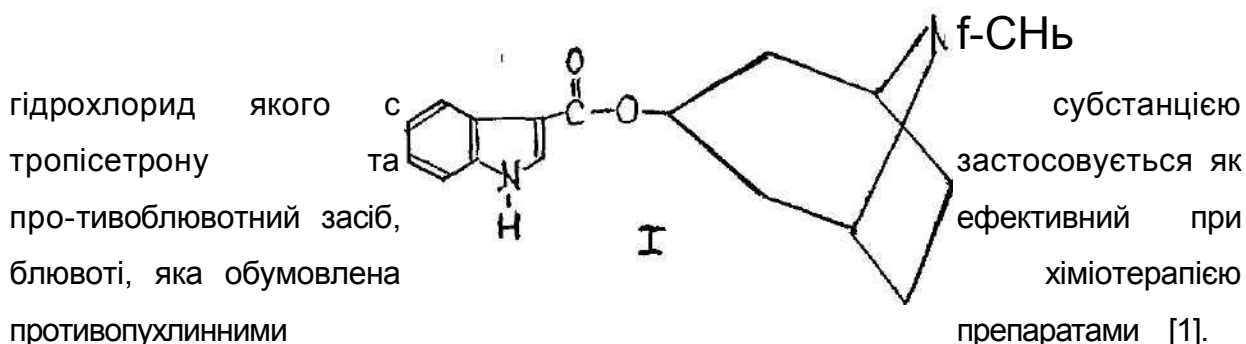


Спосіб одержання 8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-илового ефіру індол-3-карбонової кислоти.

МПК^Б С 07

Винахід відноситься до галузі органічної хімії та синтезу медичних препаратів. Конкретно, до способу одержання 8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-илового ефіру індол-3-карбонової кислоти, формули I



Відомо спосіб одержання 8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-илового ефіру індол-3-карбонової кислоти взаємодією розчину хлорангідриду індол-3-карбонової кислоти у середовищі абсолютного тетрагідрофурану (ТГФ) з літійовим алкоголем М-метил-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-ол¹у₁ виготовленим з М-метил-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-олу (тропіну) та бутиллітію у гексані, при 20°C. Після розкладу реакційної суміші розчином вуглекислого натрію продукт реакції екстрагують дихлорметаном. Сирий продукт очищають колоночною хроматографією та кристалізують із суміші дихлорметану - етилацетату. Вихід не наведено. Т.пл. 201-202 °С, Т.пл. гідрохлориду 283-285 °С (з розкл.) [2]. Недоліками відомого способу є :

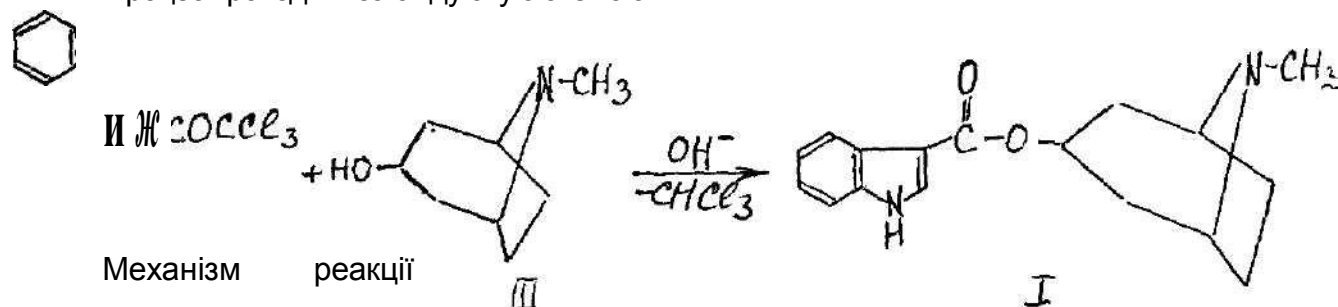
- використання пожежноризикованого небезпечного бутиллітію;
- застосування дорогоцінної індол-3-карбонової кислоти;
- велика витрата силікагелю для очистки цільової сполуки (250 г на 6,35 г та 4,8 г вихідних М-метил-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-олу (тропіну) та хлорангідриду індол-3-карбонової кислоти відповідно).

В основу винаходу поставлено задачу створення способу одержання 8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-илового ефіру індол-3-карбонової кислоти, позбавленого вказаних вище недоліків.

Поставлена задача досягається тим, що 3-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-илового ефіру індол-3-карбонової кислоти одержують взаємодією N-метил-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-олу (III) (тропіну) та 3-трихлорацетиліндолу (II) у середовищі розчинників, які мають у складі кисень у присутності слідів їдких лугів.

Реакція здійснюється нагріванням вихідних реагентів у середовищі розчинників, які мають у складі кисень (ТГФ, діоксан, диметилловий ефір етиленгліколю, диметилловий ефір диетиленгліколю та інші циклічні та нециклічні прості ефіри).

Процес проходить за наступною схемою



галогформеного розпаду шляхом взаємодії алкоголяту тропіну з 3-трихлорацетиліндом. Така реакція добре проходить при синтезі ефірів індол-3-карбонової кислоти та різних первинних спиртів. Нами знайдено умови, при яких ця реакція з успіхом протікає з вторинними спиртами, представником якого є N-метил-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-ол (тропін).

Приклад 1. У 250 мл 1,4-діоксану розчиняють 26,6 г (0,1 молю) 3-трихлорацетиліндолу та 21,1 г (0,15 молю) безводного N-метил-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-олу, потім додають дві краплі концентрованого водного розчину їдкого калію та нагрівають реакційну суміш до кипіння. Протягом часу відганяють 25-35 мл розчинника, після чого продовжують нагрівати до кипіння протягом 24 годин (контроль за ходом та закінченням реакції визначають за допомогою тонкошарової хроматографії на пластинках Silyfol, елюент - хлороформ). Розчинник відганяють при зниженому тиску (25-30 мм рт. ст.). До охолодженого залишку приливають 50 мл ефіру, перемішують, фільтрують 8-

метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-илового ефіру індол-3-карбонової кислоти. Одержують 19,9 г (70%) цільового продукту (I). Т.пл. 203 °С (із ацетону).

Аналогічні результати одержані при використанні як розчинника диметилового ефіру диетиленгліколю, диметилового ефіру етиленгліколю та діоксану.

Приклад 2. 2,8 г (0,01 молю) 8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-илового ефіру індол-3-карбонової кислоти розчиняють у 20 мл ацетону та приливають насичений метанольний розчин водню хлористого до слабкої кислої реакції. Одержану суміш приливають до 70 мл диетилового ефіру. Через 1 годину виділений осадок відфільтровують, промивають 20 мл диетилового ефіру. Одержують 2,88 г (90%) гідрохлориду 8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-илового ефіру індол-3-карбонової кислоти, Т.пл. 282-284 °С (з розкл.).

Винахід, що заявляється має наступні переваги перед прототипом:

М не вимагається застосування пожежовибухонебезпечного бутілу літію;

- не вимагається трудомісткої очистки продукту;
- вихідний 3-трихлорацетиліндол є доступною хімічною сполукою, яку одержують у одну стадію з індолу та хлорангідриду трихлороцтової кислоти з виходом 71 % [3].

Джерела інформації

1. Машковский МД. Лекарственные препараты. - М.: Медицина, 1993. - Ч. 1.-235 с
2. Патент № 4789673 США, МКИ⁴ А 61 К 31/46. Heterocystyc carboxylic acid amides and esters. / Peter Donatsch (Switzerland), Gunter Engel (Germany), Bruno Hugl (Switzerland). - № 119360; Заяв. 10.11.1987; Опубл. 6.12.1988; НКИ 546/112. - Юс.
3. Bergmann I. The Reaction of N-Acylpyrrolidine Salts with indole. - J.Heterosycl. Chem. -1970. ■ Vol. 7, № 5. -P. 1071-1071,