

(11) Patent numeris: **3733**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 471/14**

(21) Paraiškos numeris: **IP1487**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 11 25**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 06 26**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 02 26**

(60) SU duomenys: **PCT/HU 91/00046, 1991 10 30**

(31,32,33) Prioritetas: **69 52/90, 1990 10 31, HU**

(72) Išradėjas:

Janos Kreidl, HU
Laszlo Czibula, HU
Gyorgy Visky, HU
Maria Farkas, HU
Katalin Nogradi, HU
Ida Deutsch, HU
Krisztina Erdelyi, HU
Jr. Jozsef Meszaros, HU

(73) Patent savininkas:

RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT., Gyomroi ut 19-21, 1475 Budapest, HU

(74) Patentinis patikėtinis:

Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

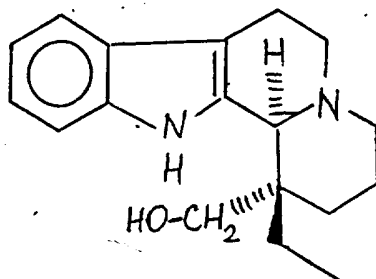
(54) Pavadinimas:

1beta-etil-1alfa-(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7,12,12balfa-oktahidroindolo[2,3a]-chinolizino gavimo būdas ir nauji tarpiniai produktai

(57) Referatas:

Išradimas skirtas naujam (-)-1 β -etil-1 α -(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidroidol[2,3-a] chinolizino, kurio formulė yra (I), gavimo būdai

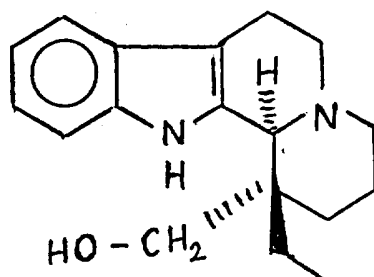
LT 3733 B



(I)

ir naujiems tarpiniams produktams, gaunamiems šiuo būdu.
Junginys, kurio formulė yra (I), gautas siūlomu šiame išradime būdu, turi periferinį vazodilatorinį veikimą.

Šis išradimas yra skirtas naujam 1β -etil- 1α -(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7,12 $\beta\alpha$ -oktahidroindol[2,3-a] chinolizino ir naujų tarpinių produktų gavimo būdui. Tiksliau, išradimas skirtas (-)- 1β -etil- 1α -(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7,12,12 $\beta\alpha$ -oktahidroindol-[2,3-a] chinolizino, kurio formulė yra (I),

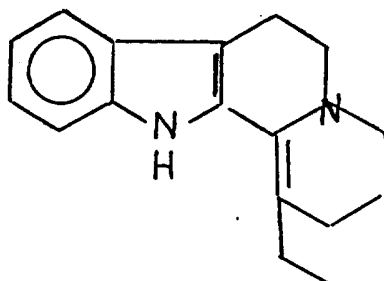


(I)

gavimo būdui (procesui) ir naujiems tarpiniams produktams, gaunamiems kartu šio proceso metu.

Junginys, kurio formulė (I), turintis periferinį kraujagysles plečiantį (vazo-dilatorinį) veikimą, yra gerai žinomas, jo gavimo būdas ir medicininis efektas yra išdėstyti D. Britanijos patento Nr. 2 174 701 aprašyme.

Raceminio 1-etil-1-(aciloksimetil)-1,2,3,4,6,7,12,12 $\beta\alpha$ -oktahidroindol[2,3,-a] chinolizino dariniai, panaudoti kaip pradinės medžiagos procese, išdėstyta D. Britanijos patento Nr. 2 174 701 aprašyme, gali būti paruošiami naudojantis metodu, išdėstytu D. Britanijos patento Nr. 1 499 546 aprašyme, kada 1-etil-2,3,4,6,7,12-heksahidroindol[2,3-a] chinolizinas, kurio formulė yra (II),



(II)

reaguoja su gausiu formaldehido pertekliumi. Šiuo atveju yra gaunama junginio, kurio formulė (I), raceminė forma. Kaip nurodyta D. Britanijos patento Nr. 2 174 701 aprašyme, terapiškai efektyvus β -etil-darinys, formulė (I), gali būti gautas acilinant aukščiau minėtą raceminių junginių, toliau išskaidant šitaip gautą acilintą junginį ir po to deacilinant atskirąją β -etil-formą per keturis reakcijos etapus. Farmaciškai neefektyvus α -etildarinio, atskirto atliekant skaidymą, išeiga sudaro tik apie 25 %, skaičiuojant pradiniam heksahidroindol [2,3-a] chinoliziniui, formulė (II), įvertinant duomenis apie išeigą, nurodytus D. Britanijos patento Nr. 1 499 546 aprašymo pavyzdžiuose 1 ir 2 bei D. Britanijos patento Nr. 2 174 701 aprašymo pavyzdžiuose 1 ir 2.

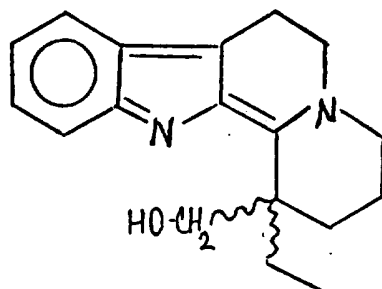
Šio išradimo tikslas yra sukurti racionalią sintezės seką, pagal kurią pradinis 1-etil-heksahidroindol[2,3-a] chinolizinas, formulė (II), gali būti paverstas į atitinkamą β -etil-darinį žymiai paprastesniu būdu ir gana efektyviai, ir, jei pageidaujama, α -etil-darinys, kuris ankstesniame procese eidavo į atliekas, dabar gali būti grąžinamas į sintezės sekos pradžią.

Mūsų eksperimentų, vykdomų, norint sudaryti šią racionalią sintezės seką, metu mes buvome nustebinti suradę, kad, kai 1-etil-heksahidroindol [2,3-a] chinolizinas,

formulė (II), reaguoja su maždaug ekvimoliniu formalde-
hido arba jo polimerizuotos formos kiekiu, yra gaunamas
raceminis 1-(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7-heksahidroin-
dol[2,3-a] chinolizinas, formulė (III),

5

10

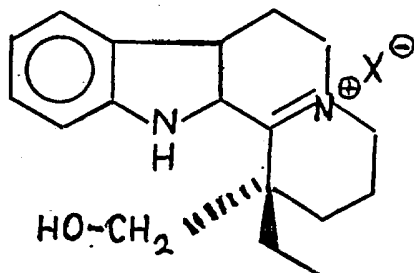


(III)

15

naujas junginys, iš kurio užsibrėžtą junginį galima
gauti dviem skirtingais būdais gana paprastai, re-
dukuojant naująją indolchinolizinio druską, formulė (IV),

20



(IV)

25

30

kur X^- yra optiškai aktyvios rūgšties likutis, o ta
druska yra gauta arba

a) po veikimo skaidančia (tirpinančia) medžiaga, kurios
yra mažiau negu ekvimolinis kiekis, arba

35

b) po veikimo skaidančia (tirpinančia) medžiaga, kurios
yra daugiau negu ekvimolinis kiekis.

Skaidanti (tirpinanti) medžiaga - tai optiškai aktyvi rūgštis. Tokios rūgštys šioje technikos srityje yra gerai žinomos.

5 Šis išradimas leidžia gauti (-)-1 β -etil-1 α -(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7,12,12 β α -oktahidroindol[2,3-a] chinolizina, formulė (I). Šis procesas pasižymi tuo, kad:

10 1) 1-etil-2,3,4,6,7,12-heksahidroindol[2,3-a] chinolizinas, formulė (II), reaguoja su maždaug ekvimoliniu formaldehido kiekiu arba su jo polimerizuota forma, o atlikus, jei pageidaujama, atskyrimą, gautas naujasis raceminis 1-etil-(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7-heksahidro-12H-indol[2,3-a] chinolizinas, formulė (III), yra

15

a) veikiamas skaidančia (tirpinančia) medžiaga, kurios yra mažiau negu ekvimolinis kiekis, ir tada nauja gautoji 1 β -etil-1 α -(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7-heksahidro-12H-indol[2,3-a] chinolizin-5-io druska, formulė

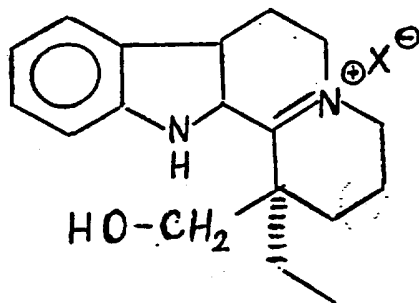
20

(IV), yra redukuojama, arba

b) veikiamas skaidančiaja (tirpinančia) medžiaga, kurios yra daugiau negu ekvimolekulinis kiekis, tada diastereomerinių druskų poros, kurių formulės yra (IV) ir

25

(V)



30

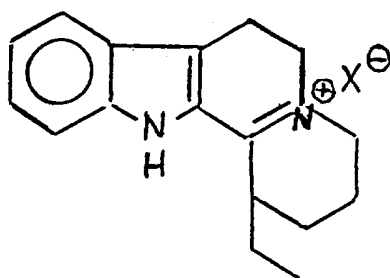
(V)

35

kur X^- tas pats, kaip minėta aukščiau, yra atskiriamos, o gauta naujoji 1 β -etil-1 α -(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7-heksahidro-12H-indol[2,3-a] chinolizin-5-io druska, formulė (IV), yra redukuojama į junginį, kurio formulė (I), ir jei pageidaujama, gauta naujoji 1 α -etil-1 β (hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7-heksahidro-12H-indol [2,3-a] chinolizin-5-io druska, formulė (V), yra paverčiama į pradinį junginį, kurio formulė (II), paveikus šarminio metalo hidroksidu, arba

2) 1-etil-2,3,4,6,7,12-heksahidroindol[2,3-a] chinolizinas, formulė (II), reaguoja su maždaug ekvimolekuliniu formaldehido kiekiu arba su jo polimerizuota forma ir su skaidančia (tirpinančia) medžiaga, kurios yra mažiau, negu ekvimolekulinis kiekis, po to ta naujoji 1 β -etil-1 α -(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7-heksahidro-12H-indol[2,3-a] chinolizin-5-io druska, formulė (IV), yra redukuojama į junginį, formulė (I), arba

3) 1-etil-1,2,3,4,6,7-heksahidroindol[2,3-a] chinolizin-5-io druska, formulė (IIa),



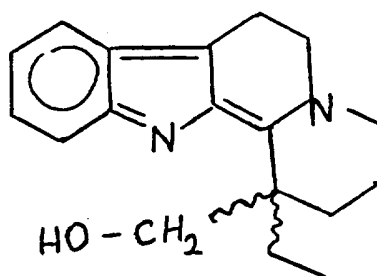
(IIa)

kur X^- - tas pats, kas buvo minėta aukščiau, reaguoja su ekvimolekuliniu formaldehido kiekiu, dalyvaujant bazei, o šiuo būdu gauta naujoji 1 β -etil-1 α -(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7-heksahidro-12H-indol[2,3-a]

chinolizin-5-io druska, formulė (IV), kur X^- - tas pat, kaip minėta aukščiau, yra redukuojama,

ir, pagal nuožiūrą, laisva bazė, formulė (I), yra su-
rišama.

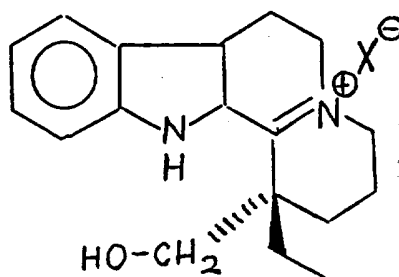
Taip pat siūlomas naujas junginys, kurio formulė yra (III)



(III)

t.y. 1-etil-1-(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7-heksahidro-12H-indol[2,3-a] chinolizinas.

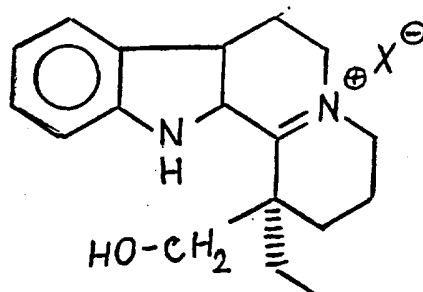
Taip pat siūlomas naujas junginys, kurio formulė yra (IV),



(IV)

kur X^- yra tas pat, kaip minėta aukščiau.

Taip pat siūlomas naujas junginys, kurio formulė yra (V),



kur X^- - tas pat, kaip minėta aukščiau.

15 Vykdoma pradinio junginio, formulė (II), reakcija su
beveik ekvimoliniu kiekiu, geriausia - (0,9-1,1) molio,
formaldehido arba jo polimerizuotos formos, pavyzdžiui,
paraformaldehido, temperatūroje, artimoje kambario tem-
peratūrai. Paraformaldehidą įveda į pradinio junginio,
20 formulė (II), tirpalą protoniniame arba bipoliariniame
aprotoniniame tirpiklyje arba jų mišinyje. Gautas tokiu
būdu naujas raceminis junginys, kurio formulė yra
(III), reaguoja, po išskyrimo arba, geriau, be iš-
skyrimo, su skaidančia (tirpinančia) medžiaga, kurios
25 imama mažiau negu ekvimolinis kiekis, pagal šiame
išradime siūlomo būdo variantą 1a), kad būtų gauta
naujojo 1β-etil-1α-(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7-heksa-
hidro-12H-indol[2,3-a] chinolizinio druska, formulė (IV),
kuri buvo gauta su minėtos skaidančios (tirpinančios)
30 medžiagos pagalba, iš kurios norimas junginys yra
gaunamas redukuojant, o toliau, pagal nuožiūrą, po
laisvos bazės surišimo.

Aukščiau aprašytąją reakciją su formaldehidu ir ap-
35 dorojimą skaidančia (tirpinančia medžiaga) vykdo tem-
peratūroje, artimoje kambario temperatūrai, tokiam
bipoliariniame aprotoniniame tirpiklyje, kaip acetonas,

metiletilketonas, metilizopropilketonas, acetonitrilas, dimetilformamidas, o geriausia - acetone arba tokiame protoniniame tirpiklyje, kaip metanolis, etanolis, propanolis, izopropanolis, geriausia - izopropanolyje, arba šių dviejų tirpiklių mišinyje, geriausia - acetone su etanolio arba izopropanolio.

Naujojo junginio, formulė (III), skaidymą (tirpinimą) atlieka optiškai aktyvia rūgštimi, geriausia (-)-L-dibenzoilvyno rūgštimi.

Naujojo junginio, (formulė IV), redukavimas gali būti atliktas žinomu būdu, panaudojant tokį cheminio redukavimo agentą, kaip natrio borohidridas, arba katalitinio hidrinimo būdu, kur kaip katalizatorių yra geriausia naudoti paladij ant medžio anglies. Kada redukcija yra vykdoma su cheminio redukavimo agentu tokiame su vandeniu susimaišančiame tirpiklyje kaip metanolis arba etanolis, norimas junginys, formulė (I), išsikristalina iš reakcijos mišinio, įpylus vandens. Kada redukavimas vykdomas katalitinio hidrinimo būdu, norimas junginys išsiskiria po laisvos bazės surišimo. Laisvos bazės surišimą vykdo žinomu būdu - įvedant neorganinę bazę, pavyzdžiui - šarminio metalo hidroksidą arba amonio hidroksidą.

Atliekant aukščiau minėtą procesą, junginys, kurio formulė yra (IV), yra gaunamas iš pradinio junginio, kurio formulė yra (III), su labai gera išeiga - beveik iki 90 %, iš kurio yra gaunamas norimas β -etilinis junginys, formulė (I), aukščiau aprašytu redukcijos būdu. Šiuo būdu pradinis junginys, formulė (II), gali būti paverčiamas į norimą junginį, formulė (I), su išeiga daugiau negu 80 % (apskaičiuota, pavyzdžiui, remiantis duotaisiais pavyzdžiais 13 ir 8). Jeigu sulygintume reakcijos etapų skaičių ir išeigas, gaunamas naudojant būdą, aprašytą D. Britanijos patente Nr. 2 174 701,

tai matysis neginčytini siūlomo šiame išradime būdo pranašumai.

5 Pagal siūlomo išradimo proceso variantą 1b) naujasis raceminis junginys, formulė (III), gautas reakcijos pradžioje, yra suskaidomas (ištirpdomas), naudojant skaidančią (tirpinančią) medžiagą, kurios kiekis viršija ekvimolinį kiekį. Šiuo atveju skaidymą (tirpinimą) atlieka tinkami parinktoje skaidančioje (tirpinančioje) 10 terpėje - D-vyno rūgšties tirpale vandenyje arba L-dibenzoilvyno rūgšties tirpale aprotoniniame bipoliariame tirpiklyje, pvz., acetone, temperatūroje, artimoje kambario temperatūrai. Kada yra naudojama pastaroji terpė, tai brangią L-dibenzoilvyno rūgštį galima 15 pakeisti pigia, geriausia, acto tipo rūgštimi - jos apie 0,5 ekvimolinio kiekio.

Pradinis junginys, formulė (II), gali būti vėl gautas iš naujosios 1α -etil- 1β -(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7-heksahidro-12H-indol[2,3-a] chinolizin-5-io druskos 20 formulė (V), gautos po atskyrimo, veikiant tinkamai parinkta baze, nors redukuojant šią druską galėtų būti gautas terapiškai neefektyvus norimo junginio stereoizomeras. Apdorojimą baze galima atlikti su organine 25 baze, pavyzdžiui, trietilaminu arba dialkilanilinu, arba su neorganine baze, pavyzdžiui, amoniaku arba šarminio metalo hidroksidu, geriausia - heterogeninių fazių sistemoje, kurią sudaro vandeninė bazė ir nesi- maišantis su vandeniu organinis tirpiklis - chlorintų 30 alifatinių ir aromatinių angliavandenilių tipo, pvz., dichlormetanas, chloroformas, dichloretanas ir chlorbenzenas, arba aromatinių angliavandenilių tipo, pavyzdžiui, benzenas, toluenas ir ksilenas; kaip vandeninę bazę geriausia yra naudoti natrio hidroksido 35 tirpalą. Reakciją yra geriausia vykdyti temperatūroje, neviršijančioje 40°C , reakcijos laikas: nuo 30 iki 60 minučių.

Jeigu norima, gautasis junginys, formulė (II), yra išskiriamas kaip rūgšties reakcijos druska - perchlorato, oksalato arba (-)-L-dibenzoiltartrato tipo, ir yra panaudojamas pakartotinai kaip pradinė medžiaga tera-
5 piškai efektyviam β -etiliniam dariniui gauti.

Būdo varianto 1b) pranašumas lyginant su būdu, išdėstytu D. Britanijos patento Nr. 2 174 701 aprašyme, glūdi tame, kad atliekos - terapiškai neefektyvus stereoizomeras - negaminamos iš viso, kadangi atitinkamas
10 nenaudingas stereoizomeras, formulė (V), gautas kaip šalutinis sintezės produktas, pavirsta į pradinį junginį, formulė (II).

15 Tokiu būdu, pradinio heksahidro-indol-[2,3-a] chinolizino, formulė (II), sunaudojimas sudaro maždaug nuo 60 iki 70 %, skaičiuojant galutiniam produktui.

Pagal būdo variantą 2) pradinis junginys, formulė (II), reaguoja su beveik ekvimoliniu paraformaldehido kiekiu tinkamai parinktame tirpiklyje arba tirpiklių mišinyje, dalyvaujant skaidančiais (tirpinančiais) medžiagai, kurios yra naudojama mažiau negu ekvimolinis kiekis, apskaičiuotas pagal pradinio junginio, formulė (II),
20 kieki. Geriausia, kad ta skaidančia (tirpinančia) medžiaga būtų (-)-L-dibenzoilvyno rūgštis. Po to junginys, formulė (IV), kristalinas iš reakcijos mišinio per vieną reakcijos etapą, reakcijos laikas - keletas valandų, su labai gera išeiga - beveik 80 %, o optinis
25 grynumas - beveik 100 %.

Pagal šio išradimo proceso variantą 3) galutinį produktą galima taip pat gauti vykdant reakciją pradinio junginio (II) druskos, paruoštos su optiškai aktyvia rūgštimi, geriausia - (-1-etil-1,2,3,4,6,7-heksahidro-
35 12H-indol[2,3-a] chinolizin-5-ium)₂ (-)-L-dibenzoiltartrato, t.y. junginio (IIa), tinkamai parinktame tir-

- piklyje arba tirpiklių mišinyje, su beveik ekvimoliniu formaldehido kiekiu, dalyvaujant 0,01-0,10 ekvimolinio kiekio tinkamai parinktos bazės, pavyzdžiui, paties pradinio junginio (II) arba trietilamino, geriausia - junginio (II), ir gaunamas junginys, kurio formulė (IV), kristalų formos, keletą valandų maišius reakcijos mišinį. Išeiga ir grynumas - kaip minėta aukščiau.
- 5
- 10 Pagal šį išradimo proceso (būdo) variantą skaidančioji (tirpinančioji) medžiaga yra įvedama į reakcijos mišinį pradinio junginio (II) druskos pavidalu.
- Tirpikliai arba tirpiklių mišiniai, naudojami siūlomo išradimo proceso variantuose 2) ir 3), gali būti tie patys, kokie buvo naudoti variante 1).
- 15
- Proceso variantuose 1a), 2) ir 3) aprašytasis veikimas skaidančia (tirpinančia) medžiaga duoda asimetrinę transformaciją: kada junginys (II) reaguoja su ekvimoliniu formaldehido kiekiu, susiformuoja "raceminis aduktas", kurio formulė (III). Tas raceminis aduktas (III) yra dinaminėje pusiausvyroje su junginiu (II). Jei į šį pusiausvyros mišinį įdedama mažiau negu ekvimolinis skaidančios (tirpinančios) medžiagos kiekis, tai pageidautinu atveju viena iš diastereoizomerinių to raceminio adukto druskų formulė (III), išsikristalina, o kita diastereoizomerinė druska, likusi tirpale, pasidaro raceminė per aukščiau aprašytą dinaminės pusiausvyros procesą. Ši pusiausvyra egzistuoja tik bazinėje formoje, todėl yra būtinas nežymus perteklius naudojamos skaidančiosios rūgšties atžvilgiu.
- 20
- 25
- 30
- Susumuojant šiame išradime siūlomo proceso variantą 1), 2) ir 3) pranašumus, lyginant su procesu, kurio esmė išdėstyta D. Britanijos patento Nr. 2 174 701 aprašyme, galima konstatuoti, kad pageidaujamą junginį galima
- 35

gauti per du reakcijos etapus vietoje keturių etapų, su žymiai geresniais išeigos rezultatais. Jeigu pasirenkamas būdas pagal variantą 1b), tai gaunamas terapiškai efektyvus β -etilo junginys su labai geromis išeigomis, o taip pat jo terapiškai neefektyvus antipodas, kuris ankščiau patekdavo į atliekas, o pagal šį siūlomą išradimą jis gali būti panaudotas.

Pradiniai junginiai (II) ir (IIa) yra žinomi iš šaltinio Wenkert. E. ir kt.: J. Am. Chem. Soc., 87. 1580 (1965).

Išradimas yra smulkiau išaiškintas toliau pateiktais neapribojančiais pavyzdžiais.

15

1 Pavyzdys

(±)-1-etil-1-(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7-heksahidro-indol [2,3-a] chinolizinas (III)

20

37,8 g (0,15 molio) 1-etil-2,3,4,6,7,12-heksahidroindol [2,3-a] chinolizino ištirpinama 100 ml acetono, įdedama 5 g paraformaldehido ir tą mišinį maišo kambario temperatūroje pusantros valandos. Po to į mišinį 15 minučių laikotarpyje supila 30 ml distiliuoto vandens ir toliau maišo valandos laikotarpyje 0°C temperatūroje. Nusėdusi oranžinės spalvos kristalų formos junginį, kurio pavadinimas yra nurodytas pavyzdžio antraštėje, nufiltruoja ir praplauna du kartus acetone, kurio bendras kiekis sudaro 20 ml, 0°C temperatūroje.

30

Svoris: 34,13 g (80,7 %); lydymosi temperatūra: 111 - 113°C.

2 Pavyzdys

a) (-)-1 α -etil-1 β -(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7-heksahidro-12H-indol[2,3-a] chinolizin-5-io (+)-D-tartratas (V)

5

8,6 g (0,0573 molio) (+)-D-vyno rūgšties ištirpinama 160 ml distiliuoto vandens ir įdeda 16,1 g (0,057 molio) ($\pm$)-1-etil-1-(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7-heksahidroindol[2,3-a] chinolizino, paruošto pagal 1 pavyzdį. Mišinį dešimties minučių laikotarpyje maišo esant kambario temperatūrai, kad gautųsi homogeniškas tirpalas. Šią tirpalą, jei reikia, filtruoja per celitą ir leidžia nusistovėti per dvi valandas. Nusėdusį kristalinį produktą, kurio pavadinimas nurodytas pavyzdžio antraštėje, nufiltruoja ir du kartus praplauna acetone, kurio bendras kiekis sudaro 10 ml. Svoris: 10,2 g; lydymosi temperatūra: 103-105°C; išeiga: 82,7 %; $[\alpha]_D^{20}$: -81,7° (c=1, metanolis).

20

b) (+)-1 β -etil-1 α -(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7-heksahidro-12H-indol[2,3-a] chinolizin-5-io -(+)-D-tartratas (IV)

25

Vandeninį motininį tirpalą, gautą, kaip aprašyta šio pavyzdžio dalyje a), atvėsina iki kambario temperatūros 10°C ir leidžia nusistovėti dvidešimt keturių valandų laikotarpyje. Gautą kristalų formos nusėdusį produktą nufiltruoja ir praplauna du kartus acetone, kurio bendras kiekis sudaro 10 ml. Svoris: 7,2 g; lydymosi temperatūra: 136-139°C; išeiga: 58,4 %; $[\alpha]_D^{20}$: +117° (c=1, metanolis).

30

3 Pavyzdys

(-)-[1 β -etil-1 α -(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7-heksahidroindol[2,3-a] chinolizin-5-io]₂ (-)-L-dibenzoiltartratas (IV)

14,1 g (0,05 molio) ($\pm$)-1-etil-(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7-heksahidro-indol[2,3-a] chinolizino, paruošto pagal pavyzdį 1, suspenduoja 50 ml acetono. Po to į jį įdeda 2 g acto rūgšties ir 8,5 g (0,0226 molio) (-)-L-dibenzoilvyno rūgšties monohidrato tirpalo 30 ml metanolio, tuo pat metu maišant. Mišinį maišo tris valandas ir filtruoja 20°C temperatūroje, o po to praplauna acetonu. Antraštėje nurodytą produktą gauna kristalų formos. Svoris: 10 g, lydymosi temperatūra: 172-174°C, $[\alpha]_D^{20}$: -83,2° (c=1, dimetilformamidas), bazės kiekis: 59,3 % titruojant su HClO₄. Išėiga yra 84,1 %, apskaičiuota pagal bazės kiekį.

4 Pavyzdys

(-)-[1 β -etil-1 α -(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7-heksahidroindol [2,3-a] chinolizin-5-io]₂ (-)-L-dibenzoiltartratas (IV)

37,8 g (0,15 molio) 1-etil-2,3,4,6,7,12-heksahidroindol [2,3-a] chinolizino ištirpina 100 ml acetono, įdeda į tirpalą 5,2 g paraformamido ir tą mišinį maišo pusantros valandos kambario temperatūroje. Po to į mišinį įpila 50 ml acetono, o vėliau - 6 g acto rūgšties ir 28 g (0,0745 molio) (-)-L-dibenzoilvyno rūgšties monohidrato 100 ml metanolio. Mišinį maišo tris valandas, o nusėdusį kristalinį produktą, kurio pavadinimas yra nurodytas šio pavyzdžio antraštėje, nufiltruoja esant 20°C ir praplauna acetonu.

Svoris: 28 g; lydymosi temperatūra: 171-173°C.

$[\alpha]_D^{20}$: $-82,7^\circ$ ($c=1$, dimetilformamidas), bazės kiekis: 59,2% titruojant su HClO_4 . Išėiga yra 78,37 %, apskaičiuota pagal bazės kiekį.

5 5 Pavyzdys

1-etil-1,2,3,4,6,7-heksahidro-12H-indol[2,3-a] chinolizin-5-io perchloratas (II, druska)

21,6 g (-)-1 α -etil-1 β -(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7-heksahidro-12H-indol[2,3-a] chinolizin-5-io (+)-D-tartrato, paruošto kaip 2a pavyzdyje, suspenduojami 100 ml vandens ir 100 ml dichlormetano mišinyje. Į tą mišinį įpila, energingai maišant, 12 ml koncentruoto amoniako, o tas maišymas tęsiasi 15 minučių. Po to įpila 10 ml 25 %-inio natrio hidroksido vandeninio tirpalo ir toliau energingai maišo dar 15 minučių. Organinę fazę atskiria, o vandeninę fazę ekstrahuoja su 30 ml dichlormetano. Kombinuotas organines fazes džiovina virš magnio sulfato, nufiltruoja nuo džiovinimo agento ir išgarina. Likutis (nuosėdos) yra ištirpinamas 40 ml metanolio ir parūgštinamas iki pH 1-2 su 60 % vandeniniu perchloro rūgšties tirpalu. Kristalų forma nusėdęs junginys, kurio pavadinimas nurodytas šio pavyzdžio antraštėje, nufiltruojamas esant 0°C ir praplaunamas du kartus šaltu metanolio, kurio bendras kiekis sudaro 10 ml. Svoris: 14,95 g (85 %). Lydymosi temperatūra: $176-180^\circ\text{C}$.

30 6 Pavyzdys

[1-etil-1,2,3,4,6,7-heksahidro-12H-indol[2,3-a] chinolizin-5-io]₂ (-)-L-dibenzoiltartratas (II, druska)

Junginį paruošia taip, kaip ir 5 pavyzdyje, tik su tokiu skirtumu, kad likutį, neturintį savyje tirpiklio, ištirpina 60 ml acetono, į tirpalą įdeda 9,45 g (-)-L-

dibenzoilvyno rūgšties monohidrato ir tirpalą maišo 15 minučių virinant su grįžtamu šaldytuvu. Gautą kristalų formos junginį, kurio pavadinimas nurodytas pavyzdžio antraštėje, nufiltruoja 10°C temperatūroje ir
5 praplauna du kartus acetonu, kurio bendras kiekis sudaro 10 ml.

Svoris: 17,3 g (80 %), lydymosi temperatūra: 128-132°C.

10 7 Pavyzdys

1-etil-1,2,3,4,6,7-heksahidro-12H-indol[2,3-a] chinolizin-5-io perchloratas (II, druska)

15 Gautą pavyzdyje 11 motinini tirpalą, turintį acetono ir metanolio, išgarina vakuume. Prie likučio pridedama 70 ml dichlormetano ir 100 ml vandens, o po to 10 ml koncentruoto amoniako ir 8 ml 25 % vandeninio natrio hidroksido tirpalo maišant. Po pusės valandos maišymo
20 organinė fazė atskiriama, o vandeninę fazę ekstrahuoja du kartus panaudojant dichlormetaną, kurio bendras kiekis yra 30 ml. Kombinuotus ekstraktus išgarina, į likutį įdeda 20 ml metanolio, ir gautą tirpalą parūgština
25 iki pH 1-2, įpilant 60 % vandeninio perchloro rūgšties tirpalo. Nusėdęs produktas, kurio pavadinimas nurodytas šio pavyzdžio antraštėje, nufiltruojamas 0°C temperatūroje ir praplaunamas du kartus šaltu metanoliu, kurio bendras kiekis yra 10 ml.

30 Svoris: 12,33 g (87 %), lydymosi temperatūra: 178-180°C.

Iš gautos druskos galima lengvai gauti atitinkamą laisvą bazę, t.y. 1-etil-2,3,4,6,7,12-heksahidroindol[2,3-a]
35 chinoliziną, tirpalo pavidalu organiniame tirpiklyje, atliekant fazių pasiskirstymą tarp tokio vandenyje

nesimaišančio organinio tirpiklio, kaip dichlormetanas ar chloroformas, ir vandens su pridėta stipria baze.

Šiame pavyzdyje aprašytas būdas yra taip pat tinkamas
5 motininių tirpalų, aprašytų pavyzdžiuose 2,3,4,10 ir 12, apdirbimui.

8 Pavyzdys

10 **(-)-1 β -etil-1 α -(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7,12,12 α -oktahidro-indol[2,3-a] chinolizinas (I)**

47,63 g (-)-[1 β -etil-1 α -(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7,-
heksahidro-12H-indol[2,3-a] chinolizin-5-io]₂ (-)-L-di-
15 benzoiltartrato, paruošto kaip 13 pavyzdyje, turinčio bazės kiekį 59,2%, yra suspenduojami 800 ml metanolio. Po to į suspensiją įmaišo nedidelėmis porcijomis 6,5 g natrio borohidrido, nenutrūkstamai maišant tol, kol sus-
pensija nepasidarys bespalvė. Mišinį koncentruoja va-
20 kuume iki trečdalis jo pradinio tūrio ir įpila į jį 800 ml vandens. Nusėdusią baltą medžiagą nufiltruoja, praplau-
na iki neutralumo vandeniu ir išdžiovina vakuuminiame eksikatoriuje. Svoris: 27,8 g (98 %), lydymosi tem-
peratūra: 228-230°C, $[\alpha]_D^{20}$: -108,4° (c=1, dimetil-
25 formamidas)

9 Pavyzdys

30 **(-)-1 β -etil-1 α -(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7,12,12 α -oktahidro-indol[2,3-a] chinolizinas (I)**

4,3 g (+)-1 β -etil-1 α -(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7--hek-
sahidro-12H-indol[2,3-a] chinolizin-5-io (+)-D-tartra-
to, paruošto kaip 2b pavyzdyje, yra suspenduojami 70 ml
35 metanolio. Maišant, į suspensiją įdedama mažomis por-
cijomis 0,7 g natrio borohidrido 20°C temperatūroje, ir
toliau maišoma, kol tirpalas nepasidarys bespalvis. Po

to į mišinį įpila 300 ml vandens, nusėdusią medžiagą nufiltruoja ir praplauna iki neutralumo vandeniu. Svoris: 2,74 g (97%), lydymosi temperatūra: 228-230°C. $[\alpha]_D^{20}$: -108,7° (c=1, dimetilformamidas).

5

10 Pavyzdys

(-)-1β-etil-1α-(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7,12,12ba-oktahidroindol[2,3-a] chinolizinas (I)

10

10 g (-)-[1β-etil-1α(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7-heksahidro-12H-indol[2,3-a] chinolizin-5-io]₂ (-)-L-dibenzoiltartrato (bazės kiekis: 59,3 %) yra suspenduojami 40 ml dimetilformamido ir 40 ml metanolio mišinyje, po to įdeda 1 ml ledinės acto rūgšties 0,5 g 10 % paladžio ant medžio anglies ir gautą mišinį hidrina elementariu vandeniliu tol, kol nenutruks vandenilio suvartojimas. Katalizatorių nufiltruoja, o filtratą dukart praplauna metanolio, kurio bendras kiekis sudaro 10 ml. Metanolį pašalina iš filtrato normaliaame slėgyje distiliavimo būdu, o likutį lėtai supila, energingai maišant, į mišinį, sudarytą iš 3 ml koncentruoto amoniako ir 120 ml vandens. Nusėdusią medžiagą, kuri sveria 5,75 g (97 %) nufiltruoja ir praplauna iki neutralumo vandeniu. Produktą gauna kristalų, iškritusių iš dimetilformamido, forma. Produkto lydymosi temperatūra yra 228-230°C, $[\alpha]_D^{20}$: -108,4° (c=1, dimetilformamidas).

25

11 Pavyzdys

30

(-)-[1β-etil-1α-(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7-heksahidro-12H-indol[2,3-a] chinolizin-5-io]₂ (-)-L-dibenzoiltartratas (IV)

35

14,1 g (0,5 molio) (±)-1-etil-1-(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7,-heksahidroindol[2,3-a] chinolizino, paruošto kaip 1 pavyzdyje, suspenduoja 50 ml acetono ir

supila į jį, maišant, 8,5 g (0,0226 molio) (-)-L-dibenzoilvyno rūgšties monohidrato tirpalo 20 ml metanolio. Gautą mišinį maišo kambario temperatūroje dešimt valandų, nufiltruoja esant 20°C temperatūrai kristalų forma nusėdusį junginį, kurio pavadinimas yra nurodytas šio pavyzdžio antraštėje, ir praplauna jį du kartus acetono ir metanolio mišinyje, kurių proporcija 5:2, bendras kiekis 20 ml, o po to išdžiovina. Svoris: 18,7 g; lydymosi temperatūra: 170-172°C; $[\alpha]_D^{20}$: -60,4° (c=1, dimetilformamidas). Bazės kiekis: 59,2 % titruojant su HClO₄. Išeiga, apskaičiuota pagal bazės kiekį, sudaro 78,5 %.

Motininį tirpalą galima apdoroti taip, kaip aprašyta 7 pavyzdyje.

12 Pavyzdys

(-)-[1β-etil-1α-(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7-heksahidro-12H-indol[2,3-a] chinolizin-5-io]₂ (-)-L-dibenzoiltartratas (IV)

37,8 g (0,15 molio) 1-etil-2,3,4,6,7,12-heksahidroindol[2,3-a] chinolizino ištirpina 100 ml acetono, po to prideda 5,2 g (0,173 molio) paraformaldehido ir tą mišinį maišo kambario temperatūroje pusantros valandos. Tada į tą tirpalą įpila 50 ml acetono ir 26 g (0,069 molio) (-)-L-dibenzoilvyno rūgšties monohidrato tirpalo 60 ml metanolio. Po to mišinį maišo dešimt valandų, o produktą, gautą kristalų forma, nufiltruoja 20°C temperatūroje, praplauna du kartus acetono ir metanolio mišiniu, kurio bendras kiekis sudaro 60 ml, santykis 5:2, ir išdžiovina. Svoris: 52,5 g; lydymosi temperatūra: 170-172°C. $[\alpha]_D^{20}$: -79,7° (c=1, dimetilformamidas). Bazės kiekis sudaro 58 %, titruojant su HClO₄. Išeiga, apskaičiuota pagal bazės kiekį, sudaro 73 %.

13 Pavyzdys

(-)-[1 β -etil-1 α -(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7-heksahidro-12H-indol[2,3-a] chinolizin-5-io]₂ -(-)-L-dibenzoiltartratas (IV)

37,8 g (0,15 molio) 1-etil-1,2,3,4,6,7,12-heksahidroindol[2,3-a] chinolizino reaguoja su 5,4 g (0,18 molio) paraformaldehido 100 ml acetono esant temperatūrai 20°C vienos valandos laikotarpyje, o po to į tą mišinį įdeda 26 g (0,069 molio) (-)-L-dibenzoilvyno rūgšties monohidrato tirpalo 100 ml etanolio. Mišinį maišo dešimt valandų 20°C temperatūroje. Nusėdusį produktą, kurio pavadinimas yra nurodytas šio pavyzdžio ant-
raštėje, nufiltruoja ir praplauna du kartus etanolio, kurio bendras kiekis sudaro 50 ml. Svoris: 61 g; lydymosi temperatūra: 170-172°C $[\alpha]_D^{20}$: -74,1° (c=1, dimetilformamidas). Bazės kiekis: 57,6 %; išeiga, apskaičiuota pagal bazės kiekį, sudaro 89 %.

14 Pavyzdys

(-)-[1 β -etil-1 α -(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7-heksahidro-12H-indol[2,3-a] chinolizin-5-io]₂ -(-)-L-dibenzoiltartratas (IV)

Prisilaikoma procedūros, aprašytos 12 pavyzdyje, tik toks skirtumas, kad tuos pačius kiekius pradinio 1-etil-2,3,4,6,7,12-heksahidroindol[2,3-a] chinolizino, paraformaldehido ir (-)-L-dibenzoilvyno rūgšties vienu metu įveda į 150 ml acetonitrilo, ir gautą mišinį maišo 20°C temperatūroje dvidešimt keturias valandas. Atlikus procedūrą, aprašytą 13 pavyzdyje, gaunama 54,8 g produkto, kurio pavadinimas nurodytas šio pavyzdžio ant-
raštėje. Išeiga: 80 %.

15 Pavyzdys

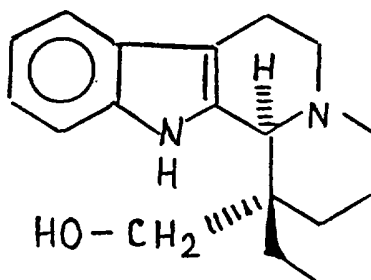
(-)-[1 β -etil-1 α -(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7,-heksa-
hidro-12H-indol[2,3-a] chinolizin-5-io]₂ -(-)-L-diben-
5 zoiltartratas (IV)

17,3 g [1-etil-1,2,3,4,6,7-heksahidro-12H-indol[2,3-a]
chinolizin-5-io]₂ (-)-L-dibenzoiltartrato ir 1,35 g pa-
10 raformaldehido suspenduoja mišinyje, susidedančiame iš
160 ml acetonitrilo ir 10 ml metanolio, dar pridedama
0,4 g trietilamino, ir tą mišinį maišo kambario tempe-
ratūroje 24 valandas. Iš reakcijos mišinio išfiltruoja
produkta, kurio pavadinimas nurodytas pavyzdžio ant-
15 raštėje, 0°C temperatūroje, kristalų formos, pra-
plaunamas du kartus metanolio, kurio kiekis iš viso
sudaro 10 ml, ir išdžiovina.

Svoris: 14,4 g; išeiga: 78 %.

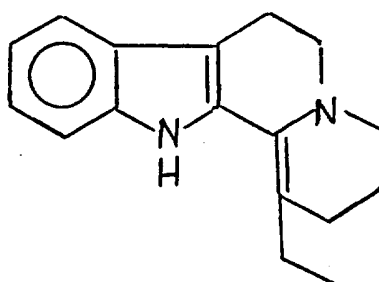
IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. (-)-1 β -etil-1 α -(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7,12,12 α -
oktahidroindol[2,3-a]chinolizino, kurio formulė yra (I),
gavimo būdas



(I)

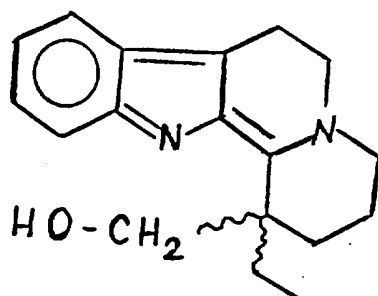
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 1-etil-
2,3,4,6,7,12-heksahidroindol[2,3-a]chinolizinas, kurio
formulė yra (II),



(II)

reaguoja su maždaug ekvimoliniu formaldehido kiekiu
arba su jo polimerizuota forma, o po, jei reikia,
atskyrimo, gautasis naujas raceminis 1-etil-1-(hidrok-
simetil)-1,2,3,4,6,7-heksahidro-12H-indol[2,3-
a]chinolizinas, kurio formulė yra (III),

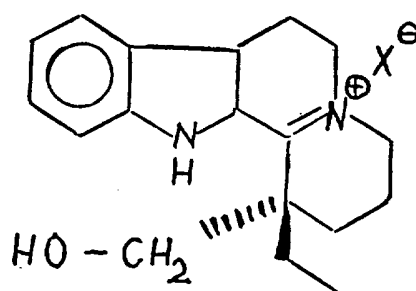
5



(III)

10 yra veikiamas skaidančia (tirpinančia) medžiaga, kurios kiekis yra mažesnis negu ekvimolinis kiekis, ir taip gauta nauja 1 β -etil-1 α -(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7-heksahidro-12H-indol[2,3-a]chinolizin-5-io druska, kurios formulė yra (IV),

15

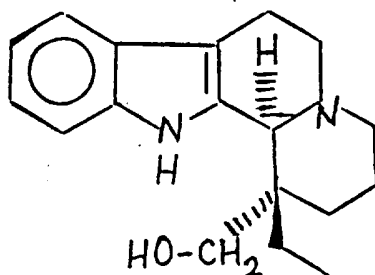


20

25 kur X - tai optiškai aktyvios rūgšties likutis, yra redukuojama, o laisva bazė, formulė (I), yra, jei reikia, surišama.

30 2. (-)-1 β -etil-1 α -(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7,12,12 β -oktahidro-indol[2,3-a]chinolizino, formulė (I), gavimo būdas

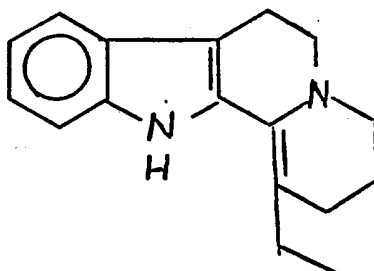
35



b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 1-etil-2,3,4,6,7,12-heksahidroindol[2,3-a] chinolizinas, formulė (II),

5

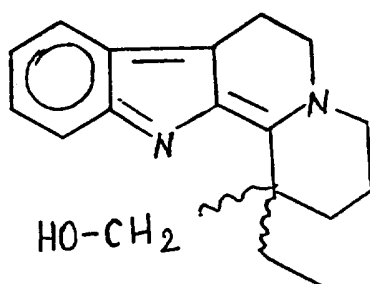
10



reaguoja su maždaug ekvimoliniu formaldehido kiekiu arba su jo polimerizuota forma, o po, jei reikia, atskyrimo, gautasis naujas raceminis 1-etil-1-(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7-heksahidro-12H-indol[2,3-a] chinolizinas, formulė (III),

20

25

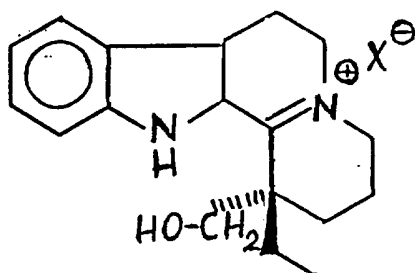


(III)

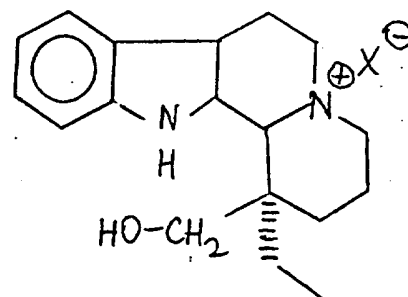
yra veikiamas skaidančiu (tirpinančiu) agentu, kurio kiekis yra didesnis negu ekvimolinis kiekis, tada diastereomerinės druskos poros, formulės (IV) ir (V),

30

35



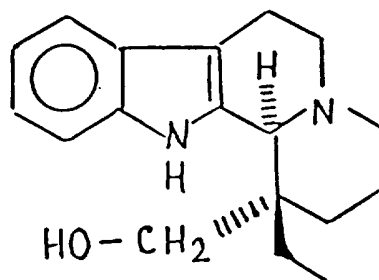
(IV)



(V)

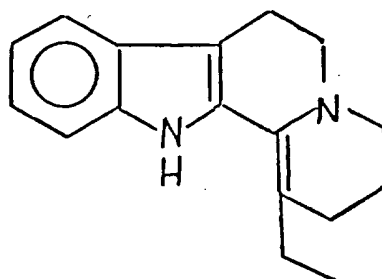
kur X^- - tai optiškai aktyvios rūgšties likutis, yra atskiriamos, o gauta naujoji 1 β -etil-1 α -(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7-heksahidro-12H-indol[2,3-a]chinolizino-5-io druska, formulė (IV), yra redukuojama į junginį, kurio formulė (I), ir, jei reikia, gautą naują 1 α -etil-1 β -(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7-heksahidro-12H-indol[2,3-a]chinolizino-5-io druską, formulė (V), paverčia į pradinį junginį, formulė (II), veikiant šarminio metalo hidroksidu.

3. (-)-1 β -etil-1 α -(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7,12,12 β -oktahidroindol[2,3-a]chinolizino, formulė (I),



(I)

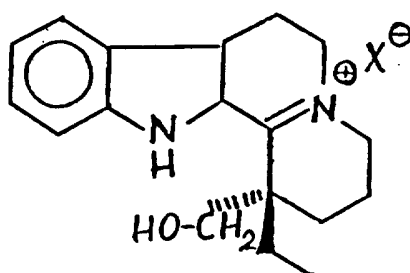
gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vykdoma reakcija 1-etil-2,3,4,6,7,12-heksahidroindol[2,3-a]chinolizino, formulė (II),



(II)

su maždaug ekvimoliniu formaldehido kiekiu arba su jo polimerizuota forma ir su skaidančia medžiaga, kurios kiekis yra mažesnis negu ekvimolinis kiekis, taip gauta naujoji 1β-etil-1α-(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7-heksa-
5 hidro-12H-indol[2,3-a] chinolizin-5-io druska, formulė (IV),

10



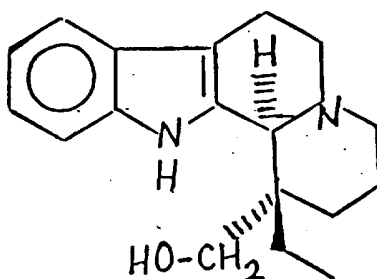
(IV)

15

kurioje X^- - tai optiškai aktyvios rūgšties likutis, redukuojama, o, jei reikia, laisva bazė, formulė (I),
20 yra surišama.

4. (-)-1β-etil-1α-(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7,12,12bα-oktahidro-indol[2,3-a] chinolizino, formulė (I),

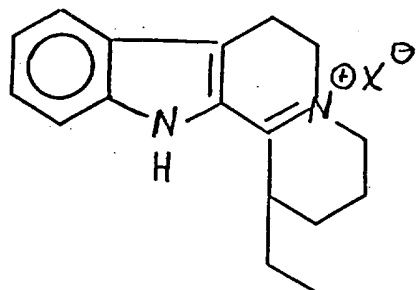
25



(I)

30

35 gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vykdoma reakcija 1-etil-1,2,3,4,6,7-heksahidroindol[2,3-a] chinolizin-5-io druskos, formulė (IIa),

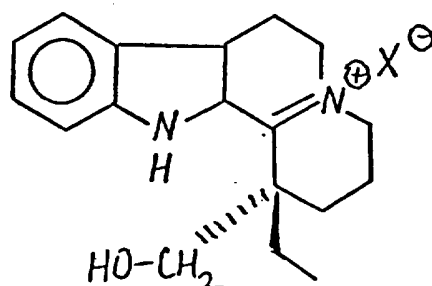


(IIa)

10

kurioje X^- yra optiškai aktyvios rūgšties likutis, su maždaug ekvimoliniu formaldehido kiekiu arba su jo polimerizuota forma, dalyvaujant bazei, taip gauta naujoji 1 β -etil-1 α -(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7-heksahidro-12H-indol[2,3-a]chinolizin-5-io druska, formulė (IV),

15



(IV)

20

25

kurioje X^- yra optiškai aktyvios rūgšties likutis, redukuojama, ir, jei reikia, surišama laisva bazė, formulė (I).

30

5. Būdas pagal bet kuri iš punktų nuo 1 iki 4, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vykdo 1-etil-2,3,4,6,7,12-heksahidro-indol[2,3-a]chinolizino, formulė (II), arba jo druskos, gautos su optiškai aktyvia medžiaga, reakciją su paraformaldehidu, dalyvaujant maksimaliai 0,1 ekvimolinio bazės kiekio, temperatūroje, artimoje kambario temperatūrai, protoniniame

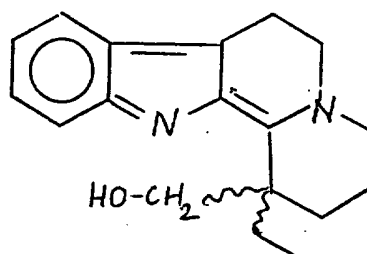
35

arba bipoliariniam aprotiniam tirpiklyje arba šių tirpiklių mišinyje.

6. Būdas pagal bet kurį iš punktų nuo 1 iki 4, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 1β -etil- 1α -(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7-heksahidro-12H-indol[2,3-a] chinolizin-5-io druską redukuoja, formulė (IV), cheminio redukavimo agentu, geriausia - su natrio borohidridu, arba katalitiškai hidrinant pasirinktinai dalyvaujant katalizatoriui - paladžiui ant medžio anglies.

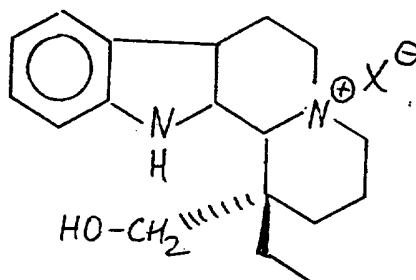
7. Būdas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kaip laisvą bazę naudoja patį pradinį junginį 1-etil-2,3,4,6,7,12-heksahidroindol[2,3-a] chinoliziną, formulė (II).

8. 1-etil-1-(hidroksimetil)-1,2,3,4,6,7-heksahidro-12H-indol[2,3-a] chinolizinas, formulė (III)



(III)

9. Junginys, kurio formulė yra (IV),



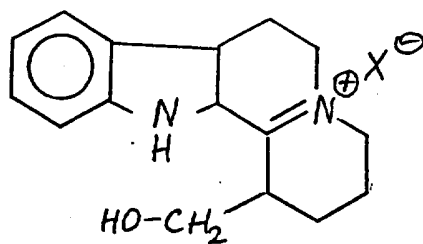
(IV)

kurioje X^- - optiškai aktyvios rūgšties likutis.

10. Junginys, kurio formulė (V),

5

10



(V)

15 kurioje X^- - optiškai aktyvios rūgšties likutis.