku, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym rodnik etylowy w pozycji — 1 oraz atom wodoru w pozycji — 12b są związani obaj w położeniu — α albo obaj w położeniu — β , poddaje się reakcji w położeniu rozpuszczalnika w podwyższonej temperaturze z węglanem srebra w ciągu 2—10 godzin, i otrzymaną mieszaninę reakcyjną, zawierającą winkanol i winkamon, redukuje się kompleksowym wodorokiem metalu.

3. Sposób wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1, w którym Z oznacza atom wodoru wraz z grupą hydroksylową, i w którym atom wodoru w pozycji — 3 oraz rodnik etylowy w pozycji — 16 są związani obaj w położeniu — α albo obaj w położeniu — β , a więc winkanolu oraz optycznie czynnych izomerów tego związku, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym rodnik etylowy w pozycji — 1 oraz atom wodoru w pozycji — 12b są związani obaj w położeniu — α albo obaj w położeniu — β , poddaje się reakcji w obecności rozpuszczalnika w podwyższonej temperaturze z węglanem srebra w ciągu 2—10 godzin, otrzymaną mieszaninę reakcyjną, zawierającą winkanol i winkamon, redukuje się kompleksowym wodorokiem metalu, a otrzymaną izomeryczną mieszaninę winkanolu i izowinkanolu epimeryzuje się do winkanolu.

4. Sposób wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1, w którym Z oznacza atom wodoru wraz z grupą hydroksylową, i w którym atom wodoru w pozycji — 3 oraz rodnik etylowy w pozycji — 16 są związani obaj w położeniu — α albo obaj w położeniu — β , a więc enancjomerów winkanolu, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym rodnik etylowy w pozycji — 1 oraz atom wodoru w pozycji — 12b są związani w położeniu — α albo obaj w położeniu — β , poddaje się reakcji w obecności rozpuszczalnika w podwyższonej temperaturze z węglanem srebra w ciągu 2—10 godzin, otrzymaną mieszaninę reakcyjną, zawierającą winkanol i winkamon, redukuje się kompleksowym wodorokiem metalu, a otrzymaną izomeryczną mieszaninę winkanolu i izowinkanolu epimeryzuje się do winkanolu i otrzymany winkanol rozszczepia się na enancjomery.



Wzór 1



Wzór 2