



URAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

225599

(11)

(B1)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 03 11 82
(21) PV 7826-82

(51) Int. Cl.³
C 07 D 455/03

(40) Zveřejněno 24 06 83

(45) Vydáno 30 09 85

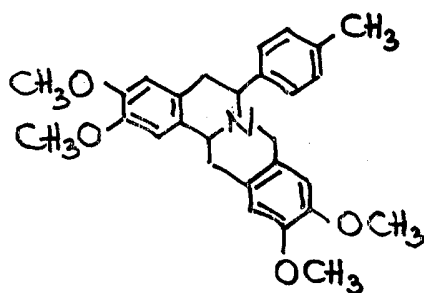
(75)

Autor vynálezu

VALENTA VLADIMÍR ing. CSc., PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) 2,3,10,11-Tetramethoxy-6-(4-tolyl)berbin a jeho hydrochlorid

Vynález se týká 2,3,10,11-tetramethoxy-6-(4-tolyl)berbinu vzorce I



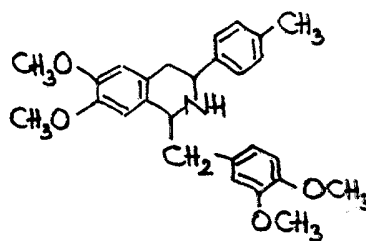
(I)

a jeho hydrochloridu.

Látka vzorce I a její hydrochlorid projevují v biologických testech farmakodynamickou a antimikrobiální účinnost, takže mohou nalézt použití v terapii. Hydrochlorid látky I (který byl farmakologicky testován jako krystalický monohydrát) je látkou téměř netoxickou. Její střední smrtná dávka při orálním podání myším je vyšší než 2,5 g/kg. V testech na zvířatech projevuje látka vlastnosti trankvilizéru. Projevuje se zejména potenciací thiopentalového spánku u myší, kdy orální dávky 100 až 300 mg/kg prodlužují trvání hypnotického účinku thiopentalu na dvojnásobek kontrolní hodnoty. V tomtéž

smyslu je nutné interpretovat též význačný hypothermický účinek u krys: orální dávky látky I 10 až 100 mg/kg způsobují signifikantní pokles tělesné teploty měřené rektálně. Antimikrobiální účinek látky I je orientován zejména na kvasinky a nižší houby, zčásti patogenní. Tak koncentrace 100 $\mu\text{g/ml}$ látky I inhibují růst organismů *Saccharomyces pastorianus*, *Candida albicans* a *Aspergillus niger*. *Trichophyton mentagrophytes* je inhibován již koncentrací 50 $\mu\text{g/ml}$. Látka I a její hydrochlorid jsou tedy trankvilizéry se specifickým antimikrobiálním působením.

Látka I je synteticky přístupná Pictet-Spenglerovou reakcí z 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinového derivátu vzorce II.



(II)

Uvedená reakce spočívá v působení vodného formaldehydu v methanolu a v zahřátí

reakční směsi s kyselinou solnou, při čemž vzniká přímo hydrochlorid látky I. Hydrochlorid je dobře krystalující látka, která rozkladem vodným amoniakem poskytuje basi vzorce I, rovněž krystalickou. Výchozí látka vzorce II nebyla v literatuře zatím popsána a její příprava je popisována v dále uvedeném popisu syntézy. Látka I, její hydrochlorid i řada meziproductů jsou látky nové, jejichž identita byla zajištěna jednak analyticky, jednak pomocí spektrálních metod (UF, IC a ^1H NMR spektra). Látka vzorce I vykazuje v molekule přítomnost dvou center chiralit a v souladu s tím je schopna existovat ve dvou racemických formách. Krystalisací surového produktu se získává poměrně snadno homogenní substance, kterou je nutno považovat za jeden individuální racemát. Protože teplota tání analytického vzorku není příliš vzdálena od teploty tání surové látky, je nutno mít zato, že reakce probíhá značně stereospecificky a že jeden z racemátů je převažujícím produktem. V dalším je popsána syntéza látky I a jejího hydrochloridu.

Hydrochlorid 6,7-dimethoxy-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-3-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu (47 g) se rozloží 500 ml 20% roztoku hydroxidu sodného a uvolněná base se izoluje extrakcí chloroformem. Získá se jako čirý olej ve výtěžku 45 g. Celé toto kvantum se rozpustí ve 250 ml methanolu, přidá se 50 ml 36% vodného formaldehydu a směs se ponechá v klidu při teplotě místnosti po dobu 8 dnů. Potom se přidá 260 ml 5M-HCl a získaný roztok se vaří 50 min pod zpětným chladičem. Po stání dalších 14 dnů při teplotě místnosti se vyloučený monohydrát hydrochloridu 2,3,10,11-tetramethoxy-6-(4-tolyl)-berbinu (I) odsaje, promyje směsí methanolu a etheru a vysuší. Získá se 40 g (83 %) surového produktu tajícího při 170 až 174 °C. Krystalisací z ethanolu se získá homogenní produkt (jeden individuální racemát) tající za rozkladu při 176 až 177 °C. Rozkladem tohoto hydrochloridu vodným amoniakem a extrakcí etherem se získá volná krystalická base vzorce I, která v čistém stavu taje při 87 až 91 °C.

Výchozí hydrochlorid 6,7-dimethoxy-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-3-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu (II) zatím nebyl v literatuře popsán. Lze jej získat dále uvedenou řetězovou syntézou, která vychází z reakce homoveratroylchloridu (Haworth R. D. a spol., *J. Chem. Soc.* **125**, 1686, 1924) s toluenem.

K míchané suspenzi 450 g bezvodého chloridu hlinitého v 700 ml toluenu se během 3 h přikape při 15 °C roztok 430 g homoveratroylchloridu v 800 ml toluenu, směs se míchá 6,5 h při 15 °C, ponechá se při teplotě místnosti přes noc a potom se rozloží vlitím do směsi 5 l 5M-HCl a 5 kg ledu. Směs se míchá 45 min. a po roztání ledu se extrahuje chloroformem. Extrakt se promyje vodou,

5% roztokem hydroxidu sodného a vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Získá se 387 g (72 %) surového krystalického 2-(3,4-dimethoxyfenyl)-4'-methylacetofenonu tajícího při 98 až 102 °C (jáhnutí od 94 °C). Tato látka je dostatečně čistá pro další zpracování. Pro charakterisaci lze krystalisací vzorku z methanolu získat zcela čistou látku tající při 104 až 105,5 °C. Rovněž pro charakterisaci lze připravit reakcí tohoto ketonu s hydrochloridem hydroxylaminu ve vroucím ethanolu za přítomnosti hydrogenuhličitanu sodného vzorek oximu, který krystaluje z vodného methanolu a taje při 113 až 115,5 °C.

Směs 270 g předešlého ketonu, 680 g formamidu a 140 g 98% kyseliny mravenčí se zvolna zahřívá až do dosažení teploty 170 až 180 °C, při které se směs udržuje po dobu 12 h. Po ochlazení se směs zředí 3 l vody při 60 °C, míchá se 1 h, ochladí na 30 °C a vyloučený pevný N-/2-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-(4-tolyl)ethyl/formamid se odsaje, promyje vodou a vysuší. Získá se v téměř teoretickém výtěžku 297 g a taje při 128 až 131 °C. Pro další práci je takto dostatečně čistý. Pro charakterisaci lze vzorek vyčistit krystalisací z vodného methanolu; taje potom při 134 až 135 °C.

Směs 297 g předešlého amidu, 350 ml ethanolu a 310 g 85% hydroxidu draselného se míchá a vaří 3 h pod zpětným chladičem v lázni o teplotě 120 °C. Zředí se potom 1,5 l vody a base se extrahuje etherem. Extrakt se vysuší uhličitánem draselným a odpaří. Získá se 252 g (93 %) olejovitého 2-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-(4-tolyl)ethylaminu, který se rozpustí v 500 ml ethanolu, přidá se slabý přebytek roztoku chlorovodíku v etheru a ještě 1 l etheru. Stáním a chlazením se vyloučí 240 g (78 %) krystalického hydrochloridu, který taje při 228 až 229,5 °C. Je prakticky čistý a vhodný k dalšímu zpracování.

Ke směsi 62 g předešlého hydrochloridu a 300 ml pyridinu se přidá roztok 58 g homoveratroylchloridu ve 100 ml toluenu a směs se míchá 7,5 h při 60 až 70 °C. Po ochlazení se nalije do 3 l ledové vody, vyloučený pevný produkt se odsaje, promyje vodou, vysuší a překrystaluje z 1 l toluenu. Získá se 73 g (82 %) N-/2-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-(4-tolyl)ethyl-/3,4-dimethoxyfenylacetamidu, který při zahřívání roztaje při 152 až 155 °C, potom opět ztuhne a taje znovu při 163 až 164 °C.

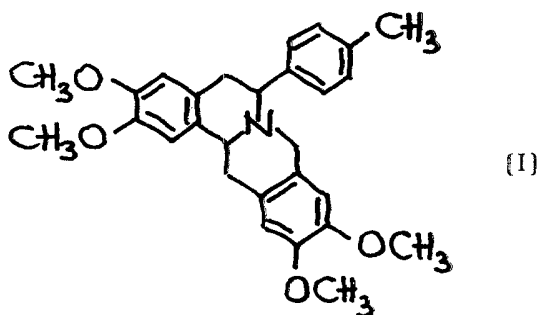
Směs 90 g předešlého amidu, 400 ml toluenu, 300 ml oxychloridu fosforečného a 30 g oxidu fosforečného se míchá a vaří 5 h pod zpětným chladičem. Potom se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve 3 l ethanolu, roztok se zneutralisuje 350 ml 5M-NaOH a za míchání se během 30 min. zvolna přidá 30 g borohydridu sodného. Směs se vaří 3 h pod zpětným chladičem, odpaří se

za sníženého tlaku, zbytek se zalkalísuje 5M-NaOH a extrahuje se benzenem. Extrakt se protřepe s přebytkem 1M-HCl a vyloučený hydrochlorid 6,7-dimethoxy-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-3-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu (II) se izoluje odsátím, promytím směsí ethanolu a etheru a vysušením.

Získá se 61 g (65 %) látky s t. t. 217 až 218,5°C za rozkladu, která je vhodná jako surovina pro poslední stupeň syntézy. Pro charakterisaci se rekrystalisací z 80% ethanolu získá čistá látka tající při 220 až 221 °C za rozkladu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

2,3,10,11-tetramethoxy-6-(4-tolyl)berbin
vzorce I



a jeho hydrochlorid.