



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

234050

(11)

(B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 215/20

(22) Přihlášeno 27 07 83
(21) (PV 5634-83)

(32) (31)(33) Právo přednosti od 03 11 82
(439107) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 17 07 84

(45) Vydáno 15 09 86

(72) Autor vynálezu

SCHAUS JOHN MEHNERT, BOOHER RICHARD NOLAN, INDIANAPOLIS, INDIANA
(Sp. st. a.)

(73) Majitel patentu

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

(54) Způsob štěpení trans-dl-1-n-propyl-6-oxodekahydrochinolinu

1

Způsob štěpení trans-dl-1-n-propyl-6-oxodekahydrochinolinu na příslušné optické isomery a jejich adiční soli s kyselinami, vyznačující se tím, že se roztok recemátu uvede do styku s roztokem obsahujícím nejméně 0,5 ekvivalentu opticky aktivní di-p-toluoylvinné kyseliny, vzniká sůl opticky aktivního isomeru trans-1-n-propyl-6-oxodekahydrochinolinu s opticky aktivní di-p-toluoylvinnou kyselinou se oddělí, působí se na ni báží, opticky aktivní isomer trans-1-n-propyl-6-oxodekahydrochinolinu se izoluje a popřípadě se převede na sůl.

Vyráběné opticky aktivní sloučeniny se používají jako výchozí látky pro syntézu jiných opticky aktivních finálních produktů.

Vynález popisuje nové rozštěpené ketosloučeniny a způsob jejich získávání štěpením racemických směsí.

V amerických patentních spisech č. 4 198 415 a 4 230 861 jsou popsány racemické 6-oxo-dekadehydrochinoliny obecného vzorce I

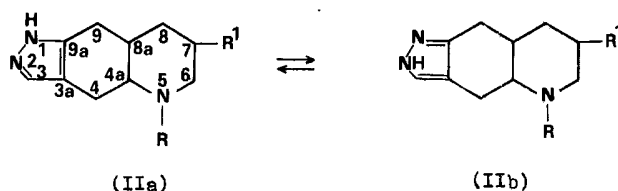


ve kterém

R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, allylovou skupinu nebo benzylovou skupinu a

R¹ představuje atom vodíku nebo zbytek vzorce COOZ', kde Z' znamená alkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku, benzylovou skupinu, α-methylbenzylovou skupinu nebo fenylethylovou skupinu.

Sloučenina obecného vzorce I se převede na 7-dialkylaminomethylen-6-oxodekadehydrochinolin, který se pak působením hydrazinu cyklizuje na racemickou směs tautomerních oktahydropyrazolo-[3,4-g]chinolinů obecných vzorců IIa a IIb



kde

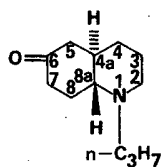
R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, allylovou skupinu nebo benzylovou skupinu a

R¹ představuje atom vodíku nebo zbytek vzorce COOZ', kde Z' znamená alkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku, benzylovou skupinu, α-methylbenzylovou skupinu nebo fenylethylovou skupinu.

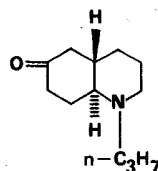
Finální produkty obecných vzorců IIa a IIb jsou užitečné jako inhibitory sekrece prolaktinu a při léčbě Parkinsonovy choroby.

Vynález popisuje způsob štěpení ketosloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R¹ znamená atom vodíku. Je výhodné rozštěpit ketosloučeninu na čisté individuální stereoisomery ještě před cyklizační reakcí, jíž vznikají sloučeniny vzorce IIa nebo IIb, protože v průběhu štěpení odpadá nejméně polovina racemické směsi. Je tedy pochopitelně ekonomičtější ztratit polovinu výchozího materiálu než polovinu finálního produktu, zejména vzhledem k tomu, že organické reakce, jako cyklizace ketochinolinu na pyrazolochinolin neprobíhají nikdy kvantitativně.

Vynález se tedy týká nových ketochinolinů a způsobu jejich výroby z trans-dl-1-n-propyl-6-oxodekadehydrochinolinu. Tyto dva nové isomerní ketodekadehydrochinoliny odpovídají níže uvedeným vzorcům IIIa a IIIb



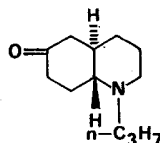
(IIIa)



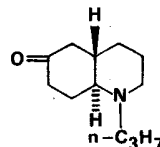
(IIIb)

Jsou ve formě opticky čistých isomerů neobsahujících druhý isomer, a zahrnují i příslušné adiční soli s kyselinami.

Předmětem vynálezu je způsob štěpení trans-dl-1-n-propyl-6-oxodekahydrochinolinu na příslušné optické isomery vzorce IIIa nebo IIIb



(IIIa)



(IIIb)

a jejich adiční soli s kyselinami, vyznačující se tím, že se

- roztok racemátu uvede do styku s roztokem obsahujícím nejméně 0,5 ekvivalentu opticky aktivní di-p-toluylvinové kyseliny,
- vzniklá sůl opticky aktivního isomeru trans-1-n-propyl-6-oxodekahydrochinolinu a opticky aktivní di-p-toluylvinové kyseliny se oddělí,
- na tuto sůl se působí bází,
- opticky aktivní isomer trans-1-n-propyl-6-oxodekahydrochinolinu se oddělí a
- takto získaná báze se popřípadě převede na sůl.

Výše zmíněné štěpení se uskutečňuje za použití opticky aktivní di-p-toluylvinové kyseliny jako štěpicího činidla. Podrobí-li se reakci s roztokem trans-racemátu (-)-di-p-toluylvinové kyseliny, vznikne krystalická sůl s 4aR, 8aR-1-n-propyl-6-oxodekahydrochinolinem. Tuto sůl je možno z reakční směsi izolovat filtrací. Sůl (-)-di-p-toluylvinové kyseliny s 4aS-1-n-propyl-6-oxodekahydrochinolinem (druhý enantiomer - IIIb) zůstane ve filtrátu. Krystalickou sůl žádaného 4aR, 8aR-enantiometru lze dále vyčistit překrystallováním. Ze soli se pak standardním postupem izoluje opticky čistý 4aR, 8aR-1-n-propyl-6-oxodekahydrochinolin vzorce IIIa.

Obdobným způsobem je možno z racemického trans-dl-1-n-propyl-6-oxodekahydrochinolinu za použití (+)-di-p-toluylvinové kyseliny jako štěpicího činidla získat opticky čistý 4aS, 8aS-1-n-propyl-6-oxodekahydrochinolin vzorce IIIb. Sloučenina odpovídající shora uvedenému vzorci IIIa se s výhodou nazývá jako 4aR, 8aR-1-n-propyl-6-oxodekahydrochinolin, zcela korektně ji však lze pojmenovat jako trans-1-isomer nebo trans-(-)-isomer, nebo jako 4aα, 8aβ-1-n-propyl-6-oxodekahydrochinolin.

Volba štěpicího činidla

Jako možná štěpicí činidla byly vyzkoušeny četné jiné opticky aktivní kyseliny, mezi něž náleží (+)-vinná kyselina, (-)-dibenzoylvinná kyselina, (+)-kafrová kyselina, (+)-10-kefrsulfonová kyselina, (-)-mandlová kyselina, (-)-jablčná kyselina N-acetyl-L-glutamo-

vá kyselina a terc.butyloxykarbonyl-D-fenylglycin. Tyto kyseliny buď netvoří s dl-trans-1-propyl-6-oxodekahydrochinolenem krystalickou sůl nebo v případech, že krystalická sůl vznikne, nedá se překrystalováním dosáhnout účinného optického vyčištění. (-)-di-p-toluoylvinná kyselina a (+)-di-p-toluoylvinná kyselina se tedy jeví jako jediná snadno dostupná a účinná štěpicí činidla pro štěpení trans-dl-1-n-propyl-6-oxodekahydrochinolinu.

Volba rozpouštědlového systému

Byly zkoumány různé rozpouštědlové systémy k stanovení, ve kterém z nich vzniká krystalická sůl o vysoké optické čistotě a ve vysokém výtěžku.

V následující tabulce je uveden přehled použitých rozpouštědlových systémů, výtěžek soli s (-)-di-p-toluoylvinnou kyselinou vztažený na výchozí trans-dl-ke-ton, teplota tání a optické rotace $[\alpha]_D^{25}$ a $[\alpha]_{365}^{25}$ (v obou případech měřené v methanolu při koncentraci $c=1$).

T a b u l k a

Rozpouštědlový systém	Teplota tání tartrátu (°C)	Počet pře-krytalování	Výtěžek (%)	$[\alpha]_D^{25}$	$[\alpha]_{365}^{25}$
metyletylketon	146 až 149	0	10	-	-
acetonitril	152 až 154	3	20	-105,39°	-503,39°
metylisobutylketon	156 až 157	3	13	-106,39°	-
isopropanol	151 až 152	3		-100,94°	
n-propanol	155 až 156	2	17	-107,0°	-514,0°
metylisobutylketon/ /metanol	158 až 160	2	26	-107,8°	-515,6°
etanol	158	2	20	-106,89°	-512,29°
acetonitril/metanol (10:1)	157 až 158	1	28	-107,6°	-515,2°
metanol		0	18,7	-107,49°	
acetonitril/metanol (4:1)	158 až 159	0	22	-107,5°	-515,5°
acetonitril/metanol (7:1)	156,5 až 157,5	1	23	-107,5°	-516,9°

I když se možno k danému účelu použít všechna rozpouštědla uvedená v tabulce a metanol popsany v příkladu 1, jsou nicméně výhodné alkanoly s přímým řetězcem obsahujícím 1 až 3 atomy uhlíku, jako metanol, etanol a n-propanol, a to buď samotné nebo v kombinaci s metylisobutylketonem či acetonitrilem. Pro štěpení za použití (-)-di-p-toluoylvinné kyseliny se jako rozpouštědlo s výhodou používá kombinace metanolu a acetonitrilu. Kombinace metanolu s acetonitrilem se používají v poměru od 1:4 do 1:10, tyto poměry však nehrají rozhodující úlohu za předpokladu, že ve směsi je vždy přítomno určité množství metanolu. Nejlepšího rozštěpení se docílí v případě, že molární koncentrace soli se pohybuje od 0,15 do 0,16 M, i když je možno úspěšně pracovat i při molaritě nespádající do tohoto rozmezí.

Mezi adiční soli sloučeniny vzorce IIIa nebo IIIb náležejí soli odvozené od anorganických kyselin, jako od kyseliny chlorovodíkové, kyseliny dusičné, kyseliny fosforečné, kyseliny sírové, kyseliny bromovodíkové, kyseliny jodovodíkové, kyseliny fosforité apod., jakož i soli odvozené od organických kyselin, jako od alifatických mono- a dikarboxylových kyselin, fenylsubstituovaných alkanových kyselin, hydroxylalkanových kyselin.

a alkandiových kyselin, aromatických kyselin, alifatických a aromatických sulfonových kyselin. Mezi tyto soli náleží sulfáty, pyrosulfáty, hydrogensulfáty, sulfity, hydrogensulfity, nitráty, fosfáty, monohydrogenfosfáty, dihydrogenfosfáty, metafosfáty, pyrofosfáty, chloridy, bromidy, jodidy, fluoridy, acetáty, propionáty, dekanáty, kapryláty, akryláty, formáty, isobutyráty, kapronáty, heptanoáty, propioláty, oxaláty, malonáty, sukcináty, suberáty, sebakáty, fumaráty, maleáty, soli s kyselinou mandlovou, butin-1,4-dioáty, hexin-1,6-dioáty, benzoáty, chlorbenzoáty, metylbenzoáty, dinitrobenzoáty, hydroxybenzoáty, metoxybenzoáty, ftaláty, tereftaláty, benzensulfonáty, toluensulfonáty, chlorbensensulfonáty, xylensulfonáty, fenylacetáty, fenylpropionáty, fenylbutyráty, citráty, laktáty, beta-hydroxybutyráty, glykoláty, soli s kyselinou jablečnou, tartráty, metansulfonáty, propansulfonáty, 1-naftalensulfonáty a 2-naftalensulfonáty.

Příprava optického isomeru meziproduktu, jako 4aR,8aR-1-n-propyl-6-oxodekahydrochinolinu, je vždy výhodná v porovnání se štěpením výsledného produktu, protože v posledně zmíněném případě se ztrácí inaktivní isomer tvořící nejméně polovinu tohoto výsledného produktu. Je jednoznačně levnější ztrácet výchozí látky než finální produkty. Dále pak výtěžek docilovaný při štěpení 1-n-propyl-6-oxodekahydrochinolinu je lepší než výtěžek dosahovaný při štěpení pyrazolo[3,4-g]chinolinu. Mimoto pak rozštěpené isomery, a to jak 4aR,8aR- tak 4aS,8aS-1-n-propyl-6-oxodekahydrochinolin, jsou možnými meziprodukty pro syntézu jiných opticky aktivních finálních produktů. Tak například je možno na chinolinový kruh kromě pyrazolového systému nakondenzovat jiný heterocyklický kruh jak popisuje náš související československý patentový spis č. 234050 za vzniku nových tricyklických systémů, čímž se lze vyhnout nutnosti vývoje štěpicích metod pro každý nový finální produkt.

Štěpení trans-dl-1-n-propyl-6-oxodekahydrochinolinu na sloučeniny vzorců IIIa a IIIb podle vynálezu ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

P ř í k l a d 1

10 g (-)-di-p-toluoylvinné kyseliny se rozpustí v 75 ml teplého metanolu a tento roztok se přidá k roztoku 5,85 g trans-dl-1-n-propyl-6-oxodekahydrochinolinu v 15 ml metanolu. Reakční směs se uvede do varu a pak se nechá vychladnout na teplotu místnosti. Při teplotě místnosti se směs nechá stát přes noc, načež se přidáním několika dříve získaných krystalků žádaného produktu vyvolá krystalizace. Krystalická sůl s kyselinou vinnou se izoluje filtrací a filtrační koláč se promyje metanolem. Získá se 2,813 g (18,7 %) bílé krystalické látky tvořené (-)-di-p-toluoyltartrátem 4aR,8aR-1-n-propyl-6-oxodekahydrochinolinu o optické rotaci $[\alpha]_D^{25} = -107,49^\circ$ (metanol, c = 1). Po překrystalování tohoto produktu z metanolu se získá 1,943 g opticky čisté soli o optické rotaci $[\alpha]_D^{25} = -108,29^\circ$ (metanol, c = 1). Na takto získaný (-)-di-p-toluoyltartrát se působí zředěným vodným roztokem hydroxidu sodného a vzniklý zásaditý roztok se extrahuje metylendichloridem. Metylendichloridový extrakt se vysuší, zahustí se a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Odparek poskytne destilací vyčištěný 4aR,8aR-1-n-propyl-6-oxodekahydrochinolin o optické rotaci $[\alpha]_D^{25} = -88,51^\circ$ (metanol, c = 1). Produkt vře při 82 až 86 °C/17,3 Pa a rezultuje ve výtěžku 40 až 60 %.

Další soli lze připravit rozpouštěním volné báze v éteru, uváděním plynného chlorovodíku do tohoto roztoku nebo přidáním éterického roztoku kyseliny a izolací v éteru nerozpustné soli filtrací. Alternativně je možno roztok volné báze v nižším alkanolu smístit s roztokem kyseliny v téže rozpouštědle a rozpustnou sůl izolovat odpařením rozpouštědla.

Příklad 2

Za použití postupu podle příkladu 1 se 48,8 g trans-dl-1-n-propyl-6-oxodekahydrochinolinu ve 200 ml acetonitrilu přidá k teplému roztoku 101 g (-)-di-p-toluoylvinné kyseliny v 1 litru acetonitrilu a 300 ml metanolu. Směs se zahřeje k varu pod zpětným chladičem a pak se nechá přes noc stát při teplotě místnosti. Po naočkování se získá jako první podíl 32 g (výtěžek 22 %) 4aR,8aR-1-n-propyl-6-oxodekahydrochinolin-(-)-di-p-toluoyl-tartrátu tajícího při 158 až 159 °C, o optické rotaci $[\alpha]_D^{25} = -107,5^\circ$ ($c = 1$, metanol) a $[\alpha]_{365}^{25} = -515,5^\circ$ ($c = 1$, metanol).

Shora zmíněné rozštěpení lze rovněž uskutečnit za použití 41,1 g trans-dl-1-n-propyl-6-oxodekahydrochinolinu a 80,8 g (-)-di-p-toluoylvinné kyseliny ve formě monohydrátu v 500 ml bezvodého metanolu. Výtěžek produktu činí 34,5 g (28 %) a optické rotace $[\alpha]_D^{25} = -107,3^\circ$ a $[\alpha]_{365}^{25} = -512,9^\circ$ (v obou případech $c = 1$, metanol). Optická čistota produktu činí zhruba 97 %.

Příklad 3

Níže popsaným způsobem se provede štěpení trans-(±)-1-n-propyl-6-oxodekahydrochinolinu:

10 g (-)-di-p-toluoylvinné kyseliny se rozpustí v 75 ml teplého metanolu a tento roztok se přidá k roztoku 5,05 g trans-(±)-1-n-propyl-6-oxodekahydrochinolinu v 15 ml metanolu. Reakční směs se uvede do varu, pak se nechá zchladnout na teplotu místnosti, při teplotě místnosti se nechá přes noc stát, načež se naočkováním předem připravenou sloučeninou vyvolá krystalizace. Krystalický tartrát se odfiltruje a filtrační koláč se promyje metanolem. Získá se 2,813 g (18,7 %) bílého krystalického (-)-di-p-toluoyl-tartrátu 4aR,8aR-1-n-propyl-6-oxodekahydrochinolinu o optické rotaci $[\alpha]_D^{25} = -107,49^\circ$ (metanol, $c = 1$).

Filtráty a metečné louhy z předcházejícího postupu nebo z obdobných postupů prováděných ve větším měřítku se spojí, čímž se získá roztok 1-n-propyl-6-oxodekahydrochinolinu obohacený příslušným 4aS,8aS-isomerem a ochuzený o 4aR,8aR-isomer. Na tento roztok se shora popsaným způsobem působí monohyrátem (+)-di-p-toluoylvinné kyseliny čímž se získá (+)-di-toluoyltartrát 4aS,8aS-1-n-propyl-6-oxodekahydrochinolinu o optické čistotě cca 80 %. Krystalizací 20 g této soli z 250 ml metanolu se získá 12 g bílého krystalického prášku tajícího za rozkladu při 167,5 až 169,5 °C, o optické rotaci $[\alpha]_D^{25} = +106,3^\circ$ (metanol, $c = 1,0$) a $[\alpha]_{365}^{25} = +506,7^\circ$ (metanol, $c = 1,0$). Tyto hodnoty svědčí o optické čistotě zhruba 90 %. Jako druhý podíl se z matečných louhů z výše popsané krystalizace získá 2,3 g bílého pevného materiálu tajícího za rozkladu zhruba při 166,0 až 166,5 °C, o optické rotaci $[\alpha]_D^{25} = +106,6^\circ$ a $[\alpha]_{365}^{25} = +510,8^\circ$ (metanol, $c = 1,0$ v obou případech), což svědčí o optické čistotě cca 94 %.

Po překrystalování prvního a druhého krystalického podílu z metanolu se získá bílý pevný materiál, z něhož se standardním postupem uvolní příslušná volná báze. Destilací této volné báze se získá 4,14 g bezbarvého oleje vroucího při 82 až 86 °C/17,3 Pa, tvořeného 4aS,8aS-1-n-propyl-6-oxodekahydrochinolinem o optické rotaci $[\alpha]_D^{25} = +86,2^\circ$ a $[\alpha]_{365}^{25} = +376,6^\circ$ (v obou případech $c = 1,0$, metanol). Optická čistota = cca 98 %.

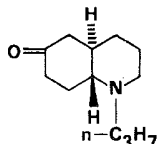
4,04 g shora připravené volné báze se rozpustí v 10 ml metanolu, k němuž se přidá roztok 8,35 g monohydrátu (+)-ditoluoylvinné kyseliny v 65 ml metanolu. Výsledný roztok se zahustí na objem 50 ml, přičemž se začne vylučovat sraženina. Směs se nechá přes noc stát při teplotě místnosti, přičemž se z ní vyloučí další krystalický materiál. Odfiltrováním krystalů se získá 10,87 g bílého prášku o teplotě tání 167,0 až 167,5 °C. Tato sůl se převede na volnou bázi, která destiluje při 82 až 86 °C/17,3 Pa a má optickou rotaci $[\alpha]_D^{25} = 86,9^\circ$ a $[\alpha]_{365}^{25} = 378,8^\circ$ (v obou případech $c = 1,0$, metanol), což svědčí o optické čistotě cca 98 %.

P ř í k l a d 4

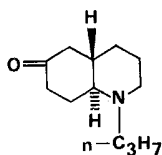
Alternativně je možno na *trans*-(±)-1-*n*-propyl-6-oxodekahydrochinolin přímo působit (+)-*di*-*p*-toluoylvinnou kyselinou za vzniku 4*a*S,8*a*S-1-*n*-propyl-6-oxodekahydrochinolin--(+)-*di*-*p*-toluoyltartrátu, který se vyčistí způsobem popsáným výše pro 4*a*R,8*a*R-sůl.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob štěpení *trans*-*dl*-1-*n*-propyl-6-oxodekahydrochinolinu na příslušné optické isomery vzorců IIIa a IIIb



(IIIa)



(IIIb)

a jejich ediční soli s kyselinami, vyznačující se tím, že se roztok racemátu uvede do styku s roztokem obsahujícím nejméně 0,5 ekvivalentu opticky aktivní *di*-*p*-toluoylvinné kyseliny,

vzniklá sůl opticky aktivního isomeru *trans*-1-*n*-propyl-6-oxodekahydrochinolinu a opticky aktivní *di*-*p*-toluoylvinné kyseliny se oddělí,

na tuto sůl se působí bází,

izoluje se opticky aktivní isomer *trans*-1-*n*-propyl-6-oxodekahydrochinolinu a takto získaná báze se popřípadě převede na sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako rozpouštědlo použije metanol.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako rozpouštědlo použije směs metanolu a acetonitrilu.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako rozpouštědlo použije směs metanolu a metylisobutylketonu.

5. Způsob podle bodu 1 nebo 3, vyznačující se tím, že se jako rozpouštědlo použije směs metanolu a acetonitrilu v poměru od 1:4 do 1:10.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se racemický *trans*-*dl*-1-*n*-propyl-6-oxodekahydrochinolin nechá reagovat s (-)-*di*-*p*-toluoylvinnou kyselinou za vzniku soli 4*a*R,8*a*R-1-*n*-propyl-6-oxodekahydrochinolinu s (-)-*di*-*p*-toluoylvinnou kyselinou, z níž se pak působením báze uvolní shora uvedený opticky aktivní isomer.

7. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se racemický trans-dl-1-n-propyl-6-oxodekshydrochinolin nechá reagovat s (+)-di-p-toluyolvinnou kyselinou za vzniku soli 4aS,8aS-1-n-propyl-6-oxodekshydrochinolinu s (+)-di-p-toluoylvinnou kyselinou, z níž se pak působením báze uvolní shora uvedený opticky aktivní isomer.