

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

205819

(11) (B1)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 15 03 79

(21) (PV 1726-79)

(40) Zveřejněno 29 08 80

(45) Vydáno 02 05 84

(51) Int. Cl.³
C 07 D 209/16
C 07 C 53/19//
A 61 K 31/16

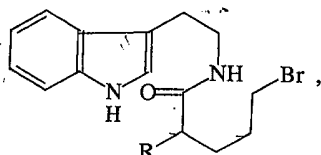
(75)

Autor vynálezu

HÁJÍČEK JOSEF ing., Borovany
KOBLICOVÁ ZDENA ing. CSc. a
TROJÁNEK JAN dr. ing. CSc., Praha

(54) Způsob výroby derivátů substituovaných valerových kyselin

Vynález se týká způsobu výroby derivátů substituovaných valerových kyselin obecného vzorce I



(I)

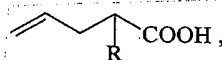
ve kterém R značí alkyl s 2 až 5 atomy uhlíku nebo skupinu benzylovou.

Ze sloučenin obecného vzorce I byl již v literatuře popsán derivát obsahující jako substituent R ethylskupinu; ostatní deriváty jsou nové a představují hodnotné meziprodukty pro výrobu farmakologicky účinných látek.

Způsobem známým z literatury se připravuje N-[2-(indol-3-yl)ethyl]-5-brom-2-ethylvaleramid tak, že se terc. butylbutyrát alkyluje 1,3-dibrompropanem v přítomnosti lithiumpdiisopropylamidu, získaná látka se hydrolyzuje, uvede do reakce s oxalylchloridem a tento meziprodukt se kondenzuje s tryptaminem v přítomnosti hydridu lithné-

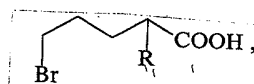
ho (R. H. Schlessinger se sp., J. Am. Chem. Soc. **96**, 3702, 1974). Tento způsob, třebaže poskytuje vysoké výtěžky, je technologicky velmi náročný, neboť vyžaduje použití jedovatých nebo nebezpečných činidel (oxalylchlorid, butyllithium).

Cílem vynálezu je odstranění uvedených nevýhod a vypracování postupu snadno a bezpečně proveditelného v průmyslovém měřítku za současného dosažení vysokých výtěžků. Řešení je obsaženo ve způsobu výroby derivátů substituovaných valerových kyselin obecného vzorce I podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se na 4-pentenovou kyselinu obecného vzorce II



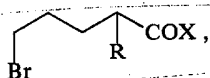
(II)

ve kterém R má výše uvedený význam, aduje bromovodík, vzniklá 5-bromvalerová kyselina obecného vzorce III



(III)

ve kterém R má výše uvedený význam, se působením chloračních nebo bromačních činidel převádí v halogenid obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém R má výše uvedený význam a X je atom chloru nebo bromu, a ten se nechá reagovat s tryptaminem v přítomnosti činidla poutajícího uvolněný halogenvodík.

Adice bromovodíku na 4-pentenovou kyselinu obecného vzorce II se provádí v prostředí netečného organického rozpouštědla typu alifatického nebo aromatického uhlovodíku, například hexanu, petroletheru, benzenu nebo toluenu, v přítomnosti radikálového iniciátoru, například dibenzoylperoxidu nebo azobisisobutyronitrilu, při teplotě -10 až $+20$ °C.

V dalším stupni se převedení 5-bromvalerové kyseliny obecného vzorce III na halogenid obecného vzorce IV provádí nejlépe působením halogenidů kyselin síry nebo fosforu, například thionylchloridu, chloridu fosforitého nebo fosforečného nebo bromidu fosforitého, popřípadě v prostředí netečného organického rozpouštědla typu aromatického nebo chlorovaného alifatického uhlovodíku, například benzenu, toluenu, methylenchloridu nebo chloroformu, za teplot od 50 °C až k teplotě varu reakční směsi.

V posledním stupni se halogenid obecného vzorce IV nechá reagovat s tryptaminem při teplotě 0 až 25 °C v prostředí netečného organického rozpouštědla typu aromatického nebo chlorovaného alifatického uhlovodíku, např. benzenu, toluenu, methylenchloridu nebo chloroformu, v přítomnosti organické terciální báze, například triethylaminu nebo pyridinu nebo 1 až 25% vodného roztoku anorganické zásady, například hydrogenuhličitanu nebo uhličitanu nebo hydroxidu alkalického kovu, zejména hydrogenuhličitanu draselného nebo hydroxidu sodného.

Při provedení způsobu podle vynálezu lze postupovat tak, že se jednotlivé meziproducty izolují a teprve potom použijí v dalším reakčním stupni; může se však pracovat též tak, že se reakce, po případném odstranění nebo výměně rozpouštědla, provádí přímo s reakční směsí získanou v předcházejícím stupni. V posledním stupni syntetického sle-

du způsobu podle vynálezu při reakci halogenidu obecného vzorce IV s tryptaminem je možná reakce v homogenním prostředí organického rozpouštědla s organickou terciální bází nebo v heterogenním dvoufázovém prostředí, tvořeném roztokem nebo suspenzí tryptaminu v organickém rozpouštědle a vodným roztokem anorganické zásady, k němuž se přidává halogenid obecného vzorce IV.

Výhodou způsobu podle vynálezu je jednoduché provedení, možnost pracovat bez izolace meziproductů, a tím snadná realizovatelnost procesu v průmyslovém měřítku.

Následující příklady provedení ilustrují, avšak nikterak neomezuji obecnost způsobu podle vynálezu.

Příklad 1

a) Kyselina 5-brom-2-ethylvalerová (sloučenina vzorce III, kde $R = C_2H_5$)

Roztok 9,6 g kyseliny 2-ethyl-4-pentenové (sloučenina vzorce II, kde $R = C_2H_5$) a 30 mg dibenzoylperoxidu ve 35 ml benzenu se sytí 45 minut plynným bromovodíkem za chlazení na 10 až 15 °C. Reakční směs se nechá ohřát během 2 hodin na teplotu místnosti a odpaří se za sníženého tlaku. Získá se 15,79 g (100% teorie) olejovité 5-brom-2-ethylvalerové kyseliny, s obsahem 99 % podle plynové chromatografie.

b) 5-brom-2-ethylvaleroylchlorid (sloučenina vzorce IV, kde $R = C_2H_5$, $X = Cl$)
Směs 15,75 g kyseliny 5-brom-2-ethylvalerové (sloučenina vzorce III, kde $R = C_2H_5$) a 11,5 g thionylchloridu ve 30 ml benzenu se pomalu ohřeje na 50 °C, udržuje se při této teplotě 30 minut a potom se zahřívá 4 hodiny k varu. Po ochlazení se reakční směs odpaří na rotační vakuové odparce a zbytek se destiluje ve vakuu vodní vývěvy. Získá se 14,30 g (84,3 teorie) 5-brom-2-ethylvaleroylchloridu s teplotou varu 95 až 97 °C/1 066 Pa.

c) N-[2-(Indol-3-yl)ethyl-5-brom-2-ethylvaleramid (sloučenina vzorce I, kde $R = C_2H_5$)

K roztoku 4,8 g tryptaminu a 3,03 g triethylaminu v 30 ml chloroformu se za chlazení na 10 °C přikape roztok 7,7 g 5-brom-2-ethylvaleroylchloridu (sloučenina vzorce IV, kde $R = C_2H_5$, $X = Cl$) ve 4 ml chloroformu během 15 minut za míchání.

Směs se míchá ještě 2 hodiny, přičemž se ponechá ohřát na teplotu místnosti. Reakční směs se potom promyje 20 ml 4% roztoku kyseliny chlorovodíkové, 2× po 15 ml vody a 20 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Odpařením ve vakuu vodní vývěvy se získá odparek, který se krystaluje ze směsi chloroformu a benzenu (1 : 10). Získá se 8,36 g (79,1% teorie) krystalického N-[2-(indol-3-yl)ethyl]-5-brom-2-ethylvaleramidu s teplotou tání 100 až 102 °C.

Příklad 2

a) 5-Brom-2-benzylvaleroylchlorid (sloučenina vzorce IV, kde $R = C_6H_5CH_2$, $X = Cl$) 4,76 g kyseliny 2-benzyl-4-pentenové sloučenina II, kde $R = C_6H_5CH_2$) se přidá k míchanému roztoku 4,03 g bromovodíku a 50 mg azobisisobutyronitrilu v 50 ml hexanu při teplotě 0 °C. Směs se míchá při této teplotě ještě 3 hodiny a odpaří se na rotační odparce za sníženého tlaku. K odparku se přidá za chlazení studenou vodou 20 ml thionylchloridu. Po odeznění reakce se reakční směs pomalu během 1 hodiny zahřeje k varu a při této teplotě se udržuje 1,5 hodiny. Po ochlazení se přebytek thionylchloridu odpaří za sníženého tlaku a odparek se destiluje ve vakuu. Získá se 4,68 g (tj. 64,7% teorie) olejovitého 5-brom-2-benzylvaleroylchloridu. Teplota varu 91 až 93,5 °C/267 Pa.

b) N-[2-(Indol-3-yl)ethyl]-5-brom-2-benzylvaleramid (sloučenina vzorce I, kde $R = C_6H_5CH_2$)

K dvoufázové směsi 2,4 g tryptaminu, 30 ml methylenchloridu a 25 ml 20% vodného roztoku hydrogenuhlčitanu draselného se za míchání přikape během 10 minut 4,63 g 5-brom-2-benzylvaleroylchloridu (sloučenina vzorce IV, kde $R = C_6H_5CH_2$, $X = Cl$) za chlazení na 5 °C. Reakční směs se míchá při této teplotě ještě 3/4 hodiny a pak se nechá ohřát na teplotu místnosti. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje 10 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se promyjí 20 ml 2% roztoku kyseliny sírové, 2× po 15 ml vody a vysuší se síranem sodným. Odpařením ve vakuu vodní vývěvy se získá hustý olej, který vykřystaluje z benzenu. Získá se 4,76 g

(76% teorie) krystalického N-[2-(indol-3-yl)ethyl]-5-brom-2-benzylvaleramidu, který taje při 78 až 80 °C.

Příklad 3

5-Brom-2-ethylvaleroylbromid (sloučenina vzorce IV, kde $R = C_2H_5$, $X = Br$)

K roztoku 9,31 g bromovodíku a 100 mg dibenzoylperoxidu ve 150 ml toluenu se za chlazení na 0 °C přidá 12,82 g kyseliny 2-ethylpentenové za míchání. Směs se při uvedené teplotě míchá ještě 3 hodiny, potom se 15 minut zahřívá na 40 °C na vodní lázni. K reakční směsi se pak přidá po částech za míchání při teplotě 20 °C 10,9 g bromidu fosforitého. Směs se míchá ještě 5 hodin při teplotě místnosti a nakonec se 0,5 hodiny zahřívá na 50 °C. Organická fáze se odlije a zahustí za sníženého tlaku. Destilací odparku se získá 18,9 g (69,5 % teorie) kapalného 5-brom-2-ethylvaleroylbromidu s teplotou varu 88 až 92 °C/267 Pa.

Příklad 4

N-[2-(Indol-3-yl)ethyl]-5-brom-2-pentylvaleramid (sloučenina vzorce I, kde $R = C_5H_{11}$)

Roztok 4,8 g tryptaminu ve 40 ml tetrachlormethanu se smísí se 130 ml 1% vodného roztoku hydroxidu sodného a k získané dvoufázové směsi se za míchání a chlazení ledem přikape 9,3 g 5-brom-2-pentylvaleroylchloridu (sloučenina vzorce IV, kde $R = C_5H_{11}$, $X = Cl$) v 10 ml tetrachlormethanu během 10 minut. Směs se míchá 40 minut při této teplotě, organická vrstva se oddělí a zpracuje podle příkladu 2b). Získá se 9,06 g N-[2-(indol-3-yl)ethyl]-5-brom-2-pentylvaleramidu v podobě skla, homogenního podle tenkovrstvé chromatografie.

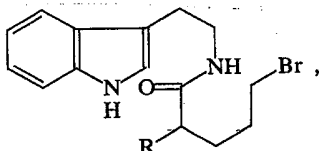
Příklad 5

N-[2-(Indol-3-yl)ethyl]-5-brom-2-propylvaleramid (sloučenina vzorce I, kde $R = C_3H_7$) K roztoku 3,9 tryptaminu ve 30 ml methylenchloridu se přidá 1,88 g pyridinu a po ochlazení na 5 °C se přikape 6,83 g 5-brom-2-propylvaleroylbromidu (sloučenina vzorce IV, kde $R = C_3H_7$, $X = Br$) ve 4 ml toluenu za míchání během 15 minut. Směs se míchá při této teplotě ještě 2,5 hodiny a po ohřátí na teplotu místnosti během 1 hodiny se zpracuje jako v příkladu 1c). Získá se 5,82 g

(67,2% teorie). N-[2-(indol-3-yl)ethyl]-5-brom-2-propylvaleramidu s teplotou tání 87 až 89 °C

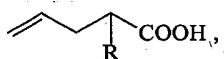
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů substituovaných valerových kyselin obecného vzorce I



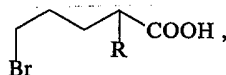
(I)

ve kterém R značí alkyl s 2 až 5 atomy uhlíku nebo skupinu benzylovou, vyznačující se tím, že se na 4-pentenovou kyselinu obecného vzorce II



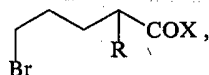
(II)

ve kterém R má výše uvedený význam, aduje bromovodík, vzniklá 5-bromvalerová kyselina obecného vzorce III



(III)

ve kterém R má výše uvedený význam, se působením chloračnických nebo bromačnických činidel převádí v halogenid obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém R má výše uvedený význam a X je atom chloru nebo bromu, a ten se nechá reagovat s tryptaminem, v přítomnosti činidla poutajícího uvolněný halogenvodík.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se adice bromovodíku na 4-pentenovou kyselinu obecného vzorce II provádí v prostředí netečného organického rozpouštědla typu alifatického nebo aromatického uhlovodíku, například hexanu, petroletheru, benzenu nebo toluenu, v přítomnosti radikálového iniciátoru, například dibenzoylperoxidu nebo azobisisobutyronitrilu, při teplotě -10 až +20 °C.
3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se převedení 5-bromvalerové kyseliny obecného vzorce III na halogenid obecného vzorce IV provádí působením halogenidů kyselin síry nebo fosforu, například thionylchloridu, chloridu fosforitého nebo fosforečného nebo bromidu fosforitého, popřípadě v prostředí netečného organického rozpouštědla typu aromatického nebo chlorovaného alifatického uhlovodíku, například benzenu, toluenu, methylenchloridu nebo chloroformu, za teplot od 50 °C až k teplotě varu reakční směsi.
4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se halogenid obecného vzorce IV nechá reagovat s tryptaminem při teplotě 0 až 25 °C, v prostředí netečného organického rozpouštědla typu aromatického nebo chlorovaného alifatického uhlovodíku, například benzenu, toluenu, methylenchloridu nebo chloroformu, v přítomnosti organické terciální báze, například triethylaminu nebo pyridinu nebo 1 až 25% vodného roztoku anorganické zásady, například hydrogenuhličitanu nebo uhličitanu nebo hydroxidu alkalického kovu, zejména hydrogenuhličitanu draselného nebo hydroxidu sodného.