

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

268 274

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 471/14

(21) PV 5319-87.P
(22) Přihlášeno 13 07 87

(40) Zveřejněno 14 08 89
(45) Vydáno 31 07 90

(75)

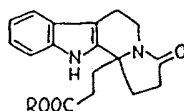
Autor vynálezu HÁJÍČEK JOSEF ing. CSc.,
PIHERA PAVEL
BRUNOVÁ BOHUMILA ing. CSc., PRAHA

(54)

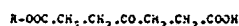
Způsob výroby heterocyklických laktam-esterů

(57)

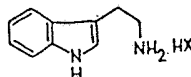
Heterocyklické laktam-estery obecného vzorce I představují důležité meziprodukty syntézy biologicky aktivních látek pro farmaceutický průmysl. Tyto sloučeniny se nově připravují tak, že se ester-kyseliny vzorce II nechají reagovat s chloridy kyselin, například s oxalylchloridem nebo thionylchloridem, v aromatickém uhlovodíku, jako benzenu nebo toluenu, a potom se soli tryptaminu vzorce III ve dvojfázové směsi chlorovaného uhlovodíku, například methylenchloridu nebo chloroformu, a vodného roztoku uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu sodíku nebo draslíku. Získané tryptamid-estery vzorce IV se potom cyklisují působením kyseliny v organickém rozpouštědle za varu, zejména kyseliny p-toluensulfonové v toluenu nebo xylenu, nebo chlorovodíku v alkanolu.



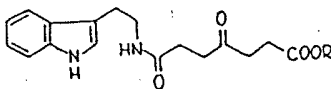
(I),



(II),

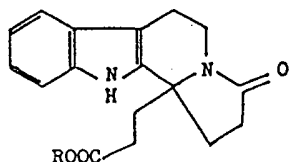


(III),



(IV),

Vynález se týká způsobu výroby heterocyklických laktam-esterů obecného vzorce I



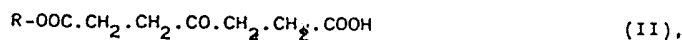
(I).

ve kterém R značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

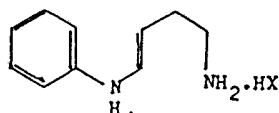
Sloučeniny vzorce I jsou známé a představují důležité meziprodukty výroby biologicky účinných látek pro farmaceutický průmysl.

Způsobem známým z literatury (Čs. autorské osvědčení č. 224980) se sloučeniny obecného vzorce I vyrábí tak, že se tryptamin kondenzuje s dialkyl-4-oxoheptandioáty ve výševroucím organickém rozpouštědle. Podle druhého postupu známého z literatury (Čs. autorské osvědčení č. 224981) se sloučeniny vzorce I vyrábí tak, že se tryptamin zahřívá nejprve s anhydridem kyseliny hydrochelidonové a potom s alkoholem v přítomnosti kyseliny. Nevýhoda obou postupů spočívá v dlouhé reakční době při vysokých teplotách a nutnosti chromatografického čištění produktů.

Podstata způsobu výroby podle vynálezu spočívá v tom, že se ester-kyseliny obecného vzorce II



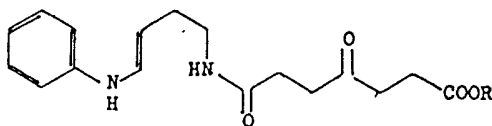
ve kterém R značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nechají reagovat s chloridy kyselin, a potom se soli tryptaminu obecného vzorce III



(III).

ve kterém HX značí anorganickou kyselinu, například kyselinu chlorovodíkovou nebo sírovou,

v přítomnosti činidla poutajícího uvolněnou kyselinu, a získané tryptamid-estery obecného vzorce IV



(IV).

ve kterém R má shora uvedený význam,

se cyklisují působením H^+ jako katalysátoru v organickém rozpouštědle při teplotě varu směsi.

K reakci sloučenin obecného vzorce II s chloridy kyselin se používá například oxalylchloridu nebo thionylchloridu v prostředí aromatického uhlovodíku jako benzenu nebo toluenu, při teplotě 15 až 70 °C.

Převedení soli tryptaminu obecného vzorce III na tryptamid-estery obecného vzorce IV, které jsou nové, se provádí při teplotě 0 až 25 °C v dvojfázové směsi chlorovaného alifatického uhlovodíku, jako methylenchloridu nebo chloroformu, a vodného roztoku anorganické zásady, například uhličitanu nebo hydrogenuhlíčitanu alkalického kovu, zejména

uhličitanu draselného nebo hydrogenuhličitanu sodného.

Při cyklisaci tryptamid-esterů obecného vzorce IV se jako zdroje H^+ používá například organické sulfonové kyseliny, zejména kyseliny p-toluensulfonové, v aromatickém uhlovodíku, například v toluenu nebo xylenu, nebo anorganické kyseliny, zejména kyseliny chlorovodíkové nebo sírové, v alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku, například v ethanolu nebo butanolu.

Podle výhodné formy provedení způsobu podle vynálezu se postupuje tak, že se tryptamid-estery obecného vzorce IV neizolují, ale přímo cyklisují.

Způsob výroby podle vynálezu je variabilní v tom, že se místo soli tryptaminu vzorce III může použít tryptaminu base (III, HX = elektronový pár).

Výhoda způsobu výroby podle vynálezu spočívá v tom, že se v něm používá soli tryptaminu vzorce III, čímž odpadá ve srovnání s předchozími způsoby výroby sloučenin obecného vzorce I nutnost předem uvolňovat ze soli vzorce III tryptamin. Bylo zjištěno, že sloučeniny vzorce I je možno vyrábět za mírnějších podmínek a jednoduchým způsobem dosáhnout vysoké čistoty produktů reakce, aniž by bylo nutné tyto chromatograficky čistit.

Sloučeniny obecného vzorce IV je možno alternativně vyrábět také tak, že se použije tryptaminu a pracuje se v bezvodém rozpouštědle. Nevýhodou tohoto postupu, i když poskytuje srovnatelné výtěžky, je nutnost sušit rozpouštědlo, a navíc použít terciární organické zásady, jako triethylaminu nebo pyridinu, jako činidla poutajícího uvolněný chlorovodík.

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

Příklad 1

a) Tryptamid-ethylester (sloučenina vzorce IV, kde $R = C_2H_5$) Ke směsi 7,74 g (38,3 mmol) ethylester-kyseliny (II, $R = C_2H_5$) a benzenu (42 ml) se přidá 3,95 ml (tj. 1,2 ekvivalentu) oxalylchloridu. Po odeznění bouřlivého pění (cca 1,5 h) se přestane reakční směs chladit na $15^\circ C$, pomalu (cca 1 h) se zahřeje na $50^\circ C$ a udržuje se při této teplotě 1 h. Reakční směs se odpaří na rotační vakuové odparce, k odparku se přidá 25 ml toluenu a roztok se opět odpaří ve vakuu. Odparek se rozpustí v 10 ml methylenchloridu a přikape se během 10 minut k dvojfázové směsi 7,37 g (37,5 mmol) hydrochloridu tryptaminu (III, $HX = HCl$), 6,35 g (46 mmol) uhličitanu draselného, 150 ml methylenchloridu a 100 ml vody při teplotě $0^\circ C$. Chladicí lázeň se odstraní a reakční směs se ještě 35 minut míchá, přičemž dojde k ohřátí na $20^\circ C$. Organická fáze se potom oddělí a promyje se postupně 100 ml 3 % roztoku kyseliny chlorovodíkové, 30 ml vody a 30 ml solanky. Po vysušení síranem sodným se methylenchlorid odpaří na rotační odparce ve vakuu a zbytek se krystaluje z ethyl-acetátu nebo benzenu. Získá se 7,1 g (55,1 %) krystalů s t.t. $99,5$ až $100,5^\circ C$, které jsou homogenní podle tenkovrstvé chromatografie.

b) Laktam-ethylester (sloučenina vzorce I, kde $R = C_2H_5$) Směs 0,69 g (2 mmol) tryptamid-ethylesteru (IV, $R = C_2H_5$), 30 mg kyseliny p-toluensulfonové a 9 ml xylenu se zahřeje k mírnému varu, udržuje se při této teplotě 1 h a ochladí se. K reakční směsi se přidá 15 ml chloroformu a 10 ml 2 % roztoku hydroxidu sodného, a po protřepání se organická fáze oddělí. Po promytí 10 ml vody a vysušení síranem hořečnatým se organická fáze odpaří ve vakuu vodní vývěvy. Odparek se překrystaluje z benzenu nebo ethyl-acetátu. Získá se 0,57 g (88,4%) krystalů s t.t. 196 až $198,5^\circ C$.

Příklad 2

K roztoku 2,3 g (10 mmol) butylester-kyseliny (II, $R = C_4H_9$) v 20 ml toluenu se při teplotě $20^\circ C$ přidá 2,38 g thionylchloridu. Roztok se během 1,5 h zahřeje na $70^\circ C$ a udržuje při této teplotě 0,5 h. Potom se reakční směs odpaří ve vakuu, zbytek se navede 15 ml toluenu a opět se odpaří na rotační vakuové odparce. Roztok odparku v 5 ml

chloroformu se přikape během 5 minut k dvojfázové směsi 1,97 g (10 mmol) hydrochloridu tryptaminu (III, $HX = HCl$), 2,52 g (30 mmol) hydrogenuhličitanu sodného, 30 ml chloroformu a 50 ml vody při teplotě 25 °C. Po 30 minutách se míchání přeruší a reakční směs se zpracuje postupem podle příkladu 1a. Získá se 38,7 % (1,44 g) sklovitého tryptamid-butylesteru (IV, $R = C_4H_9$), který je homogenní podle chromatografie na tenké vrstvě.

Příklad 3

Postupem podle příkladu 1a s tím rozdílem, že se místo hydrochloridu tryptaminu použije hydrosulfátu tryptaminu (III, $HX = H_2SO_4$), získá se z methylester-kyseliny (II, $R = CH_3$) surový tryptamid-methylester (IV, $R = CH_3$), který se nekystaluje, ale přímo rozpustí v methanolu, obsahujícím 5 % chlorovodíku. Roztok se zahřívá k varu 2 h a odpaří se na vakuové odparce. Krystalický odparek se překrystaluje z ethyl-acetátu, čímž se získá 49,8 % laktam-methylesteru (I, $R = CH_3$), který má teplotu tání 179 až 180,5 °C.

Příklad 4

Postupem podle příkladu 1a s tím rozdílem, že se místo benzenu použije toluenu při teplotě 25 až 60 °C, se získá z propylester-kyseliny (II, $R = C_3H_7$) sklovitý tryptamid-propylester (IV, $R = C_3H_7$) ve výtěžku 53,3 %. Produkt je jednotný podle chromatografie na tenké vrstvě.

Příklad 5

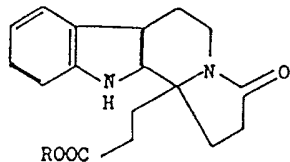
K roztoku tryptamid-propylesteru (IV, $R = C_3H_7$) v propanolu se přidá 1 objemové % koncentrované kyseliny sírové a směs se zahřívá k varu 0,5 h. Reakční směs se zpracuje postupem podle příkladu 1b s tím, že se místo hydroxidu sodného použije uhličitanu sodného. Získá se 89,1 % sklovitého laktampropylesteru (I, $R = C_3H_7$), homogenního podle tenkovrstvé chromatografie.

Příklad 6

Postupem podle příkladu 1b s tím rozdílem, že se místo kyseliny p-toluensulfonové použije kyseliny methansulfonové, se připraví z tryptamid-butylesteru (IV, $R = C_4H_9$) připraví laktam-butylester (I, $R = C_4H_9$) ve výtěžku 83,0 % v podobě transparentního skla.

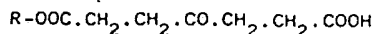
P R Ě D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby heterocyklických laktam-esterů obecného vzorce I



(I),

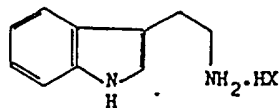
ve kterém R značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se ester-kyseliny obecného vzorce II



(II),

ve kterém R má shora uvedený význam,

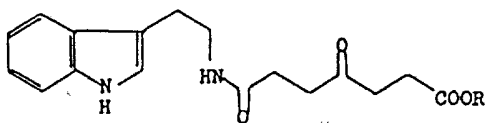
nechají reagovat s chloridy kyselin, a potom se soli tryptaminu obecného vzorce III



(III),

ve kterém HX značí anorganickou kyselinu, například kyselinu chlorovodíkovou nebo sírovou,

v přítomnosti činidla poutajícího uvolněnou kyselinu, a získané tryptamid-estery obecného vzorce IV



(IV),

ve kterém R má shora uvedený význam,

se cyklisují působením H^+ jako katalysátoru v organickém rozpouštědle při teplotě varu směsi.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se k reakci ester-kyselin obecného vzorce II s chloridy kyselin použije například oxalylchloridu nebo thionylchloridu v prostředí aromatického uhlovodíku, jako benzenu nebo toluenu, při teplotě 15 až 70 °C.
3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se převedení soli tryptaminu obecného vzorce III na tryptamid-estery obecného vzorce IV provádí při teplotě 0 až 25 °C v dvojfázové směsi chlorovaného alifatického uhlovodíku, jako methylenchloridu nebo chloroformu, a vodného roztoku anorganické zásady, například uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu, zejména uhličitanu draselného nebo hydrogenuhličitanu sodného.
4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se při cyklisaci tryptamid-esterů obecného vzorce IV použije jako zdroje H^+ například organické sulfonové kyseliny, zejména kyseliny p-toluensulfonové, v aromatickém uhlovodíku, například v toluenu nebo xyleny, nebo anorganické kyseliny, zejména kyseliny chlorovodíkové nebo sírové, v alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku, například v ethanolu nebo butanolu.
5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se tryptamid-estery obecného vzorce IV přímo cyklisují.