



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU  
UTLAGGNINGSSKRIFT

85375

C (45) Patentti julkaisu  
Patent publicat 10 04 1988

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 461/00

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 861952  
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 09.05.86  
(24) Alkuperäpäivä - Löpdag 09.05.86  
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 11.11.86  
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. -  
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 31.12.91  
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

10.05.85 HU 1758/85 P

(71) Hakija - Sökande

1. Richter Gedeon Vegyeszeti Gyar R.T., Gyömrői ut. 19-21, Budapest, Hungary, (HU)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Galambos, Janos, Cserkut u. 40, Budapest, Hungary, (HU)  
2. Keve, Tibor, Hunyadlejtő 28, Budapest, Hungary, (HU)  
3. Stefko, Bela, Orly u. 2/b, Budapest, Hungary, (HU)  
4. Fekete, György, Szeher u. 62, Budapest, Hungary, (HU)  
5. Zsádon, Bela, Villanyi ut. 64/b, Budapest, Hungary, (HU)  
6. Kassai nee Zieger, Anna, Bagomer u. 21/a, Budapest, Hungary, (HU)  
7. Horvath nee Otta, Klara, Baross u. 111/b, Budapest, Hungary, (HU)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

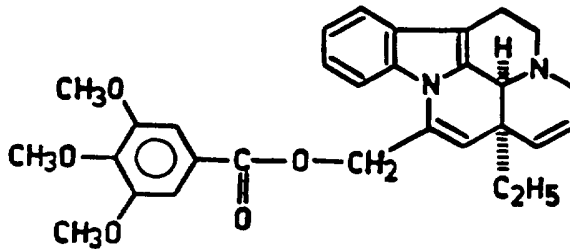
Uusi menetelmä apovinkaminolijohdannaisen valmistamiseksi  
Nytt förfarande för framställning av apovinkaminolderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI C 69629 (C 07D 461/00)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

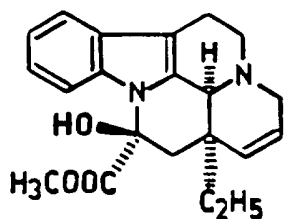
Keksinnön kohteena on uusi menetelmä kaavan (I) mukaisen



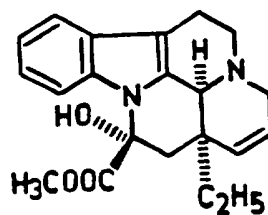
(I)

17,18-dehydroapovinkaminolitrime-toksisibentsoaati ja happoadditiosuolujen valmistamiseksi.

Keksinnön mukaisesti kaavan (I) mukainen yhdiste valmistetaan pelkistämällä kaavan (IIa) mukainen 17,18-dehydrovinkamiini ja/tai kaavan (IIb) mukainen 17,18-dehydroepivinkamiini kompleksisella metallihydridillä, asyloimalla saatu uusi hydroksivinkaminolijohdannainen selektiivisesti 3,4,5-trimetoksisibentsoehapolla tai sen asylointiin pystyvällä johdannaisella, mahdollisesti katalysaattorin ja/tai happoa sitovan aineen läsnä ollessa ja käsittelemällä saatua vastavaa asyloitua hydroksyylijohdannaisesta muurahaishapolla happokloridin läsnä ollessa, ja haluttaessa muuttamalla saatu kaavan (I) mukainen yhdiste happoadditiosuolaksi

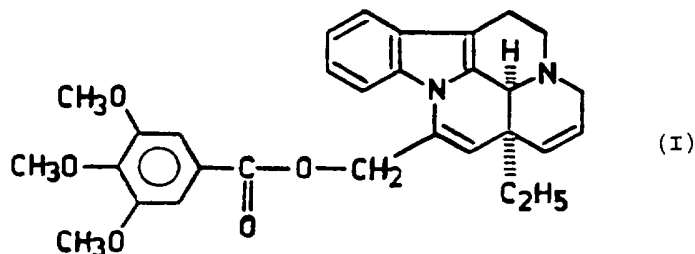


(IIa)

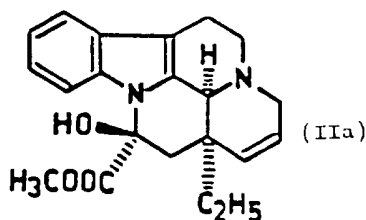


(IIb)

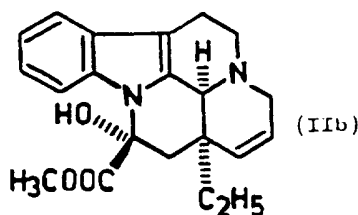
Uppfinningen avser ett nytt förfarande för framställning av 17,18-dehydro-apovinkaminol-trimetoxi-bensoat med formeln (I) och syraadditionssalt därav. Enligt uppfinningen framställs föreningen med formeln (I) genom reducering av 17,18-dehydrovinkamin med formeln (IIa) och/eller 17,18-dehydro-epivinkamin med formeln (IIb) med en komplex metallhydrid, acylering av det erhållna nya hydroxivinkaminolderivatet selektivt med 3,4,5-trimetoxi-bensoesyra eller med ett derivat därav med acyleringsförmåga, eventuellt i närvaro av en katalysator och/eller ett syrabindande medel, och behandling av det erhållna, motsvarigt acylerade hydroxylderivatet med myrsyra i närvaro av en syraklorid, och, ifall önskvärt, omvandling av den erhållna föreningen med formeln (I) till ett syraadditionssalt därav.



(I)



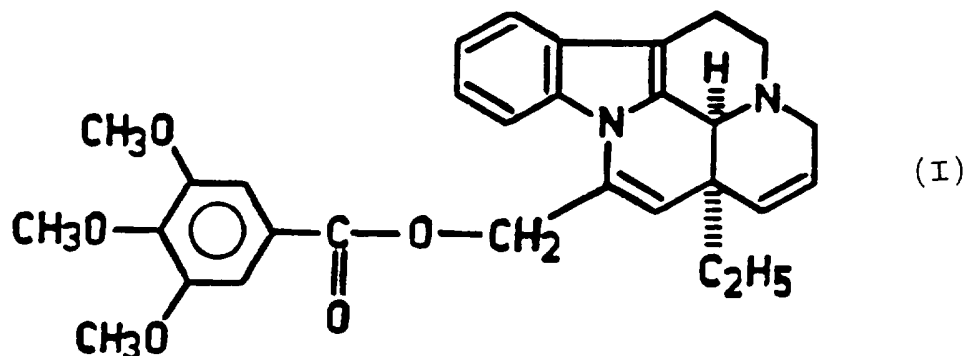
(IIa)



(IIb)

Uusi menetelmä apovinkaminolijohdannaisen valmistamiseksi

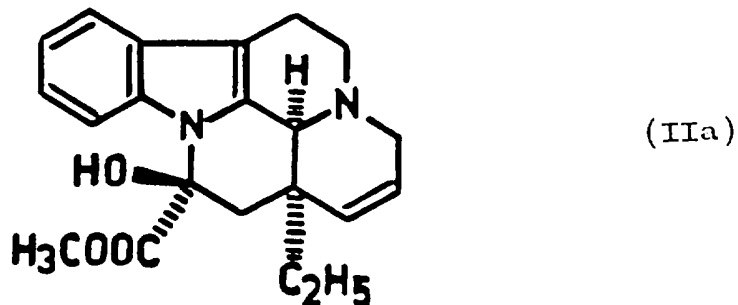
Keksinnön kohteena on uusi menetelmä apovinkaminolijohdannaisen valmistamiseksi. Lähemmin määriteltynä keksinnön kohteena on uusi menetelmä kaavan (I) mukaisen



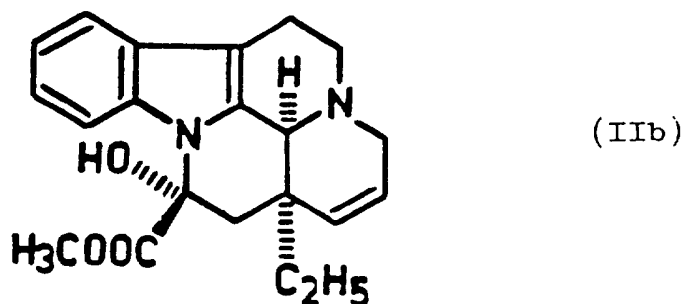
15 17,18-dehydroapovinkaminoli-3',4',5'-trimetoksibentsoatin ja sen happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

Kaavassa (I) ja kaikissa muissa kaavoissa katkoviiva osoittaa substituentin olevan  $\alpha$ -asemassa, nuoli osoittaa substituentin olevan  $\beta$ -asemassa ja aaltoviiva osoittaa, ettei substituentin stereokemiallista asemaa ole määritelty.

20 Esimerkiksi GB-patenttijulkaisusta 2 094 297 on tunnettua, että kaavan (I) mukainen 17,18-dehydroapovinkaminoli-3',4',5'-trimetoksibentsoatti ehkäisee fosfodiesterasi-entsyymin aktiivisuutta ja on siten sopiva psoriaasiksen käsittelyyn. Mainitun GB-patenttijulkaisun mukaan yhdiste valmistettiin käyttäen lähtöaineena kaavan (IIa) mukaista



17,18-dehydrovinkamiinia tai kaavan (IIb) mukaista



10 17,18-dehydroepivinkamiinia tai näiden seosta. Tunnettuja  
kaavojen (IIa) tai (IIb) mukaisia lähtöaineita tai niiden  
seosta käsiteltiin sopivalla dehydratointiaineella, jolloin  
saatiin 17,18-dehydroapovinkamiini, joka sitten muutettiin  
17,18-dehydroapovinkaminoliksi käsittelemällä selektiivisel-  
15 lä pelkistimellä. Saatu tuote asyloitiin 3,4,5-trimetoksi-  
bentsoehapolla tai sen asylointiin pystyvällä johdannaisel-  
la kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi.

Esimerkkien mukaan dehydratointi suoritettiin kloro-  
formiliuoksessa muurahaishapon ja asetyylikloridin avulla,  
20 pelkistys suoritettiin litiumaluminiumhydridillä dietyyli-  
eetterissä ja asylointi suoritettiin trimetoksibentsoyliklo-  
ridilla bentseeniliuoksessa.

Hakija on kokeissa havainnut edellä olevassa menetel-  
mässä seuraavat epäkohdat:

25 1) Kun GB-patenttijulkaisun 2 094 297 esimerkin 1  
mukaisesti tai muissa alalla tunnetuissa analogisten yhdis-  
teiden dehydratointiolosuhteissa valmistetaan 17,18-dehydro-  
apovinkamiinihappoa, kaavojen (IIa) ja (IIb) mukaisten yhdis-  
teiden hydroksyyli-ryhmää ei voida täysin poistaa, ja reaktiol-  
30 la saadussa tuotteessa on epäpuhtautena lähtöaineena käy-  
tettyä hydroksiyhdistettä.

2) Asylointi suoritetaan käyttäen suurta ylimäärää  
asylointiainetta, joka on vaikeasti poistettavissa reaktio-  
seoksesta. Asylointiaine saattaa erottua yhdessä tuotteen  
35 kanssa kiteisessä muodossa siten lisäten tuotteen epäpuhtaus-  
sisältöä.

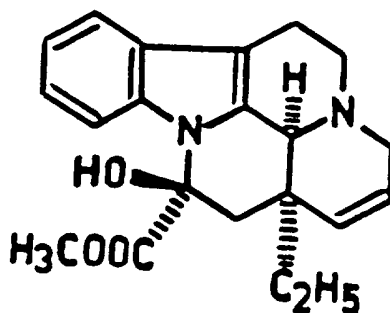
3) Useampivaiheisen synteessin kuluessa käyttäen lähtö-  
 aineina kaavojen (IIa) ja (IIb) mukaisia yhdisteitä eriste-  
 tään kaksi välituotetta. Tämä useampikertainen eristäminen  
 alentaa lopputuotteen saantoa. Koska nämä välituotteet ovat  
 helposti kiteytyviä yhdisteitä, ne reaktioseokseen jätettyinä  
 saattavat kiteytyä yhdessä lopputuotteen kanssa, so. seuraavat  
 lopputuotetta lisäepäpuhtauksina. Toisena kahden välituotteen  
 eristämiseen liittyvänä haittana on välituotteiden kuivaamisesta  
 johtuva valmistusajan piteneminen.

Keksinnön tarkoituksena on esittää yksinkertainen ja nopea menetelmä, jossa vältetään edelläolevat epäkohdat.

Keksinnön mukaisesti kaavan (I) mukainen yhdiste valmistetaan erinomaisella saannolla ja erittäin puhtaana lähtien  
 kaavan (IIa) ja/tai (IIb) mukaisesta yhdisteestä uusien välituotteiden välityksellä, joita välituotteita edullisesti ei eristetä.

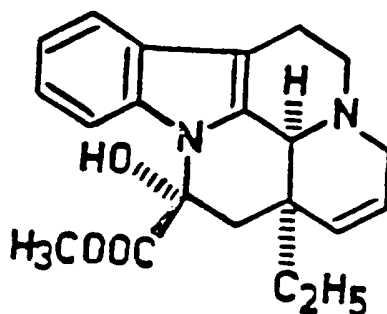
Siten keksinnön kohteena on uusi menetelmä kaavan (I) mukaisen 17,18-dehydroapovinkaminoli-3',4',5'-trimetoksibentsoatin valmistamiseksi, jolle menetelmälle on tunnusomais-  
 ta, että

a) kaavan (IIa) mukainen



(IIa)

17,18-dehydrovinkamiini ja/tai kaavan (IIb) mukainen

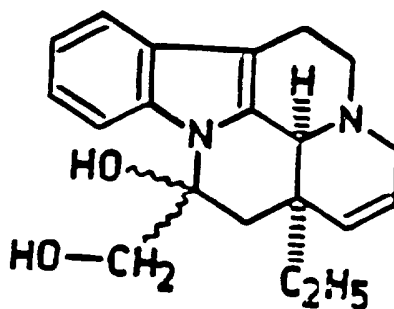


(IIb)

5

17,18-dehydroepivinkamiini saatetaan reagoimaan kompleksisen metallihydridin kanssa, saatu kaavan (III) mukainen

10



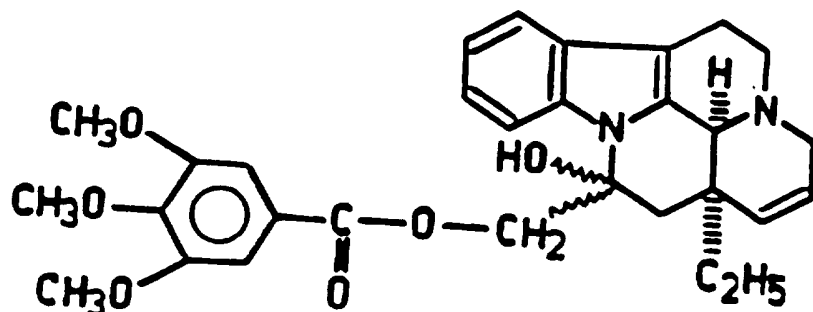
(III)

15

20

hydroksivinkaminolijohdannainen asyloidaan selektiivisesti 3,4,5-trimetoksibentsoehapolla tai sen asylointiin pystyvällä johdannaisella, mahdollisesti katalysaattorin ja/tai happoa sitovan aineen läsnä ollessa, saatua kaavan (IV) mukaista

25



(IV)

30

asyloitua hydroksyylijohdannaisista käsitellään muurahaishapolla happokloridin läsnä ollessa, ja saatu kaavan (I) mukainen yhdiste eristetään ja haluttaessa muutetaan happoadditiosuolaksi; tai

5           b) kaavan (III) mukainen hydroksivinkaminolijohdannainen asyloidaan selektiivisesti 3,4,5-trimetoksibentsoehapolla tai sen asylointiin pystyvällä johdannaisella, mahdollisesti katalysaattorin ja/tai happoa sitovan aineen läsnä ollessa, saatua kaavan (IV) mukaista asyloitua hydroksyylijohdannaisista käsitellään muurahaishapolla happokloridin läsnä  
10           ollessa ja kaavan (I) mukainen yhdiste eristetään ja haluttaessa muutetaan happoadditiosuolaksi; tai

          c) kaavan (IV) mukaista asyloitua hydroksyylijohdannaisista käsitellään muurahaishapolla happokloridin läsnä ollessa, ja kaavan (I) mukainen yhdiste eristetään ja haluttaessa muutetaan happoadditiosuolaksi.

          Keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetään lähtöaineina samoin kuin GB-patenttijulkaisussa 2 094 297 kaavan (IIa) tai (IIb) mukaista yhdistettä tai niiden seosta.

20           Kompleksisena metallihydridinä käytetään yleensä alkalimetallihydridejä, edullisesti litiumaluminiumhydridiä. Pelkiäytys suoritetaan liuottimessa, edullisesti sykliisessä eetterissä tai toluenissa tai näiden seoksessa. Asylointiin pystyvänä 3,4,5-trimetoksibentsoehapon johdannaisena voidaan käyttää itse happoa tai vastaavaa happokloridia tai  
25           happoanhydridi. Tyypillisiä katalysaattoreita ovat esimerkiksi 4-dimetyyliaminopyridiini, 4-pyrrolidinopyridiini ja muut pyridiinijohdannaiset, ja happoa sitovana aineena voidaan käyttää esimerkiksi trietyyliamiinia, pyridiiniä tai muita  
30           alkalisiä aineita.

          Keksinnön edullisen toteutustavan mukaan kaavan (IIa) tai (IIb) mukainen yhdiste tai niiden seos pelkistetään litiumaluminiumhydridillä toluenin ja tetrahydrofuraanin seoksessa, jolloin saadaan kaavan (III) mukainen uusi yhdiste. Tämän  
35           jälkeen edellä olevan yhdisteen hydroksimetyyliryhmän primaarinen hydroksyyli-ryhmä asyloidaan selektiivisesti ekviva-

lenttisellä määrällä asylointiainetta (esim. trimetoksibentso-  
yylikloridi) katalysaattorin, edullisesti 4-dimetyyliaminopy-  
ridiinin läsnä ollessa. Selektiivinen asylointi perustuu ter-  
tiäärisen ja primaarisen alkoholin erilaiseen reaktiivisuu-  
teen ja reaktiossa saadaan kaavan (IV) mukaista uutta yhdis-  
tettä, joka sitten muutetaan kaavan (I) mukaiseksi 17,18-  
dehydroapovinkaminolitrimetoksibentsoaatiksi poistamalla  
muurahaishapon ja asetyylikloridin avulla yksi mooli vettä.

Haluttaessa saatu tuote voidaan muuttaa happoadditio-  
suolaksi. Edullisia epäorgaanisia happoadditiosuoloja ovat  
esim. hydrokloridit, sulfaatti- ja fosfaattisuolat. Edullisia  
orgaanisia happoadditiosuoloja ovat esim. vetytartraatti-,  
sukkinaatti-, sitraatti- ja askorbaattisuolat. Suoloja  
valmistetaan lisäämällä happokomponentin alkoholi-, eetteri-  
tai asetoniliuosta kaavan (I) mukaiseen yhdisteeseen. Suolo-  
jen valmistus suoritetaan pH-arvossa 3-6.

Keksinnön mukaisen menetelmän pääasiallisena etuna  
on, ettei välituotteita tarvitse ennen seuraavaa reaktiovai-  
hetta eristää, vaan ainoastaan reaktanttien ylimäärä poiste-  
taan uuttamalla tai suodattamalla, jotta vältettäisiin nii-  
den hajoaminen tuotteen eristämisen yhteydessä suoritettussa  
kuumennuskäsittelyssä. Synteesin lopussa tuote voidaan erot-  
taa heikosti kiteytyvistä sivutuotteista hyvällä saannolla  
ja erittäin puhtaana.

Keksinnön mukaista menetelmää kuvataan lähemmin seu-  
raavissa esimerkeissä, jotka eivät millään lailla rajoita  
keksinnön suojapiiriä.

#### Esimerkki 1

A) 17,18-dehydrovinkamiinin ja 17,18-dehydroepivinka-  
miinin seosta (100,0 g) suspendoitiin 435,0 g:aan (500 ml)  
tolueenia, ja reaktioseos jäähdytettiin 0°C:seen. Sitten  
reaktioseokseen lisättiin 15,0 g litiumaluminiumhydriidiä ja  
sen jälkeen 10 minuutin kuluessa 88,7 g (100 ml) vedetöntä  
tetrahydrofuraania. Lisäyksen päätyttyä reaktioseos kuumen-  
nettiin 60-70°C:seen. Reaktio oli päättynyt 0,5-1 tunnin  
kuluttua [reaktion kulkua seurattiin ohutkerroskromatogra-



fialla (tlc) silikageelillä käyttäen bentseeni-metanoliseosta 3:1 $\bar{7}$ . Sitten reaktioseos jäädytettiin 0°C:seen ja siihen lisättiin samalla voimakkaasti sekoittaen 50,0 g (50 ml) vettä 20 minuutin kuluessa. Saatuun seokseen lisättiin sit-

5 ten 1320 g (1000 ml) dikloorimetaania ja 75,0 h vedetöntä natriumsulfaattia. Saostunut aluminiumhydroksidi ja natriumsulfaatti suodatettiin pois ja pestiin 1 annoksella (100 ml = 132 g) dikloorimetaania. Saatu dikloorimetaaniliuos sisälsi 95 %:n saannolla 17,18-dehydro-14-hydroksivinkaminolia.

10 B) Vaiheessa A) saatuun liuokseen lisättiin 1,0 g dimetyyliaminopyridiiniä ja 27,2 g (36 ml) trietyyliamiinia ja sitten tipoittain trimetoksibentsoylikloridia (1 mooli-ekvivalenttia) liuos 924,0 g:ssa (700 ml) dikloorimetaania. Lisäysaika 1 h.

15 Reaktiokulkua seurattiin tlc:llä silikageelillä käyttäen bentseenimetanoliseosta 3:1. Reaktio oli täydellinen 2,5 tunnin kuluttua.

Reaktioseos pestiin sitten 2-%:isella NaOH-vesiliuoksella (2 x 1000 ml) ja sen jälkeen vedellä (2 x 1000 ml), ja orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatilla. Natriumsulfaatti suodatettiin pois. 17,18-dehydro-14-hydroksivinkaminoli-3',4',5'-trimetoksibentsoatin saanto dikloorime-

20 taaniliuoksella oli 83,5 %.

C) Vaiheessa B) saatuun liuokseen lisättiin huoneen lämpötilassa 183,0 g (150 ml) vedetöntä muurahaishappoa ja 347 g (250 ml) asetyylikloridia. 4 tunnin sekoittamisen jälkeen reaktioseokseen lisättiin vielä 69,4 g (50 ml) asetyylikloridia.

Reaktionkulkua seurattiin tlc:llä (silikageeli, bentseeni-metanoliseos 3:1). Reaktion päätyttyä (kaikkiaan noin 6 h) reaktioseokseen lisättiin 500 ml vettä, minkä jälkeen pH-arvo säädettiin väkevällä ammoniumhydroksidiliuoksella 8:ksi koko ajan samalla sekoittaen ja jäädyttäen. Orgaaninen faasi erotettiin. Vesifaasi uutettiin 660 g:lla (500 ml)

35 dikloorimetaania. Yhdistetty orgaaninen faasi kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Natriumsulfaatti suodatettiin

pois, suodos haihdutettiin vakuuissa korkeintaan 60°C:n lämpötilassa, jolloin liuotin tislauksen aikana vaihdettiin vedettömäksi etanoliksi. Lopullinen tilavuus oli noin 150-200 ml. Saatu suspensio sai seistä 0-5°C:ssa 12 h. Kiteet suodatettiin, pestiin kylmällä etanolilla (2 x 100 ml) ja kuivattiin (valolta suojattuna korkeintaan 50°C:n lämpötila). Saatiin 114,1 g 17,18-dehydroapovinkaminoli-3',4',5'-trimetoksibentsoaattia.

Saanto: 80,3 %

10 Sp. 142-143°C

$[\alpha]_D^{25} = +26,5^\circ$  (c = 1, kloroformi)

UV-spektri (EtOH  $\lambda_{\max}$ : 261, 303, 314 nm)

IR-spektri (KBr  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>):

15 1722 (>C=O)

1650 (>C=C<)

1591 }  
1504 } (Ar -runko)

20 1215 (Ar-O-C)

1128 (C-O-C)

865 [Ar(1H)]

25 743 [Ar(4H)]

<sup>1</sup>H NMR-spektri (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

1,04 (t) H-21

30 1,78 (q) H-20

2,45-3,60 (m) H-5, 6, 19

3,73 (s) O-CH<sub>3</sub> (3', 5')

3,85 (s) O-CH<sub>3</sub> (4')

35 4,31 (s) H-3

	5,20 (s)	H-15
	5,34 (d)	H-17
	5,37; 5,48 (d)	O-CH <sub>2</sub> -
	5,53 (m)	H-18
5	7,00-7,65 (m)	H-9,10,11,12
	7,21 (s)	H-2',6'

Välituotteiden fysikaaliset tunnusluvut:

10 A) 17,18-dehydro-14-hydroksivinkaminoli

UV-spektri (EtOH)  $\lambda_{\max}$  (nm): 230, 282, 290

IR-spektri (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3380 (OH), 1653

(C=C), 1105 [C-O(H)], 1038 [C-O(H)],

15 741 [Ar(<sup>4</sup>H)]

<sup>1</sup>H-NMR-spektri (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

	1,01 (t)	H-21
	1,64; 1,91 (m)	H-20
20	2,23 (d)	H-15 (ax)
	2,42 (d)	H-15(eq)
	2,45-3,50 (m)	H-5, 6, 19
25	2,75 (br <sup>x</sup> )	O-H
	3,98 (s)	H-3
	5,60 (m)	H-18
	5,72 (d)	H-17
30	7,0-7,63 (m)	H-9, 10, 11, 12.

B) 17,18-dehydro-14-hydroksivinkaminoli-3',4',5'-tri-  
metoksibentsoaatti

	UV-spektri	(EtOH)	$\lambda_{\max}$ (nm): 273
5	IR-spektri	(KBr)	$\nu_{\max}$ (cm <sup>-1</sup> ):
			3524 OH
			1718 (>C=O )
			1653 (>C=C<)
10			1221 Ar-O-C
			1128 C-O-C
			1107 C-O(H)
			865 Ar (1H)
15			741 Ar (4H)
	<sup>1</sup> H-NMR-spektri	(CDCl <sub>3</sub> )	$\delta$ (ppm):
	1,01	(t)	H-21
	1,6	(br <sup>x</sup> )	OH
20	1,65; 1,93	(m)	H-20
	2,31	(d)	H-15(ax)
	2,41	(d)	H-15(eq)
	2,45-3,5	(m)	H-5, 6, 19
25	3,75	(s)	O-CH <sub>3</sub> (3',5')
	3,85	(s)	O-CH <sub>3</sub> (4')
	3,99	(s)	H-3
	4,9; 5,0	(d)	O-CH <sub>2</sub>
30	5,62	(m)	H-18
	5,75	(d)	H-17
	7,01	(s)	H-2',6'
	7,0-7,7	(m)	H-9,10,11,12
35	br <sup>x</sup> : leveä ja raskaalla vedellä vaihdettavissa		

Esimerkki 2

Noudatettiin esimerkin 1 menetelmää muuten paitsi, että vaiheessa C) saatu 17,18-dehydroapovinkaminoli-3',4',5'-trimetoksibentsoaatti liuotettiin 250 ml:aan etanolia ja liuokseen lisättiin D-viinihappoa kunnes tartraattisuola oli täydellisesti saostunut. Sp. 110-112°C (hajoaa).

Analyysi  $C_{34}H_{38}O_{11}N_2$  (650):

Laskettu: N = 4,3 %

10 Saatu: N = 4,24 %

UV-spektri  $\lambda_{max}$  (nm): 209, 251, 304, 315

Esimerkki 3

10 kg 17,18-dehydrovinkamiiniseosta (josta 90 % on 17,18-dehydrovinkamiinia ja 9,2 % 17,18-dehydroepivinkamiinia) suspendoitiin 43,5 kg:aan toluenia ja reaktioseos jäädytettiin 0 °C:seen. Sen jälkeen sekoituksen alaiseen reaktioseokseen lisättiin pienissä erissä 1,5 kg litiumaluminiumhydriidiä ja sitten 8,8 kg (10 l) tetrahydrofuraania pitäen samalla lämpötila alle 10 °C:ssa. Lisäyksen päätyttyä reaktioseos kuumennettiin 60 - 65 °C:seen ja sitä sekoitettiin samassa lämpötilassa kaksi tuntia. Sen jälkeen seos jäädytettiin 0 °C:seen ja lisättiin 5 kg vettä samalla voimakkaasti sekoittaen ja pitämällä lämpötila alle 10 °C:ssa. Lisäyksen päätyttyä lisättiin 7,5 kg kuivaa natriumsulfaattia ja 10 minuutin sekoituksen jälkeen reaktioseokseen lisättiin 132 kg dikloorimetaania. Seosta sekoitettiin vielä 10 minuuttia. Sitten saostunut aluminiumhydroksidi ja natriumsulfaatti suodatettiin pois ja pestiin kahdella 20 ml:n annoksella dikloorimetaania. Saadusta suodoksesta tislattiin pois 60 l liuotinseosta ilmakehän paineessa.

Liuokseen, josta vesi oli poistettu tislaamalla, lisättiin 3 kg trietyyliamiinia, reaktioseos kuumennettiin 40 °C:seen, minkä jälkeen siihen lisättiin tipoit-  
35 tain 45 minuutin kuluessa 1,05 molaarinen ekvivalentti-

määrä trimetoksibentsooylikloridia (laskettuna aktiivisen aineen määrästä) liuotettuna 92,4 kg:aan dikloorimetaania. Reaktioseosta sekoitettiin 40 °C:ssa. Reaktion mentyä loppuun (2 - 2,5 tunnin kuluttua) seokseen sekoitettiin 2 x 100 l 2 % natriumhydroksidia, sitten 2 x 100 l vettä, sen jälkeen vesipitoisesta faasista poistettiin vesi tislaamalla ilmakehän paineessa. Liuokseen, josta oli poistettu vesi, lisättiin 18,3 kg (15 l) kuivaa muuraishaappoa ja 34,7 kg asetyylikloridia, seosta sekoitettiin kaksi tuntia 40 °C:ssa, sen jälkeen siihen lisättiin vielä 0,69 kg asetyylikloridia. Reaktion mentyä loppuun seokseen lisättiin 50 l vettä, sitten sen pH säädettiin arvoon 8 - 8,5 ammoniumhydroksidilla samalla jatkuvasti sekoittaen ja jäähdyttäen (lämpötilan pitämiseksi alle 30 °C:ssa). Erotettu vesipitoinen faasi uutettiin 66 kg:lla dikloorimetaania. Yhdistetty orgaaninen faasi sekoitettiin 100 l:aan vettä, faasit erotettiin, minkä jälkeen orgaanisen faasiin lisättiin 7 kg kuivaa natriumsulfaattia, 10 kg aluminiumoksidia ja 1 kg hiiltä. Seosta sekoitettiin 15 minuuttia, sen jälkeen natriumsulfaatti ja selkeytysaineet suodatettiin pois, seos pestiin 2 x 26 kg:lla dikloorimetaania, suodos väkevöitiin vakuuissa 60 °C:ssa, minkä jälkeen liuotin vaihdettiin etanoliksi tislaamalla liuotin pois ja samalla imemällä seokseen 3 x 16 kg etanolia (lopputilavuus seoksessa 25 - 30 l). Saadun kidesuspension annettiin seistä 0 - 5 °C:ssa 12 tuntia, minkä jälkeen kiteet suodatettiin pois ja pestiin 2 x 10 l:lla kylmää (0 - 5 °C) etanolia. Kiteet kuivatettiin (valolta suojattuina, korkeintaan 50 °C:een lämpötilassa). Saatiin 12,28 kg 17,18-dehydroapovinkaminol-3',4',5'-trimetoksibentsoaattia.

Saanto: 86,45 %

Sp. 142,5 - 143 °C

$[\alpha]_D^{20} = +26,5^\circ$  (c = 1, kloroformi)

35 Tuotteen puhtaus 99,8 % (preparatiivinen ohutkerroskromatografia)

Esimerkki 4

5 Noudatettiin esimerkin 3 menetelmää muuten paitsi, että asylointi suoritettiin dikloorimetaaniliuoksella, jossa oli 1,5 molaarinen ekvivalenttinen määrä trimetoksibentsoehappoa 1,05 molaarisen ekvivalenttisen määrän trimetoksibentsoyylikloridia sijasta, samalla jatkuvasti tislaamalla pois syntyvää vettä. Saatiin 12,35 kg tuotetta.

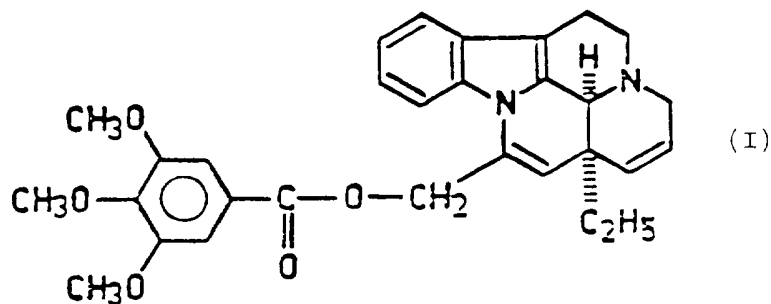
Saanto 86,9 %.

## Patenttivaatimus

Menetelmä kaavan (I) mukaisen

5

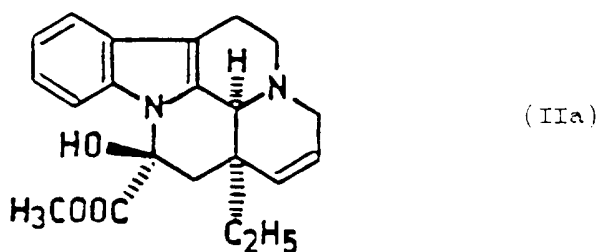
10



15

17,18-dehydroapovinkaminoli-3',4',5'-trimetoksibentsoaatin ja sen happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n -  
n e t t u siitä, että kaavan (IIa) mukainen

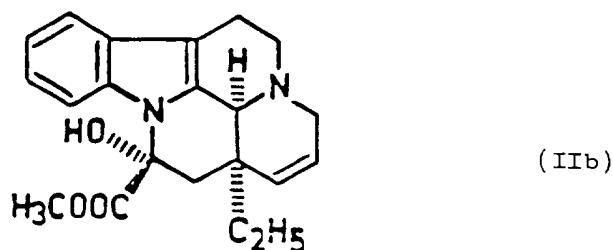
20



25

17,18-dehydrovinkamiini ja/tai kaavan (IIb) mukainen

30



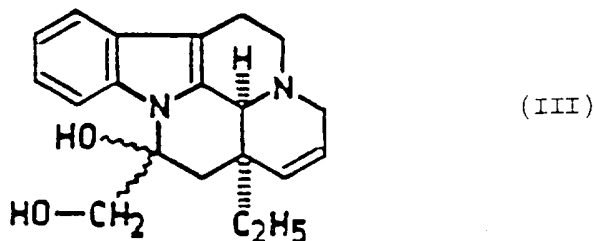
35

17,18-dehydroepivinkamiini saatetaan reagoimaan kompleksisen metallihydridin kanssa, joka on litiumaluminiumhyd-



ridi, ja että reaktio suoritetaan tetrahydrofuraanin ja tolueenin seoksessa, saatu kaavan (III) mukainen

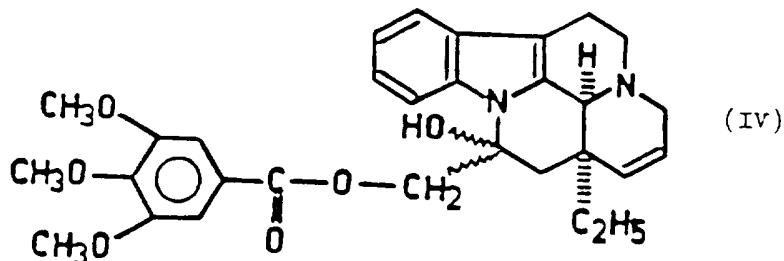
5



10

hydroksivinkaminolijohdannainen asyloidaan selektiivisesti 3,4,5-trimetoksisibentsoehapolla tai sen asylointiin pystyvällä johdannaisella, kun läsnä on mahdollisesti katalysaattori, joka on dimetyyliaminopyridiini, ja happoa sitova aine, joka on trietyyliamiini, saatua kaavan (IV) mukaista

20



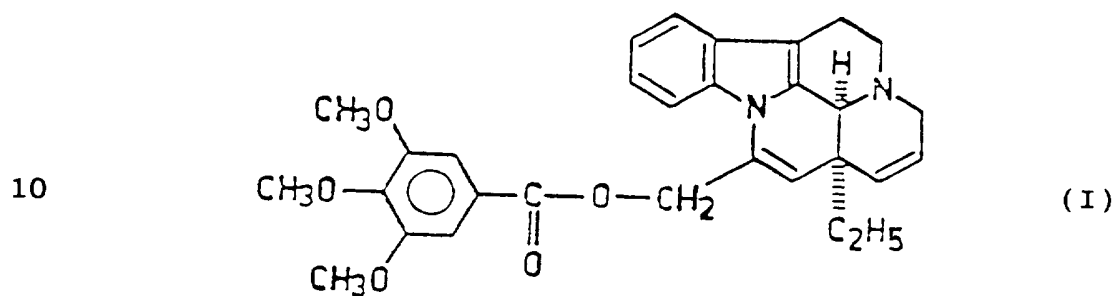
25

asyloitua hydroksyylijohdannaista käsitellään muurahais-  
hapolla happokloridin läsnäollessa, joka on asetyyliklo-  
ridi, ja  
30 saatu kaavan (I) mukainen yhdiste eristetään ja halut-  
taessa muutetaan happoadditiosuolaksi.

## Patentkrav

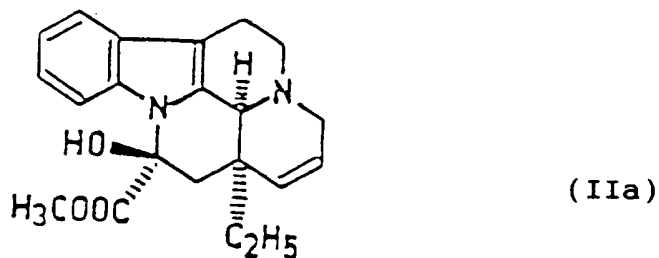
Förfarande för framställning av 17,18-dehydroapo-  
vinkaminol-3',4',5'-trimetoxibensoat med formeln (I)

5



15 och syraadditionssalter därav, k ä n n e t e c k n a t  
därav, att man omsätter en 17,18-dehydrovinkamin med for-  
meln (IIa)

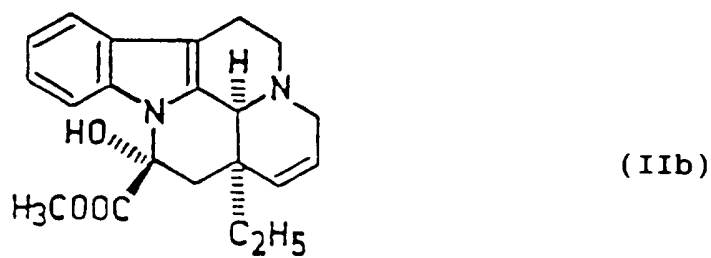
20



25

och/eller en 17,18-dehydroepivinkamin med formeln (IIb)

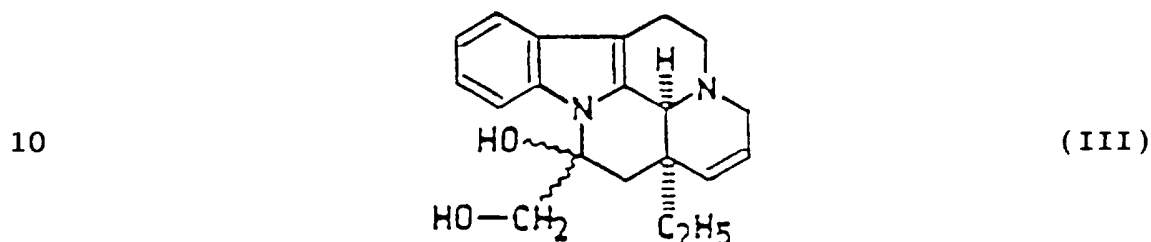
30



35

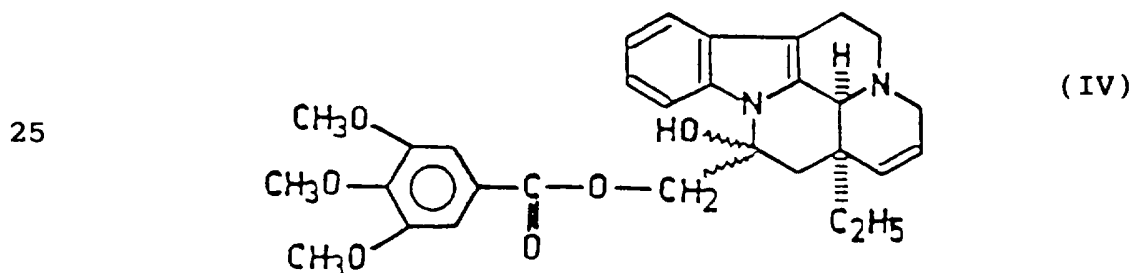
med en komplex metallhydrid som är litiumaluminiumhydrid och att reaktionen utförs i en blandning av tetrahydrofuran och toluen,

5 acylerar det erhållna hydroxivinkaminolderivatet med formeln (III)



15 selektivt med 3,4,5-trimetoxibensoesyra eller med ett derivat därav med acyleringsförmåga, eventuellt i närvaro av en katalysator som är dimetylamino-pyridin och ett syrabindande medel som är trietylamin,

20 behandlar det erhållna acylerade hydroxylderivatet med formeln (IV)



30 med myrsyra i närvaro av en syraklorid som är acetylklorid, och

isolerar den erhållna föreningen med formeln (I) och, ifall önskvärt, omvandlar den till ett syra-additionssalt.