



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

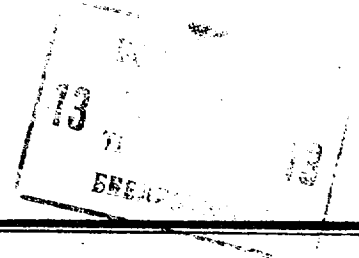
(19) SU (11) 1282815 A3

(51)4 C 07 D 215/14, 471/04,
A 61 K 31/47

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ



- (21) 3622809/23-04
- (22) 27.07.83
- (31) 439107
- (32) 03.11.82
- (33) US
- (46) 07.01.87. Бюл. № 1
- (71) Эли Лилли энд Компани (US)
- (72) Джон Мехнерт Шаус и Ричард Но-
лан Бухер (US)
- (53) 547.831.8.07 (088.8)
- (56) Патент США № 4198415,
кл. C 07 D 471/04, опублик. 1980.
Патент США № 4230861,
кл. C 07 D 215/04, опублик. 1980.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ОПТИЧЕСКИ АК-
ТИВНЫХ транс-1-н-ПРОПИЛ-6-ОКСОГИДРО-
ХИНОЛИНОВ

(57) Изобретение касается замещен-
ных гидрохинолинов, в частности оп-
тических активных транс-1-н-пропил-6-
оксогидрохинолинов (ГХ), которые
как полупродукты используют в синте-
зе октагидропиразоло[3,4-g]хинолина
(ПХ), применяемого в медицине. Для
выявления среди замещенных гидрохи-
нолинов веществ, позволяющих синте-
зировать ПХ с лучшим выходом по уп-
рощенному процессу, были получены

новые ГХ. Его синтез ведут из раце-
мического транс-1-н-пропил-6-оксо-
декагидрохинолина и ди-пара-толуоил-
винной кислоты при молярном соотно-
шении (1-0,9):1 в среде полярного
растворителя, например метанола или
его смеси с ацетонитрилом, при объем-
ном соотношении 1:(4-10) или смеси
метанола с метилизобутилпентоном при
соотношении 1:15, при кипении реак-
ционной смеси. После охлаждения сме-
си и кристаллизации соли ее отделя-
ют и обрабатывают раствором NaOH с
последующим выделением ГХ в свобод-
ном виде. Получение соли 4aR, 8aR-
1-н-пропил-6-оксодекагидрохинолина
ведут из (-)-ди-пара-толуоилвинной
кислоты с транс-(+)-1-н-пропил-6-
оксодекагидрохинолином. Получение
4aS, 8aS-1-н-пропил-6-оксогидрохино-
лина ведут из (+)-ди-пара-толуолвин-
ной кислоты и транс-(+)-1-н-пропил-
6-оксогидрохинолина ведут из (+)-ди-
пара-толуолвинной кислоты и транс-(+)-
1-н-пропил-6-оксодекагидрохинолина.
Использование ГХ в синтезе ПХ обеспе-
чивает выход 76% без необходимости
разделения полученного продукта на
антиподы. 3 з.п.ф-лы, 1 табл.

(19) SU (11) 1282815 A3

Изобретение относится к способам получения оптически активных транс-1-н-пропил-6-оксогидрохинолинов - новых соединений, которые могут найти применение в синтезе октагидропирозоло-[3,4-g]-хинолинов, используемых в медицине.

Цель изобретения - получение новых оптически активных транс-1-н-пропил-6-оксогидрохинолинов, использование которых позволяет повысить выход и упростить процесс получения оптически активных производных.

Выбор разделяющего реагента.

В качестве потенциальных разделяющих реагентов испытывают ряд оптически активных кислот: (+)-винную, (-)-дибензоилвинную, (+)-камфарную, (+)-10-камфарсульфо кислоту, (-)-миндальную, (-)-яблочную, N-ацетил-1-глутаминовую кислоты и т-бутилоксикарбонил-L-фенилглицин. Эти кислоты либо неспособны образовывать кристаллическую соль с dl-транс-1-пропил-6-оксодекагидрохинолином, либо, в тех случаях, когда образуется кристаллическая соль, повторная перекристаллизация не дает эффективной оптической очистки. Таким образом, (-)-ди-пара-толуилвинная кислота и (+)-ди-пара-толуилвинная кислота оказываются уникальными легкодоступными эффективными разделяющими реагентами для транс-dl-1-н-пропил-6-оксодекагидрохинолина.

Растворительную систему выбирают из тех, которые дают кристаллическую соль с высокой оптической чистотой и с высоким выходом.

В таблице приведены использованные растворительные системы, выходы соли (-)-ди-пара-толуилвинной кислоты в расчете на исходный транс-dl-кетон, точки плавления, $[\alpha]_D^{25}$ и $[\alpha]_{365}^{25}$ (оба при $c = 1$, CH_3OH).

Несмотря на то, что пригодны все растворители, перечисленные в таблице, плюс метанол из примера 1, предпочтительным прямоцепные C_1 - C_3 -алканола, такие, как метанол, этанол и н-пропанол, либо каждый в отдельности, либо в сочетании с метилизобутилкетон или с ацетонитрилом. Предпочтительно в качестве растворителя для разделения (-)-ди-пара-толуилвинной кислотой использовать смесь метанола и ацетонитрила в соотношении (1:4)-(1:10), хотя эти отно-

шения не являются критическими, пока присутствует достаточный процент метанола. Кроме того, лучшее разделение достигается при концентрации соли 0,15-0,16 моль/л, хотя вполне приемлемы концентрации вне этого диапазона.

Пример 1. 10 г (-)-ди-пара-толуилвинной кислоты растворяют в 75 мл теплого метанола. Раствор добавляют к раствору 5,05 г транс-dl-1-н-пропил-6-оксодекагидрохинолина в 15 мл метанола. Реакционную смесь доводят до кипения, а затем ей дают остыть до комнатной температуры. После выдерживания при комнатной температуре в течение ночи стимулируют кристаллизацию путем добавления предварительно полученных затравочных кристаллов. Кристаллическую соль винной кислоты выделяют путем фильтрования, и остаток на фильтре промывают метанолом. Выход 2,813 г (18,7%) белого кристаллического твердого вещества, содержащего (-)-ди-пара-толуилвинную кислоту; $[\alpha]_D^{25} = -107,49^\circ$ (CH_3OH , $c=1$). Перекристаллизация соли из метанола дает 1,943 г оптически чистой соли, $[\alpha]_D^{25} = -108,29^\circ$ (CH_3OH , $c=1$). Полученную таким образом (-)-ди-пара-толуилвинную кислоту обрабатывают разбавленным водным раствором гидрата окиси натрия, и полученный щелочной раствор экстрагируют хлористым метиленом. Экстракт хлористого метилена сушат, концентрируют, и из него под вакуумом удаляют растворитель. Полученный остаток перегоняют, чтобы получить бесцветное масло, содержащее очищенный 4aR, 8aR-1-н-пропил-6-оксодекагидрохинолин, т. кип. $82-86^\circ\text{C}$ при 0,13 торр, выход 40-60% $[\alpha]_D^{25} = -88,51^\circ$ (CH_3OH , $c=1$).

Другие соли получают путем растворения свободного основания в эфире, пропуская газообразный HCl через раствор, либо добавляя эфирный раствор кислоты с последующим выделением фильтрованием нерастворимой в эфире соли. Альтернативно, раствор свободного основания в низшем алканоле можно смешать с раствором кислоты в том же растворителе, и растворимую соль выделить путем выпаривания растворителя.

Пример 2. Следуя методике примера 1, 48,8 г транс-дл-1-н-пропил-6-оксодекагидрохинола в 200 мл ацетонитрила добавляют к теплому раствору 101 г (-)-ди-пара-толуоилвинной кислоты в 1 л ацетонитрила и 300 мл метанола. Смесь нагревают до температуры флегмы, а затем оставляют стоять при температуре окружающей среды в течение ночи. выпадают кристаллы. Первый сбор составляет 32 г (выход 22%) 4aR, 8aR-1-н-пропил-6-оксодекагидрохинолина (-)-ди-пара-толуоилвинной кислоты, имеющего т.пл. 158-9°С; $[\alpha]_D^{25} = -107,5^\circ$ (с = 1, CH₃OH); $[\alpha]_{365}^{25} = -515,5^\circ$ (с = 1, CH₃OH).
Указанное разделение проводят также, используя 41,4 г транс-дл-1-н-пропил-6-оксодекагидрохинолина и 80,8 г моногидрата (-)-ди-пара-толуоилвинной кислоты в 500 мл безводного метанола. Выход 34,5 г (28%), $[\alpha]_D^{25} = -107,3^\circ$; $[\alpha]_{365}^{25} = -512,9^\circ$ (оба при с = 1, CH₃OH); оптическая чистота ~ 97%.

Пример 3. Получение 4aR, 8aR-1-н-пропил-6-оксодекагидрохинолина и его (-)-ди-пара-толуоилтарtrate.

Раствор 10 г (1 экв.) (-)-ди-пара-толуоилвинной кислоты в 75 мл теплового метанола вводят в раствор 5,05 г транс-(±)-1-н-пропил-6-оксодекагидрохинолина в 15 мл метанола. Реакционную смесь доводят до кипения, а затем охлаждают до комнатной температуры. Раствор выдерживают в течение 12 ч при комнатной температуре и индуцируют кристаллизацию, добавляя ранее полученные затравочные кристаллы. Кристаллический тартрат выделяют фильтрованием, и осадок на фильтре промывают метанолом. Получают 2,813 г (18,7%) белого кристаллического твердого вещества, представляющего собой (-)-ди-пара-толуоилтарtrate 4aR, 8aR-1-н-пропил-6-оксодекагидрохинолин. $[d]_D^{25} = -107,49^\circ$ (метанол, с = 1,0); $[d]_{365}^{25} = -512,89^\circ$ (метанол, с = 1,0).

Полученный (-)-тарtrate (2,77 г) растворяют в 60 мл горячего метанола, фильтруют и концентрируют до 30 мл. Кристаллизацию инициируют добавлением затравочных кристаллов. После прекращения кристаллизации кристаллы фильтруют. Получают (-)-ди-пара-толуоилтарtrate 4aR, 8aR-1-н-

пропил-6-оксодекагидрохинолин в виде белого твердого вещества с т.пл. 165,5-166,5°С (разл.). Выход 1,943 г (70%). $(d)_D^{25} = -108,29^\circ$ (метанол, с = 1,0); $(d)_{365}^{25} = -516,48^\circ$ (метанол, с = 1,0).

Рекристаллизацию полученного (-)-тарtrate (1,903 г) производят из 50 мл метанола при встряхивании колбы для инициирования кристаллизации. Получают тонкие белые иглы, которые собирают фильтрованием с выходом 863 мг (45%) (-)-ди-пара-толуоилтарtrate 4aR, 8aR-1-н-пропил-6-оксодекагидрохинолина; т.пл. 169,5 - 172° (разл.) оптическая чистота ~ 97%. $[d]_D^{25} = -107,89^\circ$ (метанол, с = 1,0); $[d]_{365}^{25} = -516,48^\circ$ (метанол, с = 1,0).

В 600 мл воды суспендируют 22 г (-)-ди-пара-толуоилтарtrate 4aR, 8aR-1-н-пропил-6-оксодекагидрохинолина. Раствор подщелачивают путем добавления водного раствора гидроксида натрия. Полученный мутный раствор экстрагируют дихлорметаном. Экстракт сушат над сульфатом натрия и концентрируют с образованием 4aR, 8aR-1-н-пропил-6-оксодекагидрохинолина в виде коричневатого масла, т.пл. 84 - 87°С (0,25 торр). Выход 17,52 г (93%). $(d)_D^{25} = -87,9^\circ$ (метанол, с = 1,0); $(d)_{365}^{25} = -380,2^\circ$ (метанол, с = 1,0). Оптическая чистота ~ 99%.

Пример 4. Получение 4aS, 8aS-1-н-пропил-6-оксодекагидрохинолина и его (+)-ди-пара-толуоилтарtrate.

К раствору 192,0 г (0,95 экв.) моногидрата (±)-ди-пара-толуоилвинной кислоты в 1 л метанола добавляют 97,5 г транс-(±)-1-н-пропил-6-оксодекагидрохинолина в 200 мл метанола (1-н-пропил-6-оксодекагидрохинолин обогащают в отношении 4aS-, 8aS-изомера). Раствор перемешивают, встряхивают для инициирования кристаллизации, оставляют для выстаивания в течение двух дней, затем фильтруют, получают белый кристаллический (±)-ди-пара-толуоилтарtrate 4aS, 8aS-1-н-пропил-6-оксодекагидрохинолина; $(d)_D^{25} = +106,0^\circ$ (метанол, с = 1,0); $(d)_{365}^{25} = +507,0^\circ$ (метанол, с = 1,0). Оптическая чистота составляет 90% (примесь - избыток энантиоморфных изомеров).

Полученную соль рекристаллизуют из метанола с образованием в виде белого твердого вещества 126,6 г (+)-ди-пара-толуилтартрата 4aS, 8aS-1-н-пропил-6-оксодекагидрохинолина, т.пл. 166,5-167,0°C (разл.); $(d)_D^{25} = +107,0^\circ$ (метанол, с = 1,0); $(d)_{365}^{25} = +512,0^\circ$ (метанол, с = 1,0). Оптическая чистота ~95%.

Полученную соль (81,3 г) вводят в разбавленный раствор гидроокиси натрия, экстрагируют дихлорметаном и сушат над сульфатом натрия с образованием 29,7 г светло-розового масла. Масло перегоняют и получают 26,1 г бесцветного маслянистого продукта, кипящего при 79-97°C и давлении 0,2 торр, которое представляет собой 4aS, 8aS-1-н-пропил-6-оксодекагидрохиолин; $[d]_D^{25} = +34,9^\circ$ (метанол, с = 1,0); $[d]_{365}^{25} = 370,5^\circ$ (метанол, с = 1,0). Оптическая чистота ~96%.

Пример 5. Получение (-)-ди-пара-толуилтартрата 4aR, 8aR-1-н-пропил-6-оксодекагидрохинолина.

К раствору 82,6 г (0,92 экв.) (-)-ди-пара-толуилвинной кислоты в 400 мл метанола добавляют 43,5 г транс (+)-1-н-пропил-6-оксодекагидрохинолина в 100 мл метанола. Раствор перемешивают, затем вносят затравку и оставляют выстаиваться в течение ночи. Раствор взбалтывают несколько раз в день на протяжении следующих пяти дней. Полученное твердое вещество собирают фильтрованием, получают 38,8 г (30%) белого твердого вещества, представляющего собой (-)-ди-пара-толуилтарtrat 4aR, 8aR-1-н-пропил-6-оксодекагидрохинолина; $(d)_D^{25} = -106,6^\circ$ (метанол, с = 1,0); $(d)_{365}^{25} = -507,8^\circ$ (метанол, с = 1,0). Оптическая чистота ~92%.

Полученную соль соединяют с другими фракциями (114,5 г) и рекристаллизуют из 100 мл метанола. Фракция образовавшегося белого твердого вещества позволяет получить 82,3 г (72%) (-)-ди-пара-толуилтартрата 4aR, 8aR-1-н-пропил-6-оксодекагидрохинолина с т.пл. 174-176°C (разл.); $(d)_D^{25} = -108,10^\circ$ (метанол, с=1,0); $(d)_{365}^{25} = -516,3^\circ$ (метанол, с=1,0). Оптическая чистота ~100%.

Пример 6. Получение хлоргидрата 4aR, 8aR-5-н-пропил-4,4a, 5,6,

7,8,8a,9-октагидро-1Н(и 2Н)-пиразоло [3,4-g]хинолина.

Раствор 52 г оптически чистого 4aR, 8aR-1-н-пропил-6-оксодекагидрохинолина и 79 г этилформиата в 250 мл тетрагидрофурана вводят в раствор 59,8 г трет-бутилата калия в 600 мл тетрагидрофурана, предварительно охлажденного примерно до 0°C. Во время добавления выделяется газ. Реакционную смесь перемешивают при температуре ~0°C в течение получаса, а затем при температуре окружающей среды еще в течение одного часа. В эту смесь добавляют 25,6 г гидразина, и pH раствора доводят до 9 с помощью 10%-ного водного раствора хлористоводородной кислоты (примерно 500 мл). Реакционную смесь интенсивно перемешивают 2 ч при температуре окружающей среды, после чего ее выливают в воду. Водную смесь подщелачивают (pH 13) добавлением разбавленного водного раствора гидроокиси натрия. Щелочную смесь экстрагируют дихлорметаном, дихлорметановый экстракт отделяют и высушивают. Растворитель упаривают, в остатке получают желтую пену, которая, как показывает тонкослойная хроматография, содержит необходимый пиразолохиолин и незначительное количество загрязняющей примеси. Остаток растворяют в 1 л горячего метанола, в который добавляют 250 мл 1 н. водного раствора хлористоводородной кислоты. Раствор концентрируют, получают 65,4 г хлоргидрата 4aR, 8aR-5-н-пропил-4,4a,5,6,7,8,8a,9-октагидро-1Н(и 2Н)-пиразоло [3,4-g]хинолина в виде светло-желтого твердого вещества. В результате рекристаллизации из смеси метанола и этилацетата получают 51,7 г (76%) слегка желтого гранулированного твердого вещества; $[d]_D^{25} = -121,0^\circ$ (H₂O, с = 1); $[d]_{365}^{25} = -377,40^\circ$ (H₂O, с = 1).
Вычислено, %: С 61,04; Н 8,67; N 16,43; Cl 13,86.
Найдено, %: С 61,32; Н 8,53; N 16,22; Cl 14,08.

Пример 7. Получение хлоргидрата 4aS, 8aS-5-н-пропил-4,4a,5,6,7,8,8a,9-октагидро-1Н(и 2Н)-пиразоло [3,4-g]хинолина.

7,7 г трет-бутилата калия растворяют в 85 мл тетрагидрофурана. Полученный раствор охлаждают примерно

до 0°C. В этот раствор добавляют смесь 6,7 г 4а, 8а-1-н-пропил-6-оксодекагидрохинолина и 10,2 г этилформиата в 40 мл тетрагидрофурана. Во время добавления выделялся газ. Реакционную смесь затем оставляют для нагревания до комнатной температуры. Тонкослойная хроматография показала отсутствие исходного материала. В эту смесь затем добавляют шесть мл гидразингидрата с последующим введением достаточного количества 10%-ного водного раствора хлористоводородной кислоты для доведения рН примерно до 9. Эту смесь интенсивно перемешивают при температуре окружающей среды до полного отсутствия по данным тонкослойной хроматографии промежуточного формилкетона. Реакционную смесь затем выливают в разбавленный водный раствор гидроксида натрия, и щелочную смесь экстрагируют дихлорметаном. Дихлорметановый экстракт высушивают, растворитель удаляют в вакууме с образованием 9 г бесцветной пены. Полученную пену растворяют в 100 мл метанола, в раствор добавляют эквивалентное количество 1 М водного раствора хлористоводородной кислоты.

Полученный раствор концентрируют с образованием белого твердого вещества, которое рекристаллизуют из смеси растворителей метанола и этилацетата. Белое твердое вещество отфильтровывают, получают 5,68 г (65%) хлоргидрата 4аS, 8аS-5-н-пропил-4,4а,5,6,7,8,8а, 9-октагидро-1Н(и 2Н) пирозоло-[3,4-г]хинолина; $(d)_{25}^{25} = +120,6^\circ$ (H₂O, с = 1,0); $(d)_{365}^{25} = +375,6^\circ$ (H₂O, с = 1,0). Оптическая чистота ~99%.

Вычислено, %: С 61,04; Н 8,67; N 16,43; Cl 13,86.

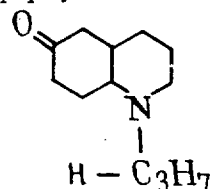
Найдено, %: С 61,10; Н 8,45; N 16,60; Cl 13,83.

Осуществление предлагаемого способа позволяет получить оптически активные транс-1-н-пропил-6-оксогидрохинолины, которые затем используются в синтезе оптически активных производных пирозолохинолинов, что позволяет по-

лучать последние по более простой схеме и с более высоким выходом за счет отсутствия необходимости разделения на антиподы конечного продукта.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

1. Способ получения оптически активных транс-1-н-пропил-6-оксогидрохинолинов формулы I



отличающийся тем, что, рацемический транс-1-н-пропил-6-оксодекагидрохинолин вводят во взаимодействие с ди-пара-толуилвинной кислоты при молярном соотношении исходных реагентов (1-0,9):1 в полярном органическом растворителе при температуре кипения реакционной массы, после охлаждения реакционной массы и кристаллизации соли последнюю отфильтровывают и полученный тартрат обрабатывают раствором едкого натра с последующим выделением целевого продукта в свободном виде.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве полярного органического растворителя используют метанол, смесь метанола и ацетонитрила в объемном соотношении от 1:4 до 1:10, смесь метанола и метилизобутилкетона в объемном соотношении 1:15.

3. Способ по п.1, или 2, отличающийся тем, что получение соли 4аR, 8аR-1-н-пропил-6-оксодекагидрохинолина путем взаимодействия (-)-ди-пара-толуилвинной кислоты с транс(+)-1-н-пропил-6-оксодекагидрохинолином.

4. Способ по пп.1-3, отличающийся тем, что получение 4аS, 8аS-1-н-пропил-6-оксогидрохинолина осуществляют путем взаимодействия (+)-ди-пара-толуилвинной кислоты с транс(+)-1-н-пропил-6-оксодекагидрохинолином.

Растворительная система	Т. пл. соли винной кислоты, °С	Число перекристаллизаций	Выход, %	$[\alpha]_D^{25}$, град	$[\alpha]_{485}^{25}$, град
Метилэтилкетон	146-9	0	10	-	-
Ацетонитрил	152-4	3	20	-105,39	-503,39
Метилизобутилкетон	156-7	3	13	-106,39	-
Изопропанол	151-2	3		-100,94	-
n-Пропанол	155-6	2	17	-107,0	-514,0
Метилизобутилкетон/ CH_3OH	158-60	2	26	-107,8	-515,6
Этанол	158-8	2	20	-106,89	-512,29
$\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{OH}$ (10:1)	157-8	1	28	-107,6	-515,2
Метанол		0	18,7	-107,49	

Редактор Н.Егорова Составитель В.Волкова
 Техред И.Попович Корректор М.Демчик

Заказ 7292/60 Тираж 371 Подписное
 ВНИИПИ Государственного комитета СССР
 по делам изобретений и открытий
 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д.4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г.Ужгород, ул.Проектная, 4