



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 20.07.1977 (P. 199771)

Pierwszeństwo: 21.07.1977 Węgry

Zgłoszenie ogłoszono: 24.04.78

Opis patentowy opublikowano: 15.01.1980

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Państwa: _____

Int. Cl.² C07D 519/04

Twórcy wynalazku: Ottó Clauder, Árpád, Király, József Kökösi, Egon Kárpáti, László Szporny

Uprawniony z patentu: Richter Gedeon Vegyészeti Gyár R.T., Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania winkameniny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania winkameniny, stanowiącej nowy alkaloid typu winkaminy oraz jej soli.

Stwierdzono, że w produktach odbudowy alkaloidu winkaminy występują nowe, nie opisane dotychczas związki o wartościowych właściwościach fizjologicznych. Takim terapeutycznie czynnym produktem jest nie występujący w przyrodzie alkaloid winkamenina o wzorze 1 będący optycznym antypodem występującego w przyrodzie alkaloidu eburnameniny.

Według wynalazku winkameninę o wzorze 1 oraz jej sole addycyjne z kwasami, sole czwartorzędowe oraz związki cząsteczkowe otrzymuje się w ten sposób, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym A~B oznacza grupę o wzorze (a), (b), (c) lub (d), poddaje się obróbce termicznej i otrzymaną winkameninę ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem albo w sól czwartorzędową względnie w związek cząsteczkowy, albo winkameninę uwalnia się z soli względnie przeprowadza w inną sól.

Substancje wyjściowe stosowane w sposobie według wynalazku wytwarza się w sposób niżej opisany.

Związek o wzorze ogólnym 2, w którym A~B oznacza grupę o wzorze (a), to jest kwas winkaminowy, otrzymuje się z winkaminy drogą prostego zmydlenia (ogłoszony niemiecki opis paten-

2

towy DOS nr 22 53 750, austriacki opis patentowy nr 322 118).

Związek o ogólnym wzorze 2, w którym A~B oznacza grupę o wzorze (b), to jest kwas apowinkaminowy, można otrzymać z apowinkaminy drogą zmydlenia (opis patentowy RFN nr 1 958 514 i austriacki opis patentowy nr 291 446).

Związki o ogólnym wzorze 2, w którym A~B oznacza grupę (c) i (d), a więc winkanol względnie epiwinkanol, otrzymuje się z winkaminy drogą zmydlenia (opis patentowy RFN nr 1 958 514 (opis patentowy RFN nr 1 795 146 i austriacki opis patentowy nr 279 060).

Sposobem według wynalazku winkameninę otrzymuje się tak, że kwas winkaminowy o wzorze 2, w którym A~B oznacza grupę o wzorze (a), ogrzewa się w ciągu około 0,5—4 godzin w temperaturze 150—300°C. Podczas tej obróbki termicznej kwas winkaminowy ulega dehydratacji i dekarboksylacji. Obie te reakcje mogą przebiegać równocześnie albo kolejno i w ten sposób kwas winkaminowy przeprowadza się w winkameninę.

Reakcję tę prowadzi się korzystnie w atmosferze gazu obojętnego, na przykład w atmosferze azotu. Otrzymany produkt poddaje się następnie obróbce w znany sposób, na przykład rozpuszcza się go w rozpuszczalniku organicznym nie mieszącym się z wodą, takim jak eter lub węglowodór i roztwór organiczny w celu usunięcia nie

przereagowanego kwasu winkaminowego przemienia się zasadowym roztworem wodnym. Następnie fazę organiczną suszy się i odparowuje. Winkameninę uzyskuje się w postaci oleistej pozostałości. Otrzymana w ten sposób z prawie ilościową wydajnością winkamenina jest tak czysta, że praktycznie nie wymaga już dalszego oczyszczania.

Można również postępować tak, że kwas apowinkaminowy o wzorze 2, w którym A~B oznacza grupę o wzorze (b), poddaje się obróbce termicznej korzystnie w ciągu 0,5–4 godzin, zwłaszcza w temperaturze 200–300°C. W tym przypadku kwas apowinkaminowy ulega dekarboksylacji i w ten sposób przechodzi w winkameninę.

Również w tym przypadku reakcję prowadzi się korzystnie w atmosferze gazu obojętnego, korzystnie w atmosferze azotu. Produkt reakcji można poddawać obróbce w wyżej opisany sposób.

Jeżeli w sposobie według wynalazku jako substancje wyjściowe stosuje się winkanol lub epiwinkanol, czyli związki o ogólnym wzorze 2, w którym A~B oznacza grupę o wzorze (c) lub (d), albo mieszaninę tych związków. Obróbkę termiczną prowadzi się korzystnie w temperaturze 170–300°C w ciągu około 0,5–4 godzin. Podczas tej obróbki termicznej, prowadzonej korzystnie w atmosferze gazu obojętnego, na przykład w atmosferze azotu, winkanol i/lub epiwinkanol ulegają dehydratacji i otrzymuje się winkameninę.

Produkt reakcji poddaje się obróbce w ten sposób, że otrzymany surowy stopiony produkt reakcji traktuje się obojętnym rozpuszczalnikiem organicznym. Z otrzymanego roztworu wykrystalizowuje czysta winkamenina. Jako rozpuszczalniki stosuje się korzystnie ciecze organiczne typu eterowego, takie jak eter etylowy, lub chlorowcowane węglowodory, na przykład chloroform lub dwuchlorometan.

Jako substancję wyjściową w tym wariantcie można również zamiast czystego winkanolu stosować surowy winkanol zawierający epiwinkanol, ponieważ podczas obróbki termicznej także epiwinkanol przechodzi w winkameninę.

Dehydratację winkanolu i/lub epiwinkanolu można również korzystnie prowadzić w obecności katalizatora dehydratacji. Jako katalizator taki korzystnie stosuje się tlenek glinu. Tlenek glinu wprowadza się korzystnie w dużym nadmiarze, około 2-6-krotnym (w przeliczeniu na masę produktu wyjściowego), ponieważ tlenek glinu z jednej strony adsorbuje produkty uboczne zanieczyszczające powstającą winkameninę, a z drugiej strony w obecności tlenku glinu dehydratację można prowadzić w temperaturze o około 40–80°C niższej. Po zakończeniu reakcji otrzymaną winkameninę oddziela się od tlenku glinu drogą ekstrakcji i za pomocą obojętnego rozpuszczalnika organicznego.

Można również postępować tak, że winkanol względnie epiwinkanol ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną z 3-12-krotną ilością bezwodnika kwasu octowego w ciągu kilku godzin, korzystnie 0,5–3 godzin. W ten sposób dehydratację można prowadzić w jeszcze niższej temperaturze.

W tym przypadku mieszaninę reakcyjną podda-

je się obróbce w ten sposób, że stosowany jako rozpuszczalnik bezwodnik kwasu octowego odparowuje się częściowo, otrzymany jako pozostałość roztwór wylewa się do wody z lodem, wodny roztwór alkalizuje się lekko rozcieńczonym roztworem zasady, na przykład rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje się wy-czerpująco za pomocą nie mieszającego się z wodą obojętnego rozpuszczalnika organicznego, takiego jak chlorowcowany węglowodór, na przykład dwuchlorometan lub chloroform.

Zamiast bezwodnika kwasu octowego można w powyższej reakcji dehydratacji winkanolu i/lub epiwinkanolu stosować również 80% kwas mrówkowy jako rozpuszczalnik.

Mieszaninę reakcyjną poddaje się obróbce w sposób opisany przy omawianiu dehydratacji za pomocą bezwodnika kwasu octowego. Otrzymany po odparowaniu rozpuszczalnika oleisty produkt zawiera obok winkameniny również pewne zanieczyszczające produkty uboczne, w związku z czym oleisty surowy produkt rozpuszcza się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, korzystnie w eterze, na przykład w eterze etylowym, uwalnia od nierozpuszczalnej pozostałości drogą sączenia, a czystą winkameninę wyodrębnia drogą odparowania przesącza.

Otrzymaną w postaci oleistej winkameninę można przeprowadzić w sole addycyjne z kwasami przez reakcję z różnymi kwasami. Sole addycyjne z kwasami są na ogół dobrze dającymi się identyfikować krystalicznymi substancjami. Sole addycyjne z kwasami wytwarza się na przykład z kwasami chlorowcowodorowymi, korzystnie z kwasem solnym, z jedno- lub wielozasadowymi kwasami karboksylowymi, na przykład z kwasem winowym, a także z kwasem pikrynowym. Sole wytwarza się w środowisku rozpuszczalnika, korzystnie w alkoholu alifatycznym, na przykład w etanolu.

Winkameninę można również przeprowadzać w czwartorzędowe sole. W tym celu winkameninę w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, zwłaszcza w alifatycznym ketonie, na przykład w acetonie, poddaje się reakcji z halogenkiem alkilowym, na przykład, z jodkiem metylu. Czwartorzędowe sole winkameniny są na ogół substancjami dobrze krystalizującymi.

Z winkameniny można również wytwarzać związki cząsteczkowe z odpowiednimi do tego celu związkami. Szczególnie korzystny do tego celu okazał się kwas pikrolonowy.

Otrzymana sposobem według wynalazku winkamenina oraz jej sole wykazują wartościowe właściwości farmakologiczne.

Hemodynamiczne działanie chlorowodoru winkameniny zbadano na 8 psach pod narkozą. Zwierzęta otrzymały narkozę z 30 mg/kg dożylnie pentobarbitalu, po czym również dożylnie podawano substancję czynną w dawkach 1 mg/kg. Przeprowadzono badania następujących parametrów:

MABP = tętniczne ciśnienie krwi

HR = puls

CBF = przepływ krwi w arteria carotis interna

CVR = opór naczyniowy w arteria carotis interna

FBF = przepływ krwi w arteria femoralis
FVR = opór naczyniowy w arteria femoralis

Wartości powyższych parametrów mierzono przed traktowaniem (wartości wyjściowe) oraz po upływie 3, 5, 10 i 15 minut od podania substancji czyn-

nej. Zmiany wartości podaje się w procentach. W poniższej tabelicy 1 podaje się wartości średnie z rozrzutem z 8 doświadczeń w stosunku procentowym do wartości wyjściowych.

Tabela 1

Minuty po podaniu	3	5	10	15
MABP	+1,3±2,5	+2,4±3,1	+5,8±6,1	+2,9±2,1
HR	-8,9±4,3	-8,8±4,4	-9,0±3,8	-6,5±3,1
CBF	+0,3±3,7	-1,7±3,0	-4,8±1,7	-4,8±2,5
CVR	+0,7±3,5	+3,1±3,5	+4,7±1,7	+6,2±3,0
FBF	+21,4±10,0	+18,6±9,4	+16,4±8,5	+15,3±6,9
FVR	-13,0±7,1	-12,9±6,2	-7,9±6,3	-10,7±5,1

Jak wynika z tabelicy 1 chlorowodorek winkameniny obniża ilość uderzeń pulsu i wykazuje około 15–21% działanie rozszerzające naczynia w zakresie naczyń udowych.

Skuteczna dawka substancji czynnej przy podawaniu dożylnym lub doustnym wynosi 1–5 mg/kg. Dawka ta jest dawką dzienną i może być podawana w jednej porcji albo w kilku jednakowych dawkach cząstkowych w ciągu dnia. Korzystną dawkę określa się każdorazowo na podstawie stanu pacjenta i doświadczenia lekarza.

W celu porównania efektu użytkowego nowych

związków ze znanymi związkami wyjściowymi o analogicznej strukturze przeprowadzono badania hemodynamicznego działania kwasu winkaminowego, kwasu apowinkaminowego, epiwinkanolu i winkanolu.

Hemodynamiczne działanie wymienionych wyżej znanych związków zbadano na 6 psach dla każdego związku. Związki podano dożylnie, w dawkach 1 mg/kg. Wymienione poprzednio parametry mierzono po upływie 3 minut po podaniu każdego związku. Wyniki zestawiono w tabelicy 2:

Tabela 2

	Kwas winkaminowy	Kwas apowinkaminowy	Epiwinkanol	Winkanol
MABP	-11,3±2,1	-7,5±1,9	-1,2±1,8	-32,4±6,2
HR	-5,1±1,9	-3,4±1,6	+1,3±1,9	-1,4±2,8
CBF	+2,5±1,6	+3,8±1,9	-0,5±2,5	+4,6±2,3
CVR	-7,1±2,1	-9,7±2,2	+0,2±1,9	-16,2±3,9
FBF	+4,3±1,2	+8,9±1,8	+1,6±0,6	+15,1±6,0
FVR	-6,1±1,8	-10,2±2,6	-1,7±0,9	-38,5±16,2

Z porównania wyników badań uzyskanych dla znanych związków oraz dla chlorowodoru winkameniny widać, że bardzo istotne w przypadku winkameniny jest działanie zwiększające (21,5%) przepływ krwi w arteria femoralis (FBF) zwłaszcza przy braku działania na tętnicze ciśnienie krwi (MABP). W porównaniu z tym winkanol wykazuje silnym działaniem obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. Epiwinkanol jest nieaktywny. Kwas winkaminowy i kwas apowinkaminowy wykazują bardzo słabe działanie zwiększające przepływ krwi w arteria femoralis (FBF), przy jednoczesnym obniżeniu ciśnienia tętniczego krwi (MABP).

Otrzymaną sposobem według wynalazku winkameninę oraz jej sole jako substancje czynne można przeprowadzać w odpowiednie preparaty lecznicze do podawania pozajelitowego lub dojelitowego drogą mieszania ze zwykłymi stałymi lub ciekłymi nośnikami farmaceutycznymi i/lub innymi farmaceutycznymi środkami pomocniczymi.

Jako nośniki można stosować na przykład wodę, żelatynę, laktozę, skrobię, pektynę, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, takie jak olej z orzeszków ziemnych, oliwa z oliwek itp., fragant, glikole polietylenowe, wazelinę itd. Preparaty farmaceutyczne mogą występować w zwykłych postaciach, takich jak tabletki, drażetki, kapsułki, pigułki, czopki itp., albo w postaci ciekłej jako olejowe lub wodne zawiesiny, emulsje, syropy, miękkie kapsułki żelatynowe, wodne lub olejowe roztwory iniekcyjne itp. Preparaty takie mogą również zawierać różne farmaceutyczne substancje pomocnicze, na przykład środki konserwujące, stabilizatory, substancje zapachowe itp., a także ewentualnie dalsze, terapeutycznie czynne związki. Preparaty przygotowuje się korzystnie w dostosowanych do celów terapeutycznych dawkach jednostkowych. Takie preparaty farmaceutyczne można wytwarzać w znany sposób, na przykład drogą mielenia, przesiewania, mieszania, granulowania, prasowania względnie rozpuszczania itp. Można je

również poddawać ewentualnie dalszym obróbkom stosowanym w przemyśle farmaceutycznym, na przykład sterylizacji.

Jako dalsze terepeutycznie czynne znane związki, które można zestawiać ze związkami otrzymanymi sposobem według wynalazku wymienia się na przykład teofilinę, fenylobarbiturany, kwas acetylosalicylowy, ponadto witaminy, na przykład witaminę E lub P, z którymi można uzyskiwać znaczne działania synergistyczne, oraz witaminę C (kwas askorbinowy) oraz jej sole i pochodne kompleksowe, które na przykład podczas podawania doustnego przyspieszają resorpcję winkameniny i w związku z tym umożliwiają szybsze działanie. Winkameninę jako substancję czynną można stosować również w postaci pamoanu, przez co uzyskuje się działanie przedłużone. Przez zastosowanie dwuoktylosulfobursztynianu lub laurylosiarczuanu można przy podawaniu preparatów doustnych wyeliminować gorzki smak substancji czynnej. Preparaty mogą ponadto zawierać pewne sole nieorganiczne, na przykład fosforan monoamonowy lub dwuwodorofosforan metalu alkalicznego, które przy podawaniu doustnym sprzyjają powstawaniu trwałych roztworów. Substancję czynną można podawać również w postaci alkilosulfonianu albo 2-keglutaranu.

Przykład I. 3,4 g (0,01 mola) kwasu winkaminowego ogrzewa się w kolbie do sulfonowania w atmosferze azotu na łaźni olejowej lub metalicznej aż do temperatury topnienia (260°C) i stop utrzymuje się w ciągu 1—2 godzin w temperaturze 240—260°C. Ogrzany do temperatury topnienia kwas winkaminowy oddaje dwutlenek węgla od razu, jednak w celu doprowadzenia reakcji do końca utrzymuje się go dalej w poddanej temperaturze 240—260°C. Tworzenie się winkameniny względnie przeprowadzenie kwasu winkaminowego w winkameninę bada się drogą chromatografii cienkowarstwowej (na płytach z żelu krzemionkowego, stosując jako środek rozwijający mieszaninę 100 części chloroformu i 14 części metanolu). Gdy plama charakterystyczna dla kwasu winkaminowego zniknie z chromatogramu, reakcję można uznać za zakończoną. Pozostałość stopu rozpuszcza się następnie w rozpuszczalniku nie mieszającym się z wodą, na przykład w eterze, benzenie lub dwuchloroetanem i organiczny roztwór wytrząsa się dwukrotnie z porcjami po 10 ml 1n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, a następnie raz z 10 ml wody destylowanej w celu usunięcia ewentualnie pozostałego nieprzereagowanego kwasu winkaminowego. Fazy wodne łączy się i wytrząsa z połową objętości rozpuszczalnika organicznego nie mieszającego się z wodą. Oddzieloną fazę organiczną łączy się z pierwotnym roztworem organicznym, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, sączy, a przesącz odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Jako pozostałość otrzymuje się 2,70 g winkameniny (wydajność prawie ilościowa) w postaci białego oleju. Ten oleisty produkt można destylować jedynie w wysokiej próżni w bardzo wysokich temperaturach. Temperatura wrzenia wynosi 208—210°C) 10⁻⁴ mm Hg, $[\alpha]_D^{20} = 180^\circ$ (c=1%, w chloroformie). Pikrynian

winkameniny stanowi związek łatwo krystalizujący o temperaturze topnienia 170—172°C. Związek cząsteczkowy z kwasem pikrolonowym topi się w temperaturze 218—220°C.

Analiza dla C₁₈H₂₂N₂:

obliczono: C 82,37% H 7,83% N 10,07%

znaleziono: C 82,02% H 7,80% N 9,95%

Przykład II. Postępuje się według przykładu I z tym, że stop substancji wyjściowej utrzymuje się w ciągu 3 godzin w temperaturze 240—260°C. Otrzymuje się 2,50 g winkameniny (90% wydajności teoretycznej) w postaci oleju o zabarwieniu nieco ciemniejszym niż w przykładzie I.

Przykład III. 3,24 g (0,01 mola) kwasu apowinkaminowego ogrzewa się w kolbie do sulfonowania w atmosferze azotu na łaźni olejowej albo metalicznej do temperatury topnienia i stop utrzymuje w ciągu 1—2 godzin w temperaturze 250—260°C. Otrzymany stop rozpuszcza się w rozpuszczalniku nie mieszającym się z wodą, takim jak eter, benzen lub dwuchloroetan i roztwór organiczny wytrząsa się dwukrotnie w 10 ml 1n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i następnie raz z 10 ml wody destylowanej w celu usunięcia ewentualnie pozostałego nieprzereagowanego kwasu apowinkaminowego. Fazy wodne łączy się i wytrząsa z połową objętości rozpuszczalnika organicznego nie mieszającego się z wodą. Oddzieloną fazę organiczną łączy się z pierwotnym roztworem organicznym, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, sączy i przesącz odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Jako pozostałość otrzymuje się 2,10 g (76% wydajności teoretycznej) winkameniny w postaci białego oleju. Pikrynian tego produktu topi się w temperaturze 172°C.

Przykład IV. Postępuje się według przykładu III z tym, że stop substancji wyjściowej utrzymuje się w ciągu 3 godzin w temperaturze 250—260°C. Otrzymuje się 2,00 g winkameniny.

Przykład V. 1,48 g (0,005 mola) winkanolu ogrzewa się w temperaturze 220—250°C w atmosferze azotu w ciągu 1 godziny. Otrzymany stop rozpuszcza się następnie w eterze, a roztwór poddaje obróbce w sposób opisany w przykładzie I. Otrzymuje się 1,98 g (93% wydajności teoretycznej) winkameniny w postaci jasnego oleju. Pikrynian tego produktu wykazuje identyczne właściwości, jak pikrynian otrzymany według przykładu I.

Przykład VI. Postępuje się według przykładu V z tym, że obróbkę termiczną prowadzi się w ciągu 3 godzin. Otrzymuje się 1,25 g (91% wydajności teoretycznej) winkameniny w postaci oleju.

Przykład VII. 1,48 g (0,005 mola) surowego winkanolu ogrzewa się w temperaturze 220—250°C w atmosferze azotu w ciągu 1 godziny. Otrzymany stop rozpuszcza się następnie w chloroformie, a roztwór poddaje obróbce w sposób opisany w przykładzie I. Otrzymuje się 1,20 g (87% wydajności teoretycznej) winkameniny w postaci jasnego oleju. Pikrynian tego produktu wykazuje identyczne właściwości, jak pikrynian otrzymany w przykładzie I.

Przykład VIII. Postępuje się według przykładu VII z tym, że stop związku wyjściowego u-

trzymuje się w ciągu 3 godzin w temperaturze 250–260°C. Otrzymuje się 1,25 g (91% wydajności teoretycznej) winkameniny.

Przykład IX. Postępuje się według przykładu V z tym, że zamiast eteru stosuje się dwuchloroetan jako rozpuszczalnik. Otrzymuje się 1,25 g (91% wydajności teoretycznej) oleistej winkameniny.

Przykład X. 1,48 g (0,005 mola) winkanolu miesza się z trzykrotną ilością, czyli 4,50 g tlenku glinu i mieszaninę utrzymuje się w ciągu 1 godziny w temperaturze 185–200°C. Po ochłodzeniu produkt reakcji ekstrahuje się benzenem, roztwór organiczny osusza się bezwodnym siarczanem sodu, sączy, a przesącz odparowuje do sucha. Otrzymuje się 1,20 g winkameniny w postaci jasnożółtego oleju. Pikrynian tego produktu wykazuje identyczne właściwości, jak pikrynian otrzymany według przykładu I.

Przykład XI. Postępuje się według przykładu X z tym, że zamiast 4,5 g wprowadza się w tym przypadku 7,5 g tlenku glinu do stosowanego jako związek wyjściowy w ilości 1,48 g winkanolu. Otrzymuje się 1,10 g produktu o jakości identycznej z produktem według przykładu X.

Przykład XII. 1,48 g (0,005 mola) winkanolu utrzymuje się w ciągu 1 godziny w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 7,5 ml bezwodnika kwasu octowego. Następnie nadmiar rozpuszczalnika częściowo odparowuje się, a pozostały roztwór wylewa do wody z lodem. Wartość pH wodnej mieszaniny nastawia się na 8–9 za pomocą 20% roztworu wodorotlenku sodowego i otrzymany alkaliczny roztwór wytrząsa się czterokrotnie z dwuchlorometanem w ilościach w przybliżeniu takich samych. Połączone wyciągi w dwuchlorometanie uwalnia się przez wytrząsanie z niewielką ilością wody od pozostałości wodorotlenku sodowego, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Jako pozostałość otrzymuje się 1,26 g (92% wydajności teoretycznej) surowej winkameniny w postaci oleju. Pikrynian tego produktu topi się w temperaturze 170–172°C.

Przykład XIII. Postępuje się według przykładu XII z tym, że stosuje się 14,8 g bezwodnika kwasu octowego i zamiast z dwuchlorometanem wytrząsa się z chloroformem. Otrzymuje się 1,21 g produktu w postaci oleistej.

Przykład XIV. 1,47 g (0,005 mola) winkanolu rozpuszcza się w 8 g 80% roztworu kwasu mrówkowego i roztwór utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Następnie nadmiar kwasu odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałość wylewa do wody z lodem. Mieszaninę reakcyjną poddaje się następnie obróbce w sposób opisany w przykładzie XII. Otrzymuje się 1,25 g oleistego produktu. Produkt ten nie stanowi jednorodnej winkameniny, lecz zawiera pewną ilość winkanu. Jeżeli olej ten rozpuszcza się w dwukrotnej ilości wagowej acetonu i roztwór pozostawia w szafie chłodniczej, to większość winkanu wydzieliła się z roztworu w postaci krystalicznej.

Przykład XV. 147 g (0,005 mola) winkanolu

utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 80 ml 80% roztworu kwasu mrówkowego w ciągu 8 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną poddaje się obróbce w sposób opisany w przykładzie XIV. Otrzymuje się 1,20 g surowego oleistego produktu, który oczyszcza się w sposób wyżej opisany.

Przykład XVI. 2,78 g (0,01 mola) winkameniny rozpuszcza się w 9 ml absolutnego etanolu i zadaje 1 ml etanolowego 36,5% roztworu kwasu solnego. Chlorowodorek winkameniny wytrąca się przez wkraplanie około pięciokrotnej ilości eteru. Chlorowodorek wydziela się początkowo w postaci oleistej, krystalizuje jednak przy pozostawieniu w szafie chłodniczej. Otrzymuje się 2,70 g chlorowodoru winkameniny o temperaturze topnienia 246–247°C, $[\alpha]_D^{20} = -50^\circ$ ($c = 1\%$ w chloroformie). Analiza dla $C_{19}H_{11}N_2 \cdot HCl$ (ciężar cząsteczkowy 316,83):

znaleziono: C 72,02% H 7,94%, 9,83% Cl 11,5%
obliczono: C 72,15% H 7,98% 9,10% Cl 10,7%

Przykład XVII. 1,39 g (0,005 mola) winkameniny rozpuszcza się w 8 ml etanolu i zadaje roztworem 0,375 g kwasu D-winowego w 2 ml etanolu. Winian winkameniny wydziela się z roztworu w postaci oleistej. Ten oleisty produkt jest dobrze rozpuszczalny w wodzie.

Przykład XVIII. 0,277 g (0,001 mola) winkameniny rozpuszcza się w 1,0 ml acetonu i w temperaturze pokojowej zadaje 0,5 ml (1,15 g, 0,008 mola) jodku metylu. Po krótkim odstaniu na powierzchni klarownego roztworu zbierają się oleiste krople. Po krótkim mieszanu produkt zaczyna krystalizować. Mieszaninę pozostawia się w ciągu 1 dnia w szafie chłodniczej i w tym czasie krystalizacja dobiega końca. Krystaliczny produkt odsąca się, przemywa niewielką ilością acetonu i suszy. Otrzymuje się 0,42 g metylujodku winkameniniowego o temperaturze topnienia 275°C z wydajnością 71% wydajności teoretycznej. Po przekrystalizowaniu z etanolu produkt wykazuje skręcalność optyczną $[\alpha]_D^{20} = -155^\circ$ ($c = 1\%$ w chloroformie).

Analiza dla $C_{19}H_{11}N_2 \cdot CH_3J$ (ciężar cząsteczkowy 420):

obliczono: C 57,38% H 5,80%

znaleziono: C 57,20% H 5,73%.

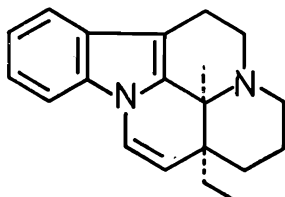
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania winkameniny o wzorze 1 oraz jej soli addycyjnych z kwasami, soli czwartorzędowych i związków cząsteczkowych, **znamięnym** tym, że związek o wzorze 2, w którym A~B oznacza grupę o wzorze (a) poddaje się obróbce termicznej w temperaturze 80–300°C, w ciągu 0,5–4 godzin, ewentualnie w atmosferze gazu obojętnego i otrzymaną winkameninę przeprowadza się ewentualnie w sól addycyjną z kwasem albo w sól czwartorzędową względnie w związek cząsteczkowy, albo winkameninę uwalnia się z soli względnie przeprowadza się w inną sól.

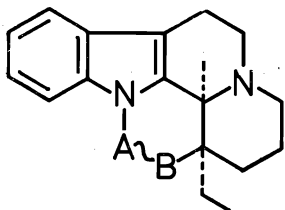
2. Sposób wytwarzania winkameniny o wzorze 1 oraz jej soli addycyjnych z kwasami, soli czwar-

torzędowych i związków cząsteczkowych, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym A~B oznacza grupę o wzorze (b) poddaje się obróbkę termicznej w temperaturze 80—300°C, w ciągu 0,5—4 godzin, ewentualnie w atmosferze gazu obojętnego i otrzymaną winkameninę przeprowadza się ewentualnie w sól addycyjną z kwasem albo w sól czwartorzędową względnie w związek cząsteczkowy, albo winkameninę uwalnia się z soli względnie przeprowadza w inną sól.

3. Sposób wytwarzania winkameniny o wzorze 1 oraz jej soli addycyjnych z kwasami, soli czwartorzędowych i związków cząsteczkowych, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym A~B oznacza grupę o wzorze (c) lub (d), poddaje się obróbkę termicznej w temperaturze 80—300°C, w ciągu 0,5—4 godzin, ewentualnie w atmosferze gazu obojętnego i otrzymaną winkameninę przeprowadza się ewentualnie w sól addycyjną z kwasem albo w sól czwartorzędową względnie w zwią-



WZÓR 1



WZÓR 2

zek cząsteczkowy, albo winkameninę uwalnia się z soli względnie przeprowadza w inną sól.

4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że obróbkę termiczną prowadzi się w obecności katalizatora dehydratacji.

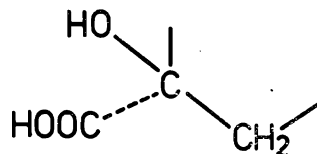
5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że jako katalizator dehydratacji stosuje się tlenek glinu.

6. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że obróbkę termiczną prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika.

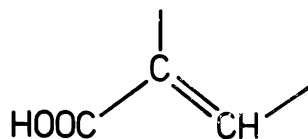
7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że stosuje się rozpuszczalnik o właściwościach odwadniających.

8. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się bezwodnik kwasu octowego.

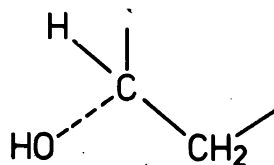
9. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się 75—85% kwas mrówkowy.



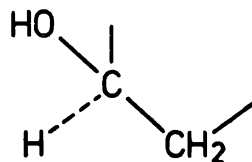
WZÓR /a/



WZÓR /b/



WZÓR /c/



WZÓR /d/