



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

214 147

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 23 06 80
(21) PV 4434-80

(51) Int. Cl.¹

C 07 C 101/28

(C 07 C 101/28, 43/225)

// A 61 K 37/30

(40) Zveřejněno 15 09 81
(45) Vydáno 01 07 84

(75)
Autor vynálezu JAPÝ JIŘÍ doc. ing. CSc., KEFURT KAREL ing. CSc.,
KEFURTOVÁ ZDEŇKA ing., POTÁČOVÁ MILOSLAVA, PRAHA

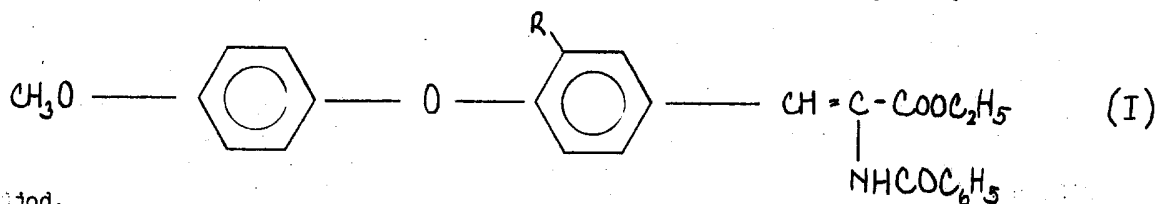
(54) Způsob přípravy ethylesteru 3-jod-4-(4-methoxyfenox)- α -benzoylaminoskořicové kyseliny

Vynález se týká způsobu přípravy ethylesteru 3-jod-4-(4-methoxyfenox)- α -benzoylaminoskořicové kyseliny, která je vhodným meziproduktem pro syntezu 3-jodthyroninu, 3,3'-dijodthyroninu a 3,3',5'-trijodthyroninu.

Podstata vynálezu spočívá v tom, že se ethylester 3-nitro-4-(4-methoxyfenox)- α -benzoylaminoskořicové kyseliny redukuje vodíkem při teplotě 20 až 50 °C za přítomnosti paládiového katalyzátoru, vzniklý aminoester se diazotuje v prostředí minerální kyseliny octové. Vzniklá diazoniová sůl se substituuje jodem a reakční produkt substituce se vyčistí.

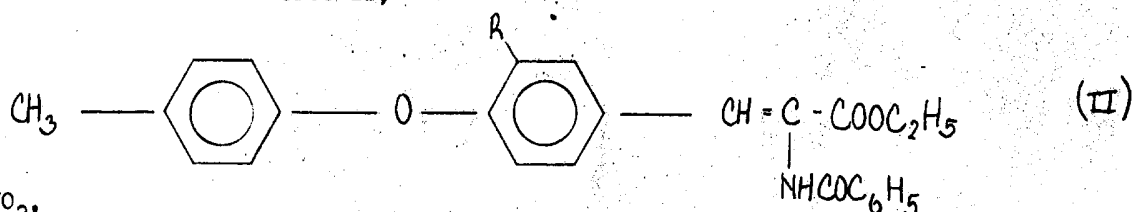
Látky připravené způsobem podle vynálezu je možné využít při zkoumání biologické účinnosti thyroideálních hormonů a jejich analogů.

Vynález se týká způsobu přípravy ethylesteru 3-jod-4-(4-methoxyfenoxy)- α -benzoylamino-skořicové kyseliny níže uvedeného vzorce I, která je výhodným meziproduktem pro syntesu 3-jodthyroninu, 3,3'-dijodthyroninu a 3,3'5'-trijodthyroninu. Tyto látky jsou intenzívně zkoumány z hlediska biologické účinnosti thyroïdních hormonů a jejich analog. Ethylester I vzorce



kde R je jod,

lze připravit z nitroesteru vzorce II,



kde R je NO₂,

jehož třístupňová syntéza z 4-chlor-3-nitrobenzaldehydu, 4-methoxyfenolu a kyseliny benzoylaminoctové (hippurové) je popsána (Block., P.Jr., J. Med. Chem. 10, /1967/). Záměna nitroskupiny za jod v látce vzorce II, kterou lze schematicky vyjádřit pořadím přeměn sloučenin vzorců II $\rightarrow$ III (sloučenina vzorce I, kde R = NH₂) $\rightarrow$ IV (sloučenina vzorce I, kde R = N₂⁺ X⁻) $\rightarrow$ I, není blíže popsána, pouze s odvoláním na jinde popsaný (Chalmers J.R., Dickson G.T., Elks J., Hems B.A., J. Chem. Soc. 1949, 3424) postup této operace napříbuzné látky je uveden výtěžek a fyzikální vlastností esteru vzorce I. Jeho konstituce byla potvrzena srovnáním s produktem esterifikace příslušné kyseliny. Při pokusu o reprodukci se doporučené podmínky reakce a způsob čištění produktu neosvědčily. Nevýhodný byl obtížně kontrolovatelný způsob provedení úvodní katalytické redukce nitroskupiny na aminoskupinu v autoklávu za zvýšeného tlaku. Rovněž čištění esteru vzorce I na kysličníku hlinitém a opakovaná krystalizace z vodného etanolu byly ztrátové a málo účinné.

Uvedené nedostatky odstraňuje způsob přípravy ethylesteru 3-jod-4-(4-methoxyfenoxy)- α -benzoylamino-skořicové kyseliny podle vynálezu. Podstata vynálezu spočívá v tom, že se ethylester 3-nitro-4-(4-methoxyfenoxy)- α -benzoylamino-skořicové kyseliny redukuje vodíkem při teplotě 20 až 50 °C za přítomnosti paládiového katalyzátoru, výhodně 10 % chloridu paladnatého na uhlí, vzniklý 3-aminoester se diazotuje v prostředí silné minerální kyseliny a kyseliny octové, vzniklá diazoniová sůl se substituuje jodem a produkt substituce se vyčistí preparativní sloupcovou chromatografií.

Je výhodné, jestliže se jako minerální kyseliny při diazotaci použije kyseliny sírové.

Reakční produkt se vyčistí preparativní sloupcovou chromatografií na sloupci 30 až 40 násobného množství silikagelu pro sloupcovou chromatografií zrnění 100 až 160 μm za použití eluční směsi benzen-octan ethylnatý, výhodně v poměru 9:1 nebo chloroform-methanol, výhodně v poměru 200:1.

Způsobem podle vynálezu lze přeměnu nitrolátky vzorce II na jodderivát vzorce I provést jednoduchou technikou bez izolace a čištění meziproduktů, s chromatografickou kontrolou průběhu a s chromatografickým způsobem oddělení konečného produktu od znečišťujících látek. Ester

vzorci I se získá v uspokojivé čistotě a vyšším výtěžku, než jaký je znám z dosud známého postupu.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení:

Příklad 1

Směs 12 g (26 mol) nitroesteru vzorce II a 3 g katalyzátoru, 10% chlorid paladnatý na uhlí, ve 200 ml kyseliny octové byla třepána ve vodíkové atmosféře za atmosferického tlaku a teploty místnosti 20 °C. Po pěti hodinách začala spotřeba vodíku a po dalších třech hodinách se spotřeba zastavila na 1 990 ml, přičemž vypočtená teoretická spotřeba na látku a katalyzátor za použitých podmínek je 1 936 ml. Reakční směs, analyzovaná chromatografií na tenké vrstvě silikagelutmeleného sádkou s vyvíjením rozpouštědly benzen-octan ethylnatý 9:1, vykazuje přítomnost jediné látky, jejíž skvrna o R_F 0,16 při detekci v UV-světle září na tmavém pozadí, na rozdíl od výchozího nitroesteru vzorce II, jehož skvrna při stejné chromatografii má R_F 0,34 a v UV-světle zhasíná. Také při použití karbonizační detekce (1% síran ceričitý v 10% kyselině sírové) se obě látky liší barvou vypálených skvrn: nitroester vzorce II hnědý, aminoester vzorce III šedozelený. Po odfiltrování katalyzátoru byl filtrát zahuštěn na hmotnost 36 g, ochlazen na teplotu 0 až 5 °C a za míchání pomalu spojen s 10 ml vychlazené koncentrované 98% kyseliny sírové. Získaný roztok byl přikapán za míchání během třiceti minut do vychlazené směsi 2,3 g dusitanu sodného, 32 ml konc. kyseliny sírové a 65 ml kyseliny octové při 0 °C. Diazotační směs byla míchána ještě 1 hodinu při 0 °C, pak přidána během 25 min do roztoku 9,75 g (65 mmol) jodidu sodného, 8,25 g jodu, 2,6 g močoviny ve 100 ml vody a 65 ml chloroformu. Reakční směs byla míchána 1 hodinu za teploty místnosti, pak byla extrahována třikrát 125 ml chloroformu. Přebytkový jod byl v chloroformovém extraktu, převrstveném 200 ml 30% vodného roztoku siřičitanu sodného, odstraněn plynným kysličníkem siřičitým. Vymizení volného jodu se projevilo zřetelným zesvětlením chloroformové fáze. Chloroformový extrakt byl vysušen a k odstranění zbytku minerální kyselosti přefiltrován přes vrstvu kysličníku hlinitého. Po odpaření rozpouštědla byl získán sirupovitý zbytek (13,5 g), vykazující na tenké vrstvě silikagelu tmeleného sádkou, vyvíjené směsí benzen-octan ethylnatý 9:1, přítomnost látky o R_F 0,36 (intenzivní žlutohnědá skvrna při karbonizační detekci) vedle několika dalších látek o vyšším i nižším R_F , poskytujících méně výrazné skvrny. Látka byla čištěna preparativní sloupcovou chromatografií na sloupci 55 x 400 mm, obsahujícím 500 g silikagelu pro sloupcovou chromatografii zrnění 100 až 160 μ m, vyvíjené směsí benzen-octan ethylnatý 9:1. Po odebrání asi 700 ml eluentu s malým množstvím nečistot bylo v elučním objemu 700 až 1 400 ml získáno 9 g (64 % teorie) chromatograficky čisté látky vzorce I. Po překrystalování ze 120 ml směsi ethanol voda 3:1 měl krystalický ethylester vzorce I teplotu tání 126 °C a elementární analýsu vyhovující teorii.

Příklad 2

Směs 12 g nitroesteru vzorce II a 3 g katalyzátoru ve 200 ml kyseliny octové byla třepána ve vodíkové atmosféře za atmosferického tlaku. Baňka s reakční směsí byla zevně zahřívána infralampou tak, aby se teplota reakční směsi držela v rozmezí 40 až 50 °C. Teoretické množství vodíku bylo spotřebováno během 110 min. Další zpracování reakční směsi je stejné jako v příkladu 1.

Příklad 3

Směs 12 g nitroesteru vzorce II a 3 g katalyzátoru, 10% paládía na uhlí, ve 200 ml kyseliny octové byla třepána ve vodíkové atmosféře za otmosferického tlaku a teploty místnosti 22 °C. Spotřeba vodíku nastala po 10 min a byla zastavena po absorpci 2 050 ml. Reakční směs analyzovaná chromatografií na tenké vrstvě za podmínek uvedených v příkladu 1 vykazovala přítomnost látky o R_F 0,16 a menšího množství látky o R_F 0,27. Po zpracování podle postupu uvedeného v příkladu 1 byl získán ester vzorce I ve výtěžku 55 %.

Příklad 4

Aminoester vzorce III, připravený podle postupu v příkladu 1 a rozpuštěný ve 25 ml kyseliny octové, byl smíchán při teplotě 0 až 5 °C s 25 ml 37% kyseliny chlorovodíkové. Vzniklá nehomogenní směs byla pomalu přikapávána do vychlazené směsi 2,3 g dusitanu sodného, 75 ml 37% kyseliny chlorovodíkové a 65 ml kyseliny octové při 0 °C. Diazotační směs byla míchána 1,5 h při 0 °C a pak zpracována podle postupu uvedeného v příkladu 1. Po preparativní chromatografii mnohem pestřejší směsí bylo získáno 22 % teoret. výtěžku ethylesteru vzorce I.

Příklad 5

Surový ethylester vzorce I, připravený podle postupu v příkladu 1 (9g), byl čištěn preparativní sloupcovou chromatografií na silikagelu pro sloupcovou chromatografii zrnění 100 až 160 μ m (450 g) elucí směsí chloroform-methanol 0,5%. Po odebrání 550 ml eluentu obsahujícího nečistoty byla v elučním objemu 550 až 1 450 ml získána chromatograficky čistá žádaná látka vzorce I ve výtěžku 50 %. V dalších frakcích byla tato látka provázena nečistotami o nižším R_F .

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy ethylesteru 3-jod-4-(4-methoxyfenoxi)- α -benzoylaminoskořicové kyseliny, vyznačující se tím, že se ethylester 3-nitro-4-(4-methoxyfenoxi)- α -benzoylaminoskořicové kyseliny redukuje vodíkem při teplotě 20 až 50 °C za přítomnosti paládiového katalyzátoru, výhodně 10% chloridu paladnatého na uhlí, vzniklý 3-aminoester se diazotuje v prostředí silné minerální kyseliny a kyselina octové, vzniklá diazoniová sůl se substituue jodem a produkt substituce se vyčistí preparativní sloupcovou chromatografií.