

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

52299

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 23.V.1964 (P 104 652)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 5.I.1967

Kl. 12 p, 5

MKP C 07 d 41/00

UKD

Współtwórcy wynalazku: prof. dr Witold Edward Hahn, dr Czesław Korzeniewski

Właściciel patentu: Łódzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”, Łódź (Polska)

BIBLIOTEKA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Sposób otrzymywania pochodnych 3,4-benzo-8-aza-bicyklo -(4,3,1)-decenu-3

1

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania nowych pochodnych 3,4-benzo-8-aza-bicyklo-(4, 3, 1)-decenu-3, o ogólnym wzorze 1, w którym podstawniki A i B oznaczają grupy karbonylowe, hydroksymetynowe lub metylenowe, zaś podstawniki R i R' atom wodoru lub rodnik alkilowy, aryłowy, aralkilowy, alkiloalkoksyłowy, alkilokarboksyłowy albo grupę $-D-NR_2$, gdzie D jest łańcuchem węglowym prostym lub rozgałęzionym o co najmniej dwóch atomach węgla, a $-NR_2$ — resztą aminy pierwszo- lub drugorzędowej, przy czym R oznacza alkil, aryl, aralkil lub R_2 oznacza polimetylen. Związki te można otrzymywać w postaci wolnych zasad lub dobrze rozpuszczalnych w wodzie chlorowodorów, bromowodorów i soli innych kwasów, względnie w postaci czwartorzędowych soli amoniowych (np. metylojodków).

Pochodne te mogą być wykorzystane w lecznictwie, jako leki hipotensyjne, znieczulające, przeciwskurczowe, uspokajające, antyalergiczne i antysklerotyczne lub też jako produkty wyjściowe do syntezy leków.

Sposobem według wynalazku wspomniane wyżej związki syntezuje się wychodząc z odpowiedniej pochodnej estru kwasu 3,4-benzo-8-aza- Δ^3 -bicyklo (4, 3, 1)-decendiono-2,5-dwukarboksyłowego-1,6 o wzorze 2, w którym Alk oznacza niższy rodnik alkilowy.

Synteza pochodnych 3,4-benzo-8-aza-bicyklo (4, 3, 1)-decenu-3 składa się z 3 etapów, które dla I

2

etapu ilustruje schemat 1, dla II schemat 2, dla III schemat 3, przy czym R" i R''' oznaczają atom wodoru, rodnik alkilowy, aryłowy lub aralkilowy.

W pierwszym etapie syntezy wzięte w stosunku molowym 1:2:1 substraty: ester kwasu 1,2-benzo- Δ^1 -cykloheptendiono - 3,7-dwukarboksyłowego-4,6, formaldehyd i amina pierwszorzędowa reagują ze sobą dając odpowiednią pochodną estru kwasu 3,4-benzo-8-aza- Δ^3 -bicyklo (4, 3, 1)-decendiono-2,5-dwukarboksyłowego-1,6 o wzorze 2. Reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej lub wyższej, maksymalnie jednak w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Rozpuszczalnikiem może być woda, dioksan, pirydyna, tetrahydrofuran lub inny rozpuszczalnik organiczny. Czas przebiegu reakcji wynosi od kilku godzin do kilku dni. Następnie rozpuszczalnik oddestylowuje się a otrzymany produkt oczyszcza przez krystalizację.

Otrzymana w pierwszym etapie pochodna estru kwasu 3,4-benzo-8-aza- Δ^3 -bicyklo (4, 3, 1)-decendiono-2,5-dwukarboksyłowego-1,6 poddana jest w drugim etapie reakcji hydrolizy i dekarboksylacji przez ogrzewanie z kwasami mineralnymi, np. HCl, H_2SO_4 . W wyniku tego procesu otrzymuje się pochodną 3,4-benzo-8-aza- Δ^3 -bicyklo (4, 3, 1)-decendiono-2,5 z podstawnikiem przy atomie azotu o wzorze 3. Związki tego typu dają z kwasami dobrze rozpuszczalne w wodzie sole, zaś ze związkami chlorowcoalkilowymi np. z jodkiem

metylu odpowiednie sole amoniowe np. metyl-jodki.

Grupy ketonowe w związkach o wzorze 3 można, jak przedstawia schemat 3, zredukować w zależności od stosowanego czynnika redukującego ($Zn + HCl$; $LiAlH_4$; KBH_4 ; H_2 + katalizator; alkoholan glinu itp.) do grup metylenowych lub alkoholowych lub przeprowadzić reakcję związków ketonowych ze związkami Grignarda $R''MgX$, $R'''MgX$, gdzie R'' i R''' oznaczają alkil, aryl lub aralkil.

W przytoczonych niżej przykładach nie ograniczających wynalazku, objaśniono sposób przeprowadzenia syntezy związków według wynalazku.

Przykład I. Pochodne estru dwumetylowego kwasu 3,4-benzo-8-aza- Δ^3 -bicyklo (4, 3, 1)-decendiono-2,5-dwukarboksylowego-1,6. 29 g (0,1 mola) czystego estru dwumetylowego kwasu 1,2-benzo- Δ^1 -cykloheptendiono-3,7-dwukarboksylowego-4,6 rozpuszcza się w 300 ml dioksanu i w temperaturze około 20°C dodaje się 13,5 g (0,1 mola) 20 procentowego roztworu wodnego metyloaminy oraz 16,5 g (0,2 mola) 40 procentowej formaliny. Mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej na okres trzech dni. Rozpuszczalnik oddestylowuje się, a wytrącony produkt reakcji odsącza się, przemywa metanolem i przekrystalizowuje z metanolu. Wydajność około 15 g (43%). Otrzymany ester dwumetylowy kwasu 8-metylo-3,4-benzo-8-aza- Δ^3 -bicyklo (4, 3, 1)-decendiono-2,5-dwukarboksylowego-1,6 posiada temperaturę topnienia 154° — 156°C.

Działając na ester dwumetylowy kwasu 1,2-benzo- Δ^1 -cykloheptendiono-3,7-dwukarboksylowego-4,6 formaliną i odpowiednimi aminami pierwszorzędowymi w warunkach analogicznych otrzymuje się szereg pochodnych estru dwumetylowego kwasu 3,4-benzo-8-aza- Δ^3 -bicyklo (4, 3, 1)-decendiono-2,5-dwukarboksylowego-1,6 z innymi podstawnikami (R) przy atomie azotu. Temperatury topnienia tych związków w zależności od rodzaju podstawnika R przedstawia tabela I.

Przykład II. Pochodne 3,4-benzo-8-aza- Δ^3 -bicyklo (4, 3, 1)-decendionu-2,5. 34,5 g (0,1 mola)

estru dwumetylowego kwasu 8-metylo-3,4-benzo-8-aza- Δ^3 -bicyklo (4, 3, 1)-decendiono-2,5-dwukarboksylowego-1,6 zadaje się 200 ml 20 procentowego kwasu solnego i ogrzewa na łaźni wodnej w ciągu 10 godzin. Po skończonej reakcji otrzymuje się kolorowy roztwór, z którego po zobojętnieniu roztworem węgla sodowego wypada surowy 8-metylo-3,4-benzo-8-aza- Δ^3 -bicyklo (4, 3, 1)-decendion-2,5 w postaci drobnych kryształów. Po przekrystalizowaniu z metanolu otrzymuje się około 17 g czystego związku o temperaturze topnienia 129 — 131°C. Wydajność około 74%.

Wychodząc z pochodnych estru dwumetylowego kwasu 3,4-benzo-8-aza- Δ^3 -bicyklo (4, 3, 1)-decendiono-2,5-dwukarboksylowego-1,6, posiadających w położeniu 8 odpowiednie inne podstawniki (R), otrzymano w warunkach analogicznych inne N-alkilowe pochodne 3,4-benzo-8-aza- Δ^3 -bicyklo (4, 3, 1)-decendionu-2,5. Temperatury topnienia tych związków oraz ich chlorowodoroków w zależności od podstawnika R przedstawiono w tabeli II.

Przykład III. Pochodne 3,4-benzo-8-aza- Δ^3 -bicyklo (4, 3, 1)-decendionu-2,5. 15 g (0,065 mola) 8-metylo-3,4-benzo-8-aza- Δ^3 -bicyklo (4, 3, 1)-decendionu-2,5 zadaje się w kolbie zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne, chłodnicę zwrotną i wkraplacz 180 ml 10 procentowego kwasu solnego i po dodaniu 75 g amalgamowanego cynku ogrzewa się mieszając w ciągu 20 godzin. W tym czasie dodaje się co 1 — 2 godzin po 10—20 ml stężonego kwasu solnego, łącznie 250 ml. Otrzymany roztwór sączy się w celu oddzielenia resztek nieprzereagowanego cynku i chłodząc lodem oraz mieszając dodaje do niego około 1,2 kg 40 procentowego roztworu NaOH. Wytrącony początkowo wodorotlenek cynku ulega następnie rozpuszczeniu a na powierzchni cieczy zbiera się warstwa żółtego oleju. Warstwę wodną zlewa się, a pozostałość rozpuszcza się w 250 ml benzenu. Roztwór benzenowy suszy się bezwodnym siarczanem magnezu, benzen oddestylowuje się a pozostałość poddaje się destylacji frakcjonowanej pod zmniejszonym ciśnieniem. Frakcję główną zbiera się

Tabela I

R	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	izo-C ₃ H ₇	n-C ₄ H ₉	n-C ₅ H ₁₁	Cykloheksyl	Benzyl	Hydroksyl	CH ₂ COOH
Temperatura topnienia w °C	138-140	170-171	155-157	135-137	88-90	143-145	156-158	194-196	237-238

Tabela II

	R	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	-CH ₂ -CH ₂ OH	Benzyl	-CH ₂ -CH ₂ -N (C ₂ H ₅) ₂
Temperatura topnienia	wolnej zasady	129-131	71-73	49-51	89-91	127-130	42-43
	chlorowodoroku	powyżej 245°C rozkład	231-233°C z rozkładem	186-189°C z rozkładem	powyżej 240°C rozkład	198-201°C z rozkładem	powyżej 180°C zwęгла się

w temperaturze 141–150°C przy ciśnieniu 0,05 mm Hg.

Otrzymany w ten sposób surowy 8-metylo-3,4-benzo-8-aza- Δ^3 -bicyklo- (4, 3, 1)-decenol-2 oczyszcza się przez trzykrotną krystalizację z benzyny ekstrakcyjnej. Czysty związek ma postać bezbarwnych płytek o temperaturze topnienia 127 — 129°C. Wydajność wynosi około 4 g, co odpowiada 28%.

Zastrzeżenia patentowe

Sposób wytwarzania pochodnych 3,4-benzo-8-aza-bicyklo (4, 3, 1)-decenu-3 o ogólnym wzorze 1, w którym podstawniki A i B oznaczają grupy karbonylowe, hydroksymetinowe lub metylenowe, zaś podstawniki R i R' oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy, aryłowy, aralkilowy, alkiloalkoksylowy, alkilokarboksylowy albo grupę -D-NR₂, gdzie D jest łańcuchem węglowym prostym lub rozgałęzionym o co najmniej dwóch

atomach węgla, a -NR₂ resztą aminy pierwszorzędowej, przy czym R^o oznacza alkil, aryl lub aralkil lub R₂^o oznacza polimetylen, **znamienny tym**, że ester kwasu 1,2-benzo- Δ^1 -cykloheptendionu-3,7-dwukarboksylowego-4,6 poddaje się kondensacji z formaldehydem i aminą pierwszorzędową, po czym otrzymaną odpowiednią pochodną estru kwasu 3,4-benzo-8-aza- Δ^3 -bicyklo (4, 3, 1)-decendionu-2,5-dwukarboksylowego-1,6 o wzorze 2, w którym Alk oznacza niższy rodnik alkilowy, poddaje się hydrolizie oraz dekarboksylacji przez ogrzewanie z kwasami mineralnymi, po czym otrzymaną pochodną 3,4-benzo-8-aza- Δ^3 -bicyklo (4, 3, 1)-decendionu-2,5 o wzorze 3 poddaje się redukcji lub reakcji ze związkami Grignarda o wzorach R^oMgX lub R^oMgX, gdzie R^o i R^o oznaczają alkil, aryl lub aralkil, albo kolejno obu tym procesom w celu przeprowadzenia jednej lub obu grup karbonylowych w grupy metylenowe lub hydroksymetinowe.



