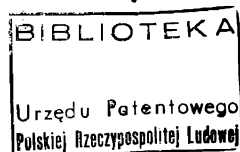


Opublikowano dnia 18 lipca 1963 r.

COJC 173/02.



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 46995

Kl. 12 p, 14

Kl. internat. C 07 d

C. F. Boehringer & Söhne G. m. b. H.*)

Mannheim, Niemiecka Republika Federalna

Sposób wytwarzania nowych glikozydów strofantydolu

Patent trwa od dnia 2 grudnia 1960 r.

Pierwszeństwo: 18 grudnia 1959 r. (Niemiecka Republika Federalna)

Wydzielony przez Nagata, Tamm'a i Reichsteina (Helv. chim. acta 40, 41(1957) z nasion rozmaitych gatunków Erysimum monodigitoksozyd strofantydyny (zwany „Helveticosidem”), który według nowych wyników badań może być również otrzymany z Strophantus kombé, jest bardzo ciekawym glikozydem działającym nasercowo. Jego zastosowaniu terapeutycznemu, a zwłaszcza wytwarzaniu preparatów do iniekcji stoi jednakże na przeszkodzie jego stosunkowo mała trwałość.

Stwierdzono mianowicie, że digitoksozydy strofantydyny i jego prekursor, glikozyd digitoksozydu strofantydyny, ulegają bardzo łatwo

samoutlenieniu, jeżeli zostaną rozpuszczone w wodzie lub rozpuszczalnikach organicznych i pozostawione w roztworze przez dłuższy czas. Grupa aldehydowa na węglu C₁₀ ulega utlenieniu do grupy karboksylowej i powstają substancje nie działające już nasercowo.

Stwierdzono, że można wytworzyć trwałe pochodne digitoksozydu strofantydyny lub odpowiedniego digitoksozydoglikozydu, jeżeli wymienione wyżej glikozydy podda się redukcji, stosując środki redukujące selektywnie grupę aldehydową, takie jak wodorki litowcowo-borowe lub alkoholany glinu. Grupę aldehydową przy węglu C₁₀ przeprowadza się tą drogą w pierwszorzędową grupę alkoholową. Otrzymane na tej drodze nowe glikozydy strofantydolu o wzorze na załączonym rysunku wykazują oprócz trwałości tę zaletę, że są bardziej aktywne niż glikozydy naturalne. Jak wynika

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są: dr Ulrich Dölberg, dypl. chem. Mannheim, dr Fritz Kaiser, dypl. chem. Mannheim-Sandhofen.

z przytoczonej niżej tabeli osiąga się przez redukcję grupy aldehydowej około 2—3-krotne zwiększenie aktywności tych związków.

Tabela: dawki śmiertelne przy długotrwałej infuzji u świńek morskich (Knaffl-Lenz);
Wartości średnie.

Glikozyd	średni czas infuzji	dawka śmiertelna (mg/kg)	liczba zwierząt
digitoksozyd strofantydyny	43 min.	0,69	6
digitoksozyd strofantydolu	53 min.	0,25	6
digitoksozydoglikozyd strofantydyny	105 min.	0,42	6
digitoksozydoglikozyd strofantydolu	102 min.	0,23	5

Ze względu na ich dużą aktywność nowe glikozydy nadają się szczególnie do otrzymywania nasercowych preparatów do iniekcji.

Sposób według wynalazku może być przeprowadzony według znanych metod. Jako środek redukujący, który przekształca grupę aldehydową strofantydyny w pierwszorzędową grupę alkoholową, przy zachowaniu nienasyconego pierścienia laktonowego, stosuje się na przykład borowodorki metali alkalicznych lub alkoholany glinu (niemiecki opis patentowy nr 723.224).

Przykład I. 5 g digitoksozydu strofantydyny rozpuszcza się w 200 ml 80%-owego dioksanu, dodaje się roztworu 0,8 g wodoru sodowo-borowego w 50 ml 80%-owego dioksanu i pozostawia się mieszaninę na 5 godzin w temperaturze 20°C. Po rozcieńczeniu 500 ml wody i zakwaszeniu do wartości pH 3 roztwór ekstrahuje się dokładnie mieszaniną chloroform-etanol (2:1). Z przemytego wodą i wysuszonego siarczanem sodowym wyciągu eterowego otrzymuje się po odparowaniu rozpuszczalnika czysty digitoksozyd strofantydolu; wydajność 85% wydajności teoretycznej.

Bezpostaciowy glikozyd przekształca się na skutek traktowania bezwodnikiem octowym w pirydynie w krystalizujący trójoctan, a mianowicie w monodigitoksozyd trój-O-acetylostrofantydolu.

Temperatura topnienia: 177—181°C (z mieszaniny pirydyny, eteru i cykloheksanu)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{19} : +41,4^{\circ} \pm 1 \text{ (etanol)}$$

widmo w ultrafiolecie: λ maksimum = 216 —
— 218 m μ ; 1 g ϵ = 4,21

Brak maksimum przy około 300 m μ
C₃₅ H₅₀ O₁₂ (662,7) obliczono 19,48% CH₃CO
znaleziono 19,36% CH₃CO

Przykład II. Rozpuszcza się 0,25 g digitoksozydoglikozydu strofantydyny w 5 ml absolutnego izopropanolu, dodaje się 20 ml około 1-molowego roztworu izopropylanu glinowego w izopropanolu i ogrzewa się do wrzenia, przy czym rozpuszczalnik powoli się oddestylowuje. Ogrzewanie kontynuuje się tak długo (około 5 godzin), aż w destylacie nie można stwierdzić już obecności acetonu. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się wody, wytrącony wodorotlenek glinowy ekstrahuje się kilkakrotnie gorącym 50%-owym etanolem i wodnoalkoholowe wyciągi odparowuje się w próżni do suchości. Pozostałość składa się z czystego digitoksozydoglikozydu strofantydolu; wydajność: 78% wydajności teoretycznej.

Bezpostaciowy glikozyd przekształca się na skutek traktowania bezwodnikiem octowym w pirydynie w krystalizujący sześciocetan, a mianowicie w digitoksozydoglikozyd sześć-O-acetylostrofantydolu.

Temperatura topnienia: 146—149°C (z mieszaniny pirydyny, eteru i cykloheksanu)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} : +30,4^{\circ} \pm 1 \text{ (etanol)}$$

Widmo w ultrafiolecie: λ maksimum = 216 —
— 218 m μ ; 1 g ϵ = 4,22

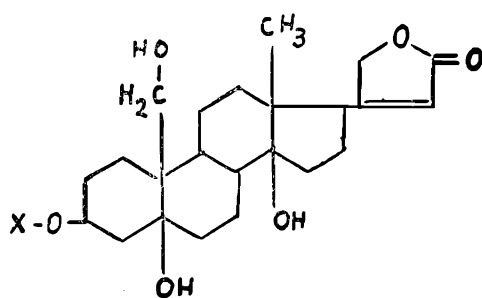
Brak maksimum przy około 300 m μ
C₄₇ H₆₆ O₂₀ (951,0) obliczono 27,16% CH₃CO
znaleziono 26,50% CH₃CO

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych glikozydów strofantydolu o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza resztę digitoksozową lub glikozydodigitoksozową, znamienny tym, że digitoksozyd strofantydyny lub odpowiedni digitoksozydoglikozyd poddaje się reakcji z środkiem redukującym, oddziaływującym selektywnie na grupę aldehydową, takim jak wodorek litowcowo-borowy lub też alkoholanem glinu.

C. F. Boehringer & Söhne GmbH.

Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



wzór 1