



ESPAÑA

19 ES	21	460149	10 A 1
22	FECHA DE PRESENTACION		
	28 JUN. 1977		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
76/21432	13 JULIO 1.976	FRANCIA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LA VINCAMINA Y DE ALCALOIDES AFINES".

71 SOLICITANTE (S)

PARCOR.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

PARIS (Francia), 40 Avenue Georges V.

72 INVENTOR (ES)

Don Alain HEYMES.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

JULIO DE PAHLOS ARRIBAS.

(P. 3.705, A-R)
(Ref. 34.493).

En la Patente belga nº. 832.157 se recuerda el interés de la preparación de la vincamina a partir de la tabersonina y de la vincadiformina y las dificultades que plantea esta semisíntesis.

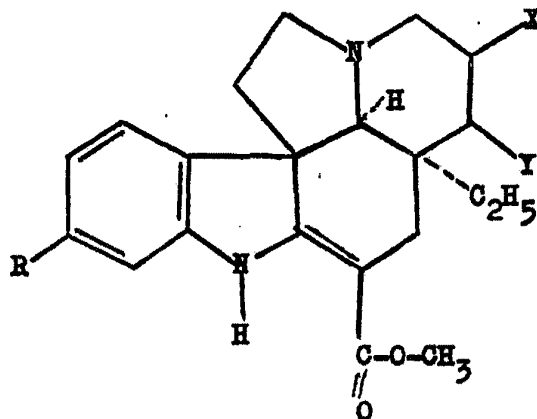
5.- Se propone poner remedio a ellas por un procedimiento de oxidación por el oxígeno en presencia de sales de hierro, de cobalto o de cobre.

La reacción dura, al menos, 5 días.

10.- El invento abrevia esta duración a algunas horas, al tiempo que conserva las ventajas de una transformación en una sola fase industrial homogénea.

El procedimiento según el invento, para la preparación de la vincamina y de alcaloides afines o emparentados, consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

15.-

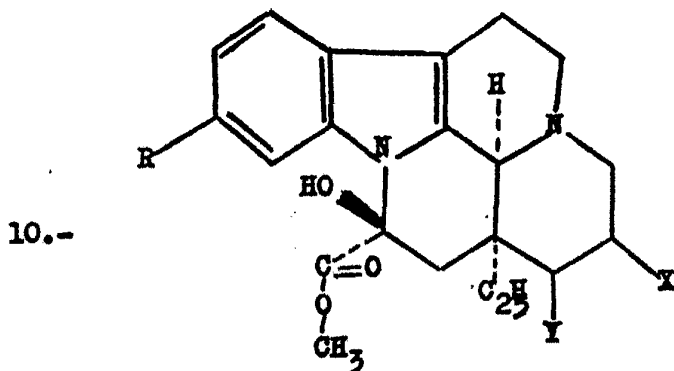


20.-

25.- agente de formación de un carbanión en un medio de reacción,

en enviar luego oxígeno al medio de reacción hasta rechazo de absorción, habiéndose añadido un reductor compatible con el oxígeno al medio de reacción previamente al rechazo de absorción de oxígeno, en acidular y extraer del medio de reacción una mezcla de compuestos de fórmula:

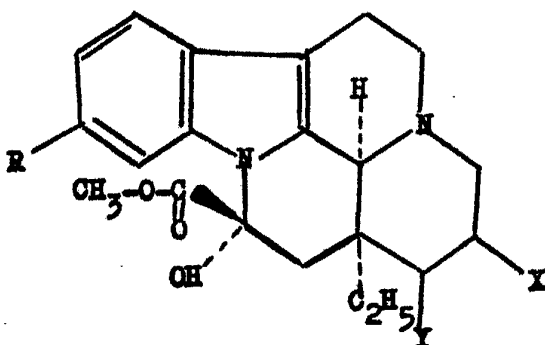
5.-



15.-

7

20.-



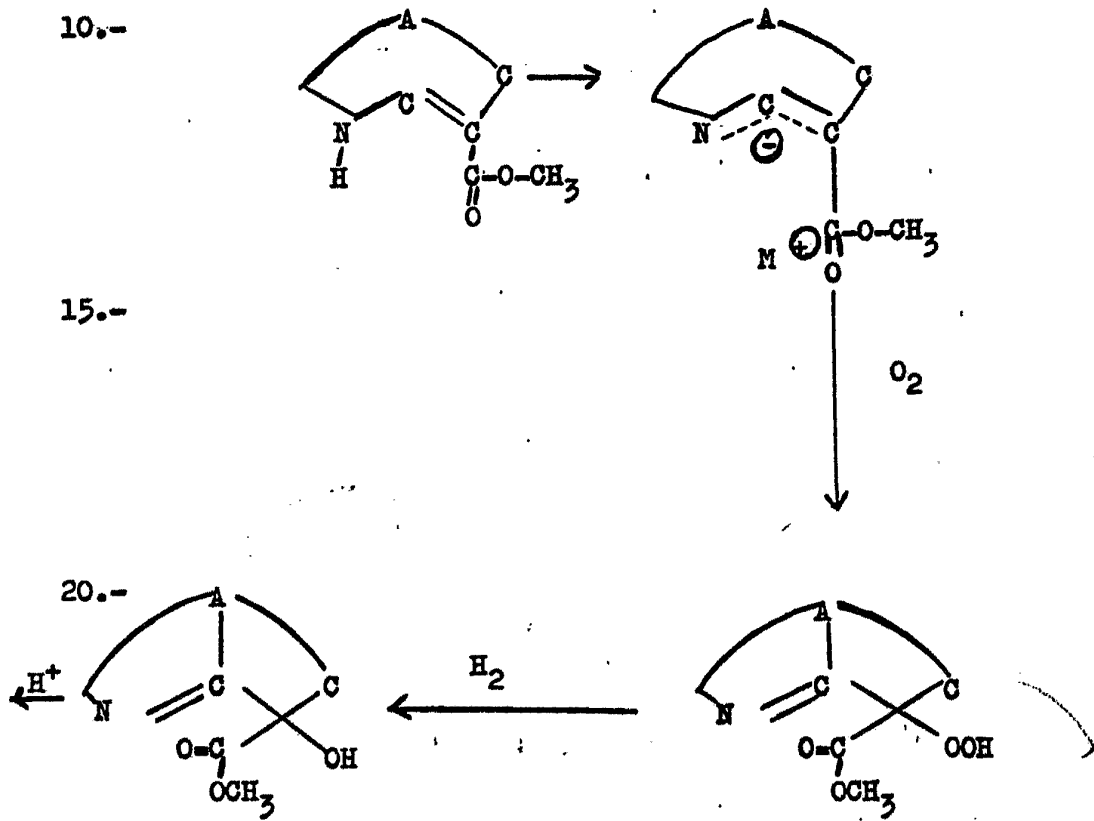
25.- y en separar uno de otro estos dos compuestos, siendo los compuestos en los cuales X e Y representan un enlace suplementario eventualmente reducidos en una etapa cualquiera después del rechazo de absorción del oxígeno.

30.- Se obtiene una mezcla de vincamina y de epi-16-vincamina (R=X=Y=H) operando en el mismo reactor en algunas horas,

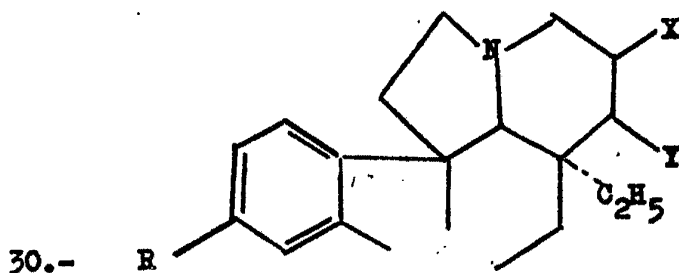
no siendo necesaria la etapa de reducción más que si se parte de un derivado tabersonínico.

En lo que sigue se describirá con más detalle el procedimiento del invento haciendo referencia a etapas o fases, 5.- entendiéndose que éstas se efectúan hasta la separación en el mismo reactor sin ningún aislamiento de productos intermedios.

Se pueden ilustrar las diversas etapas del procedimiento por las ecuaciones de reacción.



25.- siendo A el radical Trivalente



La primera etapa del procedimiento consiste en formar los carbaniones.

Se utiliza a este efecto una base, tal como un hidruro de metal alcalino, especialmente los hidruros de sodio, de litio o de potasio, un amiduro o alcohilamiduro, especialmente dialcohilamiduro con hasta 12 átomos de carbono, de metal alcalino, tales como el diisopropilamiduro de litio, así como los alcohilsililamiduros de metal alcalino, especialmente los bis-(tri-alcohilsilil)amiduros de litio y de sodio. Se puede recurrir también a los alcoholatos de metal alcalino o alcalino-térreo, tales como el metilato de litio, el metilato de sodio, el metilato de potasio, el metilato de magnesio, el terciobutilato de potasio, el terciamilato de sodio....

En general, se utiliza la base en ligero exceso, por ejemplo de 10%, con relación a la equivalencia estaquiométrica.

Se opera en general entre -78° y $+50^{\circ}$ con preferencia hacia la región baja de esta gama. La reacción de 5 minutos a 12 horas en general. Los disolventes preferidos son la dimetilformamida, el dimetilsulfóxido, los compuestos heterocíclicos con 4 a 8 cadenas laterales interrumpidos por un átomo de oxígeno como el tetrahidrofurano, los hidrocarburos, especialmente los alcanos, los alcoholes, las amidas, los hidrocarburos aromáticos, tales como el benceno, el tolueno, los xilenos....

La segunda etapa del procedimiento consiste en oxidar el carbanión al hidroperóxido. Se opera por medio del oxígeno a una presión de 1 a 10 kg/cm^2 durante 5 minutos a 12 horas. La reacción transcurre bien entre -30 y $+50^{\circ}$.

El oxígeno puede ser una mezcla de oxígeno y de un gas inerte como el nitrógeno o un gas raro.

La tercera etapa del procedimiento consiste en reducir el hidropéroxido al alcohol en 16.

- 5.- Ventajosamente, se dispone el reductor, que es del tipo de alcoholfosfite, especialmente un trialcoholfosfite, un borohidruro de metal alcalino, una sal en oso, tal como cloruro estannoso o ferroso, etc., en el medio de reacción antes de aportar a él el oxígeno. Esta reducción se desarrolla bien entre -30 y $+50^{\circ}$.

- 10.- La cuarta fase del procedimiento consiste en pasar a medio ácido. Se adiciona a este efecto un ácido mineral diluido, tal como una solución seminormal de ácido clorhídrico o un ácido orgánico tal como el ácido acético y se opera entre 0 y 100° durante 5 minutos a 12 horas.

- 15.- La quinta etapa del procedimiento consiste en efectuar una extracción. Se efectúa esta extracción volviendo a pasar a medio alcalino, por ejemplo por la acción de amoníaco hasta pH alcalino, extracción propiamente dicha, luego, por un disolvente orgánico tal como los hidrocarburos clorados, especialmente los alcanos clorados, tales como el cloroformo, el cloruro de metileno. Se evapora luego el disolvente.

Se separan a continuación los compuestos por cromatografía, especialmente sobre gel de sílice.

- 20.- En su caso, se efectúa una hidrogenación catalítica clásica para transformar los compuestos en los cuales X e Y no son hidrógeno en compuestos saturados.

Los ejemplos siguientes ilustran el invento.

Ejemplo 1

- 25.- Preparación de las (+) vincamina y (+) epi-16 vincamina a

partir de (-) vincadiformina

- A una suspensión de 2,64 g de hidruro de sodio (0,11 moles) en una mezcla de 200 ml de tetrahidrofurano anhidro, de 20 ml de hexametilfosfotriamida (EMPT) anhidra y 18,7 ml
- 5.- de fosfito de trimetilo (0,14 moles) se adiciona, en treinta minutos, a temperatura ambiente, una solución de 33,8 g de (-) vincadiformina (0,1 moles) en una mezcla de 140 ml de dimetilformamida (DMF) anhidra y de 140 ml de tolueno anhidro. Cuando ha cesado el desprendimiento de hidrógeno (unas
- 10.- dos horas más tarde), la solución es enfriada a -10° , luego agitada bajo atmósfera de oxígeno hasta rechazo de la absorción (duración: 3 horas). Se adicionan, siempre a -10° , 136 ml de ácido acético glacial y luego se abandona el medio a temperatura ambiente durante dos horas. Después de la adición de 500 ml de ácido sulfúrico normal, la fase acuosa es
- 15.- aislada, reextraída con 150 ml de éter isopropílico, alcalinizada por 360 ml de amoníaco 11N y luego extraída con tres veces 300 ml de cloruro de metileno. Después de secar sobre cloruro de calcio y de evaporar el disolvente se obtienen 30,2 g de producto bruto que, cromatografiados sobre
- 20.- columna de gel de sílice (1,5 kg), dan por orden de elución: . 9,9 g de vincamina (rendimiento: 28%).
F (desc.): 250°
 $\left[\alpha \right]_D^{20} : 41^{\circ}$ (c = 1, piridina)
- 25.- . 3,7 g de epi-16 vincamina (rendimiento: 10,5%)
F : 185°
 $\left[\alpha \right]_D^{20} : -36^{\circ}$ (c = 1, cloroformo)
- Los espectros IR, UV y RMN de los dos productos son idénticos a los de muestras de referencia.
- 30.- La preparación ha durado menos de 10 horas en total.

Ejemplo 2

Preparación de las (+) dehidro-14,15 vincamina y (+) dehidro-14,15 epi-16 vincamina

A partir de 13,6 g de (-) tabersonina (0,04 moles) se opera exactamente del mismo modo que en el ejemplo I. El producto bruto (10,3 g) obtenido después de tratamiento y cromatografiado sobre columna de gel de sílice de 500 g da por orden de elución:

. 3,4 g de dehidro-14,15 vincamina (rendimiento: 24%)

10.- F (desc.) = 226°

$[\alpha]_D^{27}$: + 128° (c = 1, cloroformo)

. 1,4 g de dehidro-14,15 epi-16 vincamina (rendimiento: 10%)

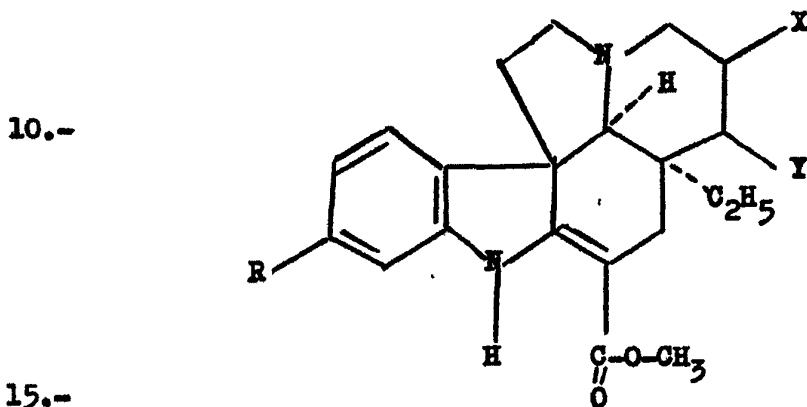
F : 185°

15.- $[\alpha]_D^{20}$: + 30 (cloroformo)

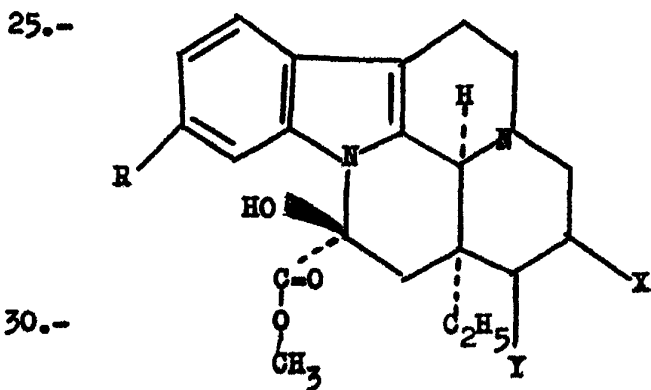
N O T A.-

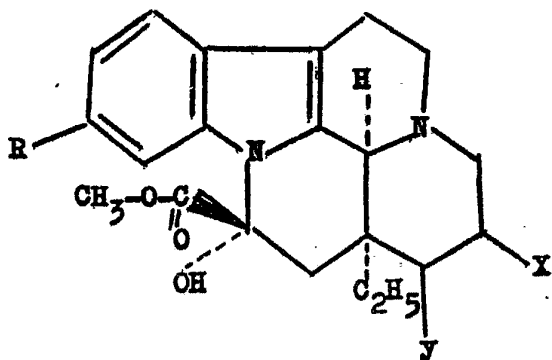
Los puntos de invención propia y nueva que se presenten para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por veinte años, son los siguientes:

- 5.- 12.- Procedimiento de preparación de la vincamina y de alcaloides afines, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



- 15.- en la cual R es H o metoxi y X e Y son hidrógeno o representan conjuntamente un enlace suplementario de valencia entre los átomos de carbono a los cuales están unidos, sobre un agente de formación de un carbanión en un medio de reacción,
- 20.- luego, en enviar al medio de reacción oxígeno hasta rechazo de absorción, habiéndose añadido un reductor compatible con el oxígeno al medio de reacción antes del rechazo de absorción de oxígeno, en acidular y en extraer del medio de reacción una mezcla de compuestos de fórmula:





10.- y en separar uno de otro estos dos compuestos, siendo eventualmente los compuestos en los cuales X e Y representan un enlace suplementario reducidos en una fase cualquiera después del rechazo de absorción del oxígeno.

15.- 2º.- Procedimiento según el punto 1º, caracterizado porque consiste en formar el carbanión tratando entre -80 y +50º durante 5 minutos a 12 horas por un hidruro de metal alcalino, un amiduro de metal alcalino, un alcoholamiduro de metal alcalino, un alcoholxililamiduro de metal alcalino, un alcoholato de metal alcalino o un alcoholato de metal alcalino-térreo.

20.- 3º.- Procedimiento según los puntos 1º o 2º, caracterizado porque consiste en efectuar la oxidación por el oxígeno, bajo una presión de 1 a 10 Kg/cm² entre -30 y +50º durante 5 minutos a 12 horas.

25.- 4º.- Procedimiento según uno de los puntos 1º, 2º o 3º, caracterizado porque consiste en efectuar la reducción por un reductor del tipo de alcoholfosfito, borohidruro o sal en oso entre -30 y +50º.

5º.- Procedimiento según el punto 4º, caracterizado porque consiste en añadir al reductor antes de enviar el oxígeno.

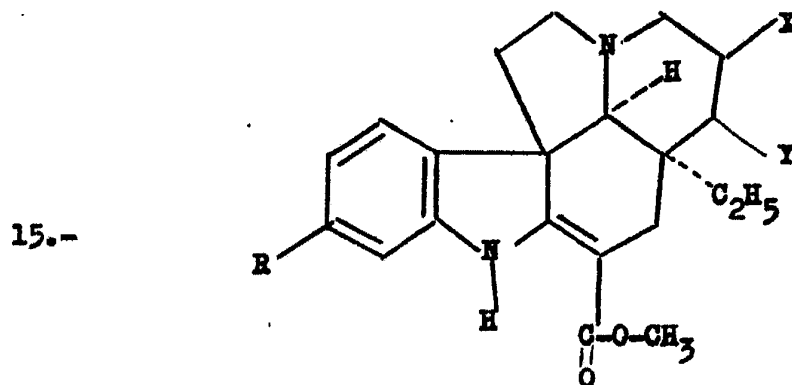
~~30.-~~

6º.- Procedimiento según cualquiera de los puntos 1º a

4^o, caracterizado porque consiste en operar en un medio de reacción que comprende como disolvente una amida, un sulfóxido, un compuesto heterocíclico con 4 a 8 átomos de carbono interrumpido por un átomo de oxígeno, un alcano, un alcohol o un hidrocarburo aromático.

5.- 7^o.- Procedimiento según cualquiera de los puntos 1^o a 5^o, caracterizado porque consiste en pasar a medio ácido por la adición de un ácido mineral diluido o de un ácido orgánico.

10.- 8^o.- Procedimiento de oxidación de compuestos de fórmula:



20.- en la cual R es H o metoxi y X e Y son hidrógeno o representan juntos un enlace suplementario de valencia entre los átomos de carbono a los cuales están unidos, necesario para el procedimiento del punto 1^o, caracterizado porque consiste en poner los compuestos en la forma de su carbanión antes de oxidarlos.

25.- 9^o.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LA VINCAMINA Y DE ALCALOIDES AFINES" todo tal y conforme se describe en la presente Memoria, la cual consta de once hojas mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 28 JUN. 1977

