

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

53344

Patent dodatkowy
do patentu _____

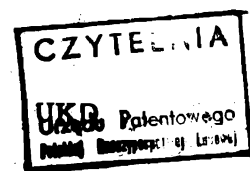
Zgłoszono: 18.VII.1964 (P 105 243)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 20.VI.1967

Kl 12 q, 6/02

MKP C 07 c



Twórca wynalazku: Andor Hajos

Właściciel patentu: Egyesült Gyogyszer — es Tapszergyar, Budapest
(Węgry)

Sposób wytwarzania podwójnych aminokarbinoli

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych związków podwójnych aminokarbinoli zwłaszcza nowych pochodnych karbinolowych α -alkilo-3,4-dwuhydroksyfenyloalanin.

Wiadomo, że podwójnych związków amino-karbinolowych, typu aldehydo-amoniaku, nie można otrzymać z amin i aldehydów, ponieważ nukleofilne grupy oddające dwa elektrony, takie jak grupa hydroksylowa i grupa aminowa, mogą znajdować się tylko w wyjątkowych przypadkach przy tym samym atomie węgla; powstające chwilowo podwójne aminokarbinole mają tendencję do przemiany w zasadę Schiff'a z odszczepieniem cząsteczki wody.

W literaturze wymieniono tylko niewiele przypadków, w których jest możliwe wyodrębnienie takich podwójnych aminokarbinoli. Chloral reaguje z aminami aromatycznymi, takimi jak anilina i fenylenodwuamina oraz z naftyloaminą, dając aminokarbinole albo, jak je również nazywają, związki chloraloaminowe (L. Rügheimer, Ber. 39, 1653, 1906); niezależnie od tego przypuszcza się, że niektóre alkaloidy gorzknika (*Hydrastis canadensis* L.) oraz alkaloidy benzenofenantrydynowe, takie jak kotarnina, hydrastynina, sangwinaryna i berberyina, posiadają „pseudo-zasadową” strukturę podwójnych aminokarbinoli (cf. D. Beke, Acta Cim. Acad. Sci. Hung. 17, 463, 1958).

Dotychczas za pomocą reakcji aldehydów z aminokwasami (B. Witkop, Th. W. Botler, Am. Soc.

2

76, 6689, 1954), z solami aminokwasów (M. Bergmann, H. Ensslin, L. Zerwas, Ber. 58, 1034, 1925) albo odpowiednio z estrami aminokwasów (A. Hajós) J. Kollonitch, Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 17, 449, 1958 i H. Hollman, F. Lingens, H. J. Burkhardt, Chem. Ber. 91, 2290, 1958) można było otrzymać tylko odnośne zasady Schiff'a (cf. również J. P. Greensterin, M. Wintiz, Chemistry of the Amino Acids, John Wiley and Sons Inc., New York — London, 1961, p. 595—596).

Nieoczekiwanie stwierdzono możliwość wytwarzania podwójnych aminokarbinoli, z niektórych pochodnych aminokwasów. Według wynalazku podwójne aminokarbinole o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 i R^2 oznaczają wodór, grupy alkilowe, aryloalkilowe lub aryłowe, a R^3 oznacza grupę alkilową, aryloalkilową albo aryłową, kation jednowartościowy lub jeden równoważnik kationu wielowartościowego, wytwarza się przez działanie aldehydami takimi jak alifatycznym, aralifatycznym, aromatycznym lub alicyklicznym na pochodne fenylloalaniny o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 i R^2 mają to samo znaczenie jak poprzednio, przy czym reakcję prowadzi się w środowisku korzystnie alkoholowym lub w wodnym roztworze alkoholowym, w temperaturze w granicach od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

Tworzenie się związków o wzorze ogólnym 1 pociąga za sobą również powstanie nowego ośrod-

ka asymetrii, w związku z czym należałoby oczekiwać powstania dwóch izomerów, jednak w przypadku tej reakcji tylko jeden izomer można wyizolować z produktu reakcji. Niektóre związki otrzymane na tej drodze, wykazują podwójną temperaturę topnienia, ale izomer o niższej temperaturze topnienia jest nietrwały i przekształca się szybko w wyniku ogrzewania lub pozostawiony bez ogrzewania w izomer o wyższej temperaturze topnienia.

Trwałość związków o wzorze ogólnym 1 można przypisać dwóm czynnikom. Z jednej strony przesunięciu elektronów zwiększającemu nukleofilny charakter azotu aminowego, który powstrzymuje tym samym odszczepianie wody; z drugiej strony występującej w tych związkach strukturze chelatowej, uwidocznionej w podczerwieni w paśmie, rozciągającym się między 3600 a 2400 cm^{-1} . Podobnie, aminokarbinolową strukturą związku ujawnia się w paśmie poniżej 3300 cm^{-1} . O obecności grupy hydroksylowej karbinolu świadczy również fakt, że może ona ulec acylowaniu przez działanie czynników acylujących, przy czym nie może być zredukowana ani na drodze katalitycznej, ani za pomocą kompleksowych wodorzków metali.

Fakt, że związki o wzorze ogólnym 1 dają bardzo trwałe sole z organicznymi i nieorganicznymi kwasami, jest wynikiem nukleofilnego charakteru atomu azotu. Te sole można otrzymywać w środowisku rozpuszczalników lub bez rozpuszczalników. Jeśli stosuje się w tym celu optycznie czynne kwasy organiczne, to otrzymane sole mogą być użyte do rozdzielania związków o wzorze ogólnym 1 na izomery optyczne. Rozdzielenia tego można dokonać poddając otrzymaną mieszaninę soli diastereoizomerów krystalizacji frakcjonowanej. Krystalizację można prowadzić korzystnie z wody, z alkoholi alifatycznych, ketonów alifatycznych lub z mieszanin tych rozpuszczalników.

Enancjomery związku 1 otrzymuje się w czystej postaci, działając na wyizolowane, optycznie czyste sole diastereoizomerów czynnikami alkalicznymi w odpowiednich rozpuszczalnikach. Jeśli na przykład sól kwasu d-winowego i estru metylowego N-benzaldehydo- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny wykryształizuje się z acetonu (sól korzystnie otrzymuje się z tego samego rozpuszczalnika), wtedy otrzymuje się z bardzo dobrą wydajnością d-winian prawoskrętnego estru metylowego N-benzaldehydo- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny.

Przez krystalizację pozostałości zagęszczonego ługu macierzystego z metanolu, można otrzymać dalsze ilości soli diastereoizomeru w czystej postaci z równie dobrą wydajnością. Ponieważ winiany są dobrze rozpuszczalne w wodzie, więc enancjomery estru metylowego N-benzyl- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny można otrzymywać wprost przez rozpuszczenie optycznie czystej soli w wodzie i doprowadzenie roztworu do lekko alkalicznego odczynu, przy czym żądany produkt wytrąca się z roztworu.

Skrećalność produktów zależy w dużej mierze od rozpuszczalnika użytego do pomiaru skrećalności optycznej, w przytoczonych dalej przykładach pomiary skrećalności danych aminokarbinoli dokony-

wano przeważnie z roztworu w dwumetyloforma-

midzie.
Związki o wzorze ogólnym 1 można również otrzymywać przez reakcję pochodnych fenyloloalaniny o wzorze ogólnym 2, w którym R^3 oznacza atom wodoru, z aldehydami w obecności nieorganicznych lub organicznych zasad, np. wodorotlenków alkalicznych, amin organicznych, jak trójetylamina, albo innych zasad organicznych jak chinina. W tym przypadku jako produkt reakcji otrzymuje się sole o wzorze 1, w którym R^3 oznacza jednowartościowy kation albo jeden równoważnik kationu wielowartościowego, jak np. jon metalu alkalicznego jeden równoważnik jonu metalu ziem alkalicznych, albo kation zasady organicznej, np. jednej z wyżej wymienionych zasad.

Według korzystnej postaci wynalazku, reakcję prowadzi się w obecności optycznie czynnej zasady organicznej, np. chininy. Otrzymuje się diastereomeryczne sole jako produkt reakcji, z którego, z pomocą znanych metod można wydzielić enancjomery.

Wytworzone sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1, są na ogół substancjami fizjologicznie czynnymi. Są one również ważnymi przejściowymi produktami w wytwarzaniu dalszych, farmaceutycznie wartościowych produktów. Wynalazek wyjaśniają bliżej następujące przykłady.

Przykład I. Ester etylowy α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny.

Zawiesinę α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny (10 g) w alkoholu absolutnym (100 ml) ogrzewa się do wrzenia. Do wrzącego roztworu wprowadza się gazowy chlorowódor. Następnie roztwór odparowuje się do sucha, oleistą pozostałość (9,83 g) rozpuszcza w wodzie (30 ml) i otrzymany roztwór miesza z 40 ml 10% roztworu węglanu sodowego. Otrzymuje się 8 g surowego estru etylowego α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny o temperaturze topnienia 140—142°C. Przez powtórna krystalizację z absolutnego etanolu (32 ml) uzyskuje się 7,2 g oczyszczonego produktu o temperaturze topnienia 155—156°C. Analiza: obliczono azotu 5,85%; znaleziono 5,20%.

Przykład II. Ester metylowy α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny

Sporządza się zawiesinę α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny (30 g) w metanolu (300 ml), zawiesinę utrzymuje się w stanie wrzenia przez 3 godziny, przy jednoczesnym wprowadzaniu gazowego chlorowodoru do zawiesiny. Mieszanina reakcyjna zostaje następnie odparowana do suchości, a pozostałość traktuje się powtórnie chlorowodem w metanolu; krystaliczną pozostałość, uzyskaną przez odparowanie mieszaniny reakcyjnej rozpuszcza się w wodzie (80 ml) i roztwór alkalizuje się 10% roztworem węglanu sodowego (100 ml) przy równoczesnym chłodzeniu lodem. Otrzymany surowy krystaliczny produkt (28 g) topnieje w temperaturze 158—160°C. Przez rekrystalizację z wody lub z metanolu otrzymuje się oczyszczony produkt o temperaturze topnienia 166—167°C. Analiza: obliczono azotu 6,22%; otrzymano — 6,38%.

Przykład III. Ester propylowy α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny

Powtarza się postępowanie opisane w przykładzie II z tą różnicą, że zamiast metanolu stosuje się n-propanol. Surowy produkt uzyskany w ten sposób topnieje w temperaturze 139—140°C. Temperatura topnienia nie zmienia się w wyniku rekrytalizacji z n-propanolu. Analiza: obliczono azotu 5,52%; znaleziono — 5,35%.

Przykład IV. Ester n-butyłowy α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny

Suchy n-butanol (100 ml) nasycą się gazowym chlorowodorem, chłodząc jednocześnie lodem. Następnie dodaje się (10 g) α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w temperaturze 130°C na łaźni olejowej przez 2 godziny. Przez cały ten czas wprowadza się do mieszaniny reakcyjnej gazowy chlorowódor. Mieszaninę pozostawia się na noc w temperaturze pokojowej. Roztwór uzyskany w ten sposób odparowuje się pod próżnią do sucha, pozostałość rozprowadza się w wodzie (30 ml), wartość pH roztworu doprowadza się do 7,5 przez dodanie (40 ml) 10% roztworu węgla sodowego. Ostatnie dwie operacje przeprowadza się w atmosferze azotu, mieszając jednocześnie i chłodząc lodem. Uzyskuje się 10,8 g krystalicznego, surowego produktu o temperaturze topnienia 123—124°C; po rekrytalizacji z chloroformu (30 ml) czysty produkt (9,95 g) topnieje w temperaturze 124—125°C.

Przykład V. Ester metylowy N-benzaldehydo- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny

Ester metylowy α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny (5 g) rozpuszcza się w metanolu (14 ml) i dodaje aldehydu benzoowego (2,8 ml), pozostawiając mieszaninę na noc w temperaturze pokojowej. Otrzymuje się 5,1 g krystalicznego produktu. Surowy produkt topnieje w temperaturze 115—116°C, zestala się przy dalszym ogrzewaniu, a następnie znów topnieje w temperaturze 170—172°C. Temperatura topnienia surowego produktu wzrasta również w wyniku pozostawienia go przez dłuższy okres w temperaturze pokojowej. Po przekrytalizowaniu z metanolu temperatura topnienia produktu nie wykazuje już żadnej dalszej zmiany. Analiza: obliczony azot wynosi 4,23%; znaleziony — 4,20%.

Przykład VI. Ester etylowy N-benzaldehydo- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny

Ester etylowy α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny (2,4 g) rozpuszcza się w bezwodnym etanolu (8 ml) i dodaje aldehydu benzoowego (1,3 ml) do roztworu. Podczas stania wytrąca się krystaliczny produkt, który pozostawiony dłużej rozprowadza się. Roztwór odparowuje się następnie do sucha pod próżnią, a pozostałość (345 g) przekrytalizowuje się z bezwodnego etanolu (5 ml). Otrzymuje się 3,01 g surowego estru etylowego N-benzaldehydo- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny; produkt topnieje z rozkładem w temperaturze 68—70°C. Rekrytalizacja z bezwodnego etanolu nie powoduje zmiany temperatury topnienia, natomiast przy pozostawieniu na czas dłuższy temperatura

podnosi się do 149—150°C. Analiza: obliczony azot wynosi 4,05%; znaleziony — 3,95%.

Przykład VII. Ester metylowy N-formaldehydo- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny

Ester metylowy α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny (0,5 g) rozpuszcza się w mieszaninie wody (5 ml) i metanolu (2 ml), następnie dodaje się 35% formaliny (1,5 ml) i mieszaninę pozostawia się na noc w temperaturze pokojowej. Otrzymuje się 0,41 g krystalicznego estru metylowego N-formaldehydo- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny; po rekrytalizacji z rozcieńczonego (wodą) metanolu produkt topnieje z rozkładem w temperaturze 180—182°C.

Przykład VIII. Ester metylowy N-acetaldehydo- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny

Ester metylowy α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny rozpuszcza się w metanolu (3 ml) i dodaje do roztworu aldehydu octowego (0,8 ml). Mieszaninę pozostawia się na noc w temperaturze pokojowej, a następnie odparowuje do sucha pod próżnią. Otrzymaną krystaliczną pozostałość (0,75 g) miesza się z niewielką ilością metanolu i odsacza. Suchy produkt topnieje z rozkładem w temperaturze 187—189°C. Analiza: obliczony azot wynosi 5,20%; znaleziony — 5,47%.

Przykład IX. Ester metylowy N-propionaldehydo- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny

Ester metylowy α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny (2,52 g) rozpuszcza się w metanolu (18 ml) i dodaje do roztworu aldehydu propionowego (1 ml). Mieszaninę reakcyjną pozostawia się na noc; otrzymuje się 1,59 g krystalicznego estru metylowego N-propionaldehydo- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny o temperaturze topnienia 192—193°C. Po rekrytalizacji z metanolu produkt topnieje z rozkładem w temperaturze 193—194°C. Analiza: obliczono azotu 4,94%; znaleziono — 5,19%.

Przykład X. Trójocian estru metylowego N-benzaldehydo- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny

Ester metylowy N-benzaldehydo- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny (0,18 g) rozpuszcza się w mieszaninie bezwodnej pirydyny (0,5 ml) i bezwodnika kwasu octowego (0,3 ml), roztwór pozostawia się na noc w temperaturze pokojowej. Następnie dodaje się do mieszaniny reakcyjnej absolutnego etanolu (2 ml). Po pozostawieniu na pewien czas w temperaturze pokojowej otrzymuje się 0,16 g trójocianu estru metylowego N-benzaldehydo- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny o temperaturze topnienia 148—149°C. Analiza: obliczono azotu 3,06%; znaleziono — 2,88%.

Przykład XI. Ester metylowy N-(o-toluilaldehydo)- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny

Ester metylowy α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny (0,71 g) rozpuszcza się w metanolu (3 ml) i dodaje do roztworu aldehydu o-toluilowego (0,5 ml). Po pewnym czasie wytrąca się 0,58 g krystalicznego produktu. Produkt topnieje w temperaturze

rze 103—104°C z rozkładem. Po pozostawieniu na noc temperatura topnienia produktu wzrasta do 152—154°C. Po rekryształizacji z metanolu nie obserwuje się dalszej zmiany temperatury topnienia. Analiza: obliczono azotu 4,05%, znaleziono — 3,9%.

Przykład XII. Ester metylowy N-(p-nitro-benzaldehydo- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny

p-Nitrobenzaldehyd (0,38) i ester metylowy- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny (0,56 g) rozpuszcza się w bezwodnym metanolu (1,2 ml) i roztwór pozostawia na noc w temperaturze pokojowej. Wytrąca się 0,61 g krystalicznego produktu, który topnieje z rozkładem w temperaturze 160—161°C.

Przez ogrzewanie surowego produktu z metanolem (5 ml) i ochłodzenie do temperatury pokojowej otrzymuje się 0,54 g oczyszczonego produktu, który topnieje z rozkładem w temperaturze 163—164°C. Analiza: obliczono azotu 7,45%; znaleziono — 7,2%.

Przykład XIII. Ester propylowy N-propionoaldehydo- α -metylo-3,4-dwuhydroksymetyloalaniny

Ester n-propylowy α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny (2 g) rozpuszcza się w n-propanolu (8 ml) i dodaje do roztworu aldehydu propionowego (0,8 ml). Po 2 godzinach otrzymuje się 1,4 g krystalicznego produktu, który topnieje z rozkładem w temperaturze 153—154°C. Produkt oczyszczony przez rekryształizację z n-propanolu topnieje z rozkładem w temperaturze 158—159°C. Analiza: obliczono azotu 4,5%; znaleziono — 4,2%.

Przykład XIV. Chlorowodorek estru metylowego N-benzaldehydo- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny

Ester metylowy N-benzaldehydo- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny (1 g) rozpuszcza się w absolutnym metanolu (20 ml) i roztwór ogrzewa do wrzenia przez 1 godzinę, wprowadzając gazowy chlorowódor. Otrzymuje się 0,66 g produktu w postaci krystalicznego osadu, który topnieje z rozkładem w temperaturze 242—243°C. Analiza: obliczono azotu 3,8%, chloru 9,70%; znaleziono N — 3,65%; Cl — 10,10%.

Przykład XV. Chlorowodorek estru n-butyloвого N-benzaldehydo- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny

Ester n-butyloвого α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny (0,14 g) sporządzony i opisany w przykładzie IV) rozpuszcza się w butanolu (1 ml), a następnie dodaje aldehydu benzoowego (0,08 ml). Roztwór pozostawiony na noc w temperaturze pokojowej odparowuje się pod próżnią do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w eterze (10 ml), a roztwór wysycha gazowym chlorowodorem. Otrzymuje się 0,19 g krystalicznego produktu w postaci osadu, który topnieje z rozkładem w temperaturze 214—216°C.

Przykład XVI. Rozdzielenie na optycznie czynne izomery estru metylowego N-benzaldehydo- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny

Ester metylowy N-benzaldehydo- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny (6,62 g) i kwas d-winowy (3 g) rozpuszcza się w bezwodnym acetonie

(80 ml). Roztwór pozostawia się na parę godzin w temperaturze pokojowej. Wytrącony krystaliczny osad odsącza się, przemywa acetonem i suszy. Otrzymuje się 3,90 g d-winianu lewoskrętnego estru metylowego N-benzaldehydo- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny. $[\alpha]_D^{20}$ wodnego roztworu produktu wynosi +56°, a temperatura topnienia z rozkładem 138—140°C. Jeśli trzeba, produkt przekryształizowuje się z acetonem.

Ług macierzysty, pozostały po wykrystalizowaniu lewoskrętnego izomeru, odparowuje się w próżni do sucha i pozostałość przekryształizowuje się z metanolu (10 ml). Otrzymany w ten sposób d-winian prawoskrętnego izomeru, (4,10 g) topnieje z rozkładem w temperaturze 150—152°C. $[\alpha]_D^{20}$ wodnego roztworu produktu wynosi +73°. W razie potrzeby produkt przekryształizowuje się z metanolu.

Lewoskrętny d-winian (0,5 g) rozpuszcza się w wodzie (5 ml), roztwór przesącza się i miesza z 10% roztworem kwaśnego węgla sodowego (3 ml). Wytworzony osad oddziela się przez odsączenie, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 0,34 g optycznie czynnego estru o temperaturze topnienia (z rozkładem) 173—174°C i $[\alpha]_D$ wynosi +48°. Pomiaru skręcalności dokonuje się w roztworze dwumetyloformamidu.

Prawoskrętny d-winian (0,5 g) rozpuszcza się w wodzie (5 ml), roztwór przesącza się i miesza z 10% roztworem kwaśnego węgla sodowego (3 ml). Wydzielony osad oddziela się przez odsączenie, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 0,34 g optycznie czynnego estru; temperatura topnienia z rozkładem wynosi 173—174°C, skręcalność $[\alpha]_D = -48^\circ$. Pomiaru skręcalności dokonuje się w 2% roztworze dwumetyloformamidu.

W analogiczny sposób, lecz stosując kwas d-kamforosulfonowy zamiast kwasu d-winowego, można wytworzyć d-kamforo-sulfonian estru metylowego N-benzaldehydo- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny. Produkt przekryształizowuje się z metanolu lub wody. Topnieje on z rozkładem w temperaturze 245—250°C.

Używając zbliżonych estrów i materiałów wyjściowych otrzymuje się następujące produkty: d-winian estru etylowego N-benzaldehydo- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny, który przekryształizowany z etanolu topnieje w temperaturze 165—166°C z rozkładem, d-kamforosulfonian estru etylowego N-benzaldehydo- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny, który po przekryształizowaniu z etanolu topnieje z rozkładem w temperaturze 249—250°C, d-kamforosulfonian estru metylowego N-(p-nitrobenzaldehydo)- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny, który przekryształizowany z metanolu topnieje z rozkładem w temperaturze 267—270°C.

Przykład XVII. Ester metylowy α -etylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny

α -etylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaninę (3 g) rozpuszcza się w metanolu (30 ml), uprzednio nasyconym gazowym chlorowodorem. Roztwór ogrzewa się do wrzenia przez dwie godziny i odparowuje pod próżnią do sucha. Pozostałość traktuje się po-

nownie metanolem (30 ml), nasyconym uprzednio gazowym chlorowodorem i odparowuje znów do sucha pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie (8 ml) i roztwór alkalizuje się dodając 10% roztworu węgla sodowego (10 ml). Uzyskuje się 2,55 g estru w formie krystalicznego osadu o temperaturze topnienia (z rozkładem) 131—133°C. Temperatura topnienia nie zmienia się po rekrystalizacji z wody. Analiza: obliczono azotu 5,86%; znaleziono — 5,75%.

Przykład XVIII. Chlorowodorek estru metylowego N-benzaldehydo- α -etylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny

Ester metylowy α -etylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny (0,24 g) rozpuszcza się w metanolu (1 ml) i dodaje się benzaldehydu (0,16 ml). Mieszaninę pozostawia się na noc w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się, pozostałość rozpuszcza w wodzie (10 ml) i roztwór nasycza gazowym chlorowodorem. Otrzymuje się 0,26 g krystalicznego chlorowodoru o temperaturze topnienia (z rozkładem) 222—223°C. Po rekrystalizacji z wody oczyszczony produkt topnieje w temperaturze 225—226°C (z rozkładem).

Przykład XIX. Sól trójetiloaminowa N-benzaldehydo- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny

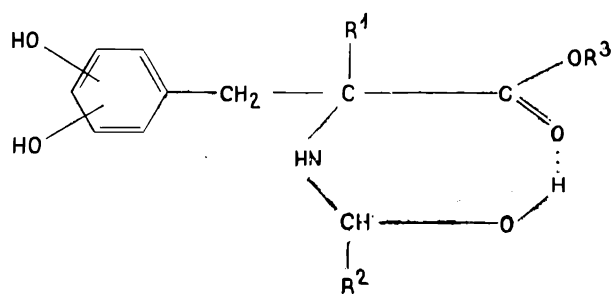
α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaninę (0,42 g) rozpuszcza się na łaźni parowej w mieszaninie bezwodnego metanolu (20 ml), benzaldehydu (0,25 ml) i trójetiloaminy (0,30 ml). Otrzymany roztwór pozostawia się w lodówce przy czym wytrąca się krystaliczna sól trójetiloaminy, która topnieje z rozkładem w temperaturze 264—269°C. Przez odparowanie roztworu macierzystego (ługu pokrystalicznego) uzyskuje się dalsze ilości produktu. Całkowita wydajność: 0,35 g. Analiza: obliczono azotu 9,0%; znaleziono — 8,7%.

Przykład XX. Sól chininowa N-benzaldehydo- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny

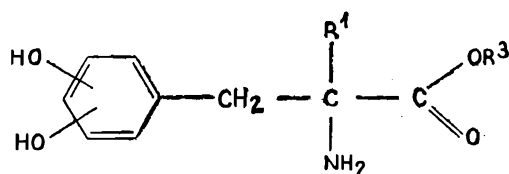
α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaninę (2,1 g) i chininę (3,25 g) ogrzewa się do wrzenia na łaźni parowej w mieszaninie metanolu (60 ml) i benzaldehydu (1,25 ml). Po godzinie ogrzewania dodaje się wodę (3 ml) i ogrzewa do wrzenia przez dalsze 30 minut. Po ochłodzeniu wytrąca się 1,85 g krystalicznej soli o temperaturze topnienia 255—256°C (z rozkładem). Przez odparowanie ługu macierzystego uzyskuje się dalsze ilości produktu. $[\alpha]_D$ mierzony w 1% roztworze w dwumetyloformamidzie wynosi +12°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania podwójnych aminokarbionoli o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 i R^2 oznaczają wodór, grupy alkilowe, aryloalkilowe lub aryłowe, a R^3 oznacza grupę alkilową, aryloalkilową lub aryłową albo kation jednowartościowy lub jeden równoważnik kationu wielowartościowego jak również ich enancjomerów, **znamienny tym**, że aldehydy alifatyczne, arali-fatyczne, aromatyczne lub alicykliczne poddaje się reakcji z pochodnymi fenylalaniny o wzorze ogólnym 2, w którym R^1 i R^3 mają wyżej podane znaczenie, w środowisku korzystnie alkoholowym lub w wodnym roztworze alkoholowym, w temperaturze w granicach od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej, a w przypadku, gdy R^3 oznacza wodór, reakcję prowadzi się w obecności zasad nieorganicznych lub organicznych i otrzymane związki o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję aldehydu z pochodną fenylalaniny prowadzi się w obecności czynnej zasady organicznej, a otrzymane sole diastereomeryczne rozdziela się w znany sposób na optycznie czynne enancjomery.



WZÓR 1



WZÓR 2