

URZĄD PATENTOWY w WARSZAWIE OPIS PATENTOWY

Nr 32244

Kl. 12 q, 32/01

Chemische Fabrik vormals Sandoz, Bazyleja

MP 107691/22

Sposób wytwarzania aminoalkoholi

Zgłoszono 18 lipca 1938

Udzielono 30 września 1943

Pierwszeństwo: 21 lipca 1937 (Szwajcaria)

Znane jest wytwarzanie aminoalkoholi, wywodzących się z aminokwasów, tak zwanych „aminoalkoholi proteinogennych” (Karrer). Synteza związków tej grupy opisana jest w pracy Karrera i współpracowników (Helv. 4, 76 (1921); 5, 469 (1922)) i polega na redukcji odpowiednich estrów aminokwasów za pomocą sodu i alkoholu według Bouveaulta i Blanca. Autorem tym udało się w ten sposób otrzymać takie aminoalkohole, jak alaninol, valinol, leucinol i fenyloalaninol. W czasie redukcji następuje racemizacja. Wychodząc z optycznie czynnych aminokwasów naturalnych otrzymuje się wymienione aminoalkohole w postaci nieczynnej. Leucinol wykazywał słabą skręcalność, uległ przeto również silnie racemizacji. Wydajność pro-

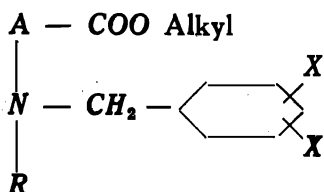
cesu otrzymywania aminoalkoholi jest bardzo mała i wynosi tylko na ogół kilka procentów wydajności teoretycznej. Więc np. otrzymuje się z 44 g estru walinowego tylko 3 g valinolu, co odpowiada 10% wydajności teoretycznej (Karrer, Helv. 5 479, 1922). Nieco większe wydajności otrzymuje się, jeżeli estry aminokwasu najpierw acetyluje się i następnie redukuje produkt acetylowany. Według tego sposobu otrzymano przez redukcję estru acetyloleucynowego leucinol z wydajnością 20% (Karrer, Helv. 4 91, 1921). Niedawno stwierdzili Barrow i Ferguson (Soc. 1935, 410), iż można przy tych sposobach zwiększyć wydajność przeprowadzając redukcję zamiast w zwykłym alkoholu absolutnym w alkoholu *n*-butylowym, odwodnionym całkowi-

cie butylenem magnezu. Otrzymali oni w ten sposób z estru acetylovalinowego chlorowodorek *d*, *l*-valinolu z wydajnością równą 45% wydajności teoretycznej. (Przy użyciu zwykłego absolutnego alkoholu etylowego otrzymano chlorowodorek valinolu z wydajnością 25%).

Jak już wspomniano, otrzymuje się według Karrera aminoalkohole racemiczne względnie takie, jakie uległy silnie racemizacji. Niedawno opisano w jednej z prac Barrowa i Fergusona (locum cito) przedstawiciela tej grupy związków w optycznie czystej postaci. Barrow i Ferguson rozkładali *d*, *l*-valinol za pomocą kwasu winowego na optyczne antypody.

Obecnie stwierdzono, iż można otrzymywać odmiany racemiczne, jak również czyste optycznie czynne aminoalkohole z dobrą wydajnością, jeżeli alifatyczne lub aralifatyczne estry kwasów benzyloaminotłuszczowych redukuje się i otrzymane odmiany racemiczne alkoholi benzyloaminowych względnie ich sole rozkłada się za pomocą optycznie czynnych kwasów przez frakcjonowaną krystalizację z odpowiedniego rozpuszczalnika na optycznie czynne składniki i od tych optycznie czynnych związków odszczepia się grupę benzylową.

Stwierdzono bowiem, iż przez redukcję łatwo dostępnych estrów kwasów benzyloaminotłuszczowych, odpowiadających wzorowi ogólnemu



w którym litera *X* oznacza wodór lub odpowiedni podstawnik np. grupę alkylową, alkoksylową, litera *R* oznacza wodór, grupę alkylową, aralkylową lub acylową, litera zaś *A* oznacza alifatyczny lub aralifatyczny łańcuch węglowy, uzyskuje się

znacznie lepsze wydajności, a uzyskane przy tym dotychczas nieznane alkohole benzyloaminowe dają się łatwo izolować i otrzymywać w postaci czystej, dzięki łatwej krystalizacji.

Poza tym alkohole benzyloaminowe wytwarzają z optycznie czynnymi kwasami łatwo krystalizujące sole, nadające się zwłaszcza do rozkładania odmian racemicznych na składniki optycznie czynne. Przez odszczepienie grupy benzylowej znany sposób, np. przez redukcję paladem, udało się poraż pierwszy bez trudności wytworzyć przeważnie nieznane, czyste, optycznie czynne aminoalkohole.

Redukcję estrów kwasów benzyloaminotłuszczowych można uskutecznić w znany sposób, np. sposobem Bouveaulta i Blanca, za pomocą sodu i alkoholu albo przez katalityczną redukcję, przy czym jako rozpuszczalniki można stosować mieszające się z wodą lub nie mieszające się z nią rozpuszczalniki organiczne, jak etanol, butanol, toluen, tetrahydronaftalen i dekahydronaftalen. Otrzymywane przy tym alkohole benzyloaminowe można z roztworu po redukcji łatwo wyodrębnić przeprowadzając alkohole benzyloaminowe w chlorowodorki i wytrącać z wodnego roztworu przez dodawanie ługu. Przez destylację tak otrzymanych zasad w próżni otrzymuje się pięknie krystalizujące związki, nadające się bardzo dobrze do rozdzielu na składniki optycznie czynne.

W celu otrzymywania optycznie czynnych alkoholi benzyloaminowych przeprowadza się odmiany racemiczne, np. za pomocą znanych sposobów, w sole odpowiednich kwasów optycznie czynnych, np. kwasu winowego, kwasu dwubenzoylowinowego, kwasu migdałowego, kwasu nitromigdałowego, i rozdziela optycznie czynne składniki przez frakcjonowaną krystalizację z odpowiedniego rozpuszczalnika, np. wody, metanolu, etanolu, estru octowego

itd., albo z mieszanin tych rozpuszczalników.

W celu otrzymywania nie podstawionych aminoalkoholi optycznie czynnych poddaje się optycznie czynne alkohole benzyloaminowe najlepiej katalitycznej redukcji za pomocą wodoru w obecności np. palladu jako katalizatora, najlepiej w obecności równoważnej ilości kwasu organicznego. Zwłaszcza korzystnie jest stosować kwas szczawiowy, ponieważ aminoalkohole otrzymuje się jako dobrze krystalizujące i łatwo dające się wyodrębnić szczawiany.

Według sposobu niniejszego można otrzymywać aminoalkohole optycznie czynne, np. *d*- i *l*-alaninol, *d*- i *l*-aminobutanol, *d*- i *l*-leucinol itd., z dobrą wydajnością w czystej postaci krystalicznej.

W celu oznaczenia odmian optycznie czynnych zastosowano w poniższym opisie obecnie wprowadzone znakowanie oznaczając przy aminokwasach znakami *d* i *l* konfigurację, a znakami (+) i (—) — kierunek skręcania. W odniesieniu do aminokwasów przytoczonych przykładowo, stwierdzono zgodnie, iż w przyrodzie występują one bez wyjątku w odmianie lewoskrętnej:

l-(+)-alanina, *l*-(+)-valina, *l*-(—)-leucyna, *l*-(—)-fenyloalanina.

Konfigurację aminoalkoholi można podać tylko w tych przypadkach, w których znany jest związek z odpowiednimi aminokwasami.

W związku z naturalnym (+)-alanino-lem, wyodrębnionym przez Jacobsa i Craiga (Science 82 16, 1935) jako zasadowy produkt rozszczepienia alkaloidu sporyszowego ergobazyny, podają autorzy, iż związek ten wywodzi się od naturalnej alaniny i wskutek tego winien być oznaczony *l*-(+)-alaninol. Z naturalnej *l*-(+)-valiny można otrzymać (słabo) prawoskrętny valinol (Barrow i Ferguson, locum cito),

a z naturalnej *l*-(—)-leucyny słabo lewoskrętny leucinol (Karrer, Helv. 4, 91, 1921). Optycznie czysty valinol prawoskrętny określa się przeto jako *l*-(+)-valinol, a optycznie czysty leucinol lewoskrętny — jako *l*-(—)-leucinol.

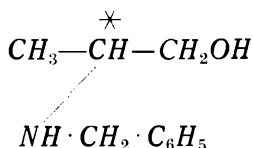
Ponieważ prawoskrętny *N*-benzyloalaninol daje przy uwodornianiu (+)-alaninol, a z lewoskrętnego *N*-benzyloleucinolu otrzymuje się (—)-leucinol, nadaje się tym związkom nazwy *l*-(+)*N*-benzyloalaninol względnie *l*-(—)*N*-benzyloleucinol, a odpowiednim związkom skręcającym w odwrotnym kierunku — nazwy *d*-(—)*N*-benzyloalaninol względnie *d*-(+)*N*-benzyloleucinol.

Oba optycznie czynne α -benzyloaminobutano-ole otrzymują znak (+) względnie (—) zależnie od kąta skręcania płaszczyzny polaryzacji, ponieważ zależność ich pochodzenia od odpowiednich optycznych odmian kwasu α -aminomasłowego nie jest jeszcze ustalona. Niedawno stwierdzili Abderhalden i Balu (Zeitschriftphysiol. Chemie 245, 246, 1937), że kwas *l*-(+)- α -aminomasłowy jest cegielką, z której zbudowane są białka naturalne.

Przykład I. W kolbie z okrągłym dnem, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, wkrapacz i termometr, umieszcza się 100 g sodu pokrajanego w kawałki i zalewa 300 cm³ suchej tetraliny. Całą tę masę ogrzewa się na kąpieli olejowej do 120°C (temperatura wewnątrz kolby), przy czym sól topi się na kuleczki i gromadzi się na dnie naczynia. Następnie do kolby tej wprowadza się powoli roztwór składający się z 104 g estru kwasu α -benzyloaminopropionowego (0,5 mola) w 300 cm³ alkoholu absolutnego tak, aby mieszanina utrzymana była możliwie w temperaturze 106—108°C. Po wprowadzeniu roztworu estru dodaje się przez wkrapacz powoli około 700 cm³ alkoholu absolutnego, aż do rozpuszczenia sodu. Temperatura mieszaniny spada przy tym powoli do 90°C. Po rozpuszczeniu całego

sodu ochładza się zawartość do 80°C i wrzuca ostrożnie 200 g tłuczonego lodu. Po umieszczeniu kolby z zawartością w zimnej wodzie chłodzi się dalej do około 30°C i następnie mieszaninę reakcyjną zobojętnia rozcieńczonym kwasem solnym (2 objętości stężonego HCl + 1 objętość H_2O), aż do wyraźnego zakwaszenia w obecności czerwieni kongo, i pozostawia jeszcze w ciągu 1 godziny w temperaturze 20°C, po czym odsysa się od wydzielonej soli kuchennej i przemywa dobrze alkoholem. Następnie ciecz oddziela się w rozdzielaczu od wydzielonej tetraliny i alkoholowy roztwór reagujący jeszcze wyraźnie kwaśno wobec czerwieni kongo zagęszcza w próżni, aż do wykrystalizowania soli kuchennej. Pozostałość zalewa się alkoholem absolutnym, oddziela od soli kuchennej przez odsysanie, przemywa dobrze alkoholem absolutnym i przesącza zagęszcza ponownie w próżni aż do gęstego syropu. Następnie syrop ten zadaje się małą ilością wody i następnie dużą ilością czystego stężonego wodorotlenku sodu. Wydziela się przy tym benzyloalaninol jako ciemny olej. Olej ten zadaje się eterem i roztwór suszy nad solą glauberską. Po oddestylowaniu eteru pozostałość frakcjonuje się w próżni. Punkt wrzenia 155—157°C. Otrzymany produkt jest bezbarwnym, gęstym, łatwo krystalizującym olejem. Po przekrystalizowaniu ze 120 cm³ cykloheksanu otrzymuje się 53 g produktu reakcji, co stanowi 64% wydajności teoretycznej.

α , *l*-N-benzyloalaninol o wzorze



krystalizuje z benzenu w postaci cienkich igiełek, z estru octowego i cykloheksanu—w postaci krótkich, klarownych słupów. Punkt topnienia tego związku 70—72°C,

punkt wrzenia w 155—157°C. Rozpuszcza się on dość łatwo w wodzie dając roztwór o odczynie silnie zasadowym. Z roztworu wodnego wydziela się po dodaniu silnych ługów jako bezbarwny olej. Otrzymany produkt rozpuszcza się bardzo łatwo w alkoholu i eterze.

Jak wynika z analizy

3,120 mg substancji daje 0,227 cm³ N_2 (20°, 746 mm),

0,2199 g substancji zużywają 13,31 cm³ $n/10 HCl$.

Ze wzoru tej substancji $C_{10}H_{15}ON$ wyliczono ilość $N = 8,49\%$, ciężar cząsteczkowy = 165,

znaleziono ilość $N = 8,31\%$, ciężar cząsteczkowy = 165,2.

Chlorowodorek *d*, *l*-N-benzyloalaninolu: punkt topnienia 111—113°C, słupy krystalizujące z mieszaniny alkoholu i eteru; łatwo rozpuszcza się w wodzie.

Pikrynian: punkt topnienia 135—137°C. Żółte słupy lub romby krystalizujące z alkoholu. Trudno rozpuszcza się w wodzie.

Kwaśny szczawian: punkt topnienia 176—178°C (rozkład), igły. Trudno rozpuszcza się w wodzie.

Optyczny rozkład *d*, *l*-N-benzyloalaninolu.

66 g *d*, *l*-N-benzyloalaninolu (0,2 mola) i 60 g kwasu winowego (0,2 mola) rozpuszcza się w 100 cm³ alkoholu na gorąco i do nieco oziębionego roztworu dodaje się mieszając powoli 100 cm³ estru octowego. Przy oziębieniu wydziela się bezbarwny syrop. Zaszczepia się go kilku kryształkami uzyskanymi w próbie wstępnej i pozostawia mieszaninę w zamkniętym naczyniu w ciągu 2 dni w lodówce. Powstałą masę krystaliczną dobrze się rozdrabnia i odsysa. Pozostałość na sączku uwalnia się od pozostałego syropu przemywając mieszaniną alkoholu i estru octowego (1:1) i po wysuszeniu w celu dalszego oczyszczenia przekrystalizowuje dwukrotnie z miesza-

niny składającej się z 80 cm³ alkoholu i 80 cm³ estru octowego.

Powstałe krótkie, lśniące słupki stanowią czysty dwuwinian lewoskrętnego benzyloalaninolu. Otrzymuje się je z wydajnością stanowiącą 40—45 g, czyli wynoszącą 63—71% wydajności teoretycznej.

Ług macierzysty (alkohol—ester octowy), otrzymany z surowego dwuwinianu (—)-*N*-benzyloalaninolu, zagęszcza się w próżni do syropu, zadaje małą ilością wody i wytworzoną zasadę wydziela przez dodanie nadmiaru stężonego roztworu wodorotlenku sodowego. Zasadę tę rozpuszcza się w eterze i eter oddestylowuje po wysuszeniu roztworu nad solą glauberską. Pozostały syrop rozpuszcza się na ciepło w 60 cm³ cykloheksanu. Po oziębieniu do 40°C odsysa się wydzielone kryształy, składające się prawie z czystej odmiany racemicznej, i przemywa cykloheksanem o temperaturze 40°C. Przesącz zagęszcza się w próżni i pozostały syrop (25 g) rozpuszcza się na gorąco z dodatkiem 19 g krystalicznego kwasu szczawowego w 90 cm³ wody. Przy ochładzaniu krystalizuje kwaśny szczawian (+) *N*-benzyloalaninolu w czystej postaci; otrzymuje się go z wydajnością = 32 g, to znaczy wynoszącą 63% wydajności teoretycznej.

Z obydwóch soli wyodrębnia się optycznie czynne, wolne zasady w znany sposób i oczyszcza przez krystalizację z cykloheksanu i eteru naftowego.

d-(—)-*N*-benzyloalaninol krystalizuje z mieszaniny cykloheksanu i eteru naftowego w postaci cienkich igiełek o punkcie topnienia 47—49°C. W rozpuszczalnikach organicznych związek ten jest łatwiej rozpuszczalny, niż związek racemiczny.

Polaryzacja: w alkoholu (*c* = 4,0)

$$(\alpha)_D^{22} = -44,25^{\circ}$$

Chlorowodorek *d*-(—)-*N*-benzyloalaninolu: punkt topnienia 136—138°C. Z alkoho-

lo-eteru krystalizuje w postaci słupów.

$$(\alpha)_D^{21} = -14,75^{\circ} \text{ (woda: } c = 4,0\text{)}.$$

Pikrynian: punkt topnienia 73—75°C. Z rozcieńczonego alkoholu krystalizuje w postaci żółtych słupów.

Kwaśny szczawian: punkt topnienia 187—189°C (rozkład), igły, trudno rozpuszczalne w wodzie.

d-dwuwinian: punkt topnienia 94—96°C. Krystalizuje w postaci słupów z alkoholu lub wody.

l-(+)-*N*-benzyloalaninol:

polaryzacja: w alkoholu (*c* = 4,0)

$$(\alpha)_D^{28} = +44,0^{\circ}$$

Pozostałe dane są takie same, jak w odniesieniu do związku lewoskrętnego.

16,5 g *l*-(+)-benzyloalaninolu rozpuszcza się w 200 cm³ alkoholu absolutnego i wprowadza roztwór 6,3 g kwasu szczawowego w 100 cm³ wody, po czym wstrząsa się w obecności 1,5 g gąbki palladowej z wodorem pod nieco zwiększonym ciśnieniem. Po mniej więcej 24 godzinach pochłanianie wodoru jest skończone. Odsąca się od katalizatora i zagęszcza roztwór w próżni do syropu. Przy rozcieńczaniu z 150 cm³ alkoholu absolutnego krystalizuje szczawian *l*-(+)-alaninolu w postaci lśniących śnieżnobiałych płatków. Otrzymuje się 11,3 g czystego produktu, co odpowiada 95% wydajności teoretycznej. Z ługu macierzystego można uzyskać przez zagęszczenie jeszcze 0,5 g.

Szczawian *l*-(+)-alaninolu o wzorze (*C*₄*H*₁₀*O*₈*N*)₂ topnieje w 171°C (poprawiony);

$$(\alpha)_D^{20} = +18,8^{\circ} \text{ (} c = 2 \text{ w wodzie)}.$$

Otrzymany związek rozpuszcza się bardzo łatwo w wodzie, w alkoholu zaś bardzo trudno.

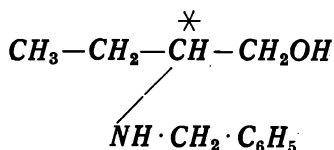
Reakcja wytwarzania *d*-(—)-alaninolu przebiega tak samo, jak przy prawoskrętnych antypodach.

Szczawian *d*-(—)-alaninolu posiada skręcalność $(\alpha)_D^{20} = -18,8^\circ$. Pozostałe właściwości są takie same, jak szczawianu *l*-(+)-alaninolu.

Przykład II. Do wrzącego roztworu 110,5 g estru etylowego kwasu α -benzyloaminomastowego (0,5 mola) w 1 litrze alkoholu absolutnego dodaje się w krótkich odstępach czasu 100 g sodu pokrajanego w kawałki. Ogrzewa się, aż do rozpuszczenia całego sodu, ewentualnie dodając nową ilość alkoholu absolutnego.

Ochładza się do około 70°C , dodaje 200 g lodu i ostrożnie zobojętnia po dalszym ochłodzeniu rozcieńczonym kwasem solnym (2:1). Po skończonym wydzielaniu soli kuchennej osad ten odsysa się i oddestylowuje alkohol w próżni. Otrzymany syrop zadaje się nadmiarem stężonego roztworu wodorotlenku sodu lub potasu i wydzielony olej rozpuszcza się w eterze. Po wysuszeniu nad solą glauberską oddestylowuje się rozpuszczalnik i pozostałość frakcjonuje w próżni.

Punkt wrzenia $14 = 155\text{—}157^\circ\text{C}$. Tak otrzymany *d*, *l*-2-benzyloaminobutanol-1 o wzorze



krystalizuje z cykloheksanu w postaci cienkich słupów. Punkt topnienia $58\text{—}60^\circ\text{C}$. Punkt wrzenia $= 155\text{—}157^\circ\text{C}$ pod ciśnieniem 14 mm. Rozpuszcza się w wodzie, łatwo rozpuszcza się w alkoholu i eterze.

Jak wynika z analizy

4,040 mg substancji dają $0,276\text{ cm}^3\text{ N}_2$ (21° , 750 mm),

0,2084 g substancji zużywają $11,63\text{ cm}^3\text{ n/10 HCl}$.

Ze wzoru tej substancji $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{ON}$ wyliczono: $N = 7,82\%$, ciężar cząsteczkowy $= 179$,

znaleziono: $N = 7,83\%$, ciężar cząsteczkowy $= 179,2$.

Chlorowodorek otrzymanego związku posiada punkt topnienia $127\text{—}129^\circ\text{C}$. Z alkoholu i estru octowego krystalizują blaszki lub igły łatwo rozpuszczające się w wodzie.

Pikrynian tego związku: punkt topnienia $114\text{—}146^\circ\text{C}$.

Żółte cienkie słupy.

35,8 g *d*, *l*-2-benzyloaminobutanolu-1 (0,2 mola) i

30,4 g (—) kwasu migdałowego (0,2 mola) rozpuszcza się w 50 cm^3 kwasu octowego na ciepło. Przy staniu roztworu następuje raptownie krystalizacja. Po ukończeniu krystalizacji otrzymany produkt odsysa się i przemywa estrem octowym, po czym przekrystalizowuje się go jeszcze dwukrotnie z 120 cm^3 estru octowego + 5 cm^3 alkoholu absolutnego aż do stałego punktu topnienia. Otrzymuje się 23 g białych spłśnionych igieł o punkcie topnienia $111\text{—}113^\circ\text{C}$, co stanowi 69% wydajności teoretycznej.

Otrzymany związek jest czystą solą kwasu (—)-migdałowego i (—)-2-benzyloaminobutanolu-1.

W celu otrzymania związku prawoskrętnego zagęszcza się pierwsze dwa ługi macierzyste lewoskrętnego związku kwasu (—)-migdałowego w próżni i zasadę regeneruje (21 g). Zasadę tę rozpuszcza się z dodatkiem 18 g (+)-kwasu migdałowego w 50 cm^3 estru octowego. Kryształy wydzielone przy staniu przekrystalizowuje się jeszcze dwukrotnie ze 120 cm^3 estru octowego + 5 cm^3 alkoholu absolutnego. Otrzymuje się 26 g czystego związku kwasu (+)-migdałowego i (+)-2-benzyloaminobutanolu-1 czyli 79% wydajności teoretycznej. Punkt topnienia $111\text{—}113^\circ\text{C}$.

Wyodrębnianie wolnych zasad optycznie czynnych skutecznia się w znany sposób. Oczyszczanie skutecznia się przez krystalizację z cykloheksanu.

(—)-2-benzyloamino-butanol-1 krystalizuje z cykloheksanu w postaci cienkich igieł. Punkt topnienia 76—78°C. Polaryzacja: w alkoholu ($c = 4,0$)

$$(\alpha)_D^{21} = -25,0^\circ.$$

Chlorowodorek tego związku: punkt topnienia 141—143°C. Z alkoholu-eteru krystalizuje w postaci igieł. Łatwo rozpuszcza się w wodzie.

Pikrynian tego związku: punkt topnienia 111—113°C. Krystalizuje w postaci żółtych słupów z 50%-owego alkoholu.

(+)-2-benzyloaminobutanol-1. Polaryzacja: w alkoholu ($c = 4,0$)

$$(\alpha)_D^{28} = +25,5^\circ.$$

17,9 g (+)-N-2-benzyloaminobutanolu-1 rozpuszcza się w 200 cm³ alkoholu absolutnego, dodaje 6,3 g kwasu szczawowego w 100 cm³ wody i wstrząsa z wodorem w obecności 1,5 g gąbki palladowej, jako katalizatorem. Po mniej więcej 24 godzinach pochłanianie wodoru jest ukończone.

Po odfiltrowaniu katalizatora zagęszcza się roztwór i rozcieńcza 150 cm³ alkoholu absolutnego. Wytworzony szczawian (+)-2-aminobutanolu-1 krystalizuje w śnieżnobiałych igłach. Otrzymuje się 12—13 g, co prawie odpowiada wydajności teoretycznej. Punkt topnienia 190—192°C (poprawiony).

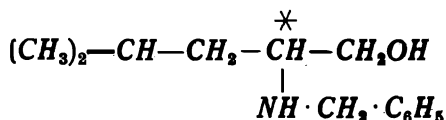
$$(\alpha)_D^{20} = +11,3^\circ \quad (c = 3 \text{ w wodzie}).$$

Otrzymany szczawian (—)-2-aminobutanolu-1 o wzorze $(C_8H_{12}O_3N)_2$ można w taki sam sposób wytworzyć z pochodnej N-benzylowej. Prócz kąta skręcania płaszczyzny polaryzacji $(\alpha)_D^{20} = -11,3^\circ$ posiada związek ten takie same właściwości, jak odmiany prawoskrętne.

Przykład III. 124,5 g estru etylowego kwasu α -benzyloaminoizokapronowego (0,5 mola) rozpuszcza się w 1 litrze alkoholu butylowego, odwodnionego butylanem magnezu, i roztwór ogrzewa do wrzenia. Do-

daje się następnie możliwie prędko do wrzącego roztworu 100 g pokrajanego sodu, po czym ogrzewa się po dodaniu nowej ilości odwodnionego alkoholu butylowego, aż do całkowitego rozpuszczenia się metalu. Wówczas masę tę pozostawia się do ochłodzenia, zadaje 200 g lodu i zobojętnia rozcieńczonym kwasem solnym (2:1) dobrze chłodząc od zewnątrz. Następnie odsąca się od wydzielonej soli i oddestylowuje alkohol całkowicie w próżni. Otrzymaną pozostałość zadaje się nadmiarem wodorotlenku sodu i wydzielony surowy *d, l*-N-benzylololeucinol w postaci oleju rozpuszcza w eterze. Wytworzony roztwór suszy się za pomocą soli glauber-skiej. Po oddestylowaniu eteru pozostaje zabarwiony syrop, który poddaje się frakcjonowaniu z zastosowaniem próżni.

Czysty *d, l*-N-benzylololeucinol o wzorze



destyluje w 170—172°C pod ciśnieniem 16 mm Hg jako bezbarwny olej, który szybko zestala się na masę krystaliczną. Po przekrystalizowaniu z cykloheksanu otrzymuje się cienkie igły o punkcie topnienia 61—63°C. Otrzymany *d, l*-N-benzylololeucinol rozpuszcza się trudno w wodzie, łatwo w alkoholu, eterze, benzenie.

Jak wynika z analizy

4,418 mg substancji daje 0,263 cm³ N₂ (21°C, 750 mm),

0,2163 g substancji zużywa 10,58 cm³ n/10 HCl.

Ze wzoru tej substancji $C_{13}H_{21}CN$:
wyliczono: N = 6,76%; ciężar cząsteczkowy 207,
znaleziono N = 6,82%; ciężar cząsteczkowy 204,4.

Chlorowodorek tego związku: Punkt topnienia = 151—153°C. Z wody krystalizują słupy. Otrzymany związek rozpuszcza się dość trudno w wodzie.

Pikrynian tego związku: Punkt topnienia = 152—154°C. Żółte słupy z alkoholu. Trudno rozpuszcza się w wodzie.

Otrzymaną zasadę racemiczną przemienia się najpierw za pomocą winianu *d*-dwubenzoylowego (Butler & Cretschler, Am. 55, 2605, 1933) w wodnym roztworze alkoholowym w kwaśną sól. Przy staniu roztworu następuje krystalizacja soli, którą oczyszcza się przez krystalizację z wodnego roztworu alkoholu, aż do uzyskania produktu o stałym punkcie topnienia. W powyższy sposób otrzymuje się w czystej postaci *d*-dwubenzoylowinian-*d*(+)-*N*-benzyloleucinu.

20,7 g *d*, *l*-*N*-benzyloleucinu (0,1 mola) i 37,6 g winianu *d*-dwubenzoylowego (0,1 mola) rozpuszcza się w 150 cm³ ciepłego 60%-owego alkoholu. Po ostygnięciu roztworu tego do temperatury pokojowej zaszczepia się go kryształkami i pozostawia przez kilkanaście godzin. Wydzielone kryształy odsysa się, przemywa 60%-owym alkoholem i przekrystalizowuje trzy razy ze 100 cm³ 60%-owego alkoholu aż do stałego punktu topnienia. Czysty *d*(+)-*N*-benzyloleucinol-*d*-dwubenzoylowinian tworzy bezbarwne słupy o punkcie topnienia 169—171°C (punkt topnienia zależy od sposobu ogrzewania). Otrzymane kryształy dobrze rozpuszczają się w ciepłym alkoholu, bardzo trudno w wodzie. Otrzymuje się je z wydajnością równą 50% wydajności teoretycznej.

Surową *l*-zasadę (11 g) uzyskaną z pierwszych dwóch ługów macierzystych winianu dwubenzoylowego rozpuszcza się z równoważną ilością 10,5 g kwasu (+)-*o*-nitromigdałowego w 50 cm³ 50%-owego alkoholu na ciepło. Przy ochładzaniu roztworu krystalizuje związek kwasu (+)-*o*-nitromigdałowego z *l*(—)-*N*-benzyloleucinolem, który po jednorazowym przekrystalizowaniu z małej ilości 50%-owego alkoholu otrzymuje się w zupełnie czystej postaci. Otrzymany związek krystalizuje w

postaci żółtozielonych słupów o punkcie topnienia 128—130°C.

Z obydwóch soli wyodrębnia się wolne zasady znanym sposobem i oczyszcza przez krystalizację z cykloheksanu.

d(+)-*N*-benzyloleucinol krystalizuje z cykloheksanu w postaci cienkich, spłśnionych igieł o punkcie topnienia 77—79°C. Polaryzacja w alkoholu (*c* = 4,0)

$$(\alpha)_D^{20} = + 30,75^{\circ}.$$

Chlorowodorek tego związku: punkt topnienia 160—162°C. Z roztworu alkohol-eterowego lub wody krystalizują słupy, dość trudno rozpuszczalne w wodzie.

Pikrynian tego związku: punkt topnienia 121—123°C.

Żółte słupy z 50%-owego alkoholu.

l(—)-*N*-benzyloleucinol:

Polaryzacja: w alkoholu (*c* = 4,0)

$$(\alpha)_D^{22} = - 30,25.$$

20,7 g *d*(+)-*N*-benzyloleucinu rozpuszcza się w 600 cm³ alkoholu absolutnego; do roztworu tego dodaje 6,3 g krystalicznego kwasu szczawiowego w 200 cm³ wody i wstrząsa z wodorem w obecności 2,5 g gąbki platynowej. Po mniej więcej 12 godzinach redukcja jest ukończona (rozszczerzenie).

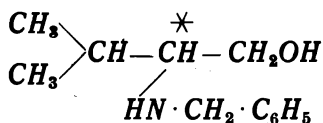
Roztwór oddzielony od katalizatora zagęszcza się w próżni do syropu i następnie zadaje 100 cm³ alkoholu. Otrzymany szczawian *d*(+)-leucinu krystalizuje w lśniących blaszkach. W celu uzupełnienia krystalizacji dodaje się jeszcze 200 cm³ eteru. Otrzymuje się 14—15 g, co odpowiada około 90% wydajności teoretycznej. Otrzymany związek o wzorze (C₇H₁₆O₃N)₂ posiada punkt topnienia 216°C (poprawiony); $(\alpha)_D^{20} = + 7,2^{\circ}$ (*c* = 3 w wodzie).

Szczawian *l*(—)-leucinu otrzymany w taki sam sposób z *l*(—)-*N*-benzyloleucinolu posiada prócz kąta skręcania płaszczyz-

ny polaryzacji takie same właściwości, jak odmiany prawoskrętne.

Przykład IV. Postępując jak w przykładach I—III można przez redukcję estru kwasu α -benzyloaminoizowalerianowego otrzymać z dobrą wydajnością *d, l-N*-benzylovalinol.

d, l-N-benzylovalinol o wzorze



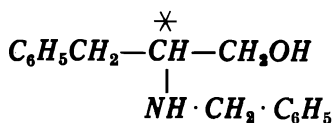
jest bezbarwną cieczą o punkcie wrzenia 146—148°C. Produkt ten trudno rozpuszcza się w wodzie, łatwo w alkoholu, eterze i benzenie.

Chlorowodorek tego związku: punkt topnienia = 152—154°C. Z mieszaniny alkoholu i estru octowego otrzymuje się podłużne słupy dość trudno rozpuszczalne w wodzie.

Jak wynika z analizy z 4,992 mg substancji otrzymano 0,255 cm³ N₂ (22°, 749 mm), 0,2224 g substancji zużywa 9,65 cm³ n/10 AgNO₃ (według Volharda).

Ze wzoru tej substancji C₁₂H₂₀ONCl wyliczono *N* = 6,10%; *Cl* = 15,47%, znaleziono *N* = 5,83%; *Cl* = 15,39%. Pikrynian tego związku: punkt topnienia 131—133°C. Żółte słupy z alkoholu. Trudno rozpuszcza się w wodzie.

Przykład V. Podobnie jak wyżej opisano, można przez redukcję estru kwasu α -benzyloamino- β -fenylopropionowego otrzymać 2-*N*-benzyloamino-3-fenylopropanol-1 (*N*-benzylofenyloalaninol). Otrzymany związek o wzorze:



krystalizuje w postaci cienkich igieł z cykloheksanu. Punkt topnienia 69—71°C. Punkt wrzenia 198—200°C pod ciśnieniem

5 mm. Trudno rozpuszcza się w wodzie, łatwo w alkoholu, eterze i benzenie.

Jak wynika z analizy

3,901 mg substancji daje 0,205 cm³ N₂ (21°, 740 mm),

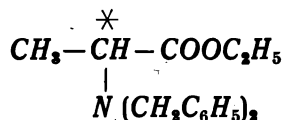
0,2182 g substancji zużywa 9,02 cm³ n/10 HCl.

Ze wzoru tej substancji C₁₆H₁₉ON wyliczono *N* = 5,81%; ciężar cząsteczkowy = 241, znaleziono *N* = 5,94%; ciężar cząsteczkowy = 241,9.

Chlorowodorek tego związku: punkt topnienia = 147—149°C. Małe słupy lub tabliczki z mieszaniny alkoholu i eteru. Pikrynian tego związku: punkt topnienia = 166—168°C. Żółte romby z alkoholu.

Trudno rozpuszcza się w wodzie i alkoholu.

Przykład VI. 148,5 g (0,5 mola) estru etylowego kwasu *N*-dwubenzyl- α -amino-propionowego o wzorze:

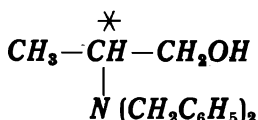


zadaje się 1 litrem alkoholu absolutnego i roztwór ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie dodaje się możliwie szybko 100 g pokrajanego sodu i całą masę utrzymuje się w temperaturze wrzenia, aż do całkowitego rozpuszczenia metalu. Następnie ochładza się do około 70°C, dodaje 200 g rozdrobnionego lodu i zobojętnia po dalszym ochłodzeniu do około 30°C ostrożnie za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego (2:1).

Po ukończonym wydzielaniu soli kuchennej osad ten odsysa się, przemywa alkoholem i z przesączu usuwa alkohol przez destylację w próżni. Pozostały, ciemno zabarwiony syrop rozpuszcza się w wodzie i roztwór czyni silnie zasadowym za pomocą wodorotlenku sodu lub potasu. Wydzieloną oleistą zasadę rozpuszcza się w

eterze. Po wysuszeniu nad solą glauberską oddestylowuje się rozpuszczalnik i pozostałość frakcjonuje w próżni.

Główna frakcja posiada punkt wrzenia = 210—212°C, pod ciśnieniem 14 mm i stanowi słabo zabarwiony syrop. Dalsze oczyszczanie skutecznia się przeprowadzając w dobrze krystalizujący chlorowodorek. Otrzymany syrop rozpuszcza się w 100 cm³ estru octowego i zubożętnia za pomocą kwasu solnego, rozpuszczonego w alkoholu absolutnym. Po krótkim staniu na zimno odsysa się krystaliczny chlorowodorek, wydzielający się prawie w ilości teoretycznej i przemyna estrum octowym. Po jednorazowym przekrystalizowaniu z podwójnej ilości alkoholu z dodatkiem eteru sól jest oczyszczona. Punkt topnienia 181—183°C. Zasadę, odzyskaną z tego w znany sposób, rozpuszcza się w eterze i roztwór suszy nad solą glauberską. Po oddestylowaniu eteru pozostaje bezbarwny syrop, który po ochłodzeniu krystalizuje. Otrzymany w ten sposób *d, l-N*-dwubenzylalaninol o wzorze



krystalizuje z cykloheksanu i eteru naftowego w postaci krótkich, lśniących tabliczek. Punkt topnienia 56—58°C. Otrzymany związek rozpuszcza się łatwo w alkoholu, eterze i benzenie. W wodzie produkt ten jest prawie nierozpuszczalny.

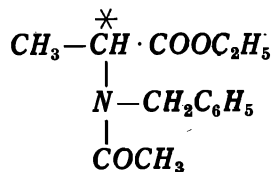
Jak wynika z analizy
z 7,895 mg substancji otrzymano 0,376 cm³
N₂ (20°, 748 mm),
0,3411 g substancji zużywa 13,12 cm³ n/10
HCl (=0,04784 g HCl).

Ze wzoru tej substancji C₁₇H₂₁ON
wyliczono N = 5,49%; ciężar cząsteczkowy = 255,
znaleziono N = 5,46%; ciężar cząsteczkowy = 260,0.

Chlorowodorek tego związku: igły z alkoholo-eteru albo mieszaniny alkoholu z estrum octowym. Punkt topnienia 181—183°C.

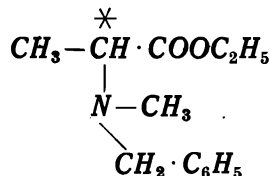
Pikrynian tego związku: żółte igły z 50%-owego alkoholu. Punkt topnienia 149—151°C.

Przykład VII. Do wrzącego roztworu 124,5 g (0,5 mola) estru etylowego kwasu *N*-acetylo-benzyl- α -aminopropionowego o wzorze

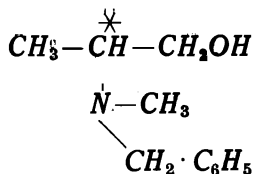


w litrze alkoholu absolutnego dodaje się w krótkich odstępach czasu 100 g w kawałki pokrajanego sodu i utrzymuje mieszaninę w temperaturze wrzenia, aż do całkowitego rozpuszczenia się sodu. Po oziębieniu do około 70°C dodaje się 200 g lodu i po dalszym ochłodzeniu do około 30°C zubożętnia rozcieńczonym kwasem solnym (2:1). Od wydzielonej soli kuchennej oddziela się przez odessanie i przemyna alkoholem. Przesącz zagęszcza się w próżni aż do ponownej krystalizacji soli kuchennej, pozostałość rozcieńcza alkoholem absolutnym. Po przesączeniu przesącz podaje się przeróbce, jak opisano w przykładzie I. Otrzymuje się *d, l-N*-benzylalaninol o właściwościach podanych w przykładzie I.

Przykład VIII. 110,5 g (0,5 mola) estru etylowego kwasu *N*-metylobenzyl- α -aminopropionowego:



redukuje się jednym ze sposobów, podanych w przykładach I—III. Po przeróbce otrzymuje się *d, l-N*-metylobenzylalaninol o wzorze

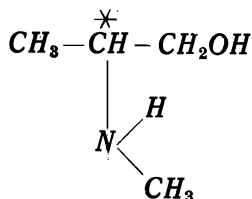


w postaci bezbarwnego oleju o punkcie wrzenia 138—140°C pod ciśnieniem 14 mm. Otrzymaną substancję rozpuszcza się łatwo w alkoholu, eterze i benzenie, trudno — w wodzie.

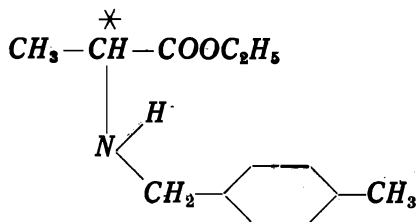
Jak wynika z analizy z 5,263 mg substancji otrzymano 0,355 cm³ N₂ (19°, 749 mm), dla 0,2893 g substancji zużyto 15,76 cm³ n/10 HCl (=0,0574 g HCl).

Ze wzoru tej substancji C₁₁H₁₇ON wyliczono N = 7,82%; ciężar cząsteczkowy = 179, znaleziono N = 7,77%; ciężar cząsteczkowy = 183,6.

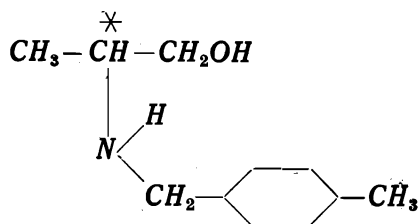
10 g *d, l*-*N*-metylobenzyloalaninolu rozpuszczono w 100 cm³ alkoholu absolutnego, dodano 3,5 g krystalicznego kwasu szczawiowego w 50 cm³ wody (=1 równoważnik) i wstrząsano z wodorem w obecności 3 g gąbki palladowej pod ciśnieniem 50 cm słupa wody. Po 8 godzinach ustaje pochłanianie wodoru. Masę reakcyjną odsączono od katalizatora i zagęszczono roztwór w próżni do gęstości syropu. Po zadanu alkoholem wykryształizował obojętny szczawian *d, l*-*N*-metyloalaninolu w ilości 6,6 g, czyli z wydajnością wynoszącą 88% wydajności teoretycznej, w postaci cienkich igieł o punkcie topnienia 174°C (poprawiony). Przy przekryształizowaniu z małej ilości wody i rozcieńczeniu alkoholem nie zmienił się punkt topnienia. Otrzymany związek o wzorze C₁₁H₁₁ON posiada wzór strukturalny



Przykład IX. 110,5 g (0,5 mola) estru etylowego kwasu *N*-(*p*-metylobenzylo)- α -aminopropionowego:



redukuje się według jednego ze sposobów podanych w przykładach I—III. Po przeróbce otrzymuje *d, l*-*N*-(*p*-metylobenzylo)-alaninol o wzorze



Z cykloheksanu lub estru octowego kryształizują igły o punkcie topnienia 75—77°C. Otrzymany związek łatwo rozpuszcza się w alkoholu i chloroformie, trudno rozpuszcza się w wodzie.

Jak wynika z analizy z 4,886 mg substancji otrzymano 0,323 cm³ N₂ (19°, 749 mm), dla 0,2347 g substancji zużyto 13,11 cm³ n/10 HCl (=0,0478 g HCl).

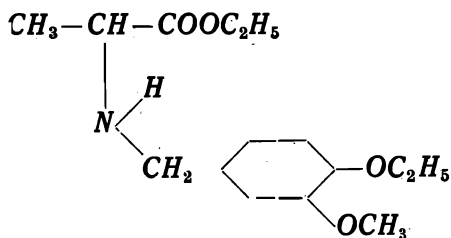
Ze wzoru tej substancji C₁₁H₁₇ON wyliczono N = 7,82%; ciężar cząsteczkowy = 179, znaleziono N = 7,62%; ciężar cząsteczkowy = 179.

Pikrynian tego związku: żółte igły z alkoholem. Punkt topnienia 145—147°C.

15,5 g *d, l*-*N*-(*p*-metylobenzylo)-alaninolu rozpuszczono w 150 cm³ alkoholu absolutnego, dodano 5,45 g krystalicznego kwasu szczawiowego w 75 cm³ wody i następnie uwodorniono, jak w poprzednim przykładzie. Uwodornienie ustało po pochłonięciu wyliczonej ilości wodoru (1 mol

wodoru na 1 mol zasady). Syrop pozostały po odsączeniu katalizatora i odparowaniu rozpuszczalnika krystalizował po dodaniu alkoholu. Otrzymano 10 g szczawianu *d, l*-alaninolu, czyli z wydajnością wynoszącą 97% ilości teoretycznej. Po jednorazowym przekrystalizowaniu z małej ilości wody przy rozcieńczeniu za pomocą alkoholu absolutnego otrzymano związek o punkcie topnienia 182°C (poprawiony).

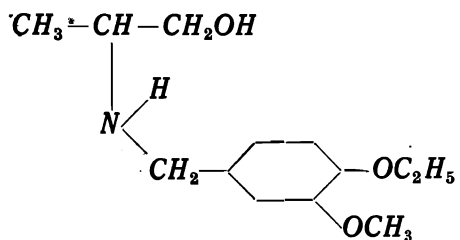
Przykład X. W kolbie z dnem płaskim, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, wkraplacz i termometr, zadaje się 100 g pokrajanego sodu 300 cm³ suchej tetraliny i ogrzewa na łaźni olejowej do 120°C; przez wkraplacz wprowadza się roztwór 140,5 g (0,5 mola) estru etylowego kwasu *N*-(3-metoksy-4-etoksy-benzyl)- α -amino-propionowego o wzorze



w 400 cm³ alkoholu absolutnego w taki sposób, aby temperatura mieszaniny stale była równa 106–108°C. Po wprowadzeniu roztworu wkrapla się powoli alkohol absolutny (około 700 cm³) i ogrzewa w dalszym ciągu do wrzenia, aż do całkowitego rozpuszczenia metalu. Następnie oziębia się zawartość kolby do około 80°C i dodaje 200 g rozdrobnionego lodu. Wówczas chłodzi się do około 30°C i zobojętnia (chłodząc od zewnątrz) za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego 2:1. Gdy przestanie wydzielać się chlorek sodu odsysa się go i przemywa alkoholem. Tetralinę wydzieloną w przesączu oddziela się w rozdzielaczu, przy czym należy zważyć, że roztwór alkoholowy powinien reagować wyraźnie kwaśno na czerwień kongo. Roztwór oddzielony od tetraliny zagęszcza się

w próżni, aż do wydzielenia soli kuchennej, i pozostałość rozcieńcza alkoholem absolutnym. Od soli kuchennej uwalnia się przez odsysanie i przesącz przez zagęszczanie w próżni uwalnia od alkoholu. Ciemno zabarwioną syropowatą pozostałość rozpuszcza się w małej ilości wody i roztwór zadaje nadmiarem stężonego wodorotlenku sodu. Nowy ten związek wydziela się przy tym jako ciemny olej, który rozpuszcza się w eterze. Roztwór eteru zadaje się pół objętością chloroformu i dobrze suszy nad solą glauberską. Przez dodanie chloroformu unika się wykryształizowania podczas procesu suszenia związku trudno rozpuszczalnego w eterze.

Rozpuszczalnik oddestylowuje się całkowicie i pozostały syrop rozpuszcza na gorąco w 100 cm³ eteru. Po wstawieniu tego roztworu do zimnej wody następuje krystalizacja po zaszczerpieniu kryształkiem. Po ukończonej krystalizacji kryształy odsysa się i przemywa eterem. W celu dokładnego oczyszczenia przekrystalizowuje się je jeszcze raz lub dwa razy z estru octowego przy użyciu małej ilości węgla zwierzęcego. W ten sposób otrzymuje się *d, l*-*N*-(3-metoksy-4-etoksybenzyl)-alaninol o wzorze



w postaci białych spłśnionych igieł o punkcie topnienia 94–96°C. Otrzymany związek rozpuszcza się łatwo w alkoholu i chloroformie, a trudno w eterze. Związek ten trudno rozpuszcza się w zimnej wodzie, a stosunkowo łatwo — w ciepłej wodzie.

Jak wynika z analizy z 4,747 mg substancji otrzymano 0,248 cm³

N_2 (21°, 750 mm),
dla 0,3424 g substancji zużyto 14,22 cm³
n/10 HCl (=0,05185 g HCl).

Ze wzoru tej substancji $C_{13}H_{21}O_3N$
wyliczono $N = 5,85\%$; ciężar cząsteczko-
wy = 239,
znaleziono $N = 5,99\%$; ciężar cząsteczko-
wy = 240,8.

Chlorowodorek tego związku: blaszki z al-
koholu i eteru. Punkt topnienia 132—
134°C. Łatwo rozpuszcza się w wodzie.

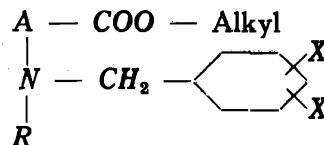
Redukcja z rozkładem *d, l-N*-(3 metok-
sy-4-etoksy-benzyl)-alaninolu przebiega
wolniej niż rozkład pochodnych przyto-
czonych w poprzednich przykładach.

12,2 g otrzymanej zasady rozpuszcza
się w 150 cm³ alkoholu absolutnego, do-
daje 3,2 g kwasu szczawiowego w 75 cm³
wody i wstrząsa z wodorem w obecności 8 g
gąbki palladowej. W ciągu jednego dnia
masa reakcyjna pochłonięła $\frac{2}{3}$ wodoru wy-
liczonego i uwodornianie ustało. Po prze-
sączeniu w celu oddzielenia od katalizato-
ra dodano 8 g świeżego katalizatora, po
czym redukcja przebiegła do końca po
13 godzinach. Dalszą przeróbkę uskutecz-
niono jak w przykładzie poprzednim.

Otrzymano 5 g szczawianu alaninolu,
co stanowi 82% wydajności teoretycznej.
Po jednorazowym przekrystalizowaniu po-
siadał otrzymany związek odpowiedni
punkt topnienia 182° (poprawiony).

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób wytwarzania aminoalkoholi, zna-
mienny tym, że alifatyczne lub aralifa-
tyczne estry kwasów benzyloaminotłusz-
cowych o wzorze ogólnym



w którym litera *X* oznacza wodór lub od-
powiedni podstawnik jak grupę alkylową,
alkoksylową, litera *R* — wodór, grupę al-
kylową, aralkylową lub acylową i litera *A*
oznacza alifatyczny lub aralifatyczny łań-
cuch węglowy, redukuje się i otrzymane
odmiany racemiczne alkoholi benzyloami-
nowych względnie ich sole rozdziela się za
pomocą optycznie czynnych kwasów przez
frakcjonowaną krystalizację z odpowied-
niego rozpuszczalnika na składniki optycz-
nie, czynne i od otrzymanych optycznie
czynnych związków odszczepia się grupę
benzylową.

Chemische Fabrik
vormals Sandoz
Zastępca: inż. St. Głowacki
rzecznik patentowy