



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

Patent dodatkowy  
do patentu \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 07.XI.1964 (P 106 190)

Pierwszeństwo: 18.XI.1963 Węgry

Opublikowano: 20.VI.1967

Kl. 12 q, 6/01

MKP C 07 c

101/30



Twórca wynalazku: Andor Hajos

Właściciel patentu: Egyesült Gyógyszer es Tapszergyar, Budapeszt  
(Węgry)

## Sposób wytwarzania estru n-butyłowego L-alfa-metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny, jego soli i L-alfa-metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania estru n-butyłowego L-alfa-metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny, jego soli i L-alfa-metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny zwanej dalej L-alfa-metylo-DOPA przez rozszczepienie racemicznych pochodnych alfa-metylo-DOPA na drodze utworzenia soli z optycznie czynnym związkiem i wydzielenia związku w stanie wolnym z soli otrzymanej przy rozdzielaniu racematu.

Wiadomo, że estry alfa-aminokwasów od dawna uważano za pochodne, nie nadające się do rozszczepienia alfa-aminokwasów na optyczne antypody (patrz I. P. Greenstein M. Winitz: „Chemistry of the Amino Acids”, John Wiley and Sons, New York, 1961, Tom 1, strona 721).

Dopiero w ostatnich czasach przekonano się, że z wielu względów korzystniej jest rozszczepić na enancjomery estrów aminokwasów za pomocą łatwo dostępnych optycznie czynnych kwasów, aniżeli aminokwasy acetylowane przy azocie za pomocą trudno dostępnych optycznie czynnych zasad (patrz na przykład: W. Langenbeck et al., Chem. Ber. 84, 524, 86 1924; G. Losse et al., Chem. Ber. 90, 1275; 91, 157, 2410; Pharmazie 15, 164; A. Hajos et al., Acta Chim. Acad. Sci. hung. 17, 449, 21, 255, 24, 411).

Stwierdzono, że ester n-butyłowy-alfa-metylo-DOPA (ester butylowy alfa-metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny) w specjalnych warunkach można bardzo korzystnie z dobrą wydajnością rozdzie-

2

lić na optyczne izomery: ester n-butyłowy L i D-alfa-metylo-DOPA, jeśli utworzoną z jednoamidem kwasu dwubenzoił-D-winowego parę soli poddać frakcjonowanej krystalizacji.

Według wynalazku jako racemiczną pochodną alfa-metylo-DOPA stosuje się racemiczny ester n-butyłowy alfa-metylo-DOPA, który poddaje się reakcji z jednoamidem kwasu dwubenzoił-D-winowego, po czym otrzymane diastereoizomeryczne sole rozdziela się przez frakcjonowaną krystalizację. Następnie ester n-butyłowy L-alfa-metylo-DOPA wydziela się z jego soli z jednoamidem kwasu dwubenzoił-D-winowego i ewentualnie przeprowadza za pomocą nieorganicznych lub organicznych kwasów w sole albo przez zmydlenie w L-alfa-metylo-DOPA.

Ten sposób jest znacznie prostszy, aniżeli znany z literatury sposób, według którego rozdziela się na optyczne izomery pochodną trójacetylową alfa-metylo-DOPA za pomocą chininy (patrz węgierski opis patentowy nr 150265).

W przypadku traktowania estru alfa-metylo-DOPA kwasami stosowanymi dotychczas do rozdzielania optycznych izomerów nie można otrzymać prawie żadnych soli nadających się do rozdzielania. Tak na przykład ester metylowy z kwasem d-kamforowosulfonowym, dalej estry: etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butyłowy, II-rzęd, butylowy, cykloheksylowy z kwasem d-winowym, tworzą tylko krystaliczne sole racemiczne

nego związku i otrzymana w ten sposób sól praktycznie nie może być rozszczepiona w zwykłych rozpuszczalnikach (woda, alifatyczne alkohole, estry, ketony, eter, dalej dioksan i dwumetyloformamid) na diastereoizomeryczne sole racemiczne. Z innymi kwasami stosowanymi do rozdzielania w ogóle nie można otrzymać żadnych krystalicznych produktów.

Tak więc fakt, że ester n-butyłowy alfa-metylo-DOPA za pomocą jednoamidu kwasu dwubenzoylo-D-winowego może być rozdzielony na optyczne izomery, jest zaskakujący. Dotychczas można było rozszczepić na optyczne izomery za pomocą jednoamidu kwasu dwubenzoylo-D-winowego tylko dl-treo-1-p-nitrofenylo-2-amino-propandiol-1,3 (patrz węgierski opis patentowy nr 146896). Jednak wiadomo, że powyższy związek tworzy mieszaninę racemiczną; stosownie do tego można ją rozdzielić przy użyciu większości kwasów stosowanych do rozdzielania izomerów optycznych na przykład przy użyciu kwasu d-kamforosulfonowego i kwasu d-winowego (patrz na przykład opis patentowy St. Zjedn. Ameryki nr 2.483.884).

Jednak utworzona z jednoamidem kwasu dwubenzoylo-D-winowego sól wyżej wymienionego propandiolu stanowi trudno krystalizujący związek. W związku z tym celowym jest raczej do rozdzielania tego aminodiolu stosować dwumetyloamid kwasu dwubenzoylo-D-winowego, z którym tworzy spontanicznie krystalizującą sól.

Według wynalazku frakcjonowaną krystalizację diastereoizomerycznych soli racemicznych można prowadzić w n-butanolu, który jest składnikiem estru. Tak więc z n-butanolu najpierw wydziela się trudno rozpuszczalna sól estru n-butyłowego L-alfa-metylo-DOPA z jednoamidem kwasu dwubenzoylo-D-winowego z wydajnością 90—95%, która zawiera biologicznie czynny ester n-butyłowy L-alfa-metylo-DOPA, natomiast biologicznie nieczynny ester n-butyłowy D-alfa-metylo-DOPA pozostaje w ługu macierzystym.

Ester n-butyłowy L-alfa-metylo-DOPA można wydzielić w stanie wolnym z jego soli z jednoamidem kwasu dwubenzoylo-D-winowego w taki sposób, że sól miesza się z rozcieńczonym wodnym roztworem kwasu, po czym ester n-butyłowy L-alfa-metylo-DOPA przechodzi do roztworu, a z roztworu wydziela się jednoamid kwasu dwubenzoylo-D-winowego. Ten ostatni związek odfiltruje się, a z ługu macierzystego wytrąca ester za pomocą zasad na przykład wodorotlenków metali alkalicznych, węglanów metali alkalicznych albo wodorotlenku amonowego.

Czasem celowym jest otrzymać ester w postaci soli na przykład w postaci soli z kwasem mineralnym, na przykład, przez odparowanie kwaśnego roztworu, względnie przez wytrącenie tego samego roztworu lub przez reakcję wolnego estru z kwasami.

Ester można ewentualnie zmydlić i otrzymać biologicznie czynny L-alfa-metylo-DOPA. W przypadku, gdy rozkład soli jednoamidu przeprowadzi się na przykład stężonym kwasem mineralnym (5 n kwasem solnym), to można po odfiltrowaniu wydzielonego jednoamidu kwasu dwubenzoylo-d-wi-

nowego otrzymany roztwór poreakcyjny natychmiast poddać hydrolizie.

Racemiczny ester n-butyłowy alfa-metylo-DOPA, który w literaturze fachowej dotychczas nie był opisany, można wytworzyć z dobrą wydajnością w następujący sposób:

100 ml suchego n-butanolu podczas chłodzenia lodem nasyca się gazowym chlorowodorem. Następnie dodaje się 10 g alfa-metylo-DOPA (wytworzonego według J. Am. Soc. 77, 700, 1955) i układ przy dalszym wprowadzaniu gazowego chlorowodoru i ciągłym mieszaniu gotuje się w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną w temperaturze 130°C i następnie przez noc pozostawia w spokoju w temperaturze pokojowej. Roztwór odparowuje się do sucha pod próżnią.

Pozostałość rozpuszcza się w 30 ml wody, po czym za pomocą 40 ml 10 procentowego roztworu sody pH doprowadza się, w atmosferze azotu podczas mieszania i chłodzenia lodem, do wartości 7,5. Waga wydzielonego krystalicznego estru po wysuszeniu wynosi 10,8 g; temperatura topnienia: 123—124°C; po przekrystalizowaniu z 30 ml chloroformu waga wynosi 9,95 g, a temperatura topnienia 124—125°C.

Otrzymany według wyżej opisanego sposobu ester n-butyłowy L-alfa-metylo-DOPA, jego sole i wytworzony z tych związków L-alfa-metylo-DOPA są fizjologicznie czynne i mają duże znaczenie same i jako materiały wyjściowe do otrzymywania farmakologicznie czynnych substancji.

Sposób według wynalazku zostanie bliżej wyjaśniony na podstawie następujących przykładów.

Przykład 1. 3,57 g jednoamidu kwasu dwubenzoylo-d-winowego przez ogrzewanie na łaźni wodnej rozpuszcza się w 20 ml alkoholu n-butyłowego, następnie otrzymany roztwór studzi się do temperatury 40°C i w atmosferze azotu podczas mieszania dodaje 2,67 g racemicznego estru n-butyłowego alfa-metylo-DOPA. Otrzymany przezroczysty roztwór pozostawia się przez noc w spokoju, w temperaturze pokojowej. Wydzieloną sól estru n-butyłowego L-alfa-metylo-DOPA z jednoamidem kwasu benzoilo-d-winowego odfiltruje się i następnie przemywa się n-butanolem i eterem. Waga: 2,94 g; wydajność: 94%; temperatura topnienia 120—123°C (z rozkładem); (alfa)<sub>D</sub>: -74° (1 procentowy roztwór w alkoholu).

Sól jednoamidu zawieszają się w 20 ml 5 n kwasu solnego i następnie w temperaturze 0°C miesza się w ciągu 20 minut. Następnie wydziela się jednoamid kwasu dwubenzoylo-d-winowego, który odfiltruje się i przemywa wodą. Waga: 1,63 g; temperatura topnienia: 188—189°C (rozkład), (alfa)<sub>D</sub>: -136° (1 procentowy roztwór w alkoholu).

Ług macierzysty, który zawiera ester n-butyłowy L-alfa-metylo-DOPA, w ciągu 10 godzin trzyma się w atmosferze azotu na wrzącej łaźni wodnej, następnie klaruje się 0,2 g węgla kostnego i odparowuje do sucha pod próżnią. Pozostałość krystaliczną (waga: 1,18 g) rozpuszcza się w 2 ml wody i za pomocą wodnego roztworu amoniaku doprowadza się wartość pH do 6. Po dodaniu 30 ml acetonu wydziela się 0,83 g L-alfa-metylo-DOPA, któ-

ry w razie konieczności może być przekrystalizowany z wody; temperatura topnienia: 299—302°C (rozkład)  $[\alpha]_D^{20}:-4^\circ$  (1 procentowy roztwór w 1 n kwasie solnym).

Z wyliczenia: N — 6,65%; znaleziono: N 6,58%;

n-butanolowy ług macierzysty soli estru n-butyloвого L-alfa-metylo-DOPA z jednoamidem kwasu dwubenzozoilo-d-winowego odparowuje się w próżni do sucha w strumieniu azotu. Pozostałość (waga 3,35 g) miesza się w temperaturze 0°C z 25 ml 5 n kwasu solnego i wydzielony jednoamid kwasu dwubenzozoilo-d-winowego odsącza się. Waga: 1,82 g; temperatura topnienia: 188—189°C (rozkład). Ług macierzysty trzyma się w atmosferze azotu na wrzącej łaźni wodnej w ciągu 10 godzin, klaruje za pomocą 0,2 g węgla kostnego i rozpuszcza w 2 ml wody. Wartość pH roztworu doprowadza się wodnym roztworem amoniaku do 6. Następnie dodaje się 30 ml acetonu. Wydziela się 0,91 g D-alfa-metylo-DOPA, który w razie konieczności może być przekrystalizowany z wody; temperatura topnienia: 298—300°C (rozkład)  $[\alpha]_D^{20}:\div 4$  (1 procentowy roztwór w 1 n kwasie solnym).

Przykład II. 2 g soli estru n-butyloвого L-alfa-metylo-DOPA z jednoamidem kwasu dwubenzozoilo-d-winowego miesza się z 20 ml 1 n kwasu solnego w temperaturze 0°C po czym wydzielony krystaliczny osad odsącza się. Waga: 1,12 g; temperatura topnienia 186—189°C (rozkład) pH ługu macierzystego w atmosferze azotu doprowadza się do wartości 7,5 za pomocą roztworu sodu. Wydziela się 0,65 g estru n-butyloвого L-alfa-metylo-DOPA, który może być przekrystalizowany z chloroformu. Temperatura topnienia: 115—117°C;  $[\alpha]_D^{20}:-10^\circ$  (procentowy roztwór w 1 n kwasie solnym).

Przykład III. 2 g estru n-butyloвого L-alfa-metylo-DOPA rozpuszcza się w 20 ml absolut-

nego eteru, po czym wprowadza się kwas solny. Chlorowodorek estru n-butyloвого L-alfa-metylo-DOPA można wydzielić z roztworu przez odparowanie. Wydajność: 2,30 g.

Przykład IV. 1,34 g estru n-butyloвого L-alfa-metylo-DOPA rozpuszcza się w 40 ml acetonu, następnie dodaje 0,75 g kwasu d-winowego w 40 ml acetonu. Po dodaniu 50 ml eteru wydziela się 1,60 g d-winianu n-butyloвого estru L-alfa-metylo-DOPA.

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania estru n-butyloвого L-alfa-metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny, jego soli i L-alfa-metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny na drodze rozszczepienia racemicznych pochodnych alfa-metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny (przez tworzenie soli z optycznie czynnym kwasem, rozdzielania mieszaniny soli i wyodrębniania aktywnego składnika z rozdzielonych soli, **znamienny tym**, że racemiczny ester n-butyloвого alfa L-metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny poddaje się reakcji z jednoamidem kwasu dwubenzozoilo-d-winowego i z powstałej pary soli wydziela sól estru n-butyloвого L-alfa-metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny z jednoamidem kwasu dwubenzozoilo-d-winowego na drodze frakcjonowanej krystalizacji, po czym z soli wyodrębnia wolny ester n-butyloвого L-alfa-metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny i ewentualnie przeprowadza go w sól za pomocą kwasu mineralnego lub organicznego albo zmydla do L-alfa-metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że frakcjonowaną krystalizację diastereoizomerycznych soli racemicznych prowadzi się w środowisku n-butanolu.