



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

248 549

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 30 10 85
(21) PV 7743-85

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 471/04

(40) Zveřejněno 12 06 86

(45) Vydáno 01 07 88

(75)
Autor vynálezu

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

(54)

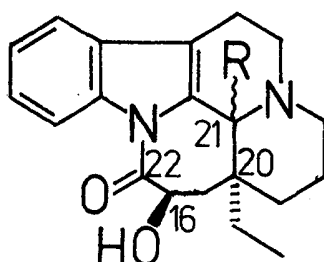
Způsob výroby stereoisomerních E-homo-
eburnan-16-ol-22-onů

Způsob výroby stereoisomerních E-homoeburnan-16-ol-22-onů obecného vzorce I, ve kterém R značí atom vodíku s konfigurací α nebo β . Sloučeniny vzorce I jsou důležitými meziprodukty při výrobě cerebroaktivních látek. Vyrábějí se oxidací sloučenin obecného vzorce II, v němž R¹ značí atom vodíku s konfigurací α nebo β peroxidem molybdenu ve formě komplexu vzorce III,

MoO₅.Py.HMPA
v němž Py značí pyridin a HMPA hexamethyltriamid kyseliny fosforečné, v přítomnosti silné organické base v aprotickém rozpouštědle při teplotách od 0 ° do 40 °C.

248 549

Vynález se týká způsobu výroby stereoisomerních E-homoeburnan-16-ol-22-onů obecného vzorce I,

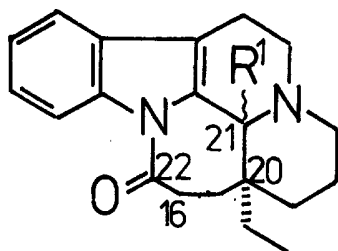


(I),

ve kterém R značí atom vodíku s konfigurací α (jinak také cis k ethylovému řetězci na uhlíku C₍₂₀₎), dále jen látka A, nebo β (jinak také trans k ethylovému řetězci na uhlíku C₍₂₀₎), dále jen látka B. Tyto sloučeniny jsou důležitými meziprodukty při výrobě látek s významnou cerebroaktivitou, jakou vykazují některé sloučeniny eburnanového a E-homoeburnanového typu, např. (+)-vinkamin nebo E-homoeburnan-16,22-dioly.

Látka s konfigurací 21 α H, avšak s neurčenou konfigurací hydroxylové skupiny na uhlíku C₍₁₆₎, byla připravena již dříve v nekrytalické formě a nízkém výtěžku oxidací cis-E-homoeburnan-16,22-diolu (K.H.Gibson, J.E.Saxton: Tetrahedron 33, 833 (1977)). Látku A v opticky aktivní formě připravil L.Szabó a spol. (J.Chem.Soc. Perkin Trans. II 1984, 1962) z opticky aktivního esteru hydroxypropionové kyseliny totálně synthetickou cestou.

Vynález umožňuje připravovat sloučeniny obecného vzorce I podstatně jednodušším způsobem, a to přímým zaváděním hydroxylové skupiny do polohy 16 sousedící s karbonylovou skupinou lakta-mové funkce v látkách obecného vzorce II,



(II),

248 549

v němž R^1 znamená atom vodíku s konfigurací α (jinak také cis k ethylovému řetězci na uhlíku $C_{(20)}$), nebo β (jinak také trans k ethylovému řetězci na uhlíku $C_{(20)}$).

Podstata způsobu výroby podle vynálezu spočívá v tom, že se na sloučeniny obecného vzorce II působí v aprotickém rozpouštědle, jako např. v bezvodém tetrahydrofuranu, v hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné nebo v jejich směsích silnou organickou basí, např. lithium-diisopropylamidem, při teplotách nižších než 40°C , s výhodou od 0 do 40°C , načež se oxidují peroxidem molybdenu ve formě komplexu vzorce III,



(III),

kde Py značí pyridin a HMPA hexamethyltriamid kyseliny fosforečné.

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

P ř í k l a d 1

K roztoku lithium-diisopropylamidu připraveného z diisopropylaminu (0,42 ml, 3 mmol) a 14% hexanového roztoku butyllithia (2,78 ml, 4 mmol) v tetrahydrofuranu (4 ml) při 0°C byl přikapán roztok 0,31 g (1 mmol) laktamu II ($R^1 = \alpha\text{H}$) v tetrahydrofuranu (12 ml) a reakční směs byla míchána v dusíkové atmosféře při 20°C 0,5 h. Po ochlazení na 0°C bylo ke směsi přidáno 0,435 g komplexu III a v míchání bylo pokračováno 0,5 h při 20°C . Druhá část (0,21 g, celkem 1,5 mmol) oxidačního činidla byla přidána při 0°C a roztok byl míchán 2 h při 20°C . Potom byla reakční směs rozložena 6 ml nasyceného roztoku siřičitanu sodného, fáze byly odděleny a vodná vrstva byla extrahována chloroformem. Spojené organické fáze byly odpařeny ve vakuu do sucha. Zbytkový pyridin a hexamethyltriamid kyseliny fosforečné byl odstraněn několikerým odpařením s toluenem za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci

20 g silikagelu. Zpracováním benzen-chloroformových frakcí (1:1) bylo získáno 0,18 g (55 %) látky A, která po překrystalování z methanolu měla t.t. 189 až 192 °C.

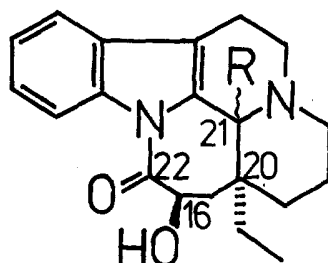
P ř í k l a d 2

K roztoku lithium-diisopropylamidu připraveného z diisopropylaminu (0,35 ml, 2,5 mmol) a 14% hexanového roztoku butyllithia (2,1 ml, 3 mmol) v tetrahydrofuranu (3 ml) při 0 °C byl přikapán roztok 0,154 g (0,5 mmol) laktamu II ($R^1 = \beta H$) v tetrahydrofuranu (6 ml) a reakční směs byla míchána v dusíkové atmosféře při 40 °C 0,5 h. Potom bylo při 0 °C přidáno 0,22 g oxidačního komplexu $MoO_5 \cdot Py \cdot HMPA$, mícháno při 20 °C 0,5 h a po opětovném ochlazení na 0 °C byla přidána druhá část oxidačního činidla (0,105 g, celkem 0,75 mmol). Po dalším míchání po dobu 2,5 h při 20 °C byla reakční směs rozložena 3 ml nasyceného roztoku siřičitanu sodného a zpracována jak uvedeno v příkladu 1. Konečné čištění bylo provedeno na preparativních deskách oxidu hlinitého (Merck), které byly vyvíjeny směsí benzen-7 % acetonu-0,1% NH_4OH . Elucí vyjmutého hlavního pásu chloroformem bylo získáno 0,75 g (46,3 %) látky B, která měla po krystalizaci z methanolu teplotu tání 153 až 155 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

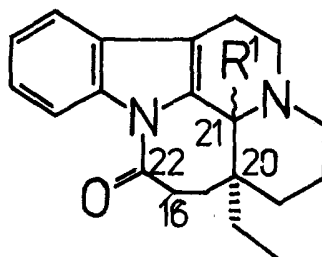
248 549

Způsob výroby stereoisomerních E-homoeburnan-16-ol-22-onů obecného vzorce I,



(I),

ve kterém R značí atom vodíku s konfigurací α nebo β , vyznačený tím, že se na sloučeniny obecného vzorce II,



(II),

v němž R' značí atom vodíku s konfigurací α nebo β působí v aprotickém rozpouštědle, jako např. v bezvodém tetrahydrofuranu, v hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné nebo v jejich směsích, silnou organickou basí, např. lithium-diisopropylamidem, při teplotách nižších než 40°C , s výhodou od 0 do 40°C , a pak se oxidují peroxidem molybdenu ve formě komplexu vzorce III,



(III),

kde Py značí pyridin a HMPA hexamethyltriamid kyseliny fosforečné.