




DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

 Numéro de dépôt: **78400019.2**


 Int. Cl.²: **C 07 D 453/04**


 Date de dépôt: **14.06.78**


 Priorité: **15.06.77 FR 7718398**

 Date de publication de la demande:
20.12.78 Bulletin 78/1


 Etats contractants désignés:
BE CH DE FR GB LU NL SE

 Demandeur: **DEVINTER S.A.,**
2 Boulevard Royal,
Luxembourg (LU)

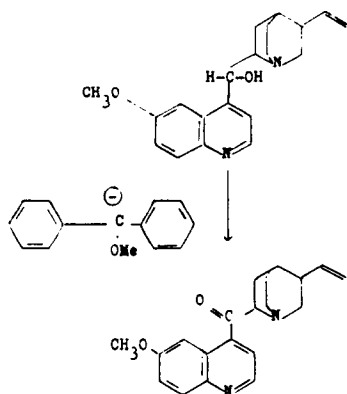
 Inventeur: **Bourrelly, Jacques,**
4 avenue du Chateau,
F-92190 Meudon (FR)

 Mandataire: **de Haas, Michel, et al,**
Cabinet Beau de Lomenie 55 rue d'Amsterdam,
F-75000 Paris 8^{ème} (FR)

 **Procédé d'oxydation de quinine en quinone et quinidine.**

 Oxydation de type Oppenauer par un réactif dénommé "Kétyl".

Le "Kétyl" est obtenu par l'action directe d'un métal sur la cétone accepteur de la réaction classique d'Oppenauer. La cétone en question est plus particulièrement une benzophénone ou une fluorénone. L'invention peut être appliquée à l'oxydation des alcaloïdes du quinquina et permet de transformer, par exemple, la quinine en quinone et quinidine.



La présente invention concerne un procédé d'oxydation de type Oppenauer par un réactif nouveau et son application à la fabrication de quininone et de quinidinone, intermédiaires de synthèse de la quinidine.

5 Rabe et col. en 1909 [Ann. 364, 346] avaient déjà proposé une préparation de quininone et de quinidinone à partir de quinine ou de quinidine. L'oxydation s'effectuait avec de très faibles rendements.

Woodward [JACS 67, 1425 (1945)] et Rabe [Ber 51, 466 (1918)] ont réalisé par la suite des synthèses permettant d'isoler un produit avec un bon rendement.

10 Seules les études plus récentes par dichroïsme circulaire de la structure des produits isolés a permis de définir que le produit isolé - le plus souvent à caractère huileux - et présentant en solution une mutarotation était en fait un mélange de deux isomères : la quininone et la quinidinone (par analogie avec la structure des deux alcaloïdes
15 naturels du quinquina : la quinine et la quinidine).

On a pu mettre en évidence, en particulier grâce aux travaux de synthèse de USKOKOVIC (USP 3 753 992 - 1973), que la seule forme cristalline, p.f. -98 à 101°C avait la structure de la quinidinone. La quininone ne pouvant être isolée que sous forme d'une huile.

20 Les structures sont indiquées sur la figure 1.

La quininone et la quinidinone qui se différencient par l'isomérisie au carbone asymétrique en C₈ du noyau quinuclidine sont en général deux formes en équilibre, ce qui explique les phénomènes de mutarotation en solution jusqu'ici constatés.

25 En présence d'une base de p_K suffisant à énoliser la cétone, l'équilibre entre la quininone et la quinidinone s'opère entre les formes indiquées à la figure 2.

Ce mécanisme explique les différences de rendements obtenus et le manque de définition des caractères physicochimiques du produit
30 communément appelé "quininone" qui n'est en fait que le mélange des deux stéréo-isomères présentant le phénomène de mutarotation en solution.

La plupart du temps, le rendement d'oxydation s'évalue par dosage spectrophotométrique UV à 360 nm.

L'oxydation de Oppenauer s'effectue dans le cas des alcaloïdes du quinquina seulement en présence de cétone de la famille des benzophénones.
35

Cette cétone, jouant le rôle d'accepteur de protons, doit remplir un certain nombre de conditions strictes en ce qui concerne :

- le potentiel d'oxydation,
- la réactivité à basse température,
- les contraintes d'encombrement stériques,
- l'absence de réactions secondaires.

5 De nombreux dérivés de benzophénone ont été testés et ont donné des résultats sensiblement équivalents. Les autres cétones aromatiques ou aliphatiques (acétone, cyclohexanone, acétophénone, etc.,) sont sans activité dans le cas des produits qui nous intéressent.

10 Pour des raisons économiques, seules la benzophénone et la fluorénone sont pratiquement utilisées.

Dans ces conditions, l'oxydation de la quinine et de la quinidine en quinone déjà décrite [WOODWARD, VENDLER, JACS 67, 1245 (1945)] [WARNHOFF, REYNOLDS, J. Org. Chem. 28, 1431 (1963)] ne s'effectue qu'en présence de 5 moles équivalents de cétone accepteur. Lorsque des 15 quantités inférieures sont mises en présence, les conditions de l'équilibre OPPENHAUER-MEERWEIN-POONDORFF sont réalisées et la quinone formée se trouve en présence de quantités variables d'impuretés, principalement : quinine, quinidine, épiquinine, épiquinidine, quinicine (quinotoxine), ce qui a pour effet de réduire le rendement de la réaction, les sous- 20 produits formés devant être séparés et purifiés avant d'être recyclés (on note en particulier que la présence - même en faibles proportions - d'épibases diminue considérablement les rendements de cristallisation de la quinine et de la quinidine à partir de leurs solutions saturées.

La réaction s'effectuant sous forme énolique, il est nécessaire d'introduire une base de p_K suffisant à énoliser l'ensemble des 25 formes cétoniques concourant à la réaction. Une quantité de 2 à 7 moles équivalents s'est avérée nécessaire dans les diverses expériences décrites dans la littérature. Les bases employées, du fait de leur p_K , sont les alcoolates, et principalement les alcoolates de sodium, de potassium et 30 d'aluminium, des alcools méthylique, éthylique, isopropylique et tert-butylque.

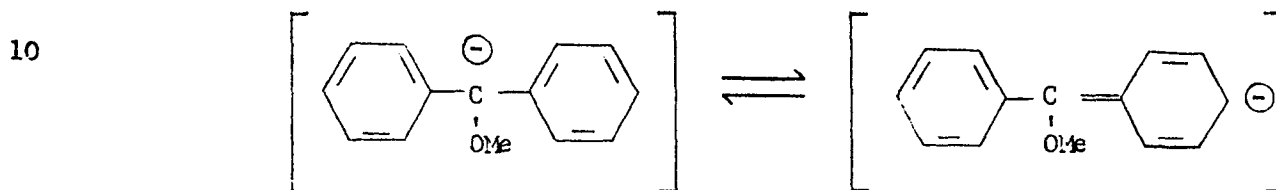
Ces produits coûteux, dangereux d'emploi, présentent de plus l'inconvénient de libérer un alcool primaire en quantité importante.

La présence de cet alcool a deux inconvénients principaux : 35 - entrant en réaction, il provoque des réductions parasites de la quinone formée en sous-produits secondaires gênants (déplacement de l'équilibre vers les bases et épibases) ;
- il nécessite des traitements de purification coûteux pour le recyclage des solvants (distillation fractionnée).

L'objet de l'invention est principalement d'utiliser une base présentant les caractéristiques idéales de p_K et de compatibilité qui soit un dérivé "in situ" de la cétone utilisée comme accepteur de protons.

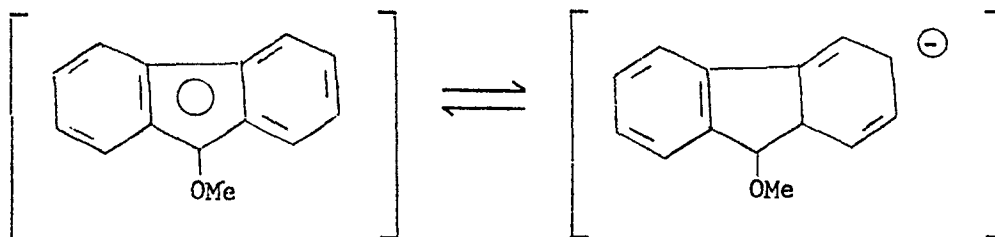
5 En effet, on connaît des anions radicalaires formés par addition d'un atome de métal alcalin (Me) sur une cétone de la série des benzophénones [BENT, HARRISSON, JACS 66, 969 (1944)].

Il s'agit d'un anion radicalaire présentant une tautomérie entre deux formes principales :



dans le cas de la benzophénone.

15 Pour la fluorénone, l'équilibre peut se représenter de façon analogue :



Les "Ketyl" sont préparés par simple addition du métal alcalin à une solution de cétone dans un solvant aromatique approprié.

20 On peut également faire réagir un amalgame (par exemple un amalgame de sodium).

On utilisera donc comme oxydant de la quinine un "Kétyl" obtenu par interaction d'un métal alcalin sur une diphenylcétone, plus particulièrement sur la benzophénone ou la fluorénone.

25 On constate que l'alcaloïde base, mis en présence de la solution de "Kétyl", réagit très rapidement pour donner la forme cétonique désirée avec un rendement quantitatif. On note l'absence de sous-produits et d'impuretés dans le milieu réactionnel.

30 La réaction de la quinine et du "Kétyl" est réalisée dans un milieu solvant ; ce solvant est choisi parmi les hydrocarbures aromatiques en C_6 - C_9 , les hydrocarbures cycliques saturés en C_6 - C_9 ou les hydrocarbures aliphatiques correspondant à des coupes naphta ou gas-oil.

Les avantages de cette invention sont multiples :

- obtention avec un excellent rendement de la cétone désirée,
- simplification de la réaction qui s'opère dans des conditions optimales de durée et de température,

5 - remplacement d'un alcoolate coûteux et dangereux par l'emploi d'un métal alcalin (principalement de sodium) d'usage répandu dans l'industrie chimique et bon marché,

 - élimination des problèmes de recyclage de solvants, car il ne se forme plus une mole d'alcool aliphatique par mole d'alcoolate engagé.

10 L'ensemble de ces propriétés a permis, comme on le verra dans les exemples décrivant ci-après, à titre non limitatif, les applications de l'invention d'obtenir dans de bonnes conditions économiques la quinone et la quinidine à partir de mélanges d'épibases considérées jusqu'ici comme des sous-produits fatals de l'hémisynthèse des alcaloïdes du quinquina (en particulier de la quinidine).

EXEMPLE 1

 On met en suspension 2,4 g de sodium dans 40 ml de xylène anhydre au reflux, afin d'obtenir une bonne dispersion.

20 Après refroidissement à 90°C, on introduit lentement 36 g de benzophénone anhydre.

 La solution prend alors la couleur bleu-vert, caractéristique du "Kétyl" (présence d'électrons).

25 Dans un second réacteur, on dissout à l'ébullition 13 g de quinine base anhydre dans 50 ml de xylène.

 On coule cette solution dans la solution précédente. Après 60 minutes au reflux, la réaction est complète.

 La solution xylénique est traitée à l'eau (20 ml), puis extraite par 100 ml d'acide sulfurique dilué à 20 %.

30 On neutralise par addition d'ammoniaque la solution sulfurique froide.

 Il se sépare une huile qui cristallise lentement après ensemencement.

35 Les cristaux qui se forment sont composés de quinidine ; comme la quinone et la quinidine sont en équilibre dans l'huile obtenue, la précipitation de la quinidine a pour conséquence de déplacer ledit équilibre vers la production de quinidine.

 Poids obtenu : 12,2 g (94 % de la théorie) de quinidine

Chromatographie en couches minces

Eluant acétone 80/DMF 20, 1 tache, Rf : 0,8

EXEMPLE 2

On met en suspension 24 g de sodium dans 40 ml de toluène anhydre, en chauffant, pour obtenir par fusion une fine division du métal.

En parallèle, on dissout 360 g de benzophénone anhydre dans 450 ml de toluène sec. Ces deux solutions sont mélangées et maintenues au reflux pendant 15 minutes.

130 g de quinine base anhydre sont dissous à l'ébullition dans 500 ml de toluène anhydre. Cette solution est versée à chaud dans la solution de benzophénone "Kétyl". Après 30 minutes au reflux, la réaction est complète.

La solution toluénique refroidie à 50°C est lavée à l'eau, puis extraite par 700 ml d'acide sulfurique dilué.

La solution sulfurique froide est neutralisée par addition d'ammoniaque. Une huile décante. Elle est séparée et cristallisée par ense-
mencement et traitement approprié.

Poids d'huile obtenu : 124 g de quininone, p.f. 102°C

CCM 1 tache, Rf 0,8

20 EXEMPLE 3

A une solution de fluorénone "Kétyl", préparée à partir de 180 g de fluorénone et de 130 g de sodium dans le xylène anhydre, on ajoute une solution de 65 g de mélange, de composition suivante :

	Epiquinine	35 %
25	Epiquinidine	24 %
	Quinine	7 %
	Quinidine	3 %
	Quininone	2 %
	Quinotoxine	2 %
30	Epicinchonine + épichinchonidine	12 %
	Alcaloïdes divers + autres cinchonines	15 %

dans le toluène anhydre.

35 Les solutions mélangées sont maintenues au reflux pendant 5 heures.

La réaction est alors complète.

On obtient après traitement approprié 55 g d'un produit contenant :

quininone + quinidinone : 39 g

cinchoninone + cinchonidinone : 16 g

EXEMPLE 4

5 On réalise une solution de fluorénone "Kétyl" à partir de 9 g
de fluorénone dans le toluène anhydre.

A cette solution, on ajoute à chaud une solution de 37 g de
quinidine base anhydre dans 150 ml de toluène anhydre.

Après 15 minutes de reflux, la réaction est complète.

Après traitement approprié, on obtient 36 g de quinidinone
10 pure (CCM) (97 % de la théorie).

R E V E N D I C A T I O N S

1. Procédé d'oxydation de quinine et quinone et quinidine, au moyen d'une réaction d'oxydation du type Oppenauer, caractérisé en ce que ladite réaction est effectuée à l'aide d'un réactif basique dit "Kétyl"
- 5 résultant de l'action directe, sur une diphénylcétone, d'un métal alcalin en milieu solvant.
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la diphénylcétone est choisie parmi les benzophénones et les fluorénones.
3. Procédé selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé
- 10 en ce que le solvant utilisé pour la préparation du "Kétyl" est choisi parmi les hydrocarbures aromatiques en C_6-C_9 , les hydrocarbures cycliques saturés en C_6-C_9 et les hydrocarbures aliphatiques correspondant à des coupes naphtha et gas-oil.

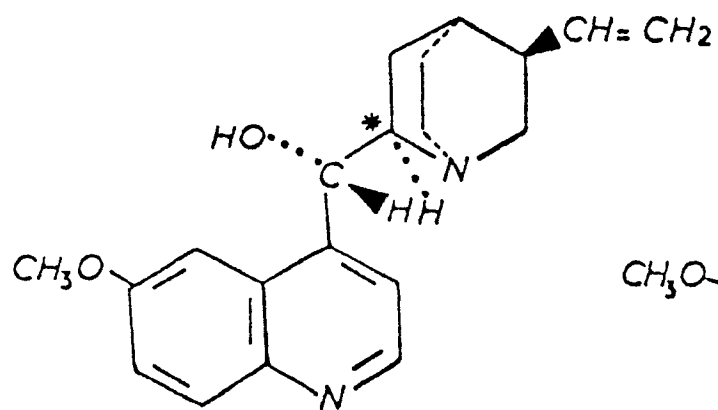
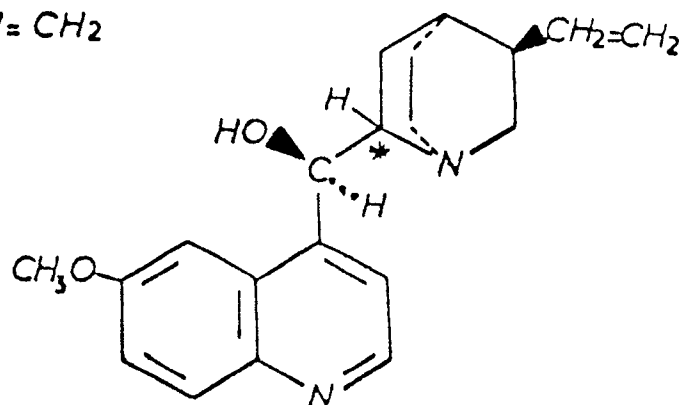
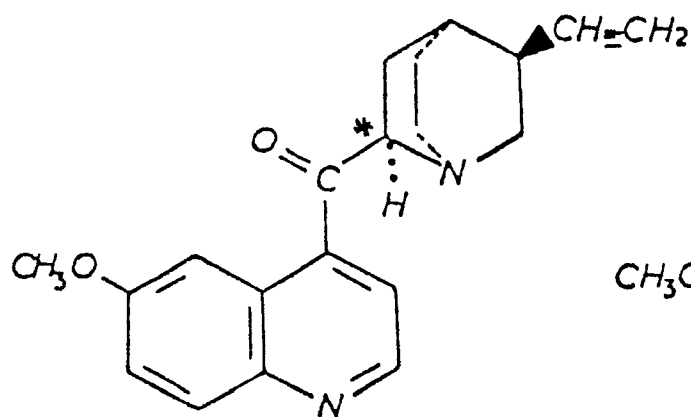
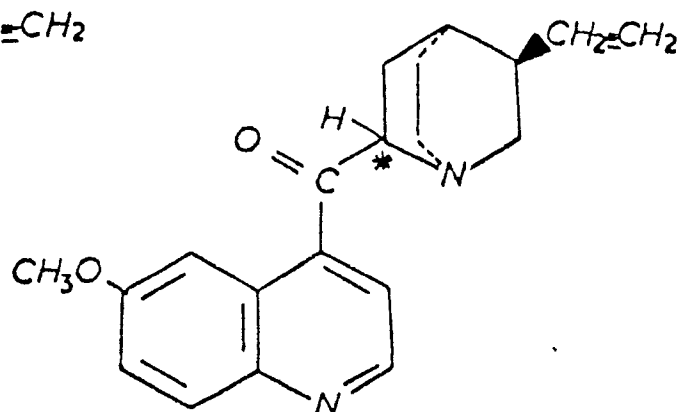
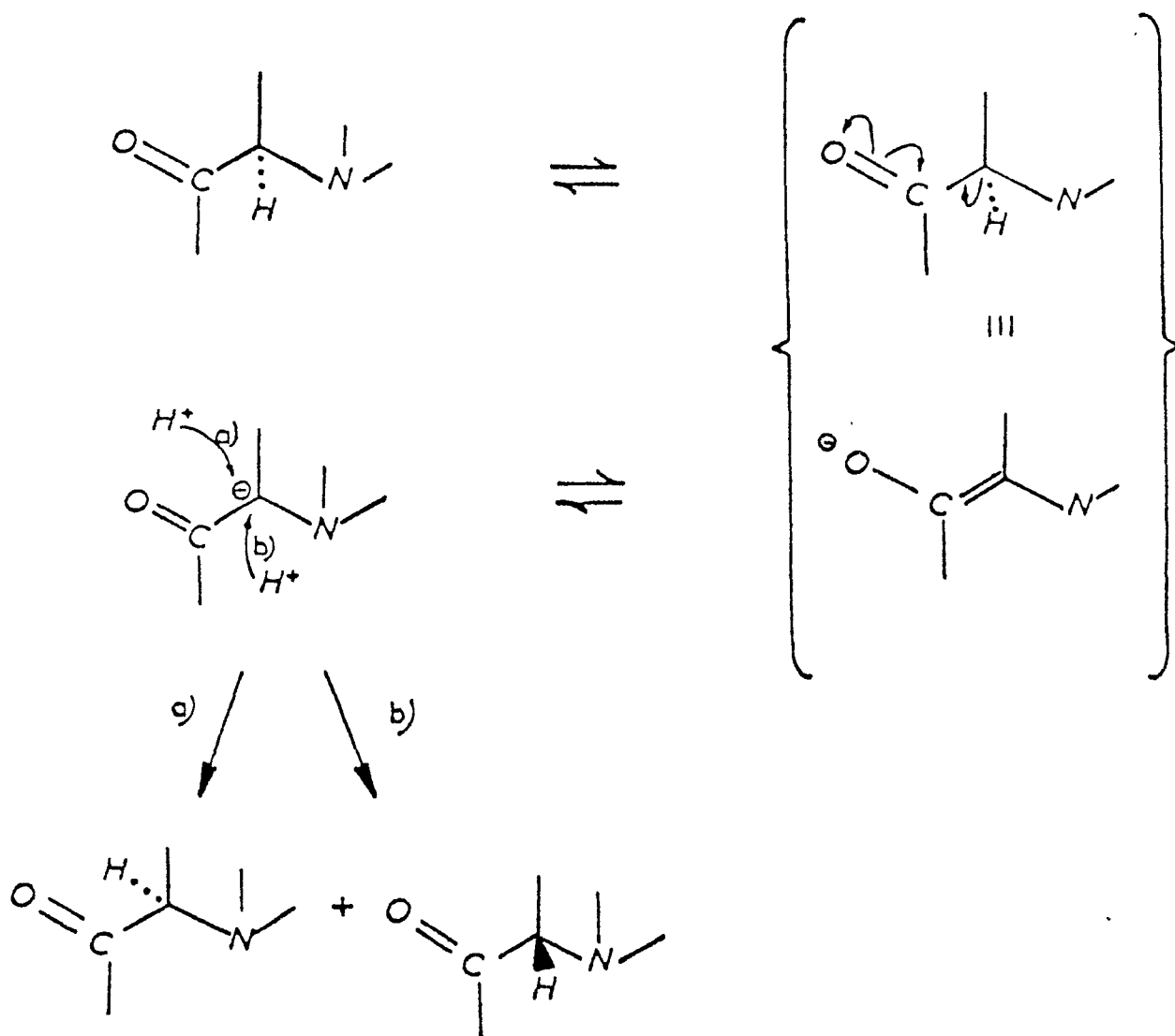

FIGURE 1QUINIDINEQUININEQUINIDINONEQUININONE

FIGURE 2

QUINIDINONE + QUININONE



DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. ²)
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	
	<u>NL - A - 76 12951</u> (ETABLISSEMENTS NATIVELE S.A.) * Revendications * & FR - A - 2 332 279 --	1	C 07 D 453/04
A	<u>DE - B - 1 165 604</u> (CHININFABRIK BRAUNSCHWEIG BUCHLER & CO) --	1	
P	<u>FR - A - 2 332 278</u> (ETABLISSEMENTS NATIVELE) * Revendications * ----	1	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. ²)
			C 07 D 453/04
			CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES
			X: particulièrement pertinent A: arrière-plan technologique O: divulgation non-écrite P: document intercalaire T: théorie ou principe à la base de l'invention E: demande faisant interférence D: document cité dans la demande L: document cité pour d'autres raisons
 Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			&: membre de la même famille, document correspondant
Lieu de la recherche La Haye		Date d'achèvement de la recherche 24-08-1978	Examineur VAN BIJLEN