



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

226945
(11) (B1)

[51] Int. Cl.³
C 07 D 461/00

[22] Přihlášeno 30 07 82
[21] [PV 5744-82]

[40] Zveřejněno 24 06 83

[45] Vydáno 15 05 86

[75]

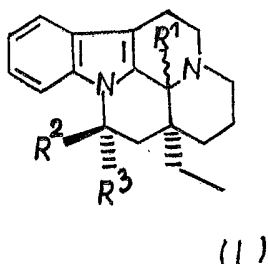
Autor vynálezu

KOBLICOVÁ ZDENA ing. CSc., TROJÁNEK JAN dr. ing. CSc., PRAHA

(54) Způsob výroby hydroxyeburnanů

1

Vynález se týká způsobu výroby hydroxyeburnanů obecného vzorce I,



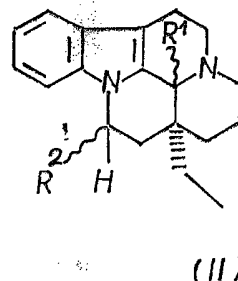
ve kterém R¹ značí atom vodíku s konfigurací α nebo β , R² skupinu hydroxylovou v případě, že R³ znamená skupinu methoxykarbonylovou nebo ethoxykarbonylovou, nebo R² znamená skupinu methoxykarbonylovou či ethoxykarbonylovou v případě, že R³ značí skupinu hydroxylovou, a to jak jejich racemátů, tak opticky aktivních forem.

Sloučeniny obecného vzorce I, které vynikají významnou cerebrovaskulární aktivitou, jsou vesměs známé. Jedna z těchto sloučenin, vinkamin [I, R¹ = α H, R² = OH, R³ = COOCH₃] je důležitým léčivem této indikační oblasti. Uvedené sloučeniny mo-

2

hou také sloužit jako cenné suroviny pro výrobu dalších účinných léčiv.

Podle postupu uvedeném v čs. patentovém spisu č. 189 620 se vyrábí směs vinkaminu [I, R¹ = α H, R² = OH, R³ = COOCH₃] a jeho stereoisomeru 16-epivinkaminu [I, R¹ = α H, R² = COOCH₃ a R³ = OH] tak, že se na deoxyvinkamin vzorce II,



kde R¹ značí atom vodíku s konfigurací α a R² skupinu methoxykarbonylovou s konfigurací α , působí v aprotickém rozpouštědle silnou organickou bází a pak molekulárním kyslíkem. Výtěžky nejsou uvedeny. Při reprodukci tohoto postupu bylo zjištěno, že výtěžky žádaných produktů jsou velmi nízké.

ké. Další nevýhodou uvedeného postupu je dlouhá reakční doba oxidačního stupně. Cílem tohoto vynálezu je odstranění těchto nevýhod.

Podstata způsobu výroby podle vynálezu spočívá v tom, že se na racemáty nebo opticky aktivní formy esterů 16-karboxyeburnanů obecného vzorce II, ve kterém R^1 značí atom vodíku s konfigurací α nebo β a R^2 skupinu methoxykarbonylovou či ethoxykarbonylovou s konfigurací α nebo β , působí v aprotickém rozpouštědle, jako např. bezvodém tetrahydrofuranu, triamidu kyseliny hexamethylfosforečné nebo v jejich směsích, silnou organickou bází, např. lithiumpdiisopropylamidem při teplotách od -78 do $+100$ °C s výhodou při 0 °C, s následující oxidací peroxidem molybdenu ve formě komplexu vzorce III,



kde Py značí pyridin a HMPA triamid kyseliny hexamethylfosforečné.

Následující příklady ilustrují, avšak nikterak neomezuji obecnost způsobu výroby podle vynálezu.

Příklad 1

K roztoku lithiumpdiisopropylamidu připraveného z diisopropylaminu (0,3 ml, 2,1 mmol) a 15% roztoku butyllithia (1,4 ml, 2,25 mmol) v tetrahydrofuranu (3,0 ml) při 0 °C byl přikapán roztok 0,2 g (0,6 mmol) (+)-methyl-deoxyvinkaminátu (II, $R^1 = \alpha\text{H}$, $R^2 = \alpha\text{COOCH}_3$) v tetrahydrofuranu (8,0 mililitrů) a reakční směs byla míchána při 0 °C 0,5 h. Po jednorázovém přidání kom-

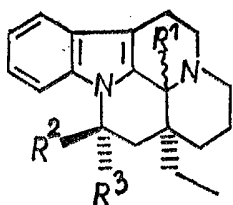
plexního činidla $\text{MoO}_5 \cdot \text{Py} \cdot \text{HMPA}$ (0,28 g) bylo v míchání pokračováno dalších 0,25 h při 0 °C a 0,25 h při 20 °C. Roztok byl znovu ochlazen na 0 °C, po přidání dalších 0,12 gramů oxidačního činidla míchán ještě 2 h při 20 °C. Reakční směs byla rozložena 5 mililitry vody, fáze byly odděleny a vodná vrstva byla vyextrahována chloroformem. Spojené organické fáze byly odpařeny do sucha a odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu. Zpracováním příslušných chloroform-methanolových frakcí bylo získáno 8,1 mg ($\pm$)-vinkaminu (I, $R^1 = \alpha\text{H}$, $R^2 = \text{OH}$, $R^3 = \text{COOCH}_3$) o teplotě tání 232 až 234 °C, a 84,5 mg ($-$)-16-epivinkaminu (I, $R^1 = \alpha\text{H}$, $R^2 = \text{COOCH}_3$, $R^3 = \text{OH}$) o teplotě tání 188 až 190 °C.

Příklad 2

K roztoku lithiumpdiisopropylamidu připraveného z diisopropylaminu (0,5 ml) v tetrahydrofuranu (5 ml) a 15% roztoku butyllithia v hexanu (2,5 ml) při 0 °C byl přikapán roztok 0,35 g ($\pm$)-21 β ,16 β -ethoxykarbonyleburnanu (II, $R^1 = \beta\text{H}$, $R^2 = \beta\text{COOC}_2\text{H}_5$) v 5 ml tetrahydrofuranu a reakční směs byla míchána při 0 °C 0,5 h. Pak bylo přidáno způsobem uvedeným v příkladu 1 celkem 0,675 g oxidačního komplexu $\text{MoO}_5 \cdot \text{Py} \cdot \text{HMPA}$. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě 2,5 h, pak rozložena v 7 ml vody a zpracována jako v příkladu 1. Byl získán ($\pm$)-ethyl-16-epi,21-epivinkaminát (I, $R^1 = \beta\text{H}$, $R^2 = \text{COOC}_2\text{H}_5$, $R^3 = \text{OH}$) s teplotou tání 146 až 148 °C a ($\pm$)-ethyl-21-epivinkaminát (I, $R^1 = \beta\text{H}$, $R^2 = \text{OH}$, $R^3 = \text{COOC}_2\text{H}_5$) o teplotě tání 181 až 183 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

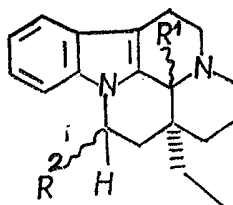
Způsob výroby hydroxyeburnanů obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R^1 značí atom vodíku s konfigurací α nebo β , R^2 skupinu hydroxylovou v případě, že R^3 znamená skupinu methoxykarbonylovou nebo ethoxykarbonylovou, nebo R^2 znamená skupinu methoxykarbonylovou či ethoxykarbonylovou v případě, že R^3 značí skupinu hydroxylovou, a to jak je-

jich racemátů, tak opticky aktivních forem, vyznačený tím, že se na racemáty nebo opticky aktivní formy esterů 16-karboxyeburnanů obecného vzorce II,



(II)

ve kterém R^1 značí atom vodíku s konfigurací α nebo β a R^2 skupinu methoxykarbonylovou či ethoxykarbonylovou s konfigurací α nebo β , působí v aprotickém rozpouštědle, jako bezvodém tetrahydrofuranu, tri-

amidu kyseliny hexamethylfosforečné nebo v jejich směsích, silnou organickou bází, např. lithiumdiisopropylamidem při teplotách od -78 do $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, s výhodou při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, s následující oxidací peroxidem molybdenu ve formě komplexu vzorce III,

 $\text{MoO}_3 \cdot \text{Py} \cdot \text{HMPA}$

(III)

kde Py značí pyridin a HMPA triamid kyseliny hexamethylfosforečné.