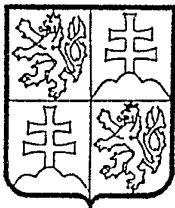


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

PATENTOVÝ SPIS 275 619

(21) Číslo přihlášky : 2969-89.8

(22) Přihlášeno : 17 05 89

(30) Prioritní data :

(13) Druh dokumentu : B 6

(51) Int. Cl.⁵ :
C 07 C 229/08

(40) Zveřejněno : 12 02 91

(47) Uděleno : 20 12 91

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku : 18 03 92

(73) Majitel patentu : FARMACEUTICKÁ FAKULTA UK, HRADEC KRÁLOVÉ

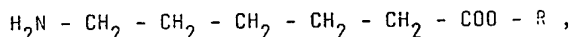
(72) Původce vynálezu : HRABÁLEK ALEXANDR PharmDr., NOVÁ PAKA,
DOLEŽAL PAVEL RNDr.CSc.,
KLIMEŠOVÁ VĚRA RNDr.CSc., HRADEC KRÁLOVÉ,
GRYMOVÁ BARBORA, BRNO

(54) Název vynálezu : Způsob výroby esterů ϵ -aminokapronové
kyseliny

(57) Anotace :

Řešení se týká způsobu výroby esterů ϵ -aminokapronové kyseliny obecného vzorce $H_2N-(CH_2)_5-COO-R$, kde $R = C_3 - C_{20}$ alkyl nebo $C_4 - C_7$ cykloalkyl, spočívající v tom, že se na hydrochlorid ϵ -aminokapronové kyseliny působí přebytkem $C_3 - C_{20}$ primárního alkoholu nebo $C_4 - C_7$ cyklického alkoholu nebo jejich ekvimolárním množstvím v prostředí rozpouštědla, s výhodou dimethylformamidu, a to při teplotě 5 až 40 °C po dobu 10 až 60 minut, načež je ester uvolněn amoniakem. Způsob výroby podstatně zkracuje reakční dobu ve srovnání s dosud publikovanými postupy výroby obdobných esterů.

Vynález se týká způsobu výroby esterů ϵ -aminokapronové kyseliny obecného vzorce



kde R = $\text{C}_3 - \text{C}_{20}$ alkyl nebo $\text{C}_4 - \text{C}_7$ cykloalkyl, které mají antifibrinolytické (Nagamatsu, A. a spol. J. Biochem. 54, 491 až 6, 1963) a antibakteriální vlastnosti (Limanov, V. E. a spol.: Chim.-Farm. 6. 18, 1214 až 17, 1984).

Příprava esterů ϵ -aminokapronové kyseliny byla v literatuře popsána, je však velmi zdoluhavá. Např. britský patent (Brit. pat. č. 934,965, Cl C07 c) udává reakční dobu 22 hodin pro reakci ϵ -kaprolaktamu s příslušným alkoholem v přítomnosti chlorovodíku, so-
větší autoři (Limanov, V. E. a spol.: Chim.-Farm. 6. 18, 1214 až 17, 1984) uvádějí 14 ho-
din reakční doby při použití modifikované varianty klasické Curtiovy metody, a to bez
izolace konečného produktu.

Nevýhodou obou uvedených postupů je relativně dlouhá reakční doba a poměrně složité provedení reakce, což nutně znamená technické komplikace při praktické realizaci výroby.

Podstata způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že v první fázi připravený hydrochlorid chloridu ϵ -aminokapronové kyseliny rychle a ve vysokém výtěžku reaguje s primárními nebo cyklickými alkoholy za vzniku hydrochloridu esteru příslušné aminokyseliny. Přitom rozhodující úlohu hraje teplota. Při zahřátí nad 50 °C dochází ke vzniku barevných produk-
tů, zatímco při teplotě maximálně do 40 °C je čistota výsledných esterů velmi vysoká.
Ester ϵ -aminokapronové kyseliny se uvolní reakcí s amoniakem.

Předmětem vynálezu, který odstraňuje výše uvedené nevýhody dosavadních postupů synté-
zy esterů ϵ -aminokapronové kyseliny, je způsob výroby esterů ϵ -aminokapronové kyseliny obecného vzorce $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{COO}-\text{R}$, kde R = $\text{C}_3 - \text{C}_{20}$ alkyl nebo $\text{C}_4 - \text{C}_7$ cykloalkyl, vyznaču-
jící se tím, že se na hydrochlorid ϵ -aminokapronové kyseliny působí chloridem thionylu a na produkt této reakce přebytkem $\text{C}_3 - \text{C}_{20}$ primárního alkoholu nebo $\text{C}_4 - \text{C}_7$ cyklického alkoholu při teplotě 5 až 40 °C po dobu 10 až 60 minut, načež je ester uvolněn amoniakem.

Způsob podle vynálezu svým jednoduchým provedením a vysokými výtěžky při vysoké čistotě produktů skýtá dosud nejvýhodnější cestu k získání rozmanité řady esterů ϵ -ami-
nokapronové kyseliny zajímavých z teoretického i praktického hlediska.

Hlavní význam spočívá v tom, že reakční doba výroby esterů ϵ -aminokapronové kyseliny je zkrácena z 22, resp. 14 hodin na 2 hodiny, přičemž navíc ke konečnému vyčištění produktů stačí jediná krystalizace. Tím dojde ke značné ekonomizaci výroby z hlediska spotřeby energie a pracovního času potřebného k provedení syntézy.

Vynález je dále objasněn na příkladech provedení, jimiž ovšem jeho rozsah není omezen ani vyčerpán.

Příklad 1

Hydrochlorid butylesteru ϵ -aminokapronové kyseliny

5 g (30 mmol) hydrochloridu ϵ -aminokapronové kyseliny bylo za laboratorní teploty rozpuštěno v 15 ml chloridu thionylu a vakuově zahuštěno do sucha. Ke zbytku v baňce bylo přilito 20 ml butanolu, 30 minut zahříváno na 35 °C a potom vakuově odstraněn butanol. Zbylá hmota byla suspendována v diethyletheru, bezbarvé krystaly odfiltrovány. Krystaliza-
ce butanol - diethylether.

Výtěžek: 6,5 g, tj. 90 % o teplotě tání 38 až 45 °C.

Příklad 2

Hydrochlorid cyklopentylesteru ϵ -aminokapronové kyseliny

5 g (30 mmol) hydrochloridu ϵ -aminokapronové kyseliny bylo za laboratorní teploty rozpuštěno v 15 ml chloridu thionylu a vakuově zahuštěno do sucha. Ke zbytku v baňce bylo

přililo 20 ml cyklopentanolu, 60 minut zahříváno na 30 °C a potom vakuově odstraněn cyklopentanol. Zbylá hmota byla suspendována v diethyletheru, bezbarvé krystaly odfiltrovány. Krystalizace cyklopentanol - diethylether.

Výtěžek: 5,5 g, tj. 78 % o teplotě tání 33 až 35 °C.

Příklad 3

Hydrochlorid hexadecylesteru ϵ -aminokapronové kyseliny

5 g (30 mmol) hydrochloridu ϵ -aminokapronové kyseliny bylo za laboratorní teploty rozpuštěno v 15 ml chloridu thionylu a vakuově zahuštěno do sucha. Ke zbytku v baňce byl přilít roztok 7,3 g (30 mmol) hexadekanolu ve 30 ml dimethylformamidu. Reakční směs byla zahřívána 50 minut při teplotě 40 °C a potom vakuově zahuštěna. Zbytek v baňce byl suspendován v diethyletheru a bezbarvé krystaly odfiltrovány. Krystalizace dimethylformamid - diethylether.

Výtěžek: 10,4 g, tj. 85 % o teplotě tání 112 až 115 °C.

Příklad 4

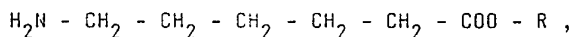
Butylester ϵ -aminokapronové kyseliny

1 g (5 mmol) hydrochloridu butylesteru ϵ -aminokapronové kyseliny bylo rozpuštěno v 10 ml suchého chloroformu a za chlazení a míchání byl přilít roztok amoniaku v 10 ml suchého chloroformu nasycený při 0 °C. Po 10 minutách byl odfiltrován chlorid amonný a roztok zahuštěn.

Výtěžek: 0,8 g, tj. 100 % ve formě oleje.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob výroby esterů ϵ -aminokapronové kyseliny obecného vzorce



kde R = C₃ - C₂₀ alkyl nebo C₄ - C₇ cykloalkyl, vyznačující se tím, že se na hydrochlorid ϵ -aminokapronové kyseliny působí chloridem thionylu a na produkt této reakce přebytkem C₃ - C₂₀ primárního alkoholu nebo C₄ - C₇ cyklického alkoholu při teplotě 5 až 40 °C po dobu 10 až 60 minut nebo ekvimolárním množstvím C₃ - C₂₀ primárního alkoholu nebo C₄ - C₇ cyklického alkoholu v prostředí rozpouštědla, s výhodou dimethylformamidu, při teplotě 5 až 40 °C, načež je ester uvolněn amoniakem.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že uvolnění esteru je provedeno působením amoniaku, s výhodou v bezvodém rozpouštědle.