



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

209619

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 209/58

C 07 D 221/06

/22/ Přihlášeno 21 04 80
/21/ /PV 2789-80/

(40) Zveřejněno 27 02 81

(45) Vydáno 15 02 83

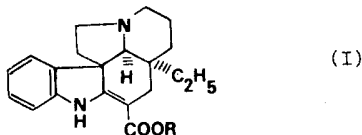
(75)

Autor vynálezu

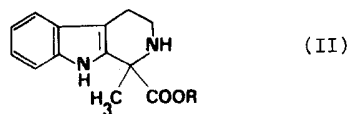
HÁJÍČEK JOSEF ing. CSc., BOROVANY a TROJÁNEK JAN dr. ing. CSc., PRAHA

(54) Způsob výroby esterů kyseliny vinkadiforminové

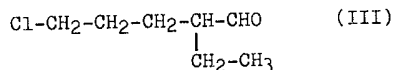
Estery kyseliny vinkadiforminové
obecného vzorce I,



ve kterém R značí alkyl se 2 až 4 atomy uhlíku, jsou důležitými meziprodukty pro syntézu některých léčiv. Vyrábějí se reakcí tricyklického aminoesteru obecného vzorce II,

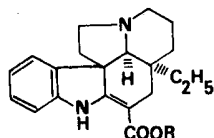


ve kterém R značí totéž co nahoře,
s 5-chlor-2-ethylpentanalem vzorce III



ve vroucím aromatickém uhlovodíku se 6 až 8 atomy uhlíku nebo v chlorbenzenu v přítomnosti terciární organické base, např. diazabicykloundecenu (DBU) nebo diazabicyklononenu (DBN).

Vynález se týká způsobu výroby esterů kyseliny vinkadiforminové obecného vzorce I,

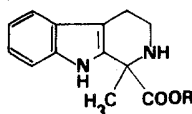


(I)

ve kterém R značí alkyl se 2 až 4 atomy uhlíku.

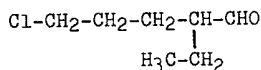
Sloučeniny uvedeného vzorce jsou důležitými meziprodukty pro syntézu některých léčiv a jsou nové kromě sloučeniny obecného vzorce I, kde R je etyl. Podle literatury (LeMen J. a spol.: Tetrahedron Letters 1974, 491) se tato sloučenina vyrábí odlišným způsobem v nízkém výtěžku tak, že se příslušný tiolaktam desulfuruje Raneyovým niklem.

Podstata vynálezu spočívá v tom, že se tricyklický aminoester obecného vzorce II,



(II)

ve kterém R značí totéž co nahoře, kondenzuje se známým 5-chlor-2-ethylpentanalem vzorce III



(III)

ve vroucím organickém rozpouštědle, přičemž se před ukončením reakce v případě potřeby přidá terciární organická base.

Podle vynálezu se postupuje tak, že se směs tricyklického aminoesteru obecného vzorce II, 2-ethyl-5-chlorpentanalu vzorce III a organického rozpouštědla zahřívá k varu pod odlučovačem vody. Podle potřeby se reakce dokončí tak, že se ke směsi přidá terc. organická base, výhodně např. diazabicykloundecen (DBU) nebo diazabicyklononen (DBN).

Jako organického rozpouštědla se použije např. aromatického uhlovodíku se 6 až 8 atomy uhlíku, s výhodou toluenu, nebo chlorovaného uhlovodíku, např. chlorbenzenu; alternativně se může reakce provádět ve směsi některého z uvedených uhlovodíků s alkoholy, např. s metanolem nebo etanolem.

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

Příklady provedení

P ř í k l a d 1

K suspenzi 50,37 g (0,195 mol) etyl-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido(3,4-b)indol-1-karboxylátu (II, R = CH₂.CH₃) v 3 000 ml toluenu se přidá 29,0 g (0,195 mol) 2-ethyl-5-chlorpentanalu (III) a 0,09 g kyseliny toluensulfonové, směs se zahřívá k varu 45 h pod odlučovačem vody a přidá se dalších 11,9 g (0,08 mol) 2-ethyl-5-chlorpentanalu. Reakční směs se zahřívá k varu ještě 60 h, přidá se 38,07 g (0,25 mol) DBU a zahřívá se k varu dalších 16 h. Toluenový roztok se zahorka oddělí a odpaří na rotační vakuové odparce. Odparek se rozpustí ve směsi éteru (400 ml) a petroléteru (400 ml) a roztok se třepe postupně s 700 a 2 x 300 ml 8% kyseliny chlorovodíkové. Olejovitý podíl se rozpustí ve 400 ml chloroformu a přidá se k vodným výtřepkům. Dvojfázová směs se za chlazení zalkalizuje koncentrovaným

amoniakem na pH 12. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje 2 x 200 ml chloroformu. Spojené organické fáze se promyjí 100 ml vody a po vysušení bezvodým síranem sodným se odpaří na rotační vakuové odparce. Odparek se rozpustí v minimálním množství benzenu a aplikuje se na sloupec 400 g neutrálního silikagelu. Frakce získané elucí sloupce benzenem a směsí benzenu a chloroformu (10:1) se odpaří ve vakuu. Dokonalým odpařením odparku ve vakuu olejové vývěvy se získá 41,96 g sklovitého etyl-vinkadiforminátu (I, R = CH₂.CH₃). Výtěžek odpovídá 61,05 % teorie.

Příklad 2

Směs 14,32 g (0,05 mol) butyl-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido(3,4-b)indol-1-karboxylátu (II, R = CH₂.CH₂.CH₃); 11,9 g (0,08 mol) 2-etyl-5-chlorpentanal (III), 0,05 g kyseliny toluensulfonové a 700 ml chlorbenzenu se zahřívá k varu pod odlučovačem vody celkem 130 h, přičemž po 115 h se přidá 12,4 g (0,1 mol) DBN. Chlorbenzenový roztok se za horka oddělí a odpaří na rotační vakuové odparce. Zbytek se zpracuje postupem uvedeným v příkladu 1. Získá se 9,38 g, tj. 49,3 % sklovitého butyl-vinkadiforminátu (I, R = CH₂.CH₂.CH₂.CH₃).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby esterů kyseliny vinkadiforminové obecného vzorce I,



ve kterém R značí alkyl se 2 až 4 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se tricyklický aminoester obecného vzorce II



ve kterém R má stejný význam jako nahoře, kondenzuje s 5-chlor-2-ethylpentanalem vzorce III



ve vroucím organickém rozpouštědle, přičemž v případě potřeby se přidá terciární organická base, výhodně diazabicykloundecen nebo diazabicyklononen.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako organické rozpouštědlo použije aromatický uhlovodík se 6 až 8 atomy uhlíku, výhodně toluen nebo chlorovaný aromatický uhlovodík, s výhodou chlorbenzen.