

332544

P.- 33.421

Case A 288



C. 1302

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 21 de Octubre de 1.966, con el núm. 332.544

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, entidad británica, establecida en 183-193, Euston Road, Londres, Inglaterra, por:

"UN METODO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO QUE CONTIENE CATION AMINOETILFOSFONIO"

=====

Esta invención se refiere a la fosfonioetilación de aminas secundarias.

Es conocido ya el empleo de las sales de trialcoholil o trifenil vinil fosfonio en las reacciones de fosfonioetilación con aminas secundarias, y ha sido descrita, por ejemplo, por T.P. Keough y otros en J. org. chem., 29, p. 631-635, 1964, o E.E. Schweizer y otros, en

5

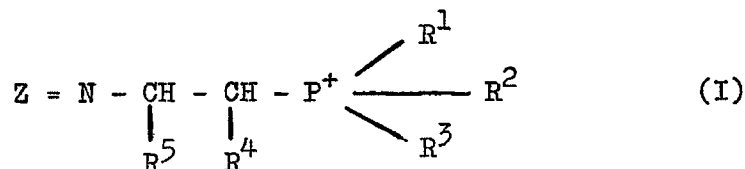


la misma publicación, 29, p. 1746-1751, 1964. No obstante, estos métodos requieren generalmente un reflujo a temperaturas elevadas durante varias horas, y la sal de vinil fosfonio sustituido puede tener que prepararse a partir del correspondiente compuesto de 2-fenoxietil fosfonio calentándolo en un disolvente no hidrofílico J. Org. Chem., 29, 1964, págs. 1747 y 1749).

El objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento simplificado y eficiente en el que podrían utilizarse directamente compuestos de 2-fenoxietil fosfonio para la fosfonioetilación.

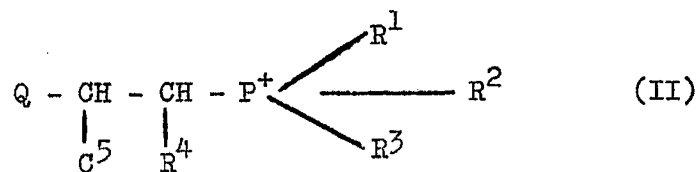
Según uno de los aspectos de la presente invención, se proporciona un método para la preparación de un compuesto que contiene el catión de fórmula (I)

15



20

método que comprende hacer reaccionar un compuesto que contiene el catión de fórmula (II)



25

con una amina secundaria $Z = \text{NH}$ en un disolvente polar no ácido tal como el sulfóxido de dialcoholo; en los que R^1 , R^2 y R^3 son iguales o diferentes, y cada uno de ellos es un grupo alcoholo inferior o un grupo fenilo sustituido opcionalmente, por ejemplo con un grupo alcoholo inferior o con un grupo alcoxi inferior o con un radical de halógeno

30



no, R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, R^5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, Q es un grupo fenoxi sustituido opcionalmente, por ejemplo con un grupo alcoholo inferior o con un grupo alcoxi inferior o con un radical de halógeno, y Z = N - es un grupo dialcoholamino sustituido o no sustituido, o un grupo amino cíclico, tales como un grupo pirrolidino, morfolino o piperidino, o un grupo 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinol-2-ilo opcionalmente sustituido. En un aspecto particular, la invención proporciona un método para la preparación de los compuestos anteriormente definidos, que tienen un átomo de hidrógeno sustituyendo a R^5 .

La naturaleza de los sustituyentes opcionales de los grupos fenilo, tales como un grupo alcoholo o alcoxi inferiores, o un radical de halógeno, es indiferente, ya que estos grupos, o bien aparecen en los subproductos de la reacción, o son eliminados cuando el producto principal se trata posteriormente.

La expresión "alcoholo inferior" quiere decir que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, y la sustitución del grupo 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinol-2-ilo puede incluir grupos 1,2'-cetoalcoholo, tales como un grupo 1,2'-cetopropilo o un grupo 1,2'-ceto-3'-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxi-isoquinol-1-il) propilo, o grupos alcoxi inferiores en el C(6) y el C(7).

La parte aniónica de los compuestos que contienen el catión de fórmula (I) o fórmula (II), puede constar, de modo conveniente, de una base conjugada derivada de un ácido inorgánico fuerte, como por ejemplo un ión bromuro o sulfato.



Los compuestos de la fórmula (I) fabricados por el método de la presente invención pueden emplearse como productos intermedios en reacciones muy conocidas en las que se aprovecha la reactividad del grupo fosfonic sustituido. Un fosforano correspondiente, por ejemplo, obtenido a partir de una sal de fosfonio por medio de un tratamiento con un álcali, sufre rápidamente una condensación del tipo de Wittig con un aldehído, o con una cetona, a temperaturas elevadas. Un derivado de (1-2'-cetopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-etiltrifenilfosfonio puede, por ejemplo, cerrarse en forma de anillo dando un derivado de 1,4,6,7-tetrahidro-11bH-benzo(a)quinolizina correspondiente.

El sistema del anillo de benzo(a)quinolizina aparece en varios alcaloides, tales como la tubulosina o emetina, y la síntesis de este sistema de anillo es, usualmente, una operación esencial en un procedimiento que proporcione análogos y homólogos de estos compuestos.

En otro de sus aspectos, la presente invención proporciona algunos compuestos que contienen el catión de fórmula (I), que son nuevos por sí mismos y son útiles en este aspecto. Tales compuestos incluyen las sales de 2-piperidinoetiltrifenilfosfonio, 2-piperidinoetiltributilfosfonio, 2-pirrolidinoetiltrifenilfosfonio, 2-pirrolidino-propiltrifenilfosfonio, 2-morfolinoetiltrifenilfosfonio, 2-(6,7-dimetoxi-1-2'-cetopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)etiltrifenilfosfonio, 2-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1- β -oxo-3-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxiisoquinol-1)propil-2-isoquinolil)etiltrifenilfosfonio, y particularmente los bromuros de estos cationes.



Para los fines de la presente invención, se ha comprobado que el sulfóxido de dimetilo anhidro es conveniente como disolvente que proporciona el medio de reacción. Aunque las reacciones transcurren lentamente a temperatura ambiente, se han preferido temperaturas ligeramente elevadas, entre 40°C y 60°C, para acortar el tiempo de reacción.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

EJEMPLO 1

Se añadió piperidina (2,6 g.) a una suspensión de bromuro de 2-fenoxietiltrifenilfosfonio (4,3 g.) en sulfóxido de dimetilo seco (8 ml.). La temperatura se elevó espontáneamente a 40°C, mientras se disolvió la mayor parte de la sal de fosfonio. La mezcla resultante se agitó a 40°C durante 10 minutos más; durante este tiempo se disolvió cualquier cantidad de sal de fosfonio no alterada o sin reaccionar, y comenzó a separarse un sólido cristalino compacto. Se añadió éter dietílico seco. Se recogió el bromuro de 2-piperidinoetiltrifenilfosfonio resultante, y se recristalizó por precipitación a partir de cloroformo con éter dietílico, para dar cristales incoloros, de p. de f. 184-186°C; este sólido contenía cloroformo de cristalización, que se separó calentando a 100°C en vacío; el material puro residual tenía un p. de f. de 189-190°C.

EJEMPLO 2

Se disolvieron en agua (20 ml.) 20 g. de clorhidrato de 6,7-dimetoxi-1-2'-cetopropil-1,2,3,4-tetrahi-



dro-isoquinoleína (Chapman y otros, J. Chem. Soc., 2471, 1962), y se añadió carbonato de potasio en exceso. El aceite que precipitó se sometió a extracción tres veces con cloruro de metileno, y los extractos combinados se seca-
5 ron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron. Se añadió benceno (80 ml.) al residuo, y la mezcla se sometió a reflujo a través de un colector Dean-Stark para separar cualquier cantidad de agua residual. El benceno se separó en vacío para dar 6,7-dimetoxi-1-2'-cetopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína en forma de una goma.
10

A este residuo se añadió sulfóxido de dimetilo seco (20 ml.), y la suspensión resultante se agitó durante la adición de bromuro de 2-fenoxietiltrifenilfosfonio (10 g.). Se formó lentamente una disolución transparente, mientras que la temperatura se elevó espontáneamente hasta 30°C. La mezcla se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente, se calentó a 50°-60°C durante 2 horas, y después se vertió en éter seco (1 l.) con agitación.
15 Precipitó una goma que se transformó lentamente en un sólido resinoso, bromuro de 2-(6,7-dimetoxi-1-2'-cetopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)etiltrifenilfosfonio. Este producto se recogió, se lavó con nuevo éter seco y se secó inmediatamente en vacío para dar un polvo de licuescente, de p. de f. 100°C aproxim.
20
25

El espectro de absorción infrarrojo de una mezcla del producto en un aceite fluorado muestra una banda intensa en 1690 cm.^{-1} , que se atribuye a la presencia de un grupo carbonilo.

30 Este producto (13 g.) se disolvió en sulfóxi-



do de dimetilo seco (20 ml.) y de la disolución resultante se eliminaron las trazas de mezcla por agitación durante 24 horas con un tamíz molecular pre-secado. Los líquidos que sobrenadaban se separaron por decantación del agente
5 desecante y se trataron lentamente con una disolución de hidruro de sodio (0,53 g.) en sulfóxido de dimetilo seco (10 ml.). La mezcla se calentó por sí misma y finalmente se calentó a 80°C durante 2 horas. Después de enfriarla, se vertió en éter dietílico, y se separó un aceite. Se de
10 cantó la disolución en éter, y el residuo se sometió a extracción con éter nuevo. Las disoluciones en éter combinadas se sometieron a extracción con ácido clorhídrico 2N; el extracto ácido se hizo básico con un exceso de amoníaco concentrado, para precipitar un aceite que se aisló
15 con éter de la forma usual. El espectro de absorción infrarrojo de este producto no mostró ninguna banda intensa atribuible a un grupo carbonilo. Con ácido pícrico en etanol dió picrato de 1,4,6,7-tetrahidro-9,10-dimetoxi-2-metil-11bH-benzo(a)quinolizina en forma de un sólido crista
20 lino amarillo, de p. de f. 175-176°C.

EJEMPLOS 3 - 6

Empleando los métodos explicados en los ejemplos 1 y 2, se prepararon los siguientes compuestos; los
25 puntos de fusión se refieren a manteriales que han sido secados a 100°C en vacío.

Ejemplo 3. Bromuro de 2-dietilaminoetiltrifenilfosfonio;
p. de f. 180°C.

Ejemplo 4. Bromuro de 2-pirrolidinoetiltrifenilfosfonio;
30 p. de f. 190°C.



Ejemplo 5. Bromuro de 2-morfolinoetiltrifenilfosfonio;
p. de f. 181-185°C.

Ejemplo 6. Bromuro de 2-dimetilaminoetiltrifenilfosfonio;
p. de f. 204-205°C.

5

EJEMPLO 7

Una mezcla de 1-bromo-2-fenoxipropano (29 g.),
trifenilfosfina (35 g.) y fenol (200 g.) se calentó a
90-95°C durante 48 horas. Por vertido en una mezcla de
10 éter dietílico seco (1,5 l.) y petróleo ligero (p. de
ebull. 40-60°C 100 ml.) se separó una goma, que cristali-
zó subsiguientemente. Se recogió este sólido, se lavó con
nuevo éter seco, y se secó en vacío; p. de f. 81-82°C.

El producto era un complejo de bromuro de 2-fenoxipropil-
15 trifenilfosfonio y fenol en proporciones equimoleculares.

A una disolución de este complejo (5 g.) en
sulfóxido de dimetilo seco (5 ml.) se añadió pirrolidina
(2,5 ml.). La temperatura de la mezcla se elevó espontá-
neamente a 30°C, y finalmente se calentó a 55-60°C duran-
20 te 30 minutos. La adición de éter seco produjo una goma
que cristalizó subsiguientemente. Se recogió el producto,
bromuro de 2-pirrolidinopropiltrifenilfosfonio, se lavó
con nuevo éter seco, y se secó en vacío; p. de f. 154 -
155°C.

25

EJEMPLO 8

Una mezcla de bromuro de 2-fenoxietilo (50 g.),
tributilfosfina (50 g.) y fenol (500 g.) se calentó a
90°C durante 40 horas. Por vertido en una mezcla de éter
30 dietílico seco (1 l.) y petróleo ligero (p. de ebull.



40-60°C; 500 ml.), se separó un aceite. Las aguas madres se decantaron, y el residuo se lavó repetidamente con éter seco fresco hasta que cristalizó. Este sólido se secó en vacío; p. de f. 45-50°C.

5 Se añadió piperidina (5,1 g.) a una disolución de este sólido (4,0 g.) en sulfóxido de dimetilo seco (10 ml.). La mezcla se calentó a 50°C durante 2 horas, y después se vertió en éter seco (100 ml.). Se separó un
10 aceite; las aguas madres se decantaron, y el residuo se lavó tres veces con nuevo éter seco. Por reposo a 0°C bajo una cantidad adicional de éter seco, el producto cristalizó lentamente. Se recogió después de 6 semanas y se secó en vacío; p. de f. 63-65°C. El análisis mostró que el
15 producto contenía, predominantemente, bromuro de 2-piperidinoetiltributilfosfonio.

EJEMPLO 9

 Se puso en suspensión meso-1,3-bis-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-isoquinolil-acetona (2,4 g.) en
20 sulfóxido de dimetilo seco (2,6 g.), y se añadió bromuro de 2-fenoxietiltrifenilfosfonio (2,6 g.). Se hizo burbujear lentamente nitrógeno seco a través de la mezcla, que gradualmente pasó, de ser una suspensión tixotrópica, a ser una disolución transparente, a lo largo de un período
25 de una hora. La precipitación con éter seco dió bromuro de 2-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1- $\sqrt{2}$ -oxo-3-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxiisoquinolil-1)propil-2-isoquinolil)etiltrifenilfosfonio, en forma de una goma.

30 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 22 de Octubre de 1.965,

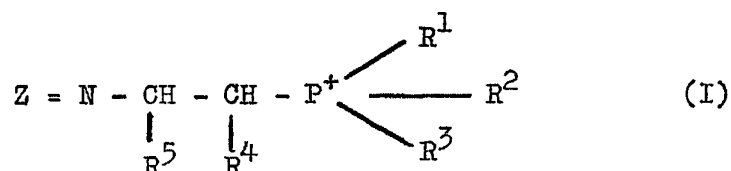


bajo el número 31287/65, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

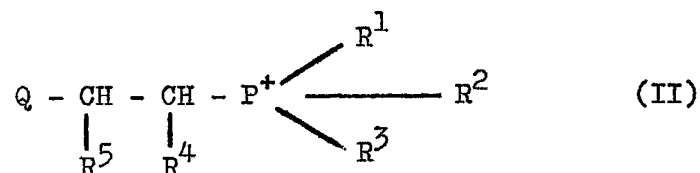
N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un método para la preparación de un compuesto que contiene el catión de la fórmula (I)



método que comprende hacer reaccionar un compuesto que contiene el catión de la fórmula (II)



con una amina secundaria $\text{Z} = \text{NH}$ en un disolvente polar no ácido; siendo R^1 , R^2 y R^3 iguales o diferentes, y cada uno de ellos es un grupo alcoholo inferior o un grupo fenilo sustituido opcionalmente, por ejemplo con un grupo alcoholo inferior o un grupo alcoxi inferior, o un radical



de halógeno, R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo inferior, R^5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo inferior, Q es un grupo fenoxi sustituido opcionalmente, por ejemplo con un grupo alcohilo inferior o un grupo alcoxi inferior, y Z = N - es un grupo dialcoholamino sustituido o no sustituido, c un grupo amino cíclico.

2.- Un método según la reivindicación 1, en el que R^5 , en las fórmulas (I) y (II) es un átomo de hidrógeno.

3.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el grupo amino cíclico es un grupo pirrolidino.

4.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el grupo amino cíclico es un morfolino.

5.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el grupo amino cíclico es un grupo piperidino.

6.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el grupo amino cíclico es un grupo 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinol-2-ilo sustituido opcionalmente.

7.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el disolvente polar es un sulfóxido de dialcohilo.

8.- Un método según la reivindicación 7, en el que el disolvente polar es sulfóxido de dimetilo.

9.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^1 , R^2 y R^3 son grupos



fenilo.

10.- Un método para la preparación de un compuesto que contiene catión aminoetilfosfonio.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

5 DIC 1968

P. A.

Aberto de Elzabera
Per. Fed.