



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207307
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 471/22

(22) Přihlášeno 06 06 79
(21) (PV 3905-79)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 08 03 78
(P 28 25 117.4)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 29 08 80

(45) Vydáno 15 02 84

(72)

Autor vynálezu

HACHMEISTER BERND dr., HANNOVER (NSR)

(73)

Majitel patentu

KALI-CHEMIE PHARMA GmbH, HANNOVER (NSR)

(54) Způsob výroby 17-hydroxysparteinu

1

Vynález se týká způsobu výroby 17-hydroxysparteinu oxidací sparteinu ve vodném kyselém roztoku.

Když se v novější době staly známé výhodné farmakologické účinky různých derivátů sparteinu (zveřejňovací spis DOS 2 360 475), při jejichž výrobě se vychází z 17-hydroxysparteinu, vznikla potřeba technicky a hospodářsky logického způsobu výroby 17-hydroxysparteinu. Při již zmíněném známém postupu [M. Rink, K. Grabowski, Arch. Pharm. **61** (1956), 695] se oxiduje spartein pomocí kyslíčnicku chromového. Při zpracování reakční směsi odpadají značná množství vodných roztoků solí trojmocného a šestimocného chromu, ze kterých se mohou oddělit velmi jedovaté sloučeniny chromu pouze následnými postupy. Kromě toho výtěžek 17-hydroxysparteinu činí pouhých 39 %.

Kromě toho je známa ještě oxidace sparteinu na 17-hydroxysparteín pomocí mikroorganismu *Trametes gibbosa* [K. Furuya, K. Aida, Y. Koiso, S. Okuda, Chem. Pharm. Bull. **21** (1973), 231]. Při tomto postupu se pracuje s velkým množstvím kapaliny, postup je podle toho nákladný a poskytuje požadovaný 17-hydroxysparteín v rovněž poměrně skromném výtěžku pouze 38 %.

Oxidace systémem kyselina askorbová —

2

dvojmocné železo — kyslík [F. Jaminet, J. pharm. Belg. **13** (1958) 577] má pouze akademický charakter, protože je velmi náročná na čas a po několika denní reakci zreaguje pouze část použitého sparteinu.

Naproti tomu je podkladem vynálezu úkol připravit způsob výroby 17-hydroxysparteinu ze sparteinu, který nemá nevýhody známých postupů, zvláště umožňuje získat 17-hydroxysparteín ve velkém výtěžku, vést postup jednoduše a vyhnout se jedovatým a pouze obtížně oddělitelným reakčními složkám.

Nevýhody dosud známých postupů byly odstraněny u způsobu výroby 17-hydroxysparteinu oxidací sparteinu ve vodném kyselém roztoku, jehož podstata spočívá v tom, že se oxidace provádí manganistanem draselným. Vzniklý dvojmocný mangan se vysráží z reakční směsi jako sůl nerozpustná ve vodě a oddělí se.

Oxidace se provádí v roztoku minerální kyseliny, s výhodou kyseliny sírové, při pH v rozmezí 0 až 5, s výhodou 2 až 3,5, v teplotním rozmezí 0 až 100 °C, s výhodou 0 až 20 °C.

Vzniklý mangan se vysráží jako fosforečnan manganato-amonný.

Jako oxidací způsobující manganistan se může použít každá běžná manganistanová

sůl rozpustná ve vodě, s výhodou manganistan draselný. V protikladu k oxidaci kyseliny chromovou, kde vznikající 17-hydroxysparteín se vysráží ve formě chromové soli a jako taková se izoluje a tudíž se musí použít odpovídající přebytek oxidačního činidla, při oxidaci manganistanem draselným je potřebný pouze malý přebytek oxidačního činidla. Po skončení oxidace je všechen mangan ve formě Mn^{II} , který se lehce vysráží jako sůl nerozpustná ve vodě a může se oddělit s výhodou jako fosforečnan manganato-amonný, co lze provést pouhým přidavkem odpovídajícího množství amonných a fosforečnanových solí rozpustných ve vodě po ukončení oxidace a úpravě reakční směsi na neutrální, až slabě alkalickou reakci. Vzniklý 17-hydroxysparteín zůstane jako sůl v roztoku a může se z něho po oddělení manganové složky extrahovat běžným způsobem.

K nastavení a zachování kyselé reakce během oxidace podle vynálezu se může použít libovolné, zvláště však anorganické kyseliny, jako například kyseliny chlorovodíkové nebo sírové. S výhodou se pracuje při pH 0 až 5, optimální je roztok kyseliny sírové při mírně kyselém pH asi 2 až 3,5.

Teplotní rozmezí, při kterém se oxidace provádí, není zvláště významné; výhodné je rozmezí asi od 0 do 20 °C.

Reakce při způsobu podle vynálezu probíhá s vysokou selektivitou a poskytuje požadovaný 17-hydroxysparteín ve výtěžku vyšším než 90 %. Oxidace probíhá rychle a je ukončena po zhruba nejdéle jedné hodině. Zpracování je jednodušší než při oxidaci kyselinou chromovou, protože se vzniklá sůl dvojmocného manganu lehce odděluje. Reakce se snáze zvládne než oxidace kyselinou chromovou, která v protikladu k oxidaci podle vynálezu je spojena s velmi silnou exotermní reakcí.

Ačkoliv manganistan draselný jako takový je obvyklé oxidační činidlo a ačkoli oxidace sparteínu na 17-hydroxysparteín je o sobě známá, nedalo se očekávat, že bude mít manganistan draselný výše uvedený účinek na sparteín. Jiná, rovněž obvyklá oxidační činidla, jako octan rtuťnatý, ferrikyanid draselný nebo bromnan, vedou totiž k jiným produktům, například k 5,6-didehydrosparteínu, 5,6,11,12-tetrahydrosparteínu, 17-oxosparteínu, popřípadě k dimerním sparteínům. Kromě toho je ze starší literatury známé, že je sparteín stálý proti působení manganistanu [R. Willstätter, W. Marx, Chem. Ber. **38** (1905), 1772]. V žádném případě se proto nedalo očekávat, že oxidace

pomocí manganistanu draselného proběhne s tak vysokou selektivitou a 17-hydroxysparteín se získá ve velmi vysokém výtěžku nad 90 %.

Souhrnně vzato výroba 17-hydroxysparteínu podle vynálezu se provádí tím způsobem, že se k vodnému roztoku sparteínové soli přidá pevný manganistan draselný nebo manganistan draselný ve formě roztoku. Pracuje se v teplotním rozmezí 0 až 100 °C, s výhodou mezi 0 až 20 °C, v kyselém oblasti pH 0 až 5, s výhodou při pH mezi 2 až 3,5. Dvojmocný mangan, vznikající v průběhu reakce se vysráží v slabě alkalické oblasti ve formě krystalického fosforečnanu manganatoamonného a oddělí od vodného roztoku, ve kterém zůstane rozpuštěn produkt — báze ve formě soli. 17-hydroxysparteín se může vytřepat v silně alkalické oblasti pH z vodného roztoku pomocí obvyklého organického extrakčního činidla.

Následující příklad slouží k bližšímu objasnění vynálezu.

Příklad

Roztok 10,5 g manganistanu draselného ve 200 ml vody se přidá k roztoku 42,2 g pentahydrátu sparteínsulfátu ve 40 ml vody, ochlazenému ledem. Rychlost přidávání se reguluje tak, aby se nepřekročila vnitřní teplota 20 °C. Současným přidáváním kyseliny sírové se udržuje hodnota pH mezi 2 a 3,5. Po 40 minutách se roztok krátce zahřeje na teplotu 40 °C, přičemž zbývající burel přejde do roztoku. K čirému roztoku se postupně přidá 5,4 g chloridu amonného a 35,8 g sekundárního fosforečnanu sodného ve formě dodekahydrátu. Fosforečnan manganatoamonný vykristaluje přidáním 15 ml 40% roztoku hydroxidu sodného, sloučenina se potom odsaje a promyje malým množstvím vody. Filtrát se silně zalkalizuje hydroxidem sodným a extrahuje methylenchloridem. Po vysušení organické fáze a oddělení extrakčního činidla ve vakuu zbude 23,8 g (= 94,8 % teorie) 17-hydroxysparteínu, jako oleje.

Tento olej se může bez dalšího čištění dále nechat reagovat, například s Grignardovými sloučeninami, na 17-alkylsparteín podle německého zveřejňovacího spisu DOS 2 360 475.

Čistí-li se organická fáze obvyklým způsobem s aktivním uhlím, tak zbude po odfiltrování aktivního uhlí a odpaření rozpouštědla 22,6 g (= 90 % teorie) světle žlutého oleje, který krystaluje po delším stání.

Krystaly mají teplotu tání 72 až 75 °C.

PŘEDMĚT VYNALEZU

1. Způsob výroby 17-hydroxysparteinu oxidací sparteinu ve vodném kyselém roztoku, vyznačující se tím, že se oxidace provádí manganistanem draselným a vzniklý dvojmocný mangan se vysráží z reakční směsi jako sůl nerozpustná ve vodě a oddělí se.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se oxidace provádí v roztoku minerální kyseliny, s výhodou kyseliny sírové.

3. Způsob podle některého z bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se oxidace provádí při pH v rozmezí 0 až 5, s výhodou 2 až 3,5.

4. Způsob podle některého z bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se oxidace provádí v teplotním rozmezí 0 až 100 °C, s výhodou 0 až 20 °C.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se vzniklý dvojmocný mangan vysráží jako fosforečnan manganato-amonný.