

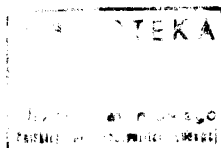


Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 04.IX.1965 (P 110 706)

Pierwszeństwo: 16.IX.1964 Wielka
Brytania

Opublikowano: 25.V.1968



Kl. 12 p, 10

MKP C 07 d

57/06

UKD

Współtwórcy wynalazku: John Atkinson, Roy Hull

Właściciel patentu: Imperial Chemical Industries Limited, Londyn (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych związków heterocyklicznych, pochodnych beta-karboliny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych beta-karboliny, które posiadają cenne właściwości znieczulające.

Według wynalazku nowe pochodne beta-karboliny o wzorze 1, w którym R^1 oznacza rodnik aryłowy lub heterocykliczny, ewentualnie podstawione jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi lub hydroksylowymi, a R^2 oznacza rodnik acylowy, wytwarza się następująco.

Związek o wzorze 2, w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie, cyklizuje się w obecności czynnika acylującego, otrzymanego z kwasu o wzorze R^2-OH , w którym R^2 ma wyżej wymienione znaczenie, lub też związek o wzorze 3, w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie, lub jego sól acyluje się czynnikiem acylującym, otrzymanym z kwasu o wzorze R^2-OH , w którym R^2 ma wyżej podane znaczenie.

Jako rodniki aryłowe R^1 można wymienić na przykład rodnik fenyłowy lub hydroksyfenylowy. Jako rodniki heterocykliczne R^1 , można wymienić na przykład pięcioczłonowy rodnik heterocykliczny, zawierający jeden heteroatom, taki jak rodnik pirolowy lub tienylowy. Podstawnikami alkilowymi mogą być na przykład rodniki alkilowe o nie więcej niż czterech atomach węgla, na przykład rodnik metylowy R^1 oznacza szczególnie rodniki: fenyłowy, o-hydroksyfenylowy, 2-pirolilowy, 2-tienylowy lub 2,5-dwumetylo-pirolilowy-3.

Jako rodnik oznaczony symbolem R^2 można

2

wymienić rodnik acylowy, na przykład rodnik alkanoilowy o nie więcej niż sześciu atomach węgla, taki, jak rodnik acetylowy lub rodnik aroilowy, o nie więcej niż dziesięciu atomach węgla, taki, jak rodnik benzoilowy.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się na przykład następujące pochodne beta-karboliny: 2-acetylo-1,2,3,4-czterowodoro-1,2'-pirolilo-beta-karbolinę, 2-benzoilo-1,2,3,4-czterowodoro-1,2'-pirolilo-beta-karbolinę, 2-acetylo-1,2,3,4-czterowodoro-1,2'-tienylo-beta-karbolinę, 2-acetylo-1-(2,5-dwumetylopirolo-3-ilo)-1,2,3,4-czterowodoro-beta-karbolinę, 2-acetylo-1,2,3,4-czterowodoro-1-fenylo-beta-karbolinę i 2-acetylo-1,2,3,4-czterowodoro-1-o-hydroksy-fenylo-beta-karbolinę.

Jako czynnik acylujący stosuje się na przykład halogenek kwasowy taki, jak chlorek kwasowy o wzorze R^2Cl , lub bezwodnik kwasowy o wzorze R^2-O-R^2 .

Specjalnie korzystnymi czynnikiem acylującymi są chlorek benzoilu lub bezwodnik octowy.

Cyklizację związku o wzorze 2 przeprowadza się w obojętnym rozpuszczalniku lub rozcieńczalniku, na przykład w benzenie lub kwasie octowym, lub w wiążącym kwas rozpuszczalniku, na przykład w pirydynie. Zamknięcie pierścienia prowadzi się w temperaturze otoczenia lub w podwyższonej temperaturze, zwłaszcza w temperaturze 90—110°C.

Produkt wyjściowy o wzorze 2 otrzymuje się drogą reakcji tryptaminy i aldehydu o wzorze

R^1CHO , w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie. Reakcję prowadzi się w rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku takim, jak benzen lub kwas octowy w temperaturze od -10 do $30^\circ C$, lub w podwyższonej temperaturze.

Utworzony produkt wyosabia się. Produkt wyjściowy można również wytwarzać in situ i stosować dalej bez wydzielania.

Związek o wzorze 3 acyluje się w rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku takim, jak woda lub benzen, w obecności środka wiążącego kwas, na przykład wodorotlenku sodowego, lub w wiążącym kwas rozpuszczalniku, na przykład w pirydynie. Reakcję tę prowadzi się w temperaturze między -10 i $30^\circ C$ lub w temperaturze podwyższonej, na przykład między 90 i $110^\circ C$, w zależności od rodzaju rozpuszczalnika, substratów i składnika acylującego.

Materiał wyjściowy o wzorze 3 uzyskuje się przez cyklizację związku o wzorze 2, w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie, lub przez katalityczne uwodornienie pochodnych dwuwodoro-beta-karboliny o wzorze 4, w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie.

Wynalazek wyjaśniają bliżej, nie ograniczając jego zakresu, następujące przykłady, w których podane części są częściami wagowymi.

Przykład I. Roztwór, otrzymany przez rozpuszczenie 6,4 części tryptaminy i 3,9 części 2-formylpiperolu w 35 częściach benzenu chłodzi się i zadaje często wstrząsając 8 częściami bezwodnika octowego. Mieszaninę utrzymuje się w ciągu 2 godzin w temperaturze otoczenia, następnie przemyma wodnym roztworem węgla sodowego, a potem wodą. Roztwór suszy się, odparowuje do sucha, a pozostałość krystalizuje z metanolu. Otrzymuje się 2-acetylo-1,2,3,4-czterowodoro-1,2'-pircililo-beta-karbolinę, która topnieje w temperaturze $233-235^\circ C$.

Przykład II. Roztwór, otrzymany przez rozpuszczenie 1,6 części tryptaminy i 0,95 części 2-formylpiperolu w 17 częściach benzenu, przesącza się i filtrat zadaje się 0,85 części chlorku benzolu. Reakcja jest egzotermiczna. Roztwór chłodzi się, a osad oddziela się przez odsączenie i krystalizuje się z n-butanolu. Otrzymuje się 2-benzolilo-1,2,3,4-czterowodoro-1,2'-pircililo-beta-karbolinę, która topnieje w temperaturze $262-263^\circ C$.

Przykład III. 1,6 części tryptaminy i 1,1 części 2-formylotiofenu rozpuszcza się w 20 częściach benzenu. Roztwór przesącza się i odparowuje do sucha. Pozostałość stanowi surowa zasada Schiffa o temperaturze topnienia $98-102^\circ C$. Tę zasadę rozpuszcza się w możliwie najmniejszej ilości pirydyny, w temperaturze $100^\circ C$ i do roztworu dodaje 1,1 części bezwodnika octowego. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze $100^\circ C$ w ciągu 3 godzin, po czym produkt wytrąca się z ochłodzonego roztworu przez dodawanie kroplami wody. Osad odsącza się i krystalizuje z etanolu. Otrzymuje się 2-acetylo-1,2,3,4-czterowodoro-1,2'-tienylo-beta-karbolinę o temperaturze topnienia $251-252^\circ C$.

Przykład IV. 1,6 części tryptaminy i 1,25 części 3-formylo-2,5-dwumetylopiperolu rozpuszcza się w 20 częściach benzenu. Roztwór suszy się

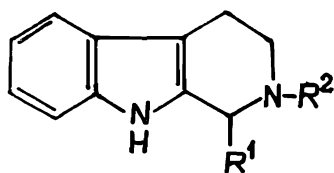
i odparowuje do sucha. Pozostałość stanowi surowa zasada Schiffa, którą rozpuszcza się w możliwie najmniejszej ilości pirydyny, w temperaturze $100^\circ C$, dodaje się 1,1 części bezwodnika octowego. Mieszaninę ogrzewa się następnie w temperaturze $100^\circ C$ w ciągu dalszych 2 godzin. Ochłodzony roztwór rozcieńcza się 40 częściami eteru, przemyma wodnym roztworem węgla sodowego, a potem wodą, suszy się i odparowuje do sucha. Pozostałość krystalizuje się z etanolu i otrzymuje się 2-acetylo-1-(2,5-dwumetylopiperolo-3-ilc)-1,2,3,4-czterowodoro-beta-karbolinę o temperaturze topnienia $263-266^\circ C$.

Przykład V. Mieszaninę 2,5 części 1,2,3,4-czterowodoro-1-fenilo-beta-karboliny i 20 części bezwodnika octowego ogrzewa się w temperaturze $95-100^\circ C$ w ciągu 1 godziny. Roztwór chłodzi się, wytrącony produkt oddziela się przez odsączenie, a następnie rekrystalizuje z etanolu. Otrzymuje się 2-acetylo-1,2,3,4-czterowodoro-1-fenilo-beta-karbolinę o temperaturze topnienia $273-275^\circ C$.

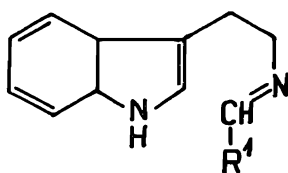
Przykład VI. 0,6 części aldehydu salicylowego i 0,53 części bezwodnika octowego dodaje się do roztworu 0,8 części tryptaminy w 10 częściach lodowatego kwasu octowego i mieszaninę tę ogrzewa się w temperaturze $95-100^\circ C$ w ciągu 4 godzin. Mieszaninę chłodzi się, alkalizuje wodnym roztworem kwaśnego węgla sodowego i ekstrahuje eterem. Roztwór eterowy odparowuje się do sucha, a pozostałość krystalizuje się z etanolu. Otrzymuje się w ten sposób 2-acetylo-1,2,3,4-czterowodoro-1-o-hydroksyfenilo-beta-karbolinę o temperaturze topnienia $236-237^\circ C$.

Zastrzeżenia patentowe

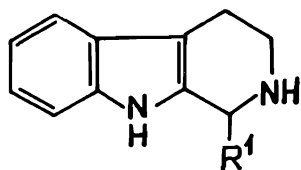
1. Sposób wytwarzania nowych związków heterocyklicznych, pochodnych beta-karboliny, o wzorze 1, w którym R^1 oznacza rodnik aryłowy lub heterocykliczny, ewentualnie podstawiony jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi lub hydroksylowymi i w którym R^2 oznacza rodnik acylowy, znamieny tym, że związek o wzorze 2, w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie, cyklizuje się w obecności czynnika acylującego, otrzymanego z kwasu o wzorze R^2-OH , w którym R^2 ma wyżej podane znaczenie, lub związek o wzorze 3, w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie, lub jego sól acyluje się czynnikiem acylującym, otrzymanym z kwasu o wzorze R^2-OH , w którym R^2 ma wyżej podane znaczenie, przy czym reakcję prowadzi się w rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku ewentualnie w obecności czynnika wiążącego kwas i (albo) rozpuszczalnika wiążącego kwas w temperaturze od $-10-30^\circ C$ lub $90-110^\circ C$.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako czynnik acylujący stosuje się halogenek kwasowy lub bezwodnik kwasowy.
3. Sposób według zastrz. 1-3, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się związek o wzorze 2 wytworzony in situ przez wprowadzenie w reakcję tryptaminy z aldehydem o wzorze R^1-CHO , w którym R^1 ma znaczenie, podane w zastrzeżeniu 1.



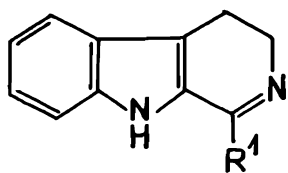
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4