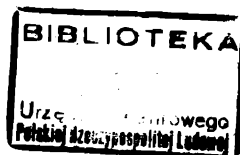




C07c 101/32



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 44561

Kl. 12 q, 6/01

Chinoin Gyógyszer-és Vegyészeti Termékek Gyára r. t.

Budapeszt, Węgry

Sposób wytwarzania treo- β -p-nitrofenyloseryny

Patent trwa od dnia 7 października 1959 r.

Pierwszeństwo: 10 października 1958 r. (Węgry).

W literaturze podane są liczne sposoby wytwarzania p-nitrofenyloseryny. W niektórych z nich nitruje się treo-fenyloserynę, najczęściej w postaci podstawionej. W innych kondensuje p-nitrobenzaldehyd z estrem glicynowym. Znałe są również sposoby, w których glicynę poddaje się reakcji z dwoma cząsteczkami p-nitrobenzaldehydu, albo najpierw z innym aldehydem, a dopiero potem kondensuje z p-nitrobenzaldehydem. Przy tych ostatnich sposobach pracy kondensację prowadzi się w obecności wodorotlenków metali alkalicznych (niemiecki opis patentowy nr 839500) albo w obecności mieszaniny wodorotlenków metali ziem alkalicznych i metali alkalicznych, (niemiecki opis patentowy nr 960722). Praktycznie kondensację prowadzi się w obecności tlenu wapniowego ewentualnie wodorotlenku wapniowego. Sposób według niemieckiego opisu patentowego nr 839500 daje wydajność 50%-ową, podczas gdy wydajność procesu według niemieckiego opisu

patentowego nr 960722 wynosi mniej aniżeli 50% (wydajność 60—70% podana w patencie nr 839500 nie odpowiada rzeczywistości).

Stwierdzono, że można otrzymać treo- β -p-nitrofenyloserynę z doskonałą wydajnością, jeżeli kondensuje się sól potasową glicyny w obecności węglanu potasowego w temperaturze powyżej 20°C w roztworze wodno-alkoholowym z więcej aniżeli 1 molem p-nitrobenzaldehydu. Jako rozpuszczalnik stosuje się alkohol etylowy.

Korzystnie stosuje się około 2 moli p-nitrobenzaldehydu na 1 mol glicyny. Wiadomo bowiem, że sole glicyny dają związek z 1 molem p-nitrobenzaldehydu, któremu na ogół przypisuje się budowę zasady Schiffra. Dalej jest również wiadomo, że przy kondensacji w końcu 2 mole aldehydu łączą się z 1 molem glicyny. Według wynalazku można więc reakcję przeprowadzić w taki sposób, że najpierw kondensuje się glicynę z 1 molem benzaldehydu, a następnie tak otrzymany produkt kondensacji

po wydzieleniu albo bezpośrednio w mieszaninie reakcyjnej poddaje się reakcji z dalszym molenem benzaldehydu.

Sposób ten daje doskonale wydajności w temperaturach 30–35°C. W wyższych temperaturach występuje powolny spadek, podczas gdy w niższych temperaturach wydajność spada szybko, tak, że poniżej 20°C reakcji praktycznie nie da się przeprowadzić. Dlatego korzystnie jest prowadzić reakcję w temperaturze 30–35°C. W tym przypadku mieszanina reakcyjna jest słabo zabarwiona, podczas gdy w zakresie temperatur wyższym o 10°C występuje już zabarwienie pomarańczowo-czerwone. W sposobie z wodorotlenkiem wapniowym, opisanym w literaturze, występuje mniej lub więcej ciemno-brunatny osad.

Ilość węglańu potasowego w stosunku do glicyny wynosi korzystnie 2 mole. Odchylenie od tej ilości w górę lub w dół nie wpływa zasadniczo na wydajność.

Reakcja przebiega na ogół szybko. Przy temperaturze 30–35°C kondensacja praktycznie jest zakończona w ciągu 4 godzin. Przeróbkę mieszaniny reakcji można przeprowadzać różnie. Korzystnie jest traktować całą mieszaninę reakcyjną stężonym kwasem solnym, tak że produkt jest obecny w postaci chlorowodoru i dalej dodawać tyle stężonego kwasu solnego, ażeby sól została wytrącona z roztworu wodnego. Ażeby obniżyć rozpuszczalność soli w wodzie wskazane jest mieszaninę reakcyjną możliwie nisko ochłodzić. Wykrystalizowany chlorowodorek oddziela się przez odsączenie razem z chlorkiem potasowym i uwolnionym przy tym p-nitrobenzaldehydem. Kryształy zalewa się wodą w celu otrzymania odzyskanego p-nitrobenzaldehydu. Z wodnego przesączu wydziela się po nastawieniu na odpowiednią wartość pH treo-p-nitrofenyloseryna w kryształach prawie bezbarwnych. Przeróbkę można prowadzić również innymi znanymi sposobami.

Dalsze szczegóły sposobu są opisane w przykładach.

Przykład I. 5 g glicyny rozpuszcza się mieszając w 11 ml wody i 14 ml 4,8 n lugu potasowego. Na ciepło dodaje się roztworu 20 g p-nitrobenzaldehydu w 100 ml 96%-owego alkoholu etylowego. Powstaje jasno-żółty jednorodny roztwór, który chłodzi się do temperatury 20°C. Następnie mieszając wysypuje się 20 g suchego sproszkowanego węglańu potasowego. Temperatura podwyższa się przy tym

do 30°C i większa część węglańu potasowego przechodzi do roztworu. Wkrótce zaczyna się krystalizacja i po około 35 minutach mieszanina przy 30°C mieszanina reakcyjna zestala się w breję kryształów. Mieszanie prowadzi się w ciągu 4 godzin po dodaniu węglańu potasowego. Utrzymuje się temperaturę 30°C. Następnie mieszaninę reakcyjną chłodzi się do 0°C i zadaje kroplami 40 ml stężonego kwasu solnego, przy czym wydziela się CO₂. Miesza się jeszcze pewien okres czasu, a potem zadaje 60 ml stężonego kwasu solnego. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się na noc w lodówce w temperaturze –10°C. Następnego dnia żółtawą mieszaninę przenosi się na filtr próżniowy i odciąga się fazę ciekłą, a kryształy przemywa stężonym kwasem solnym. Sączenie prowadzi się również w temperaturze poniżej 0°C. Przesącz (A) jest jasno-żółty, a osad prawie biały. Wilgotny osad miesza się w 100 ml wody w temperaturze 40°C na łaźni wodnej pół godziny, a część nierozpuszczalną oddziela na filtrze próżniowym i przemywa 8 razy po 2,5 ml wody. Osad pozostały na filtrze stanowi zregenerowany p-nitrobenzaldehyd, którego ciężar po wysuszeniu wynosi 8,8 g. Temperatura topnienia 104°C.

Z przesączu (A) po usunięciu alkoholu uzyskuje się dalsze 0,5 g p-nitrobenzaldehydu (temperatura topnienia 105°C). Ilość zregenerowanego p-nitrobenzaldehydu wynosi 93% teorii.

Wartość pH jasno-żółtego przesączu nastawia się na 3,5 za pomocą octanu sodowego albo kwaśnego węglańu sodowego, po czym wydzielają się drobne igły. Po ochłodzeniu wodą lodową odłącza się kryształy po około 2 godzinach, przemywa 2 razy po 5 ml acetonu, następnie wypłukuje 10 ml wody, później 5 razy po 5 ml wody i w końcu przemywa się 2 razy po 5 ml acetonu. Otrzymana treo-p-nitrofenyloseryna jest krystaliczna i prawie bezbarwna. Ciężar jej po wysuszeniu wynosi 12,7 g. Temperatura topnienia: 195°C (rozkład). Zawartość popiołu (siarczanu) 0,16%.

Przykład II. Następujący przykład ma na celu wykazanie, że w niskich temperaturach nie można otrzymać treo-p-nitrofenyloseryny w ilościach posiadających praktyczne znaczenie.

Postępuje się jak w przykładzie I przy zastosowaniu tych samych ilości, z tą tylko różnicą, że stosuje się 25 g K₂CO₃. Tę ilość węglańu potasowego dodaje się do mieszaniny reakcyjnej w temperaturze 15°C mieszając i chłodząc. Mieszanina reakcyjna ogrzewa się do tem-

peratury 17°C, a czterogodzinne mieszanie następuje w temperaturze 20°C.

Następnie wkrapla się 60 ml stężonego kwasu solnego, a po ustaniu silnego pienienia się wkrapla się dalsze 50 ml stężonego kwasu solnego. Mieszaninę kryształów przechowuje się w ciągu nocy w lodówce w temperaturze -10°C. Następnie odsącza się ją i przemywa 10 ml stężonego kwasu solnego. Kryształy wytrząsa się w 100 ml wody o temperaturze 35–40°C w ciągu 3/4 godziny. Część nierozpuszczalną odsącza się, przemywa 8 razy po 2,5 ml wody i suszy.

Ciężar wynosi 18,4 g. Temperatura topnienia 105–107°C. Ilość zregenerowanego p-nitrobenzaldehydu wynosi 92% w stosunku do użytej ilości wynoszącej 20 g.

Wartość pH bezbarwnego przesączu ustala się na 3,5 przez dodanie stałego NaHCO_3 i stałego octanu sodowego. Po ochłodzeniu wodą lodową praktycznie nic się nie wydzieliło.

Przykład III. 5 g glicyny rozpuszcza się w 25 ml 2,68 n wodnego roztworu KOH i dolewa ciepły roztwór 20 g p-nitrobenzaldehydu w 100 ml 96%-wego alkoholu. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury 20°C, po czym mieszając wsypuje sproszkowany suchy K_2CO_3 . Temperatura mieszaniny wzrasta do 32°C. Po 5 minutach powstaje gęsta breja kryształów. Przy dokładnym mieszanii breję kryształów ogrzewa się do temperatury 45°C. W temperaturze tej miesza się dalej w ciągu 1 godziny. Następnie temperaturę mieszaniny podnosi się do 52°C, po czym mieszanina ciemnieje (zabarwienie pomarańczowo-czerwone). Ogrzewanie przerywa się, a temperatura spada w ciągu 30 minut do 42°C. Całkowity czas ogrzewania wynosi 1,5 godziny. Mieszaninę chłodzi się następnie wodą lodową do temperatury 18°C i mieszając i dalej chłodząc zadaje kroplami

50 ml stężonego kwasu solnego. Temperatura mieszaniny wynosi przy tym 15°C. Po dodaniu dalszych 60 ml stężonego kwasu solnego mieszaninę pozostawia się na noc w lodówce w temperaturze -10°C. Dalszą przeróbkę prowadzi się jak w przykładzie I. Odzyskany p-nitrobenzaldehyd jest zabarwiony, czerwono. Ciężar 6,68 g, temperatura topnienia: 96–98°C.

Kwaśny przesącz p-nitrobenzaldehydu zobojętnia się stałym NaHCO_3 . Następnie przesącz klaruje węglem, i w końcu nastawia na wartość $\text{pH} = 3,5$ za pomocą octanu sodowego.

Po dwudniowym stanie oddziela się wydzielone kryształy. Ciężar otrzymanej p-nitrofenyloseryny wynosi 7,6 g, a temperatura topnienia 186°C (rozkład).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania treo- β -p-nitrofenyloseryny, znamieny tym, że sól potasową glicyny kondensuje się w roztworze wodno-alkoholowym z więcej aniżeli 1 molem p-nitrobenzaldehydu w obecności węglanu potasowego w temperaturze powyżej 20°C.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że stosuje się 2 mole p-nitrobenzaldehydu w stosunku do glicyny.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamieny tym, że reakcję prowadzi się w temperaturze około 30–35°C.
4. Sposób według zastrz. 1–3, znamieny tym, że stosuje się węglan potasowy w stosunku do glicyny w ilości około 2 moli.

Chinoi n Gyógyszer Vegyészeti
Termékek Gyára r. t.

Zastępca: mgr Józef Kamiński
rzecznik patentowy