



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

216 622

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 24 02 81
(21) PV 1312-81

(51) Int. Cl.³ C 07 D 471/22
//C 07 D 461/00

(40) Zveřejněno 31 12 81
(45) Vydáno 01 10 84

(75)

Autor vynálezu

HÁJÍČEK JOSEF ing.CSc., BORO VANY

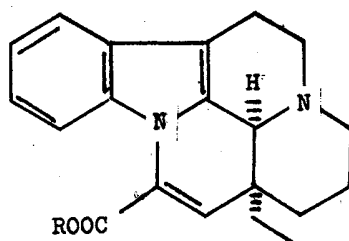
TROJÁNEK JAN dr.ing.CSc., PRAHA

(54)

Způsob výroby esterů kyseliny apovinkaminové

1

Vynález se týká způsobu výroby esterů kyseliny apovinkaminové obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R značí alkyl se 2 až 4 atomy uhlíku.

Sloučeniny vzorce I jsou vesměs známé a představují velmi účinná léčiva s kombinovaným účinkem cerebrálně vasodilatačním.

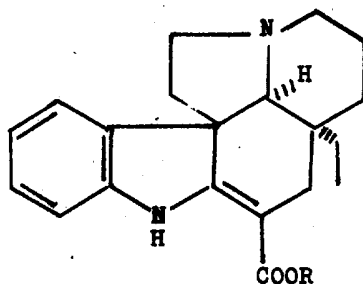
Podle známého způsobu (maďarský patentový spis 163.434) se estery vzorce I vyrábějí tak, že se kyselina apovinkaminová esterifikuje alkylhalogenidy v přítomnosti hydroxidů alkalických kovů.

Podle dalších způsobů (francouzský patent 2,191.894; Jpn. Kokai Tokkyo Koho 78,147.100; Szantay C. a spol.: Acta Chim.Acad.Sci.Hung. 97, 429 (1978); NSR patentový zveřejňovací spis 2,813.015) se vyrábějí tyto sloučeniny dehydratací příslušných esterů kyseliny vinkaminové.

Podle jiného způsobu (Loerincz C. a spol.: Arzneim.Forsch. 26 1907 (1976); rumunský patentový spis 63.055) se ester vzorce I, kde R je skupina ethylová, vyrábí tak, že se směs kyseliny vinkaminové, ethanolu a kyseliny sírové nebo ethansulfonové zahřívá k varu.

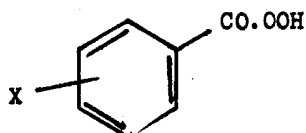
Cílem vynálezu je nalezení postupu výroby, který je technologicky schůdný a při tom vychází z dobře dostupných surovin.

Podstata způsobu výroby podle vynálezu spočívá v tom, že se na estery kyseliny vinkadiforminové obecného vzorce II (podle čs. autorského osvědčení č. 209 619)



(II),

ve kterém R má stejný význam jako nahoře, působí nejprve aromatickými perkyselinami obecného vzorce III



(III),

ve kterém X značí např. 3-chlor, vodík nebo 4-nitroskupinu, silnými minerálními kyselinami, výhodně kyselinou sírovou, chlorovodíkovou nebo chloristou, v ethanolu, methanolu nebo butanolu nejprve za teploty 15 až 30 °C a potom při teplotě varu směsi.

Podle alternativního postupu je možno místo perkyseliny vzorce III použít jiných činidel, např. kyseliny monoperftalové nebo peroctové. Postup má však nevýhodu v tom, že dosahované výtěžky jsou zřetelně nižší.

Dále uvedené příklady ilustrují, avšak nikterak neomezují obecnost způsobu podle vynálezu.

Příklady provedení

Příklad 1

K roztoku 3,52 g (10,0 mmol) ethyl-vinkadiforminátu (II, R = C₂H₅) ve 300 ml

ethanolu se přidá 10 ml 2 N kyseliny chloristé. K získanému roztoku se přidá 2,24 g (11,0 mmol, 85 % aktivity), kyseliny m-chlorperbenzoové (III, X = 3-Cl) po částech za občasného protřepání při teplotě 15 °C. Směs se udržuje 12 h v temnu při téže teplotě a potom se ponechá stát při 25 °C. Po vymizení výchozí látky podle tenkovrstvé chromatografie na silikagelu nebo kysličníku hlinitém (cca 2 dny) se ke směsi přidá 20 ml 70 % kyseliny chloristé. Směs se zahřívá k varu a průběh reakce se sleduje opět chromatografií na tenké vrstvě (cca 11 h). Reakční směs se zahustí na rotační vakuové odparce, přidá se 50 ml vody a 100 ml chloroformu a směs se za chlazení neutralizuje konc. amoniakem do alkalické reakce. Chloroformový roztok se oddělí, vodný roztok se protřepe s 2x 20 ml chloroformu. Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným, zkoncentrují na objem 10 až 20 ml a aplikují na krátký sloupec silikagelu. K vymytí sloupce se použije chloroformu. Frakce obsahující produkt se spojí a odpaří ve vakuu vodní vývěvy. Krystalizací odparku z ethanolu se získá 1,45 g (41,3 %) ethyl-apovinkaminátu (I, R = C₂H₅), homogenního podle tenkovrstvé chromatografie. Teplota tání leží v rozmezí 142 až 145 °C.

Příklad 2

Směs 3,52 g (10,0 mmol) ethyl-vinkadiforminátu (II, R = C₂H₅), 10 ml 4 N kyseliny sírové, 2,14 g (10,5 mmol, 90 % aktivita) kyseliny p-nitroperbenzoové (III, X = 4-NO₂) a 400 ml methanolu se ponechá stát při 25 °C 40 h (TLC). Směs se zahustí ve vakuu vodní vývěvy, ke zbytku se přidá 100 ml ethanolu a 15 ml konc. kyseliny sírové. Směs se zahřívá 7 h k varu, ochladí se a odpaří ve vakuu vodní vývěvy. Odparek se zpracuje postupem uvedeným v příkladu I. Získá se 1,73 g (49,5 %) ethyl-apovinkaminátu (I, R = C₂H₅), identického s produktem z příkladu 1.

Příklad 3

K roztoku 0,76 g (2,0 mmol) butyl-vinkadiforminátu (II, R = C₄H₉) v 650 ml butanolu se přidají 2 ml 4 N kyseliny sírové a 0,40 g (2,4 mmol) kyseliny p-nitroperbenzoové (III, X = 4-NO₂, 90 % aktivity). Směs se občas protřepe a ponechá se stát při 30 °C cca 35 h (TLC). Ke směsi se přidá 5 ml konc. kyseliny sírové. Roztok se zahřívá 10 h k varu, ochladí se a zpracuje postupem podle příkladu 1. Získá se 0,29 g (38,1 %) butyl-apovinkaminátu (I, R = C₄H₉). Teplota tání leží v rozmezí 171 až 175 °C (aceton nebo ethanol).

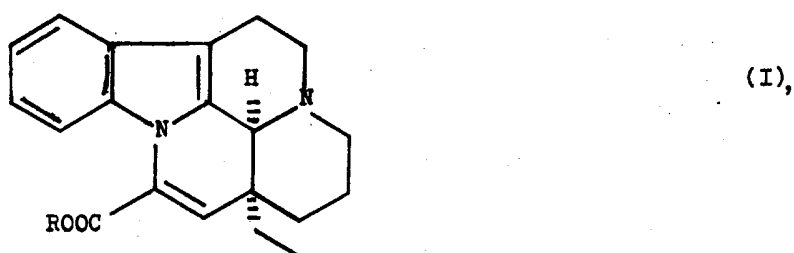
Příklad 4

K roztoku 0,95 g (2,5 mmol) butyl-vinkadiforminátu (II, R = C₄H₉) v 75 ml methanolu se přidá 2,5 ml 3 N kyseliny chloristé. K získanému roztoku se přidá 0,59 g (2,9 mmol, 85 % aktivity) kyseliny m-chlorperbenzoové (III, X = 3-Cl) ve 4 ml methylenchloridu při 20 °C. Směs se udržuje při této teplotě do vymizení výchozí látky dle TLC.

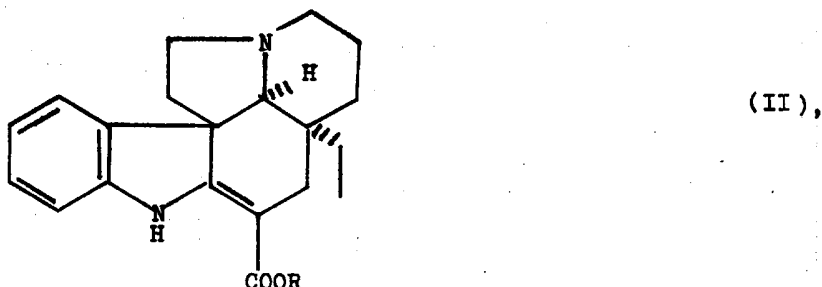
Reakční směs se odpaří na rotační vakuové odparce. K odparku se přidá 40 ml butanolu a 5 ml konc. kyseliny sírové a směs se zahustí po 10 h varu na rotační vakuové odparce a odparek se zpracuje způsobem popsaným v příkladu 1. Získá se 0,38 g (40,0 %) butyl-apovinkaminátu (I, $R = C_4H_9$), identického s produktem podle příkladu 3.

P R Ě D M Ě T V Y N Á L E Z U

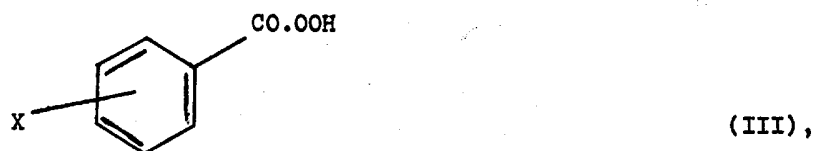
Způsob výroby esterů kyseliny apovinkaminové obecného vzorce I



ve kterém R značí alkyl s 2 až 4 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se na estery kyseliny vinkadiforminové obecného vzorce II



ve kterém R má stejný význam jako nahoře, působí aromatickými perkyselinami obecného vzorce III



ve kterém X značí s výhodou 3-chlor, vodík nebo 4-nitroskupinu a silnými minerálními kyselinami výhodně kyselinou sírovou, chlorovodíkovou nebo chloristou v alkoholu s 1 až 4 atomy uhlíku nejprve za teploty 15 až 30 °C a potom při teplotě varu směsi.