

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

218427
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 209/56
C 07 D 227/093



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 21 05 81
(21) (PV 3789-81)

(40) Zveřejněno 30 06 82

(45) Vydáno 15 03 85

(75)

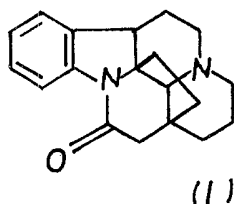
Autor vynálezu

HÁJÍČEK JOSEF ing. CSc., BORO VANY,
TROJÁNEK JAN dr. ing. CSc., PRAHA

(54) Způsob výroby strempeliopinu

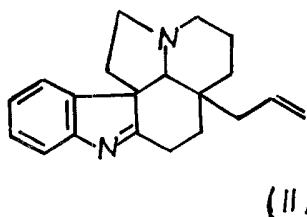
1

Vynález se týká způsobu výroby strempeliopinu vzorce I.



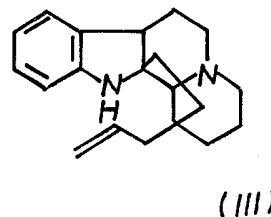
Sloučenina vzorce I byla izolována z rostliny *Strempeliopsis strempelioides* K. Schum. (Apocynaceae) (Laguna A.: Kandidátská disertační práce, ČSAV, Praha 1980) a patří mezi látky s bromcholytickým a antipyretickým účinkem. Dosud není znám žádný způsob její výroby.

Způsob podle vynálezu se vyznačuje tím, že se racemát nebo jeden z enantiomerů 18-methylen-1,2-dehydroaspidospermidinu vzorce II (čsl. AO 212 137).

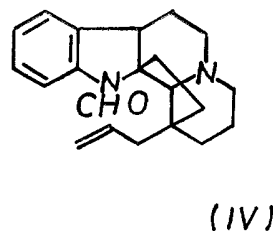


2

zahřívá se zinkem a solí dvojmocné mědi, výhodně se síranem, v kyselině octové na teplotu 80 až 120 °C, získaný 18-methylen-1-demethylvallesamidin vzorce III



se formyluje směsí kyseliny mravenčí a anhydridu kyseliny octové za teplot 10 až 30 stupňů Celsia a na takto vyrobený 1-formyl-18-methylen-1-demethylvallesamidin vzorce IV



se působí ozónem ve směsi zředěné minerál-

ní kyseliny, výhodně kyseliny chlorovodíkové nebo sírové, a methanolu nebo ethanolu a potom peroxidem vodíku za teplot 10 až 30 °C.

Podle výhodné formy provedení způsobu podle vynálezu se postupuje tak, že se sloučenina vzorce III neisoluje, což zjednodušuje výrobní postup a je tudíž ekonomičtější. Následující příklady ilustrují, avšak nikterak neomezuji obecnost způsobu výroby podle vynálezu.

Příklady provedení

Příklad 1

Míchaná směs 2,40 g (8,20 mmol) 18-methylen-1,2-dehydroaspidospermidinu (II), 28 gramů zinku, 150 mg modré skalice a 250 mililitrů kyseliny octové se zahřívá na 120 °C do vymizení výchozí látky podle TLC. Směs se ochladí, zahustí na rotační vakuové odparce a zbytek se rozpustí ve 150 ml vody. Potom se vodný roztok alkalizuje za chlazení amoniakem a extrahuje se 200 a 2 × 100 mililitrů etheru. Spojené extrakty se promyjí vodou a solankou a po vysušení bezvodým síranem sodným se odpaří ve vakuu vodní vývěvy. Odparek se nanese na sloupec 80 g kysličníku hlinitého o aktivitě I podle Brockmanna. Benzenové eluáty obsahující produkt se spojí a odpaří dokonale ve vakuu olejové vývěvy. Získá se 0,80 g (34 %) 1-demethyl-18-methylenvallesamidinu (III) v podobě bezbarvého hustého oleje.

Příklad 2

K roztoku 589 mg (2,0 mmol) base III v 8 ml kyseliny mravenčí se přidají za chlazení studenou vodou 3 ml anhydridu kyseliny octové, směs se ponechá stát za teploty místnosti 10 h a odpaří se ve vakuu vodní vývěvy. Zbytek se rozpustí v 50 ml vody, alkalizuje se amoniakem a extrahuje 100 a 2 × 25 mililitry methylenchloridu. Spojené organické fáze se promyjí 3% vodným roztokem amoniaku, vodou a solankou, a po vysušení síranem hořečnatým se odpaří na rotační vakuové odparce.

Krystalický odparek se překrystaluje ze směsi benzenu a hexanu. Získá se 593 mg (91,9 %) 1-demethyl-1-formyl-18-methylenvallesamidinu (IV). Teplota tání leží v rozmezí 134 až 135,5 °C.

Příklad 3

Do roztoku olefinu IV ve směsi 8 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a 4 ml methanolu (nebo ethanolu) se uvádí ozón do vymizení výchozí látky podle TLC, přičemž teplota směsi se udržuje ochlazováním, případně zahříváním v rozmezí 10 až 30 °C. Potom se k roztoku přidá 0,15 ml 30% peroxidu vodíku a průběh reakce se sleduje chromatograficky na tenké vrstvě. Po 15 h se směs zahustí na 1/2 objemu, přidá se 15 ml vody a

koncentrovaný amoniak do pH 11. Vyloučený produkt se vyjme do methylenchloridu (50 a 2 × 10 ml). Spojené výtřeby se promyjí 2 × 15 ml vody, 15 ml solanky a po vysušení síranem sodným se odpaří ve vakuu. Zbytek se filtruje přes sloupec 8 g kysličníku hlinitého (aktivita III) v benzenu. Odpařením spojených eluátů se získá krystalický zbytek, který se překrystaluje z methanolu. Získá se 145 mg (49,3 %) strempeliopinu (I) s teplotou tání 136 až 139 °C.

Příklad 4

Postupuje se podle příkladu 1 s tím, že se reakční směs zahřívá na 80 °C místo na 120 stupňů Celsia. Výtěžek dosahuje 35,6 %.

Příklad 5

K míchanému roztoku 2,92 g (10 mmol) indoleninu II a 0,15 g modré skalice v 300 mililitrech kyseliny octové se pod dusíkem přidá 26 g zinku. Teplota směsi se zvýší na 105 °C a průběh reakce se sleduje TLC, přičemž po 2 h se přidá ještě 0,05 g modré skalice a 5 g zinku. Po 1 h se směs ochladí, odpaří na rotační odparce a zbytek se po rozpuštění v 150 ml vody a alkalizaci 1N hydroxidem sodným vyjme do 200 ml chloroformu. Organický roztok se promyje 30 ml vody, vysuší se a koncentruje na vakuové odparce. Odparek se filtruje v benzenu přes sloupec 50 g kysličníku hlinitého (aktivita III). Eluát, obsahující vedle base III ještě 18-methylenquebrachamin, se rozpustí v 15 mililitrech kyseliny mravenčí. Roztok se po přidání 4 ml anhydridu octového nechá stát 11 h za teploty 15 °C a odpaří se ve vakuu vodní vývěvy. Zbytek se rozpustí ve 100 ml vody, alkalizuje se amoniakem a extrahuje do methylenchloridu (150 a 2 × 30 ml). Spojené výtřeby se promyjí vodou a po vysušení se odpaří ve vakuu. Zbytek se nanese na sloupec 20 g kysličníku hlinitého (aktivita III). Směsí petroletheru a benzenu (10 : 1 až 5 : 1) se eluuje 18-methylenquebrachamin. Benzenem a jeho směsí s 2 % chloroformu se eluuje produkt. Tyto eluáty se po spojení odpaří ve vakuu a zbytek se krystaluje z benzenu a petroletheru. Získá se 1,14 g, tj. 35,2 % 1-demethyl-1-formyl-18-methylenvallesamidinu (IV), identického s produktem podle příkladu 2.

Příklad 6

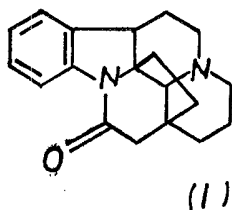
Postupem podle příkladu 5 se z (+)-18-methylen-1,2-dehydroaspidospermidinu (II) získá 36,4 % v (–)-1-demethyl-1-formyl-18-methylenvallesamidinu (IV). Teplota tání leží v rozmezí 94 až 96 °C.

Příklad 7

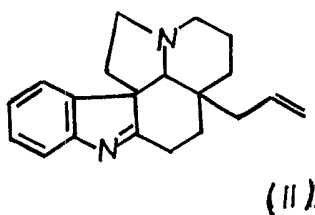
Postupem podle příkladu 3 se z (–)-1-demethyl-1-formyl-18-methylenaspidospermidinu (IV), získá 44,8 % (–)-strempeliopinu (I). Teplota tání 151 až 153 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

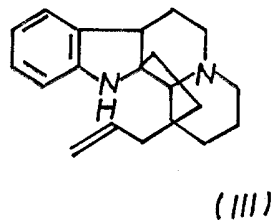
Způsob výroby strempeliopinu vzorce I



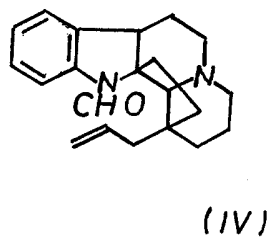
vyznačující se tím, že se racemát nebo jeden z enantiomerů 18-methylen-1,2-dehydroaspidospermidinu vzorce II



zahřívá se zinkem a solí dvojmocné mědi, výhodně se síranem v kyselině octové na teplotu 80 až 120 °C, získaný 1-demethyl-18-methylenvallesamidinu vzorce III



se formyluje směsí kyseliny mravenčí a anhydridu kyseliny octové za teplot 10 až 30 °C a na takto vyrobený 1-demethyl-1-formyl-18-methylenvallesamidinu vzorce IV



se působí nejprve ozónem ve směsi zředěné minerální kyseliny, výhodně kyseliny chlorovodíkové nebo sírové, a methanolu nebo ethanolu a potom peroxidem vodíku za teploty 10 až 30 °C.