



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 46543

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 przedstawia wzór I. Jedna z tych pochodnych, naturalny produkt (-)-emetyna o wzorze II jest lekiem stosowanym w traktowaniu amoebiasis. Największą trudnością w syntezie emetyny i jej analogów było wytwarzanie produktów pośrednich, o požądanej konfiguracji stereochemicznej.

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych chinolizyny, o wzorze IV. Wzory III, IV i V przedstawiają wzory strukturalne oraz ich odbicia lustrzane. We wzorach tych R^1 oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, R^2 oznacza grupę hydroksylową lub niższą grupę alkoksylową, R^3 i R^4

oznaczają grupy metylowe lub etylowe albo razem tworzą grupę metylenową.

W związkach, o wzorze IV dwa symetryczne centra C(3) i C(11b) mają taką samą konfigurację stereochemiczną jak emetyna. Związki te można łatwo redukować w sposób podany w polskim opisie patentowym nr 46543 z dobrą wydajnością, do związków, o wzorze III, mających požadaną konfigurację w C(2) oraz C(3) i C(11b) i będących odpowiednimi produktami pośrednimi w syntezie emetyny i jej analogów. (Metoda ogólnie stosowana jest opisana przez A. R. Battersby and I. C. Turner, Journal of the Chemical Society, 1960, 717—725).

Gdy R^2 oznacza niższą grupę alkoksylową, związki o wzorze IV można wytwarzać przez kondensację odpowiednio podstawionego ketonu, o wzorze V z trójarylofosforanem alkoksykarbonylometylenu, o niższej grupie alkoksylowej.

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

wej, którą następnie można przeprowadzić za pomocą hydrazyny w grupę hydroksylową. Bliższe określenie grupy R^2 jest stosunkowo mało ważne, ponieważ grupa ta w dalszym stadium syntezy emetyny i jej analogów zostaje wyeliminowana i nie występuje w końcowym produkcie.

Jakkolwiek ketony, o wzorze V posiadają dwa asymetryczne centra, równowaga jest możliwa poprzez enolizację. Znany jest tylko jeden racemat (forma bardziej stała) posiadający odpowiednio konfigurację przy C(3) i C(11b), przedstawioną we wzorze V. Ten racemiczny keton można przekształcić w każdy z jego optycznych enancjomerów, z których jeden jest przedstawiony wzorem V. Wynalazek opiera się na pomyślnej okoliczności, że związek, o wzorze IV, wyosobniony z produktu kondensacji ketonu, o wzorze IV z reagentem fosforanowym, zatrzymuje pożądaną konfigurację przy C(3) i C(11b). Zgodnie z tym, keton składający się z optycznego enancjomeru przedstawionego wzorem V daje się przeprowadzić w związek składający się z optycznego enancjomeru, przedstawionego wzorem IV, o takiej samej konfiguracji jak w emetynie. Produkt ten można zredukować do związku, składającego się z enancjomeru przedstawionego wzorem III, który następnie można przekształcić w (-)-emetynę lub jej analog bez potrzeby optycznego rozkładu w dalszym stadium.

Wynalazek dotyczy szczególnie sposobu wytwarzania związku, o wzorze IV, składającego się z wyżej opisanego enancjomeru, w którym to wzorze R^1 oznacza grupę etylową, a R^2 i R^4 oznaczają grupy metylowe.

Następujące przykłady wyjaśniają wynalazek. Wszystkie temperatury są podane w stopniach Celsjusza, a konfiguracja związków jest podana na odpowiednich wzorach na rysunku. Przykład I. Racemiczna 3-etylo-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-9, 10-dwumetoksy-2-keto-11b-benzo (a) chinolizyna o wzorze V (48 g) i trójfenylofosforan metoksykarbonylometyleno 124,9 g) rozpuszczono w gorącym ksylenie (234 ml). Z otrzymanego roztworu oddestylowano 50 ml ksyleno, a pozostały roztwór ogrzewano pod chłodnicą zwrotną do wrzenia w ciągu 6 godzin, w atmosferze azotu. Oziębioną ciecz reakcyjną rozcieńczono benzenem (900 ml) i ekstrahowano wodą (900 ml) zawierającą stężony kwas solny (35 ml), a następnie wodą (350 ml) zawierającą stężony kwas solny (2,5 ml). Połączone wyciągi przeżyto benzenem,

oziębiono do temperatury 0°, zalkalizowano wodorotlenkiem potasowym i ekstrahowano chloroformem. Roztwór chloroformowy przeżyto wodą, osuszono nad siarczanem sodowym i odparowano. Do pozostałego gorącego oleju dodawano stopniowo, wytrząsając, gorącą lekką frakcją nafty (temperatura wrzenia 80–100°) (2500 ml) i po oziębieniu zebrano wytrącony nadmiar fosforanu, po czym ogrzewano z większą ilością lekkiej frakcji nafty (temperatura wrzenia 80–100°) (1000 ml), oziębiono i przesączono. Połączone przesącze odparowano i roztwór pozostałości w gorącym metanolu (95 ml) oziębiono, zaszczerpiono i pozostawiono w temperaturze 0°. Otrzymało 26 g racemicznej 3-etylo-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-9, 10-dwumetoksy-2-metoksykarbonylometyleno-11b-benzo (a) chinolizyny o wzorze IV, o temperaturze topnienia 107–110°.

Metanolowe ciecze odparowano, pozostały olej ogrzewano do wrzenia z lekką frakcją nafty (temperatura wrzenia 60–80°) (500 ml), oziębiono i roztwór lekkiej frakcji nafty zdekantowano znad utworzonej żywicy. Po odparowaniu roztworu lekkiej frakcji nafty, pozostał olej, który rozpuszczono w metanolu (20 ml) i zaszczerpiono. Pozostawiono 10,69 g mieszaniny stałych produktów. Mieszaninę wytrawiono gorącą lekką frakcją nafty (temperatura topnienia 80–100°) (100 ml), oziębiono i odsączono od 3,64 g nieprzereagowanej 3-etylo-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-9, 10-dwumetoksy-2-keto-11b-benzo (a) chinolizyny o wzorze V, o temperaturze topnienia 109–111°. Przesącz lekkiej frakcji nafty odparowano i pozostałość przekrystalizowano w paru ml metanolu, otrzymując dodatkowo 3,02 g pożądanego produktu, o temperaturze topnienia 109–111°. Połączony produkt przekrystalizowano w metanolu. Otrzymało bezbarwne słupki (27,07 g) czystej racemicznej 3-etylo-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-9, 10-dwumetoksy-2-metoksykarbonylometyleno-11b-benzo (a) chinolizyny o wzorze IV, o temperaturze topnienia 110–112° (depresja do 86–101° w mieszaninie z produktem wyjściowym, o temperaturze topnienia 110–111°).

Widmo związku (sprasowane w krążku z chlorku potasowego) wykazuje silne pasma przy 1715 cm^{-1} (α , β -nienasycony ester) i przy 1640 cm^{-1} (sprężone wiązanie etylenowe). Przykład II. Roztwór racemicznej 3-etylo-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-9, 10-dwumetoksy-2-metoksykarbonylometyleno-11b-benzo (a) chinolizyny o wzorze IV (1 g) w 2n — kwasie

solnym (15 ml) ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Z oziębionego roztworu wydzielili się uwodnione kryształy chlorowodoru racemicznej 2-karboksymetyleno-3-etylo-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-9, 10-dwumetoksy-11b-benzo (a) chinolizyny o wzorze IV. Po wstępnym wysuszeniu w temperaturze 90°, kryształy (1,0 g) zeszkliły się w temperaturze 144—146°. Po przekrystalizowaniu w wodzie zawierającej małą ilość kwasu solnego i otrzymano bezbarwne płaskie igły, które po wysuszeniu tworzyły szkło w temperaturze 146—148°.

Przykład III. (-)-3-etylo-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-9, 10-dwumetoksy-2-keto-11b-benzo (a) chinolizynę o wzorze V $[\alpha]_D^{25} \div 95^\circ$ (c = 1 w etanolu), wprowadzono w reakcję z trójfenylofosforanem metoksykarbonylometyleny, w sposób opisany w przykładzie I. Otrzymano (-)-3-etylo-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-9, 10-dwumetoksy-2-metoksykarbonylometyleno-11b-benzo (a)-chinolizynę o wzorze IV, o temperaturze topnienia 105,5—107°, $[\alpha]_D^{25} = 42^\circ$ (c = 1 w metanolu).

Przykład IV. (-)-3-etylo-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-9, 10-dwumetoksy-2-keto-11b-benzo(a)chinolizyny o wzorze V, $[\alpha]_D^{25} = 93,5^\circ$ (c = 1 w etanolu) wprowadzono w reakcję z trójfenylofosforanem metoksykarbonylometyleny, w sposób opisany w przykładzie I. Otrzymano (÷) — 3-etylo-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-9, 10-dwumetoksy-2 -metoksykarbonylometyleno-11b-benzo(a)chinolizynę o wzorze IV, o temperaturze topnienia 105,5—107°, $[\alpha]_D^{25} \div 42^\circ$ (c = 1 w metanolu). Asymetryczne centra w optycznym enancjomerze nienasyconego estru miały taką samą konfigurację jak w (-)-emetynie, ponieważ jeśli ester redukuje się. Otrzymany produkt wprowadza się w reakcję z homoweratryloaminą i utworzony homoweratrylamid cyklizuje z chlorkiem fosforylu w ben-

zenie. 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 IV i jego lustrzanym odbiciu, w którym to wzorze R¹ oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, R² oznacza niższą grupę alkoksylową lub hydroksylową, a R³ i R⁴ oznaczają grupy metylowe lub etylowe albo razem tworzą grupę metylenową, znamienny tym, że kondensuje się keton o wzorze V i (lub) jego lustrzanym odbiciu, przy czym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, z trójarylofosforanem alkoksykarbonylometyleny o niższej grupie alkoksylowej, w celu uzyskania związku o wzorze IV i (lub) jego lustrzanym odbiciu, w którym R² oznacza niższą grupę alkoksylową, którą ewentualnie przeprowadza się przez hydrolizę w grupę hydroksylową.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się 3-etylo-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-9, 10-dwumetoksy-2-keto-11b-benzo(a)-chinolizynę.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamienny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się (-)-3-etylo-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-9, 10-dwumetoksy-2-keto-11b-benzo (a) chinolizynę.
4. Sposób według zastrz. 1—3, znamienny tym, że kondensację prowadzi się z trójfenylofosforanem metoksykarbonylometyleny.

The Wellcome Foundation Limited

Zastępca: mgr Józef Kamiński
rzecznik patentowy

