



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **217 526 A1**

4(51) C 07 J 19/00

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 J / 254 878 3

(22) 16.09.83

(44) 16.01.85

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, 1199 Berlin, Rudower Chaussee 5, DD

(72) Lindig, Claus, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung Butenolidring-substituierter Card-20(22)-enolide

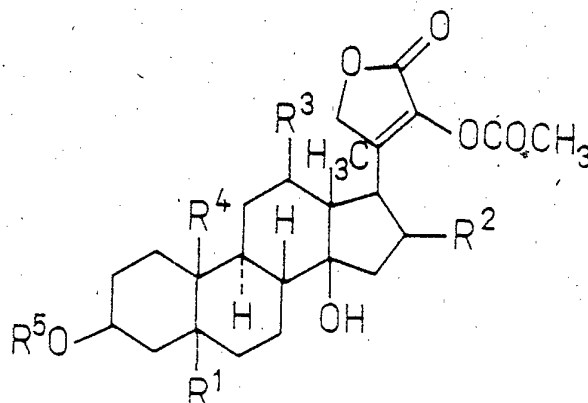
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Card-20(22)-enoliden der Formel I, die in 22-Stellung des Butenolidringes durch eine Acetoxygruppe substituiert sind. Die Verbindungen hemmen die (Na,K)-ATPase der Zellmembran des Herzmuskels in dem für herzwirksame Cardenolide typischen Konzentrationsbereich. Erfindungsgemäß werden 20,22-Dihydroxy-5 β ,14 β -cardanolide in 22-O-Stellung partiell acetyliert, anschließend erfolgt selektive Dehydratisierung der 20-OH-Gruppe durch Erhitzen in Acetanhydrid mit wasserfreiem Natriumacetat auf 100 °C. Die Erfindung ist in der Medizin, speziell für die Therapie der Herzinsuffizienz, anwendbar. Formel I

Dr. Claus Lindig

"Verfahren zur Herstellung Butenolidring-substituierter
Card-20(22)-enolide"

Anwendungsgebiet der Erfindung

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 22-Acetoxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enoliden der allgemeinen Formel I



I .

worin R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe, R² ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxy- oder Acyloxygruppe, R³ ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxy- oder Acyloxygruppe, R⁴ eine Methyl-, Hydroxymethyl-, Acyloxymethyl- oder Aldehydgruppe und R⁵ ein Wasserstoffatom, einen Acylrest, beispielsweise einen Acetylrest, oder einen gegebenenfalls acylierten Mono- oder Oligosaccharidrest in glykosidischer Bindung bedeuten. Verbindungen der Formel I sind bisher nicht bekannt. Anwendungsgebiet der Erfindung ist die Medizin, speziell die Therapie der Herzinsuffizienz.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

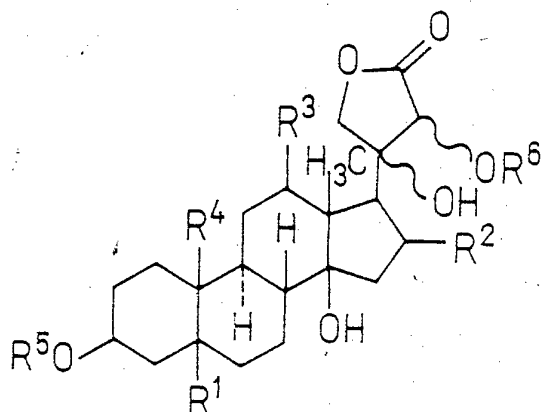
TAMM und Mitarb. (M. SCHÜPBACH, A.F. CRASSO, M. BINDER u. CH. TAMM, Helv. chim. Acta 54, 2007 (1971)) erhielten durch Ozonolyse von 3-O-Acetyl-14-anhydro-digitoxigenin und anschließende Acetylierung der Ozonolyseprodukte nach der Aufarbeitung lediglich als Nebenprodukt (ohne Angabe der Ausbeute) das 3 β ,15 β ,22-Triacetoxy-14-hydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid (eine Verbindung der Formel I, jedoch mit einer Acetoxygruppe in 15 β -Stellung) im Gemisch mit den stereoisomeren 3 β ,15 β ,22-Triacetoxy-14,20-dihydroxy- und den entsprechenden 3 β ,15 β ,20,22-Tetracetoxy-14-hydroxy-5 β ,14 β -cardanoliden. Aus diesem Gemisch konnte das 3 β ,15 β ,22-Triacetoxy-14-hydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid nur mit großem Aufwand zunächst durch wiederholte Chromatographie im Gemisch mit den Tetra-O-acetyl-derivaten (Ausbeute ca. 46 % Gemisch) von den Tri-O-acetyl-derivaten und anschließend, ebenfalls durch mehrmalige Chromatographie, von dem Gemisch der Tetra-O-acetyl-derivate abgetrennt werden.

Ziel der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein allgemein anwendbares und im wesentlichen ein einheitliches Produkt lieferndes Verfahren zur Herstellung von 22-Acetoxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enoliden aus den nach bekannten Verfahren zugänglichen 20,22-cis-Diolen der natürlich vorkommenden Carden-20(22)-enolide zu entwickeln.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Erfindungsgemäß werden 22-Acetoxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolide der allgemeinen Formel I dadurch hergestellt, daß man ein entsprechendes 20 α ,22 α -Dihydroxy-5 β ,14 β -cardanolid oder 20 β ,22 β -Dihydroxy-5 β ,14 β -cardanolid oder ein Gemisch der beiden stereoisomeren cis-Diolderivate der allgemeinen Formel II



II .

worin R¹ bis R⁵ die oben in Formel I genannte Bedeutung haben und R⁶ ein Wasserstoffatom bedeutet, nach an sich bekannten Verfahren mit einem Acetylierungsmittel, vorzugsweise Acetanhydrid, gegebenenfalls unter Anwendung eines basischen Katalysators, vorzugsweise Pyridin, in einem Temperaturbereich von 0 - 50°C, vorzugsweise bei 20 - 25°C, in einer Inertgasatmosphäre, beispielsweise in einer Stickstoff- oder Argonatmosphäre, partiell acetyliert und die Zwischenverbindung der allgemeinen Formel II, worin R¹ bis R⁵ die oben in Formel I angegebene Bedeutung haben und R⁶ eine Acetylgruppe bedeutet, direkt oder gegebenenfalls nach säulenchromatographischer Reinigung zur partiellen Dehydratisierung der 20-ständigen Hydroxygruppe nach an sich bekannten Verfahren in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise Dimethylsulfoxid oder Acetanhydrid, vorzugsweise Acetanhydrid, gegebenenfalls in Abhängigkeit von dem angewendeten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Dehydratisierungsmittels, vorzugsweise wasserfreiem Natriumacetat, auf 60 - 120°C, vorzugsweise auf 100°C, in einer Inertgasatmosphäre, beispielsweise in einer Stickstoff- oder Argonatmosphäre, erhitzt. Die erhaltenen Verbindungen der Formel I können nach an sich bekannten Methoden durch Verteilung, Chromatographie und/oder Umkristallisieren gereinigt werden.

Die Herstellbarkeit der 22-Acetoxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolide der Formel I nach dem erfindungsgemäßen Verfahren durch partielle Eliminierung der tertiären 20 α - bzw. 20 β -ständigen

Hydroxygruppe bei gleichzeitiger Anwesenheit der ebenfalls tertiären 14ß-ständigen Hydroxygruppe war insofern nicht voraussagbar, als die leichte Eliminierbarkeit der 14ß-Hydroxygruppe und die dadurch häufig bedingten Komplikationen bei Synthesen in der Cardenolidreihe bekannt und wiederholt beschrieben wurden (z.B. F. SONDHEIMER, Chemistry in Britain 1, 454 (1965)).

Die erfindungsgemäß herstellbaren 22-Acetoxy-5ß,14ß-card-20(22)-enolide hemmen die (Na,K)-aktivierte Adenosintriphosphat-Phosphohydrolase der Zellmembran des menschlichen Herzmuskels und sind zur therapeutischen Anwendung bei Herzinsuffizienz geeignet. Bei der molekularbiologischen Wertbestimmung mit dem gekoppelten optischen Test im Gleichgewicht (W. SCHONER, C. VON ILBERG, R. KRAMER u. W. SEUBERT, European J. Biochem. 1, 334 (1967)) bewirken sie eine Hemmung des Enzyms in dem für die herzwirksamen Cardenolide typischen Konzentrationsbereich, die mit einer positiv inotropen Wirkung auf das insuffiziente Herz korreliert.

Das erfindungsgemäße Verfahren soll nachstehend näher erläutert werden.

Ausführungsbeispiel

3ß,22ß-Diacetoxy-14,20ß-dihydroxy-5ß,14ß-cardanolid (II)
60 mg 3ß-Acetoxy-14,20ß,22ß-trihydroxy-5ß,14ß-cardanolid werden mit einem Gemisch von 0,7 ml Pyridin und 0,35 ml Acetanhydrid acetyliert. Nach 2 Minuten wird der Ansatz zum Abbruch der Reaktion mit 25 ml Wasser versetzt und mit 3 mal 25 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchlorid-Extrakte werden mit 0,1 n Salzsäure, 0,1 m KHCO₃-Lösung und Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. zur Trockene abgezogen. Der Rückstand (64 mg) wird an 20 g Kieselgel H (Kurzsäule, 21 cm Füllhöhe) chromatographiert und liefert bei der Elution mit Methylenchlorid-EtOH-

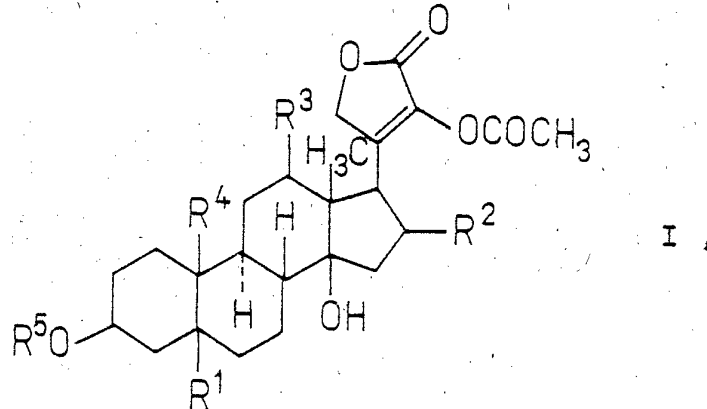
(99:1) 56 mg (86 % d.Th.) 3 β ,22 β -Diacetoxy-14,20 β -dihydroxy-5 β ,14 β -cardanolid. Nach Umkristallisieren aus Aceton-Heptan Nadeln vom F. 274 - 278°C (Zers.). IR-Spektrum (KBr): 1224 u. 1248 (C-O-C Acetoxy u. γ -Lacton), 1735 u. 1745 (C=O Acetoxy), 1785 (C=O γ -Lacton), 3210 u. 3480 cm⁻¹ (OH).

3 β ,22 β -Diacetoxy-14-hydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid (I)

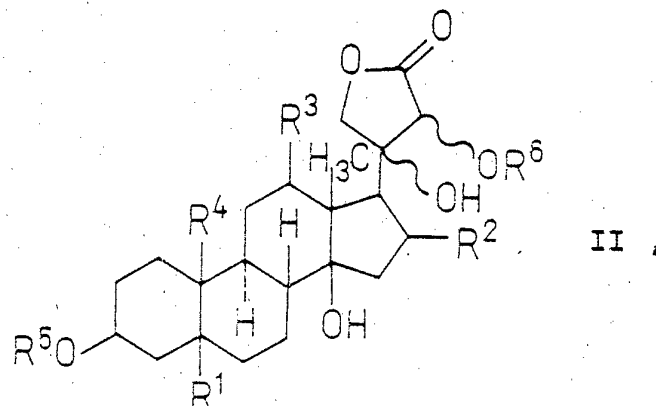
56 mg 3 β ,22 β -Diacetoxy-14,20 β -dihydroxy-5 β ,14 β -cardanolid werden in 4 ml Acetanhydrid mit 56 mg wasserfreiem Natriumacetat unter Feuchtigkeitsausschluß (Argon) auf 100°C erhitzt. Nach 24 Stunden wird das Acetanhydrid i.Vak. abgezogen, der Rückstand mit 40 ml Methylenchlorid aufgenommen, die Methylenchlorid-Lösung mit 0,1 n Salzsäure, 0,1 m KHCO₃-Lösung und Wasser neutral gewaschen und das Lösungsmittel nach dem Trocknen über Natriumsulfat i.Vak. abgezogen. Der Rückstand (55,5 mg) wird an 20 g Kieselgel H (Kurzsäule, 21 cm Füllhöhe) chromatographiert und liefert bei der Elution mit Methylenchlorid-EtOH-(99,5:0,5) neben 13 mg Ausgangsverbindung 19 mg (45 % d.Th. bezogen auf umgesetzte Ausgangssubstanz) 3 β ,22-Diacetoxy-14-hydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid, das nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Heptan bei 181 - 182°C schmilzt. UV-Spektrum (EtOH): $\lambda_{\max}$ 219,5 nm (log ϵ 4,24). IR-Spektrum (KBr): 1202, 1232 u. 1253 (C-O-C Acetoxy u. Butenolid), 1665 (C=C konj.), 1713 (C=O Acetoxy), 1758 u. 1780 (C=O konj.-unges. γ -Lacton), 3538 cm⁻¹ (OH).

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von 22-Acetoxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enoliden der allgemeinen Formel I



worin R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe, R² ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxy- oder Acyloxygruppe, R³ ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxy- oder Acyloxygruppe, R⁴ eine Methyl-, Hydroxymethyl-, Acyloxymethyl- oder Aldehydgruppe und R⁵ ein Wasserstoffatom, einen Acylrest, beispielsweise einen Acetylrest, oder einen gegebenenfalls acylierten Mono- oder Oligosaccharidrest in glykosidischer Bindung bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man ein entsprechendes 20 α ,22 α -Dihydroxy-5 β ,14 β -cardanolid oder 20 β ,22 β -Dihydroxy-5 β ,14 β -cardanolid oder ein Gemisch der beiden stereoisomeren cis-Diolderivate der allgemeinen Formel II



worin R¹ bis R⁵ die oben in Formel I angegebene Bedeutung haben und R⁶ ein Wasserstoffatom bedeutet, nach an sich bekannten Verfahren mit einem Acetylierungsmittel, vorzugsweise

Acetanhydrid, gegebenenfalls unter Anwendung eines basischen Katalysators, vorzugsweise Pyridin, in einem Temperaturbereich von 0 - 50°C, vorzugsweise bei 20 - 25°C, in einer Inertgasatmosphäre, beispielsweise in einer Stickstoff- oder Argonatmosphäre, partiell acetyliert und anschließend die Zwischenverbindung der allgemeinen Formel II, worin R¹ bis R⁵ die oben in Formel I angegebene Bedeutung haben und R⁶ eine Acetylgruppe bedeutet, direkt oder gegebenenfalls nach säulenchromatographischer Reinigung, zur partiellen Dehydratisierung der 20-ständigen Hydroxygruppe nach an sich bekannten Verfahren in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise Dimethylsulfoxid oder Acetanhydrid, vorzugsweise Acetanhydrid, gegebenenfalls in Abhängigkeit von dem angewandten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Dehydratisierungsmittels, vorzugsweise wasserfreiem Natriumacetat, auf 60 - 120°C, vorzugsweise auf 100°C, in einer Inertgasatmosphäre, beispielsweise in einer Stickstoff- oder Argonatmosphäre, erhitzt, und die erhaltenen Verbindungen der Formel I nach an sich bekannten Methoden wie Verteilung, Chromatographie und/oder Umkristallisieren reinigt.