

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

205003

(11)

(B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 08 08 75

(21) (PV 5512-75)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 09 08 74
(10940/74) Švýcarsko

(40) Zveřejněno 31 07 80

(45) Vydáno 15 12 83

(51) Int. Cl.³
C 07 D 471/06

(72)

Autor vynálezu TACCONE IDA, VOGHERA (Itálie)

(73)

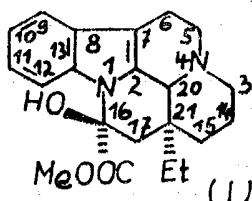
Majitel patentu BUSKINE SA, FRIBOURG (Švýcarsko)

(54) Způsob přípravy vinkaminu a podobných indolových alkaloidů

1

Předložený vynález se týká přípravy vinkaminu a podobných alkaloidů, vhodných k převádění na tuto látku.

Vinkamin, mající obecný vzorec



je alkaloid, který byl izolován z Vinca minor, ze kterého je posud obvykle extrahován právě tak jako z jiných rostlin.

Tato skupina alkaloidů, zvláště vinkamin, vykazuje zajímavé farmakologické vlastnosti, zejména hypotenzivního a sedativního typu, které ji činí vhodnou k účinnému léčení chorob oběhového systému a centrálního nervového systému.

V minulosti bylo navrženo několik způsobů syntézy vinkaminu, buďto částečných, nebo úplných, právě tak jako jiných alkaloidů téže skupiny.

Úplnou syntézou se míní příprava látky vycházející ze sloučeniny jednoduché struktury: jako příklad je možno citovat základní syntézu Kühnovu (US patent 3 454 583),

2

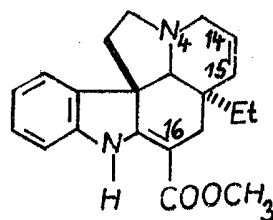
podle které se z tryptaminu a 4-ethyl-formyl-dimethyl-pimelátu připraví laktam, laktam se poté převede na thiolaktam reakcí se siričkem fosforečným a na aminoester desulfurací; aminoester se poté konvertuje na di-vinkamin oxidací a kyselou hydrolyzou.

Další dosud známé metody syntézy jsou založeny na této syntéze (Francouzské patenty číslo 2 081 593, 2 104 959, 2 190 113, 2 143 657 a 2 178 024) třebaže je uvažováno několik obměn, buďto pokud se týče činidel účastnících se reakce, nebo pokud se týče podmínek téže reakce.

Metody, které mohou být uvažovány jako částečné syntézy, jsou naopak založeny na konversi jiných indolových alkaloidů.

Zmíníme-li se pouze o nejdůležitějších z těchto metod, je možno uvést následující:

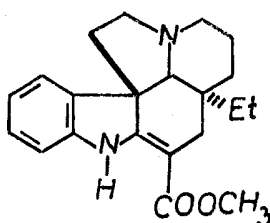
a) Francouzský patent č. 2 108 947 popisuje reduktivní transpozici, v přítomnosti zinku, l-tabersoninu vzorce:



(II)

na aminoester; následující oxidací octanem rtuťnatým na imoniovou sůl; redukcí alkalickým borohydridem na d-amino-ester a závěrečnou konversi na d-vinkamin oxidací a hydrolysou, za předpokladu, že se v každém kroku procesu redukuje dvojná vazba (14-15) tabersoninu.

b) V belgických patentech č. 761 628 a 763 730 se provádí katalytická hydrogenace tabersoninu na vinkadiformin, neboli 14, 15-dihydrotabersonin vzorce:



(III)

posledně zmíněný se poté oxiduje peroxokyseliny a v několika stupních na N-oxy-16-hydroxy-vinkadiformin. Tato sloučenina se redukcí a transpozicí v kyselém mediu konvertuje na vinkamin, který se získá jako směs s 16-epivinkaminem a apo-vinkaminem. Vinkamin se izoluje z této směsi chromatografií a následující krystalizací.

Podle modifikace tohoto procesu se vinkamin připraví z 16-hydroxy-derivátu vinkadiforminu, který byl získán katalytickou oxidací vinkadiforminu nebo tabersoninu, s použitím PtO_2 jako katalyzátoru pro přípravu téhož 16-hydroxy-vinkadiforminu v heterogenní fázi; při přípravě jiných oxidačních derivátů se používá organických peroxidů, nebo kyslíčků, nebo solí, či kyslíčků těžkých kovů.

c) Příprava enantiomerů vinkaminu metodou analogickou k metodě popsané pod (b) je uvedena v belgickém patentu 765 795.

d) Způsob pro tak zvanou epimerizaci, totiž pro konverzi 16-epivinkaminu na vinkamin je popsán ve francouzském patentu č. 2 123 521.

Hlavní problémy a nedostatky těchto způsobů podle předchozích bodů mohou být shrnuty následovně:

1) extrakční metody, vedle toho, že jsou závislé na dostupnosti rostlinného materiálu, mají závažně nízké výtěžky vinkaminu a zahrnují dosti komplikované stupně pro izolaci a čištění vinkaminu z celkového extraktu;

2) metody úplné syntézy vyžadují množství stupňů, což nehledě na své vlastní problémy, nepochybně vede ke značnému snižování výtěžků;

3) metody částečné syntézy stále zahrnují tři, nebo více stupňů (bere-li se v úvahu izolace intermediárního reakčního produktu).

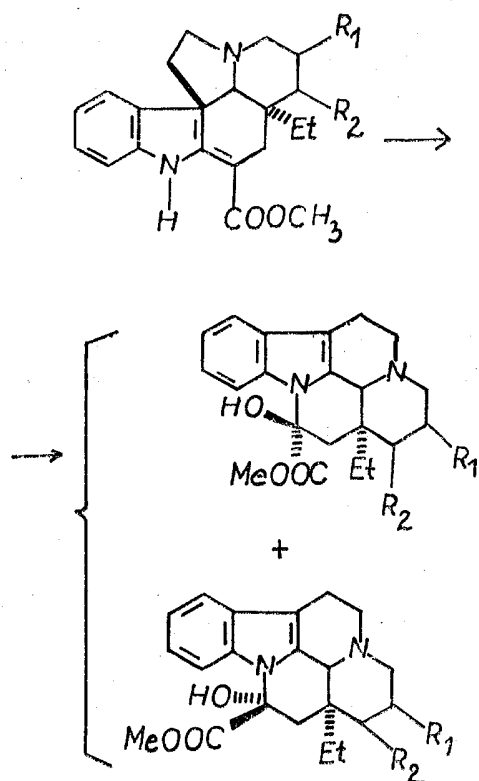
Hlavním účelem předloženého vynálezu je navrhnout způsob částečné syntézy vinkaminu který, vycházejí ze snadněji dostupných sloučenin, totiž tabersoninu a vinkadiforminu, jak již bylo zjištěno výše, umožňuje požadovaný produkt získat menším počtem stupňů a s průmyslově výhodnými výtěžky.

Je třeba poukázat na to, že tabersonin a vinkadiformin jsou velmi rozšířené indolové alkaloidy, které jsou přítomny v různých částech rostlin a hlavně v semenech různých botanických druhů čeledi Apocynaceae:

- Amsonia Tabernaemontana
- Amsonia sp
- Catharanthus sp
- Conopharingia sp
- Crioceras sp
- Schizozygia coffaeoides
- Tabernaemontana sp
- Vinca sp
- Voacanga obtusa
- Voacanga africana
- Voacanga lutescenes
- Voacanga thouarsii
- Voacanga chaltotiana
- Voacanga schweinfurtii
- Voacanga sp
- Rhazya stricta.

Nyní bylo zjištěno, že uvedeného cíle se dosáhne podle vynálezu způsobem přípravy vinkaminu a podobných alkaloidů, vycházejícím z tabersoninu a/nebo vinkadiforminu a za použití kovové soli a umožňujícím získat požadovanou konverzi pouze v jednom stupni v homogenní fázi; jeho podstata spočívá v tom, že k výchozí sloučenině ve formě kyselého roztoku v polárním rozpouštědle se přidává v poměru 1 : 1 až 1 : 10 (vztaheno na hmotnost výchozího alkaloidu) sůl kovu zvoleného ze skupiny zahrnující měď, železo a kobalt, rozpustná v reakčním mediu, přičemž se příslušný kov nalézá ve stavu svého nejvyššího mocenství a aniontovou částí molekuly soli je radikál síranový, chloridový nebo stearanový a reakce se provádí v přítomnosti kyslíku při teplotě mezi 10 a 50 °C po dobu 5 až 15 dní.

Reakce podle předloženého vynálezu může být schematicky znázorněna takto:



kde

R_1 a R_2 značí vodík, nebo popřípadě společně dvojnou vazbu.

Z předcházejícího schématu je zřejmé, že jestliže $R_1 = R_2 = H$, je výchozí sloučeninou vinkadifformin, a směs vinkaminu a epivinkaminu se získá, když naopak R_1 a R_2 společně představují dvojnou vazbu, výchozí látkou je tabesonin a výslednými sloučeninami jsou Δ^{14} -vinkamin a Δ^{14} -epivinkamin, jejichž katalytická redukce na odpovídající výše zmíněné sloučeniny je dobře a snadno proveditelná.

Jak již bylo uvedeno, provádí se reakce podle předloženého vynálezu za působení soli kovu zvoleného ze skupiny Cu^{++} , Fe^{+++} , Co^{++} s kyselinou sírovou, chlorovodíkovou nebo stearovou. Pro postup podle vynálezu jsou vhodné zejména síran měďnatý $CuSO_4$, chlorid železitý $FeCl_3$ a stearát kobaltu.

Pokud se týká reakčního rozpouštědla, je s výhodou voleno ze skupiny, zahrnující alkoholy, vodně-alkoholické směsi, akrylonitril, dimethylformamid a hexamethylfosfortriamid.

Za účelem zajištění kyselého reakčního prostředí, i když použití hydrochloridu tabersoninu nebo vinkadifforminu je postačující, se mnohem výhodnějším jeví přidávání vodného roztoku anorganické kyseliny k reakční směsi.

I když reakční mechanismus nebyl dosud objasněn, zdá se pravděpodobné, že reakční podmínky umožňují v reakční směsi vytváření 16-hydroxyderivátu bez oxidačního ata-

ku na dusíkovém atomu v poloze 4, totiž bez vytvoření N-oxy-16-hydroxysloučeniny, přes kterou probíhají v podstatě všechny dosud známé metody částečné syntézy. Sloučeniny jako 16-hydroxyderivát jsou přímo konvertovány bez izolace, jakmile se vytvoří, na konečnou sloučeninu výše zmíněnou.

Reakce tedy může probíhat pouze v jednom stupni a s uspokojivými výtěžky vinkaminu, nebo Δ^{14} -vinkaminu.

Neznámý a překvapující je účinek kovové soli, přičemž je třeba vzít v úvahu, že se přidává v množství značně vyšším, než je množství normálně používané pro katalyzátory.

Reakce může být prováděna za míchání, nebo za udržování reakční směsi pod proudem vzduchu, nebo s výhodou kyslíku, po dobu 5 až 15 dnů při teplotě 10 až 50 °C.

Na konci reakce se přidává vodný amoniak, dokud není dosaženo neutrality a poté se směs extrahuje chloroformem. Chloroformový zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu, eluováním s chloroformem a vzrůstajícími množstvími MeOH.

Následující příklady ilustrují vynález, aniž by jakkoliv omezovaly jeho rozsah.

Příklad 1

11,4 g (asi $3,10^{-2}$ molu) (-)-vinkadifformin-hydrochloridu se rozpustí za míchání při 50 °C ve 240 ml ethylalkoholu. K výslednému roztoku se přidá směs 240 ml H_2O , 60 ml 10 % HCl a 2,5 g $CuSO_4 \cdot 5 H_2O$ a udržuje se pod proudem O_2 při 50 °C po dobu asi 8 dnů. Konverse na vinkamin a epivinkamin se sleduje chromatografií na tenké vrstvě, za použití 2,4 % $NaOH$ silikagelu jako adsorbentu a směsi chloroform-methanol (96 : 4) jako elučního činidla. Skvrny byly detekovány postříkáním desky síranem cerit-amonným jako reagentií (Stahl reag. No.34) a vyhodnocovány pod Woodovým světlem a pod normálním světlem.

Vinkadifformin je podrobněji identifikován intenzivní modrou skvrnou pod viditelným světlem, kdežto vinkamin a epivinkamin jsou identifikovány polárnějšími a více fluoreskujícími skvrnami při 366 nm. Reakční směs se za studena zalkalizuje na pH 8 přidáním asi 300 ml roztoku 10 % NH_4OH a poté se třikrát extrahuje podíly vždy po 500 ml $CHCl_3$. Organické fáze se oddělí, spojí, promyjí vodou a vysuší bezvodým Na_2SO_4 . Roztok se potom zfiltruje a odpařuje při 40 °C za sníženého tlaku až do získání suchého zbytku.

Získá se asi 9 g surového zbytku, který se smísí s 20 ml směsí aceton, methylenchlorid, methanol v poměru 5 : 4,9 : 0,1 a podrobí se sloupcové chromatografii za použití silikagelu jako adsorbentu a téže směsi rozpouštědel jako elučního činidla.

Prvních 3 000 ml eluátu se odloží, kdežto následujících asi 1 500 ml poskytuje po odpaření rozpouštědla (-)-vinkadifformin (asi

0,9 g = 10 %), t. t. 96 °C z methanolu, $M^+ = 338$.

Získaný vinkadiformin se recykluje do reakce. Odloží se dalších 5 000 ml eluátu a na konec se získají dvě série frakcí; první poskytuje po odpaření rozpouštědla (+)vinkamin (2,7 g = 30 %), t. t. 230 až 232 °C, z MeOH:

$[\gamma]_D^{20} = 41^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1$), $M^+ = 354$. I. R. (nujol) pásy při: 1756, 1074, 747, 727 (cm^{-1}), a epivinkamin (1,35 g = 15 %), t. t. 190 až 192 °C z acetonu, $M^+ = 354$; $[\gamma]_D^{20} = -39^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1$).

Příklad 2

6,70 g ($2 \cdot 10^{-2}$ mol) tabersoninu jako báze se rozpustí ve 200 ml ethanolu. K roztoku se poté přidají 4 ml 10 % HCl a 5 gramů $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ předešle rozpouštěné ve směsi 160 ml H_2O a 40 ml 10 % HCl a poté se udržuje pod proudem O_2 v termostátované lázni na 50 °C po dobu 10 až 12 dní.

Konverze tabersoninu na Δ^{14} -vinkamin a Δ^{14} -epivinkamin se sleduje chromatografií na tenké vrstvě s použitím silikagelu jako adsorbentu a směsi aceton-methylenchlorid-methanol (20 : 80 : 0,5) jako elučního činidla. Skvrny se detekují postříkáním desky síranem cerito-amonným a vyhodnocují pomocí UV světla ($\lambda = 366 \text{ nm}$). Na konci reakce se roztok za studena zalkalizuje přidáním 10 % NH_4OH a několikrát extrahuje CH_2Cl_2 . Organické fáze se promývají vodou, dokud nejsou neutrální, vysuší bezvodým Na_2SO_4 , zfiltrují a poté koncentrují při > 40 stupních Celsia za sníženého tlaku, až do získání suchého zbytku. Získá se 5,6 g surového produktu, který se smísí s 15 ml směsi aceton-methylenchlorid (2 : 8) a podrobí chromatografii na sloupci silikagelu (250 gramů). Aceton — CH_2Cl_2 eluát obsahuje první sérii frakcí obsahující Δ^{14} -vinkamin (20 %), t. t. 218 °C z methanolu $[\gamma]_D^{20} = +115^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1$); $M^+ = 352$ UV (MeOH) $\lambda = 223$ (4,50), 271 (3,95), 278 (3,90), 288 (3,70) $\lambda = (\text{nm})$ ($\log \epsilon$), kdežto eluát CHCl_3 -MeOH (95 : 5) poskytuje druhou sérii frakcí obsahující Δ^{14} -16-epivinkamin (10 %), t. t. 184 °C z acetonu $[\gamma]_D^{20} = +31^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1$); $M^+ = 352$; UV (EtOH) $\lambda \text{ nm}$ ($\log \epsilon$) = 224 (4,30), 270 (3,85), 280 (3,79), 291 (3,60).

Příklad 3

3,38 g vinkadiforminu (10^{-2} molu), jako volné báze se zpracuje 80 ml vody, 20 ml 10 % HCl, 100 ml ethanolu a 2,71 g FeCl_3 při 50 °C v termostátové lázni pod O_2 atmosférou. Konverze vinkadiforminu na vinkamin a 16-epivinkamin se sleduje chromatografií na tenké vrstvě za stejných podmínek jako v příkladu 1.

Po asi 10 dnech reakce se reakční směs zalkalizuje přidáním 10 % NH_4OH a několikrát extrahuje CHCl_3 .

Organické roztoky se oddělí, promyjí H_2O , vysuší Na_2SO_4 , zfiltrují a zahustí až do vzniku suchého zbytku, při 40 °C a za sníženého tlaku. Získá se 2,5 g zbytku, které se vnesou do 5 ml CHCl_3 a podrobí se chromatografii na sloupci silikagelu za podmínek jako v příkladu 1. Výtěžek vinkaminu získaný z koncentrace použitých frakcí je 0,8 g (30 %).

Příklad 4

6,60 g vinkadiforminu ($2 \cdot 10^{-2}$ mol) se rozpustí v 500 ml ethanolu. K roztoku se přidá 10 ml H_2O , 50 ml dimethylformamidu (DMF) a 1,5 g $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$. Směs se udržuje při teplotě místnosti za probublávání O_2 směsí po dobu asi 8 dní.

Konverze vinkaminu a 16-epivinkaminu se sleduje chromatografií na tenké vrstvě, za použití elučního systému podle příkladu 1.

Roztok se poté zahustí na malý objem za sníženého tlaku, poté se přidá 300 ml vody, přidáním 10 % NH_4OH se upraví pH na hodnotu 9 a extrahuje se CHCl_3 . Spojené organické roztoky se promyjí vodou, vysuší Na_2SO_4 , zfiltrují a zahustí do sucha za vysokého vakua.

Získají se asi 3 g zbytku, které se vnesou do 20 ml CHCl_3 a podrobí se sloupcové chromatografii za podmínek podle příkladu 1, přičemž výtěžky vinkaminu a 16-epivinkaminu byly 8,4 % resp. 12 %.

Příklad 5

10 g tabersoninu HCl se rozpustí ve 100 mililitrech methylethanolu. K výslednému roztoku se přidá 1 g stearátu kobaltnatého a nechá se stát na vzduchu po dobu 15 dní. Konverze se sleduje chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu s použitím 2,5 NaOH jako adsorbentu a směsi chloroform-methanol (96 : 4) jako elučního činidla. Po zmizení tabersoninu se roztok za studena zneutralizuje přidáním 5 % NH_4OH zředěným 100 ml H_2O a extrahuje se třikrát 100 ml díly chloroformu.

Spojené extrakty se odvodní K_2CO_3 a chloroformový roztok se zahušťuje za sníženého tlaku při 30 až 40 °C až do získání stálého zbytku. Získá se 9 g zbytku, které se vnesou do 20 ml CHCl_3 a vedou na chromatografickou kolonu naplněnou 250 g silikagelu.

Chloroformový eluát zahrnuje první sérii frakcí obsahující Δ^{14} -vinkamin (2 g), t. t. 218 °C z methanolu; $[\gamma]_D^{20} = +115^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1$); $M^+ = 352$; UV = MeOH $\lambda = 223$ (4,50), 271 (3,95), 278 (3,90), 288 (3,70). Eluát chloroform-MeOH (95 : 5) poskytuje druhou sérii frakcí obsahující Δ^{14} -epivinkamin (3 g), t. t. 184 °C z acetonu; $[\gamma]_D^{20} = +31^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1$); $M^+ = 352$; UV = EtOH $\lambda = 224$ (4,30), 270 (3,79), 280 (3,79), 291 (3,60).

Příklad 6

10 g vinkadiformin.HCl se rozpustí ve 100 ml methanolu. Ke vzniklému roztoku se přidá 1 g stearátu kobaltnatého a nechá se 15 dní stát. Konverze se sleduje chromatografií na tenké vrstvě, s použitím silikagelu jako adsorbentu a směsi CHCl_3MeOH (96 : 4) jako elučního činidla.

Po zmizení vinkadiforminu se roztok zneutralizuje studeným NH_4OH , zředěným 100 mililitrů vody a extrahuje se třikrát 100 ml díly CHCl_3 . Spojené extrakty se odvodní K_2CO_3 a chloroformový roztok se zahustí za

sníženého tlaku při 30 až 40 ° až k získání stálého zbytku.

Získá se 7,5 až 7,8 g zbytku, které se vnesou do 20 až 25 ml CHCl_3 a dávkuje do chromatografické kolony naplněné 250 g silikagelu. Chloroformový eluát zahrnuje první sérii frakcí, obsahující vinkamin (1,9 g), t. t. 230 až 232 °C z MeOH $[\gamma]_D^{20} = +41^\circ$ (CHCl_3 , $c=1$), $M^+ = 354$, kdežto eluát z CHCl_3MeOH (93 : 7) poskytuje druhou sérii frakcí obsahující 16-epivinkamin (asi 2,5 g), t. t. 190 až 192 °C z acetonu $[\gamma]_D^{20} = -39^\circ$ (CHCl_3 , $c=1$), $M^+ = 354$.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy vinkamínu a podobných indolových alkaloidů, vycházející z tabersoninu a/nebo vinkadiforminu a za použití kovové soli, vyznačený tím, že se k výchozí sloučenině ve formě kyselého roztoku v polárním rozpouštědle přidává v poměru 1 : 1 až 1 : 10, vztaženo na hmotnost výchozího alkaloidu, sůl kovu ze skupiny zahrnující měď, železo a kobalt, rozpustná v reakčním médiu, přičemž se kov nachází ve stavu svého nejvyššího mocenství a aniontovou částí molekuly soli je radikál síranový, chloridový nebo stearový, a reakce se provádí v přítomnosti kyslíku při teplotě 10 až 50 °C po dobu 5 až 15 dní.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že jako soli kovu se používá síranu měďnatého.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že jako soli kovu se používá chloridu železitého.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že jako soli kovu se používá stearanu kobaltu.

5. Způsob podle bodu 2, vyznačený tím, že kyselé prostředí se získává použitím hydrochloridu výchozího alkaloidu.

6. Způsob podle bodu 2, vyznačený tím, že kyselé prostředí se získává přidáním vodného roztoku anorganické kyseliny k reakční směsi.

7. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že jako polárního rozpouštědla se používá alkoholů, vodně-alkoholických směsí, akrylorilu, dimethylformamidu nebo hexamethylfosfortriamidu.