



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(11) 969166

(61) Дополнительный к патенту—

(22) Заявлено 19.05.78(21) 2618099/23-04

(23) Приоритет— (32) 20.05.77

(31) R 1-632 (33) ВНР

Опубликовано 23.10.82.Бюллетень № 39

Дата опубликования описания 23.10.82.

(51) М. Кл.³

C07D 519/04//
A61K 31/475

(53) УДК 547.945.1.
.07(088.8)

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Чаба Сангаи, Лайош Сабо, Каталин Хонти, Каталин Ногради,
Карой Яванович, Эстер Дежери, Лайош Данчи, Чаба Лёринци,
Бела Сарвади и Лайош Ковач
(ВНР)

(71) Заявитель

Иностранное предприятие
"Рихтер Гедеон Ведьесети Дьяр РТ"
(ВНР)

ВСЕСОЮЗНАЯ

ПАТЕНТНО-ГЕОГРАФИЧЕСКАЯ

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ N-ФОРМИЛЛЕЙРОЗИНА ИЛИ ЕГО СОЛЕЙ

1

Изобретение относится к усовершенствованному способу получения N-формиллейрозина или его солей, которые находят применение в качестве фармацевтических препаратов.

Известен способ получения N-формиллейрозина или его солей, заключающийся в том, что лейрозин природного происхождения подвергают окислению хромовой кислотой в среде органического растворителя при температуре от -90 до -30°C с последующим формилированием [1].

Недостатком способа является использование в качестве исходного вещества дефицитного лейрозина природного происхождения, который является высокоэффективным цитостатическим средством.

Цель изобретения - упрощение процесса за счет использования в качестве исходных соединений алкалоидов индольного ряда, которые не отличаются высокой фармакологической активностью.

Поставленная цель достигается тем, что винодолин подвергают взаимодействию с N-окисью катарантина с последующим

2

восстановлением боргидридом щелочного металла и полученный при этом 3',4'-ангидровинбластин эпоксируют в органическом растворителе кислородом, гипогалогенитом щелочного металла или органической гидроперекисью в присутствии соединений, содержащих нитрильные и/или азогруппы, и затем окисляют хромовой кислотой в органическом растворителе при температуре от -90 до -30°C с последующим формилированием и выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли.

Отличительными признаками способа являются взаимодействие винодолина с N-окисью катарантина, последующее восстановление боргидридом щелочного металла, эпоксирирование полученного 3',4'-ангидровинбластина в органическом растворителе кислородом, гипогалогенитом щелочного металла или органической гидроперекисью в присутствии соединений, содержащих нитрильные и/или азогруппы.

Если в качестве эпоксирующего средства применяют кислород, целесообразнее

10

15

20

25

кислород воздуха, или гипогалогенит щелочного металла, то реакцию проводят в любых органических растворителях. В качестве растворителей чаще всего используют тетрагидрофуран или органические амиды, например диметилформамид. Можно добавлять в смесь реагентов также ускорители реакции, например сложные металлические соединения такие, как ванадий-ацетонилацетат или кобальт-нафтенант, 10 или окиси металлов и металлические катализаторы, как например губчатая платина, окись алюминия и т.д. Реакция может протекать также в растворителях типа нитрила, причем скорость реакции может увеличиваться благодаря введению радикалов-инициаторов.

Если в качестве эпоксилирующего средства применяется гидроперекись, например кумилгидроперекись или трет-бутилгидроперекись, в присутствии соединений, содержащих нитрил- и/или азогруппы, то эти нитрил- и/или азогруппы, содержащие соединения, служат одновременно и растворителем, и радикал-инициатором. Для такой цели особенно пригодны, например, нитрилы алифатических кислот, содержащих от 1 до 5 атомов углерода, как ацетонитрил или изобутиронитрил, или нитрилы ароматических кислот, как например бензонитрил, а также азосоединения, например, 2,2'-азо-бис-2-циклогексилпропионитрил или триазобензол.

В качестве формирующего средства можно применять муравьиную кислоту или ее реакционноспособные производные, или смесь муравьиной кислоты и уксусного ангидрида. Формилирование проводят при температуре ниже 30°C, чаще всего в интервале от -5 до +10°C.

Пример 1. N-Десметил-N-формилвинодолин.

2 г (4,38 ммоль) винодолина растворяют в 200 мл безводного дихлорметана, этот раствор соединяют с 50 г активной окиси марганца (1V). Реакционную смесь выдерживают в атмосфере азота в течение 10 ч при 0 - 5°C, а потом отфильтровывают. Окислитель, остающийся на фильтре, промывают 100 мл дихлорметана. Промывную жидкость собирают вместе с фильтратом и испаряют при пониженном давлении. Остаток, оставшийся после испарения, очищают методом тонкослойной хроматографии (адсорбент: силикагель; растворитель: смесь дихлорметана и ацетона в соотношении соответственно 100:10; элюент: ацетон). Из слоя, отличающегося повышенной удерживающей способностью,

получают 0,54 г (25%) непрореагировавшего винодолина; этот винодолин после перекристаллизации из этанола можно использовать в качестве исходного продукта. Элюат, полученный из слоя с ацетоном, имеющего пониженную реакционную способность, сушат и осадок растирают с эфиром; получают 0,7 г N-десметил-N-формилвинодолина (34%); продукт, перекристаллизованный из эфира, плавится при 140-144°C.

Пример 2. N-Десметилвинодолин. 540 г (1,19 ммоль) N-десметил-N-формилвинодолина в атмосфере азота растворяют при 0°C в 110 мл метанольной 10%-ной соляной кислоты. В течение 3 ч раствор выдерживают при 5-10°C, далее с помощью метанольного 10%-ного аммиачного раствора устанавливают значение pH 7. Нейтрализованный раствор в вакууме упаривают до объема 20 мл и добавляют 30 мл ледяной воды, а далее с помощью разбавленного водного раствора гидроокиси аммония (1:1) устанавливают значение pH 9. Полученный щелочной раствор экстрагируют троекратно 20 мл дихлорметана (каждый раз по 20 мл), органические экстракты очищают, сушат с помощью сернокислого магния, фильтруют и фильтрат выпаривают при пониженном давлении. Остаток кристаллизуют, из 10 мл диэтилефира получают 400 мг N-десметилвинодолина (78,7%), т.пл. 118°C (из эфира).

Пример 3. N-Десметилвинодолин. Обработку производят, как и в примере 2, с той лишь разницей, что гидролиз проводят в присутствии водной 2%-ной серной кислоты вместо соляной при 5°C. Выход N-десметилвинодолина 79,1%.

Пример 4. N-Десметил-3,4-ангидровинбластин.

340 мг (1,01 ммоль) катарантина растворяют в 17 мл безводного дихлорметана. Раствор охлаждают до -10°C и при перемешивании в атмосфере азота в течение 15 мин вводят в раствор 240 мг 82%-ной перпеларгоновой кислоты (1,1 экв) в 3 мл дихлорметана. Смесь охлаждают до -15°C, смешивают с 442 мг (1,0 ммоль) N-десметилвинодолина и затем с 0,82 мл (5,8 ммоль) свежеперегнанного трифторуксусного ангидрида. Смесь реагентов выдерживают в течение 18 ч при -10 - -20°C, потом в смесь добавляют раствор из 140 мг натрийборгидрида в 14 мл безводного метанола при -10°C. Течение реакции контролируют посредством послышной хроматографии

(адсорбент: силикагель; растворитель: смесь дихлорметана и метанола 20:2). По окончании реакции смесь упаривают на четверть объема при 20°C. Остаток промывают 15 мл дихлорметана и потом с помощью разбавленного (1:1) водного раствора гидроокиси аммония устанавливают значение pH 9. Фазы разделяют, органическую фазу дважды экстрагируют по 10 мл воды, водную фазу собирают и дважды экстрагируют по 10 мл дихлорметана. Дихлорметановые фазы сушат с помощью сульфата магния, фильтруют и фильтрат выпаривают при пониженном давлении. Выпаренный остаток очищают посредством тонкослойной хроматографии (адсорбент, растворитель и элюент те же, что в примере 1). Ацетоновый элюат, содержащий продукт, выпаривают и остаток перекристаллизовывают из метанола, получают 315 мг N-десметил-3',4'-ангидровинбластина (40,2% от теории); т.пл. 202-204°C; $[\alpha]_D^{20} = +38,5^\circ$ (с = 1,06 в хлороформе).

Пример 5. 3,4-Ангидровинбластин.

Реакцию проводят так же, как в примере 4, с тем лишь различием, что катарантин-N-окись, полученная при окислении катарантина над перларгоновой кислотой, реагирует вместо N-десметилвинодолина с эквивалентным количеством винодолина, при этом выход 3',4'-ангидровинбластина 50%. Т.пл. 215-216°C, $[\alpha]_D^{20} = +71^\circ$ (с = 0,7 в хлороформе).

Пример 6. N-Десметил 3',4'-ангидровинбластин сульфат.

0,1 г N-десметил-3',4'-ангидровинбластин суспендируют в 1 мл безводного метанола, добавляют метанольную 1%-ную серную кислоту до pH 5. После добавления 3 мл эфира выпадает кислая аддитивная соль. Полученные кристаллы отфильтровывают и сушат. N-Десметил-3',4'-ангидровинбластинсульфат плавится при 210°C. Выход 95% от теории.

Пример 7. N-Десметил-N-формил-3',4'-ангидровинбластин.

260 мг (0,33 ммоль) N-десметил-3',4'-ангидровинбластина растворяют в 3 мл смеси муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (6:1) и раствор в течение 16 ч выдерживают при 5-10°C. Далее в смесь реагентов вводят 10 мл ледяной воды и значение pH полученного раствора устанавливают равным 9 с помощью концентрированного водного раствора гидроокиси аммония. Полученный щелочной раствор трижды экстрагируют 6 мл бензола. Бензольный экстракт сушат с по-

мощью сульфата магния, фильтруют и фильтрат выпаривают при пониженном давлении с целью сушки. Выпаренный остаток кристаллизуют из 1,5 мл метанола. Выход N-десметил-N-формил-3',4'-ангидровинбластина 190 мг (70,5% от теории); т.пл. 208°C.

Пример 8. N-Десметил-N-формиллейрозин.

100 мг (0,0124 ммоль) N-десметил-N-формил-3',4'-ангидровинбластина растворяют в 3 мл бензола, далее к раствору добавляют 4 мг 2,2'-азо-бис-изобутиронитрила. Смесь охлаждают до 0-5°C, потом добавляют раствор из 160 мг (0,75 ммоль) 70%-ного кумилгидроперекиси в 1 мл бензонитрила при перемешивании в атмосфере азота. Смесь выдерживают в токе азота 4 дня при 5-10°C, потом добавляют 6 мл бензола и далее смесь при 0-5°C трижды экстрагируют водным 5%-ным раствором серной кислоты в количестве 5 мл. Фазы разделяют, водно-кислую фазу смешивают с 2 мл бензола и фазы опять разделяют. С помощью концентрированной водной гидроокиси аммония при 0°C значение pH водной фазы устанавливают 9. Полученный щелочной раствор трижды экстрагируют дихлорметаном по 4 мл, органические фазы объединяют, сушат и выпаривают при повышенном давлении. Выпаренный продукт кристаллизуют из 1 мл метанола. Выход N-десметил-N-формиллейрозина 55 мг (54% от теории), т.пл. 203°C.

Пример 9. N-Десметил-N-формиллейрозинсульфат.

0,1 г N-десметил-N-формиллейрозина растворяют в 0,5 мл безводного этанола, добавляют этанольный 1%-ный раствор серной кислоты до pH 4. Смесь выдерживают несколько часов при комнатной температуре, потом образовавшуюся кислую аддитивную соль отфильтровывают и сушат. Т.пл. 248-252°C; выход 93%.

Пример 10. N-Десметиллейрозин.

100 мг (0,128 ммоль) N-десметил-3',4'-ангидровинбластина растворяют в 3 мл безводного ацетонитрила, к раствору добавляют 29 мг (0,25 ммоль) трифторуксусной кислоты и 4 мл 2,2'-азо-бис-изобутиронитрила. Смесь охлаждают до 0-5°C, смешивают в атмосфере азота с раствором 160 мл (0,75 ммоль) 70%-ной кумилгидроперекиси в 1 мл безводного ацетонитрила. Реакционную смесь выдерживают в токе азота в течение 22 ч, потом разбавляют 6 мл безводного бензола и далее процесс проводят так же,

как в примере 8. Полученный продукт выкристаллизовывается из 1 мл метанола, кристаллы отделяют при фильтровании и сушат, получают 40 мг N-десметиллейрозина. Из метанольного маточного раствора путем препаративной хроматографии (адсорбент и растворитель те же, что в примере 1), получают 10 мг продукта. Общий выход продукта 50 мг (48% от теории). Т.пл. 221°C (из метанола).

Пример 11. N-Десметил-N-формиллейрозин.

1 г N-десметиллейрозина растворяют в смеси 6 мл концентрированной муравьиной кислоты и 1 мл уксусного ангидрида, в течение 10 мин раствор держат при комнатной температуре. Потом в смесь вводят 30 мл холодной воды с температурой 0-5°C, далее при перемешивании вводят холодный водный раствор гидроксида аммония до pH 9. Полученную щелочную смесь трижды экстрагируют дихлорметаном в количестве 30 мл на каждый раз. Органические экстракты собирают, сушат и выпаривают при пониженном давлении с целью сушки. Получают 995 мг N-десметил-N-формиллейрозина.

Пример 12. N-Десметил-N-формил-3',4'-ангидровинбластин.

600 мг (0,65 ммоль) винкристинсulfата растворяют в 9 мл безводного диметилформамида и затем при охлаждении до 0°C в раствор добавляют раствор из 1,2 мл тионилхлорида и 3 мл диметилхлормамида. Реакционную смесь 2 ч держат при комнатной температуре, потом вводят в 50 мл ледяной воды и с помощью концентрированного раствора гидроксида аммония значение pH устанавливают равным 9. Полученный щелочной раствор трижды экстрагируют бензолом в количестве 10 мл каждый раз, бензольные экстракты сушат сульфатом магния, фильтруют и фильтрат выпаривают при пониженном давлении с целью удаления влаги. Продукт кристаллизуется из 2 мл метанола. Получают 300 мг N-десметил-N-формил-3',4'-ангидровинбластин (57% от теории).

Пример 13. 3',4'-ангидровинбластин.

Обработку проводят так же, как в примере 12, с той лишь разницей, что в качестве исходного вещества вместо винкристинсulfата применяют винбластинсulfат. В этом случае выход 3',4'-ангидровинбластин 55%. Т.пл. 205-210°C, $\alpha_D^{20} = +65,3^\circ$ (с = 0,66 в хлороформе).

Пример 14. (+) -лейрозин.

200 мг (0,25 ммоль) (+) -3',4'-ангидровинбластин растворяют в смеси 6 мл безводного ацетонитрила и 0,3 мл безводного бензола. Смесь охлаждают до 0-5°C и в токе азота при перемешивании добавляют раствор 320 мг 70%-ной кумилгидроперекиси (1,5 ммоль) в 1 мл ацетонитрила. Ход реакции контролируют тонкослойной хроматографией, а перемешивание производят при комнатной температуре до окончания реакции (3-8 ч). Затем добавляют 14 мл безводного бензола и смесь экстрагируют трижды по 10 мл 2,5%-ным водным раствором серной кислоты. Водно-кислую фазу собирают, промывают 5 мл бензола и далее с помощью концентрированного водного раствора гидроксида аммония значение pH устанавливают равным 9. Полученный щелочной раствор экстрагируют трижды дихлорметаном в количестве 8 мл на каждый раз. Органические экстракты собирают, сушат сульфатом магния, фильтруют и фильтрат с целью обезвоживания выпаривают при пониженном давлении. После выпаривания остаток помещают в 1 мл метанола, полученный метанольный раствор выдерживают для кристаллизации продукта, кристаллы отфильтровывают и сушат. Количество полученного (+) -лейрозина в этом случае 102 мг (50% от теории); т.пл. 202-204°C; $\alpha_D^{20} = +76^\circ$ (с = 0,9 в хлороформе).

Пример 15. (+) -лейрозин.

Обработку проводят так же, как в примере 14, с той лишь разницей, что перед добавлением кумилгидроперекиси в раствор добавляют еще 4 мг 2,2'-азобис-изобутиронитрила, получают 128 мг (+) -лейрозина (62,7% от теории).

Пример 16. (+) -лейрозин.

100 мг (0,12 ммоль) (+) -3',4'-ангидровинбластин растворяют в смеси из 3 мл безводного ацетонитрила и 0,15 мл безводного бензола, к этому раствору добавляют 4 мг (0,02 ммоль) 2,2'-азобис-изобутиронитрила. Смесь охлаждают до 0-5°C, и добавляют в токе азота при перемешивании к раствору 80 мг 80%-ной трет-бутилгидроперекиси (0,7 ммоль) в 0,5 мл ацетонитрила. Реакционную смесь держат при комнатной температуре в течение 8 ч и потом выдерживают при -15°C еще 14 ч. Затем раствор, содержащий кристаллический продукт, отфильтровывают, кристаллы промывают 0,5 мл ацетонитрила с температурой 0°C и сушат, получают 43 мг

(+) -лейрозина (фракция 1). Маточный раствор при 20°C при пониженном давлении упаривают до 0,5 мл, остаток в течение 24 ч выдерживают при -15°C, кристаллы отфильтровывают, промывают ацетонитрилом или метанолом и сушат, получают еще 21 мг (+) -лейрозина (фракция 2). Таким образом, общий выход 64 мг (+) -лейрозина (63% от теории).

Пример 17. (+) -лейрозин.

200 мг (0,25 ммоль) (+) -3',4'-ангидровинбластина растворяют в 4 мл бензонитрила и смешивают с 8 мг (0,048 ммоль) 2,2'-азо-бис-изобутиронитрила. Смесь охлаждают до 0-5°C и добавляют в токе азота при перемешивании к раствору 320 мг (1,5 ммоль) кумилгидроперекиси в 1 мл бензонитрила. Далее процесс проводят как в примере 14; выход (+) -лейрозина 104 мг (51% от теории).

Пример 18. N-Десметил- N-формиллейрозин.

100 мг (0,124 ммоль) N-десметил-N-формил-3,4-ангидровинбластина растворяют в 3 мл бензонитрила, раствор смешивают с 4 мг 2,2'-азо-бис-изобутиронитрила и при комнатной температуре в кислородосодержащей атмосфере держат 3 дня. Потом добавляют 6 мл безводного бензола и смесь экстрагируют при 0,5°C 2,5%-ным водным раствором серной кислоты трижды по 5 мл. Собранную воднокислую фазу промывают 2 мл бензола, далее фазы разделяют и с помощью концентрированного раствора гидроксида аммония устанавливают для водно-кислой фазы pH 9. Полученный щелочной раствор экстрагируют трижды по 4 мл дихлорметаном. Органические фазы после экстрагирования собирают, высушивают с помощью безводного сульфата магния, фильтруют и фильтрат при пониженном давлении выпаривают. Остаток после выпаривания кристаллизуется из 1 мл метанола. Выход N-десметил N-формиллейрозина 50 мг (49% от теории).

Пример 19. N-Десметил- N-формиллейрозин.

Процесс проводят так же, как в примере 18, с той разницей, что окисление проводят в присутствии 10 мг ванадий-ацетилацетоната. Реакция заканчивается через 3 ч, получают 31 мг N-десметил- N-формиллейрозина (30% от теории).

Пример 20. Лейрозин.

100 мг 3',4'-ангидровинбластина согласно примеру 18 окисляют кислородом

воздуха лишь с той разницей, что окисление производят в присутствии 4 мг 2,2'-азо-бис-изобутиронитрила, получают 45 мг лейрозина (44% от теории).

Пример 21. Лейрозин.

0,6 г 3',4'-ангидровинбластина растворяют в 75 мл диметилформамида, потом через раствор в течение 10 мин пропускают медленным током кислород, затем реакцию смесь 16-20 ч держат при комнатной температуре. С помощью концентрированного водного раствора гидроксида аммония значение pH устанавливают равным 8,5. Полученный щелочной раствор экстрагируют три раза бензолом, каждый раз по 100 мл, органические экстракты собирают, высушивают с помощью безводного сульфата натрия и фильтруют. Фильтрат выпаривают, остаток растворяют в 3 мл метанола и раствор выдерживают для кристаллизации 16 ч при 5°C. Полученные кристаллы отфильтровывают, промывают холодным метанолом и сушат. Выход лейрозина 0,366 г (61% от теории).

Пример 22. Лейрозин.

Процесс проводят так же, как в примере 21, но с той разницей, что окисление производят в присутствии губчатой платины в количестве, равном количеству ангидровинбластина. Реакция заканчивается за 1 ч, выход лейрозина 30,5%.

Пример 23. Лейрозин.

Процесс проводят так же, как в примере 21, но с той разницей, что окисление производят в присутствии окиси алюминия (активность I или II), количество которой в пять раз больше количества введенного ангидровинбластина. В этом случае реакция заканчивается через 2 ч, выход лейрозина 30%.

Пример 24. Лейрозин.

50 мг 3',4'-ангидровинбластина растворяют в 5 мл тетрагидрофурана и добавляют 50 мг 15%-ного гипохлорита натрия. Эпоксидирование производят при -10°C и pH 8,5 в течение 3-10 мин. Реакционную смесь трижды экстрагируют бензолом, каждый раз по 10 мл, бензольный экстракт собирают, высушивают с помощью безводного сульфата натрия и фильтруют. После испарения и кристаллизации остатка из 1 мл метанола получают 30%-ный выход лейрозина.

Пример 25. N-Десметил- N-формиллейрозин.

Лейрозин, полученный при процессе, соответствующем процессу в одном из примеров 14 - 17 или 20 - 24, сначала

ла обычным способом с помощью серной кислоты переводят в сульфат лейрозина. 12 г (0,0132 ммоль) сульфата лейрозина растворяют в 2640 мл ацетона и добавляют 600 мл ледяной уксусной кислоты, смешанной с хромовой кислотой. Потом раствор охлаждают до -55°C и при перемешивании за 3 мин добавляют 5,94 г (0,135 ммоль) охлажденного, содержащего хромовую кислоту ледяного уксусного ангидрида. Смесь оставляют на 5 мин, а затем добавлением в течение 7 мин охлажденного концентрированного водного раствора гидроокиси аммония устанавливают рН 6, причем количество вводимого раствора гидроокиси аммония может составить примерно 6 л и температура смеси не должна превышать $+50^{\circ}\text{C}$. К нейтрализованной смеси добавляют 9 л дистиллированной воды и рН разбавленного раствора при последующем введении гидроокиси аммония устанавливают 8,5. Полученную реакцию смесь экстрагируют четыре раза по 1,5 л дихлорметана, причем алкалоидные основания переходят в дихлорметановую фазу. Фазы разделяют, органические фазы объединяют и трижды промывают литром дистиллированной воды. Далее органическую фазу высушивают с помощью сульфата натрия и выпаривают при пониженном давлении, получают 10 г сухого вещества светлого песочного цвета, которое состоит из смеси сырого N-десметил-N-формиллейрозина и N-десметиллейрозина.

Полученное сухое вещество растворяют в смеси из 60 мл концентрированной муравьиной кислоты и 10 мл уксусного ангидрида, раствор выливают в 300 мл холодной воды с температурой $0-5^{\circ}\text{C}$. С помощью водного концентрированного раствора гидроокиси аммония устанавливают рН 9, затем смесь экстрагируют трижды дихлорметаном по 100 мл на каждый раз. Органические экстракты очищают, сушат и выпаривают при пониженном давлении, получают 0,8 г сырого, аморфного N-десметил-N-формиллейрозина.

Сырой N-десметил-N-формиллейрозин очищают методом хроматографии на колонках следующим образом: 9,8 г N-десметилформиллейрозина растворяют в 60 мл бензола и пропускают через хроматографическую колонку диаметром 45 мм, заполненную бензолом, содержащим 500 г окиси алюминия (активность Ш). Затем колонку промывают 1200 мл бензола, 5000 мл смеси бен-

зол-хлороформ (2:1), 3000 мл смеси бензол-хлороформ (1:1) и 800 мл хлороформа.

Фракции собирают по 400 мл. Основное количество N-десметил-N-формиллейрозина содержится во фракциях 15-20. Фракции, содержащие N-десметил-N-формиллейрозин, очищают и с целью обезвоживания выпаривают при пониженном давлении.

N-Десметил-N-формиллейрозин, полученный в виде сухого продукта, описанным в примере 9 способом превращают в сернокислую соль, получают 7,1 г N-десметил-N-формиллейрозин-моносульфата (63,7% от теории); т.пл. $248-252^{\circ}\text{C}$.

Пример 26. 1 г (2,97 ммоль) катарантина растворяют в 17 мл CH_2Cl_2 путем взаимодействия полученного раствора с 0,69 г (1,1 эквивалента) 82%-ной надпеларгоновой кислоты получают N-окисел катарантина.

Полученный N-окисел подвергают превращению *in situ* с 1,22 г (2,97 ммоль) винодолина и 2,8 мл (13,3 ммоль) ангидрида трифторуксусной кислоты и добавляют в реакцию смесь раствора NaBH_4 в 30 мл этанола. После окончания превращения смесь выпаривают и остаток растворяют в 80 мл CH_2Cl_2 и затем с помощью разбавленного в соотношении 1:1 водного раствора гидроокиси аммония устанавливают значение рН 9. Фазы разделяют, органическую фазу дважды экстрагируют, каждый раз по 10 мл воды, водную фазу собирают и дважды экстрагируют, каждый раз по 10 мл дихлорметана. Дихлорметановые фазы сушат с помощью сульфата магния, фильтруют и фильтрат выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают посредством тонкослойной хроматографии (адсорбент: силикагель, растворитель: смесь дихлорметана и ацетона (10:1), элюент: ацетон). Элюат, получаемый из ацетона, содержит продукт его выпаривают и остаток перекристаллизуют из метанола.

Выход 3,4-ангидровинбластина 50%. Т.пл. $215-216^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} = +71^{\circ}$ ($c = 0,7$ в хлороформе).

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения N-формиллейрозина или его солей, включающий окисление лейрозина хромовой кислотой в органическом растворителе при минус 90 - минус

30°C с последующими формилированием и выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли, отличающийся тем, что, с целью упрощения процесса, винодоллин подвергают взаимодействию с N-окисью катарантина с последующим восстановлением боргидридом щелочного металла и полученный при этом 3,4-ангидровибластин эпоксируют в органическом растворителе кислородом, гидро-

галогенидом щелочного металла или органической гидроперекисью в присутствии соединений, содержащих нитрильные и/или азогруппы, с последующим окислением полученного лейрозина и формилированием.

5 Источники информации, принятые во внимание при экспертизе
1. Патент СССР № 576951, кл. С 07 D 519/04, опублик. 15.10.77 (прототип).

Составитель Т. Левашова

Редактор О. Юрковецкая Техред М. Тепер

Корректор Н. Король

Заказ 8213/83

Тираж 445

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4