



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 46542

 Kl. 12 p, 5
 Kl. internat. C 07 d 4

The Wellcome Foundation Limited*)

Londyn, Wielka Brytania

Sposób wytwarzania pochodnych benzo(a)chinolizyny

Patent trwa od dnia 22 listopada 1960 r.

Pierwszeństwo: 24 listopada 1959 r. (Wielka Brytania).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych 11b — benzo(a) chinolizyny. Numerację układu pierścieniowego uwidacznia wzór I. Jedna z tych pochodnych, naturalny produkt (—) — emetyna, o wzorze II jest lekiem stosowanym w traktowaniu amebiasis. Największą trudnością w syntezie emetyny i jej analogów było wytwarzanie produktów pośrednich, o pożądanej konfiguracji stereochemicznej.

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania związków, o wzorze III, w których asymetryczne centra mają taką samą konfigurację stereochemiczną jak emetyna. Związki te są stosowane w syntezie emetyny i jej analogów. Ogólnie stosowaną metodę opisuje A. R. Batterby, i J. C.

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są Harry Racon Openshaw i Norman Whittaker.

Turner, *Journal of Chemical Society*, 1960, 717—725).

Według wynalazku, związek o wzorze III wytwarza się przez katalityczne uwodornienie, korzystnie w warunkach kwaśnych, odpowiednio podstawionego związku, o wzorze IV.

Wzory III, IV i V przedstawiają wzory strukturalne oraz ich lustrzane odbicia budowy. We wzorach tych R^1 oznacza grupę alkilową, o 1—4 atomach węgla, R^2 oznacza grupę hydroksylową lub niższą grupę alkoksylową, a R^3 i R^4 oznaczają grupy metylowe lub etylowe, lub razem tworzą grupę metylenową. Sprezyzowanie natury grupy R^2 jest stosunkowo mało ważne, ponieważ grupa ta zostaje w późniejszym stadium syntezy emetyny i jej analogów wyeliminowana i nie występuje w końcowym produkcie.

Wynalazek szczególnie dotyczy sposobu wy-

tworzenia związku, o wzorze III, w którym R¹ oznacza grupę etylową, R³ i R⁴ oznaczają grupy metylowe, przez katalityczne uwodornienie odpowiednio podstawionego związku o wzorze IV.

Związki o wzorze IV są nowymi związkami, opisanymi w opisie patentowym nr 46543. Jeżeli R² oznacza niższą grupę alkoksylową można związek taki wytworzyć z odpowiednio podstawionego ketonu, o wzorze V przez kondensację z trójarylofosforanem alkoksykarbonylometyleno, o niższej grupie alkoksylowej. Następnie niższą grupę alkoksylową można przeprowadzić za pomocą hydrolizy w grupę hydroksylową. W związkach, o wzorze IV i V dwa asymetryczne centra przy C (3) i C (11b) mają taką samą konfigurację jak w emetynie. Wynalazek opiera się na korzystnej okoliczności, że związki o wzorze III, które można łatwo wyosobnić z dobrą wydajnością z produktu katalitycznego uwodornienia związków, o wzorze IV nie tylko zachowują pożądaną konfigurację przy C (3) i C (11b), lecz także mają pożądaną konfigurację także przy C (2).

Zgodnie z tym, związek składający się z optycznego enancjomeru przedstawionego wzorem IV, otrzymamy z ketonu składającego się z optycznego enancjomeru przedstawionego wzorem V uwodornia się katalitycznie i otrzymuje związek składający się z optycznego enancjomeru, przedstawionego wzorem III, który można następnie przekształcić w (—) — emetynę lub jej analog, bez potrzeby optycznego rozkładu w dalszym stadium.

Następujące przykłady wyjaśniają wynalazek. Wszystkie temperatury podane w stopniach Celsjusza, a konfigurację związków przedstawiają odpowiednie wzory.

Przykład I. Racemiczną 3-etylo-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-9, 10-dwumetoksy-2-metoksykarbonylometyleno-11b-benzo (a) chinolizynę o wzorze IV (3 g), tlenek platyny (0,3 g) i metanol (60 ml) wytrząsano w atmosferze wodoru, w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem normalnym. Absorpcja wodoru (281 ml w temperaturze 20° (764 mm) ustała po około 70 minutach. Po odfiltrowaniu katalizatora, roztwór metanolo- wy odparowano i pozostałą żywicę rozpuszczono w gorącej lekkiej frakcji nafty (temperatura topnienia 60—80°) i roztwór znowu odparowano. Pozostałą żywicę krystalizowano w małej ilości lekkiej frakcji nafty (temperatura wrzenia 60—80°) i otrzymano 1,03 bezbarwnych igieł racemicznej 3-etylo-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-9, 10-dwumetoksy-2-metoksykarbonylome-

tylo-11b-benzo(a) chinolizyny o wzorze III, o temperaturze topnienia 79—81°.

Przykład II. Racemiczną 3-etylo-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-9, 10-dwumetoksy-2-metoksykarbonylometyleno-11b-benzo(a) chinolizynę o wzorze IV (15 g) rozpuszczono w metanolu (120 ml) zawierającym nieco więcej niż jeden równoważnik chlorowodoru. Następnie dodano tlenek platyny (0,75 g) i mieszaninę wytrząsano w atmosferze wodoru. Absorpcja wodoru (1225 ml w temperaturze 23—761 mm) została zakończona po 27 minutach. Roztwór odsączono od katalizatora, odparowano w próżni i pozostałą żywicę rozpuszczono w zimnej wodzie, zalkalizowano wodorotlenkiem potasowym i ekstrahowano eterem. Wyciąg eterowy przemyto wodą, wysuszono nadsiarczanem sodowym i odparowano. Otrzymaną żywicę uwolniono od śladów eteru przez rozpuszczenie w gorącej lekkiej frakcji nafty (temperatura wrzenia 60—80°) i otrzymany roztwór odparowano w próżni. Na koniec żywicę przekrystalizowano w małej ilości lekkiej frakcji nafty (temperatura wrzenia 60—80°) i otrzymano 7,71 g racemicznej 3-etylo-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-9, 10-dwumetoksy-2-metoksykarbonylometylo-11b-benzo(a) chinolizyny o wzorze III, o temperaturze topnienia 79—81°.

Pozostałą po krystalizacji lekką frakcję nafty odparowano i pozostałą żywicę poddano chromatograficznej analizie na tlenku glinowym, elnując kolumnę benzenem, a następnie eterem. W ten sposób otrzymano dalsze 0,9 g, tego samego nasyconego estru, o temperaturze topnienia 79—81°.

Przykład III. (—) -3-etylo-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-9, 10-dwumetoksy-2-metoksykarbonylometyleno-11b-benzo(a) chinolizynę o wzorze IV $[\alpha]_D^{23,5} = -42^\circ$ (c = 1 w metanolu) zredukowano w sposób opisany w przykładzie II i otrzymano (÷)-3-etylo-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-9, 10-metoksykarbonylometylo-11b-benzo(a) chinolizynę o wzorze III, o temperaturze topnienia 101,5 — 102,5° $[\alpha]_D^{23,5} = +37,5^\circ$ (c = 1 w metanolu).

Przykład IV. (—) -3-etylo-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-9, 10-dwumetoksy-2-metoksykarbonylometyleno-11b-benzo(a) chinolizynę o wzorze IV, $[\alpha]_D^{23} = +42^\circ$ (c = 1 w metanolu), zredukowano w sposób podany w przykładzie II i otrzymano (—) — 3-etylo-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-9, 10 - dwumetoksy - 2-metoksykarbonylometylo-11b-benzo(a) chinolizynę o wzorze III, o temperaturze topnienia 102—103° $[\alpha]_D^{22,5} = -36^\circ$ (c = 1

w metanolu). Asymetryczne centra w tym optycznym enancjomerze estru mają tę samą optyczną konfigurację, jak emetyna, wskutek tego wprowadza się w reakcję z homoweratryloaminą i utworzony homoweratryloamid cyklizuje z chlorkiem fosforu w benzenie. Otrzymuje się (+)-O-metylopsychotrynę, identyczną z naturalnym alkaloidem. Redukcja (+)-O-metylopsychotryny daje pożądaną (-) emetynę.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych benzo(a) chinolizyny o wzorze III i jego lustrzanym odbiciu, w którym to wzorze R^1 oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, R^2 oznacza niższą grupę alkoksylową lub hydroksylową, a R^3 i R^4 oznaczają grupy metylowe lub etylowe albo razem tworzą grupę metylenową, znamieny tym, że związek o wzorze IV i (lub) jego lustrzanym odbiciu, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie,

poddaje się katalitycznemu uwodornieniu, korzystnie w warunkach kwasowych, do związku o wzorze III i (lub) jego lustrzanym odbiciu.

2. Sposób według zastr. 1, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się 2 — (R^2 -karbonylometyleno)-3-etylo-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-9, 10-dwumetoksy-11b-benzo(a) chinolizynę o wzorze IV.
3. Sposób według zastr. 1 lub 2, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się 3-etylo-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-9, 10-dwumetoksy - 2 - metoksykarbonylometyleno-11b-benzo(a) chinolizynę o wzorze IV.
4. Sposób według zastr. 1, 2 lub 3, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się (+) -3-etylo-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-9, 10-dwumetoksy - 2 - metoksykarbonylometyleno-11b-benzo(a) chinolizynę o wzorze IV.

The Wellcome Foundation Limited

Zastępca: mgr Józef Kamiński
rzecznik patentowy

