



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

270 069

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl. ⁴
A 61 K 31/195

(21) PV 5308-88.R
(22) Přihlášeno 26 07 88

(40) Zveřejněno 13 10 89
(45) Vydáno 27 02 91

(75)
Autor vynálezu

ČERVINKA OTAKAR doc. dr. ing. DrSc., TOUŠEŇ,
FÁBRYOVÁ ANNA ing. CSc., SALAMON MILOŠ ing.,
PRAHA, LUKÁČ JURAJ ing., JÍLOVÉ U PRAHY,
ŠIMON JAN ing., PAVLOVSKÁ ELIŠKA ing.,
PRAHA

(54) Způsob přípravy L-(-)- α -methylidopy

(57) Způsob přípravy L-(-)- α -methylidopy vycházející z eugenolu, který se působením dimethylsulfátu převede na eugenolmethyleter, jehož izomerace se provádí hydroxidem draselným v alkoholu, získaný izoeugenolmethylether se oxidací kyselinou peroctovou a rozkladem kyselinou sírovou a následnou Streckerovou reakcí převede na surový aminonitril, který se štěpí na optické antipody (+)-vinnou kyselinou na nerozpustný bitartarát D-(-)-aminonitrilu a rozpustný bitartarát L-(+)-aminonitrilu, na nějž se působí amoniakem a uvolněný aminonitril se extrahuje dichlorethanem a převádí se přes hydrochlorid aminonitrilu na žádanou L-(-)- α -methylidopy. Podstata nového způsobu přípravy spočívá v tom, že se izomerace provádí při 95 až 100 °C, štěpení aminonitrilu se provádí při teplotě 10 až 65 °C 0,48 až 0,52 molárním ekvivalentem (+)-kyseliny vinné a 0,48 až 0,52 molárním ekvivalentem kyseliny chlorovodíkové, ke vzniklé suspenzi po ochlazení na 0 až 10 °C se přidá 0,52 až 0,48 molárních ekvivalentů kyseliny vinné, na L-(+)-aminonitril uvolněný působením amoniaku z matečného louhu se působí acetanhydridem, po odpaření rozpouštědla dichlorethanu se surový krystalický N acetylderivát smísí s kyselinou halogenvodíkovou, například bromovodíkovou a směs se zahřívá 1 až 2 hod, na 60 až 70 °C, pak se teplota během 1 až 2 hod. zvýší na 90 až 100 °C a při této teplotě se míchá 20 až 24 hod., reakční směs se ochladí na 4 až 5 °C a zneutralizuje amoniakem na pH 4,5 až 5, po ochlazení na 0 až 10 °C se vyloučí L-(-)- α -methylidopa. L-(-)- α -methylidopa je účinný lék proti hypertenzi.

Předložený vynález se týká syntézy L-(-)- α -methyldopy, významnému léku proti hypertenzi, vycházející z poměrně snadno dostupného eugenolu.

Stávající syntézy, ať již vycházejí z vanilinu nebo eugenolu směřují většinou k substituovanému nebo nesubstituovanému 2-amino-3-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-methylpropionitrilu, který vzniká z odpovídajícího dihydroxyfenylacetonu Streckerovou syntézou a jehož hydrolýza poskytuje α -methyldopu. Štěpení na optické antipody se běžně provádí buď v konečném stadiu syntézy, nebo u některého z meziproduktů. Z hlediska ekonomičnosti syntézy je štěpení konečného produktu nevýhodné, protože využití nežádoucího enantiomeru je zatíženo skutečností, že α -methyldopa racemizuje velmi obtížně. Výhodnější je štěpení na enantiomery ve stadiu aminonitrilu (belgický patent 638 485 /1964/; britský patent 1 011 650 /1965/). Nežádoucí enantiomer se dá v tomto případě snadno racemizovat a racemát "recyklovat" a tím využít znovu k syntéze. Nevýhodou těchto postupů je, že jednotlivé meziprodukty se musí izolovat a čistit, například destilací. Při štěpení aminonitrilu na enantiomery, provedené postupy neumožňují dokonalé rozdělení bitartarátů aminonitrilu.

Uvedené nevýhody odstraňuje způsob přípravy p-(-)- α -methyldopy, vycházející z kombinace několika známých mezistupňů syntézy L-(-)- α -methyldopy, kdy výchozí surovinou je eugenol, který se působením dimethylsulfátu převede na eugenolmethyleter, jehož izomerace se provádí hydroxidem draselným v alkoholu, získaný isoeugenolmethylether se oxidací kyselinou peroctovou a rozkladem kyselinou sírovou a následnou Streckerovou reakcí převede na surový aminonitril, který se štěpí na optické antipody (+)-vinnou kyselinou na nerozpustný bitartarát D-(-)-aminonitrilu a rozpustný bitartarát L-(+)-aminonitrilu, na který se působí amoniakem a uvolněný aminonitril se extrahuje dichlorethanem a převádí se přes hydrochlorid aminonitrilu na žádanou L-(-)- α -methyldopu podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se izomerace provádí při 95 až 100 °C, štěpení aminonitrilu se provádí při teplotě 10 až 65 °C, 0,48 až 0,52 molárním ekvivalentem (+)-kyseliny vinné a 0,48 až 0,52 molárním ekvivalentem kyseliny chlorovodíkové, ke vzniklé suspenzi po ochlazení na 0 až 10 °C se přidá 0,52 až 0,48 molárních ekvivalentů kyseliny vinné, na L-(+)-aminonitril uvolněný působením amoniaku z matečného louhu se působí acethydridem, po odpaření rozpouštědla dichlorethanu se surový krystalický N acetylderivát smísí s kyselinou halogenvodíkovou, například bromovodíkovou a směs se zahřívá 1 až 2 h na 60 až 70 °C, potom se teplota během 1 až 2 h zvýší na 90 až 100 °C a při této teplotě se míchá 20 až 24 h, reakční směs se ochladí na 4 až 5 °C a zneutralizuje amoniakem na pH 4,5 až 5, po ochlazení na 0 až 10 °C se vyloučí L-(-)-(α -methyldopa).

Výhodou předloženého vynálezu je skutečnost, že jednotlivé stupně syntézy jsou prováděny tak, že se meziprodukty dají bez čištění destilací nebo jinými operacemi použít k další syntéze, což má z ekonomického hlediska velký význam. Štěpení na optické antipody ve stadiu aminonitrilu umožňuje velmi dobré rozdělení bitartarátů aminonitrilu.

Eugenol se působením dimethylsulfátu v alkalickém prostředí převede na eugenolmethylether. Chránění volné hydroxylové skupiny má pro další stupně syntézy značný význam jak z hlediska stability produktů následujících stupňů syntézy, které se dají lépe izolovat v čistém stavu a jednak z hlediska úspěšného štěpení na optické antipody. Eugenolmethylether se izoluje vytřepáním do organického rozpouštědla. Po odpaření rozpouštědla se použije získaný produkt v surovém stavu bez destilace k další reakci.

Eugenolmethylether se s výhodou izomeruje na isoeugenolmethylether za katalýzy alkoholickým roztokem hydroxidu draselného. Tento katalyzátor je mnohem levnější, než chloridy kovů 8 skupiny (například RhCl_3) a poskytuje srovnatelně vysoké výtěžky. Prodloužení reakční doby při izomeraci dovoluje výrazně snížit izomerační teplotu, což je další výhoda při provedení v technologickém měřítku. Isoeugenolmethylether je v surovém stavu, bez dalších úprav, oxidován na 3,4-dimethoxyfenylaceton. Oxidace se provádí peroctovou kyselinou ve vodném prostředí při teplotě 40 až 60 °C. Získaný meziprodukt se bez izolace převede na keton varem se zředěnou kyselinou sírovou v toluenu. Pro další stupeň dostatečně čistý produkt se získá odpařením vysu-

šeného toluenového roztoku. Ze surového ketonu se připravuje Streckerovou reakcí 2-amino-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-methylpropionitril. V tomto stádiu se provede štěpení na enantiomery převedením na diastereoizomerní soli s kyselinou (+)-vinnou. Podle vynálezu je izolace L-(+)-enantiomeru z více rozpustné soli pro lepší izolaci a další zpracování provedena tak, že se po uvolnění působením anhydridu kyseliny octové převádí na N-acetylderivát. Toto provedení má řadu výhod, acetylderivát se získá ve velmi dobrém výtěžku, dá se po odpaření rozpuštěná izolovat v krystalickém stavu a může se použít přímo k hydrolýze na L-(-)- α -methyl Dopu. Navíc probíhá hydrolýza N-acetylderivátu bez nežádoucích vedlejších reakcí, kterými je provázána hydrolýza volného aminonitrilu.

Postup syntézy se dále objasňuje na příkladu provedení, který je rozdělen na jednotlivé mezistupně syntézy s uvedením případného vyčištění jednotlivých meziproduktů.

Do míchané směsi 200 g eugenolu a 600 ml 10 % hmot. roztoku hydroxidu sodného bylo při teplotě do 40 °C přikapáno 200 g dimethylsulfátu. Po půlhodinovém zahřívání na vodní lázni bylo přidáno dalších 150 ml roztoku hydroxidu sodného. Po dvouhodinovém zahřívání byly vrstvy odděleny, vodná vrstva byla vytřepána do toluenu a po vysušení síranem hořečnatým a po oddestilování toluenu bylo získáno 210 g eugenolmethyletheru, 93,7 % čistoty.

Surový eugenolmethylether (50 g) byl zahřát na 75 °C a za míchání bylo přidáno 5 ml roztoku katalyzátoru, připraveného rozpuštěním 4 g hydroxidu draselného v 10 ml absolutního ethanolu. Reakční směs byla zahřívána za míchání 20 hodin v lázni zahřáté na 96 až 100 °C. Bylo získáno 54,5 g produktu obsahujícího 90 % isoeugenolmethyletheru.

Ke směsi 54 g surového isoeugenolmethyletheru a 125 ml vody bylo přikapáno za intenzivního míchání a mírného chlazení během 1,5 hodiny 50 ml kyseliny peroctové (35 % hmot. persteril) obsahující 7 g bezvodého octanu sodného při teplotě 20 až 30 °C. Reakční směs byla dále míchána 2 hodiny při 40 °C a 2 hodiny při 60 °C. Po ochlazení byly zbylé peroxidy odstraněny vodným roztokem pyrosiřičitanu sodného do negativní reakce, směs byla zředěna 20 ml toluenu a po přidání 200 ml 14 % hmot. kyseliny sírové byla vařena za míchání 12 hodin. Po oddělení vrstev byla spodní vrstva vytřepána do toluenu a spojené toluenové podíly byly po vysušení síranem hořečnatým odpařeny. Bylo získáno 51 g odparku, obsahujícího 81,9 % dimethoxyfenylacetonu. Produkt byl použit přímo ke Streckerově syntéze aminonitrilu.

Kyanid draselný (16 g) a chlorid amonný (12,5 g) byly rozpuštěny v 206 ml 25 % hmot. amoniaku a roztok byl zahřát na 35 až 40 °C. Při této teplotě byl najednou přidán za intenzivního míchání surový keton (51,1 g). Směs byla dále zahřívána 2,5 hodiny, za míchání ochlazená, vyloučený produkt byl odsát a promyt 100 ml ledové vody. Matečný loup byl vytřepán 50 ml chloroformu. Odpařením chloroformového roztoku byl získán další podíl produktu. Surový aminonitril byl po sušení překrystalován z isopropylalkoholu. Celkem bylo získáno 38 g aminonitrilu t.t. 82 až 84 °C.

Suspenze 200 g jemně rozetřeného surového aminonitrilu ve 1 770 ml vody byla vyloučena za intenzivního míchání na 15 °C. Kyselina (+)-vinná (150 g) byla rozpuštěna v 182 ml vody a jedna polovina tohoto roztoku byla smíchána se 114 ml 2 N kyseliny chlorovodíkové a tento roztok byl přidán během 1 minuty k předem připravené suspenzi, teplota byla udržována na 15 °C. Za chlazení na 0 °C byla přidána během 30 minut druhá polovina roztoku kyseliny vinné a při této teplotě bylo dále mícháno 45 minut. Vyloučená sraženina byla odsáta a promyta ledovou vodou. Bylo získáno 375 g vlhkého bitartarátu aminonitrilu, který byl použit přímo k racemizaci. Vychlazený filtrát a promývací louhy byly smíchány s 360 ml dichlorethanu a za intenzivního míchání byl přikapán 6 N roztok amoniaku do pH 7 při 0 až 5 °C. Vodná vrstva byla oddělena, vytřepána 90 ml dichlorethanu. Spojené dichlorethanové podíly byly během 1 hodiny přikapány při teplotě 0 až 5 °C do 218 ml 6 N kyseliny chlorovodíkové, dále bylo mícháno 30 minut, vyloučená sraženina byla odsáta, promyta 4 N kyselinou chlorovodíkovou a dichlorethanem. Po vysušení ve vakuu bylo získáno 92,7 g (73 %) L-(+)-aminonitrilu t.t. 130 až 135 °C. $[\alpha]_D^{25} +10,27^\circ$ (c 2, methanol).

Roztok bitartrátu L-(+)-aminonitrilu po štěpení spolu s promývacími louhy byl smíchán s 360 ml dichlorethanu a byl potom po vychlazení na 0 °C neutralizován přídatkem 6 N amoniaku na pH 7. Po oddělení vrstev byla vodná vrstva extrahována 90 ml dichlorethanu a spojené organické podíly byly po vysušení přídatkem dichlorethanu doplněny na objem 550 ml. K 110 ml (1/5) dichlorethanového roztoku bylo přidáno za míchání během 10 minut 16 ml acetanhydridu a reakční směs byla 2 hodiny míchána při laboratorní teplotě. Potom byl roztok odpařen, odparek byl rozpuštěn v mírně zahřáté kyselině bromovodíkové a roztok byl 1,5 hodiny zahříván na 70 °C, potom byla teplota během 1,5 hodiny zvýšena na 100 °C a při této teplotě bylo dále mícháno 24 hodin. Reakční směs byla při teplotě 0 až 5 °C neutralizována 25 % hmot. amoniakem na pH 5. Produkt, který státním v lednici vykristaloval, byl odsát a promyt malým množstvím ledové vody. Ještě vlhká surová aminokyselina byla rozmíchána s pětinašobkem vody, suspenze byl probublán oxid siřičitý do rozpuštění, roztok byl odbarven aktivním uhlím a odpařením byl zbaven oxidu siřičitého. Vyloučené krystaly byly odsáty, promyty ledovou vodou a sušeny ve vakuu při 20 °C. Celkem bylo získáno 12,8 g seskvihydrátu L-(-)- α -methylidopy $[\alpha]_D^{25} -12,5^\circ$ (c 1, voda).

P R Ě D M Ě T V Y N Ā L E Z U

Způsob přípravy L-(-)- α -methylidopy z eugenolu, který se působením dimethylsulfátu převede na eugenolmethylether, jehož izomerace se provádí hydroxidem draselným v alkoholu, získaný izoeugenolmethylether se oxidací kyselinou peroctovou a rozkladem kyselinou sírovou a následnou Streckerovou reakcí převede na surový aminonitril, který se štěpí na optické antipody (+)-vinnou kyselinou na nerozpustný bitartrát D-(-)-aminonitrilu a rozpustný bitartrát L-(+)-aminonitrilu, na který se působí amoniakem a uvolněný aminonitril se extrahuje dichlorethanem a převádí se přes hydrochlorid aminonitrilu na žádanou L-(-)- α -methylidopy, vyznačující se tím, že se izomerace provádí při 95 až 100 °C, štěpení aminonitrilu se provádí při teplotě 10 až 65 °C 0,48 až 0,52 molárním ekvivalentem (+)-kyseliny vinné a 0,48 až 0,52 molárním ekvivalentem kyseliny chlorovodíkové, ke vzniklé suspenzi po ochlazení na 0 až 10 °C se přidá 0,52 až 0,48 molárních ekvivalentů kyseliny vinné, na L-(+)-aminonitril uvolněný působením amoniaku z matečného louhu se působí acetanhydridem, po odpaření rozpouštědla dichlorethanu se surový krystalický N-acetylderivát smísí s kyselinou halogenvodíkovou, například bromovodíkovou a směs se zahřívá 1 až 2 h na 60 až 70 °C, potom se teplota během 1 až 2 h zvýší na 90 až 100 °C a při této teplotě se míchá 20 až 24 h, reakční směs se ochladí na 4 až 5 °C a zneutralizuje amoniakem na pH 4,5 až 5, po ochlazení na 0 až 10 °C se vyloučí L-(-)- α -methylidopa).