



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

214 361

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno . 03 12 80
(21) PV 8435-80

(51) Int. Cl.³ C 07 D 209/56
// C 07 D 227/04

(40) Zveřejněno 15 09 81
(45) Vydáno 01 06 84

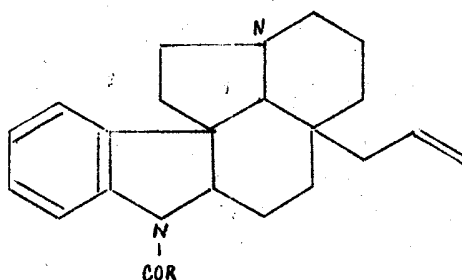
(75)

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

(54) Způsob výroby amidů 18-methylenaspidospermidinu

1

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

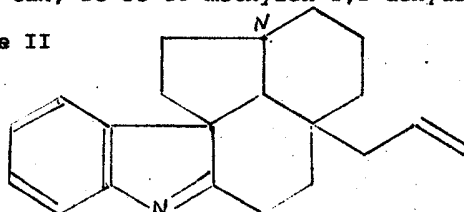


/I/

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

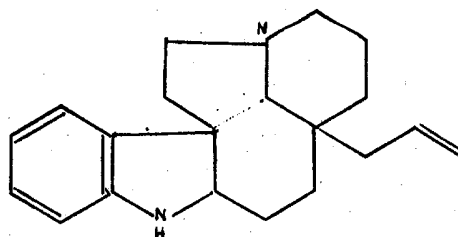
Sloučeniny obecného vzorce I jsou vesměs nové a představují hodnotné meziprodukty výroby farmakodynamicky účinných látek.

Podle vynálezu se připravují tak, že se 18-methylen-1,2-dehydroaspidospermidin /čs. autorské osvědčení č. 212 137 vzorce II



/II/

redukuje kovovým komplexním hydridem, zejména hydridem lithnohlinitým, v diethyletheru nebo tetrahydrofuranu, nebo dihydro-bis/2-methoxyethoxy/hlinitanem sodným v benzenu nebo toluenu, při teplotách 0 až 50 °C, a získaný 18-methylenaspidospermidin vzorce III



/III/

se acyluje chloridy kyselin obecného vzorce IV



/IV/

ve kterém R má shora uvedený význam, v přítomnosti terciární organické báze, například triethylaminu nebo trimethylaminu, v chlorovaných uhlovodících, s výhodou v methylenchloridu nebo chloroformu, nebo v aromatických uhlovodících, s výhodou v benzenu nebo toluenu, za teploty od 0 °C až k teplotě varu rozpouštědla.

Redukci v prvním stupni je možno alternativně provádět také tak, že se jako redukčního činidla použije hydroboritanu sodného v přítomnosti hydroxidu sodného nebo draselného v ethanolu nebo methanolu. Tento způsob je však nevýhodný tím, že izolace produktu je náročnější a dosahované výtěžky jsou vesměs značně nižší.

K acylaci je možno použít i anhydridů kyselin obecného vzorce V



/V/

kde R má shora uvedený význam. Nevýhoda tohoto způsobu však spočívá v tom, že se využívá pouze poloviny acylačního činidla, kromě toho i výtěžky mohou být nižší.

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

Příklad 1

K suspensi 0,40 g hydridu lithno-hlinitého v 100 ml absolutního diethyletheru se přikape během 15 minut roztok 1,70 g /5,81 mmol/ 18-methylen-1,2-dehydroaspidospermidinu /II/ v 70 ml suchého etheru za míchání a chlazení na 0 °C. Reakční směs se míchá ještě 1 h za teploty laboratoře a rozloží se přikapáním 3,5 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Vyloučené soli se odsají a promyjí 50 ml suchého etheru. Spojené filtráty se odpaří ve vakuu vodní vývěvy. Pevný zbytek se překrystaluje ze směsi benzenu a hexanu. Získá se 1,57 g 18-methylenaspidospermidinu /III/ s teplotou tání 93 až 96,5 °C. Výtěžek odpovídá 92,1 % teorie.

Příklad 2

Postupuje se podle příkladu 1 s tím, že místo diethyletheru se použije tetrahydrofuranu a reakce se provádí při 15 °C. Získá se 18-methylenaspidospermidin /III/ ve výtěžku 92,5 %.

Příklad 3

K 3 ml 70% roztoku dihydrobis/2-methoxyethoxy/hlinitanu sodného v benzenu se přidá 150 ml suchého benzenu a za míchání se potom přikape roztok 2,92 g /10 mmol/ 18-methylen-1,2-dehydroaspidospermidinu /II/ v 100 ml suchého benzenu při 25 °C během 0,5 h. Reakční směs

se míchá při této teplotě 0,5 h, zahřívá se na 50 °C 15 minut a nakonec se ochladí. Po rozložení postupně přikapáním 2 ml vody, 2 ml 3 N roztoku hydroxidu sodného a 5 ml vody se vyloučené soli odsají a promyjí 2 x 25 ml benzenu. Spojené organické fáze se odpaří na rotační vakuové odparce. Zbytek se překrystaluje ze směsi heptanu a hexanu. Získá se 2,57 g 18-methylenaspidospermidinu /III/, což odpovídá 87,4 % teoretického množství. Teplota tání leží v rozmezí 92,5 až 95,5 °C.

Příklad 4

Postupuje se podle příkladu 3 s tím, že místo benzenu se použije toluenu. Výtěžek i teplota tání jsou stejné jako v příkladu 3.

Příklad 5

K roztoku 2,94 g /10 mmol/ 18-methylenaspidospermidinu /III/ a 1,50 g /15 mmol/ trimethylaminu ve 200 ml methylenchloridu se přikape 0,98 g /12,5 mmol/ acetylchloridu /IV: R CH₃/ za míchání při teplotě 0 °C. Reakční směs se ponechá stát při teplotě laboratoře 5 h a potom se promyje 50 ml 2% roztoku hydroxidu sodného, 2 x 50 ml a 50 ml solanky. Odpařením methylenchloridu na rotační vakuové odparce se získá 3,33 g 1-acetyl-18-methylenaspidospermidinu /I : R = CH₃/ v podobě bezbarvého skla. Výtěžek odpovídá 99,1 % teorie.

Příklad 6

K roztoku 1,47 g /5 mmol/ 18-methylenaspidospermidinu /III/ a 0,75 g triethylaminu v 200 ml toluenu se přidá 0,98 g /7,0 mmol/ benzoylchloridu /IV : R C₆H₅/ v 10 ml toluenu. Směs se míchá 0,5 h při teplotě 25 °C a potom se zahřívá 1 h na teplotu 40 °C. Reakční směs se ochladí a promyje 50 ml 8% roztoku uhličitanu draselného, 50 ml vody. Roztok se po vysušení síranem sodným odpaří ve vakuu vodní vývěvy. Získá se 1,87 g 1-benzoyl-18-methylenaspidospermidinu /I : R = C₆H₅/ v podobě skla, homogenního podle chromatografie na tenké vrstvě. Výtěžek odpovídá 93,8 % teorie.

Příklad 7

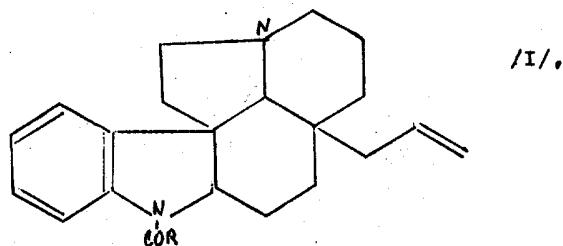
K roztoku 0,29 g /1 mmol/ 18-methylenaspidospermidinu /III/ a 0,2 ml triethylaminu v 50 ml chloroformu se přidá 0,21 g /1,8 mmol/ cyklobutankarbonylchloridu /IV : R CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-. Směs se protřepe a po stání 0,5 h při teplotě laboratoře se zahřívá k varu 2 h. Po ochlazení se směs promyje 2 x 20 ml 1% roztoku hydroxidu draselného, 2 x 10 ml vody a vysuší se síranem sodným. Odpařením ve vakuu vodní vývěvy se získá 0,36 g /96,3 %/ sklovitého 1-cyklobutankarbonyl-18-methylenaspidospermidinu /I : R = CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-/.

Příklad 8

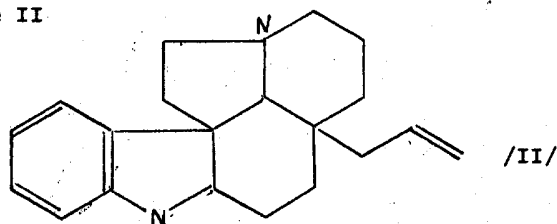
K roztoku 0,92 g /1 mmol/ 18-methylenaspidospermidinu /III/ a 0,20 g triethylaminu v 50 ml benzenu se přidá 0,16 g /1,5 mmol/ butanoylchloridu /IV : R CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-/ ve 2 ml benzenu za míchání a chlazení na 10 °C. Směs se ponechá stát při teplotě místnosti 12 h. a zpracuje postupem podle příkladu 6. Získá se 0,36 g /98,8 %/ sklovitého 1-butanoyl-18-methylenaspidospermidinu /I : R = CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-/.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

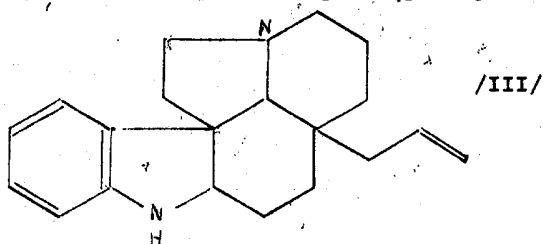
1. Způsob výroby amidů 18-methylenaspidospermidinu obecného vzorce I



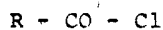
kde R značí alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, nebo skupinu cyklopropylovou, cyklobutylovou, cyklopentylovou nebo fenylovou, vyznačující se tím, že se 18-methylen-1',2-dehydroaspidospermidin vzorce II



redukuje kovovým komplexním hydridem, zejména hydridem lithnohlinitým, v diethyletheru nebo tetrahydrofuranu, nebo dihydro-bis(2-methoxyethoxy)hlinitanem sodným v benzenu nebo toluenu, při teplotách 0 až 50 °C, a získaný 18-methylenaspidospermidin vzorce III



se acyluje chloridy kyselin obecného vzorce IV



/IV/,

ve kterém R má shora uvedený význam, v přítomnosti terciární organické báze, například triethylaminu nebo trimethylaminu, v chlorovaných uhlovodících, s výhodou v methylenchloridu nebo chloroformu, nebo v atomatických uhlovodících, s výhodou v benzenu nebo toluenu za teploty od 0 °C až k teplotě varu rozpouštědla.