

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

89304

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 01.06.73 (P. 163025)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.75

Opis patentowy opublikowano: 30.07.1977

MKP

C07d 39/12

Int. Cl.²

C07D 455/06

C07D 221/18

Twórcy wynalazku: Bartłomiej Grabowski, Wiesław Sobótka

Uprawniony z patentu: Polska Akademia Nauk Instytut Chemii Organicznej,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych γ -pirydonowych w układzie benzo (a)-cykloalkano (f)-chinolizydynowym i dwucykloalkano (a,f)-chinolizydynowym

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych γ -pirydonowych w układzie benzo[a] – cykloalkano-chinolizydynowym i dwucykloalkano[a,f] – chinolizydynowym, o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o liczbie węgli C_1-C_3 , alkoksylową, karbonylową lub $-O-CH_2-CH_2-O-$, R_2 i R_3 oznaczają atom wodoru lub grupę alkoksylową i mogą być różne lub identyczne, przy czym gdy R_2 i R_3 oznaczają atomy wodoru to pierścień D jest aromatyczny lub alicykliczny o podwójnym wiązaniu na złączu pierścieni C/D, gdy zaś R_2 lub R_3 są inne niż wodór, to pierścień D jest aromatyczny, n oznacza liczbę całkowitą od 1 do 15.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku są nowe i stanowią półprodukty do uzyskania nie znanych dotychczas pochodnych heterocyklicznych w układzie steroidowym o potencjalnym znaczeniu farmakologicznym.

Stwierdzono, że nowe związki otrzymuje się, jeżeli związek o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i n mają wyżej podane znaczenie, poddaje się fotochemicznemu odwodornieniu, korzystnie w obecności znanych akceptorów wodoru typu ketonów aromatycznych, alifatycznych lub alifatyczno-aromatycznych.

Związki o wzorze ogólnym 2 są łatwo dostępne na drodze jednostopniowej kondensacji odpowiedniej izochinoliny z różnymi ketonami cyklicznymi, metodami znanymi z literatury chemicznej.

Jako akceptory wodoru stosuje się w sposobie według wynalazku ketony takie jak benzofenon, acetofenon lub aceton.

Według wynalazku reakcję fotochemiczną prowadzi się przy użyciu lampy rtęciowej oraz w rozpuszczalniku organicznym obojętnym wobec promieniowania ultrafioletowego. Jako takie rozpuszczalniki stosuje się zwłaszcza alkanole, węglowodory, etery lub ich mieszaniny.

W wyniku sposobu według wynalazku, otrzymuje się produkt z prawie ilościową wydajnością, który wyodrębnia się łatwo w dowolny znany sposób, np. przez krystalizację, selektywną ekstrakcję lub metodami chromatograficznymi.

Metoda fotochemicznego odwodornienia pierścienia zawierającego układ amidu winylogowego, w porównaniu do ogólnie znanych metod chemicznej dehydrogenacji, cechuje się istotnymi zaletami takimi jak: wysoka wydajność reakcji, brak produktów ubocznych, co znacznie ułatwia wyodrębnienie produktu końcowego, a ponadto prostymi czynnościami preparatywnymi i stosunkowo szybkim przebiegiem.

Przykład I. 2,53 g (0,01 mola) rac-9-aza-homogonatetraen- 5/10/, 13,15,17-onu-6/amid winylogowy-wzór 2/, 182 g benzofenonu (0,01 mola) rozpuszcza się w 1800 ml metanolu i umieszcza się w reaktorze fotochemicznym, sporządzonym ze szkła typu "Pyrex". Mieszaninę reakcyjną naświetla się następnie wysokociśnieniową lampą rtęciową typu Hanau-400 lub lampą o podobnej charakterystyce, umieszczoną w palcu zanurzeniowym zaopatrzonym w płaszcz chłodzący. Przebieg reakcji kontroluje się w chromatografii cienkowarstwowej (żel krzemionkowy, octan etylu: metanol 4:1, $R_f = 0,75$ substrat, $R_f = 0,26$ produkt). Po upływie 4–6 godzin reakcja jest zakończona. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się następnie na wyparce obrotowej i suchą pozostałość uciera z 50 ml eteru i sączy.

Przesącz eterowy odrzuca się, a otrzymany w ten sposób bezpostaciowy osad produktu (2,40 g, 95% wyd.), o czystości wystarczającej dla dalszego przerobu, krystalizuje się z acetonu, uzyskując 2,2 g czystego rac-9-aza-D-homogonapentaen-5/10/, 7, 13, 15, 17-onu-6. Próbkę analityczną o temperaturze topnienia 227,8–229,2°C, otrzymano na drodze sublimacji związku krystalizowanego występującego w postaci solwatu z rozpuszczalnikiem.

Analiza elementarna:

Obliczono dla $C_{17}H_{17}ON$:

Znaleziono:

81,24 %C 6,82 %H 5,57 %N
81,53 %C 6,79 %H 5,22 %N

W tablicy I przedstawiono wydajności i temperatury topnienia związków o wzorze 3 otrzymanych analogicznie jak w przykładzie I na serii benzo [a] -cykloalkano [f]-chinolizydonów. Charakterystyka spektralna otrzymanych pochodnych γ -pirydonowych zebrana jest w tablicy II.

Tablica I

Nr przykładu	Pierścień A	n	R ₁	R ₂	t.t.°C	% wydajności
II	wzór 4	1	H	H	250-53	83
III	wzór 5	2	H	H	228-29	82
IV	wzór 6	2	-CH ₃	H	236-38	73
V	wzór 7	2	-OCH ₃	H	203-04	71
VI	wzór 8	3	H	H	176-78	90
VII	wzór 9	4	H	H	167-71	79
VIII	wzór 10	8	H	H	223-24	83
IX	wzór 11	2	wzór 12	H	245-47	68
X	wzór 11	2	wzór 12	-OCH ₃	210-11	49

Tablica II

Charakterystyka spektralna związków
otrzymanych w przykładach II–VIII

Nr przykładu	Widmo elektronowe EtOH, M $\lambda_{\max}$ nm $\xi_{\max}$		Widmo oscylacyjne ν Amid $\gamma \approx R$ cm ⁻¹		Widmo MRJ singlet protonu winylogowego δ ppm	Widmo mazowe M ⁺ m/e
II	254,8 281,5	35470 16020	1628 1570	863	7,04	251
III	254 285	38000 17140	1630 1560	895	6,80	237
IV	255,5 282	34820 15830	1628 1570	845	6,75	265
V	254 281	35900 16665	1630 1572	850	6,80	281
VI	258 282	35550 15420	1623 1560	850	6,60	265
VII	268 282	36900 16470	1623 1560	850	6,80	279
VIII	255 280	31230 14870	1620 1560	852	6,82	335

Przykład II. 1,17 g (4,5 mola) rac-9-aza-D-homogonadien-5/10/,13-onu-6 oraz 0,827 g (4,5 mmola) benzofenonu rozpuszczono w 200 ml metanolu i naświetlano 10 godzin analogicznie jak w przykładzie I. Kontrola w chromatografii cienkowarstwowej (żel krzemionkowy, octan etylu: metanol 4:1, wywoływane odczynnikami Dragendorffa) wykazała prawie całkowite przereagowanie substratu ($R_f = 0,65$) i pojawienie się jednego produktu zawierającego azot ($R_f = 0,28$). Całość odparowano i chromatografowano na kolumnie zawierającej 60 g żelu krzemionkowego. Elucja benzenem prowadziła do uzyskania 790 mg powstającego w czasie reakcji benzopina-kolu, we frakcji benzen: eter 9:1 znaleziono nieprzereagowany substrat w ilości 195 mg, produkt pojawił się zaś po przemyciu kolumny roztworem aceton: metanol 9:1. Po odparowaniu frakcji czystych chromatograficznie uzyskano 890 mg (76% wyd.) rac-9-aza-D-homogonatrien-5/10/,7,13-onu-6, który krystalizowano następnie z mieszanicy heksanu z acetonem. Uzyskano 340 mg czystego produktu o temperaturze topnienia 178–180°C.

Analiza elementarna:

Obliczono dla $C_{17}H_{24}ON$

79,96 %C 8,29 %H 5,49 %N

Znaleziono

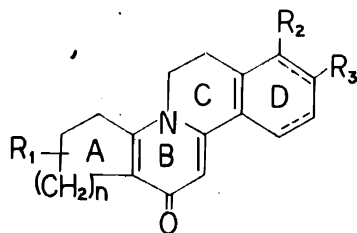
79,74 %C 8,15 %H 5,33 %N.

Zastrzeżenia patentowe

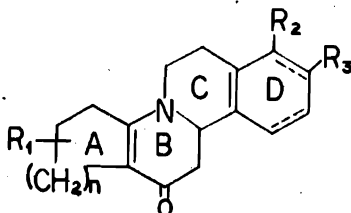
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych γ -pirydonowych w układzie benzo [a]-cykloalkano [f]-chinolizydynowym i dwucykloalkano [a,f]-chinolizydynowym o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o liczbie węgli $C_1 - C_5$, alkoksylową, karbonylową lub $-O-CH_2-CH_2-O$, R_2 i R_3 oznaczają atom wodoru lub grupę alkoksylową i mogą być różne lub identyczne, przy czym gdy R_2 i R_3 oznaczają atom wodoru to pierścień D jest aromatyczny lub alicykliczny o podwójnym wiązaniu na złączu pierścieni C/D, gdy zaś R_2 lub R_3 są inne niż wodór, to pierścień D jest aromatyczny zaś n oznacza liczbę całkowitą od 1 do 15, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i n mają wyżej podane znaczenie poddaje się fotochemicznemu odwodornieniu, korzystnie w obecności znanych akceptorów wodoru typu ketonów aromatycznych, aromatyczno-alifatycznych lub alifatycznych.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że fotochemiczne odwodornienie związków o wzorze ogólnym 2, prowadzi się za pomocą lampy rtęciowej w rozpuszczalnikach obojętnych wobec użytego promieniowania ultrafioletowego, takich jak alkanole o $C_1 - C_4$ oraz cyjanki alkilowe o $C_1 - C_3$.

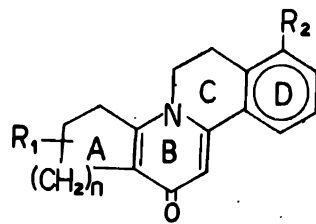
3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że naświetlanie związków o wzorze ogólnym 2 prowadzi się wobec akceptorów wodoru, takich jak benzofenon, acetofenon, aceton i ich pochodne.



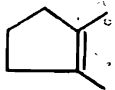
wzór 1



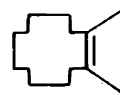
wzór 2



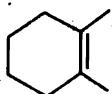
wzór 3



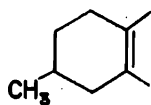
wzór 4



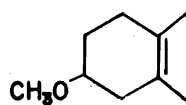
wzór 10



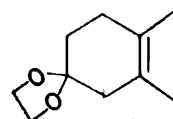
wzór 5



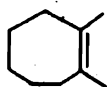
wzór 6



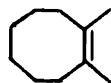
wzór 7



wzór 11



wzór 8



wzór 9



wzór 12