

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

196377
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 06 07 77

(21) (PV 2081-78)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 10 11 76
(740502) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 29 08 79

(45) Vydáno 15 03 83

(51) Int. Cl.³
C 07 C 69/12

(72)

Autor vynálezu

ARCHER ROBERT ALLEN
a DAY WILLIAM ALLEN, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

(73)

Majitel patentu

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby opticky aktivních derivátů norpinenu

1

Vynález popisuje způsob výroby opticky aktivních derivátů 6,6-dimethylnorpinenu, spočívající v reakci opticky aktivního nopinon-enolacetátu s octanem olovičitým. Takto připravené nové sloučeniny jsou užitečné jako meziprodukty pro syntézu hexahydrodibenzopyranonů.

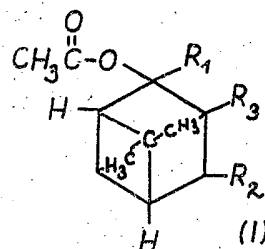
Bylo zjištěno, že určité 1-hydroxy-3-subst.-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-ony jsou užitečné vzhledem k svému účinku na centrální nervový systém savců. Dl-směs těchto sloučenin, v nichž atomy vodíku navázané v polohách 6a a 10a jsou ve vzájemné orientaci trans, je zvláště cenná pro léčbu úzkostných stavů, pro léčbu deprese a jako analgetikum. Použití zmíněných látek popisují US patentové spisy č. 3 953 603, 3 928 598 a 3 944 673, které věnují zvláštní pozornost použití dl-racemické směsi 6a,10-trans-1-hydroxy-3-[(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onu, známé nyní pod označením „Nabilone“.

V poslední době bylo zjištěno, že rozdělením dl-racemické směsi jak cis-, tak trans-isomerů shora zmíněných hexahydrodibenzopyranonů na odpovídající opticky aktivní isomery se získají sloučeniny s různými biologickými vlastnostmi. Jde zvláště o to, že

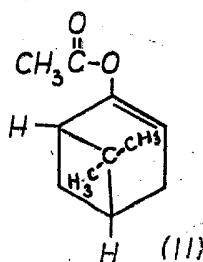
2

jeden z optických isomerů jak cis-, tak trans-hexahydrodibenzopyranonů je vždy účinnější, pokud jde o účinnost na centrální nervový systém savců, než druhý optický isomer. Vynález se týká způsobu výroby meziproduktů pro přípravu opticky aktivních isomerů určitých cis- a trans-1-hydroxy-3-subst.-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onů.

Předmětem vynálezu je způsob výroby opticky aktivních derivátů norpinenu, obecného vzorce I



ve kterém R₁ znamená acetoxykupinu nebo společně s R₃ tvoří dvojnou vazbu, R₂ představuje acetoxykupinu nebo společně s R₃ tvoří dvojnou vazbu a R₃ tvoří dvojnou vazbu buď společně s R₁ nebo společně s R₂, vyznačující se tím, že se opticky aktivní enolacetát nopinonu, vzorce II



nechá reagovat s octanem olovičitým v nereaktivním organickém rozpouštědle.

Je zřejmé, že pouze jeden ze symbolů R_1 a R_2 v obecném vzorci I znamená acetoxyskupinu, přičemž druhý ze symbolů R_1 a R_2 tvoří společně s R_3 dvojnou vazbu.

V souhlase s vynálezem se nové opticky aktivní norpinenové výchozí materiály vzorce I připravují reakcí opticky aktivního nopinon-enolacetátu vzorce II s octanem olovičitým. Opticky aktivní nopinon-enolacetáty vzorce II lze snadno připravit postupem, který popsali Coxon a spol. v Aust. J. Chem. 23, 1069 (1970). Tyto sloučeniny se odvozuji od příslušných opticky aktivních d- a l-isomerů β -pinenu.

Deriváty norpinenu vzorce I se připravují reakcí nopinon-enolacetátu vzorce II s nadbytkem octanu olovičitého v nereaktivním organickém rozpouštědle, s výhodou v benzenu. Octan olovičitý se obvykle používá ve dvou- až desetimolárním nadbytku, je-li to však žádoucí, lze použít i větší nadbytek. Reakce se normálně provádí při teplotě 50 až 100 °C, přičemž doba trvání reakce určuje charakter výsledného produktu.

Ukončí-li se reakce po 1. až 3. hodinách, izoluje se jako reakční produkt opticky aktivní isomer 6,6-dimethyl-2,2-diacetoxy-3-norpinenu, v němž R_1 znamená acetoxyskupinu a R_2 a R_3 společně tvoří dvojnou vazbu. Nechá-li se reakce probíhat 16 až 20 hodin, vznikne jako produkt optický isomer 6,6-dimethyl-2,4-diacetoxy-2-norpinenu, v němž R_1 společně s R_3 tvoří dvojnou vazbu a R_2 znamená acetoxyskupinu. V každém z těchto případů se reakční produkt izoluje filtrací reakční směsi a destilací filtrátu.

(-)-nopinon-enolacetát vzorce II se shora popsaným postupem převede na (-)-2,4-diacetoxy-2-norpinen nebo na (+)-2,2-diacetoxy-3-norpinen vzorce I. Naopak zase (+)-derivát vzorce II se převede na (+)-2,4-acetoxysloučeninu vzorce I.

Opticky čisté isomery 6,6-dimethyl-2,4-diacetoxy-2-norpinenu a 6,6-dimethyl-2,2-diacetoxy-3-norpinenu vzorce I poskytnou reakcí s 5-substituovaným resorcinolem opticky čisté 4-(4-subst.-2,6-dihydroxyfenyl)-6,6-dimethyl-2-norpinanon. Reakcí jak shora zmíněného 2,2-diacetoxynorpinenového derivátu, tak 2,4-diacetoxynorpinenového derivátu, ve formě opticky čistého d- nebo l-isomeru, s 5-substituovaným resorcinolem v přítomnosti kyseliny se získá opticky čistý

4-(4-subst.-2,6-dihydroxyfenyl)-6,6-dimethyl-2-norpinanon.

Kondenzační reakce mezi 2,2-diacetoxynorpinenovým derivátem nebo 2,4-diacetoxynorpinenovým derivátem vzorce I a resorcinolem se uskutečňuje tak, že se smísí zhruba ekvimolární množství těchto reakčních složek v přítomnosti cca ekvimolárního množství kyseliny. Je možno použít protonové kyseliny, jako kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu sírovou, kyselinu fosforečnou, kyselinu p-toluensulfonovou a kyselinu p-bromtoluensulfonovou, stejně jako Lewisovy kyseliny, včetně bortrifluoridu, chloridu cínitého a bortribromidu. Výhodnou kyselinou je kyselina p-toluensulfonová.

Reakce se s výhodou provádí v nereaktivním organickém rozpouštědle. V daném případě je možno použít kterékoliv z široké palety rozpouštědel, jako jsou halogenované uhlovodíky, například chloroform, dichlormethan, chlorethan, 1,2-dichlorethan a 1,1-dibrommethan, aromatické uhlovodíky, jako benzen, toluen, chlorbenzen, m-xylen a p-xylen, ethery, jako diethylether a alifatická rozpouštědla, například hexan.

Jako typický příklad je možno uvést následující postup:

Zhruba ekvimolární množství opticky čistého derivátu norpinenu vzorce I, jako (+)-6,6-dimethyl-2,2-diacetoxy-3-norpinenu, a 5-substituovaného resorcinolu, jako 5-n-pentylresorcinolu, se smísí v běžném nereaktivním organickém rozpouštědle, jako v benzenu, a roztok se v přítomnosti ekvimolárního množství protonové kyseliny, jako kyseliny sírové, míchá 4 hodiny při teplotě 25 °C. Produktem této reakce je opticky čistý (+)-4-(4-n-pentyl-2,6-dihydroxyfenyl)-6,6-dimethyl-2-norpinanon. Takového sloučeniny se snadno izolují jednoduchým promytím reakční směsi mírnou zásadou, jako kyselým uhličitánem sodným, a odpařením reakčního rozpouštědla.

Takto získané 4-(4-subst.-2,6-dihydroxyfenyl)-6,6-dimethyl-2-norpinanony se dále převádějí na opticky aktivní isomery buď 6a,10a-cis-1-hydroxy-3-subst.-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onů nebo 6a,10a-trans-1-hydroxy-3-subst.-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-nů.

Mezi obvykle používaná rozpouštědla náleží halogenované uhlovodíky, jako chloroform, dichlormethan, 1,2-dibrommethan a chlorpropan, aromatická rozpouštědla jako benzen, toluen, chlorbenzen a xylen, a alkoholy, jako ethanol.

Při přípravě těchto sloučenin se používají jak protonové kyseliny, tak Lewisovy kyseliny. Při použití protonové kyseliny je produktem převážně opticky čistý isomer cis-formy, při použití Lewisovy kyseliny je převládajícím produktem trans-forma.

Teplota, při které se připravují tyto sloučeniny, se pohybuje od 0 do 80 °C. Obecně

se výhodně teplotní rozmezí při použití protonové kyseliny pohybuje od 30 do 80 °C a při použití Lewisovy kyseliny od 0 do 30 °C.

Konverze derivátu norpinanonu na odpovídající hexahydrodibenzopyranon se obecně uskutečňuje reakcí norpinanonu s asi jedno- až desetimolárním nadbytkem kyseliny, s výhodou s jedno- až třímolárním nadbytkem.

6a,10a-cis-hexahydrodibenzopyranony kromě toho, že jsou samy farmakologicky účinné, slouží i jako meziprodukty k přípravě poněkud účinnějších 6a,10a-trans-isomerů. (–)-isomery těchto 6a,10a-trans-derivátů jsou zvláště důležité jako činidla k léčbě depresí a úzkostných stavů. (+)-isomery těchto 6a,10a-derivátů jsou zvláště cenné jako meziprodukty. Tak například (+)-isomer trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onu je možno redukovat na 9-ketoskupině za vzniku odpovídajícího (+)-trans-1,9R-dihydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyranu, kterážto sloučenina je cenná v důsledku své účinnosti na centrální nervový systém savců, jak prokazují standardní testy účinnosti na myších.

Jak bylo již uvedeno výše, bylo zjištěno, že určité hexahydrodibenzopyranony jsou užitečné jako analgetika u savců a při léčbě úzkostných stavů, depresí a podobných stavů spojených s centrálním nervovým systémem. I když cis-1-hydroxy-3-subst.-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-ony ve formě racemické směsi d- a l-isomerů jsou samy farmakologicky účinné, jsou odpovídající dlky účinnější. Oddělené d- a l-optické isomery těchto 6a,10a-cis- a 6a,10a-trans-hexahydrodibenzopyranonů, připravené způsobem podle vynálezu, jsou užitečné jak při léčbě úzkostných stavů a depresí, tak jako meziprodukty. Oddělené farmakologicky aktivní optické isomery těchto cis- a trans-hexahydrodibenzopyranonů, připravené způsobem podle vynálezu, se v souladu s tím používají stejným způsobem jako odpovídající racemické směsi popsané ve výše zmíněných citacích.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

(–)-6,6-dimethyl-2,4-diacetoxy-3-norpinen

K roztoku 18,0 g (–)-nopinon-enolacetátu ve 250 ml suchého benzenu se za míchání v dusíkové atmosféře přidá v jediné dávce 48,8 g octanu olovičitého vysušeného ve vakuu nad kysličníkem fosforečným a hydroxidem draselným. Reakční směs se za-

hřeje k varu pod zpětným chladičem, 18 hodin se míchá, pak se ochladí na teplotu místnosti, zfiltruje se, filtrát se promyje 10% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší se a rozpouští se se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 23,5 g surového produktu ve formě čiré kapaliny. Takto vzniklý produkt poskytne destilací 9,3 g (–)-6,6-dimethyl-2,4-diacetoxy-3-norpinenu o teplotě varu 115 až 118 °C/667 Pa; $[\alpha]_D^{20} = -89,7^\circ$ ($c = 1,0$ v chloroformu).

^1H NMR (deuterochloroform, hodnoty δ):

5,25 (m, 2 H),
2,4 (m, 4 H),
2,1 (s, 3 H),
2,0 (s, 3 H),
1,35 (s, 3 H),
1,0 (s, 3 H).

IČ (chloroform:

1730, 1763 cm^{-1} , karbonyl;
hmotnostní spektrum: m/e:
196 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2 = \text{C} = \text{O}$).

Příklad 2

(+)-6,6-dimethyl-2,2-diacetoxy-3-norpinen

K roztoku 18,0 g (–)-nopinon-enolacetátu ve 250 ml suchého benzenu se za míchání v dusíkové atmosféře přidá v jedné dávce 48,8 g octanu olovičitého vysušeného ve vakuu nad kysličníkem fosforečným a hydroxidem draselným. Reakční směs se zahřeje k varu pod zpětným chladičem a 2 hodiny se míchá, pak se ochladí na teplotu místnosti, promyje se vodným roztokem kyselého uhlíčitanu sodného a vodou, vysuší se a rozpouští se se odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek poskytne destilací 9,8 g (+)-6,6-dimethyl-2,2-diacetoxy-3-norpinenu o teplotě varu 102 až 103 °C/667 Pa; $[\alpha]_D^{20} = +33,2^\circ$ ($c = 1,0$ v chloroformu).

Analýza: pro $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4$

vypočteno:

65,53 % C, 7,61 % H, 36,12 % COCH_3 ,

nalezeno:

65,77 % C, 7,32 % H, 36,56 % COCH_3 .

^1H NMR (deuterochloroform, hodnoty δ):

6,4 (m, 2 H),
3,15 (m, 1 H),
2,3 (m, 3 H),
2,1 (s, 6 H),
1,4 (s, 3 H),
1,1 (s, 3 H).

Hmotnostní spektrum: m/e:

196 ($\text{M}^+ - 42$);

IČ spektrum (chloroform):

1750 cm^{-1} , karbonyl.

Následující příklady ilustrují použití sloučenin obecného vzorce I k přípravě opticky aktivních hexahydrodibenzopyranonů.

Příklad 3

(+)-4-[4-(1,1-dimethylheptyl)-2,6-dihydroxyfenyl]-6,6-dimethyl-2-norpinanon

Roztok 1,19 g (—)-6,6-dimethyl-2,4-diacetoxy-2-norpinenu a 1,18 g 5-(1,1-dimethylheptyl)resorcinolu v 50 ml chloroformu obsahujícího 0,95 g monohydrátu p-toluensulfonové kyseliny se nechá 4 hodiny stát při teplotě 25 °C. Reakční směs se zředí 100 ml diethyletheru, výsledný roztok se promyje 10% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbylý polokrystalický pevný produkt se tříturuje s 25 ml n-hexanu a pak se zfiltruje, čímž se získá 1,30 g (+)-4-[4-(1,1-dimethylheptyl)-2,6-dihydroxyfenyl]-6,6-dimethyl-2-norpinanonu o teplotě tání 171 až 174 °C;

$[\alpha]_D^{20} = +55,8^\circ$ ($c = 1,0$ v chloroformu).

Analýza: pro $C_{24}H_{36}O$

vypočteno: 77,38 % C, 9,74 % H,

nalezeno: 77,59 % C, 9,83 % H.

1H NMR (deuteriochloroform + per-deuterio-dimethylsulfoxid, hodnoty δ):

8,05 (s, 2 H, fenolický hydroxyl),
6,35 (s, 2 H),
4,05 (t, 1 H),
3,65 (m, 1 H),
2,45 (m, H),
1,35 (s, 3 H),
1,15 (m, 19 H),
0,95 (s, 3 H).

IČ (KBr-technika):

1668 cm^{-1} , karbonyl;

hmotnostní spektrum: m/e:

372 (M^+).

Analogickým postupem se 1,18 g (+)-6,6-dimethyl-2,2-diacetoxy-3-norpinenu převede na (+)-4-[4-(1,1-dimethylheptyl)-2,6-dihydroxyfenyl]-6,6-dimethyl-2-norpinanon se stejnými fyzikálními konstantami jako má produkt získaný shora popsaným postupem.

Příklad 4

(—)-cis-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on

Roztok 372 mg (+)-4-[4-(1,1-dimethylheptyl)-2,6-dihydroxyfenyl]-6,6-dimethyl-2-norpinanonu ve 25 ml chloroformu obsahujícího 190 mg monohydrátu p-toluensul-

fonové kyseliny, se 24 hodiny zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, zředí se 25 ml vody a několikrát se extrahuje vždy 25 ml diethyletheru. Etherické extrakty se spojí, promyjí se 10% vodným roztokem uhličitanu sodného a vodou, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 380 mg produktu ve formě bílé pěny. Takto získaný surový produkt se chromatografuje na sloupci silikagelu (Woelm, aktivita II), který se vymývá 5% roztokem diethyletheru v benzenu. Odpařením rozpouštědla z příslušných frakcí se získá 228 mg (—)-cis-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onu o teplotě tání 139,5 až 141 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -50,0^\circ$ ($c = 1,0$ v chloroformu).

Hmotnostní spektrum m/e: pro $C_{24}H_{36}O_3$

vypočteno 372,2664,

nalezeno 372,2665.

Příklad 5

(—)-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on

K roztoku 372 mg (+)-4-[4-(1,1-dimethylheptyl)-2,6-dihydroxyfenyl]-6,6-dimethyl-2-norpinanonu ve 25 ml chloroformu se v jediné dávce přidá 1,0 ml chloridu cínitého. Reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě 25 °C a pak se vylije na 50 g ledu. Vodná reakční směs se několikrát extrahuje vždy 25 ml diethyletheru, etherické extrakty se spojí, promyjí se 2 N roztokem kyseliny chlorovodíkové a pak 5% vodným roztokem kyselého uhličitanu sodného, organická vrstva se promyje vodou, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 378 mg surového pěnovitého produktu, který se chromatografuje na sloupci silikagelu (Woelm, aktivita II) za použití benzenu jako elučního činidla. Odpařením rozpouštědla z frakcí, jež podle chromatografie na tenké vrstvě obsahují jen jednu komponentu, se získá 305 mg (—)-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onu o $[\alpha]_D^{20} = -52,3^\circ$ ($c = 1,0$ v chloroformu).

Hmotnostní spektrum m/e: pro $C_{24}H_{36}O_3$

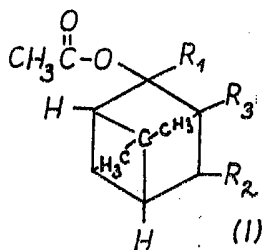
vypočteno 372,2664,

nalezeno 372,2667.

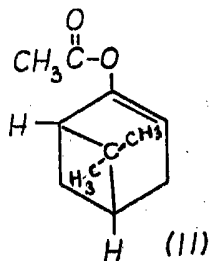
Odpařením rozpouštědla z eluátů, které podle chromatografie na tenké vrstvě obsahují jinou komponentu, se získá 55 mg (—)-cis-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onu o $[\alpha]_D^{20} = -50^\circ$ ($c = 1,0$ v chloroformu).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby opticky aktivních derivátů norpinenu, obecného vzorce I



ve kterém R_1 znamená acetoxykupinu nebo společně s R_3 tvoří dvojnou vazbu, R_2 představuje acetoxykupinu nebo společně s R_3 tvoří dvojnou vazbu a R_3 tvoří dvojnou vazbu buď společně s R_1 , nebo společně s R_2 , vyznačující se tím, že se opticky aktivní enolacetát nopinonu, vzorce II



nechá reagovat s octanem olovičitým v ne-reaktivním organickém rozpouštědle.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí po dobu 1 až 3 hodin.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí po dobu od 16 do 20 hodin.

4. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako rozpouštědla použije benzenu.

5. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se jako rozpouštědla použije benzenu.

6. Způsob podle bodu 4, vyznačující se tím, že se pracuje za varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

7. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se pracuje za varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

8. Způsob podle některého z bodů 1 až 7, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije (—)-isomeru sloučeniny vzorce II.

9. Způsob podle některého z bodů 1 až 7, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije (+)-isomeru sloučeniny vzorce II.