



30

~~389778~~

389716

SECCION TECNICA
 CLASIFICACION I. P. C.
 CLASE C07 _____
 SUBCLASE D _____

P - 47.344

1391/E

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA

por 20 años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF

entidad francesa

con domicilio en 35 Bd. des Invalides, París, Francia

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ALCALOIDES
 PENTACICLICOS"

(Clase Internacional C07d)

22.3.71

BAD ORIGINAL

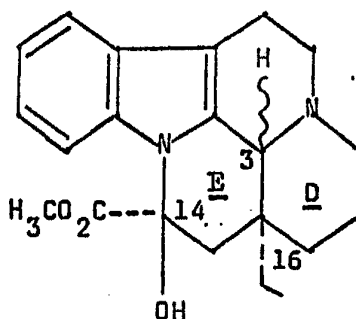
389716

29



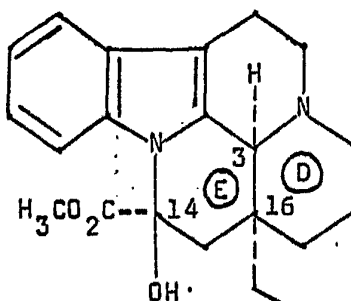
El presente invento tiene como objeto un nuevo procedimiento de preparación de alcaloides pentacíclicos.

Más particularmente, el invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de alcaloides pentacíclicos del grupo de eburnamonina-vincamina, de fórmula general I



(I)

El compuesto I, para el cual la unión de los ciclos D y E es cis, es decir en donde el hidrógeno en posición 3 y el radical etilo en posición 16 son cis uno con relación al otro, corresponde a la dl-vincamina IA:



(Ia)

El compuesto I en donde la unión de los ciclos

389716



D y E es trans corresponde a la di-isovincamina Ib.

Se sabe que la (+) vincamina ha sido aislada de varias especies del género vinca, tales como vincaminor L; en cuanto a la di-vincamina, se podría encontrarla en la especie tabernaemontana rígida.

Se sabe igualmente que la vincamina posee muy interesantes propiedades terapéuticas gracias a una doble acción.

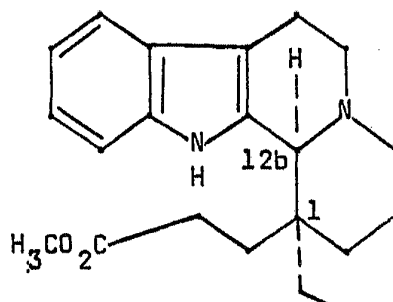
Mejora la oxigenación del tejido cerebral lo cual contribuye a mantener al tejido nervioso en buen estado de funcionamiento. Manifiesta además una acción vasodilatadora, más particularmente sobre el sistema capilar cerebral, lo cual permite restablecer o mantener un caudal sanguíneo normal.

La vincamina encuentra su empleo sobre todo en las afecciones vasculares cerebrales, en la coreo-esclerosis, en las pérdidas de conciencia debidas a traumatismos craneanos o a secuelas de insuficiencia cerebral aguda.

El presente invento tiene principalmente como objeto permitir la obtención de una vincamina pura por vía sintética que no necesita de una materia prima de origen vegetal, cuyo aprovisionamiento es frecuentemente costoso y aleatorio.

Ciertamente, ya se han descrito síntesis de la di-vincamina. Así es como Kuehne, por tratamiento del compuesto tetracíclico de fórmula IIa:

389716 29A



(IIa)

5

10

15

con para-nitrosodimetilanilina y trifenilmetil-sodio y luego con ácido clorhídrico, obtiene una mezcla de dl-vincamina y de dl-epivincamina desde la cual la dl-vincamina no puede ser aislada más que con un pequeño rendimiento [J. Am. Chem. Soc. 86, 2946 (1964)]. Además, la transformación de la dl-homo-eburnamonina en dl-vincamina, por un procedimiento de cinco etapas, ha sido descrita recientemente, siendo accesible por su parte la materia prima por un proceso bastante largo a partir de triptamina y de 2-etoxi-carbonil -2-etil-ciclopentanonona [Chem. Comm. (1969), 799 y 1490].

20

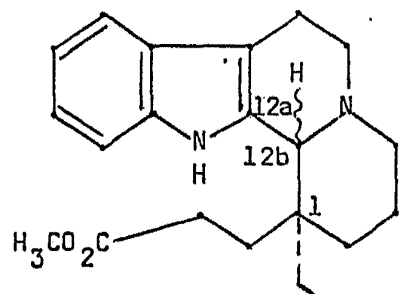
Estos procedimientos de preparación presentan diversos inconvenientes, en particular diferentes etapas conducen a una mezcla de isómeros y a pequeños rendimientos.

25

El procedimiento según el presente invento permite precisamente evitar los inconvenientes más arriba señalados.

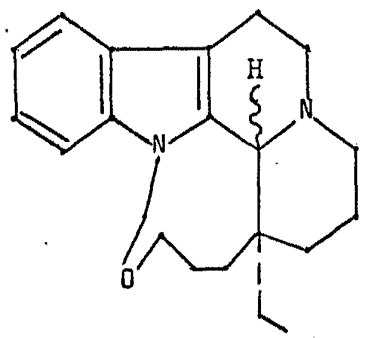
Este procedimiento está caracterizado esencialmente porque se trata el compuesto tetracíclico de fórmula general II

389716



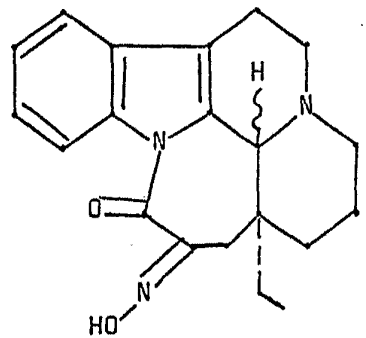
(II)

con un agente básico para obtener el compuesto lactámico de fórmula general III



(III)

con el cual se hace reaccionar un reactivo de nitrosación para obtener el compuesto hidroxiiminado de fórmula general IV



(IV)

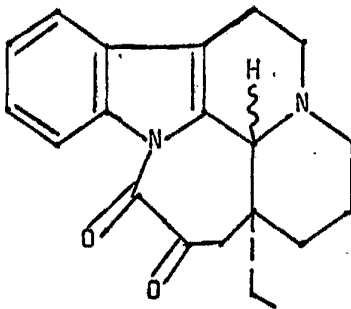
389716

2SA



se trata dicho compuesto con un reactivo de regeneración de una cetona a partir de la oxima para obtener el compuesto di-oxo de fórmula general V

5



(V)

10

que se somete a la acción de un metilato de metal alcalino.

15

Por este procedimiento, por lo tanto, a partir del compuesto IIa, en donde el átomo de hidrógeno en posición 12b y el etilo en posición 1 son cis, la dl-vincamina Ia, y a partir del compuesto IIb, en donde el átomo de hidrógeno en posición 12b y el etilo en posición 1 son trans, se obtiene la dl-isovincamina Ib.

20

La transformación del compuesto tetracíclico, II, en lactama, III, se efectúe en presencia de un agente básico, especialmente una base fuente alcalina. Esta puede ser por ejemplo hidruro de sodio, amiduro de sodio o un alcoholato. Así es como se utiliza preferentemente el ter-amilato de sodio para transformar el compuesto IIa en la lactama correspondiente, la E-homo-eburnamonina IIIa, de la serie D/E cis.

25

La etapa siguiente, la conversión de la lactama, III, en derivado hidroximinado, IV, es una de

30

389716

30 MAR 1977

las fases más características del procedimiento del invento.

Se ha encontrado, en efecto, que el grupo metilo en posición alfa del carbonilo lactámico podía ser
5 nitrosado. Este resultado es inesperado, dada la muy pequeña propensión de las lactamas a presentarse bajo forma enólica. Esta puede obtenerse por acción de un reactivo clásico de nitrosación, especialmente por acción de un nitrito de alcohol, efectuándose la reacción
10 en presencia de un agente básico. Como nitrito, puede utilizarse el nitrito de n-propilo o un nitrito de butilo, tal como nitrito de ter-butilo. Como agente básico se emplea de modo general una base fuerte alcalina, tal como hidruro o alcoholato terciario.

15 En estas condiciones en la serie D/E cis, a partir de E-homo-eburnamonina, IIIa, se obtiene 15-hidroxiimino-E-homo-eburnamonina, IVa.

El paso del derivado hidroxiiminado, IV, al compuesto dioxo correspondiente, V, se efectúa por los
20 métodos clásicos de regeneración de una función cetona a partir de una oxima. Para hacer esto, se trabaja especialmente por desplazamiento tratanto el compuesto IV con un reactivo aldehídico o cetónico, tal como benzaldehido, formaldehido, ácido pirúvico o ácido levúlico,
25 efectuándose la reacción preferentemente en presencia de un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

La 15-hidroxiimino-E-homo-eburnamonina, IVa, conduce así a la 15-oxo-E-homo-eburnamonina, Va.

30 La transformación del compuesto dioxo, V, en

22.3.71

389716

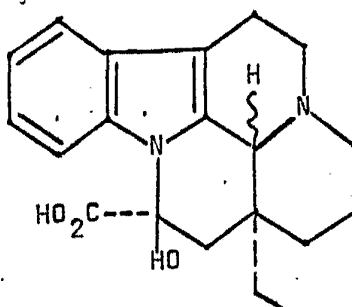
29 ABR



el producto final I, se puede efectuar de la manera siguiente:

Se ha encontrado en efecto que el tratamiento del compuesto V con un metilato de metal alcalino, tal como metilato de sodio, daba lugar a la transformación del ciclo E-homo en un ciclo E con seis eslabones que lleva, en posición 14, las funciones OH y CO₂CH₃ deseadas con la estereoquímica correspondiente a la de la vincamina natural, en el caso en que se trabaja en la serie D/E cis, o a la de la iso-vincamina, en el caso en que se trabaja en la serie D/E trans. la formación en esta etapa, de modo exclusivo o preponderante, de un único isómero, presenta una gran ventaja evitando largas y laboriosas purificaciones.

Se ha encontrado igualmente que, según una variante del método precedente, se podía tratar el compuesto V con un agente ácido o un agente básico que daba lugar a iones hidroxilo OH[⊖], tal como un hidróxido de metal alcalino o alcalino-térreo, tal como potasa o barita, y se podía obtener el compuesto ácido de fórmula general VI



(VI)

que a continuación puede ser esterificado según los mé-

389716



30 MAR 1977

todos usuales, por ejemplo por acción del diazometano, para proporcionar el éster metílico I.

El paso del compuesto V al producto I, bien sea directamente, bien sea por intermedio del compuesto VI, constituye igualmente una de las etapas más características del procedimiento del invento. Se puede pensar que esta reacción de reducción de un ciclo de 7 eslabones en un ciclo de 6 eslabones se desarrolla por rotura del enlace lactámico N-C y después por formación
" 0
de un nuevo enlace entre el nitrógeno indólico y el carbono de la función cetónica, o bien por una redistribución del tipo bencílico. Es evidente, no obstante, que estas consideraciones acerca del mecanismo no limitan en nada al alcance del invento.

Los ejemplos siguientes ilustran el invento, pero sin comunicarle ningún carácter limitativo.

Preparación de la 1,2,3,4,6,7,12, e-octahidro-1-otil-1-carbometoxi-etilindolo (2,3-a)quinolizina (II).

20 EtapA A : 1,2,3,4,6,7,12, e-octahidro-1-etil-1-carbometoxi-etil-4-oxo-indolo(2,3-a) quinolizina.

Se calienta a reflujo una mezcla de 231,5 g de triptamina, 371 g de 4-etil-4-formil-pimelato de dimetilo obtenido según el procedimiento descrito en [J. Am. Chem. Soc. 86 (1964), 2946] y 1.160 cm³ de benceno; se mantiene el reflujo durante 1 hora eliminando el agua formada por azeotropía y se destila la solución hasta sequedad bajo vacío a 50°C.; se recoge el residuo con 463 cm³ de ácido acético, se calienta a reflujo durante 1 hora 30 minutos y se destila hasta sequedad

389716

30



dad; se vierte el residuo en una mezcla de 3000 cm³ de
agua-hielo y 231 cm³ de lejía de sosa; se extrae con
cloruro de metileno, se lavan las fases orgánicas con
agua, se vuelven a extraer las aguas madres de lavado
5 con cloruro de metileno, se secan las fases orgánicas
reunidas sobre sulfato de magnesio, se filtra y se des-
tila hasta sequedad; se recoge el residuo con acetato
de etilo, se congela durante una noche, se filtra con
succión, se lava con acetato de etilo congelado y se
10 seca; se obtienen 366,2 g de 1,2,3,4,6,7,12-e-octahidro-
-1-etil-1-carbometoxietil-4-oxo-indolo (2,3-a) quinoli-
zina. P. de f = 135-140°C. Solvatación: 5,3%.

Se evaporan hasta sequedad las aguas madres de
acetato de etilo, se recoge el residuo con 200 cm³ de
15 ácido acético, se calienta a reflujo durante 2 horas,
se evapora hasta sequedad y se vierte el residuo en una
mezcla de 2000 cm³ de agua-hielo y 50 cm³ de lejía de
sosa; se extrae con cloruro de metileno, se lavan las
fases orgánicas con agua, se seca sobre sulfato de mag-
20 nesio y se destila hasta sequedad; se recoge el residuo
con acetato de etilo, se congela durante 4 horas, se
filtra con succión, se lava con acetato de etilo congo-
lado y se seca; se obtiene una segunda tanda de 85,4
g.

25 Etapa B: 1,2,3,4,6,7,12,e-octahidro-1-etil-1-carbometo
xi-etil-indolo (2,3-a) quinolizina (II).

Se ponen en suspensión, bajo agitación y bajo
nitrógeno, 250 g de 1,2,3,4,6,7,12,e-octahidro-1-etil-
-1-carbometoxietil-4-oxo-indolo (2,3-a) quinolizina en
30 2500 cm³ de tetrahidrofurano, se añaden 172,5 g de pon

389716



tesulfuro de fósforo y se continúa la agitación durante 4 horas a 25-27°C.; se filtra, se lava el filtro con tetrahidrofurano. Se obtiene así la solución A.

5 Se lavan 1,250 kg de níquel Raney con tetrahidrofurano para eliminar el agua por empastado bajo agitación: se deja decantar y se elimina el líquido sobrenadante. A la suspensión de níquel Raney así preparada se añade la solución A tetrahidrofuránica precedente, bajo agitación y bajo nitrógeno, manteniendo la temperatura en 25°C.; se deja en contacto durante 1 hora 30 minutos, se decanta la fase tetrahidrofuránica, se lava el níquel con tetrahidrofurano, se destilan bajo vacío las fases orgánicas reunidas y se seca el residuo a 60°C; se recogen 181 g de una mezcla de dos isómeros.

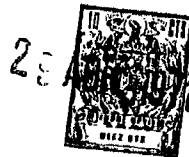
10 Se recristalizan 176,5 g de esta mezcla en 3150 cm³ de metanol hirviendo, se filtra, se enfría a 20°C bajo agitación y se abandona la mezcla durante 5 horas a 20°C. Se filtra con succión y se seca; se obtienen 68 g de derivado iso de la 1,2,3,4,6,7,12,ε-octahidro-1-etil-1-carbomoxietilindolo (2,3-α) quinolizina IIb, que funde a 149°C, que será utilizada en la preparación de la isovincamina.

20

Se concentran las aguas madres y se enfría a 20°C, se abandona durante 2 horas a esta temperatura, se filtra con succión, se recristaliza el precipitado en 600 cm³ de metanol hirviendo, se lleva a la temperatura ambiente, se filtra con succión y se seca a 40°C; se obtienen 45,0 g de 1,2,3,4,6,7,12-ε-octahidro-1-etil-1-carbomoxietilindolo (2,3-α)quinolizina IIa, que funde a 140°C, que será utilizada para la preparación

30

389716



de la vincemina.

Para el análisis, se recristalizan los dos productos enciclohexano, y se desolvata con agua hirviendo.

5 El derivado iso de la 1,2,3,4,6,7,12,8-octahidro-1-etil-1-carbomatoxi-tilindolo (2,3a) quinolizina IIb se presenta bajo forma de un producto sólido, incoloro, que funde a 149°C.

10 Análisis: $C_{21}H_{28}O_2N_2 = 340,45$
Calculado: C % 74,98 H % 8,26 N % 8,23
Encontrado: 73,9 8,3 8,4

Espectro I.R.

15 Presencia de C=O a 1.716 y 1.740 cm^{-1} y de NH (complejo) a 3495, 3436 y 3355 cm^{-1} . La 1,2,3,4,6,7,12,8-octahidro-1-etil-1-carbomatoxi-tilindolo (2,3-a) quinolizina IIa, se presenta igualmente bajo forma de un producto sólido, que funde a 140°C.

20 Análisis: $C_{21}H_{28}O_2N_2 = 340,45$
Calculado: C % 74,98 H % 8,26 N % 8,23
Encontrado: 74,3 8,4 8,5

Espectro I.R.

Presencia de C=O a 1.727 y 1.736 cm^{-1} y de NH a 3.496 cm^{-1} .

25 Ejemplo I : di-vincamina Ia

Etapas A1 E-homo-eburnamonina dl IIIa

30 Se disuelven 10 g de 1,2,3,4,6,7,12,8-octahidro-1-etil-1-carbomatoxi-tilindolo (2,3-a) quinolizina en 140 cm^3 de una solución toluénica de ter-amilato de sodio con una concentración de 1,45 g de sodio por 100



389716

cm³, bajo agitación y bajo nitrógeno; se agita durante 10 minutos a 21-22°C, se vierte en una solución de 10 g de cloruro de amonio en 300 cm³ de agua, se extrae con tolueno, se lavan las fases orgánicas con agua, se
 5 seca sobre sulfato de sodio y se destila hasta sequedad; se recoge el residuo con 30 cm³ de éter, se filtra con succión, se lava con éter y se seca; se obtienen 6,43 g de E-homo-eburnamonina-dl bajo forma de un producto sólido, incoloro, que funde a 164°C (rendimiento
 10 71%).

Análisis: C₂₀H₂₄ON₂ = 308,4

Calculado: C % 77,88 H % 7,84 N % 9,08

Encontrado: 77,7 7,8 9,0

Espectro I.R.

15 Presencia de C=O

Espectro U.V. en etanol

Máx a 242 mμ E₁¹ % / cm = 538

Máx a 268-269 mμ E₁¹ % / cm = 351

20 Inflexión hacia 273 mμ E₁¹ % / cm = 337

Máx a 292 mμ E₁¹ % / cm = 163

Máx a 301 mμ E₁¹ % / cm = 153

25 Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa B : 15-hidroxiimino-E-homo-eburnamonina-dl, IVa.

Se mezclan 12,2 g de E-homo-eburnamonina dl, 80,5 cm³ de tolueno y 36,6 cm³ de nitrito de ter-butilo, se añaden 80,5 cm³ de una solución toluénica de ter-amilato de sodio con una concentración de 1,7 g de sodio
 30

3.71

389716 25 ABR.



por 100 cm³, y se deja en contacto durante 1 hora, a 24-26°C, bajo nitrógeno; se vierte la mezcla de reacción en una solución de 25 g de cloruro de amonio en 300 cm³ de agua; se extrae con tolueno, se lavan las
 5 fases orgánicas con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se destila hasta sequedad bajo vacío; se empesta el residuo con éter, se filtra con succión, se lava con éter y se seca; se obtienen 7,8 g de 15-hidroxiimino-E-homo-sburnamonina-dl. Por evaporación de las aguas madre
 10 y recristalización en éter, se obtiene una segunda tanda de 0,375 g del compuesto.

Este compuesto se presenta bajo forma de un producto sólido, incoloro, que funde a 260°C.

Análisis: C₂₀H₂₃O₂N₃ = 337,4

15 Calculado: C % 71,19 H % 6,87 N % 12,44

Encontrado: 71,1 6,8 12,8

Espectro U.V.

1) Etanol

Máx a 217 mμ E 1 % = 507
 1 cm

20 Máx a 259 mμ E 1 % = 556
 1 cm

Máx a 307 mμ E 1 % = 133
 1 cm

2) Etanol - HCl N/10

Máx a 216 mμ E 1 % = 551
 1 cm

25 Inflexión hacia 220 mμ E 1 % = 509
 1 cm

Máx a 254 mμ E 1 % = 588
 1 cm

Máx a 307 mμ E 1 % = 165
 1 cm

Por lo que se sabe, este compuesto no está
 30 descrito en la bibliografía.

389716



Etapas C : 15-oxo-E-homo-eburnamonina-dl, Va.

Se disuelven 6,78 g de 15-hidroxiimino-E-homo-
 -eburnamonina-dl en 34 cm³ de aldehído fórmico al 40%,
 17 cm³ de agua y 17 cm³ de ácido clorhídrico, se calien-
 5 ta la solución a 75°C durante 15 minutos y se enfría;
 se alcaliniza por adición de amoníaco, se extrae con
 cloruro de metileno, se lavan las fases orgánicas con
 agua, se seca sobre sulfato de sodio y se destila hasta
 sequedad; se purifica el residuo por cromatografía y re-
 10 cristalización en éter; se obtienen 1,38 g de 15-oxo-E-
 -homo-eburnamonina-dl bajo forma de un producto sólido
 amarillo, que funde a 158°C.

Análisis: C₂₀H₂₂O₂N₂ = 322,50

Calculado: C % 74,50 H % 6,87 N % 8,69

15 Encontrados: 74,3 7,1 8,5

Espectro U. V. en etanol

Inflexión hacia 224 mμ E 1 % = 343
 E 1 cm = 459
 Máx a 255 mμ E 1 % = 459
 E 1 cm = 123
 20 Máx a 305 mμ E 1 % = 123
 E 1 cm = 123

Espectro I.R.

Ausencia de OH

Presencia de C=O a 1.728 y 1.690 cm⁻¹

25 Por lo que se sabe, este compuesto no está
 descrito en la bibliografía.

Etapas D : dl-vincamina, Ia

Se disuelven 0,25 g de sodio en 50 cm³ de me-
 tanol, se lleva la solución a 25°C y se añaden 0,50 g
 30 de 15-oxo-E-homo-eburnamonina-dl, bajo nitrógeno; se

389716



deja en contacto durante 1 hora a la temperatura ambiente, se neutraliza por adición de 0,65 cm³ de ácido acético, se destila el metanol bajo vacío y se recoge el residuo con agua; se filtra con succión, se lava con agua y se seca a 60°C; se obtienen 0,471 g de dl-
5 -vincamina bajo forma de un producto sólido, incoloro, que funde a 265°C [bloque de Koffler] y a 239,5°C por análisis térmico diferencial.

Análisis: C₂₁H₂₆O₃N₂ = 354,44.

10 Calculado: C % 71,15 H % 7,39 N % 7,90
Encontrado: 70,9 7,4 7,9

Espectro R.M.N.

Triplete del etilo a 46,53 y 61 hz.

COOCH₃ a 229,5 hz.

15 Proton angular a 234 hz

OH a 275 hz.

Aromático a 426, 429 y 449 hz.

El espectro de masas así como el espectro I.R. están conformes con los de la vincamina natural.

20 Ejemplo II : dl-iso-vincamina, Ib.

Etapa A: 3-iso-E-homo-eburnamonina-dl, IIIb

Se ponen en suspensión, en 200 cm³ de tetra-
hidrofurano, 4,2, g de hidruro de sodio al 50% en aceite mineral, y se agita durante 10 minutos a la temperatura ambiente; se añaden 20 g de derivado iso de la
25 1,2,3,4,6,7,12,ε-octahidro-1-etil-1-carbometoxietilindolo (2,3-a) quinolizina IIb, y 400 cm³ de tetrahidrofurano y se agita durante 15 minutos a 25°C.; se obtiene una solución de 3-iso-E-homo-eburnamonina que se
30 utiliza tal como está en la etapa siguiente. Para ais-

389716

2: AD



lar el producto, se vierte la solución arriba obtenida en una solución acuosa de cloruro de amonio al 40 g/cc, se evapora el tetrahidrofurano bajo vacío, se extrae con cloruro de metileno, se secan las fases orgánicas sobre sulfato de sodio y se destila hasta sequedad; se recoge el residuo con 50 cm³ de metanol, se evapora hasta sequedad, se empasta el residuo con 60 cm³ de metanol, se deja en contacto durante 2 horas, se filtra con succión y se seca a 60°C; se purifica el producto por disolución en cloruro de metileno y precipitación por adición de metanol; después de secado a 40°C, se obtienen 13,4 g de 3-iso-E-homo-oburnamonina-d1 bajo forma de un producto incoloro, que funde a 132°C.

Análisis: C₂₀H₂₄ON₂ = 308,4

15 Calculado: C % 77,88 H % 7,84 N % 9,08

Encontrado: 77,6 7,8 9,1

Espectro U.V.

1) Etanol

Máx a 242 E 1 % = 563
E 1 cm

20 Máx a 257 μ E 1 % = 351
E 1 cm

Inflexión hacia 273 μ E 1 % = 327
E 1 cm

Máx a 293 μ E 1 % = 154
E 1 cm

25 Máx a 301 μ E 1 % = 150
E 1 cm

2) Etanol-HCl N/10

Máx a 240-241 μ E 1 % = 565
E 1 cm

Máx a 264 μ E 1 % = 349
E 1 cm

30 Inflexión hacia 269-270 μ E 1 % = 323
E 1 cm

389716 29 AD



Máx a 290 μ
Máx a 299 μ

E 1 %
1 cm = 182
E 1 %
1 cm = 181

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

5 Etapa B: 15-hidroxiimino-3-iso-E-homo-aburnamonina, IVb

A la solución tetrahidrofurónica de 3-iso-E-homo-aburnamonina-dl obtenida en la etapa A, se añaden 60 cm³ de nitrito de ter-butilo y se deja en contacto durante 1 hora 15 minutos, bajo nitrógeno y a 25°C; se vierte la mezcla de reacción en una solución de 40 g de cloruro de amonio en 1500 cm³ de agua, se agita durante algunos minutos y se evapora el tetrahidrofurano bajo vacío; se extrae con cloruro de metileno, se levantan las fases orgánicas con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se destila hasta sequedad bajo vacío; se recoge el residuo con 50 cm³ de metanol, se evapora hasta sequedad, se empasta el residuo con 100 cm³ de metanol, se abandona durante 2 días en una nevera, se filtra con succión, se lava con metanol frío y se seca; se recogen 10,45 g de producto bruto, que se purifican por recristalización en etanol a 24°C; después de secado, se obtiene la 15-hidroxiimino-3-iso-E-homo-aburnamonina, con un rendimiento de cristalización de 57%.

El compuesto se presenta bajo forma de un producto sólido amarillo, que funde a 226°C.

Análisis: C₂₀H₂₃O₂N₃ = 337,4
Calculado: C % 71,19 H % 6,87 N % 12,44
Encontrado: 70,9 6,8 12,4

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.



389716

Etapa C: 15-oxo-3-iso-E-homo-eburnamonina-dl, Vb

Se calienta a 85°C una mezcla de 2 g de 15-hidroxiimino-3-iso-E-homo-eburnamonina-dl, 10 cm³ de ácido clorhídrico 5 N y 10 cm³ de aldehído fórmico al 40% durante 15 minutos; se vierte la mezcla de reacción sobre hielo, se lleva a pH = 10 por adición de amoníaco y se extrae con cloruro de metileno; se filtra, se secan las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad; se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, se eluye con mezcla de cloruro de metileno-acetona (10-2) y se evapora hasta sequedad; se obtienen 1,15 g de 15-oxo-3-iso-E-homo-eburnamonina-dl, bajo forma de un producto sólido amarillo, que funde a 143°C.

15 Espectro U.V.

1) Etanol HCl N/10

Inflexión hacia 214 mμ	E 1 % = 361
Máx a 249 mμ	E 1 % = 354
20 Inflexión hacia 263 mμ	E 1 % = 266
Máx a 289 mμ	E 1 % = 125
Máx a 302 mμ	E 1 % = 124

2) Etanol NaOH N/10

25 Máx a 229 mμ	E 1 % = 811
Inflexión hacia 277 mμ	E 1 % = 194
Máx a 282 mμ	E 1 % = 199
Inflexión hacia 290 mμ	E 1 % = 164
30 Máx a 335 mμ	E 1 % = 15

389716

30



Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapas D: Acido 3-iso-vincamínico-dl, VIb

Se llevan a reflujo durante 8 horas bajo nitrógeno 1,1 g de 15-oxo-3-iso-E-homo-eburnamonina-dl, 100 cm³ de alcohol de 95% y 10 g de potasa en pastillas; se evapora hasta sequedad en vacío, se añaden 60 g de hielo al residuo, se neutraliza por adición de 12 cm³ de ácido clorhídrico y 0,4 cm³ de ácido acético y se deja en reposo durante 2 horas; se filtra con succión, se lava el residuo con agua y se seca en estufa a 40°C.; se obtienen 0,61 g de ácido 3-iso-vincamínico dl-bajo forma de un producto sólido incoloro, que funde a 247°C.

15 Espectro I.R. en Nujol

Absorción OH/NH - Absorción OH ácido - Presencia de C=O a 1.630 cm⁻¹

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

20 Etapas E: dl-iso-vincamina Ib

A 2 cm³ de solución de diazometano en cloruro de metileno, se añaden 30 mg de ácido 3-iso-vincamínico dl y se deja en contacto durante 15 minutos a la temperatura ambiente; se destruye el exceso de diazometano por adición de ácido acético, se evapora hasta sequedad bajo vacío y se obtiene la 3-iso-vincamina-dl bajo forma de un producto sólido, incoloro.

Espectro I.R.

Presencia de C=O a 1.730 y 1.755 cm⁻¹; de C=C a 1.638 cm⁻¹, de OH y de -N<

389716

29 ABR. 1971



La di-iso-vincamina puede ser obtenida también de la manera siguiente:

Se calienta a 85°C durante 15 minutos bajo nitrógeno 0,50 g de 15-hidroxiimina-3-iso-E-homo-sburnamona, 2,5 cm³ de ácido clorhídrico 5 N y 2,5 cm³ de aldehído fórmico al 40%; se enfría, se añade hielo y se lleva a pH=10 por adición de amoníaco; se extrae con cloruro de metileno, se filtra, se secan las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio, y se destila hasta sequedad; se recoge el residuo con 25 cm³ de solución metálica de metilato de sodio con una concentración de 5 g de sodio por 100 cm³ y se deja en contacto durante 1 hora bajo nitrógeno a 25-27°C; se destruye el exceso de metilato de sodio por adición de ácido acético, se filtra con succión, se lava el residuo con agua y se seca a 80°C; se obtienen 0,21 g de di-iso-vincamina que funde a 229°C.

Análisis: $C_{21}H_{26}O_3N_2 = 354,44$

Calculado: C % 71,15 H % 7,39 N % 7,90

20 Encontrado: 70,5 7,2 7,9

Espectro I.R.

Banda OH, carbonilo, C = C, amina terciaria.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Francia el 31 de Marzo de 1970 bajo el N° 70-11406, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

16.4.71

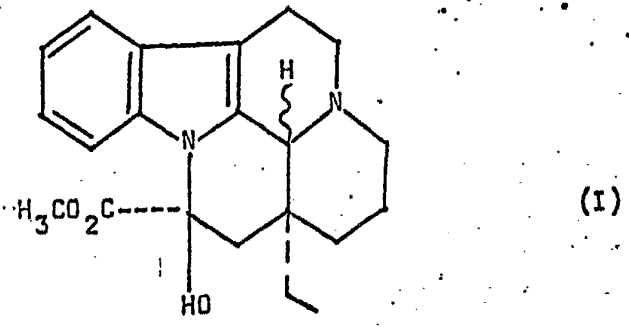
- 21 -



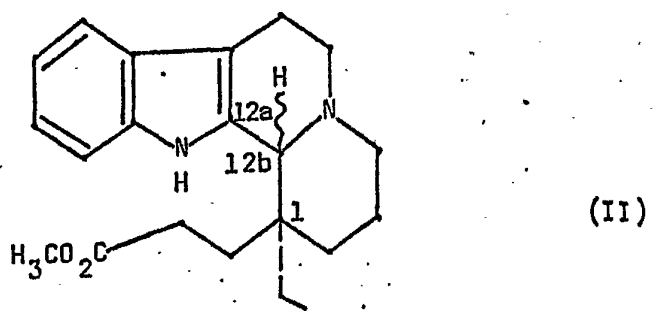
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Procedimiento de preparación de alcaloides pentacíclicos de la fórmula general I:



caracterizado porque se trata el compuesto tetracíclico de fórmula general II:

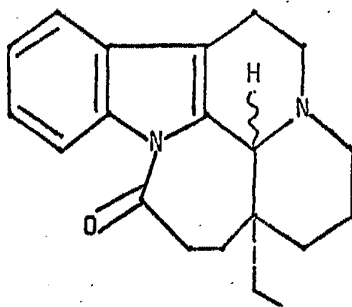


con un agente básico para obtener el compuesto lactámico de fórmula general III:



389716

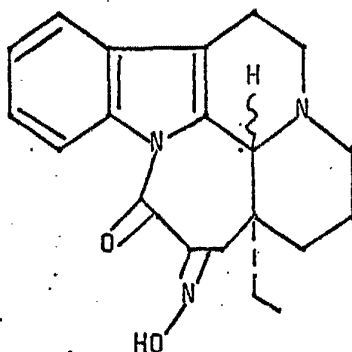
26



(III)

con el cual se hace reaccionar un reactivo de nitrosación para obtener el compuesto hidroximinado de fórmula general IV:

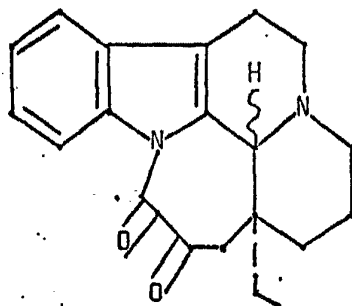
10



(IV)

se trata dicho compuesto con un reactivo de regeneración de una cetona a partir de la oxima para obtener el compuesto di-oxo de fórmula general V:

20



(V)

30 que se somete a la acción de un metilato de metal al-

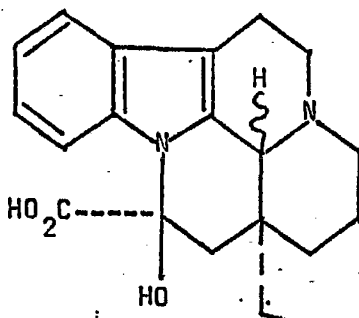


389716



calino.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por la variante de que se trata el compuesto dioxo V con un agente ácido o con un agente básico que da lugar a iones hidroxilo, para obtener el compuesto ácido de fórmula general VI:

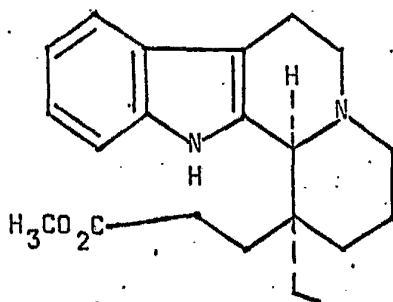


(VI)

15 con el cual se hace reaccionar un reactivo de formación de ésteres metílicos.

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se trata el compuesto dioxo V con un hidróxido de metal alcalino o alcalino-térreo.

20 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se prepara la dl-vincamina, caracterizado porque se trata el compuesto tetracíclico de fórmula IIa:

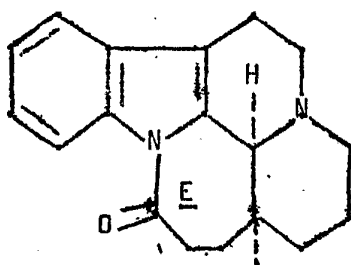


(IIa)

389716

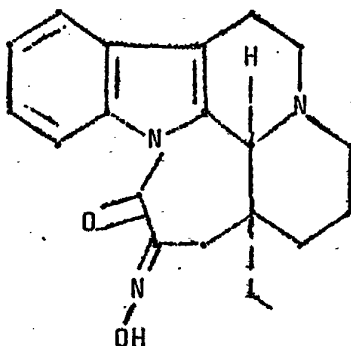


con una base fuerte alcalina para obtener la E-homo-oburnamonina de fórmula IIIa:



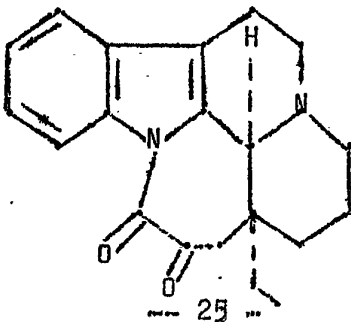
(IIIa)

10 con la cual se hace reaccionar un nitrito de alcoholo en presencia de un agente básico para obtener la 15-hidroxiimino-E-homo-eburnamonina de fórmula IVa:



(IVa)

20 se trata dicho compuesto con un reactivo aldehídico o cetónico, eventualmente en presencia de un ácido, para
25 obtener la 15-oxo-E-homo-eburnamonina de fórmula Va:



(Va)

Handwritten signature or mark.

389716



que se somete a la acción de un metilato de metal alcalino para obtener la dl-vincamina.

5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque se trata el compuesto tetracíclico IIA con un alcoholato alcalino de un alcohol terciario para obtener la E-homo-eburnamonina IIIa, con la cual se hace reaccionar, en presencia de una base fuerte alcalina, un nitrito de alcohol escogido entre el nitrito de ter-butilo, el nitrito de n-butilo y el nitrito de isopropilo, para obtener 15-hidroxiimino-E-homo-eburnamonina IVA, se trata este último compuesto con un derivado carbonilado escogido entre formaldehído, benzaldehído, ácido pirúvico, ácido levúlico y ácido glioxílico, eventualmente en presencia de un ácido, para obtener 15-oxo-E-homo-eburnamonina Va, que se somete a la acción de metilato de sodio.

6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque se trata el compuesto tetracíclico IIA con ter-amilato de sodio.

7.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque se hace reaccionar con E-homo-eburnamonina al nitrito de ter-butilo en presencia de ter-amilato de sodio.

8.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque se trata de 15-hidroxiimino-E-homo-eburnamonina con formaldehído en presencia de ácido clorhídrico.

9.- Procedimiento de preparación de alcaloides pentacíclicos.

20



389716


Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintisiete hojas escritas a máquina por una sólo cara.


20 JUL. 1973

Madrid,

P. A.

Alberto de Lizaso
Por 

24.3.71

 BPD/.