



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

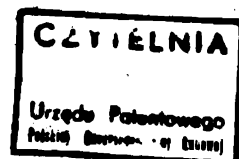
Zgłoszono: 21.07.78 (P.208608)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 11.02.80

Opis patentowy opublikowano: 15.06.1982

Int. Cl.²
C07C 101/10



Twórcy wynalazku: Alojzy Wolski, Anna Adam, Krystyna Pierzgalska,
Jolanta Szostek, Stanisław Magiełka, Stanisław Ja-
sielski

Uprawniony z patentu: Starogardzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polf”,
Starogard Gdański (Polska)

Sposób wytwarzania kwasu β -/p-chlorofenylo/- γ -aminomasłowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasu β -/p-chlorofenylo/- γ -aminomasłowego o wzorze 1, wykazującego działanie miorelaksujące i znajdującego zastosowanie jako lek.

Z opisu patentowego RFN nr 1 493 536, znany jest sposób wytwarzania kwasu β -/p-chlorofenylo/- γ -aminomasłowego z imidu kwasu β -/p-chlorofenylo/-glutarowego, który uzyskuje się z kwasu β -/p-chlorofenylo/-glutarowego poprzez jego bezwodnik.

Sposobem tym kwas β -/p-chlorofenylo/-glutaryowy poddaje się reakcji z bezwodnikiem kwasu octowego, po czym poprzez oddestylowanie nadmiaru bezwodnika kwasu octowego i tworzącego się w reakcji kwasu octowego wyodrębnia się z mieszaniny reakcyjnej bezwodnik kwasu β -/p-chlorofenylo/-glutaryowego, który w dalszej kolejności przekształca się w imid kwasu β -/p-chlorofenylo/-glutaryowego. W tym celu do stężonego wodnego roztworu amoniaku wprowadza się bezwodnik kwasu β -/p-chlorofenylo/-glutaryowego, po czym pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowuje się wodę, a suchą pozostałość stapia się 2,5 godziny w 185°C. Wysoka temperatura niezbędna do wytworzenia podczas procesu stapiania imidu kwasu β -/p-chlorofenylo/-glutaryowego powoduje, że zanieczyszczony jest on produktami zachodzących ubocznie reakcji i wymaga oczyszczenia przez krystalizację z rozpuszczalników organicznych. Następnie imid kwasu β -/p-chlorofenylo/-glutaryowe-

2

go wprowadza się do rozcieńczonego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, ogrzewa się do 50°C, chłodzi i za pomocą bromu poddaje przegrupowaniu Hofmanna, po czym wyodrębnia kwas β -/p-chlorofenylo/- γ -aminomasłowy z mieszaniny reakcyjnej przez zakwaszenie jej do pH 7.

Konieczność wyodrębnienia bezwodnika kwasu β -/p-chlorofenylo/-glutaryowego z mieszaniny bezwodnika i kwasu octowego dla przeprowadzenia jego w imid kwasu β -/p-chlorofenylo/-glutaryowego, a także sposób prowadzenia syntezy imidu kwasu β -/p-chlorofenylo/-glutaryowego oraz konieczność dodatkowego jego oczyszczania czynią omawianą metodę uciążliwą i niedogodną do prowadzenia w skali technicznej.

Stwierdzono, że sposobem według wynalazku można uniknąć wymienionych niedogodności i wytworzyć kwas β -/p-chlorofenylo/- γ -aminomasłowy o wzorze 1, w dogodny na skalę techniczną sposób, na nowej drodze syntezy chemicznej poprzez nie opisany w piśmiennictwie monoamid kwasu β -/p-chlorofenylo/-glutaryowego o wzorze 2, z pominięciem imidu kwasu β -/p-chlorofenylo/-glutaryowego.

Nieoczekiwanie okazało się, że działając wodnym roztworem amoniaku na mieszaninę reakcyjną, zawierającą wytworzony w reakcji kwasu β -/p-chlorofenylo/-glutaryowego z bezwodnikiem kwasu β -/p-chlorofenylo/-glutaryowego, otrzymuje się czysty monoamid kwasu β -/p-chlorofenylo/-glutaryowego. Pomija się

przy tym konieczność wydzielenia z mieszaniny reakcyjnej bezwodnika kwasu β -/p-chlorofenylo/-glutarowego, a także potrzebę przeprowadzania go w imid kwasu β -/p-chlorofenylo/-glutarowego.

Budowę nie opisanego w piśmiennictwie monoamidu kwasu β -/p-chlorofenylo/-glutarowego potwierdza obecność w widmie w podczerwieni odrębnego pasma drgań grupy karboksylowej oraz amidowej.

Poddając następnie wytworzony amid kwasu β -/p-chlorofenylo/-glutarowego działaniu soli metalu alkalicznego kwasu podchloraowego w reakcji Hofmanna otrzymuje się kwas β -/p-chlorofenylo/- γ -aminomasłowy.

Niżej przytoczony przykład bliżej wyjaśnia sposób według wynalazku.

Przykład. Mieszaninę 51 g (0,21 mola) kwasu β -/p-chlorofenylo/-glutarowego i 54 g (0,53 mola) bezwodnika kwasu octowego utrzymuje się 1 godzinę w temperaturze wrzenia, po czym chłodzi się do temperatury 90°C i wprowadza do 600 ml 8% wodnego roztworu amoniaku. Następnie całość utrzymuje się 1 godzinę w temperaturze 35–40°C, oczyszcza za pomocą węgla aktywnego i zakwasza kwasem solnym do pH 3. Wydzielony osad monoamidu kwasu β -/p-chlorofenylo/-glutarowego sączy, przemycza wodą i suszy. Otrzymuje się 44,9 g produktu topiącego się w temperaturze 171,5–172°C, z wydajnością 90,2%.

Widmo IR=1700 cm^{-1} (C=O w grupie COOH); 1633 cm^{-1} (C=O w ugrupowaniu $-\text{CONH}_2$) i 1586 cm^{-1} (II pasmo amidów pierwszorzędowych).

Analiza dla wzoru: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$

Obliczono: C — 54,66%, H — 5,00%, N — 5,80%

Otrzymano: C — 54,8%, H — 4,92%, N — 5,73%

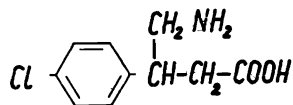
Z kolei do 165 cm^3 wody z dodatkiem 45,5 g 45% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego wprowadza się 33,2 g (0,14 mola) monoamidu kwa-

su β -/p-chlorofenylo/-glutarowego i wolno w temperaturze 20–25°C wkrapla się 110 cm^3 wodnego roztworu podchlorynu sodowego (o zawartości 12 g podchlorynu sodowego w 100 cm^3 roztworu). Całość miesza się jeszcze 18 godzin w temperaturze 20–25°C, po czym dodaje 300 cm^3 metanolu, zakwasza stężonym kwasem solnym do pH 2 i odbarwia węglem aktywnym.

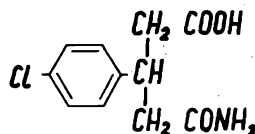
Przesącz podgrzewa się do temperatury 60°C i po zobojętnieniu wodnym roztworem amoniaku do pH 6,5–7,0 ponownie chłodzi do temperatury 15–20°C. Otrzymuje się 22,2 g kwasu β -/p-chlorofenylo/- γ -aminomasłowego z wydajnością 75,7%, który poddaje się procesowi oczyszczania. W tym celu do mieszaniny 300 cm^3 metanolu i 82 cm^3 wody wprowadza się uzyskany produkt, po czym dodaje stężonego kwasu solnego do pH 2, odbarwia węglem aktywnym i w temperaturze 60°C zobojętnia wodnym roztworem amoniaku do pH 6,5–7,0. Otrzymuje się 18,7 g kwasu β -/p-chlorofenylo/- γ -aminomasłowego o temperaturze topnienia 197–198°C, z wydajnością 84,3%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania kwasu β -/p-chlorofenylo/- γ -aminomasłowego o wzorze 1, z kwasu β -/p-chlorofenylo/-glutarowego poprzez bezwodnik kwasu β -/p-chlorofenylo/-glutarowego, **znamienny tym**, że na mieszaninę poreakcyjną otrzymaną podczas reakcji bezwodnika kwasu octowego z kwasem β -/p-chlorofenylo/-glutarowym działa się wodnym roztworem amoniaku, po czym wyodrębnia się monoamid kwasu β -/p-chlorofenylo/-glutarowego o wzorze 2, który następnie pod działaniem soli metalu alkalicznego kwasu podchloraowego w reakcji Hofmanna przeprowadza się w kwas β -/p-chlorofenylo/- γ -aminomasłowy.



Wzór 1



Wzór 2