

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 130 769

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 80 11 15 /P. 227 894/

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 82 05 24

Opis patentowy opublikowano: 1985 12 30

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
PRL

Int. Cl.³ C07D 209/16

Twórcy wynalazku: Marian Eckstein, Stanisław Mieształ, Anna Terczyńska,
Mieczysław Adamus

Uprawniony z patentu: Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa",
Kraków /Polska/

SPOSÓB WYTWARZANIA CHLOROWODORKU TRYPTAMINY

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania chlorowodorku tryptaminy.

Znany jest z literatury Seichi Takano i współpracowników Heterocycles Vol 6, No 8, 1977, str. 1167 sposób wytwarzania tryptaminy na drodze dekarboksylacji tryptofanu w temperaturze wrzenia tetraliny 206°C przy stosunku tryptofanu do tetraliny 1:10 w obecności ketonów alifatycznych lub aldehydów.

Reakcję prowadzono w skali 10-13 g. Przy czasie reakcji wynoszącym 2-12 godzin uzyskiwano wydajności 50-86 %. Natomiast w skali 0,5 mola zwiększa się czas ogrzewania 2-2,5 krotnie i podana w przepisie wydajność jest nie do odtworzenia. Znana jest także możliwość prowadzenia dekarboksylacji α -aminokwasów z publikacji Tadashi Suyama i współpracowników C.A. 63 7097, 1965 w obecności tetraliny i cyklohexanolu. W przykładzie podano tylko sposób dekarboksylacji L-izoleucyny w tetralinie z dodatkiem małych ilości nadtlenku tetraliny.

Prowadzenie reakcji dekarboksylacji DL-tryptofanu według znanych sposobów jest uciążliwe z uwagi na prowadzenie reakcji w temperaturze wrzenia tetraliny ~ 206°C przy czym uzyskuje się niskie wydajności, zwłaszcza przy powiększeniu skali procesu.

Na drodze długotrwałych prób opracowano sposób, który umożliwia prowadzenie reakcji w temperaturze znacznie poniżej 200°C z wydajnością 85-88 % w warunkach umożliwiających prowadzenie tego procesu również w skali przemysłowej.

Sposobem według wynalazku dekarboksylację D,L-tryptofanu prowadzi się w środowisku cykloheksanolu w obecności tetraliny zawierającej nadtlenki tetraliny lub w obecności α -tetralonu. Reakcję prowadzi się w temperaturze wrzenia mieszaniny, to jest 160-180°C. Tryptofen zawieszają w 2-2,5 krotnej ilości cykloheksanolu i dodają tetralinę zawierającą 8-20 % nadtlenków, lub α -tetralon o zawartości 80-100 %. Produkt

reakcji wydziela się, po uprzednim rozcieńczeniu oziębionej mieszaniny po dekarboksylacji benzenem lub cykloheksanem w stosunku objętościowym 1:1, w postaci chlorowodoru przy użyciu gazowego chlorowodoru lub jego alkoholowego roztworu. Przy procesie dekarboksylacji tryptofanu ilość nadtlenków tetraliny w stosunku do tryptofanu winna wynosić 8-12 %, a ilość α -tetralonu 6-8 %.

P r z y k ł a d I. Do wrzącej zawiesiny 204 g /1 mol/ D,L-tryptofanu w 440 g /4,4 mola/ cykloheksanolu wkrapla się w czasie pół godziny 160 g tetraliny zawierającej 9-10 % nadtlenku, lub odpowiednio mniejszą ilość, przy zawartości nadtlenków ponad 10 %. Mieszaninę gotuje pod chłodnicą zwrotną do uzyskania prawie klarownego roztworu, 3-4 godzin. Po oziębieniu w atmosferze wydzielającego się w reakcji CO_2 do 30°C , mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się około 440 ml benzenu lub cykloheksanu, sęczy od ewentualnej zawiesiny i wytrąca chlorowodorek tryptaminy przez dodanie gazowego chlorowodoru lub jego etanolowego roztworu. Po przemyciu, wydzielonego produktu reakcji, benzenem z dodatkiem 18-20 % etanolu i odsączeniu osadu, uzyskuje się czysty chlorowodorek tryptaminy o zawartości 96-98 %, temperaturze topnienia $254-256^\circ\text{C}$.

Wydażność procesu 159-170 g, to jest 82-85 % wydażności teoretycznej.

P r z y k ł a d II. Do wrzącej zawiesiny 204 g /1 mol/ D,L-tryptofanu w 440 g /4,4 mola/ cykloheksanolu dodaje się 12 g /0,082 mola/ α -tetralonu i prowadzi proces jak w przykładzie I.

Wydażność chlorowodoru tryptaminy o zawartości 98-99 % wynosi 165-173 g, to jest 84-88 %. Temperatura topnienia $254-257^\circ\text{C}$.

Produkty otrzymane według przykładów I i II o wzorze sumarycznym $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{Cl}$ /ciężar cząsteczkowy 196,7/ są chromatograficznie jednorodne/ w układzie aceton : amoniak, 50 : 0,5/.

Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

1. Sposób wytwarzania chlorowodoru tryptaminy z D,L-tryptofanu w środowisku cykloheksanolu, w obecności α -tetralonu lub w obecności tetraliny zawierającej nadtlenki tetraliny, z n a m i e n n y t y m, że dekarboksylację prowadzi się w temperaturze $160-180^\circ\text{C}$ w zawieszynie w 2-2,5 krotnej ilości cykloheksanolu w stosunku do D,L-tryptofanu w obecności α -tetralonu o zawartości 80-100 % lub w obecności tetraliny zawierającej 8-20 % nadtlenków tetraliny, a produkt reakcji wydziela się jako chlorowodorek przy użyciu gazowego chlorowodoru, lub jego alkoholowego roztworu po uprzednim rozcieńczeniu oziębionej mieszaniny benzenem lub cykloheksanem w stosunku objętościowym 1:1.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że ilość dodawanych do reakcji nadtlenków tetraliny wynosi 8-12 % w stosunku do tryptofanu.

3. Sposób według zastrz. 2, z n a m i e n n y t y m, że ilość dodawanego do reakcji α -tetralonu wynosi 6-8 % w stosunku do tryptofanu.