

300680

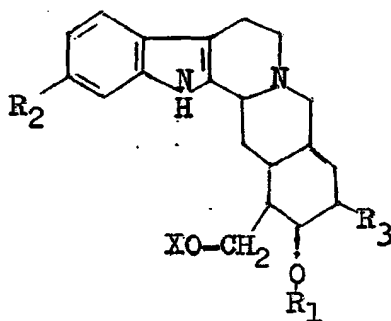
5



MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de :
C.F. BOEHRINGER & SOEHNE G.m.b.H., de na-
cionalidad alemana, domiciliada en MANNHEIM-
WALDHOF (Alemania); por: "PROCEDIMIENTO
PARA LA FABRICACION DE NUEVOS DERIVADOS DE
YOHIMBANO Y SUS SALES".

=====

El presente invento tiene por objeto la fabricacion de
nuevos derivados de yohimbano de la fórmula general I



(I),

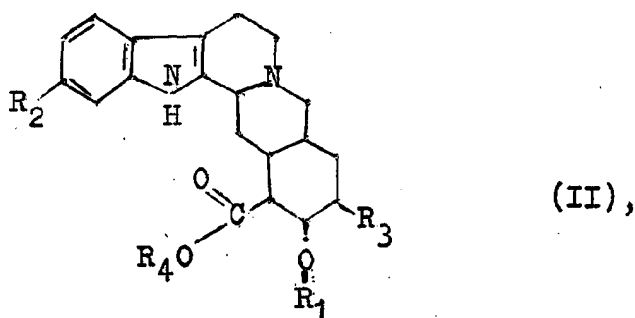
5 en la que significan: R₁ un resto alquilo inferior, R₂ y R₃ hidróge-
no o un grupo alcoxi inferior y X hidrógeno, un resto acilo o un gru-



po alquilo, aralquilo o cicloalquilo, el cual en caso dado puede estar interrumpido por oxígeno, así como de sus sales.

5. Se descubrió que estos compuestos tienen propiedades farmacológicas muy interesantes; en parte son activos en la circulación y presión arterial (por ejemplo por un efecto dilatador vascular), y, en parte, tienen propiedades moderadoras del sistema central.

El procedimiento sugerido por el invento está caracterizado porque el grupo carboxilo o carbalcoxi de compuestos de la fórmula general II



en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado anterior y R_4 representa hidrógeno o un resto alquilo, es reducido en la forma acostumbrada, y el alcohol de la fórmula I ($X = \text{hidrógeno}$) obtenido, seguidamente es esterificado o eterificado como de costumbre, después de lo cual, si 15. interesa, se traspasan a sus sales los compuestos obtenidos.

La reducción de los compuestos de la fórmula II se realiza, de preferencia, mediante hidruros metálicos complejos (p. ej. hidru- ro de litio y aluminio) o por el método de Bouveault-Blanc mediante sodio en alcoholes (por ejemplo butanol. Los compuestos de partida 20. son sustancias conocidas, las cuales ha sido posible obtener facilmen- te por el procedimiento de la patente DAS 1.147.236.



La esterificación de los productos del procedimiento de la fórmula I (X= hidrógeno) para su transformación en compuestos de la fórmula I (X = acilo), puede llevarse a cabo por métodos corrientes, por ejemplo por reacción con los correspondientes anhídridos o halogenuros alifáticos o aromáticos de ácido orgánico en piridina. Un procedimiento particularmente ventajoso es la acilación mediante N-acilimidazoles en presencia de un hidruro alcalino según el procedimiento de la solicitud de patente alemana B 63 455 IVd/12p:

La eterificación de los carbinoles I puede efectuarse asimismo de forma en sí conocida, por ejemplo por reacción con diazoalcanos en presencia de agentes formadores de complejos catalizadores (por ejemplo alcoholatos de aluminio) o por alcoholisis de los ésteres de sulfácido (por ejemplo del tosilato) que se obtienen fácilmente a partir de carbinoles. En el caso de que X sea un resto cicloalquilo interrumpido por oxígeno, la eterificación se hace de preferencia por reacción con dihidropirano o dihidrofurano.

Los productos básicos del procedimiento pueden traspasarse fácilmente como de costumbre a las sales correspondientes con ayuda de ácidos orgánicos o inorgánicos. Como ácidos inorgánicos interesan, por ejemplo, hidrácidos halogenados, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, y como ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido láctico, ácido maleico, ácido tartárico y ácido cítrico.

El procedimiento sugerido por el invento se describe con más detalle en los siguientes ejemplos.

25.

E J E M P L O S

1. Alcohol de yohimbina-17-metilester

A una suspensión de 3 g de hidruro de litio y aluminio en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto se agrega a gotas bajo remoción simul-



tánea una solución de 8,1 g de yohimbina-17-eter metílico (punto de fusión 212-213°). Después de remover durante una hora a temperatura ambiente se disgrega el exceso de hidruro de litio y aluminio bajo enfriamiento con hielo, agregando a gotas una solución concentrada

- 5. de sulfato amónico. Se aspira el hidróxido de aluminio precipitado y se lava con una mezcla de cloruro de metileno y 10 % de metanol. El filtrado y la solución de lavado se tratan al vacío a sequedad, y el residuo (6,9 g) se recristaliza a partir de isopropanol-cloruro de metileno. Los cristales incoloros obtenidos funden a 257-258°; ren-
- 10. dimiento 6,75 g.

$$[\alpha]_D^{20} = + 19,5 \pm 0,5 \text{ (c = 1 en cloroformo)}$$

$C_{21}H_{28}O_2N_2$ (340,45) calculado: C 74,08 H 8,29 N 8,23 %

hallado: C 73,71 H 8,00 N 8,25 %

2. Alcohol de α -yohimbina-17-metileter

- 15. 6,0 de α -yohimbina-17-eter metílico (punto de fusión 267°) se reducen, análogamente al procedimiento seguido en el ejemplo 1, con 2,5 g de hidruro de litio y aluminio en 350 ml de tetrahidrofurano absoluto. El residuo de 5,7 g obtenido después del tratamiento del preparado suministra, en la recristalización a partir de isopropanol,
- 20. 5,2 g de cristales incoloros del punto de fusión de 224-226°;

$$[\alpha]_D^{20} = 39,0 \pm 0,5 \text{ (c = 1 en cloroformo)}$$

$C_{21}H_{28}O_2N_2$ (340,45) calculado: C 74,08 H 8,29 N 8,23 %

hallado: C 73,81 H 8,41 N 8,31 %

3. Alcohol de β -yohimbina-17-metileter

- 25. 5,3 g de β -yohimbina-17-eter metílico se reduce por el procedimiento descrito en el ejemplo 1, con hidruro de litio y aluminio en

300680



250 ml de tetrahidrofurano; se obtienen 4,2 g de alcohol β -yohimbina-17-
-éter- metílico. El compuesto recristalizado a partir de isopropanol
contiene 1 mol de alcohol cristalizado y funde a 219-222°.

$$[\alpha]_D^{20} = 52,8 \pm 0,3 \quad (c = 1 \text{ en cloroformo})$$

5. $C_{21}H_{28}O_2N_2 \cdot C_3H_7OH$ (400,5) calculado: C 71,97 H 9,06 N 7,00 %
hallado: C 71,86 H 8,83 N 7,06 %

4. Reserpindiol-18-metileter

- a) 10 g de metilreserpato-18-eter metílico (punto de fusión
238°) se reducen análogamente al ejemplo 1 con 3 g de hidruro de
10. litio y aluminio en 250 ml de tetrahidrofurano absoluto, y el
residuo obtenido después del tratamiento del preparado se recris-
taliza a partir de isopropanol-cloruro de metileno. El cristali-
zado obtenido (9,3 g) funde a 242°;

$$[\alpha]_D^{20} = -46,2 \pm 0,6 \quad (c = 1 \text{ en cloroformo})$$

15. $C_{23}H_{32}N_2O_4$ (400,5) calculado: C 68,97 H 8,05 N 7,00 %
hallado: C 69,10 H 7,78 N 7,11 %

El clorhidrato de la base preparado del modo acostumbrado
funde a 216°, el tartrato a 233° y el maleinato a 296°.

- b) 2,1 g de metilreserpato-18-eter metílico se disuelven en 30 ml
20. de butanol absoluto, se deslién con 1,3 g de sodio y se calien-
tan hasta 110°, hasta que el sodio haya pasado a solución. Des-
pués del enfriamiento se deslién con 100 ml de benzol y se ex-
trae la solución varias veces con agua. Después de secarse la
25. solución a través de sulfato sódico, el benzol se separa al va-
ció por destilación y el residuo (1,8 g) se recristaliza a partir
de isopropanol-cloruro de metileno. El cristalizado obtenido fun-
de a 240°, y es idéntico al producto obtenido según el ejemplo
4 a).

00380.5



5. 18-epi-reserpindiol-18-metileter

A partir de 10 g de 18-epi-metilreserpato-18-eter metílico (punto de fusión 238°) se obtienen por el procedimiento descrito en el ejemplo 1, 8,2 g de 18-epi-reserpindiol-18-eter metílico.

5. El compuesto puede recristalizarse a partir de alcohol-cloruro de metileno y funde entonces a 293°;

$$[\alpha]_D^{20} = -133,1 \pm 0,3 \quad (c = 1 \text{ en cloroformo})$$

C₂₃H₃₂N₂O₄ (400,5) calculado: C 68,98 H 8,05 N 6,99 %

hallado : C 68,93 H 8,29 N 6,89 %

10.

6. Alcohol de α-yohimbina-17-etileter

3,7 g de α-yohimbina-17-eter etílico (punto de fusión 185-187°;

$$[\alpha]_D^{25} = -5,5 \quad (c = 1 \text{ en cloroformo})$$

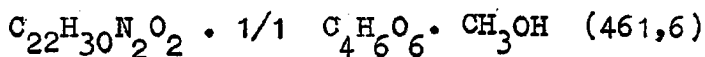
15.

se reducen con 1,0 g de hidru-ro de litio y aluminio en 150 ml de tetrahidrofurano, análogamen-te el ejemplo 1. El residuo amorfo obtenido se disuelve en benzol y se cromatografía a través de 40 g de óxido de aluminio básico (escala de actividad II). Se disuelve luego la base amorfa puri-ficada en 20 ml de isopropanol y se acidifica con ácido tartático.

20.

El tartrato obtenido de esta manera es recristalizado a partir de isopropanol-metanol; los cristales contienen un mol de metanol cristalizado y funden a 220-222°. Después del secado al alto va-cío el tartrato funde a 227-228°; $[\alpha]_D^{23} = + 22,3 \pm 0,3$ (c = 1 en cloroformo/metanol 1:2).

25.



calculado: C 65,05 H 8,08 N 6,07 %

hallado : C 64,99 H 7,67 N 6,02 %



7. O-acetil-alcohol α -yohimbina-17-metileter

5. a) 2 g del alcohol α -yohimbínico-17-eter metílico preparado según el ejemplo 2 y 1,0 g de N-acetil-imidazol se disuelven en 20 ml de dimetilformamida absoluta, la solución se enfría hasta 5° y se deslíe con 0,14 g de hidruro sódico. Al cabo de una hora aproximadamente se deslíe el preparado con 100 ml de benzol, y la solución se lava varias veces con agua. La solución benzólica lavada se seca a través de sulfato sódico y se concentra al vacío. El residuo seco obtenido (2,3 g) al recrystalizar a partir de isopropanol, suministra 2 g de cristales incoloros que funden a 214-215°.

$$[\alpha]_D^{23} = + 16,5 \pm 0,5 \quad (c = 1 \text{ en cloroformo})$$

$C_{23}H_{30}O_3N_2$ (382,5) calculado: C 72,22 H 7,91 N 7,32 %
hallado : C 71,96 H 7,73 N 7,74 %

15. b) 2 g de alcohol α -yohimbínico-17-eter metílico se disuelven en 5 ml de piridina absoluta, y después de añadir 2 ml de anhídrido de ácido acético se dejan reposar durante 2 días. A continuación se añaden 30 ml de benzol y todo ello se extrae con ácido acético 2n. La solución acética se alcaliniza luego con amoniaco y se extrae varias veces con benzol. Los extractos benzólicos asociados se lavan con agua, y al vacío se tratan a sequedad. El residuo (1,9 g) se recrystaliza a partir de isopropanol; se obtienen 1,6 g de cristales, que son idénticos al compuesto obtenido según el ejemplo 7 a).

25. 8. O-3,4,5-trimetoxibenzoil-alcohol yohimbínico-17-metileter

3 g del alcohol yohimbínico-17-eter metílico preparado según el ejemplo 1 se hacen reaccionar con 3,50 g de N-3,4,5-trimetoxibenzoil-imidazol y 0,21 g de hidruro sódico análoga-



mente al ejemplo 7 a) en 30 ml de dimetilformamida. El compuesto recristalizado a partir de isopropanol contiene 1 mol de isopropanol cristalizado y funde a 133-136°; rendimiento 4,25 g.

$$[\alpha]_D^{25} = -36,0 \pm 0,3 \text{ (c = 1 en cloroformo)}$$

5. $C_{31}H_{38}O_6N_2 \cdot C_3H_8O$ (594,7) calculado: C 68,67 H 7,80 N 4,71 %
hallado : C 69,08 H 7,84 N 4,88 %

9. 0-3,4,5-trimetoxibenzoil-alcohol α -yohimbínico-17-metileter

2 g de alcohol α -yohimbínico-17-eter metílico y 2,3 g de N-3,4,5-trimetoxibenzoil-imidazol se disuelven en 20 ml de dimetilformamida absoluta y la solución se deslía con 150 mg de hidruro sódico. Al cabo de unos 30 minutos se determina de tratar el preparado como en el ejemplo 7. El residuo amorfo obtenido (3,2 g) se disuelve en 20 ml de metanol absoluto y la solución se acidifica con ácido clorhídrico etéreo. Después de reposar un momento se separa por cristalización el clorhidrato de la base; recristalizado a partir de metanol, la sal funde a 320° (disgregación). $[\alpha]_D^{24} = +88,8 \pm 0,3$ (c = 1 en cloroformo/metanol 1:1).

15. $C_{31}H_{38}N_2O_6 \cdot HCl$ (571,1) calculado: C 65,19 H 6,88 N 4,91 Cl 6,21 %
hallado : C 65,29 H 6,80 N 4,70 Cl 6,19 %

20. 0-pivaloil-alcohol α -yohimbínico-17-metileter

1,2 g de alcohol α -yohimbínico-17-eter metílico se hacen reaccionar con 0,8 g de N-pivaloil-imidazol y 0,10 g de hidruro sódico análogamente al ejemplo 7, y se obtienen 1,8 g de base amorfa que traspasada al clorhidrato por el procedimiento descrito en el ejemplo 9. El clorhidrato recristalizado a partir de metanol contiene un mol de metanol cristalizado y funde á 250-252°; rendimiento 1,2 g

$$[\alpha]_D^{24} = +67,5 \pm 0,3 \text{ (c = 1 en cloroformo/metanol 1:1)}$$



$C_{26}H_{36}O_3N_2 \cdot HCl \cdot CH_3OH$ (493,08) Calculado: C 65,90 H 8,38 N 5,68 Cl 7,19 %
 Hallado : C 65,99 H 8,10 N 5,65 Cl 7,25 %

11. O-acetil-reserpindiol-18-metileter

Análogamente al ejemplo 7, 2 g del reserpindiol-18-éter metílico obtenido según el ejemplo 4 se hacen reaccionar con 0,85 g de N-acetilimidazol y 0,15 g de hidruro sódico. La base recristalizada a partir de isopropanol - cloruro de metileno funde a 173°; rendimiento 1,9 g.

$$[\alpha]_D^{24} = + 47,9 \pm 0,3 \quad (c = 1 \text{ en cloroformo})$$

10. $C_{25}H_{34}N_2O_5$ (442,5) calculado: C 67,85 H 7,74 N 6,33 %
 hallado: C 67,94 H 7,86 N 6,39 %

12. O-3,4,5-trimetoxibenzoilo-reserpindiol-18-metileter

a) El compuesto obtenido de modo análogo al ejemplo 7 a) a partir de 1,5 g de reserpindiol-18-eter metílico y 1,5 g de N-3,4,5-trimetoxibenzoilo-imidazol agregando de paso 90 mg de hidruro sódico, funde a 163° después de la recristalización a partir de isopropanol; rendimiento 1,95 g.

$$[\alpha]_D^{24} = -20,3 \pm 0,3 \quad (c = 1 \text{ en cloroformo})$$

20. $C_{33}H_{42}N_2O_8$ (594,7) calculado: C 66,64 H 7,12 N 4,71 %
 hallado C 66,87 H 6,72 N 5,19 %

b) 1,5 g de reserpindiol-18-eter metílico y 2,5 g de cloruro de trimetoxibenzoilo se disuelven, bajo refrigeración simultánea, en 10 ml de piridina y 20 ml de cloruro de etileno, y se dejan reposar 12 horas en el frigorífico. Para terminar el tratamiento se deslíe con 30 ml de cloruro de etileno y se lava varias veces con una solución de bicarbonato sódico 2n. A continuación se seca la solución de cloruro de etileno a través de sulfato sódico y se la trata al vacío a sequedad. El residuo se recoge en benzol y en una columna de 40 g de óxido de aluminio (escala de actividad II) se le purifica por vía cromatográfica. Recristalizado a partir de isopropanol, se obtienen 1,2 g cristales que funden a 163° y son idénticos a la sustancia obtenida según el ejemplo 12 a).

300680

5 JUN



13. 0-3,4,5-trimetoxicinamoil-reserpindiol-18-metileter

5. La reacción realizada análogamente al ejemplo 7 a), de 2 g de reserpindiol-18-eter metílico con 2,2 g de N-3,4,5-trimetoxicinamoil-imidazol y 120 mg de hidruro sódico suministra 2,75 g de 0-3,4,5-trimetoxicinamoil-reserpindiol-18-eter metílico. Después de la recristalización a partir de isopropanol, el compuesto funde a 188°;

$$[\alpha]_D^{24} = -11,7 \pm 0,3 \text{ (c = 1 en cloroformo)}.$$

10. $C_{35}H_{44}N_2O_8$ (620,7) calculado: C 67,73 H 7,14 N 4,52 %
hallado : C 67,59 H 6,80 N 4,83 %

14. 0-propionilo-reserpindiol-18-metileter

15. El compuesto se prepara análogamente al ejemplo 7 a), a partir de reserpindiol-18-metileter y N-propionilo-imidazol. Se obtienen en un rendimiento del 80 % aproximadamente cristales incoloros, que después de la recristalización, a partir de eter diisopropílico funden a 146°; $[\alpha]_D^{24} = + 35,5 \pm 1$ (c = 1 cloroformo).

$C_{26}H_{36}N_2O_5$ (456,6) calculado: C 68,39 H 7,95 N 6,13 %
hallado : C 68,29 H 7,97 N 6,13 %

15. 0-acetil-18-epi-reserpindiol-18-metileter

20. El compuesto obtenido análogamente al ejemplo 11, a partir de 18-epi-reserpindiol-18-eter metílico y N-acetil-imidazol, cristaliza a partir de isopropanol en agujas incoloras que funden a 213°.

25. $C_{25}H_{34}N_2O_5$ (442,5) calculado: C 67,85 H 7,74 N 6,33 %
hallado : C 67,65 H 7,62 N 6,21 %

16. Alcohol yohimbínico-dimeteleter

4 g del alcohol yohimbínico-17-eter metílico obtenido según el ejemplo 1, se disuelven juntamente con 2,4 g (1 mol) de isopropilato de aluminio en 250 ml de cloruro de metileno absoluto, la solución

380

5



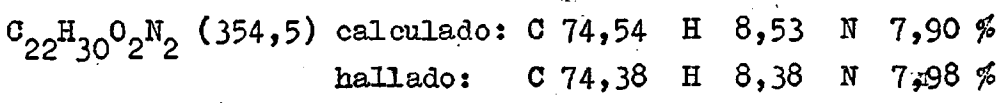
se deslía con 200 ml de una solución de diazometano saturado en cloruro de metileno y se deja reposar 12 horas a temperatura ambiente.

5. Luego se agita el preparado con una solución de 4 g de ácido tartárico en 50 ml de agua y se alcaliniza con amoníaco concentrado. Seguidamente se separa la fase de cloruro de metileno y se extrae la solución acuosa varias veces con cloruro de metileno. Las soluciones de cloruro de metileno reunidas se secan a través de sulfato sódico, y el disolvente se destila al vacío. El residuo (3,5 g) recristalizado a partir de metanol-cloruro de metileno suministra 3,2 g de cristales incoloros, que contienen 1 mol de metanol cristalizado y funden a 128-135°; $[\alpha]_D^{20} = + 21,9 \pm 0,5$ (c = 1 en cloroformo)

15. $C_{22}H_{30}N_2O_2 \cdot CH_2OH$ (386,5), calculado: C 71,47 H 8,87 N 7,25 %
hallado : C 71,46 H 8,64 N 7,51 %

17. Alcohol α -yohimbínico-dimetiler

20. 4 g de alcohol α -yohimbínico-17-eter metílico (véase ejemplo 2) se eterifican con diazometano análogamente al procedimiento descrito en el ejemplo 16. El residuo (4,3 g) obtenido después del tratamiento del preparado se recristaliza a partir de metanol-cloruro de metileno. Se obtienen 3,1 g de cristales del punto de fusión 207-209°; el clorhidrato de la base preparado como de costumbre funde a 296°.



25. 18. Alcohol β -yohimbínico-dimetileter

Análogamente al ejemplo 16, 3,2 g de alcohol β -yohimbínico-17-metileter se metilan con diazometano en presencia de 2 g de isopropilato de aluminio. El residuo amorfo obtenido (2,75 g) es recristalizado a partir de diisopropileter-cloruro de metileno; se ob-



tienen 2,2 g de cristales incoloros del punto de fusión 201-203°.

$$[\alpha]_D^{23} = + 32,9 \pm 0,3 \text{ (c = 1 en cloroformo)}.$$

C₂₂H₃₀O₂N₂ (354,5) calculado: C 74,54 H 8,53 N 7,90 %

hallado : C 74,69 H 8,39 N 7,71 %

5. 19. Reserpindiol-dimetiler

5 g de reserpindiol-18-eter metílico (véase ejemplo 4) se disuelven en 300 ml de cloruro de metileno, y después de añadir 2 g de isopropilato de aluminio se mezclan en exceso con una solución de diazometano en cloruro de metileno. El preparado se termina de tratar análogamente al ejemplo 16, y el residuo (4,55 g) se recristaliza a partir de acetato de etilo. Los cristales obtenidos (3,70 g) funden a 218-219; $[\alpha]_D^{20} = - 35,3 \pm 0,6 \text{ (c = 1 en cloroformo)}.$

C₂₄H₃₄N₂O₄ (414,55) calculado: C 69,54 H 8,27 N 6,76 %

hallado : C 69,86 H 8,23 N 6,97 %

15. El clorhidrato de la base recristalizado a partir de isopropanol funde a 245°, y el maleinato a 195°.

20. 18-epi-reserpindiol-dimetiler

2 g de 18-epi-reserpindiol-18-eter metílico (véase ejemplo 5) se metilan análogamente al ejemplo 16. Recristalizada a partir de acetato de etilo-cloruro de metileno, la base funde a 220-221°; rendimiento 1,6 g. $[\alpha]_D^{22} = + 69,5 \pm 0,5 \text{ (c = 1 en cloroformo)}$

C₂₄H₃₄N₂O₄ (414,5) calculado: C 69,54 H 8,27 N 6,76 %

hallado : C 69,57 H 8,52 N 6,67 %

21. O-n-butil-alcohol yohimbínico-17-metileter

25. 4,0 g de O-tosil-alcohol yohimbínico-17-eter metílico (punto fusión 189-191°, $[\alpha]_D^{25} = + 28,5 \pm 0,6 \text{ (c = 1 en cloroformo)}$ se calientan con una solución de 0,37 g de sodio en 130 ml de n-buta

300680 5 JUN



5. nol durante 6 horas en el refrigerador de reflujo. Después de destilar el n-butanol al vacío se deslía el residuo con 50 ml de agua y se extrae varias veces con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno reunidos se tratan al vacío a sequedad, y el residuo (2,9 g) se recristaliza a partir de metanol). Los cristales incoloros funden a 80-90° bajo disgregación. El clorhidrato de la base preparado como de costumbre funde a 294-296° después de la recristalización a partir de isopropanol-cloruro de metileno.

$$[\alpha]_D^{23} = + 43,4 \pm 1 \text{ (c = 1 en cloroformo/metanol 1:2).}$$

10. $C_{25}H_{36}N_2O_2 \cdot HCl$ (433,0) calculado: C 69,34 H 8,61 N 6,47 Cl 8,19 %
hallado : C 69,43 H 8,43 N 6,43 Cl 8,35 %

22. 0-tetrahidropiranyl-alcohol yohimbínico-17-metileter

2 g de alcohol 17-0-metilyohimbínico (punto de fusión 257-258°) se disuelven en unos 50 ml de dimetilformamida, absoluta y se mezclan con 3,4 g de dehidropirano y 3,4 ml de un ácido clorhídrico etéreo 2 n. Después de reposar 3 horas a 5°C se diluye con unos 200 ml de cloruro de metileno y se extrae varias veces con solución fría de bicarbonato sódico y, seguidamente, con agua. La solución de cloruro de metileno suministra 2,6 g de residuo después del secado a través de sulfato sódico y de la destilación del disolvente. El residuo recristalizado a partir de isopropanol arroja 1,9 g de cristales incoloros que funden a 102-106°. Los cristales contienen 1 mol de alcohol cristalizado, y durante el secado al alto vacío, sube el punto de fusión hasta 105-108°C; $[\alpha]_D^{25} = + 21,6 \pm 0,5$

25. $C_{26}H_{36}N_2O_3 \cdot C_3H_8O$ (484,66)
calculado: C 71,86 H 9,15 N 5,78 %
hallado : C 71,93 H 8,96 N 6,10 %

300680

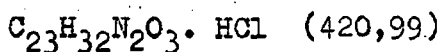
5



23. Alcohol 18-desoxi-reserpínico-metileter

3,7 g de alcohol 18-desoxireserpínico (punto de fusión 258°) se disuelven en 300 ml de cloruro de metileno absoluto, y después de añadir 2 g de isopropilato de aluminio, se metilan análogamente al ejemplo 16 con diazometano. La base obtenida se disuelve en benzol y se la purifica por vía cromatográfica a través de 30 g de óxido de aluminio. La base recristalizada a partir de diisopropileter funde a 164-165°C. El clorhidrato preparado con ácido clorhídrico etéreo, recristalizado a partir de isopropanol, funde a 237-238°;

10. $[\alpha]_D^{22} = + 23,9 \pm 0,5$ (CH₃OH; c = 1); rendimiento: 2,9 g.



calculado: C 65,61 H 7,90 N 6,65 Cl 8,42

hallado : C 65,47 H 7,80 N 6,59 Cl 8,50 %

24. O-acetil-deserpindiol-18-metileter

15. 2 g de deserpindiol-18-eter metílico (punto de fusión 242-243°; $[\alpha]_D^{23} = 61,1 \pm 0,5$ en cloroformo/metanol 1:1; c = 1) se hacen reaccionar análogamente al ejemplo 7 con 1,5 g de acetil-imidazol y 0,2 g de hidruro sódico en 30 ml de dimetilformamida. El clorhidrato de la base, recristalizado a partir de isopropanol, funde a

20. 256°. El rendimiento asciende aproximadamente a 1,8 g.

$[\alpha]_D^{25} = 12,1 \pm 0,5$ (CH₃OH/CHCl₃ 1:1; c = 1).

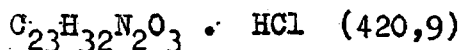
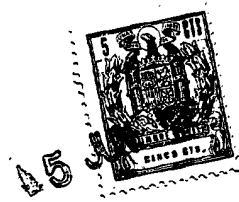
C₂₄H₃₂N₂O₄ · CHL (448,98) calculado: C 64,20 H 7,41 N 6,24 Cl 7,90 %

hallado : C 63,92 H 7,54 N 6,14 Cl 7,89 %

25. Deserpindiol-dimetileter

25. 2,8 g de deserpindiol-18-eter metílico se metilan, análogamente al ejemplo 16, en presencia de 2,2 g de isopropilato de aluminio con diazometano. La base obtenida se traspasa con ácido clorhídrico etéreo al clorhidrato. La sal recristaliza a partir de isopropanol, funde a 234-235°;

$[\alpha]_D^{24} = 47,8 \pm 0,5$ (CH₃OH; c = 1).



calculado: C 65,61, H 7,90 N 6,65 Cl 8,42 %

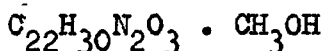
hallado: C 65,20 H 7,95 N 6,34 Cl 8,40 %

26. Deserpidindiol-18-metileter

5. 4 g de metildeserpidato-18-eter metílico se disuelven en unos 100 ml de tetrahidrofurano, y bajo remoción simultánea, se incorporan en una suspensión de 2 g de hidruro de aluminio y litio en 50 ml de tetrahidrofurano. A continuación se calientan durante 1 hora al reflujo, y después del enfriamiento se disgregan con algunos ml

10. de agua. Luego se aspira el hidróxido de aluminio precipitado, se vuelve a lavar con cloruro de metileno, y los filtrados reunidos se tratan a sequedad. El residuo (unos 4 g) se recristaliza a partir de metanol-cloruro de metileno y suministra unos 3 g de cristales incoloros que funden a 242-243° $[\alpha]_D^{23} = -61,1$ ($CH_3OH/CHCl_3$ 1:1);

15. $c = 1$).



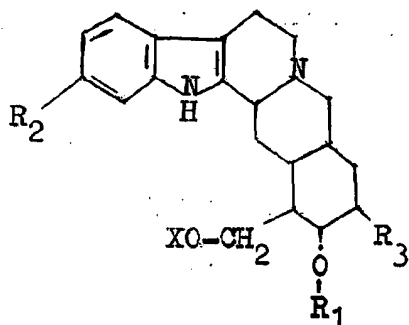
Calculado: C 68,62 H 8,52 N 6,79 %

Hallado : C 68,58 H 8,45 N 6,94 %

N O T A

20. Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento para la fabricación de nuevos derivados de yohimbano y sus sales, caracterizado porque partiendo de la fórmula general I



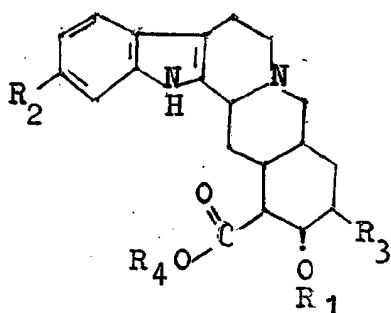
(I)

25.



en la que significan: R₁ un resto alquilo inferior, R₂ y R₃ hidrógeno o un grupo alcoxi inferior y X hidrógeno, un resto acilo o un grupo alquilo, aralquilo o cicloalquilo, que en caso dado puede estar interrumpido por oxígeno,

- 5. así como de sus sales, el grupo carboxilo o carbalcoxi de compuestos de la fórmula general II



(II)

- 10. en la que R₁, R₂, y R₃ tienen el significado anterior y R₄ representa hidrógeno o un resto alquilo, es reducido en la forma acostumbrada, y el alcohol de la fórmula I (X = hidrógeno) obtenido es seguidamente esterificado o eterificado como de costumbre después de lo cual, si interesa, se traspasan a sus sales los compuestos obtenidos.
- 15.

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVOS DERIVADOS DE YOHIMBANO Y SUS SALES".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de dieciseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

2D.

Madrid, 5 JUN. 1964

CARLOS FERNANDEZ
P. P.