



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

230346

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 471/22

[22] Přihlášeno 10 03 83

[21] (PV 1672-83)

[40] Zveřejněno 28 10 83

[45] Vydáno 15 10 86

(75)

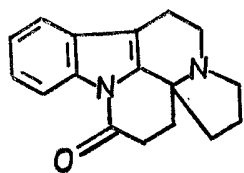
Autor vynálezu

HÁJÍČEK JOSEF ing. CSc., BORO VANY, TROJÁNEK JAN dr. ing. CSc.,
PRAHA

(54) Způsob výroby pentacyklické báze

1

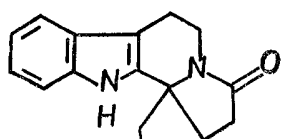
Vynález se týká způsobu výroby pentacyklické báze vzorce I



(I)

Sloučenina vzorce I je nová a je důležitým meziproduktem při výrobě léčiv, je látkou s potenciální kuraroidní a cerebrálně vasodilatační účinností.

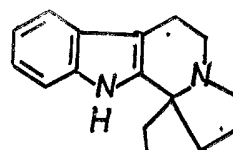
Podstata způsobu výroby podle vynálezu spočívá v tom, že se laktam-estery obecného vzorce II (čs. autorská osvědčení číslo 224 980 a 224 981),



(II)

2

ve kterém R značí alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, zahřívají k varu nejprve se sulfidem fosforečným v pyridinu nebo tetrahydrofuranu a potom s Raneyovým niklem v dioxanu, případně v přítomnosti vody a získané amino-estery obecného vzorce III,



(III)

ve kterém R má shora uvedený význam, se nechají reagovat buď s hydridem sodným ve vroucím benzenu či toluenu, nebo s trifluorooctovou kyselinou v rozmezí teplot 20 stupňů C až teplota varu směsi.

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

Příklad 1

Roztok 0,60 g (2,0 mmol) aminoesteru (III: R = CH₃) ve 20 ml kyseliny trifluorooctové se za občasného míchání ponechá

stát při teplotě 20 °C, přičemž průběh reakce se sleduje metodou TLC. Potom se přebytek činidla odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi 20 ml 4% vodného amoniaku a 40 ml chloroformu. Organická fáze se oddělí a promyje vodou. Po vysušení se roztok odpaří ve vakuu a zbytek se filtruje přes krátký sloupeček kysličníku hlinitého (3,4 g). Zahuštěním benzenových eluátů ve vakuu vodní vývěvy a dokonalým odpařením zbytků rozpouštědla ve vakuu olejové vývěvy se získá 0,46 g sklovité báze I; výtěžek odpovídá 85,9 % teorie.

Příklad 2

Postupem podle příkladu 1 s tím, že se jako výchozí látky použije aminoesteru (III: $R = CH_3CH_2CH_2CH_2$) a reakce se provede při teplotě varu směsi, se vyrobí báze (I) ve výtěžku 68,1 %.

Příklad 3

K roztoku 1,07 g (3,6 mmol) aminoesteru (III: $R = CH_3$) v 75 ml benzenu se přidá 0,13 g (4,0 mmol) 75% olejová disperze hydridu sodného a směs se potom zahřívá k varu 2 h. Po ukončení reakce (TLC) se reakční směs rozloží přidavkem 10 ml roztoku salmiaku a 25 ml vody. Organická fáze se oddělí a promyje 2×15 ml vody. Po vysušení síranem hořečnatým se zbytek přefiltruje přes 10 g kysličníku hlinitého. Eluáty se odpaří a získá se 0,87 g (91,22 %) sklovité báze (I).

Příklad 4

Postupem podle příkladu 3 se z amino-

esteru (III: $R = CH_3CH_2CH_2$) získá báze (I) ve výtěžku 65,2 %.

Příklad 5

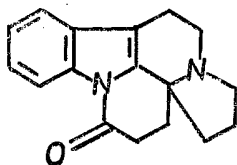
Směs 2,97 g (9,5 mmol) laktamesteru (II: $R = CH_3$) a 10,5 g sulfidu fosforečného ve 100 ml pyridinu se zahřívá k varu 9 h a po ochlazení se odpaří ve vakuu vodní vývěvy. Ke zbytku se přidá 70 ml vody, 10 ml 10% roztoku hydroxidu sodného a 100 ml chloroformu. Po oddělení organické fáze se vodný podíl protřepe ještě 2×25 ml chloroformu. Spojené organické výtřepty se promyjí 50 ml 3% roztokem hydroxidu sodného, 25 ml vody, 40 ml 5% kyseliny chlorovodíkové a 25 ml vody. Po vysušení se roztok odpaří ve vakuu vodní vývěvy a amorfní zbytek se rozpustí v 200 ml 90% vodného dioxanu. Po přidání 25 g Raneyova niklu, několikrát promytého dioxanem, se heterogenní směs zahřívá 8 h k varu. Reakční směs se zfiltruje a odpaří ve vakuu vodní vývěvy. Zbytek se rozdělí mezi 100 ml chloroformu a 50 ml vody. Organická fáze se odpaří a zbytek se chromatografuje na sloupci 25 g kysličníku hlinitého. Eluáty se odpaří a odparek se krystaluje ze směsi benzenu a hexanu. Získá se 1,26 g, tj. 44,27 procenta aminoesteru (III: $R = CH_3$). Teplota tání je 129 až 130,5 °C.

Příklad 6

Postupem podle příkladu 5 s tím, že se místo pyridinu použije tetrahydrofuranu a dioxanu bez přidavku vody, se z laktamesteru (II: $R = CH_3CH_2CH_2CH_3$) získá 26,7 % sklovitého aminoesteru (III: $R = CH_3CH_2-CH_2CH_2$).

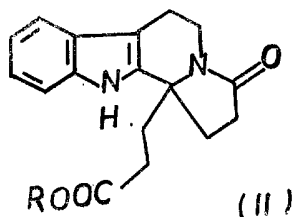
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby pentacyklické báze vzorce I,



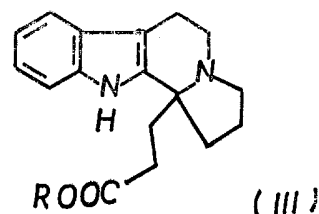
(I)

vyznačený tím, že se laktam-estery obecného vzorce II,



(II)

ve kterém R značí alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, zahřívají k varu nejprve se sulfidem fosforečným v pyridinu nebo tetrahydrofuranu a potom s Raneyovým niklem v dioxanu, případně v přítomnosti vody a získané aminoestery obecného vzorce III,



(III)

ve kterém R má shora uvedený význam, se nechají reagovat buď s hydridem sodným ve vroucím benzenu či toluenu, nebo s trifluorooctovou kyselinou v rozmezí teplot 20 °C až teplota varu směsi.