



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 841586

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 26.12.78 (21) 2701053/23-34

(23) Приоритет - (32) 27.12.77

(31) 864899 (33) США

(51) М. Кл.³

С 07 D 221/02//
А 61 К 31/445

Опубликовано 23.06.81. Бюллетень № 23

Дата опубликования описания 23.06.81

(53) УДК 547.83.
.07(088.8)

(72) Автор
изобретения

Иностранец
Деннис Майкл Зиммерман
(США)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Эли Лилли энд Компани"
(США)

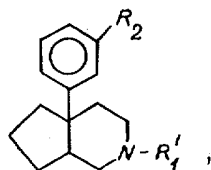
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТРАНС-4а-ФЕНИЛ
(ЗАМЕЩЕННЫЙ ФЕНИЛ)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-ОКТАГИДРО-
1Н-2-ПИРИДИНОВ ИЛИ ИХ СОЛЕЙ

Изобретение относится к способу получения новых производных пириндина, которые могут найти применение в химико-фармацевтической промышленности.

Известно восстановление непредельных углеводородов над платиновыми катализаторами [1].

Цель изобретения - разработка на основе известного метода способа получения новых соединений пириндина или их солей, которые могут применяться в качестве обезболивающих средств.

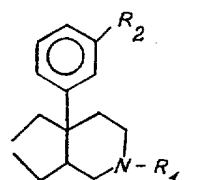
Поставленная цель достигается способом получения транс-4а-фенил (замещенный фенил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-2-пириндинов общей формулы



(I)

где R_1' - C_1 - C_3 -алкил; R_2 -атом водорода, окси или C_1 - C_3 -алкокси, или их

солей, заключающийся в том, что соединение общей формулы



(II)

где R_1 -атом водорода или C_1 - C_3 -алкил, а R_2 имеет вышеуказанные значения, подвергают гидрированию водородом в присутствии окиси платины, затем алкилируют, если R_1 -атом водорода, и полученный целевой продукт выделяют в свободном виде или в виде соли, или, если необходимо, когда R_2 - C_1 - C_3 - алкоксигруппа, проводят деалкилирование и полученное соединение, в котором R_2 -атом водорода, выделяют.

Деалкилирование осуществляют в присутствии уксусной и водной бромистоводородной кислот.

В общей формуле (I) C_1 - C_3 - алкил - метил, этил или n-пропил.

Целевые продукты выделяют в виде солей с такими неорганическими кислотами как соляной, бромистоводородной, иодистоводородной, серной, фосфорной, азотной, хлорной, азотистой или с такими органическими кислотами как уксусная, пропионовая, паратолуолсульфокислота, хлоруксусная, малеиновая, коричная, виннокислая, щавелевая, лимонная, молочная, пальмитиновая, стеариновая, бензойная и другие кислоты.

Соли соединений формулы(I) получают растворением 4а-арил-2-замещенного октагидро-1Н-2-пиридина в соответствующем растворителе, например диэтиловом эфире, этилацетате, ацетоне или этаноле, и добавляют эквивалентное количество или избыток соответствующей кислоты. Полученную выпавшую в осадок соль отделяют фильтрованием.

Соединения общей формулы(I) имеют два асимметрических центра, а именно в 4а- и в 7а- положениях и могут выделяться в виде оптических изомеров или рацемических смесей этих изомеров. Однако обезболивающим действием обладают только транс-изомеры формулы(I).

Гидрирование соединений общей формулы(I) проводят в органическом растворителе, например метаноле или этаноле, обычно в течение 1-8 ч при 25°C под давлением водорода от 2,74 до 5,48 атм. После гидрирования обычно получают смесь 1,7а-транс и 1,7а-цис-изомеров, в которой транс-изомер составляет большую часть. Разделение изомеров проводят перекристаллизацией их солей. Например, рацемическая смесь октагидропиридин-4-ов превращают в пикрат или малеат, при этом цис-рацемат обычно кристаллизуется первым из таких растворителей, как диэтиловый эфир или диизопропиловый эфир, и поэтому может быть отделен от транс-рацемата фильтрованием. Исходные 1,7а-гексагидропиридин-4-олы получают конденсацией фениллития или 3-замещенного фениллития с 1-алкил-4-пиперидином с последующей дегидратацией соответствующих 1-алкил-4-фенил- или замещенного фенил-4-оксипиперидина до 1-алкил-4-арил-1,2,3,6-тетрагидропиридина, который обрабатывают дигалоидпропиленом, например 3-хлорпропилбромидом, и полученный 1-алкил-4-арил-4-[3-галоидпропил]-1,2,3,4-тетрагидропиридин затем циклизуют по реакции с иодидом натрия в ацетонитриле и получают соответствующий 4-арил-2-алкил-3,4,4а,5,6,7-гексагидро-2-пиридин.

Исходные вещества

Пример А. Раствор 159 мл бутиллития в 100 мл гексана, содержащий 47,7 г 3-метоксибромбензола, перемешивают при -25°C 20 мин, затем

нагревают до комнатной температуры и перемешивают еще 1 ч до получения 3-метоксифениллития. Реакционную смесь охлаждают до 10°C и при перемешивании по каплям добавляют раствор 50 г 1-метил-4-пиперидона в 100 мл диэтилового эфира в течение 30 мин. По окончании добавления реакционную смесь перемешивают еще 2 ч, затем добавляют 50 мл насыщенного раствора поваренной соли. Раствор несколько раз экстрагируют диэтиловым эфиром, эфирные экстракты соединяют и выпаривают досуха.

Выход 38 г 1-метил-4-окси-4-[3-метоксифенил]-пиперидина.

Пример В. К перемешиваемому раствору (200 мл) 50 г пятиокиси фосфора в метансульфокислоте порциями добавляют в течение 4 мин 59 г 1-метил-4-окси-4-[3-оксифенил]-пиперидина. В результате экзотермической реакции температура поднимается до 70°C. По окончании добавления пиперидинового производного реакционную смесь выливают в 200 г льда, водную смесь подщелачивают гидроокисью аммония, несколько раз экстрагируют диэтиловым эфиром, эфирные экстракты соединяют, промывают водой, сушат, растворитель отгоняют в вакууме и получают 44,7 г продукта в виде масла. Это масло перегоняют и получают 1-метил-4-[3-метоксифенил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин с т. кип. 123-138°C 0,1 мм. рт. ст.

Вычислено, %: С 76,81; Н 8,43;

Н 6,89%

$C_{13}H_{17}NO$

Найдено, %: С 76,52, Н 8,15,

Н 6,67%.

Пример С. К перемешиваемому холодному (от -5 до -10°C) раствору 25 г 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина в 450 мл тетрагидрофурана по каплям в течение 30 мин добавляют 90 мл 1,6 молярного бутиллития в гексане. По окончании добавления раствора перемешивают в течение 10 мин при -10°C, затем охлаждают до -30°C. Холодный раствор приливают по каплям в течение 20 мин к перемешиваемому раствору 73,3 г 3-хлорпропилбромид в 300 мл диэтилового эфира, охлажденного до -50°C. По окончании добавления реакционную смесь нагревают до -20°C и разбавляют 500 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, охлажденного до 0°C. Органический слой отделяют, промывают водой и экстрагируют 1200 мл 1Н соляной кислоты. Водный кислый слой промывают диэтиловым эфиром и подщелачивают добавлением по каплям концентрированного водного раствора едкого натрия. Щелочной раствор экстрагируют несколько раз диэтиловым эфиром, эфирные вытяжки соединяют, промывают водой и сушат. После отгонки растворителя при 10°C получают масло, которое растворяют

в 2500 мл ацетонитрила, содержащего 52,5 г иодида натрия. Реакционную смесь кипятят при перемешивании 24 ч, после чего растворитель отгоняют при пониженном давлении. Сырой продукт растворяют в смеси 800 мл 1 н раствора едкого натра и 1000 мл диэтилового эфира, смесь интенсивно перемешивают в течение 45 мин. Затем эфирный слой отделяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушат. После отгонки растворителя при пониженном давлении получают продукт в виде масла, которое после перегонки дает 21,5 г 4а-фенил-2-метил-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-2-пириндина.

Т.кип. 110-112°C при давлении 0,075 мм рт.ст.

Вычислено, %: С 84,46; Н 8,98; N 6,57, %

$C_{15}H_{19}N$

Найдено, %: С 84,74, Н 8,72, N 6,28%.

Пример Д. По методике примера С проводят реакцию 1-метил-4-[3-метоксифенил]-1,2,3,6-тетрагидропиридина с 3-хлор-пропилбромидом и иодидом натрия и получают 4а-[3-метоксифенил]-2-метил-2,3,4,4а,5,6,7-гексагидро-2-пиридин с т.кип. 132-134°C/0,1 мм. рт.ст.

Вычислено, %: С 78,97; Н 8,70; N 5,76%

$C_{16}H_{22}NO$

Найдено, %: С 76,58, Н 8,28, N 5,36%. (М/е теоретически 243, найдено 243).

Целевые продукты

Пример 1. Раствор 5,0 г 4а-фенил-2-метил-2,3,4,4а,5,6,7-гексагидро-2-пиридина в 50 мл этанола, содержащего 500 мг окиси платины перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере водорода под давлением 4,13 атм. Затем смесь фильтруют и растворитель отгоняют и получают масло, которое по данным ЯМР-спектра и жидкостной хроматографии состоит на 40% из цис-4а-фенил-2-метил-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-2-пиридина - 60% соответствующего транс-изомера. Смесь растворяют в 50 мл диэтилового эфира и подкисляют добавлением насыщенного раствора бромистого водорода, растворенного в диэтиловом эфире. После отгонки эфира выпавшие кристаллы фильтруют и осадок перекристаллизовывают из 30 мл изопропанола и 70 мл диизопропилового эфира и получают 2,6 г цис-4а-фенил-2-метил-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-2-пириндиний гидробромида.

Фильтрат выпаривают досуха и остаток растворяют в воде. Водный раствор подщелачивают добавлением 1 н раствора едкого натрия и водный

щелочной раствор экстрагируют диэтиловым эфиром. Эфирные экстракты соединяют, промывают водой и сушат. Отгонка растворителя при пониженном давлении дает 2,57 г транс-4а-фенил-2-метил-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-2-пириндин.

Транс-пириндиновое производное растворяют в 120 мл этанола и проводят реакцию с 2,76 г пикриновой кислоты, получают 2,7 г транс-4а-фенил-2-метил-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-2-пириндиний пикрата с т.пл. 167-168°C.

Вычислено, %: С 56,75, Н 5,44, N 12,61

$C_{21}H_{24}N_4O_7$

Найдено, %: С 56,99, Н 5,65, N 12,46.

Пример 2. Повторяют методику примера 1, но переводят реакцию транс-пириндинового производного с малеиновой кислотой и выделяют транс-4а-фенил-2-метил-2,3,4,4а,5,6,7а-октагидро-1Н-2-пириндиний малеинат с т.пл. 113-114°C.

Вычислено, %: С 68,86, Н 7,60; N 4,23

$C_{19}H_{25}N_2O_4$

Найдено, %: С 68,66; Н 7,82; N 3,98.

Пример 3. По методике примера 1 4а-[3-метоксифенил]-2-метил-2,3,4,4а,5,6,7-гексагидро-2-пириндин гидрируют на окиси платины и получают смесь 60:40 транс-4а-[3-метоксифенил]-2-метил-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-2-пириндина и соответствующего цис-изомера. Транс-изомер кристаллизуют в виде пикрата. Транс-изомер выделяют в виде свободного основания, а именно транс-4а-[3-метоксифенил]-2-метил-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-2-пириндина с т.пл. 40-43°C.

Вычислено, %: С 78,32; Н 9,45;

N 5,71

$C_{16}H_{23}NO$

Найдено, %: С 78,26; Н 9,31; N 5,61%.

Пример 4. Раствор 3,5 г транс-4а-[3-метоксифенил]-2-метил-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-2-пириндина в 35 мл ледяной уксусной кислоты, содержащей 35 мл 50%-ной бромистоводородной кислоты перемешивают при кипении 15 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют 100 мл ледяной воды. Кислый водный раствор подщелачивают добавлением концентрированного раствора едкого натра до pH 9,8 и водный щелочной раствор экстрагируют несколько раз диэтиловым эфиром. Эфирные экстракты соединяют, промывают водой и сушат. Отгонка растворителя при пониженном давлении дает 1,8 г продукта в виде твердого вещества. Это вещество перекристалли-

зывают из 150 мл этилацетата и получают 1,65 г транс-4а-[3-оксифенил]-2-метил-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-2-пириндина с т.пл. 192-194°С.

Вычислено, %: С 77,88; Н 9,15;

Н 6,05

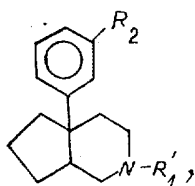
$C_{15}H_{21}NO$

Найдено, %: С 77,48; Н 8,71;

Н 5,67.

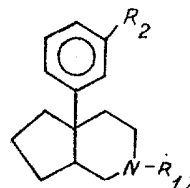
Формула изобретения

1. Способ получения транс-4а-фенил(замещенный фенил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-2-пириндинов общей формулы



где R_1 - C_1 - C_3 - алкил; R_2 - атом водорода, окси или C_1 - C_3 -алкокси, или их солей, отличающийся -

с я тем, что соединение общей формулы



5

(II)

где R_1 - атом водорода или C_1 - C_3 - алкил, R_2 имеет вышеуказанные значения, подвергают гидрированию водородом в присутствии окиси платины, затем алкилируют, если R_1 - атом водорода, и полученный целевой продукт или выделяют в свободном виде, или в виде соли, или, если необходимо, когда R_2 - C_1 - C_3 -алкоксигруппа, проводят деалкилирование и полученное соединение, где R_2 - атом водорода, выделяют.

2. Способ по п.1, отличающийся с я тем, что деалкилирование осуществляют в присутствии ледяной уксусной и водной бромистоводородной кислот.

Источники информации,

25 принятые во внимание при экспертизе
1. Бюлер К. и Пирсон Д. Органические синтезы. М., "Мир", 1973, т.1, с.27-28.

Редактор Н.Кончицкая

Составитель Ж.Сергеева

Техред А. Ач

Корректор С.Щомак

Заказ 4876/85

Тираж 443

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д.4/5

Филиал ИИП "Патент", г.Ужгород, ул.Проектная,4