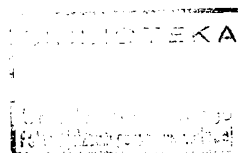


30 stycznia 1932 r.

A61k 27/00

URZĄD PATENTOWY



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 15149.

Kl. 30 h 2.

Schering-Kahlbaum, A. G.
(Berlin, Niemcy).

Sposób otrzymywania acylowych związków *k*-strofantyny.

Zgłoszono 28 marca 1929 r.
Udzielono 1 grudnia 1931 r.

Otrzymana z nasion *Strophanthus Kombe* lub innych środków farmakologicznych i stosowana jako środek leczniczy *k*-strofantyna, która tak w odmianie bezpostaciowej jak i krystalicznej, stanowi mieszaninę glikozydów i wskutek tego działa niejednokowo, daje przy rozszczepianiu kwasami *k*-strofantyny; ta ostatnia jest znana w dwu odmianach, przyczem punkt topliwości jednej odmiany wynosi około 173° drugiej zaś 232°C. Farmakologiczne działanie *k*-strofantyny jest jakościowo równe działaniu *k*-strofantyny, ilościowo zaś mniejsze.

Feist (Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 33, 2080 (1900)) nie mógł otrzymać charakterystycznych produktów acylowania *k*-strofantyny, Windaus'owi i Hermanns'owi

(Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft 48, 986 (1915)) udało się otrzymać związek benzoylowy. Badanie farmakologiczne tego związku przeprowadzone przez Strauba (Biochemische Zeitschrift 75, 143 (1916)) wykazało jednak, że dla żaby posiada on tylko $\frac{1}{10}$ skuteczności *k*-strofantyny.

Stwierdzono obecnie, że można otrzymać bardzo skuteczne związki *k*-strofantyny, skoro *k*-strofantynę poddać działaniu środków acylujących szeregu alifatycznego, jako to chlorowco-pochodnych lub bezwodników odnośnych kwasów lub kwasów chlorowcowych. W ten sam sposób również z kwasów alifatyczno-aromatycznych można otrzymać łatwo odno-

śne pochodne *k*-strofantydyny. Korzystna jest przytem obecność trzeciorzędowych amin, np. pirydyny lub alkiłowanych anilin. Przy sposobie tym ewentualnie można również stosować obojętne rozpuszczalniki, np. chloroform. Zwłaszcza czyste produkty otrzymuje się, unikając prowadzenia reakcyj w wyższych temperaturach. Obie odmiany *k*-strofantydyny dają jedne i te same produkty acylowania.

Otrzymane w ten sposób związki acylowe *k*-strofantydyny posiadają silniejsze działanie farmakologiczne niż *k*-strofantydyna. W porównaniu z *k*-strofantydyną posiadają one tę wyższość iż są chemicznie jednorodne, wskutek czego ich własności i działanie jest stałe.

Przykład I. 10 cz. *k*-strofantydyny rozpuszcza się w 100 cz. pirydyny i roztwór zadaje w temperaturze pokojowej 100 cz. bezwodnika kwasu octowego. Po upływie 24 godzin produkt acylowania wlewa się do wody lodowatej, poczem wydziela się osad, który odsąca się i przekrystalizowuje z 96% alkoholu.

Otrzymany związek krystalizuje w postaci bezbarwnych błyszczących graniastopłupów, topniejących w temperaturze około 248 — 249°C.

Przykład II. 3 g *k*-strofantydyny gotuje się w ciągu godziny pod chłodnicą zwrotną z 30 cm³ bezwodnika kwasu octowego. Następnie dodaje się ostrożnie 30 cm³ alkoholu i roztwór jeszcze gotuje przez pewien czas, poczem ester octowy i alkohol odpędza na kąpieli wodnej, a pozostałość przekrystalizowuje z alkoholu. Wydajność acetylo-*k*-strofantydyny wynosi około 85% teorji.

Przykład III. 3 g *k*-strofantydyny zalewa się 12 cm³ pirydyny i po dodaniu 12 cm³ kwasu octowego ogrzewa się w ciągu 3 minut pod chłodnicą zwrotną do umiarkowanego wrzenia. Po ostrożnem dodaniu 20 cm³ absolutnego alkoholu, roztwór utrzymuje się przez pewien czas w stanie

wrzenia i następnie przepuszcza przezeń strumień pary wodnej. Większa część utworzonej acetylo-*k*-strofantydyny wydzielą się przytem w postaci krystalicznej, resztę zaś można wydzielić z ługu macierzystego zapomocą ekstrakcyj chloroformem. Całkowita wydajność wynosi około 85 — 90% teorji.

Przykład IV. 4 cz. *k*-strofantydyny rozpuszcza się w 50 cz. pirydyny i ochładzając zadaje 20 cz. bezwodnika kwasu propionowego. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w temperaturze pokojowej w ciągu 20-tu godzin, a następnie wlewa do 50 cz. wody lodowatej; tworzy się stopniowo osad, który po kilku godzinach odsąca się i przekrystalizowuje z alkoholu. Otrzymana propionylo-*k*-strofantydyna wykrytalizowana z alkoholu po przemyciu tworzy bezbarwne błyszczące blaszki, topniejące w temperaturze około 239—240°C.

Przykład V. 200 cz. chloroformu zadaje się, ochładzając, 10 cz. dwuetyloaniliny i 10 cz. chlorku propionylowego, następnie wprowadza się w temperaturze pokojowej 5 cz. drobno sproszkowanej *k*-strofantydyny i wstrząsa się dopóty, dopóki ta ostatnia się nie rozpuści. Po dwóch godzinach mieszaninę reakcyjną zadaje się absolutnym metanolem i po odstaniu przez czas pewien roztwór przemywa kolejno rozcieńczonym kwasem solnym i wodą. Wody otrzymywane przy przemywaniu wyklóca się z nieznaczną ilością chloroformu, połączone roztwory chloroformu suszy zapomocą siarczanu sodowego i następnie chloroform i ester metylowy kwasu propionowego oddestylowuje pod ciśnieniem zmniejszonym. Pozostałość rozpuszcza się w nieznacznej ilości chloroformu i roztwór ten miesza z eterem naftowym, przyczem wydzielają się bezbarwne kłaczki. Otrzymaną propionylo-*k*-strofantydynę odsąca się i przekrystalizowuje z alkoholu.

Przykład VI. 100 cz. chloroformu zadaje się 20 cz. bromku α -bromopropiony-

lowego i ochładzając dokładnie dodaje 10 cz. pirydyny i 100 cz. chloroformu. Ochładzając w dalszym ciągu dokładnie, wprowadza się następnie 4 cz. *k*-strofantydyny. Po upływie 10-ciu minut mieszaninę reakcyjną zadaje się absolutnym metanolem i po kilku godzinach produkt wydziela w sposób zwykły. Otrzymana α -bromopropionilo-*k*-strofantydyna krystalizuje z metanolu w postaci bezbarwnych błyszczących blaszek, które topnieją, pieniąc się, w temperaturze około 192—193°C.

Przykład VII. 200 cz. chloroformu zadaje się, ochładzając, 5 cz. dwumetyloaniliny i 10 cz. chlorku izowalerylowego. Po dodaniu 5 cz. *k*-strofantydyny, wstrząsa się dopóty, dopóki się wszystko nie rozpuści. Po kilku godzinach mieszaninę reakcyjną zadaje się metanolem i dalej postępuje się jak w przykładzie V. Otrzymana izowalerylo-*k*-strofantydyna krystalizuje z alkoholu w postaci bezbarwnych, błyszczących, podłużnych blaszek, które topnieją w temperaturze 183 — 184°C.

Przykład VIII. 5 g *k*-strofantydyny zalewa się 5 cm³ pirydyny i 25 cm³ chloroformu. Wstrząsając dodaje się 5 cm³ chlorku izowalerylowego. Mieszanina ogrzewa się przytem znacznie i wkrótce zaczyna wrzeć ogrzewana na gorącej kąpeli wodnej. W ciągu 10-ciu minut podtrzymuje się umiarkowane wrzenie i dodaje 10 cm³ alkoholu absolutnego. Po upływie ¼ godziny przez roztwór przepuszcza się strumień pary wodnej, przyczem utworzona izowalerylo-*k*-strofantydyna wydziela się jako bezbarwny olej, który wkrótce krzepnie w postaci bezbarwnej masy. Produkt surowy oczyszcza się zapomocą przekrystalizowania z alkoholu. Wydajność ogólna wynosi 85 — 90% teorji.

Przykład IX. Do roztworu, zawierającego w 200 cz. chloroformu 30 cz. bromku α -bromo-izowalerylowego i 15 cz. pirydyny, dodaje się, ochładzając, 4 cz. *k*-strofantydyny i mieszaninę wstrząsa się w cią-

gu ¼ godziny. Następnie zadaje się metanolem i powstają α -bromoizowalerylo-*k*-strofantydynę wydziela w sposób zwykły. Krystalizuje ona z 50% metanolu w postaci bezbarwnych błyszczących igieł, które, pieniąc się, topnieją w temperaturze około 203 — 204°C.

Przykład X. Mieszaninę 200 cz. chloroformu i 25 cz. chlorku *n*-walerylowego, zadaje się, ochładzając, mieszaninę 200 cz. chloroformu i 25 cz. pirydyny. Następnie wprowadza się 20 cz. *k*-strofantydyny i wstrząsa dopóty, dopóki się ta nie rozpuści. Po upływie kilku godzin zadaje się mieszaninę reakcyjną metanolem i wydziela w sposób zwykły *n*-walerylo-*k*-strofantydynę. Krystalizuje ona z alkoholu w postaci bezbarwnych, błyszczących blaszek, które topnieją w temperaturze około 212°C.

Przykład XI. Zastępując w przykładzie X chlorek *n*-walerylowy 30 cz. chlorku *n*-kapronylowego, otrzymuje się *n*-kapronilo-*k*-strofantydynę, krystalizującą z alkoholu w postaci bezbarwnych błyszczących blaszek, które topnieją w temperaturze 205 — 207°C.

Przykład XII. Skoro w przykładzie X zastąpi się chlorek *n*-walerylowy 30 cz. chlorku izokapronylowego, wówczas tworzy się izokapronilo-*k*-strofantydyna, która krystalizuje z alkoholu w postaci bezbarwnych, błyszczących igieł, łączących się w wiązki. Punkt topliwości w temperaturze około 180°C.

Przykład XIII. Skoro w przykładzie X zastąpić chlorek *n*-walerylowy 30 cz. chlorku kwasu izoamilo-octowego, wówczas otrzymuje się izoamiloacetylo-*k*-strofantydynę, która krystalizuje z alkoholu w postaci bezbarwnych, błyszczących blaszek, topniejących w temperaturze około 195—197°C.

Przykład XIV. Do 200 cz. chloroformu dodaje się 10 cz. dwumetyloaniliny i 15 cz. chlorku fenyloacetylowego. Następnie wprowadza się 5 cz. *k*-strofantydyny i

mieszaninę wstrząsa się w ciągu 2 godzin. Wówczas dodaje się 10 cz. alkoholu absolutnego i roztwór po odstaniu się w ciągu kilku godzin przemywa kolejno rozcieńczonym kwasem solnym i wodą. Po odpędzeniu chloroformu, pozostałość zarabia się eterem naftowym, utworzony osad odsącza i krystalizuje z alkoholu etylowego. Otrzymana fenyloacetylo-*k*-strofantydyna tworzy bezbarwne, błyszczące igły, które topnieją w temperaturze około 207—208°C.

Przykład XV. 150 cz. chloroformu zadaje się 15 cz. chlorku kwasu cyamonoowego i 15 cz. pirydyny. Po wprowadzeniu 5 cz. sproszkowanej *k*-strofantydyny mieszaninę wstrząsa się do chwili rozpuszczenia i po kilku godzinach zadaje absolutnym alkoholem. Powstałą cyamoylo-*k*-strofantydynę wydziela się w sposób zwykły. Krystalizuje ona z alkoholu w postaci bezbarwnych blaszek, które topnieją w temperaturze 254—255°C.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób otrzymywania acylowych związków *k*-strofantydyny, znamieny tem, że do *k*-strofantydyny wprowadza się według metod znanych alifatyczne lub alifatyczno-aromatyczne acyle.

2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tem, że proces acylowania przeprowadza się w obecności trzeciorzędowych amin.

3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamieny tem, że proces acylowania prowadzi się w temperaturze pokojowej.

4. Sposób według zastrz. 1 — 3, znamieny tem, że proces acylowania przeprowadza się w obecności obojętnych rozpuszczalników, np. chloroformu.

Schering-Kahlbaum A. G.

Zastępca: M. Skrzypkowski,
rzecznik patentowy