



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

216 574

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 07 01 81
(21) PV 126-81

(51) Int. Cl.³

C 07 D 209/56

// C 07 D 227/04

(40) Zveřejněno 31 12 81

(43) Vydáno 01 10 84

(75)

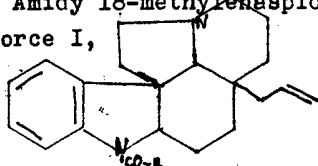
Autor vynálezu HÁJÍČEK JOSEF ing.CSc., BOROVANY

TROJÁNEK JAN dr.ing.CSc., PRAHA

(54) Způsob výroby amidů 18-methylenaspidospermidinu

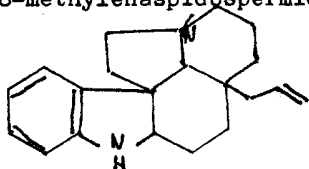
Amidy 18-methylenaspidospermidinu obecného

vzorce I,



(I)

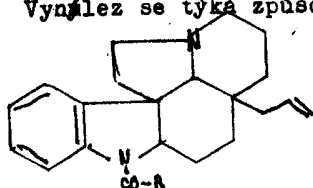
ve kterém R značí alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku, nebo skupinu cyklopropylovou, cyklobutylovou, cyklopentylovou nebo fenylovou, jsou mezi-produkty výroby léčiv. Vyrábějí se acylací 18-methylenaspidospermidinu vzorce II



(II)

chloridy kyselin obecného vzorce III, ve kterém R má shora uvedený význam, ve dvoufázovém systému chlorovaného nebo aromatického uhlovodíku a vodného roztoku uhličitanu nebo hydrogen-uhličitanu alkalického kovu.

Vynález se týká způsobu výroby amidů 18-methylenaspidospermidinu obecného vzorce I,



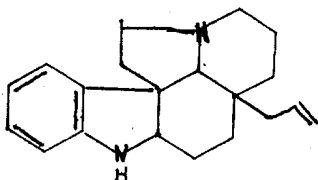
(I)

ve kterém R značí alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, nebo skupinu cyklopropylovou, cyklobutylovou, cyklopentylovou nebo fenylovou.

Sloučeniny vzorce I jsou vesměs známy a jsou meziprodukty výroby léčiv.

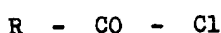
Podle známého způsobu (Hájíček J., Trojánek J.: Čsl. autorské osvědčení č. 214 361) se vyrábí tak, že se 18-methylenaspidosperimidin acyluje acylchloridy v bezvodých podmínkách v přítomnosti terc. organické base. Cílem vynálezu je vypracování postupu, který při dosahování srovnatelných výtěžků dovoluje technologicky mnohem schůdnější práci ve vodném prostředí.

Podstata vynálezu spočívá v tom, že se 18-methylenaspidospermidin vzorce II (Čsl. autorské osvědčení č. 214 361)



(II)

acyluje chloridy kyselin obecného vzorce III



(III)

ve kterém R má shora uvedený význam, ve dvoufázovém systému chlorovaného nebo aromatického uhlovodíku a vodného roztoku uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu sodného nebo draselného při teplotě 0 °C až 25 °C.

Jako chlorovaného uhlovodíku se použije výhodně methylenchloridu nebo chloroformu, jak aromatického uhlovodíku např. benzenu nebo toluenu.

Následující příklady ilustrují, avšak nikterak neomezují obecnost způsobu podle vynálezu.

Příklady provedení

Příklad 1

K roztoku 1,51 g (5,13 mmol) 18-methylenaspidospermidinu (II) v 50 ml methylenchloridu se přidá 40 ml vody a 3,11 g (22,5 mmol) uhličitanu draselného. Dvoufázová směs se ochladí na 0 °C a za míchání se během 10 minut přikape roztok 0,89 ml (12,5 mmol) acetylchloridu (III: R = CH₃) v 5 ml methylenchloridu. Směs se míchá při 20 °C 1 h a organická fáze se oddělí, promyje 20 ml vody, 20 ml solanky a po vysušení síranem sodným se odpaří ve vakuu vodní vývěvy. Dokonalým odpařením ve vakuu olejové vývěvy se získá 1,72 g (99,8 %) sklovitého 1-acetyl-18-methylenaspidospermidinu (I: R=CH₃).

Příklad 2

Ke dvoufázové směsi 2,94 g (10 mmol) 18-methylenaspidospermidinu (II), 3,36 g (40 mmol) hydrogenuhličitanu sodného, 120 ml toluenu a 60 ml vody se přikape 1,54 g (13 mmol) cyklobutankarbonylchloridu (III: R = CH₂-(CH₂)₂-CH-) za míchání během 15 minut při teplotě 10 °C. Směs se míchá ještě 2 h při teplotě místnosti a zpracuje postupem dle příkladu 1. Získá se 3,70 g sklovitého 1-cyklobutankarbonyl-18-methylenaspidospermidinu (I: R = CH₂-(CH₂)₂-CH-), což odpovídá 98,3 % teorie.

Příklad 3

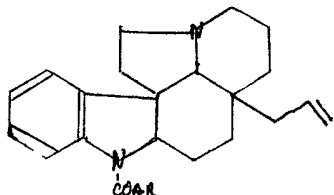
Postupem podle příkladu 1 s tím, že místo karbonátu draselného a methylenchloridu se použije hydrogenuhlíčitanu draselného a chloroformu, se získá 99,1 % 1-butanoyl-18-methylenaspidospermidinu (I: $R = CH_2-CH_2CH_3$).

Příklad 4

Ke směsi 2,35 g (8 mmol) 18-methylenaspidospermidinu (II), 7,15 g (25 mmol) dekahydrátu uhličitanu sodného, 100 ml benzenu a 70 ml vody se přikape během 10 minut za míchání 1,69 g (12 mmol) benzoylchloridu (III: $R = C_6H_5$) při teplotě 25 °C. Směs se dále míchá při této teplotě 1 h a organická fáze se oddělí. Benzenový roztok se promyje 20 ml 1% roztoku hydroxidu sodného, 20 ml vody a po vysušení se odpaří na rotační vakuové odparce. Dokonalým odpařením ve vakuu olejové vývěvy se získá (98,8 %) 3,15 g sklovitého 1-benzoyl-18-methylenaspidospermidinu (I: $R = C_6H_5$).

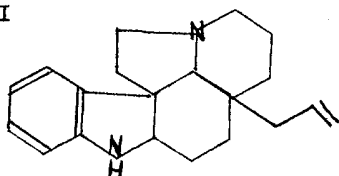
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby amidů 18-methylenaspidospermidinu obecného vzorce I,



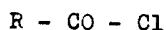
(I)

ve kterém R značí alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, nebo skupinu cyklopropylovou, cyklobutylovou, cyklopentylovou nebo fenylovou, vyznačující se tím, že se 18-methylenaspidospermidin vzorce II



(II)

acyluje chloridy kyselin obecného vzorce III,



(III)

ve kterém R značí totéž co nahoře, ve dvoufázovém systému chlorovaného nebo aromatického uhlovodíku, výhodně chloroformu, methylenchloridu, benzenu nebo toluenu, a vodného roztoku uhličitanu nebo hydrogenuhlíčitanu sodného nebo draselného za teploty 0 °C až 25 °C.