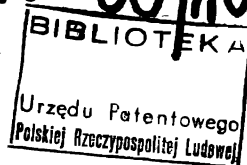
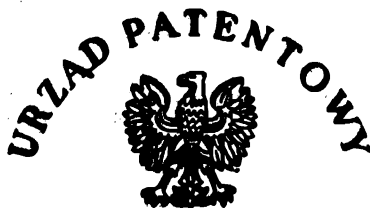


Wyd 357/10



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 45658

Kl. 12 p, 1/10

F. Hoffmann — La Roche & Co. *).

Aktiengesellschaft

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania pochodnych czterohydroizochinoliny

Patent trwa od dnia 23 sierpnia 1960 r.

Pierwszeństwo: 9 grudnia 1959 r. (Szwajcaria).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych czterohydroizochinoliny, zwłaszcza 1-fenylo-czterohydroizochinolin o ogólnym wzorze podanym na rysunku, w którym R_1 oznacza chlorowec, jak fluor, chlor albo brom, R_2 oznacza wodór albo resztę alkilową, jak metylowa, etylowa, n-butyłowa, izobutyłowa itd., a n oznacza liczbę 1, 2 albo 3 oraz soli tych związków.

Sposób według wynalazku polega na tym, że homoweratryloaminę kondensuje się z podstawionym w pierścieniu chlorowcem, kwasem β -fenylopropionowym, który może posiadać grupę alkilową w położeniu α , utworzony amid kwasowy poddaje się cyklizacji do odpowied-

niej pochodnej 1-fenyloetylo-3,4-dwuhydroizochinoliny, którą następnie redukuje się, a utworzoną podstawioną czterohydroizochinolinę metyluje przy atomie azotu i tak otrzymaną 1-fenyloetylo-2-metylo-1,2,3,4-czterohydroizochinolinę ewentualnie przeprowadza w sól.

Stosowane jako produkty wyjściowe kwasy β -fenylopropionowe, podstawione w rdzeniu chlorowcem, są częściowo nowymi związkami. Można je wytwarzać, np. przez kondensację benzaldehydu podstawionego w rdzeniu chlorowcem, z kwasem malonowym następnie odkarboksylowanie i uwodornienie utworzonego kwasu benzylidenomalonowego. Inny sposób polega na poddaniu reakcji podstawionego w rdzeniu chlorowcem haloalkidu benzyloвого z ewentualnie alkilowanym estrem sodomalonowym i odkarboksylowaniu podstawionego estru kwasu benzylomalonowego po uprzednim zm-

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są Arnold Brossi, Otto Schneider i Max Walter.

dzeniu. Ponadto można na ester sodoacetylooctowy działać podstawionym w rdzeniu chlorowcem, halodkiem benzylu i otrzymany ester benzylowy kwasu acetylooctowego po ewentualnej alkilacji poddać rozszczepieniu kwasowemu.

Bardzo korzystnymi materiałami wyjściowymi są kwas β -(4'-chlorofenilo)-propionowy i kwas β -(3', 4'-dwuchlorofenilo)-propionowy.

Stosowaną w pierwszej fazie procesu według wynalazku kondensację (amidyzację) prowadzi się korzystnie przez ogrzewanie składników w rozpuszczalniku nie mieszającym się z wodą, jak np. benzen, toluen, ksylen itd., przy czym tworząca się wodę usuwa się na bieżąco. Można również pracować w obecności środka kondensującego. Korzystny sposób postępowania polega na prowadzeniu reakcji przez ogrzewanie produktów wyjściowych we wrzącym ksylenie w obecności kwaśnego kationitu, w formie kwasowej, np. Amberlitu IR 120 firmy Rohm & Haas CO, Filadelfia U.S.A. Amidy kwasowe można z reguły wydzielać przez ochłodzenie roztworu reakcyjnego.

Przebiegającą z odszczepieniem wody cyklizację można prowadzić przez traktowanie amidu kwaśnymi środkami, jeśli pożądane, w obecności rozpuszczalnika.

Odpowiednimi środkami cyklizującymi są np. tlenochlorek fosforu albo kwasy mineralne w obojętnym rozpuszczalniku, jak benzen, toluen, chloroform, chlorek metylenu. Korzystny sposób polega na ogrzewaniu do wrzenia amidów w benzenie z tlenochlorkiem fosforu w ciągu kilku godzin pod chłodnicą zwrotną.

W następnej fazie uwodornia się pochodne 3,4-dwuhydroizochinoliny. Można to prowadzić np. w sposób katalityczny albo przy zastosowaniu chemicznych środków redukujących, np. wodorku litowoglinowego, wodorku potasowoborowego. O ile redukcję prowadzi się za pomocą wodorku potasowca, wskazane jest stosować trwały w stosunku do tych środków redukcyjnych rozpuszczalnik, jak eter, dioksan itd. O ile redukcję prowadzi się katalitycznie w obecności metalu jako katalizatora, w tym celu można stosować np. platynę albo nikiel, np. nikiel Raneya. Korzystne jest prowadzić uwodornienie w odpowiednim rozpuszczalniku, np. w alkoholu, jak metanol, etanol itd. Nie jest konieczne, aby redukowane dwuhydroizochinoliny posiadały specjalnie wysoki stopień czystości. Do redukcji nadają się np. surowe sole kwasów mineralnych, jakie uzyskuje się

po przeróbce roztworu cyklizacyjnego. Uwodornienie zachodzi już w temperaturze pokojowej.

W ostatniej fazie metyluje się podstawione 1,2,3,4-czterohydroizochinoliny przez drugorzędowym atomie azotu. Korzystny sposób metylacji polega na traktowaniu podstawionych czterohydroizochinolin w postaci wolnych zasad, wodnym roztworem formaldehydu i następnie uwodornieniu chemicznym, np. za pomocą kwasu mrówkowego, albo katalitycznie, np. w obecności niklu Raneya za pomocą wodoru, ewentualnie przy niedużym ciśnieniu.

Pochodne czterohydroizochinoliny o wyżej podanym wzorze ogólnym, w którym podstawnik R_2 oznacza wodór, mają jeden asymetryczny atom węgla, przy czym otrzymuje się je w praktyce w postaci racematu. Powyższy racemat można ewentualnie rozłożyć na optyczne antypody, stosując znane do tego celu metody. Rozdział można przeprowadzić np. za pomocą optycznie czynnego kwasu, jak kwas d-winowy, kwas d-dwubenzoilowinowy albo kwas d-kamforowosulfonowy. Rozumie się, że rozdział racematu można prowadzić w dowolnym okresie po dokonanej redukcji. Jeśli rozdział nastąpi bezpośrednio po redukcji, należy w tym przypadku otrzymane optyczne antypody poddać jeszcze N-metylacji. Jeśli R_2 oznacza resztę alkilową, wówczas mamy dwa asymetryczne atomy węgla. Otrzymuje się przy tym związki w postaci dwóch stereoisometrycznych racematów.

Wytworzone podstawione 1-feniloetylo-2-metylo-1,2,3,4-czterohydroizochinoliny są związkami zasadowymi, przeważnie krystalicznymi, które dają ze znanymi nieorganicznymi kwasami, jak np. kwas siarkowy, kwas fosforowy, chlorowcokwasy i ze znanymi organicznymi kwasami, jak np. kwas winowy, kwas jabłkowy, kwas cytrynowy, kwas fumarowy, sole, przeważnie krystalizujące i rozpuszczalne w wodzie.

Zarówno zasady jak również ich sole posiadają cenne właściwości analgetyczne. Można je stosować jako środki lecznicze albo jako półprodukty do wyrobu leków.

Przykład I. 300 g kwasu β -(4'-chlorofenilo)-propionowego (temperatura topnienia 121–122°C) ogrzewa się z 300 g homowetratryloaminy (temperatura wrzenia 113–114°C) 0,2 mm Hg w 1600 ml ksyleny w kolbie kulistej pod chłodnicą zwrotną i z oddzielaczem wody, tak długo do wrzenia, aż wydzielili się 27–29 ml wody. Po dobrym ochłodzeniu odsąca się wydzielony osad i przekrystalizowuje z potrój-

nej ilości octanu etylu. Otrzymuje się 445 g krystalicznego homowratryloamidu kwasu β -(4'-chloro-fenilo)-propionowego, topniejącego w temperaturze 130—131°C.

100 g amidu ogrzewa się w 500 ml suchego benzenu z 50 ml tlenochloru fosforu w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie zagęszcza się w próżni i pozostałość ogrzewa do wrzenia w ciągu 15 minut z 20 ml wody. Następnie dodaje się kwas solny, aż do wystąpienia wyraźnej reakcji wobec wskaźnika kongo i wytrząsa kwaśny roztwór trzykrotnie, stosując każdorazowo 700 ml chloroformu. Pozostałość otrzymaną po zagęszczeniu połączonych wyciągów rozpuszcza się w celu dokładnego usunięcia reszty rozpuszczalnika dwukrotnie w 200 ml metanolu i roztwór każdorazowo zagęszcza. Pozostałość składa się z surowego chlorowodoru 1-(4'-chlorofeniloetylo)-6,7-dwumetoksy-3,4-dwuhydroizochinolinowy.

W celu redukcji, surowy chlorowodorek dwuhydroizochinolinowy rozpuszcza się w 1000 ml metanolu i uwodarnia nad 40 g katalizatora niklowego Raneya w temperaturze pokojowej. Jeśli uwodornienie przebiega zbyt wolno, można dodać dalszą ilość katalizatora. Pochodna czterohydrozwiązku wydziela się już podczas redukcji. Po związaniu obliczonej ilości wodoru ogrzewa się do rozpuszczenia osadu i usuwa katalizator przez odsączenie. Przesącz zakwasza się jeszcze na ciepło za pomocą kwasu solnego wobec wskaźnika kongo i następnie pozostawia w celu ochłodzenia, przy czym wydzielają się kryształy chlorowodoru 1-(4'-chlorofeniloetylo)-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterohydroizochinolinowy, o temperaturze topnienia 238°C. Wydajność 92 g. Uwolniona z wodnego roztworu chlorowodoru po dodaniu roztworu sodu wolna zasada krystalizuje po pewnym czasie. Po przekrystalizowaniu z eteru izopropylowego produkt posiada temperaturę topnienia 69—70°C.

60 g powyżej czterohydroizochinolinowy rozpuszcza się w postaci wolnej zasady w 250 ml metanolu i zadaje 20 ml 38%-owego wodnego roztworu formaldehydu. Po dwugodzinnym staniu w temperaturze pokojowej uwodarnia się, po dodaniu 10 g katalizatora niklowego według Raneya. W przebiegu procesu zostaje związanych 7500 ml wodoru. Po odsączeniu katalizatora, zagęszcza się i krystaliczną pozostałość przekrystalizowuje z metanolu i wody. Otrzymuje się 54 g 1-(4'-chlorofeniloetylo)-2-metylo-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterohydroizochinolinowy w postaci bezbarwnych płytek, które topnieją

w temperaturze 110—111°C. Chlorowodorek wytworzony w acetonie przez dodanie alkoholowego kwasu solnego, krystalizuje po dodaniu eteru. Temperatura topnienia 105—106°C. temperatura topnienia pikrynianu 151°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się z kwasu α -metylo-(4'-chlorofenilo)-propionowego (otrzymanego z estru sodoacetylooctowego przez działanie 4-chlorobenzylchloru, metylację i rozszczepienie kwasu) i homowratryloaminy po amidacji, cyklizacji redukcji i N-metylacji, 1- α -metylo- β -(4'-chloro-fenilo)-etylo-2-metylo-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterohydroizochinoliną, której bromowodorek topnieje w temperaturze 194°C.

Przykład II. 165 g racemicznej 1-(4'-chlorofeniloetylo)-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterohydroizochinolinowy (otrzymanej w sposób podany w przykładzie I) rozpuszcza się ogrzewając w 2000 ml metanolu i zadaje ciepłym roztworem zawierającym 75 g kwasu D-winowego w 500 ml metanolu. Po 2 godzinach odsysa się winian (+)—zasady i przemywa metanolem. Połączone przesące przerabia się sposobem niżej podanym na (—)—zasadę.

133 g surowego winianu (+)—zasady ogrzewa się do wrzenia w obecności 25 g kwasu D-winowego z 3400 ml wody i ponownie odsącza. Zasada uwolniona z winianu działaniem amoniaku wykazuje skręcalność właściwą $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10,5^\circ$ przy $C = 4,3$ w metanolu.

Przez ponowne przeprowadzenie w winian, wygotowanie z wodą w obecności kwasu D-winowego i wydzielenie amoniakiem otrzymuje się zasadę, którą przerabia się dalej w stanie surowym; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12,7^\circ$ przy $C = 4,6$ w metanolu.

37 g (+)—zasady rozpuszcza się w 220 ml metanolu i zadaje 13 ml 38%-owego roztworu formaldehydu. Po dwugodzinnym staniu uwodarnia się katalizatorem niklowym Raneya pod niedużym ciśnieniem. W ciągu około 2 godzin zostaje związanych 2800 ml wodoru. Następnie odsącza się od katalizatora, przesącz zagęszcza i pozostałość w 50 ml acetonu zadaje roztworem zawierającym 40 g kwasu D (+)—dwubenzylowinowego w 50 ml acetonu. Przez dodanie eteru ułatwia się krystalizację. Wydzielone kryształy odsysa się i ponownie przekrystalizowuje z mieszaniny metanolu i eteru.

Winian (—)-1-(4'-chlorofeniloetylo)-2-metylo-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterohydroizochinolino-

dwubenzollowy topnieje w temperaturze 148—149°C i $[\alpha] \frac{20}{D} = -71,9^\circ$ przy $c = 1,3$ w metanolu. Wydzielona zasada posiada skręcalność właściwą $[\alpha] \frac{20}{D} = -16,9$ przy $c = 2,0$ w metanolu. Wydajność 23 g.

Wymienione wyżej połączone przesącze przeobraża się na (—) — zasadę w sposób następujący: zagęszcza się do sucha i pozostałość rozpuszcza w 250 ml wody. Po 20 godzinach odsysa się wydzielone kryształy, które składają się głównie z racemicznego winianu. Po zaszczepieniu krystalizują z przesączu delikatne igielki winianu zasady (—) topniejące w temperaturze 206—208°C; wydzielona z winianu działaniem amoniaku zasada wykazuje skręcalność właściwą $[\alpha] \frac{20}{D} = -11,3^\circ$ przy $c = 3,1$ w metanolu.

Powyższą (—) — zasadę metyluje się w podobny sposób jak zasadę (+) za pomocą formaldehydu i przez uwodornienie. Oleisty produkt redukcji daje po dodaniu kwasu D (+) — kamforosulfonowego, kamforosulfonian (+) — 1-(4'-chlorofenyloetylo) — 2-metylo-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4 — czterohydroizochinolini, topniejący w temperaturze 105—106°C; $[\alpha] \frac{20}{D} = + 25,3^\circ$ przy $c = 2,4$ w metanolu. Wydzielona wolna zasada posiada skręcalność właściwą $[\alpha] \frac{20}{D} = + 17,0^\circ$ przy $c = 2,5$ w metanolu.

Racemiczną 1-(4'-chlorofenyloetylo) — 2-metylo-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4 — czterohydroizochinolinę można również rozłożyć przez traktowanie kwasem D-dwubenzozilowinowym i kwasem D-kamforowosulfonowym na optyczne antypody.

Przykład III. 423 g kwasu β -(3', 4'-dwuchlorofenylo) — propionowego (temperatura topnienia 92°C; otrzymywany z 3,4-dwuchlorobenzaldehydu i kwasu malonowego, odkarboksylowanie i uwodornienie) ogrzewa się do wrzenia z 360 g homowratryloaminy w 25000 ml ksyleny z dodatkiem 15 g amberlitu IR 120 w postaci kwasowej w kolbie kulistej pod chłodnicą zwrotną i z oddzielaczem wody w ciągu 5 godzin. Po tym czasie oddziela się wyliczoną ilość wody. Jeszcze na gorąco odsąca się od wymieniaacza jonowego i roztwór chłodzi przy czym krystalizuje homowratryloamid kwasu β -(3', 4'-dwuchlorofenylo) — propionowego, który stosuje się bezpośrednio do dalszej przeróbki. Wydajność 663 g. Temperatura topnienia 118—121°C. W celu oczyszczenia można amid przekrystalizować z octanu etylu.

100 g amidu ogrzewa się do wrzenia w 800 ml suchego benzenu z 41 ml tlenochloru fosforu w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Przeróbkę dalszą, jak również redukcję oraz N-metylację przeprowadza się analogicznie jak w przykładzie I.

Chlorowodorek 1-(3', 4'-dwuchlorofenyloetylo) — 6,7 — dwumetoksy-1,2,3,4 — czterohydroizochinolini: temperatura topnienia 228—230°C.

1-(3,4' — dwuchlorofenyloetylo) — 2 — metylo-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4 — czterohydroizochinolina: temperatura topnienia 94°C, temperatura topnienia chlorowodoru 120°C.

Przykład IV. 38 g racemicznej 1-(3', 4'-dwuchlorofenyloetylo) — 2-metylo-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4 — czterohydroizochinolini i 36 g kwasu D-dwubenzozilowinowego rozpuszcza się w 250 ml acetonu. Po dodaniu eteru do zmętnienia krystalizuje dwubezozilowinian (—) — zasady. Oddziela się go od wydzielonych kryształów i przesącz jak niżej opisano przeobraża na (+) — zasadę. Kryształy przekrystalizowuje się jeszcze dwukrotnie z mieszaniny metanolu i eteru, przy czym otrzymuje się 24 g dwubenzozilowinianu (—) — zasady o temperaturze topnienia 149—151°C. $[\alpha] \frac{25}{D} = - 62,8^\circ$ przy czym $c = 1$

w metanolu. W celu otrzymania optycznie czynnej zasady, rozdziela się optycznie czynny dwubenzozilowinian między eter i rozcieńczony ług sodowy. Otrzymane według znanych sposobów składniki zasadowe destyluje się, w celu oczyszczenia, w wysokiej próżni. Otrzymuje się 12 g (-) — 1-(3', 4'-dwuchlorofenyloetylo) — 2-metylo-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4 — czterohydroizochinolini w postaci żółtego oleju. Temperatura wrzenia 200°C/0,02 mm Hg; $[\alpha] \frac{25}{D} = - 10,3^\circ$ przy $c = 1,0$ w metanolu. Nie udało się otrzymać soli krystalicznych.

W celu otrzymania (+) — zasady zagęszcza się wyżej wspomniany przesącz i pozostałość rozdziela między eter i rozcieńczony ług. Otrzymuje się 13 g zasadowych składników, które rozpuszcza się w wyliczonej ilości kwasu D-kamforowosulfonowego w acetonie. Po dodaniu eteru aż do zmętnienia, wykrystalizowuje kamforosulfonian (+), momentalnie po zaszczepieniu. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu i eteru otrzymuje się 12 g kamforosulfonianu zasady (+) o temperaturze topnienia 119—121°C. $[\alpha] \frac{25}{D} = + 21,4^\circ$ przy $c = 1$ w metanolu.

W celu otrzymania optycznie aktywnej zasady rozdziela się 10 g optycznie czynnego

kamforosulfonianu między eter i rozcieńczony ług sodowy. Otrzymane w drodze znanej przeróbki zasadowe składniki destyluje się w wysokiej próżni w celu oczyszczenia. Otrzymuje się 5 g (+)-1-(3', 4'-dwuchlorofenyloetylo)-2-metylo-6,7-metoksy-1,2,3,4-czterohydroizochinolinę.

Temperatura wrzenia 21,8°/0,1 mm; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +10,4^\circ$ przy $c = 1$ w metanolu.

Przykład V. 17,5 g kwasu β -(4'-fluorofenylo)-propionowego (temperatura topnienia 95° uzyskuje się z 4-fluorobenzaldehydu i kwasu malonowego, odkarboksylowanie i uwodornienie) ogrzewa się do wrzenia z 17,5 g homoweratryloaminy w 150 ml ksyleny w kolbie kulistej pod chłodnicą zwrotną i z oddzielnym wodą, tak długo, aż wydzieli się 1,5 ml wody. Już w czasie ochładzania krystalizuje homoweratryloamid kwasu β -(4'-fluorofenylo)-propionowego. Kryształy odsysa się i przesącza zągęszcza, przy czym można uzyskać dodatkową ilość amidu kwasowego. Temperatura topnienia 125—126°C. Wydajność 31 g.

31 g amidu ogrzewa się do wrzenia w 240 ml suchego benzenu z 34 ml tlenochloru fosforu w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Dalszą przeróbkę oraz redukcję i N-metylację przeprowadza się jak podano w przykładzie I. Chlorowodorek 1-(4'-fluorofenyloetylo)-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterohydroizochinolinę: temperatura topnienia 227—229°C. 1-(4'-fluorofenyloetylo)-2-metylo-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterohydroizochinolina: temperatura topnienia 127—129°C, temperatura topnienia chlorowodoru 109°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się z kwasu β -(4'-bromofenylo)-propionowego (temperatura topnienia 136°C) i homoweratryloaminy po amidacji, cyklizacji, redukcji i N-metylacji 1-(4'-bromofenyloetylo)-2-metylo-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterohydroizochinolinę, o temperaturze topnienia 116°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych czterohydroizochinolin o ogólnym wzorze, podanym na rysunku, w którym R_1 oznacza chlorowec, R_2 — wodór albo resztę alkilową, a n — cyfrę 1, 2 albo 3 oraz soli tych związków, znamieny tym, że kondensuje się ho-

moweratryloaminę z kwasem β -fenylopropionowym podstawionym w rdzeniu chlorowcem, który w położeniu α może zawierać grupę alkilową, utworzony amid kwasowy cyklizuje do odpowiedniej pochodnej 1-fenyloetylo-3,4-dwuhydroizochinolinę, którą następnie poddaje się redukcji, otrzymaną podstawioną czterohydroizochinolinę metuluje przy atomie azotu i tak wytworzoną podstawioną 1-fenylo-2-metylo-1,2,3,4-czterohydroizochinolinę ewentualnie przeprowadza w sól.

2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że kondensację prowadzi się w rozpuszczalniku nie mieszającym się z wodą
3. Sposób według zastrz. 2, znamieny tym, że jako rozpuszczalnik stosuje się ksylen.
4. Sposób według zastrz. 1—3, znamieny tym, że dodaje się katalizator kondensujący.
5. Sposób według zastrz. 3 i 4, znamieny tym, że kondensację prowadzi się w ksylenie w obecności kwaśnego kationitu w formie kwasowej.
6. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że, otrzymane po redukcji racematy rozdziela się na optyczne antypody.
7. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się kwas β -(4'-chlorofenylo)-propionowy.
8. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się kwas β -(3', 4'-dwuchlorofenylo)-propionowy.

F. Hoffmann-La Roche Co
Aktiengesellschaft

Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy

