

607d 57/08



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 44428

Kl. 12 p, 11/01

Sandoz A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych związków rezerpinowych

Patent trwa od dnia 16 września 1959 r.

Pierwszeństwo: 23 września 1958 r. dla zastrz. 1,2;

14 stycznia 1959 r. dla zastrz. 3;

24 lipca 1959 r. dla zastrz. 4 (Szwajcaria).

Stwierdzono, iż można otrzymać nowe związki podobne do rezerpiny, o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_3 oznaczają niższe grupy alkilowe, R_2 niższą grupę alkoksylową, a R_4 resztę acetylową, piwaloilową, 3, 4, 5-trójetoksybenzoiłową, albo karboetoksyszeringoiłową, przez poddawanie bromoketonu, o wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, działaniu pyłu cynkowego w obecności bezwodnika octowego. Na utworzony dwupierścieniowy, nienasycony ketonokwas o wzorze 3 ewentualnie po rozdzielaniu na jednorodne optycznie antypody działa się znanymi metodami kwasem nadjodowym albo nadjodanem sodowym w obecności katalitycznych ilości czterotlenku osmu, po czym poddaje otrzymany kwas aldehydodwukarboony estryfikacji i dwueter kondensuje z podstawioną tryptaminą o wzorze ogólnym 4, w którym podstawniki R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, otrzymaną zasadę Schiffa re-

dukując i zmydla, przy czym tworzy się czteropierścieniowy laktam, o wzorze 5, w którym podstawniki R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie. Następnie laktam o wzorze 5 laktonizuje się i w utworzonym laktonolaktamie, o wzorze 6, zamyka się pierścień, a otrzymany 3-dehydrolakton, o wzorze 7, poddaje redukcji, przy czym tworzy się podstawiony lakton kwasu izodezerpidowego, o wzorze 8, po czym lakton o wzorze 8 przegrupowuje się znanymi metodami w odpowiedni podstawiony lakton kwasu dezerpidowego, o wzorze 9. Lakton o wzorze 9 przeprowadza przez metanolizę w podstawiony ester metylowy kwasu dezerpidowego, a utworzony hydroksyester przeprowadza przez estryfikację ze zdolną do reakcji pochodną kwasu octowego, piwalinowego, 3, 4, 5-trójetoksybenzoesowego, albo karboetoksyszeringowego w żądane związki rezerpinowe o wzorze 1.

Rezerpina (wzór 1, w którym $R_1 = CH_3$,

$R_2 = OCH_3$ w położeniu 11, $R_3 = H$ i $R_4 = 3, 4, 5$ -trójmetoksybenzoił) stanowi obok od dawna znanej ~~afininy~~ ^{afininy}, główny alkaloid rodzaju Rauwolfia, podczas gdy dezerpidyna (wzór 1, w którym $R_1 = CH_3$, R_2 i $R_3 = H$, $R_4 = 3, 4, 5$ -trójmetoksybenzoił) i rescynamina (wzór 1, w którym $R_1 = CH_3$, $R_2 = OCH_3$ w położeniu 11, $R_3 = H$, $R_4 = 3, 4, 5$ -trójmetoksycynaolił) stanowią dwa spośród licznych alkaloidów ubocznych, które występują w tego rodzaju apocynaceach.

Rezerpina, dezerpidyna i rescynamina zdobyły w ostatnich latach duże znaczenie lecznicze, ponieważ dzięki właściwościom obniżania ciśnienia krwi i uspakajającym pozwalają na skuteczne leczenie hipertonii i zakłóceń psychicznych. Wymienione alkaloidy wykazują nierzadko działania uboczne, częściowo nieprzyjemne, a nieraz zmuszające do przerwania leczenia. Najczęściej spotykanymi objawami są: psychiczna depresja i zmęczenie, nadkwasota żołądkowa, diarrhoe, dyspnoe albo astma, oedema (antidiuretyczne działanie), nieraz peptyczne wrzody, choroba Parkinsona, napady grand-mal [H. A. Schroeder i H. M. Perry, J. Amer. Med. Assoc. 159 839 (1955); Editorial, British, Med. J. 1955 II, 1378].

Było przeto pożądane dysponowanie podobnie działającymi związkami, które przy zachowaniu terapeutycznie cennych właściwości nie wykazują ubocznych działań, ewentualnie wykazują je w nieznacznym stopniu.

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania związków odpowiadających wzorowi 1, które w porównaniu z dotychczas znanymi alkaloidami rodzaju Rauwolfia oraz znanymi związkami rezerpinowymi, wyróżniają się skuteczniejszym działaniem. Przy nieznaczonej toksyczności działają one uspokajająco i obniżają ciśnienie krwi, przy czym niektóre pochodne przewyższają działanie rezerpiny. Wykazują one ponadto specjalnie długi okres działania. Tak np. (—), (d)-6-metylorezerpina działa dwa razy dłużej niż rezerpina. Skuteczna dawka wynosi przy tym ułamek dawki potrzebnej przy alkaloidach Rauwolfia dla wywołania takiego samego efektu farmakodynamicznego. Istotne znaczenie przy stosowaniu nowych pochodnych posiada fakt, że nie wywołują one niepożądanych działań ubocznych.

Nowe związki odpowiadające wzorowi 1, otrzymane na drodze syntetycznej, sposobem według wynalazku odróżniają się od wszelkich

dotychczas znanych alkaloidów Rauwolfia pod względem chemicznym obecnością podstawnika alkilowego w położeniu 6 szkieletu Yohimban. Podobnego podstawienia w tym miejscu nie stwierdzono dotychczas w alkaloidach karboliny.

Sposób według wynalazku przeprowadza się następująco: 1 część bromoketonu o wzorze 2 [otrzymanego według J. Am. Chem. Soc. 78, 2023 (1956)] zawiesza się w 25-krotnej ilości bezwodnika octowego i przy nieznacznie podwyższonej temperaturze miesza w ciągu kilku minut z 1 częścią pyłku cynkowego, przy czym bromoketon rozpuszcza się, a produktem reakcji jest dwucykliczny nienasycony acetoksyketonokwas, o wzorze 3. Acetoksykwasy (3) wykazują 5 centrów asymetrii na 6 występujących w rezerpinie, dezerpidynie i rescynaminie i dają się łatwo i ilościowo poprzez sól z odpowiednią asymetryczną zasadą np. strychniną rozłożyć na optyczne antypody.

Przez utlenienia acetoksykwasy (3) za pomocą kwasu nadjodowego, albo nadjodanu sodowego, w obecności katalitycznie działających ilości czterotlenku osmu tworzą się poprzez diole odpowiednie kwasy aldehydodwukarboksylowe, które przeprowadza się bezpośrednio z dwuazometanem w dwumetyloestry i kondensuje z składnikiem tryptaminowym (4). Przez redukcję otrzymanych zasad Schiffa z wodorkiem sodowo-borowym i zmydlenie produktu redukcji za pomocą ługu sodowego w metanolu otrzymuje się tetracykliczne laktamy o wzorze 5.

Przez ogrzewanie laktanu o wzorze 5 z bezwodnikiem kwasu octowego i octanem sodowym następuje laktonizacja z wytworzeniem laktonolaktanu o wzorze 6. Laktonolaktam poddaje się za pomocą tlenochloru fosforu cyklizacji do podstawionych laktonów kwasu 3-dehydrodezerpidowego (7), które łatwo przeważnie w postaci krystalicznej dają się wyodrębnić i oczyścić. Dotychczas nieznanne 3-dehydrolaktony (7) redukuje się znanymi metodami, np. za pomocą wodoru sodowo-borowego, albo katalitycznie wzbudzonego wodoru do podstawionych laktonów kwasu izo-dezerpidowego odpowiadającego wzorowi 8.

Jeśli podstawione laktony kwasu izodezerpidowego (8) rozpuści się np. w ksylenie i ogrzewa do wrzenia z kwasem piwalinowym, następuje przegrupowanie na podstawione laktony kwasu dezerpidowego (9), z których przez metanolizę np. przez ogrzewanie pod chłodnicą

zwrotną z metylanem sodowym i metanolem, otrzymuje się odpowiednie podstawione estry metylowe kwasu dezerpidowego. Przy acylacji za pomocą odpowiedniego kwasu karboksylowego np. przez traktowanie chlorkiem kwasowym w pirydynie otrzymuje się żądane podstawione związki rezerpinowe o wzorze 1.

Sposób według wynalazku umożliwia całkowitą syntezę w skali technicznej podstawionych w pozycji 6 grupą alkilową związków rezerpinowych. Wytwarzane sposobem według wynalazku dotychczas nieznanne związki można stosować w lecznictwie jako wolne zasady, albo w postaci ich soli z nieorganicznymi albo organicznymi kwasami.

W przykładach niżej podanych, które służą do objaśnienia sposobu wykonania, ale nie ograniczają w żadnej mierze istoty wynalazku, temperatury podano w stopniach Celsjusza. Temperatury topnienia podane są po uwzględnieniu korekty.

Przykład I. 6-metylo-rezerpina-1. Kwas 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10-oktahydro-2-metoksy-3-acetoksy-7-keto-1-naftoesowy.

200 g laktonu-kwasu deka-hydro-2-metoksy-3,5-oksydo-8-bromo-7-keto-8-oksy-1-naftoesowego (wzór 2: $R_1 = CH_3$) o temperaturze topnienia 165–167° [otrzymywanie, patrz J. Am. Chem. Soc. 78, 2023 (1956)] rozrabia się w 5000 ml bezwodnika kwasu octowego na zawiesinę i w temperaturze 40°, silnie mieszając, zadaje 200 g pyłu cynkowego, przy czym naczynie reakcyjne natychmiast po dodaniu pyłu cynkowego chłodzi się od zewnątrz lodem. Mimo chłodzenia wzrasta temperatura roztworu w przeciągu 2 i 1/2 minut z 40° do 59°, aby potem szybko znowu opaść. Po okresie reakcji wynoszącym 5 minut, odsąca się pył cynkowy, przesącz odparowuje w próżni, otrzymanej pompą wodną w temperaturze 70–80°, pozostałość rozpuszcza w 250 ml acetonu i 400 ml wody, pozostawia roztwór w celu zmydlenia utworzonych mieszanin bezwodników w ciągu kilku godzin w temperaturze pokojowej i następnie rozcieńcza 2000 ml wody i traktuje 3 razy chloroformem. Roztwór osuszony nad siarczanem sodowym pozostawia po odparowaniu substancję częściowo krystaliczną, która przekrystalizowana w mieszaninie acetonu i eteru daje kwas 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10-oktahydro-2-metoksy-3-acetoksy-7-keto-1-naftoesowy (wzór 3: $R_1 = CH_3$) o temperaturze topnienia 210–215°.

2. (–), (d,l)-laktam hydroksykwasu. Wzór 5: $R_2 = OCH_3$, R_1 i $R_3 = CH_3$ [określenie „(d,l)”

odnosi się do racemicznej 6-metoksy-β-metylotryptaminy].

a. Rozszczepianie na optycznie czynne antypody. 62 g racemicznego acetoksykwasu (wzór 3: $R_1 = CH_3$) i 73 g strychniny rozpuszcza się w 2 litrach metanolu, klarowny roztwór zagęszcza do połowy, po czym po ochłodzeniu wykrystalizowuje 50 g soli strychninowej (–)-acetoksykwasu w słupach, o temperaturze topnienia 240–241°, $[\alpha]_D = (-122^\circ)$ ($c = 0.2$ w etanolu). Przez zagęszczenie ługu macierzystego otrzymuje się jeszcze 11.5 g soli o tej samej czystości. W ługu macierzystym pozostaje sól strychninowa (+)-acetoksykwasu. W celu otrzymania wolnego (–)-acetoksykwasu rozrabia się otrzymaną sól strychninową w ilości 61.5 g w 200 ml wody, i zadaje 80 ml 2-n amoniaku chłodząc lodem. Następnie miesza się w ciągu 5 minut w temperaturze 0°, odsąca od wydzielonej strychniny, zadaje przesącz kwasem solnym aż do reakcji kwaśnej wobec Konga i ekstrahuje kilkakrotnie octanem etylu. Wyciąg octanu etylu osusza się nad siarczanem sodowym, odparowuje do sucha i pozostałość przekrystalizowuje w metanolu, po czym otrzymuje się (–)-acetoksykwas (wzór 3: $R_1 = CH_3$) w postaci silnie łamiących światło blaszek, o temperaturze topnienia 223–225°, $[\alpha]_D = -219^\circ$ ($c = 0.2$ w etanolu).

Z ługu macierzystego soli strychninowej (–)-cetoksykwasu otrzymuje się przy odparowaniu soli strychninowej (+)-acetoksykwas w postaci bezbarwnej żywicy. Rozpuszcza się go w 200 ml wody, zadaje roztwór 80 ml 2-n roztworu amoniaku chłodząc lodem, odsąca od wydzielonej strychniny i wyosabnia (+)-acetoksykwas (wzór 3: $R_1 = CH_3$) jak podano przy (–)-acetoksykwasie. Po jednorazowej krystalizacji w metanolu otrzymuje się blaszki o temperaturze topliwości 222–224°, $[\alpha]_D = +217^\circ$ ($c = 0.2$ w etanolu).

b. Utlenienie (–)-acetoksykwasu, kondensacja z (d,l)-6-metoksy-β-metylotryptaminą, redukcja, zamknięcie pierścienia i zmydlenie do związku o wzorze 5.

8.45 g kwasu (–) 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10-oktahydro-2-metoksy-3-acetoksy-7-keto-1-naftoesowego (wzór 3: $R_1 = CH_3$) rozpuszcza się w 90 ml dioksanu, roztwór zadaje 90 mg czterotlenku osmowego i następnie 34.2 g $HJO_4 \cdot 2 H_2O$ w 150 ml wody i 150 ml 1-n wodorotlenku sodowego. Po 15 godzinowym staniu w temperaturze pokojo-

wej, ekstrahuje się roztwór 3 razy octanem etylu, osusza połączone wyciągi nad siarczanem sodowym, sączy i przesącza traktuje eterowym roztworem dwuazometanu, aż do trwałej barwy żółtej. Roztwór odparowuje się do sucha w próżni w kąpeli o temperaturze 35°, pozostałość traktuje 75 ml absolutnego benzenu i traktuje roztworem 6.7 g (d,1)-6-metoksy- β -metylotryptaminy (wzór 4: $R_2 = OCH_3$, $R_3 = CH_3$) w około 30 ml benzenu. Pozostawia na 10 minut w temperaturze pokojowej, zadając 100 ml absolutnego metanolu i 4.5 g wodoru sodowo-borowego, ogrzewa 10 minut na łaźni wodnej, po czym dodaje się 3 ml kwasu octowego lodowatego. Zagęszcza w próżni i rozdziela między 1-n kwas solny i chlorek metylenu. Roztwór chlorku metylenu przemywa się wodą i nasyconym roztworem soli kuchennej i wodne wyciągi ekstrahuje jeszcze dwukrotnie za pomocą chlorku metylenu. Połączone wyciągi chlorku metylenu suszy nad siarczanem sodowym, a rozpuszczalnik usuwa w próżni. Bezpostaciową pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie 100 ml metanolu i 100 ml 1-n wodorotlenku sodowego, ogrzewa roztwór w ciągu 90 minut do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, zakwasza kwasem solnym do kwaśnej reakcji wobec Kongo i usuwa główną ilość metanolu w próżni. Wodny roztwór wytrząsa się trzykrotnie z chlorkiem metylenu, wyciągi chlorku metylenu suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni do sucha. Otrzymuje się laktam (—)-(d,1)-hydroksykwasu o wzorze 5 (R_1 i $R_3 = CH_3$) w postaci bezpostaciowej pozostałości.

3. Lakton kwasu (—), (d,1) — 6-metyloizorezerpowego.

a. Laktonolaktam: 10 g surowego (—),(d,1)-hydroksykwasu laktamu i 4.0 g bezwodnego octanu sodowego ogrzewa się do wrzenia w roztworze 400 ml absolutnego benzenu i 45 ml bezwodnika kwasu octowego w ciągu 15 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu odparowuje się w próżni do sucha i pozostałość rozdziela między roztwór kwaśnego węglanu sodowego i chlorku metylenu. Po wysuszeniu i odparowaniu chlorku metylenu pozostaje bezpostaciowy laktonolaktam (wzór 6: $R_2 = OCH_3$, R_1 i $R_3 = CH_3$).

b. Lakton kwasu (—), (d,1)-3-dehydro-6-metylozerezerpowego.

75 g laktonolaktamu, opisanego pod 3-a, ogrzewa się z 170 ml świeżo destylowanego tlenochlorku fosforu w ciągu 2 godzin w atmosferze azotu pod chłodnicą zwrotną. Ciemny roz-

twór odparowuje się w próżni do sucha, rozpuszcza pozostałość w chlorku metylenu, wytrząsa z rozcieńczonym amoniakiem, osusza nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha, przy czym pozostaje krystaliczna pozostałość. Temperatura topnienia 236—239°. Z metanolu krystalizują igiełki. $[\alpha]_D = +46^\circ$ ($c = 0.2$ pirydyna).

c. Lakton kwasu (—), (d,1)-6-metyloizorezerpowego.

7.3 g surowego laktonu kwasu (—), (d,1)-3-dehydro-6-metylozerezerpowego rozpuszcza się w mieszaninie, złożonej z 80 ml metanolu i 80 ml chlorku metylenowego i mieszaninę zadaje porcjami (łącznie 7 g) wodoru sodowo-bromowego w temperaturze pokojowej. Po ukończonej reakcji zadaje się małą ilością kwasu octowego lodowatego i następnie odparowuje roztwór do sucha. Pozostałość rozdziela się między rozcieńczony roztwór amoniaku i chlorek metylenu. Po wysuszeniu i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się lakton kwasu (—), (d,1)-6-metyloizorezerpowego (wzór 8: $R_2 = OCH_3$, R_1 i $R_3 = CH_3$) jako pozostałość bezpostaciową.

4. (—), (d) — oraz (—), (l) — 6-metylozerezerpina [oznaczenia (d) i (l)] odnoszą się do konfiguracji przy 6 atomie węgla.

a. Przegrupowanie: 7.0 g surowego laktonu kwasu (—), (d,1)-6-metyloizorezerpowego ogrzewa się w 80 ml roztworu ksylen-kwas piwalinowy (8 : 2) w atmosferze azotu pod chłodnicą zwrotną. Następnie roztwór odparowuje się w próżni do sucha i pozostałość rozdziela między chlorek metylenu i rozcieńczony roztwór amoniaku. Po wysuszeniu i odparowaniu rozpuszczalników otrzymuje się krystaliczną pozostałość. Przez chromatografię na tlenku glinowym można dokładnie rozdzielić na oba diastereoizomery lakton kwasu (—), (d)-6-metylozerezerpowego i lakton kwasu (—), (l)-6-metylozerezerpowego. Jeden izomer posiada temperaturę topnienia 258—268° i posiada skręcalność właściwą $[\alpha]_D = -10^\circ$ ($c = 0.2$ w pirydynie); drugi izomer topnieje w temperaturze 256—258° i posiada skręcalność właściwą $[\alpha]_D = +81^\circ$ ($c = 0.2$ w pirydynie).

b. Metanoliza i estryfikacja. Po 0.21 g obu izomerów laktonów kwasu (—)-6-metylozerezerpowego, opisanych pod 4-a, ogrzewa się bez dostępu wody w ciągu 1 1/2 godziny z rozcieńczonym roztworem metylanu sodowego (otrzymanego przez rozpuszczenie 33 mg sodu w 11 ml absolutnego metanolu) pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu zubożetnia się dokładnie przezroczysty roztwór za pomocą rozcieńczo-

nego kwasu solnego i odparowuje w próżni do sucha. Następnie rozdziela się pozostałość za pomocą chlorku metylenu i rozcieńczonego amoniaku. Po wysuszeniu i odparowaniu chlorku metylenu rozpuszcza się pozostałość w 2.5 ml pirydyny, dodaje 280 mg chlorku trójmetoksybenzoilu i pozostawia na 2 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie zadaje się roztwór 1 ml wody, pozostawia 1/2 godziny w temperaturze pokojowej, spłukuje chlorkiem metylenu do rozdzielacza, wytrząsa kolejno z rozcieńczonym kwasem solnym, rozcieńczonym roztworem amoniaku i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Oba izomeryczne związki 6-metylorezerpinowe (wzór 1: $R_2 = OCH_3$, R_1 i $R_3 = CH_3$, $R_4 = 3,4,5$ -trójmetoksybenzoil) krystalizuje się w alkoholu. Jeden izomer topnieje w temperaturze 203–205°, $[\alpha]_D = -146^\circ$ ($c = 0.2$ w pirydynie), drugi w temperaturze 209–211°, $[\alpha]_D = -174^\circ$ ($c = 0.2$ w pirydynie).

Przykład II. O-karboetoksyringinian estru metylowego kwasu (—), (d)-6-metylorezerpinowego.

Wpierw wytrąca się sposobem podanym w przykładzie I lakton kwasu (—), (d)-6-metylorezerpinowego i przeprowadza za pomocą metanolizy w odpowiedni ester metylowy kwasu (—), (d)-6-metylorezerpinowego.

0.3 g estru metylowego kwasu (—), (d)-6-metylorezerpinowego rozpuszcza się w 3 ml pirydyny, zadaje roztwór 0.45 g chlorku O-karboetoksyringoilowego i pozostawia w temperaturze pokojowej w ciągu 3 godzin. Następnie zadaje się roztwór 1 ml wody, pozostawia 1/2 godziny w temperaturze pokojowej, spłukuje chlorkiem metylenu do rozdzielacza, wytrząsa kolejno z rozcieńczonym kwasem solnym, rozcieńczonym amoniakiem i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. O-karboetoksyringinian estru metylowego kwasu (—), (d)-6-metylorezerpinowego jest substancją bezpostaciową, natomiast jego kwaśny szczawian krystalizuje z alkoholu w słupkach topniejących w temperaturze 248–249°, $[\alpha]_D = -101^\circ$ ($c = 0.2$ w pirydynie).

Przykład III. 6-metylo-11-etoksydezerpidyna. I/II laktam (—), (d,l)-hydroksykwasu (wzór 5: $R_2 = OC_2H_5$, R_1 i $R_3 = CH_3$) — oznaczenie "(d,l)" odnosi się do racemicznej 6-etoksy- β -metylotryptaminy).

5.64 g kwasu (—)-1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10-oktahydro-2-metoksy-3-acetoksy-7-keto-1-naftoesowego (wzór 3: $R_1 = CH_3$), [wytworzonego według przykładu I, 1], rozpuszcza się w 60 ml dioksa-

nu, zadaje roztwór 60 mg czterotlenku osmu i następnie 22.8 g $HJO_4 \cdot 2 H_2O$ w 100 ml wody i 100 ml 1-n wodorotlenku sodowego. Po 15 godzinnym staniu w temperaturze pokojowej ekstrahuje się roztwór trzy razy octanem etylu, połączone wyciągi suszy nad siarczanem sodowym, przesącza, a przesącz traktuje eterowym roztworem dwuazometanu, aż do trwałego zabarwienia żółtego. Roztwór odparowuje z kąpieli o temperaturze 35° pod próżnią do sucha, pozostałość traktuje 60 ml absolutnego benzenu, zadaje roztworem 5.0 g (d,l)-6-etoksy- β -metylotryptaminy w około 60 ml benzenu. Pozostawia się w ciągu 45 minut w temperaturze pokojowej, zadaje 60 ml absolutnego metanolu i 4.0 g wodoru sodowo-borowego, pozostawia na 20 minut w temperaturze pokojowej, po czym zadaje roztwór małą ilością kwasu octowego lodowatego. Zagęszcza w próżni i rozdziela za pomocą 1-n kwasu solnego i chlorku metylenu. Roztwór chlorku metylenu przemycy się wodą i nasyconym roztworem soli kuchennej, a wodne wyciągi jeszcze dwukrotnie ekstrahuje chlorkiem metylenu. Połączone wyciągi chlorku metylenu suszy się nad siarczanem sodowym i usuwa rozpuszczalnik w próżni. Bezpostaciową pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie 70 ml metanolu i 70 ml 1-n wodorotlenku sodowego, ogrzewa roztwór w ciągu 90 minut do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, zakwasza kwasem solnym do reakcji kwaśnej wobec Kongo i usuwa główną ilość metanolu w próżni. Wodny roztwór wytrząsa się trzy razy z chlorkiem metylenu, wyciągi chlorku metylenu suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni do sucha, przy czym uzyskuje się laktam (—), (d,l)-oksykwasu o wzorze 5: $R_2 = OC_2H_5$, R_1 i $R_3 = CH_3$ jako bezpostaciową pozostałość.

3. Lakton kwasu (—) (d,l)-6-metylo-11-etoksyizodezerpidowego.

a. Laktonolaktam:

7.8 g opisanego pod 2, surowego laktamu (—), (d, l)-hydroksykwasu i 4.0 g bezwodnego octanu sodowego ogrzewa się w roztworze 200 ml absolutnego benzenu i 40 ml bezwodnika kwasu octowego przez 15 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu odparowuje się w próżni do sucha i pozostałość rozdziela za pomocą roztworu kwaśnego węgla sodowego i chlorku metylenu. Po wysuszeniu i odparowaniu chlorku metylenu pozostaje bezpostaciowy laktonolaktam o wzorze 6 $R_2 = OC_2H_5$, R_1 i $R_3 = CH_3$.

b. Lakton kwasu (—), (d)-i (—), (1)-3-dehydro-6-metylo-11-etoksydezerpidowego [oznaczenie "(d)" i "(1)" dotyczy prawo- ewentualnie lewo- skrętnej 6-etoksy- β -metylotryptaminy].

5.3 g opisanego w 3-a laktonolaktamu ogrzewa się z 120 ml świeżo destylowanego tlenochlorku fosforu w ciągu 2 godzin w atmosferze azotu pod chłodnicą zwrotną. Ciemny roztwór odparowuje się w próżni do sucha, pozostałość rozpuszcza w chlorku metylenu, wytrząsa z rozcieńczonym amoniakiem, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha, przy czym pozostaje substancja bezpostaciowa. Z tej mieszaniny obu diastereoizomerów krystalizuje lakton kwasu (—), (1)-3-dehydro-6-metylo-11-etoksydezerpidowego w postaci drobnych słupków, o temperaturze topnienia 254–255°, podczas gdy (—), (d) związek pozostaje jako bezpostaciowa pianka, której nie udało się dotychczas przekrystalizować.

c. Lakton kwasu (—), (d) i (—), (1)-6-metylo-11-etoksyzodezerpidowego.

3.7 g opisanego pod 3-b bezpostaciowego laktonu kwasu (—), (d)-3-dehydro-6-metylo-11-etoksydezerpidowego rozpuszcza się w mieszaninie 40 ml metanolu i 40 ml chlorku metylenu i mieszaninę zadaje w temperaturze pokojowej 3 g wodoroku sodowo-borowego dodając go porcjami. Po skończonej reakcji zadaje się małą ilością su octowego lodowatego i następnie odparowuje roztwór do sucha. Pozostałość rozdziela się rozcieńczonym roztworem amoniaku i chlorku metylenu. Po osuszeniu i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się lakton kwasu (—), (d)-6-metylo-11-etoksyzodezerpidowego jako substancję bezpostaciową.

0.74 g opisanego pod 3-b czystego laktonu kwasu (—), (1)-3-dehydro-6-metylo-11-etoksydezerpidowego rozpuszcza się w mieszaninie 10 ml metanolu i 10 ml chlorku metylenu i mieszaninę zadaje w temperaturze pokojowej 0.6 g wodoroku sodowo-borowego dodając go porcjami i następnie małą ilością kwasu octowego lodowatego i odparowuje roztwór do sucha. Pozostałość rozdziela się za pomocą rozcieńczonego roztworu amoniaku i chlorku metylenu. Po osuszeniu i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się lakton kwasu (—), (1)-6-metylo-11-etoksyzodezerpidowego (wzór 8: $R_2 = OC_2H_5$, R_1 i $R_3 = CH_3$) przez krystalizację w octanie etylu w postaci słupków topniejących w temperaturze 230–232°, $[\alpha]_D = -138^\circ$ ($c = 0.2$ w pirydynie).

4. (—), (d) o (—), (1)-6-metylo-11-etoksydezerpidyna.

a. Przegrupowanie

3.7 g opisanego w 3-c bezpostaciowego laktonu kwasu (—), (d)-6-metylo-11-etoksyzodezerpidowego ogrzewa się w 40 ml roztworu ksilen-piwalinowy kwas (8:2) w ciągu 15 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie odparowuje się roztwór w próżni do sucha i pozostałość rozdziela za pomocą chlorku metylenu i rozcieńczonego roztworu amoniaku. Po osuszeniu i odparowaniu rozpuszczalnika zostaje bezpostaciowa substancja. Z metanolu krystalizuje lakton kwasu (—), (d)-6-metylo-11-etoksydezerpidowego w bezbarwnych słupkach, topniejących w temperaturze 247–248°, $[\alpha]_D = 78^\circ$ ($c = 0.2$ w pirydynie).

0.55 g opisanego w 3-c czystego laktonu kwasu (—), (1)-6-metylo-11-etoksyzodezerpidowego ogrzewa się w 5 ml roztworu ksilen-kwas piwalinowy (8:2) pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 godzin. Następnie odparowuje się roztwór w próżni do sucha i pozostałość rozdziela za pomocą chlorku metylenu i rozcieńczonego roztworu amoniaku. Po osuszeniu i odparowaniu rozpuszczalnika pozostaje substancja, którą przekrystalizowuje się w metanolu. Lakton kwasu (—), (1)-6-metylo-11-etoksydezerpidowego tworzy bezbarwne słupki, o temperaturze topnienia 281–281°, $[\alpha]_D = -11.5^\circ$ ($c = 0.2$ w pirydynie).

b. (—), (d) i (—), (1)-6-metylo-11-etoksydezerpidyny.

Po 0.25 g obu pod 4-a opisanych izomerycznych laktonów kwasu 6-metylo-11-etoksydezerpidowego ogrzewa się bez dostępu wody $1\frac{1}{2}$ godziny w rozcieńczonym roztworze metylanu sodowego (otrzymanym przez rozpuszczenie 37 mg sodu w 11 ml absolutnego metanolu) stosując chłodnicę zwrotną. Po ochłodzeniu zubojełnia się przezroczysty roztwór dokładnie za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego i odparowuje w próżni do sucha. Pozostałość rozdziela się za pomocą chlorku metylenu i rozcieńczonego roztworu amoniaku. Po osuszeniu i odparowaniu chlorku metylenu rozpuszcza się pozostałość w 3 ml pirydyny, dodaje 320 mg chlorku trójmetyksybenzouli i pozostawia na 2 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie zadaje się roztwór małą ilością wody, pozostawia $\frac{1}{2}$ godziny w temperaturze pokojowej, splukuje chlorkiem metylenu do rozdzielacza, wytrząsa kolejno z rozcieńczonym kwasem solnym, rozcieńczonym amoniakiem i wodą, osusza nad siarczanem sodowym

i odparowuje do sucha. (—), (d)-6-metylo-11-etoksydezerpidynę (wzór 1: $R_2 = OC_2H_5$, R_1 i $R_3 = CH_3$, $R_4 = 3, 4, 5$ -trójmetoksybenzoil) można otrzymać w etanolu w postaci soli d-kamforosulfonowej w postaci słupek, o temperaturze topnienia $267-270^\circ$, $[\alpha]_D = -86.5^\circ$ ($c = 0.2$ w pirydynie). (—), (l)-6-metylo-11-etoksydezerpidyna krystalizuje w etanolu w postaci słupek, o temperaturze topnienia $226-228^\circ$, $[\alpha]_D = -155^\circ$ ($c = 0.2$ w pirydynie).

Przykład IV. (—), (d)-6-izopropylorzerpina — (określenie "(d)" odnosi się do prawoskrętnej 6-metoksy- β -izopropylotryptaminy).

$\frac{1}{2}$ laktam (—) (d) hydroksywasu wzór 5: $R_2 = OCH_3$, $R_1 = CH_3$, $R_3 = i - C_3H_7$).

4.8 kwasu (—)-1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10-oktahydro-2-metoksy-3-acetoksy-7-keto-1-naftoesowego (wzór 3: $R_1 = CH_3$), (otrzymanego sposobem z przykładu I, pod 1), rozpuszcza się w 50 ml dioksanu, dodaje 50 mg czterotlenku osmu i następnie 19.4 g $HJO_4 \cdot 2H_2O$ w 85 ml wody i 85 ml 1-n wodorotlenku sodowego. Po 15-godzinny stan w temperaturze pokojowej ekstrahuje się roztwór trzy razy octanem etylu, osusza wyciąg nad siarczanem sodowym, przesącza i przesącza traktuje eterowym roztworem dwulazometanu aż do trwałej barwy żółtej. Roztwór odparowuje się w próżni do sucha z kąpeli o temperaturze około 35° , zadaje pozostałość 50 ml absolutnego benzenu i traktuje roztworem 4.3 g (d)-6-metoksy-izopropylotryptaminy w małej ilości benzenu. Pozostawia w ciągu 40 minut w temperaturze pokojowej, zadaje 50 ml absolutnego metanolu i 3.8 g wodorotlenku sodowo-borowego, pozostawia w temperaturze pokojowej 15 minut, po czym dodaje do roztworu 2 ml kwasu octowego lodowatego. Zagęszcza w próżni i rozdziela za pomocą chlorku metylenu i 1-n kwasu solnego. Roztwór chlorku metylenu przemycza się wodą i nasyconym roztworem soli kuchennej i wodne wyciągi ekstrahuje jeszcze dwukrotnie chlorkiem metylenu. Połączone wyciągi chlorku metylenu osusza się nad siarczanem sodowym i rozpuszczalnik usuwa w próżni. Bezpostaciową pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie, złożonej z 70 ml metanolu i 70 ml 1-n wodorotlenku sodowego, ogrzewa roztwór do wrzenia w ciągu 90 minut pod chłodnicą zwrotną, zakwasza kwasem solnym do reakcji kwaśnej wobec Kongo i usuwa główną ilość metanolu w próżni. Wodny roztwór wytrząsa się trzy razy z chlorkiem metylenu, wyciągi chlorku me-

tylenu osusza nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni do sucha, otrzymując laktam (—), (d) oksykwasu o wzorze 5 ($R_2 = OCH_3$, $R_1 = CH_3$, $R_3 = i - C_3H_7$) jako bezpostaciową substancję.

3. Laktam kwasu (—), (d)-6-izopropylorzerpowego.

a. Laktanolaktam

6.6 g surowego laktamu (—), (d)-hydroksykwasu, opisanego pod 2, oraz 3 g bezwodnego octanu sodowego ogrzewa się do wrzenia z roztworem 200 ml absolutnego benzenu i 40 ml bezwodnego kwasu octowego w ciągu 15 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu odparowuje się w próżni do sucha i pozostałość rozdziela za pomocą kwaśnego węglanu sodowego i chlorku metylenu. Po osuszeniu i odparowaniu chlorku metylenu otrzymuje się bezpostaciowy laktanolaktam, o wzorze 6 ($R_2 = OCH_3$, $R_1 = CH_3$, $R_3 = i - C_3H_7$).

b. (—), (d)-3-dehydro-6-izopropylorzerpowego 6.0 g opisanego pod 3-a laktanolaktamu ogrzewa się w 150 ml świeżo destylowanego tlenochlorku fosforu w ciągu 2 godzin w atmosferze azotu pod chłodnicą zwrotną. Ciemny roztwór odparowuje w próżni do sucha, rozpuszcza pozostałość w chlorku metylenu, wstrząsa z rozcieńczonym amoniakiem, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Z metanolu krystalizuje laktam kwasu (—), (d)-3-dehydro-6-izopropylorzerpowego (wzór 7: $R_2 = OCH_3$, $R_1 = CH_3$, $R_3 = i - C_3H_7$) w postaci drobnych słupek, o temperaturze topnienia $274-275^\circ$, $[\alpha]_D = 73.5^\circ$ ($c = 0.2$ w pirydynie).

c. Laktam kwasu (—), (d)-6-izopropylorzerpowego.

3.0 g opisanego pod 3-b laktanu kwasu (—), (d)-3-dehydro-6-izopropylorzerpowego rozpuszcza się w mieszaninie 50 ml metanolu i 50 ml chlorku metylenu i mieszaninę zadaje 3 g wodorotlenku sodowo-borowego w temperaturze pokojowej, dodając go porcjami. Po skończonej reakcji dodaje się nieco kwasu octowego lodowatego i odparowuje roztwór do sucha. Pozostałość rozdziela się za pomocą chlorku metylenu i rozcieńczonego roztworu amoniaku. Po osuszeniu i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się laktam kwasu (—), (d)-6-izopropylorzerpowego jako bezpostaciową substancję.

4. (—), (d)-6-izopropylorzerpina.

a. Przegrupowanie:

3.0 g opisanego pod 3-c bezpostaciowego lak-

tonu kwasu (—), (d)-6-izopropylloizopropylowego ogrzewa się w 35 ml roztworu ksylen-kwas piwalinowy (8:2) w ciągu 15 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie odparowuje się roztwór w próżni do sucha i pozostałość rozdziela za pomocą chlorku metylenu i rozcieńczonego roztworu amoniaku. Po osuszeniu i odparowaniu rozpuszczalnika, krystalizuje lakton kwasu (—), (d)-6-izopropylloizopropylowego (wzór 9: $R_2 = OCH_3$, $R_1 = CH_3$, $R_3 = t - C_3H_7$) w postaci drobnych słupków, o temperaturze topnienia 234 — 236°, $[\alpha]_D = 72.5^\circ$ (c = 0.2 w pirydynie).

b. (—), (d)-6-izopropylloizopropylpina.

0.3 g laktonu kwasu (—), (d)-6-izopropylloizopropylowego, opisanego pod 4-a ogrzewa się bez dostępu wody 1 1/2 godziny w rozcieńczonym roztworze metylanu sodowego, (otrzymanego przez rozpuszczenie 50 mg sodu w 15 ml absolutnego metanolu) pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu zobojętnia się przezroczysty roztwór dokładnie za pomocą kwasu solnego i odparowuje w próżni do sucha. Następnie rozdziela się pozostałość za pomocą chlorku metylenu i rozcieńczonego roztworu amoniaku. Po osuszeniu i odparowaniu chlorku metylenu rozpuszcza się pozostałość w 4 ml pirydyny, dodaje 380 mg chlorku trójmetoksybenzoilu i pozostawia w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin. Następnie dodaje się małą ilość wody, pozostawia 1/2 godziny w temperaturze pokojowej, spłukuje chlorkiem metylenu do rozdzielacza, wytrząsa kolejno z rozcieńczonym kwasem solnym, rozcieńczonym amoniakiem i wodą, osusza nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. (—), (d)-6-izopropylloizopropylpina krystalizuje z metanolu jako d-kamforosulfonian w postaci bezbarwnych słupków, o temperaturze topnienia 285 — 288°, $[\alpha]_D = -81^\circ$ (c = 0.2 w pirydynie).

Przykład V. Octan metylowy kwasu (—), (d)-6-izopropylloizopropylowego.

0.3 g laktonu kwasu (—), (d)-6-izopropylloizopropylowego (otrzymanego sposobem z przykładu IV, 4-a) ogrzewa się bez dostępu wody 1 1/2 godziny w rozcieńczonym roztworze metylanu sodowego (otrzymanego przez rozpuszczenie 50 mg sodu i 15 ml absolutnego metanolu) stosując chłodnicę zwrotną. Po ochłodzeniu zobojętnia się przezroczysty roztwór dokładnie rozcieńczonym kwasem solnym i odparowuje w próżni do sucha. Następnie rozdziela się pozostałość za pomocą chlorku metylenu i rozcieńczonego roztworu amoniaku. Po osuszeniu i od-

parowaniu chlorku metylenu rozpuszcza się pozostałość w 3 ml pirydyny i 3 ml bezwodnika kwasu octowego i pozostawia na 15 godzin w temperaturze pokojowej. Po usunięciu łatwotnych składników w próżni krystalizuje z etanolu octan metylowy kwasu (—), (d)-6-izopropylloizopropylowego w postaci słupków, o temperaturze topnienia 256 — 258°, $[\alpha]_D = -75.5^\circ$ (c = 0.2 w pirydynie).

Przykład VI. Piwalan metylowy kwasu (—), (d)-6-izopropylloizopropylowego.

0.3 g laktonu kwasu (—), (d)-6-izopropylloizopropylowego (otrzymanego sposobem z przykładu IV, 4-a), ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną bez dostępu wody 1 1/2 godziny w rozcieńczonym roztworze metylanu sodowego (otrzymanego przez rozpuszczenie 50 mg sodu i 15 ml absolutnego metanolu). Po ochłodzeniu neutralizuje się dokładnie przezroczysty roztwór rozcieńczonym kwasem solnym i odparowuje do sucha w próżni. Następnie rozdziela się pozostałość za pomocą chlorku metylenu i rozcieńczonego roztworu amoniaku. Po osuszeniu i odparowaniu chlorku metylenu, rozpuszcza się pozostałość w 4 ml pirydyny, dodaje 0.5 ml chlorku kwasu piwalinowego i pozostawia w ciągu 15 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie dodaje się do roztworu małą ilość wody, pozostawia 1/2 godziny w temperaturze pokojowej, spłukuje chlorkiem metylenu do rozdzielacza, wytrząsa kolejno z rozcieńczonym kwasem solnym, rozcieńczonym amoniakiem i wodą, osusza nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Z mieszaniny eteru i nadtętego eteru krystalizuje piwalan metylowy kwasu (—), (d)-6-izopropylloizopropylowego w postaci drobnych słupków, o temperaturze topnienia 229 — 230°, $[\alpha]_D = -72.5^\circ$ (c = 0.2 w pirydynie).

Stosowane jako produkty wyjściowe tryptaminy o wzorze IV mogą być wytwarzane według jednego ze znanych sposobów syntezy tryptaminowej. W danym przykładzie stosowano np. sposób polegający na korzystaniu z zasady Mannicha oraz metody Fischera.

1. 6-metoksy- β -metylo-tryptamina.

a. Zasada Mannicha: kondensacja 6-metoksyindolu z acetaldehydem i izopropylloaminą według H. R. Snyder i B. S. Matteson [J. Am. Chem. Soc. 79, 2217 (1957)] prowadzi do 3-[1'-izopropylloaminoetylo]-6-metoksyindolu (temperatura topnienia 112 — 114°). Według J. Theisinga i F. Schülde [Ber. Dtsch. chem. Ges. 85, 324 (1952)] przeprowadza się go na przykład

za pomocą jodku metylu w związek czwartorzędowy, który za pomocą cyjanku sodowego przeprowadza się w 3-(1'-cyanoetylo)-6-metoksyindol (temperatura wrzenia 170 — 175° (0.001 mm Hg), który uwodarnia się katalitycznie do 6-metoksy- β -metylotryptaminy; kwaśny winian wykazuje temperaturę topnienia 184 — 186°.

b. Metoda Fischera: według sposobu E. Sāth i E. Lederer [Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 120 (1930)] β -bromobutyraldehydodwuetyloacetal przeprowadza się za pomocą cyjanku sodowego w etylenoglikolu w β -cyanobutyraldehydodwuetyloacetal (temperatura wrzenia 118 — 122° (45 mm Hg), który uwodarnia katalitycznie do β -metylo- γ -aminobutyraldehydodwuetyloacetalu (temperatura topnienia 106 — 109°) (20 mm Hg). Ten ostatni przeprowadza się za pomocą 3-metoksyfenylohydrazyny w obecności chlorku cynku w 6-metoksy β -metylotryptaminę; kwaśny winian posiada temperaturę topnienia 184 — 186°.

2. 6-etoksy- β -metylotryptamina.

W analogiczny sposób jak pod 1-b powstaje z 3-etoksyfenylohydrazyny i β -metylo- γ -aminobutyraldehydodwuetyloacetalu (temperatura topnienia 106—109° (20 mm Hg) 6-etoksy- β -metylotryptamina kwaśny winian z d-kwasem winowym: temperatura topnienia 183 — 186°.

3. 6-metoksy- β -izopropylotryptamina.

Kondensacja jak pod 1-a, 6-metoksyindolu z izobutyroaldehydem i izopropylaminą daje 3-(1'-izopropylamino-2'-metylopropylo)-6-metoksyindol (temperatura topnienia 78 — 80°), który przeprowadza się w związek czwartorzędowy; np. działaniem jodku metylu, a na związek czwartorzędowy działa się za pomocą cyjanku sodowego. Otrzymuje się 3-(1'-cyano-2'-metylopropylo)-6-metoksyindol (żółtawy olej; reakcja barwna Kellera intensywna niebieskawa zieleń) i ten ostatni uwodarnia katalitycznie na 6-metoksy- β -izopropylotryptaminę; temperatura topnienia 93 — 95°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych związków rezerpinowych, o wzorze 1, w którym R_1 i R_3 oznaczają niższe grupy alkilowe, R_2 niższą grupę alkoksylową, a R_4 resztę acetylową, piwaloilową, 3, 4, 5-trójetoksybenzoiłową, albo karboetoksyszeringoiłową, znamienny tym, że bromoketon o wzorze 2, w którym

R_1 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się działaniu pyłu cynkowego w obecności bezwodnika octowego i na utworzony dwupierścieniowy, nienasycony ketonokwas o wzorze 3, ewentualnie po rozdzieleniu na jednorodne optyczne antypody, traktuje kwasem nadjodowym albo nadjodanem sodowym w obecności katalitycznych ilości czterotlenku osmu, estryfikuje otrzymany kwas aldehydodwukarboksylowy i dwueter kondensuje z podstawioną traptaminą o wzorze ogólnym 4, w którym podstawniki R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, otrzymaną zasadę Schiffa redukuje i zmydla, przy czym tworzy się czteropierścieniowy laktam o wzorze 5, w którym podstawniki R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, po czym laktam o wzorze 5 poddaje się laktonizacji, a utworzony laktanolaktam, o wzorze 6, poddaje się cyklizacji otrzymując 3-dehydrolakton, o wzorze 7, który redukuje się z wytworzeniem podstawionego laktonu kwasu izodezerpidowego, o wzorze 8, po czym przegrupowuje się lakton (8) w odpowiednio podstawiony lakton kwasu dezerpidowego, o wzorze 9 i przeprowadza go za pomocą metanolizy w podstawiony ester metylowy kwasu dezerpidowego, a utworzony hydroksyester poddaje się estryfikacji ze zdolną do reakcji pochodną kwasu octowego, piwalimowego, 3, 4, 5-trójetoksybenzoesowego albo karboetoksyszeringowego w odpowiednie związki rezerpinowe o wzorze 1.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że do zestryfikowania grupy hydroksylowej w położeniu 18-cząsteczki stosuje się zdolną do reakcji pochodną kwasu 3, 4, 5-trójetoksybenzoesowego.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że do zestryfikowania grupy hydroksylowej w położeniu 18 stosuje się zdolną do reakcji pochodną kwasu o-karboetoksyszeringowego.
4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że do zestryfikowania grupy hydroksylowej w położeniu 18 stosuje się zdolną do reakcji pochodną kwasu octowego lub kwasu octowego podstawionego w alkilu.

Sandoz A. G.

Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy

