



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

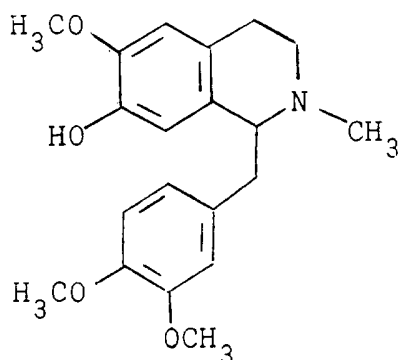
[B] (11) KUULUTUSJULKAISU 68223
UTLÄGGNINGSSKRIFT

- C (45) Patentti myönnetty 12 08 1985**
Patent meddelat
(51) Kv.lk./Int.Cl. C 07 D 221/18, 403/10, C 07 B 37/10
// (C 07 D 403/10, 221:00, 307:00)
- | | |
|---|----------|
| (21) Patentihakemus — Patentansökning | 783971 |
| (22) Hakemispäivä — Ansökningsdag | 22.12.78 |
| (23) Alkupäivä — Giltighetsdag | 22.12.78 |
| (41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig | 23.06.79 |
| (44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad | 30.04.85 |
- (32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 22.12.77**
Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken
Tyskland(DE) P 2757281

- (71) Warner-Lambert Company, Morris Plains, New Jersey 07950, USA(US)
(72) Johannes Hartenstein, Stegen-Wittental, Gerhard Satzinger, Denzlingen,
Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
(74) Oy Kolster Ab
(54) Menetelmä 1-hydroksiaporfiini-johdannaisten valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av 1-hydroxiaporfin-derivat

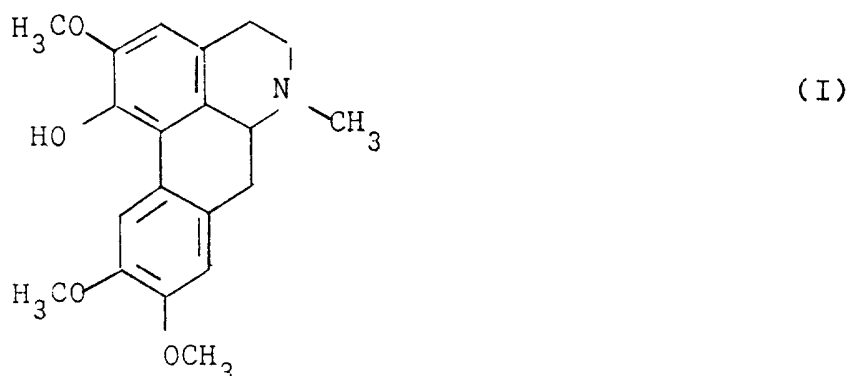
Keksinnön kohteena on menetelmä 1-hydroksiaporfiini-johdannaisten valmistamiseksi.

Aikaisemmin on kuvattu 7-hydroksi-1,2,3,4-tetrahydroisokino-liinien hapettavia fenoli-liitäntäreaktioita aporfiinien valmistamiseksi. Esimerkiksi (⁺)-kodamiini, jonka kaava on



voidaan hapettaa lyijytetra-asetaatilla, jolloin saadaan (⁺)-4 α - ja -4 β -asetoksi-O-asetyyllitaliporfiini (ks. Chem. Pharm. Bull., 23,

2578/1975). ($^+$)-kodamiinin hapettaminen vanadyylitrifluoridilla metyleenidikloridi/TFA:ssa (ks. S.M. Kupchan et al., J. Org. Chem., 41, 4049/1976) antaa "kompleksisen tuoteseoksen", josta voitiin eristää ainoastaan ($^+$)-talikmidiini, jonka kaava on

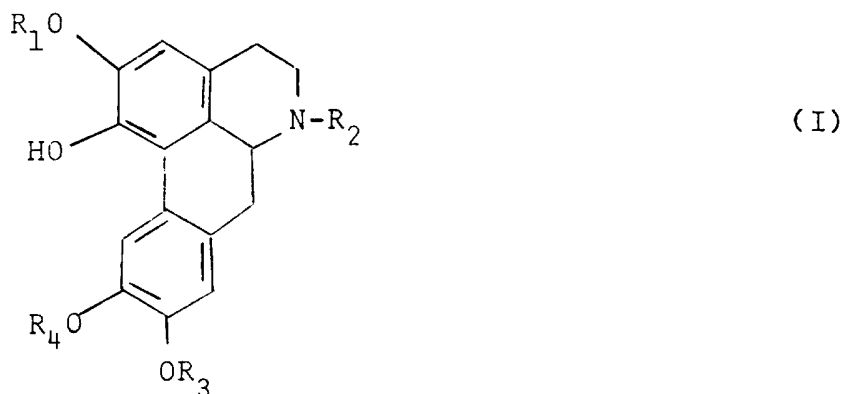


saannon ollessa 38 %. On tunnettua, että käytettäessä kodamiinin boraani-kompleksia ($^+$)-talikmidiinin saanto nousee 80 %:iin, mutta tällöin tarvitaan kaksi prosessilisävaihetta.

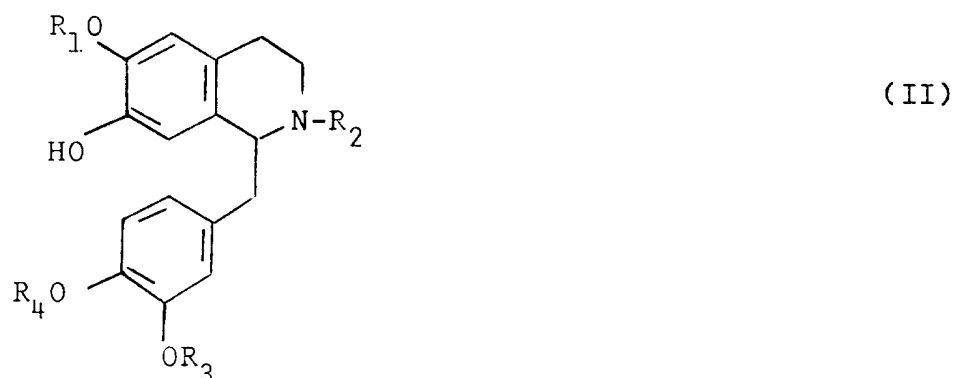
DE-patenttijulkaisussa 2 625 116 kuvataan myös rakenteellisesti analogisten tetrahydroisokinoliinien hapettavaa syklisointireaktiota käyttäen vanadyylitrifluoridia hapettimena. Tämä reaktio johtaa kuitenkin aporfiini-johdannaisiin, jotka kaikki ovat hydroksyloituja 4-asemassa. Näin ollen käytettäessä vanadyylitrifluoridia tapahtuu hapettavan syklisoinnin lisäksi samanaikaisesti myös hydroksylointi rengasjärjestelmän ei-aromaattisessa osassa. Tämä reaktio olisi myös ollut odotettavissa esillä olevassa tapauksessa.

Yllättäen on nyt kuitenkin havaittu, että 7-hydroksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-johdannaisia voidaan hapettaa vanadyylitrifluoridilla tasaisesti ja täydellisesti, liittämättä suojaryhmää typpi-atomiin, jolloin saadaan 1-hydroksiaporfiineja, jotka eivät ole hydroksyloituja rengasjärjestelmän alifaattisessa osassa. Menetelmän etuna on, että vanadyylikloridi on halpa, ja johtuen sen erittäin hyvästä liukoisuudesta orgaanisiin liuottimiin, sitä on erittäin helppo käsitellä suuressa mittakaavassa.

Keksintö koskee menetelmää 1-hydroksiaporfiini-johdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on



jossa R_1 , R_3 ja R_4 , jotka ovat samoja tai erilaisia, tarkoittavat alempaa alkyyliä, aryyliä tai aralkyyliä, tai R_3 ja R_4 muodostavat yhdessä alempi-alkyleeni-sillan ja R_2 on vety, alempi alkyyli, aralkyyli, alkoksikarbonyyli tai asyyli, joka on johdettu alifaattisesta, aromaattisesta tai aralifaattisesta karboksyylihaposta. Menetelmälle on tunnusomaista, että tetrahydroisokinoliiniyhdiste, jonka kaava on



jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, hapetetaan vahvan hapon läsnäollessa vähintään ekvivalenttisella määrällä vanadyylikloridia.

Alemmat alkyyli-radikaalit sisältävät enintään 5 hiiliatomia ja edullisesti 3 hiiliatomia. Aralkyyli-radikaalit ovat fenalkyyli-radikaaleja, jotka sisältävät 7-10 hiiliatomia. Alifaattiset karboksyylihapot ovat yksi- tai kaksiemäksisiä happoja, jotka sisältävät enintään 5 hiiliatomia, ja aralifaattiset hapot ovat fenyylialkaani-karboksyylihappoja, jotka sisältävät 8-11 hiiliatomia.

Tämän keksinnön mukainen menetelmä on erityisen sopiva yhdisteille, joissa R_1 , R_3 ja/tai R_4 tarkoittavat metyyliä, etyy-

liä, fenyyliä tai bentsyyliä tai joissa R_3 ja R_4 yhdessä muodostavat metyleeni- tai etyleeniryhmän; R_2 on edullisesti vety, metyyli, etyyli, propyyli, fenyyli, bentsyyli, formyyl, asetyyli, trifluoriasetyyli, bentsoyyli, metoksikarbonyyli tai etoksikarbonyyli.

Tärkeimmät ja mielenkiintoisimmat yhdisteet, joita saadaan tämän keksinnön mukaisella menetelmällä, sisältävät seuraavia radikaaleja; R_1 , R_3 ja R_4 ovat metyyli- radikaaleja tai R_3 ja R_4 muodostavat yhdessä metyleeniryhmän; ja R_2 on vety, metyyli tai trifluoriasetyyli.

Hapettaessa (+)-N-trifluoriasetyyli-norkodamiinia (II: $R_1 = R_3 = R_4 =$ metyyli; $R_2 = -COCF_3$) vanadyylikloridilla havaitaan reaktioseoksen ohutlevykromatografisesta analyysistä, että -15°C :ssa, jopa vain 5 minuutin kuluttua, reaktio on käytännöllisesti kvantitatiivinen, ilman sivutuotteiden muodostumista.

Keksinnön mukainen menetelmä suoritetaan siten, että kaavan (II) mukainen 7-hydroksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-johdannainen liuotetaan orgaaniseen liuottimeen, joka on reaktioolosuhteissa inertti, ja saatetaan reagoimaan vähintään yhden ekvivalentin ja edullisesti ylimäärän kanssa vanadyylikloridia lämpötilassa, joka on -70°C :n ja ympäristön lämpötilan, edullisesti -20°C :n ja -5°C :n välillä, jolloin läsnä on vähintään yksi ekvivalentti ja edullisesti ylimäärä vahvaa happoa.

Käytettävä inertti liuotin on edullisesti kloorattu hiilivety, erityisesti metyleenikloridi, kloroformi, dikloorietaani tai hiilitetrakloridi.

Esimerkkejä käyttökelpoisista hapoista ovat epäorgaaniset hapot, kuten kloorivetyhappo, bromivetyhappo ja perkloorihappo, sekä vahvat orgaaniset hapot, jotka mahdollisesti voivat samanaikaisesti toimia liuottimina.

Vanadyylikloridia voidaan käyttää 1-3, edullisesti 1,3-2,5 moolia/moolia tetrahydroisokinoliinia.

Haluttaessa voi vanadyylikloridi olla kemiallisesti inertissä liuottimeessa, joka liuottaa tetrahydroisokinoliinin.

Kun vanadyylikloridia lisätään reaktioseokseen, reaktioseos värjäytyy välittömästi tummanvihreäksi - tummansiniseksi.

Reaktion tarkkaileminen ohutlevykromatografiaa käyttäen osoittaa, että ~~happo~~ettava sykloisointi on tapahtunut käytännöllisesti katsoen kvantitatiivisesti 5-15 minuutin kuluttua.

Reaktiotuotteiden eristämiseksi reaktioseos voidaan haihduttaa tyhjössä ja jäännös jakaa veden ja orgaanisen liuottimen kesken, mahdollisesti tehden emäksiseksi ammoniakilla tai natriumkarbonaatilla tai -bikarbonaatilla. Uutteen loppukäsittely tavalliseen tapaan antaa sitten raakatuotteen, joka voidaan puhdistaa kiteyttämällä ja/tai kromatografisesti. Lopullinen käsittely voidaan erityisen edullisesti suorittaa käyttäen trifluorietikkahappoa. Menetelmän tämän suoritusmuodon kaavan (I) mukaiset reaktiotuotteet, sikäli kun ne sisältävät emäksisen typpiä atomien (R_2 ei ole asyyli), voidaan yleensä eristää puhtaassa muodossa trifluorietikkahapon helposti kiteytyvinä suoloina ja puhdistaa sellaisinaan. Tätä tarkoitusta varten reaktioseos, sen jälkeen kun trifluorietikkahappo ja mahdollisesti liuotin on erotettu, kootaan veteen ja uutetaan kloroformilla, johon trifluoriasetaatit yllättäen ovat helposti liukenevia. Tämä menettely sallii tuotteiden varsin helpon erottamisen vanadiini-suoloista, kun taas emäksisissä olosuhteissa saostumien muodostuminen vanadiini-suoloista tekee jakamisen ja eristämisen huomattavasti vaikeammaksi.

Tämän keksinnön mukaisella menetelmällä saadut yhdisteet ovat arvokkaita välituotteita, esimerkiksi farmaseuttisten aineiden valmistukseen.

Lähtöaineina käytettyjä 7-hydroksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliineja voidaan valmistaa kirjallisuudessa selitetyin menetelmin (vrt. J. Org. Chem. 41, 4050, alahuomautus 6/1976) ja niitä voidaan käyttää joko enantiomeereinä tai enantiomeerien seoksina.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

Esimerkki 1

(⁺)-1-hydroksi-2,9,10-trimetoksiaporfiini((⁺)-talikmidiini)
 0,9 g (2,63 mmoolia) (⁺)-7-hydroksi-6-metoksi-2-metyyli-1-veratryyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia((⁺)-kodamiinia) (valmistus, ks. Tetrahedron 23, 2563/1967) liuotetaan 10 ml:aan trifluorietikkahappoa ja jäädytetään -10°C:seen kosteus poissulkien. Tässä lämpötilassa lisätään typpi-atmosfäärissä tipoittain ja sekoittaen liuos, jossa on 0,6 ml (1,1 g; 6,4 mmoolia) vanadyylitrikloridia 5 ml:ssa vedetöntä metyleenikloridia n. 1 minuutin aikana. Reaktioseos muuttuu välittömästi tummansiniseksi. Kun tipoittain suoritettu lisäys on päättynyt, sekoittamista jatketaan -10°C:ssa vielä 10 minuuttia, minkä jälkeen trifluorietikkahappo ja liuotin tislataan pois ympäristön lämpötilassa tyhjössä. Jäännös sekoitetaan jääveteen ja uutetaan kloroformilla. Sen jälkeen kun uute on kuivattu vedettömällä natriumsulfaattilla, liuotin on erotettu tyhjössä ja jäännös kiteytetty asetonieetteristä, saadaan 840 mg (70 % teoreettisesta) (⁺)-1-hydroksi-2,9,10-trimetoksiaporfiinia kiteidensä muodossa, punaruskea trifluoriasetaatti; sp. 193-200°C.

100 mg:n lisäjäe trifluoriasetaattia saadaan emäliuoksesta. Kiteisen tuotteen kokonaissaalis on 78,5% teoreettisesta.

Käsittelemällä ammoniakilla ja kiteyttämällä etanoli/dietyylieetteristä saadaan (⁺)-talikmidiini mustahkojen kiteiden muodossa; sp. 183-186°C; MS: M⁺ 341.

Vertailukoe (reaktio vanadyylitrifluoridin kanssa)

0,9 g (2,63 mmoolia) (⁺)-7-hydroksi-6-metoksi-2-metyyli-1-veratryyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia 10 ml:ssa trifluorietikkahappoa sekoitetaan tipoittain -10°C:ssa sekoittaen ja suojavassa kaasuatmosfäärissä 5 minuutin aikana liuokseen, jossa on 800 mg (6,4 mmoolia) vanadyylitrifluoridia 50 ml:ssa trifluorietikkahappoa. Sekoittamista jatketaan 5 minuuttia -10°C:ssa, minkä jälkeen reaktioseos käsitellään valmiiksi edellä kuvatulla tavalla. Kiteyttäminen asetoni/dietyylieetteristä antaa tuotteen, joka sulaa 185-195°C:ssa.

Ohutlevykromatografinen analyysi (kloroformi/metanoli 95:5 tilav./tilav.; piihappogeeli; määrittäminen seriumsulfaatti/riikkihapolla) osoittaa, että (⁺)-talikmidiinin ohella oli muodostunut myös joku muu yhdiste, jolla on samanlainen R_F-arvo. NMR-kirjo

(ydinmagneettinen resonanssikirjo) (DMSO-^d₆) ja massakirjo vahvistavat myös seoksen läsnäolon, joka koostuu pääasiallisesti kahdesta komponentista. Toisen yhdisteen molekyyli-ioni on m/e 357 ja siten sillä on molekyylipaino, joka on 16 massayksikköä suurempi. Kemiallisten ja spektroskooppisten ominaisuuksien perusteella se on (+)-4-hydroksitalikmidiini.

Esimerkki 2

(+)-1-hydroksi-2,9,10-trimetoksi-N-noraporfiini ((+)-N-nortalikmidiini)

1 g (3 mmoolia) (+)-N-norkodamiinia (valmistus, vrt. J. Org. Chem. 41, 4049/1976) liuotetaan 10 ml:aan trifluorietikkahappoa ja sekoitetaan tipoittain -10°C:ssa suojaavassa kaasuatmosfäärissä liuokseen, jossa on 0,35 ml (0,57 g; 3,3 mmoolia) vanadyylitrikloridia 5 ml:ssa vedetöntä metyleenikloridia. Sen jälkeen reaktioseosta sekoitetaan vielä 15 minuuttia -10°C:ssa ja haihdutetaan tyhjiössä ympäristön lämpötilassa ja jäännös kootaan veteen ja uutetaan kloroformilla. Uutteen valmiiksikäsittely tavalliseen tapaan ja kiteyttäminen asetonista antaa 730 mg (55 % teoreettisesta) (+)-1-hydroksi-2,9,10-trimetoksi-N-noraporfiinia trifluoriasetaattinsa muodossa; sp. 198-209°C.

MS: 327 (M - CF₃COOH); (massakirjo)

IR: 1670 cm⁻¹; NMR (DMSO-₆); 3,76, 3,83, 3,87 (jokainen 1 OCH₃, s), 6,82, 7,00, 8,11 (jokainen 1H, s).

Esimerkki 3

(+)-N-trifluoriasetyyli-1-hydroksi-2,9,10-trimetoksi-N-noraporfiini

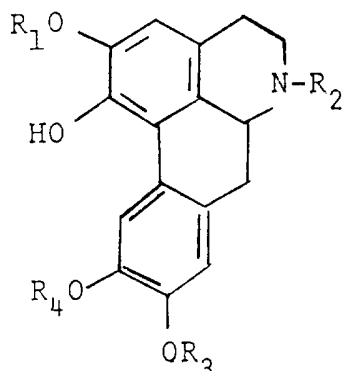
3 g (7,1 mmoolia) (+)-N-trifluoriasetyyli-7-hydroksi-6-metoksi-1-veratryyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia (vrt. J. Org. Chem., 41, 4049/1976) 30 ml:ssa trifluorietikkahappoa sekoitetaan tipoittain -10°C:ssa, typpi-atmosfäärissä, liuokseen, jossa on 1,65 ml (3,03 g; 17,48 mmoolia) vanadyylitrikloridia 15 ml:ssa vedetöntä metyleenikloridia, 2 minuutin aikana. Ohutlevykromatografinen analyysi osoittaa, että jopa jo 5 minuutin kuluttua ei käytännöllisesti katsoen ole lainkaan lähtöainetta läsnä. Valmiiksikäsittely esimerkissä 1 kuvatulla tavalla ja kiteyttäminen asetoni/dietyylieetteristä antaa, kahtena annoksena, 2,64 g (88 % teoreettisesta) kiteistä (+)-N-trifluoriasetyyli-1-hydroksi-2,9,10-trimetoksi-N-noraporfiinia tummanruskeiden kiteiden muodossa; sp. 210-222°C.

Esimerkki 4

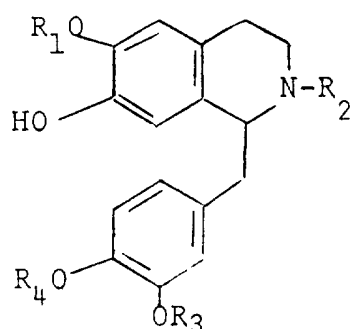
(⁺)-N-trifluoriasetyyli-1-hydroksi-2-metoksi-9,10-metyleenidioksi-4-noraporfiini

2 g (4,9 mmoolia) (⁺)-N-trifluoriasetyyli-7-hydroksi-6-metoksi-1-(3,4-metyleenidioksibentsyyli)-1,2,3,4-tetrahydroiso-kinoliinia seoksessa, jossa on 10 ml trifluorietikkahappoa ja 10 ml vedetöntä metyleenikloridia, sekoitetaan tipoittain -10°C:ssa liuokseen, jossa on 0,94 ml (1,73 g, 10 mmoolia) vanadyylikloridia 10 ml:ssa vedetöntä metyleenikloridia. Ohutlevykromatografisen analyysin mukaisesti jo n. 5 minuutin kuluttua lähtöaineitä ei ole läsnä enää lainkaan. Reaktioseos haihdutetaan tyhjössä ja kiteytetään uudelleen metanoli/asetoni/vedestä antamaan (⁺)-N-trifluoriasetyyli-1-hydroksi-2-metoksi-9,10-metyleenidioksi-N-noraporfiini. Saalis 1,72 g (86,6 % teoreettisesta); sp. 282-284°C. Massakirjo MS: M⁺ 407.

1. Menetelmä 1-hydroksiaporfiini-johdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on



jossa R_1 , R_3 ja R_4 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, tarkoittavat alempaa alkyyliä, aryyliä tai aralkyyliä, tai R_3 ja R_4 muodostavat yhdessä alempi-alkyleeni-sillan ja R_2 on vety, alempi alkyyli, aralkyyli, alkoksikarbonyyli tai asyyli, joka on johdettu alifaattisesta, aromaattisesta tai aralifaattisesta karboksyylihaposta, t u n n e t t u siitä, että tetrahydroisokinoliini-yhdiste, jonka kaava on



jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, hapetetaan vahvan hapon läsnäollessa vähintään ekvivalenttisella määrällä vanadyylikloridia.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan kemiallisesti inertin liuotimen läsnäollessa.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että inertti liuotin on metyleenikloridi, kloroformi, dikloorietaani tai hiilitetrakloridi.

4. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan mooliyli-määrällä vahvaa happoa.

5. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan lämpötilassa, joka on -70°C :n ja ympäristön lämpötilan välillä.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan -20°C :n ja -5°C :n välisessä lämpötilassa.

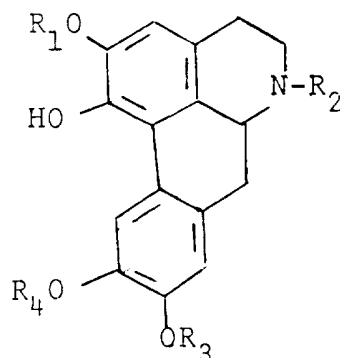
7. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään 1-3 moolia vanadyylikloridia moolia kohti tetrahydroisokinoliinia.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään 1,3-2,5 moolia vanadyylikloridia moolia kohti tetrahydroisokinoliinia.

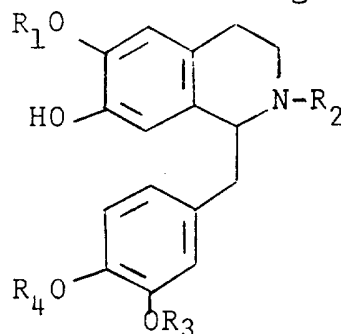
9. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytettävä vahva happo on trifluorietikkahappo.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av 1-hydroxiaporfin-derivat med formeln



där R_1 , R_3 och R_4 , vilka kan vara lika eller olika, betecknar lägre alkyl, aryl eller aralkyl, eller R_3 och R_4 bildar tillsammans en lägre-alkylen-brygga och R_2 är väte, lägre alkyl, aralkyl, alkoxy-karbonyl eller acyl, som härletts från en alifatisk, aromatisk eller aralifatisk karboxylsyra, k ä n n e t e c k n a t därav, att en tetrahydroisokinolin-förening med formeln



där R_1 , R_2 , R_3 och R_4 betecknar samma som ovan, oxideras i närvaro av en stark syra med minst en ekvivalent mängd av vanadylklorid.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen genomförs i närvaro av ett kemiskt inert lösningsmedel.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att det inerta lösningsmedlet är metylenklorid, kloroform, dikloretan eller koltetraklorid.

4. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen genomförs med ett molöverskott av en stark syra.

5. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen genomförs vid en temperatur mellan -70°C och omgivningens temperatur.

6. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att reaktionen genomförs vid en temperatur mellan
 -20°C och -5°C .

7. Förfarande enligt något av föregående patentkrav,
k ä n n e t e c k n a t därav, att 1-3 mol vanadylklorid används
per mol tetrahydroisokinolin.

8. Förfarande enligt patentkravet 7, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att 1,3-2,5 mol vanadylklorid används per mol
tetrahydroisokinolin.

9. Förfarande enligt något av föregående patentkrav,
k ä n n e t e c k n a t därav, att den starka syran, som används,
är trifluorättiksyra.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—