

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 45662

Kl. 12 p, 13

Sandoz A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych eterów skopiny

Patent trwa od dnia 12 marca 1959 r.

Pierwszeństwo: 27 sierpnia 1958 r. dla zastrz. 3 (Szwajcaria).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych eterów skopiny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza niższy alkil, a R_2 oznacza wodór lub chlorowec. Związki wytwarza się przez eteryfikowanie pochodnej dwufenylometanu, o ogólnym wzorze 2, w którym R_2 posiada znaczenie wyżej podane, X oznacza wodór, Y oznacza chlor lub brom, albo XY oznacza resztę dwuazową, z pochodną N-alkilnortropiny już posiadającą pierścień epoksydowy, o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 posiada wyżej podane znaczenie, albo stereoizomeryczną odmianę ewentualnie acylowanych N-alkilo-6-oksynortropin o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 posiada wyżej podane znaczenie, a A oznacza wodór lub zdolną do odszczepienia resztę acylową, najpierw eteryfikuje się, po czym w wytworzonych benzhydrioloeterach odszczepia się ewentualnie obecną grupę acylową. Otrzymaną stereoizomeryczną odmianę N-alkilo-6-hydroksynortropino-3-benzhydrioloeterów o wzorze 5 wprowadza się w reakcję z sulfochlorkami o wzorze 6, w którym Z

oznacza resztę alifatyczną lub alkiloaromatyczną, następnie utworzone estry sulfokwasów o wzorze 7, w którym R_1 , R_2 i Z posiadają wyżej podane znaczenie, traktuje się organicznymi zasadami, a otrzymane stereoizomeryczne formy 6, 7-tropenylor-3-bezhydriolowych eterów o wzorze 8, w którym R_1 i R_2 posiadają wyżej podane znaczenie, epoksyduje się za pomocą kwasu trójfluoronadociowego.

Stosuje się stereochemiczną nomenklaturę w oparciu o nomenklaturę steroidów i trójtropenoidów (J. Chem. Soc. 1953 721. Jako grupę orientacyjną wprowadzono mostek $N-R_1$, przy czym podstawniki oznaczają się znakami β lub α , w zależności od tego czy leżą w tej samej płaszczyźnie pierścienia co grupa orientacyjna czy też nie. Nortropinę określa się jako nortropan-3 α -ol, a nortropseudotropinę jako nortropan-3 β -ol. Proces sposobem według wynalazku można prowadzić następująco:

Roztwór skopiny (6,7 β -epoksytropan-3 α -ol) i dwufenylo-dwuazometan pozostawia się przez pewien czas w podwyższonej temperaturze

w rozpuszczalniku bezwodnym nie mieszającym się z wodą, który nie zawiera grup hydroksylowych, np. w benzenie. Zasadowy produkt końcowy wyosobnia się z rozcieńczonej przez zastosowanie rozpuszczalnika mieszaniny reakcyjnej przez wytrząsanie z wodnym roztworem kwasu, zalkalizowanie kwaśnego wyciągu i ekstrakcję za pomocą nie mieszającego się z wodą rozpuszczalnika. Po odparowaniu wyciągu pozostaje benzenohydryloeter skopiny (6,7 β -epoksytropino-3 α -benzhydryloeter), który można oczyścić znanymi sposobami, np. przez przemianę w sól i krystalizację.

Inny korzystny sposób według wynalazku polega na następującym postępowaniu:

Acylowany w położeniu 6 N-alkilonortropan-3 α ,6 β -diol (N-alkilo-6 β -hydroksy-3 α -nortropina) np. 6 β -acetoksytropinę eteryfikuje się z dwufenylobromometanem albo dwufenylobwazometanem, odszczepia za pomocą wodorotlenku sodowego rozpuszczonego w etanolu grupę acetylową podczas łagodnego ogrzewania, poddaje utworzony 6 β -hydroksytropino-3 α -benzhydryloeter o wzorze 5 ($R_1 = CH_3$, $R_2 = H$) estryfikacji w odpowiednim organicznym rozpuszczalniku, np. chloroformie i w obecności organicznej zasady, jak pirydyna albo trójetiloamina, za pomocą alifatycznego albo alkiloaromatycznego sulfochloroku, jak np. metylosulfochloroku (chlorek mezylu), ogrzewa 6 β -mezyloksytropino-3 α -benzhydryloeter w atmosferze azotu w obecności organicznej zasady, np. trójetiloaminy i tworzy epoksyd z powstałego 6,7-tropenilo-3 α -benzhydryloeteru o wzorze 7 ($R_1 = CH_3$, $R_2 = H$) za pomocą kwasu trójfluorooctowego. Odmiana postępowania polega na tym, że wprowadzone acetoksyłowe grupy, w celu ochrony grupy hydroksylowej w 6 β -oksytropinach albo N-alkilo-6 β -oksynortropinach o wzorze 4 ($A = H$, $R_1 = \text{alkil}$) można zastąpić resztą fenylotkarbamylową. Jeśli np. N-etylo-6 β -fenylokarbamylooksynortropinę eteryfikuje się z dwufenylochlorometanem, wówczas można grupę fenylotkarbamylową odszczepić przez zwykłe ogrzewanie w wysokiej próżni.

Inna odmiana sposobu polega na tym, że N-alkilo-3 α ,6 β - ewentualnie -3 β ,6 β -dwoksynortropan wprowadza się wprost w reakcję z dwufenylochlorometanem, otrzymane benzhydroksetery oddziela i 6 β -oksytropino-3 α - ewentualnie 3 β -benzhydryloeter o wzorze 5 ($R_1 = CH_3$, $R_2 = H$) poddaje się wyżej opisa-

nej obróbce. Ostatni sposób jest krótszy, jednak po skończonej eteryfikacji trzeba otrzymane benzhydryloetery oddzielić od siebie. W metodzie z ochronioną 6 β -oksy grupą następuje eteryfikacja tylko w położeniu 3.

Na tablicy 1 przedstawiono schematycznie możliwości utrzymywania N-alkilo 6, 7 β -epoksynortropino-3-benzhydryloeteru „eteru skopiny”.

Stosowane jako materiały wyjściowe ewentualnie acylowane, stereoisomeryczne 6 β -oksytropiny można kondensować w znany sposób z dwualdehydem kwasu oksybutyrynowego i kwasu acetonodwukarboksylowego oraz pierwszorzędowej alkiloaminy w obecności substancji buforującej do stereoisomerycznych 6 β -oksytropinonów i te ostatnie ewentualnie po acylacji redukować do stereoisomerycznych ewentualnie acylowanych 6 β -oksytropin.

Wiadomo, że pochodne tropiny z rodzaju eterów, jak benzhydryloeter tropiny, odznaczają się różnorodnymi właściwościami farmakodynamicznymi. Posiadają one oprócz działania hamującego acetylocholinowego (tak zwane działanie atropiny) znaczne działanie antyhistaminowe. Niektóre etery tropinowe przewyższają nawet typowe środki antyhistaminowe swym przeciwhistaminowym działaniem. Nie tylko intensywność działania przeciwhistaminowego jest znaczna, lecz również okres działania antyhistaminowego eterów tropinowych przewyższa podobne działanie zwykle stosowanych środków przeciwhistaminowych nieraz nawet wielokrotnie.

Należało przeto oczekiwać, iż otrzymane sposobem według wynalazku, dotychczas nieznane etery N-alkilo-6,7 β -epoksynortropino-3-benzhydrylowe (etery skopinowe) będą posiadać podobne właściwości farmakodynamiczne, jak benzhydryloetery tropinowe. Etery wytworzone sposobem według wynalazku, pochodzące z N-alkilo-6,7 β -epoksynortropiny, odznaczają się natomiast innego rodzaju nieoczekiwanymi farmakodynamicznymi właściwościami, a mianowicie wykazują one tylko słabe działanie takie, jak działanie atropiny ewentualnie skopolaminy i różnią się od tychże alkaloidów znacznie wzmożonym działaniem na odruchy rdzeniowe. Przez dożylną wprowadzanie dawek 2–10 mg/kg wzmacnia się w wybitnym stopniu krótki i długi łuk odruchowy w odruchach rdzeniowych, zarówno u kota spreparowanego do doświadczeń jak również u kota

tylko uśpionego przez narkozę. Skurcz mięśni wywołany bezpośrednio przez podrażnienie nerwów zostaje tylko w nieznacznym stopniu wzmocniony przez powyższe eter. skopiny. Wskazuje to, że nieznane dotychczas benzhydryloetery skopiny wzmagają rdzeniowe odruchy na skutek zadziaćania na miejsca połączenia neuronów (synapsy) rdzeniowych. U zwierzęcia nietkniętego wywołują eter. skopinowe wyraźne podrażnienie motoryczne.

Otrzymane sposobem według wynalazku dotychczas nieznane benzhydryloetery skopiny można stosować przy leczeniu schorzeń rdzenia pacierzowego, przy których osłabione są odruchy rdzeniowe, jako środki wzmagające odruch, ponadto nadają się jako środki wzmagające odruch również przy leczeniu innych schorzeń centralnego układu nerwowego, między innymi jako środki pobudzające w zjawiskach psychicznych depresji.

Otrzymane sposobem według wynalazku eter. skopiny są związkami zasadowymi tworzącymi z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi dobrze zdefiniowane w temperaturze pokojowej trwałe krystaliczne sole. Wolne zasady są w temperaturze pokojowej produktami częściowo ciekłymi, częściowo krystalicznymi i tworzą z haloidkami alkilowymi czwartorzędowe sole.

W niżej przytoczonych przykładach, wyjaśniających istotę wynalazku, lecz w żadnym wypadku nie stanowiących jego ograniczenia, temperatury podane są w stopniach Cejsjusza.

Przykład I. Benzhydryloeter skopiny (6,7 β -epoksytropino-3 α -benzyhydryloeter).

Roztwór 3 g skopiny w 5 ml absolutnego benzenu ogrzewa się z dwufenyloedwuzometanem (otrzymanym z 7,5 g benzofenonohydrazonu i 8,5 tlenku rtęciowego) pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin w temperaturze 80–85°. Ochłodzoną mieszaninę reakcyjną zadaje się następnie za pomocą 45 ml benzenu 600 ml 0,5 %-owego wodnego roztworu kwasu solnego chłodzonego lodem. Po wytrąsnięciu oddziela się warstwę benzenu i wodny roztwór zawierający kwas solny przemycwa kolejno jeszcze 60 ml benzenu i łącznie 120 ml eteru. Następnie alkaliczuje się za pomocą 30 %-owego wodnego roztworu wodorotlenku (sodowego, silnie chłodząc i ekstrahuje za pomocą 500 ml benzenu. Połączone wyciągi benzenowe suszy się nad siarczanem magnezowym, benzen odparowuje w próżni i z oleistej pozostałości, którą stanowi benzhydryloeter skopiny, tworzy chlorowodorek z pomocą metanolowego roz-

tworu kwasu solnego w trakcie chłodzenia. Chlorowodorek benzhydryloeteru skopiny krystalizuje się w metanolu z dodatkiem eteru i następnie przekrystalizowuje w mieszaninie metanolu i eteru. Temperatura topnienia 212–214° (rozkład) z mieszaniny metanolu i eteru.

Przykład II. Benzhydryloeter skopiny (6,7 β -epoksytropino-3 α -benzyhydryloeter) 25 g (6 β -oksytropinonu rozpuszcza się w 150 ml absolutnej pirydyny i 100 ml bezwodnika kwasu octowego i pozostawia w ciągu 48 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie usuwa się większą część pirydyny i nadmiar bezwodnika kwasu octowego w próżni, pozostałość zadaje 150 ml chloformu i dwukrotnie przemycwa porcjami 50 ml nasyconego roztworu wodnego sody ochłodzonego lodem. Roztwór chloroformowy suszy się nad siarczanem magnezowym, chloroform odparowuje w próżni i pozostałość destyluje w wysokiej próżni, przy czym 6 β -acetoksytropinon przechodzi w temperaturze 129–132° przy 0,8 mm Hg. Bromowodorek z mieszaniny metanolu i eteru topnieje w temperaturze 192–194° (rozkład). Chlorowodorek z mieszaniny metanolu i eteru topnieje w temperaturze 199–200° (rozkład).

Roztwór 5,6 g 6 β -acetoksytropinonu w 15 ml absolutnego metanolu uwodarnia się w autoklawie 8 godzin w obecności katalizatora niklowego Raney'a w temperaturze 45° i przy ciśnieniu początkowym 60 atm. Następnie odsąca się od katalizatora, usuwa rozpuszczalnik w próżni i destyluje pozostałość w wysokiej próżni, przy czym 6 β -acetoksytropina przechodzi w temperaturze 130–133° przy 0,08 mm Hg. Otrzymany związek jest nieco higroskopijny.

Naftaleno-1,5-dwusulfonian 6 β -acetoksytropiny topnieje w temperaturze 237–239° (rozkład) po przekrystalizowaniu w mieszaninie metanolu i eteru. Do mieszaniny zawierającej 10 g 6 β -acetoksytropiny i 2,6 g węglanu sodowego dodaje się kroplami w temperaturze 110° stale mieszając w ciągu 1 godziny roztwór 13,6 g dwufenylobromometanu w 6 ml absolutnego benzenu. Następnie miesza się reakcyjną mieszaninę jeszcze w ciągu 4 godzin, utrzymując temperaturę 125°. Po ochłodzeniu dodaje się 100 ml wody i 100 ml benzenu, wytrząsa, oddziela warstwę benzenową i ekstrahuje część wodną za pomocą 160 ml benzenu. Połączone wyciągi benzenowe wytrząsa się z 240 ml (ogółem) ochłodzonego lodem roztworu wodnego 2-n kwasu solnego. Otrzymany zakwa-

szony kwasem solnym wodny ekstrakt prze-
mywa 90 ml eteru i chłodząc alkalizuje 30
%-owym wodnym roztworem wodorotlenku so-
dowego. Wytrząsa z 380 ml benzenu (łącznie),
suszy połączone wyciągi benzenowe nad siar-
czanem magnezowym i odparowuje benzen
w próżni. Pozostały 6 β -acetoksytropino-3 α -
benzhydrioliter krystalizuje się w mieszaninie
benzenu i eteru naftowego. Temperatura top-
nienia 109–111° po wykrystalizowaniu z ben-
zenu.

Roztwór 10,0 g 6 β -acetoksytropino-3 α -benz-
hydrioliteru w 40 ml etanolu i 20 ml wodnego
3-n roztworu wodorotlenku sodowego ogrzewa
się w ciągu 1 godziny do temperatury 70°. Na-
stępnie usuwa się etanol w próżni, przy czym
wydziela się olej. Wodną, alkaliczną pozosta-
łość po destylacji wytrząsa się z 100 ml chloro-
formu (łącznie), przemywa połączone wyciągi
chloroformowe z 40 ml nasyconego roztworu
chlorku sodowego, suszy nad siarczanem ma-
gnezowym i odparowuje chloroform w próżni.
Pozostałość 6 β -oksytropino-3 α -benzhydrioliter
krystalizuje się w benzenie.

Temperatura topnienia 134–136° z miesza-
niny benzenu i eteru naftowego lub benzenu.

Roztwór 12,0 g 6 β -oksytropino-3 α -benzhydri-
oliteru w 36 ml absolutnego chloroformu i 3,0
ml absolutnej pirydyny zadaje się 2,88 ml
chlorku kwasu metanosulfonowego, przy czym
następuje podwyższenie temperatury. Miesza-
ninę reakcyjną pozostawia się w ciągu 50 mi-
nut w temperaturze pokojowej i następnie
utrzymuje przy słabym wrzeniu w ciągu 5 go-
dzin pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu
zadaje się mieszaniną reakcyjną 85 ml chloro-
formu i wytrząsa z wodą, stosując ogółem
200 ml wody. Roztwór chloroformowy suszy
się nad siarczanem magnezowym, usuwa chlo-
roform w próżni i pozostałość 6 β -mezylooksyt-
ropino-3 α -benzhydrioliter krystalizuje w ma-
łej ilości benzenu z dodatkiem eteru naftowe-
go. Temperatura topnienia 87–89° z miesza-
niny benzenu i eteru naftowego. Estryfikację
za pomocą chlorku kwasu metano-
sulfonowego można przeprowadzić również
w obecności trójetylaminy. Do roztworu 1,0 g
6 β -oksytropino-3 α -benzhydrioliteru w 2 ml
absolutnego chloroformu i 0,13 g trójetylami-
ny dodaje się 0,24 ml chlorku kwasu metano-
sulfonowego i mieszaninę pozostawia w ciągu
18 godzin w temperaturze pokojowej. Nastę-
pnie ogrzewa się w ciągu 5 godzin pod chłodnicą
zwrotną, do słabego wrzenia. Po ochłodzeniu

zadaje się mieszaninę reakcyjną 6 ml chloro-
formu i wytrząsa z wodą pięciokrotnie stosując
łącznie 21 ml wody. Roztwór chloroformowy
suszy się nad siarczanem magnezowym i chlo-
reform odparowuje w próżni. Pozostałość pod-
daje się chromatografii w kolumnie z tlenkiem
glinowym, przy czym eluacje 6 β -mezylooksyt-
ropino-3 α -benzhydrioliteru prowadzi się mie-
szaniną benzenu i eteru naftowego (4:1). Tem-
peratura topnienia 88–90° z benzenu i eteru
naftowego.

Przez zadanie roztworu metanolowego 6 β -me-
zylooksytropino-3 α -benzhydrioliteru obliczoną
ilością naftaleno-1,5-dwusulfokwasu rozpuszczo-
nego w metanolu, otrzymuje się naftaleno-1,5-
dwusulfonian 6 β -mezylooksytropino-3 α -benzhy-
drioliteru. Temperatura topnienia 194–145°
(rozkład) po przekrystalizowaniu w miesza-
ninie z metanolu i eteru.

2,25 g 6 β -mezylooksytropino-3 α -benzhydriol-
iteru, 4,5 ml trójetylaminy i 0,3 ml dwuetylo-
aminy zamyka się w rurze do zatapiania w at-
mosferze azotu i ogrzewa w ciągu 2 godzin
w temperaturze 125–135°. Zawartość rury ochł-
dza się silnie i część ciekłą dekantuje. Ten
jasno-żółty roztwór zagęszcza się w próżni, za-
daje 50 ml chloroformu i przemywa dwukrot-
nie 20 ml wodnego nasyconego roztworu wę-
glału sodowego. Roztwór chloroformowy suszy
się nad siarczanem magnezowym i chloroform
oraz pozostałą trójetylaminę usuwa w próżni.

Podczas destylacji 6,7-tropenilo-3 α -benzhy-
drioliteru następuje częściowy rozkład. Tem-
peratura wrzenia 175–185° przy 0,05 mm Hg.

Do roztworu 1,25 g 6,7-tropenilo-3 α -benzhy-
drioliteru w 20 ml acetonitrylu dodaje się chł-
dząc 420 g kwasu trójfluorooctowego i powyż-
szą mieszaninę zadaje mieszając w temperatu-
rze maksymalnie 25° w ciągu 30 minut roz-
tworem kwasu trójfluorooctowego w 10 ml
chlorku metylenu (otrzymanego z 1,56 g z bez-
wodnika kwasu trójfluorooctowego i 0,22 g
90 %-owego nadtlenku wodoru). Następnie mie-
sza się jeszcze w ciągu 30 minut w tempera-
turze pokojowej, ekstrahuje roztwór reakcyjny
łącznie 100 ml wody, alkalizuje wodny roz-
twór za pomocą 30 %-owego wodnego roztworu
wodorotlenku sodowego i ekstrahuje łącznie
150 ml chloroformu. Połączone wyciągi chloro-
formowe suszy się nad siarczanem magnezow-
ym i usuwa chloroform w próżni. Z oleistej
pozostałości wytwarza się chlorowodorek za
pomocą obliczonej ilości kwasu solnego roz-
puszczonego w metanolu, przy czym po doda-

niu niedużej ilości eteru wykrystalizowuje chlorowodorek eteru benzylhydrodylowego skopiny. Po przekrystalizowaniu w mieszaninie metanolu i eteru otrzymuje się związek topniejący w temperaturze 212–214° (rozkład).

Przy dodaniu do roztworu metanolowego benzhydroloeteru skopiny (otrzymanej z chlorowodoru) obliczonej ilości kwasu szczawiowego krystalizuje po dodaniu małej ilości eteru kwaśny szczawian benzhydroloeteru skopiny z jednym molem metanolu w postaci krystalicznej.

Benzhydroloester skopiny (otrzymany z 1 g chlorowodoru znanymi metodami) rozpuszcza się w 3 ml acetonu i zadaje 3 ml bromku metylu. Pozostawia się na 15 godzin w temperaturze pokojowej, przy czym po pewnym czasie zaczyna się wydzielać krystaliczny bromoetylan benzhydroloeteru skopiny. Produkt odsącza się i przekrystalizowuje w mieszaninie metanolu, acetonu i eteru.

Temperatura topnienia 214–215° (rozkład).

Przykład III: Benzhydroloeter skopiny (6,7β-epoksytropino-3α-benzhydroloeter).

Roztwór 4,0 g (1/50 mola) 6β-acetoksytropiny (otrzymanej jak w przykładzie II) w 5 ml benzenu ogrzewa się 5 godzin w temperaturze 85–90° pod chłodnicą zwrotną z dwufenylobromometanem (otrzymanym z 7,9 g benzofenonohydrazonu i 8,8 tlenku rtęciowego). Ochłodzoną mieszaninę reakcyjną zadaje się następnie 100 ml benzenu i 850 ml wodnego ochłodzonego lodem 0,5 %-owego kwasu solnego. Po wytrząsaniu oddziela się warstwę benzenową i wodny roztwór zawierający kwas solny przemywa 100 ml benzenu i następnie łącznie 250 ml eteru. Następnie alkalizuje się silnie chłodząc za pomocą 30 %-owego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i ekstrahuje 800 ml benzenu (łącznie). Połączone wyciągi benzenowe suszy się nad siarczanem magnezowym, odparowuje benzen w próżni i pozostały 6β-etoksytropino-3α-benzhydroloeter krystalizuje w mieszaninie benzenu i eteru naftowego. Temperatura topnienia 109–110°. Temperatura topnienia mieszaniny otrzymanej z 6β-acetoksytropiny i dwufenylobromometanu nie wykazuje depresji. W dalszym ciągu postępuje się jak w przykładzie II. Produkt końcowy w postaci chlorowodoru benzhydroloeteru skopiny topnieje w temperaturze 212–214° (rozkład).

Przykład IV. Benzhydroloeter skopiny (6,7β-epoksytropino-3α-benzhydroloeter).

Do mieszaniny 2,76 g 6-fenylokarbamylotropiny (otrzymanej według G. Fodor i innych J. Chem. Soc. 1957 1349) oraz 0,53 g węglanu sodowego dodaje się kroplami w temperaturze 110°, mieszając w ciągu 1 godziny, roztwór 2,47 dwufenylobromometanu w 6 ml absolutnego benzenu. Następnie miesza się reakcyjną mieszaninę w ciągu 5 godzin w temperaturze 125°, po czym zadaje się 100 ml benzenu i 100 ml wody, przy czym wypada krystaliczny osad. Po krótkim staniu w miejscu chłodnym sączy się, pozostałość po odsączeniu rozpuszcza w 40 ml chloroformu i wytrząsa w 20 ml 30 %-owego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Część chloroformową oddziela się, suszy nad węglanem potasowym i usuwa chloroform w próżni. Po oczyszczeniu poprzez chlorowodorek i wydzieleniu zasad znanymi sposobami otrzymuje się 6β-fenylokarbamylotropino-3α-benzhydroloeter topniejący w temperaturze 154–156° po przekrystalizowaniu w mieszaninie benzenu i eteru naftowego.

1,5 g 6β-fenylokarbamylotropino-3α-benzhydroloeter ogrzewa się powoli w rurze z kulkami przy 0,05 mm Hg w wysokiej próżni. W temperaturze 195° widoczne jest w stopionej substancji wydzielanie się gazów, przy czym próżnia spada równocześnie do 0,3 mm Hg. W temperaturze 230–240° przy 0,15 mm Hg oddestylowuje 6β-oksytropino-3α-benzhydroloeter jako bezbarwny olej, który w chłodzonym odbieralniku krzepnie w postaci krystalicznej masy. Temperatura topnienia 132–134° po krystalizacji w benzenie i eterze naftowym.

Mieszana temperatura topnienia z 6β-oksytropino-3α-benzhydroloeterem, otrzymanym z 6β-acetoksytropino-3α-benzhydroloeteru przez zmydlenie alkoholowym roztworem wodorotlenku sodowego (przykład II) nie wykazuje depresji. Dalsze reakcje przeprowadza się w taki sam sposób jak w przykładzie II. Chlorowodorek benzhydroloeteru skopiny topnieje w temperaturze 212–214° (rozkład).

Przykład V. Benzhydroloeter skopiny (6,7β-epoksytropino-3α-benzhydroloeter).

Do mieszaniny 3,0 g 3α, 6β-dwuoksytropanu i 1,0 g węglanu sodowego dodaje się mieszając kroplami w temperaturze 110° w ciągu 1 godziny roztwór 9,4 g dwufenylobromometanu w 6 ml absolutnego benzenu. Następnie ogrzewa się mieszaninę w ciągu dalszych 5 godzin w temperaturze 125°, przy czym powoli tworzy się twarda masa. Po oziębieniu zadaje się mieszaninę reakcyjną 100 ml wody i 100 ml benzenu i dobrze miesza. Nierozpuszczoną część

krystaliczną, mianowicie bromowodurek 6 β -oksytropino-3 α -benzhydriolueteru odsacza się i przekształca w mieszaninie metanolu i eteru. Temperatura topnienia 237–239° (rozkład). Z bromowodorku otrzymuje się wolną zasadę znanymi sposobami. Temperatura topnienia 134–135° (po krystalizacji w mieszaninie benzenu i eteru naftowego). Mieszana temperatura topnienia z produktem otrzymanym przez reakcję 6 β -acetoksytropiny z dwufenilobromometanem i następne zmydlenie, nie wykazuje depresji. Z przesącza mieszaniny (benzenu z wodą) otrzymuje się według znanych metod 6 β -benzhydriolueter 3 α -oksytropiny, który po przekształcaniu w acetonie i eterze naftowym topnieje w temperaturze 146–148°. Bromowodurek: temperatura topnienia 217–219° (rozkład) po krystalizacji w mieszaninie metanolu i eteru. 6 β -oksytropino-3 α -benzhydriolueter przerabia się dalej jak w przykładzie I. Produkt końcowy chlorowodurek benzhydriolueteru skopiny topnieje w temperaturze 212–214° (rozkład).

Przykład VI. N-etylonorskopinobenzhydriolueter (N-etylo-6,7 β -epoksynortropino-3 α -benzhydriolueter).

Roztwór 150 g kwasu acetonodwukarboksylowego, 82 g chlorowodorku etylaminy i 340 g octanu sodowego w 10.000 ml wody zadaje się wodnym, zakwaszonym kwasem solnym, roztworem dwualdehydu kwasu jabłkowego, który otrzymano przez hydrolizę 88,0 g 2,5-dwuoksy-3-hydroksycyterohydrofuranu za pomocą 2000 ml 0,1 n wodnego roztworu kwasu solnego.

Następnie nastawia się wartość pH za pomocą stężonego kwasu solnego na 4,0 i pozostawia mieszaninę w ciągu 48 godzin w temperaturze pokojowej, przy czym następuje wydzielanie CO₂. Po ukończeniu reakcji wzrasta wartość pH do 5,0. Następnie zadaje się ciemnobrązowy roztwór 2,5 kg węglanu potasowego w trakcie mieszania i wreszcie ekstrahuje chloroformem z ekstraktorze (mieszalniku wirowym), stosując ogółem do ekstrakcji 4.000 ml chloroformu. Połączone wyciągi chloroformowe suszy się nad siarczanem magnezowym, usuwa chloroform w próżni i pozostałość destyluje przy 0,8 mm Hg, przy czym w temperaturze 100–112° przechodzi N-etylo-6 β -oksynortropinon w postaci żółtego oleju. W celu dalszego oczyszczenia poddaje się destylat krystalizacji w mieszaninie benzenu i eteru naftowego albo poddaje sublimacji w próżni. Pozostałość można również po odparowaniu chloroformu, bezpośrednio bez destylacji w próżni

poddąć krystalizacji w mieszaninie benzenu i eteru naftowego. Temperatura topnienia 94–96°.

5,0 N-etylo-6 β -oksynortropinon rozpuszcza się w 30 ml absolutnej pirydyny i 20 ml bezwodnika kwasu octowego i pozostawia w temperaturze pokojowej w ciągu 48 godzin. Następnie roztwór zagęszcza się w próżni, zadaje pozostałość 50 ml chloroformu i dwukrotnie przemycza każdorazowo 20 ml chłodzonego lodem nasyconego wodnego roztworu węglanu sodowego. Roztwór chloroformowy suszy się nad siarczanem magnezowym, odparowuje chloroform w próżni i pozostałość destyluje w wysokiej próżni, przy czym w temperaturze 120–123° pod ciśnieniem 0,01 mm Hg destyluje N-etylo-6 β -acetoksynortropinon. Temperatura topnienia bromowodorku 187–188° (rozkład) z mieszaniną metanolu i eteru.

Roztwór 4,5 g N-etylo-6 β -acetoksynortropinonu w 15 ml absolutnego metanolu urwodarnia się 8 godzin w obecności katalizatora niklu Raney'a w autoklawie, w temperaturze 45° i początkowym ciśnieniu 55 atm. Katalizator oddziela się przez odsączenie, rozpuszczalnik usuwa w próżni i pozostałość poddaje destylacji w wysokiej próżni, przy czym w temperaturze 124–128° przy 0,03 mm Hg przechodzi N-etylo-6 β -acetoksynortropina.

Do mieszaniny 3,2 g N-etylo-6 β -acetoksynortropiny i 0,8 g węglanu sodowego dodaje się kroplami w temperaturze 110°, mieszając w ciągu 1 godziny, roztwór 3,7 g dwufenilobromometanu w 6 ml absolutnego benzenu. W dalszym ciągu miesza się jeszcze w ciągu 4 godzin, utrzymując w temperaturze 125°. Po ochłodzeniu zadaje się 50 ml wody i 56 ml benzenu, wytrząsa, oddziela warstwę benzenową i ekstrahuje warstwę wodną porcjami dalszą ilością benzenu (80 ml). Połączone wyciągi benzenowe ekstrahuje się 150 ml chłodzonego lodem roztworu wodnego 2-n kwasu solnego. Wodny wyciąg zawierający kwas solny przemycza się 50 ml eteru i silnie chłodząc alkaliczuje za pomocą 30%-owego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Wytrząsa się z 200 ml benzenu (łącznie), suszy połączone wyciągi benzenowe nad siarczanem magnezowym i odparowuje benzen w próżni. Pozostałość zadaje się 50 ml absolutnego eteru i wprowadza suchy bromowodór (aż do wartości pH = 3), przy czym wydziela się krystaliczny bromowodurek N-etylo-6 β -acetoksynortropino-3 α -benzhydriolueteru. Odsacza się i krystalizuje w mieszaninie metanolu i eteru. Temperatura topnienia 186–189° (rozkład).

1,0 g N-etylo-6 β -acetoksynortropino-3 α -benzhydryloeteru ogrzewa się z 12 ml etanolu i 10 ml wodnego roztworu 3-n wodorotlenku sodowego w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną do wrzenia, przy czym następuje rozpuszczenie. Następnie etanol usuwa się w próżni, pozostałość zadaje 20 ml wody i ekstrahuje chloroformem, stosując łącznie 100 ml chloroformu. Połączone wyciągi chloroformowe przemywa się 20 ml nasyconego roztworu chlorku sodowego, suszy nad siarczanem magnezowym, a chloroform usuwa w próżni. Pozostały N-etylo-6 β -oksynotropino-3 α -benzhydryloeter poddaje się krystalizacji w mieszaninie benzenu i eteru naftowego. Temperatura topnienia 129–131°.

Roztwór 3,0 g N-etylo-6 β oksynotropino-3 α -benzhydryloeteru w 9 ml absolutnego chloroformu i 0,72 ml absolutnej pirydyny zadaje się 0,67 ml chlorku kwasu metanosulfonowego, przy czym następuje lekkie ogrzanie. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej i następnie utrzymuje w słabym wrzeniu, stosując chłodnicę zwrotną. Po ochłodzeniu zadaje się mieszaninę reakcyjną 21 ml chloroformu i wytrząsa z 6 porcjami 8%-owego roztworu węglanu sodowego, stosując łącznie 40 ml roztworu. Roztwór chloroformowy suszy się nad siarczanem magnezowym, chloroform odparowuje w próżni, a pozostałość poddaje chromatografii na tlenku glinowym, przy czym N-etylo-6 β -mezyloksynortropino-3 α -benzhydryloeter eluuje się za pomocą mieszaniny benzenu i eteru naftowego 1:1. W celu identyfikacji tworzy się 1,5-dwusulfonian naftalenu. Naftaleno-1,5-dwusulfonian N-etylo-6 β -mezyloksynortropino-3 α -H-benzhydryloeteru topnieje w temperaturze 180–181° (rozkład) po przekrystalizowaniu w mieszaninie metanolu i eteru. 1,5-dwusulfonian naftalenu można wytworzyć również z surowego N-etylo-6 β -mezyloksynortropino-3 α -benzhydryloeteru bez oczyszczania chromatograficznego.

1,86 g oleju rozpuszcza się w 1 ml absolutnego metanolu i zadaje roztworem 0,89 g 76%-owego kwasu naftaleno-1,5-dwusulfonowego w 1 ml metanolu. Po kilkugodzinnym przechowaniu w lodówce odsadza się wydzielony krystaliczny naftaleno-1,5-dwusulfonian N-etylo-6 β -mezyloksynortropino-3 α -benzhydryloeteru i przekrystalizowuje w metanolu. Temperatura topnienia 180–181° (rozkład).

5,2 g N-etylo-6 β -mezyloksynortropino-3 α -benzhydryloeteru, 10,4 ml trójetyloaminy i 3 krople dwuetyloaniliny zamyka się w rurze do zata-

piania w atmosferze azotu i 2 godziny ogrzewa do 125–130°. Zawartość rury ochładza się silnie i część ciekłą dekantuje. Jasnożółty roztwór zagęszcza się w próżni, dodaje 50 ml chloroformu i przemywa 50 ml wodnego nasyconego roztworu węglanu sodowego. Roztwór chloroformowy suszy się nad siarczanem magnezowym i usuwa chloroform oraz resztki trójetyloaminy w próżni. Otrzymany N-etylo-6,7-nortropenilo-3 α -benzyhydryloeter przerabia się wprost dalej. Do roztworu zawierającego 1,9 g powyższego związku w 20 ml chlorku metylenu dodaje się chłodząc 610 mg kwasu trójfluorooctowego i mieszaninę zadaje mieszając w temperaturze nie przekraczającej 25° w ciągu 30 minut roztworem kwasu trójfluorooctowego (otrzymanego z 2,25 g bezwodnika kwasu trójfluorooctowego i 0,32 g 90%-owego nadtlenu wodoru) w 10 ml chlorku metylenu. Następnie miesza się dalej w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej, ekstrahuje roztwór reakcyjny 100 ml wody (łącznie), alkalinizuje wodny roztwór za pomocą 30%-owego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i ekstrahuje 150 ml chloroformu (łącznie). Połączone wyciągi chloroformowe suszy się nad siarczanem magnezowym i chloroform usuwa w próżni. Oleistą pozostałość poddaje się chromatografii na tlenku glinowym, przy czym eluowanie N-etylonorskopinobenzhydryloeteru (N-etylo-6,7 β -epoksynortropino-3 α -benzhydryloeteru) prowadzi się za pomocą mieszaniny rozpuszczalników benzenu i eteru naftowego (1:4).

W celu zidentyfikowania wytwarza się z N-etylonorskopinobenzhydryloeteru i obliczonej ilości kwasu naftaleno-1,5-dwusulfonowego, naftaleno-1,5-dwusulfonian N-etylonorskopinobenzhydryloeter. Temperatura topnienia 234–236° (rozkład) po przekrystalizowaniu w metanolu i eterze.

Przykład VII. 4'-chlorobenzhydryloeter skopiny (6,7 β -epoksytropino-3 α -4'-chlorobenzhydrylo-eter).

Do mieszaniny 7,9 g 6 β -acetoksytropiny i 3,0 g węglanu sodowego dodaje się kroplami w temperaturze 110°, stale mieszając w ciągu 2 godzin roztwór 9,4 g 4-chlorodwufenylochlorometanu w 8 ml absolutnego benzenu. Następnie utrzymuje się mieszaninę reakcyjną mieszając jeszcze w ciągu 5 godzin i utrzymując temperaturę przy 125°. Po ochłodzeniu zadaje się 100 ml wody i 100 ml benzenu, wytrząsa, oddziela warstwą benzenową i ekstrahuje część wodną benzenem w łącznej ilości 260 ml. Połączone wyciągi benzenowe wytrząsa się z 360

ml chłodzonego lodem wodnego roztworu 2-n kwasu solnego (łącznie użytego). Wodny ekstrakt zawierający kwas solny przemywa się 200 ml eteru i chłodząc alkalizuje za pomocą 30%-owego wodorotlenku sodowego. Wytrząsa się 500 ml benzenu, suszy połączone wyciągi benzenowe nad siarczanem magnezowym i odparowuje benzen w próżni. Do identyfikacji wytwarza się 1,5-dwusulfonian naftalenu. Naftaleno-1,5-dwusulfonian 6 β -acetooksytropino-3 α -(4'-chlorobenzhydrylo)-eteru topnieje w temperaturze 234–235° (rozkład).

Z frakcji benzenowej ekstrahowanej wodnym roztworem 2-n kwasu solnego można uzyskać dalszą ilość 6 β -acetooksytropino-3 α -(4'-chlorobenzhydrylo)-eteru, przez wysuszenie roztworu benzenowego nad siarczanem magnezowym i odparowanie benzenu w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie, wodny roztwór przemywa eterem, nasycia chłodząc węglanem potasowym i sączy przez Hyflo (specjalnie oczyszczona ziemia Fullera). Następnie wytrząsa się przesącz z chloroformem, suszy połączone wyciągi chloroformowe nad siarczanem magnezowym i odparowuje rozpuszczalnik w próżni. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w absolutnym metanolu i wprowadza suchy bromowódór (aż do osiągnięcia wartości pH = 2). Po dodaniu eteru i dłuższym pozostawieniu w lodówce wydziela się krystaliczny bromowoderek 6 β -acetooksytropino-3 α -(4'-chlorobenzhydrylo)-eteru. Temperatura topnienia 242–243° (rozkład).

2,1 g naftaleno-1,5-dwusulfonianu 6 β -acetooksytropino-3 α -(4'-chlorobenzhydrylo)-eteru rozpuszcza się w 10 ml etanolu i 20 ml wodnego roztworu 3-n wodorotlenku sodowego i w ciągu 4 1/2 godzin ogrzewa się do wrzenia na łaźni wodnej, przy czym następuje rozpuszczenie. Następnie odpędza się etanol w próżni, a pozostałość zadaje 20 ml wody i 30 ml chloroformu. Wydzielone produkty uboczne w postaci krystalicznej odsąca się (temperatura topnienia ponad 300°). Część chloroformową oddziela się i wodną frakcję wytrząsa jeszcze ze 100 ml chloroformu (zastosowanego łącznie). Połączone wyciągi chloroformowe suszy się nad siarczanem magnezowym i odparowuje chloroform w próżni. Pozostały 6 β -oksytropino-3 α -(4'-chlorobenzhydrylo)-eter poddaje się krystalizacji z mieszaniny benzenu i eteru naftowego. Temperatura topnienia 96–98°.

Roztwór 4,7 g 6 β -oksytropino-3 α -(4'-chlorobenzhydrylo)-eteru w 19 ml absolutnego chloroformu i 1,1 ml absolutnej ptrydyny zadaje

się 1,0 ml chlorku kwasu metanosulfonowego, przy czym występuje lekkie podwyższenie temperatury. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w ciągu jednej godziny w temperaturze pokojowej i następnie utrzymuje się słabe wrzenie w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną.

Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną zadaje się 45 ml chloroformu i wytrząsa z 90 ml 8%-owego roztworu węgla sodowego dodawanego w sześciu porcjach. Roztwór chloroformowy suszy się następnie nad siarczanem magnezowym i chloroform odparowuje w próżni. Pozostałość, a mianowicie 6 β -mezyloksytropino-3 α -(4'-chlorobenzhydrylo)-eter rozpuszcza się w niewielkiej ilości metanolu absolutnego i zadaje obliczoną ilością metanolowego roztworu kwasu naftaleno-1,5-dwusulfonowego w stosunku molowym 1:1, przy czym wydziela się naftaleno-1,5-dwusiarczan 6 β -mezyloksytropino-3 α -(4'-chlorobenzhydrylo)-eteru. Po krystalizacji w metanolu temperatura topnienia 185–186° (z rozkładem).

3,0 g 6 β -mezyloksytropino-3 α -(4'-chlorobenzhydrylo)-eteru, 5,8 g trójetyloaminy i 0,2 ml dwuetyloaniliny ogrzewa się w atmosferze azotu w zamkniętej rurze do zatapiania w ciągu 2 godzin do temperatury 125°. Zawartość rury ochładza się następnie silnie, a ciekłą część dekantuje. Żółty roztwór zagęszcza się następnie w próżni, wyciąga za pomocą 40 ml chloroformu i przemywa 20 ml nasyconego wodnego roztworu węgla sodowego. Roztwór chloroformowy suszy się nad siarczanem magnezowym, chloroform i pozostałą trójetyloaminę usuwa się w próżni. Uzyskany 6,7-tropenilo-3 α -(4'-chlorobenzhydrylo)-eter przerabia się bez dalszego oczyszczania dalej. Do roztworu 0,98 g tego związku w 10 ml chlorku metylenu dodaje się chłodząc 300 mg kwasu trójfluorooctowego i powyższą mieszaninę zadaje się następnie, stale mieszając w temperaturze nie przekraczającej 25° w ciągu 30 minut roztworem kwasu trójfluoronadoctowego (otrzymanego z 1,1 g bezwodnika kwasu trójfluorooctowego i 0,15 g 90%-owego nadtlenku wodoru) w 5 ml chlorku metylenu. Następnie miesza się jeszcze przez dalsze 30 minut w temperaturze pokojowej, ekstrahuje roztwór reakcyjny 40 ml wody (łącznie), alkalizuje wodny roztwór 30%-owym wodnym roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje chloroformem w łącznej ilości 10 ml. Połączone wyciągi chloroformowe suszy się nad siarczanem magnezowym i chloroform usuwa w próżni. Z oleistej pozostałości

izoluje się skopino-4'-chloro-benzhydrioeter po dodaniu obliczonej ilości roztworu kwasu naftaleno-1,5-dwusulfonowego w metanolu, w postaci naftaleno-dwusulfonianu. Temperatura topnienia 223–228° (rozkład) po przekrystalizowaniu w metanolu i eterze.

Przykład VIII. Benzhydrioeter skopiny (6,7 β -epoksytropino-3 α -benzhydrioeter).

Do mieszaniny 0,6 g skopiny i 0,3 g węglanu sodowego dodaje się kroplami w temperaturze 110° mieszając w ciągu 1 i 1/2 godziny roztwór 0,96 g dwufenylobromometanu w 3 ml absolutnego benzenu. Następnie utrzymuje się mieszaninę reakcyjną jeszcze w ciągu 3 godzin w temperaturze 125° stale mieszając. Po ochłodzeniu zadaje się 50 ml wody i 50 ml benzenu, wytrząsa, oddziela warstwę benzenową i ekstrahuje frakcję wodną porcjami, dalszą ilośćią 200 ml benzenu.

Połączone wyciągi benzenowe ekstrahuje się następnie łączną ilością 250 ml chłodzonego lodem, wodnego roztworu 2-n kwasu solnego. Wodny wyciąg zawierający kwas solny przeemywa się 50 ml eteru i silnie chłodząc alkaliizuje 30 %-owym wodnym roztworem wodorotlenku sodowego. Wytrząsa się z 350 ml benzenu (łącznie) suszy połączone wyciągi benzenowe nad siarczanem magnezowym i odparowuje benzen w próżni. Z pozostałości wytwarza się chlorowodorek za pomocą obliczonej ilości kwasu solnego rozpuszczonego w metanolu. Po przekrystalizowaniu w mieszaninie metanolu i eteru otrzymuje się chlorowodorek benzhydrioeteru skopiny topniejący w temperaturze 209–212° (rozkład).

Zastrzenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych eterów skopiny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza

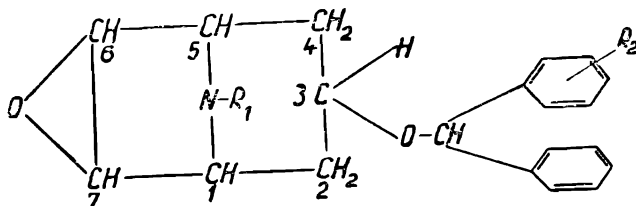
niższy alkil, a R_2 oznacza wodór lub chlorowec, znamienny tym, że pochodną dwufenylo-metanu o ogólnym wzorze 2, w którym R_2 posiada znaczenie wyżej podane, X oznacza wodór, a Y chlor lub brom, albo XY oznacza resztę dwuazową, eteryfikuje się z pochodną N-alkilonortropiny posiadającą już pierścień epoksydowy, o ogólnym wzorze 3, w którym R^1 posiada wyżej podane znaczenie.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że stereoizomeryczną odmianę ewentualnie acylowanych N-alkilo-6-oksynortropin o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 posiada wyżej podane znaczenie, a A oznacza wodór lub zdolną do odszczepienia resztę acylową, eteryfikuje się z pochodną dwufenylo-metanu o wzorze 2, w którym R_2 , X i Y posiadają wyżej podane znaczenie, po czym w wytworzonych benzhydrioeterach odszczepia się ewentualnie obecną grupę acylową, a otrzymaną stereoizomeryczną odmianę N-alkilo-6-oksynortropino-3-benzhydrioeterów o wzorze 5, wprowadza się w reakcję z sulfochlorkami o ogólnym wzorze 6, w którym Z oznacza resztę alifatyczną albo alkiloaromatyczną, następnie że wytworzone estry sulfokwasów o wzorze 7, w którym R_1 , R_2 i Z posiadają wyżej podane znaczenie, traktuje się organicznymi zasadami i otrzymane stereoizomeryczne formy 6, 7-tropenylo-3-benzhydrioeterów o wzorze 8, w którym R_1 i R_2 posiadają wyżej podane znaczenie, epoksyduje za pomocą kwasu trój-fluoronadactowego.

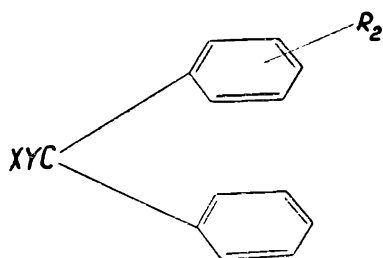
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że poddaje się reakcji skopinę z dwufenylobromometanem.

S O N D O Z A.G.

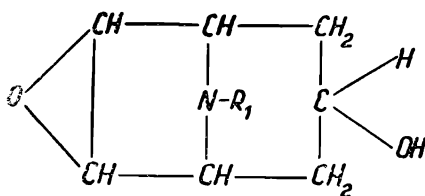
Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



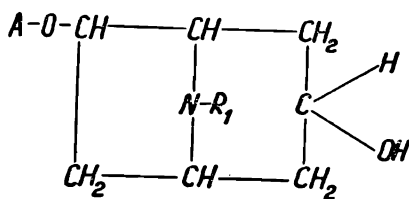
Wzór 1



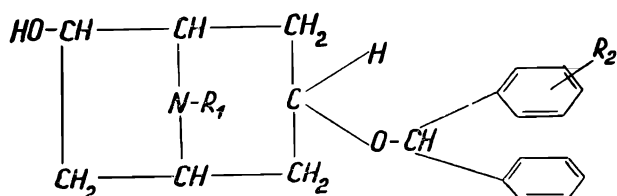
Wzór 2



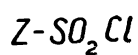
Wzór 3



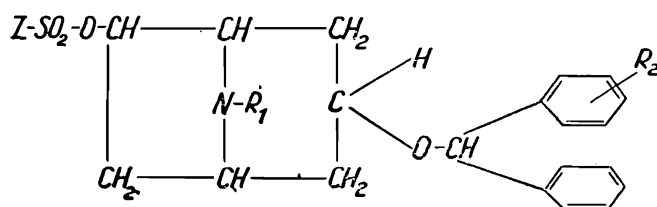
Wzór 4



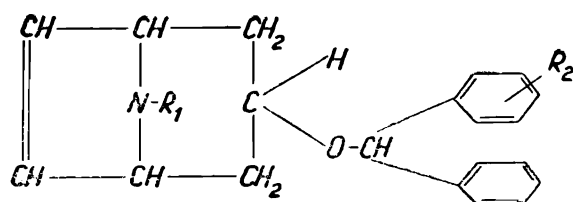
Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7



Wzór 8

Tabela 1

