

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 822647 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 822647

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁵)
C07C103/183
C07C117/08

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 28.07.1982

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 28.07.1982

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 30.01.1983

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

29.07.1981 FR 8114695

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Synthelabo, 58, Rue de la Glaciere, Paris Cedex, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Gosteli, Jacques, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

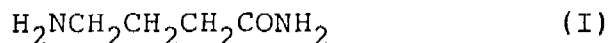
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

4-amino-butyramidin valmistusmenetelmä.

Framställningsförfarande för 4-amino- butyramid.

4-amino-butyramidin valmistusmenetelmä

Tämän keksinnön kohteena on kaavan (I)



5

mukaisen 4-amino-butyramidin ja sen suolojen valmistusmenetelmä. Tällä 4-amino-voihapon johdannaisella on sen psykotrooppisten ominaisuuksien ansiosta suurta merkitystä (vrt. V.M. Kopelevich, Usp. Khim. 48, 1273 (1979)).

10

Yhdisteen (I) tunnettu synteesi, jonka mukaan käytetään lähtöaineena meripihkahapon dinitriiliä ei täytä tehdasmaisen valmistuksen vaatimuksia menetelmän huonojen saantojen takia. (C. Berther. Chem. Ber. 92 2616 (1959)). Hiljattain julkaistu yhdisteiden (I) valmistusmenetelmä edellyttää erittäin myrkyllisen vapaan syaanivetyhapon käyttöä ja hydrausta korkeassa paineessa, eli siis reaktioyhdistelmää, joka vaatii erityisturvatoimia ja erityislaitteita. (A. Kleeman et coll., Angew. Chem. 92, 640 (1980)).

20

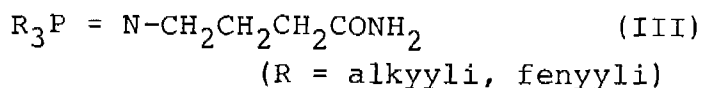
Tämän keksinnön mukaisesti voidaan kaavan (I) 4-amino-butyramidi valmistaa käytännöllisellä tavalla pelkistämällä 4-atsido-butyramidi, jolla on kaava (II)



25

Jos pelkistäminen suoritetaan hydraamalla, voidaan toimia painetta korottamatta. Mutta yhtä hyvin voidaan käyttää muita pelkistimiä. Siten esimerkiksi voidaan saattaa yhdiste (II) reagoimaan ensin fosfiinin, kuten trifenyylifosfiinin kanssa ja hydrolysoida sitten välituotteena saatu iminofosfiini, jolla on kaava III

30



4-atsido-butyramidi, jota ei ole kuvattu kirjallisuudessa, voidaan valmistaa yksinkertaisella tavalla käyttäen lähtöaineena tunnettua 4-atsido-butyronitriiliä ja osittain hydrolysoimalla se happamissa tai emäksissä olosuhteissa. Eräs erityisen edullinen menetelmä käsittää mainitun reaktion suorittamisen emäksisissä olosuhteissa vetyperoksidin läsnäollessa.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

Esimerkki 1

Hydrattiin vallitsevassa paineessa ja huoneenlämpötilassa 4 tunnin ajan liuosta, joka sisälsi 1,53 g (12 mM) 4-atsido-butyramidia (II), 20 ml absoluuttista etanolia ja 3,32 ml etyyliasetaattia ja johon oli lisätty 12 mM kloorivetyä, käyttäen katalysaattorina 1,53 g palladiumia bariumsulfaattialustalla (5 %).

Suodattamalla ja haihduttamalla suodos vakuuissa saatiin 1,13 g kiteistä jäännöstä; uuttamalla katalysaattori kuumalla etanolilla ja haihduttamalla uutteen vakuuissa saatiin toinen 0,45 g:n fraktio 4-amino-butyramidin (I) hydrokloridin kiteistä raakatuotetta.

Raakatuotteen saanto: 95 %

Tuote voidaan kiteyttää uudelleen absoluuttisesta alkoholista, mutta tällöin menetetäänosa saannosta. Puhdas tuote sulaa 136-137°C:ssa.

Esimerkki 2

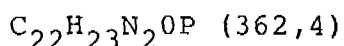
Liuotettiin 3,62 g (10 mM) trifenyylifosfiini-imino-4-butyramidia (kaava III, R on fenyyliiradikaali) 17 ml:aan kuumaa 95-%:tista alkoholia. Liuos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja lisättiin sitten 17 ml väkevää ammoniakkia (25 %) ja sekoitettiin kirkasta liusota 24 tunnin ajan. Suurin osa alkoholista haihdutettiin vakuuissa, jolloin trifenyylifosfiinin oksidi saostui. Jäännös erotettiin veden ja metyleenikloridin seoksella, konsentroitiin vesifaasi hyvin varovasti pyörivässä haihduttimessa, jolloin saatiin 1,20 g kirkasta väritöntä öljyä; tämä kiteytyi jäähdytettäessä. Raakatuote trituroitiin eetterillä, erotettiin

pestiin eetterillä ja kuivattiin. Näin saatiin 1,00 g 4-amino-butyramidia (I), joka sulii 56-58°C:ssa.

Saanto: 98 %.

Esimerkki 3

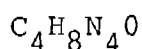
5 Liuokseen, joka sisälsi 11,1 g (87 mM) 4-atsido-butyramidia (II) 100 ml:ssa 60°C:sta tolueenia, lisättiin 22,8 g trifenyylifosfiinia pieninä annoksina, jottei reaktio-
seoksen lämpötila pääse nousemaan yli 70°C:seen. Kun seos
10 jäähdytettiin, trifenyylifosfiini-imino-4-butyramidi (III, R on fenyyli-
radikaali) kiteytyi. Suodattamalla, pesemällä kylmällä tolueenilla ja kuivaamalla tuote
vakuuissa saatiin 27,0 g värittömiä kiteitä, mikä vastaa
86 % teoreettisesta saannosta. Kiteiden sulamispiste oli
124-128°C. Uudelleen kiteyttämällä etyyliasetaatista saa-
15 tiin tuote, joka sulii 128-132°C:ssa.



% C	laskettu: 72,91	saatu 72,66
% H	6,40	6,41
% N	7,73	7,83

20 Esimerkki 4

Sekoitettiin huoneen lämpötilassa keskenään 9,0 g (82 mM) 4-atsido-butyronitriiliä ja 20 ml väkevää kloori-
vetyhappoa; jonkin ajan kuluttua muodostui yksifaasinen
seos. Kun seitsemän tuntia oli kulunut, seos haihdutet-
25 tiin vakuuissa ja saadut 19 g öljymäistä jäännöistä laimen-
nettiin 30 ml:lla vettä. Lisäämällä varovasti kiinteää
natriumkarbonaattia säädettiin pH arvoon 8 ja uutettiin
liuos sitten neljä kertaa metyleenikloridilla ja kuivat-
tiin uutteen sitten natriumsulfaatilla. Haihduttamalla
30 uutteen vakuuissa saatiin 7,0 g raakatuotetta (II).
Saanto: 66 %. Uudelleen kiteytettynä eetteristä 4-atsido-
butyramidi sulii 73-73,5°C:ssa.



% C	laskettu: 37,49	saatu: 37,66
% H	6,29	6,33
% N	43,73	43,62

Esimerkki 5

Liuokseen, joka sisälsi 23,3 g 4-atsido-butyronit-
riliä 70 ml:ssa alkoholia, lisättiin 46 ml vetyperoksidin
30-%:sta liuosta. Koko ajan sekoittaen lisättiin 17 ml 1N
5 natriumhydroksidia valvoen ettei reaktiosoksen lämpötila
ylittänyt 37°C. Tämän lisäyksen jälkeen sekoitusta jatketi-
tiin vielä kaksi tuntia ja poistettiin sitten alkoholi
vakuumitisluslaitteessa ja laimennettiin jäännös pie-
nellä määrällä vettä ja uutettiin kaksi kertaa pentaanilla.
10 Uute hylättiin ja kyllästettiin vesifaasinatriumkloridilla
ja ravisteltiin sitä kuusi kertaa etyyliasetaatin kanssa.
Uutteet yhdistettiin ja pestiin natriumkloridiliuoksella,
kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin pyöriväl-
lä haihduttimella. Kiteinen jäännös suspentoitiin eette-
15 riin ja kuumennettiin suspensio hetkeksi kiehuvaaksi ja
sen jäähdyttyä erotettiin tuote. Vakuumissa kuivaamalla
saatiin 17,7 g kiteitä (II), jotka sulivat 73-73,5°C:ssa.
Konsentroimalla emäliuos saatiin toinen 5,3 g:n fraktio
kiteitä (II), jotka sulivat 70,5-71,5°C:ssa. Saanto 85 %.

Patenttivaatimukset:

1. 4-amino-butyramidin ja sen suolojen valmistus-
menetelmä, t u n n e t t u siitä, että siinä pelkistetään
5 4-atsido-butyramidi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että siinä pelkistäminen suoritetaan
vedyn avulla hydrauskatalysaattorin läsnä ollessa.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä,
10 t u n n e t t u siitä, että siinä reaktio suoritetaan
huoneen lämpötilassa ja normaalissa paineessa.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että siinä saatetaan 4-atsiso-butyramidi
ensin reagoimaan trialkyylifosfiinin tai trifenyylifos-
15 fiinin kanssa ja hydrolysoidaan sitten näin saatu imino-
fosfooni.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että 4-atsido-butyramidi valmistetaan
osittain hydrolysoimalla 4-atsido-butyronitriili.

20 6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että siinä hydrolyysi suoritetaan
hapon vesiliuoksessa.

7. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että siinä hydrolyysi suoritetaan vesi-
25 liuoksessa lisäämällä vetyperoksidia.

8. 4-atsido-butyramidi, t u n n e t t u siitä,
että se on välttämätön välituote missä tahansa patentti-
vaatimuksista 1-7 kuvatun menetelmän toteuttamisessa.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av 4-amino-butyramid och salt därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man
5 reducerar 4-azido-butyramid.
2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att reduceringen utföres med väte i
närvaro av en hydreringskatalysator.
3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2,
10 k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utföres
vid rumstemperatur och normalt tryck.
4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att 4-azido-butyramid först reageras
med trialkylfosfin eller trifenylfosfin, varefter det
15 sålunda erhållna iminofosfinet hydrolyseras.
5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att 4-azido-butyramid framställs
genom partiell hydrolysering av 4-azido-butyronitril.
6. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e -
20 t e c k n a t därav, att hydrolysen utföres i en sur
vattenlösning.
7. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att hydrolysen utföres i vattenlösning
genom tillsättning av väteperoxid.
- 25 8. 4-azido-butyramid, k ä n n e t e c k n a t därav,
att den utgör en nödvändig mellanprodukt vid tillämpandet
av förfarandet enligt något av patentkraven 1-7.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

DK

FR H 23 00757 (COFC 103/50)

GB

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Jerry March, Advanced Organic Chemistry,
Reactions, Mechanisms and Structure,
1968, McGraw-Hill Book Company,
New York, s. 899-900.

19.5.-83

Eva Urdanen

Allekirjoitus