

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

97087

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 17.12.70 (P. 180461)

Pierwszeństwo: 18.12.69 dla zastrz. 3 i 4
Stany Zjednoczone Ameryki
25.03.70 dla zastrz. 1 i 2
Kanada

Zgłoszenie ogłoszono: 10.04.73

Opis patentowy opublikowano: 15.07.1978

MKP C07c 109/02

Int. Cl.²
C07C 109/02

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Merck and Co. Inc., Rahway
(Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania pochodnych kwasu L- α -hydrazyno- β -fenylopropionowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych kwasu L- α -hydrazyno- β -fenylopropionowego.

Wytwarzane sposobem według wynalazku nieznane dotychczas związki o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ i R² oznaczają atom wodoru, grupę hydroksylową lub alkoksyłową o 1–6 atomach węgla, fenyloksylową lub benzyloksylową, R³ i R⁴ oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla, R⁵ oznacza atom wodoru, atom wodoru, atom metanolu lub rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla, są cennymi środkami leczniczymi. Racematy kwasów α -hydrazyno- β -3,4-dwuhydroksyfenilo/propionowych podstawionych w pozycji i ich estry są znane jako silne inhibitory działania dekarboksylazy u ssaków (Slettinger, "Journal of Medicinal Chemistry", 6, 101 (1963) i Porter, "Biochemical Pharmacology", 11, 1067 (1962). Takie związki znalazły zastosowanie jako środki lecznicze.

Stwierdzono, że D-izomer mieszaniny racemicznej jest nieaktywny, a nawet w pewnym stopniu przeciwdziała działaniu L-izomeru, który jest aktywnym składnikiem mieszaniny. Na podstawie pewnych testów stwierdzono, że L-izomer jest jedynym składnikiem aktywnym racematu, natomiast D-izomer jest nieaktywny. Inne testy wykazały, że D-izomer przeciwdziała i zmniejsza działanie L-izomeru. Celem więc wynalazku było otrzymanie czystego L-izomeru, który okazał się

2

dużo silniejszym inhibitorem działania dekarboksylazy nie dotychczas znane związki.

Zahamowanie działania dekarboksylazy u ssaków jest ważną częścią działania fizjologicznego wielu typów farmaceutyków, co zilustrowano na przykładzie leczenia choroby Parkinsona przy użyciu L-dopa. Związek ten zużywany jest zarówno w mózgu jak i w obwodowych częściach ciała, ale pożądane jest by był zużywany jedynie w mózgu. Hydrazynozwiązki nie przechodzą z krwią do mózgu i dlatego inhibują działanie dekarboksylazy jedynie w obwodowych częściach ciała. Tak więc, jeżeli L-dopa stosuje się wraz ze związkami hydrazyny otrzymywanymi sposobem według wynalazku działanie dekarboksylazy na L-dopa jest inhibowane w obwodowych częściach ciała, wskutek czego więcej L-dopa może być wykorzystane w mózgu. W wyniku tego mniejsze ilości L-dopa są potrzebne do skutecznego leczenia.

Zahamowanie działania dekarboksylazy jest również ważne w leczeniu zaburzeń grubego jelita. U pewnych osób komórki jelit, i być może i inne, przejawiają nadaktywność w produkcji serotoniny z 5-hydroksytryptofanu. W wyniku takiej obfitości serotoniny następuje stałe zacerwienie okrężnicy i usuwanie zawartości jelit. Jeżeli tego się nie leczy, mogą nastąpić poważne schorzenia. Inhibitory działania dekarboksylazy chronią przed tworzeniem serotoniny i dlatego można je stosować przy leczeniu biegunki. Szczególnie korzystne

są inhibitory działania dekarboksylazy takiej jak hydrazynozwiązki otrzymywane sposobem według wynalazku, a zwłaszcza te, które nie są aktywne fizjologicznie w innych kierunkach.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku hamują nie tylko działanie dekarboksylazy dwuoksyfenyloalaniny, lecz również dekarboksylazy histydyny. Tak więc można je również używać jako środki przeciwhistaminowe. Jak już wspomniano, związki otrzymywane sposobem według wynalazku odpowiadają wzorowi ogólnemu 1. Szczególnie korzystne są takie kwasy propionowe, w których w pozycji α znajduje się atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy. Kwas L- α -hydrazyno- α -wodoro lub alkilo- β -3,4-dwuhydroksyfenylo/-propionowy jest aktywny przy stosowaniu go u ssaków w ilościach od 0,05 do 100 mg/kg/dzień.

Omawiane związki można stosować również w postaci dopuszczalnych w lecznictwie soli, takich jak sole metali alkalicznych i sole amonowe grup karboksylowych lub chlorowodoru, bromowodoru, siarczyny itp. grup aminowych. Korzystnie jest jednak stosować wolne aminokwasy zamiast ich soli.

Sposobem według wynalazku pochodne kwasu L- α -hydrazyno- β -fenylopropionowego o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , i R^5 mają znaczenie podane powyżej wytwarza się ze związków o wzorze ogólnym 2, w którym R^1 , R^2 , R^3 , R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie a X oznacza grupę -CO-, -CS-, -SO₂- lub $=N/R^6$, w której R^6 oznacza atom wodoru lub grupę polichlorowooalkilową, przez poddanie ich reakcji ze środkiem chlorowującym i zasadą w roztworze wodnym.

Jako substrat stosuje się pochodną α -ureido lub o strukturze podobnej do ureido, która reaguje ze środkiem chlorowującym i zasadą. Korzystnie jest prowadzić reakcję w roztworze wodnym w temperaturze 0—125°C. Jako środki chlorowujące stosuje się brom, jod lub chlor. Można również stosować kwas podchloryny, podchloryny metali alkalicznych, N-chlorowcoamidy takie jak N-chloroacetamid, N-chloroamid kwasu bursztynowego, N-chlorokaprolaktam, N-chloromocznik, N-chlorohydantoinę oraz N-bromowe i N-jodowe analogi tych związków. Wszystkie te środki chlorowujące można stosować w wodnym roztworze zasady. Jako środki chlorowujące nietrwałe w środowisku wodnym stosuje się nadbromek pirydyniowy i alkilo-podchloryny takie jak podchloryn III-rzęd.-butylu. W tym przypadku korzystnie jest stosować rozpuszczalnik obojętny taki jak dioksan, heksan, chloroform, czterochlorek węgla lub alkohol, a następnie traktować całość wodnym roztworem zasady.

Jako odpowiednie zasady można stosować wodorotlenki metali alkalicznych i metali ziem alkalicznych takie jak wodorotlenek sodowy, wodorotlenek potasowy, wodorotlenek wapniowy, wodorotlenek litowy, wodorotlenek rubidowy, wodorotlenek cesowy i wodorotlenek barowy a nie należy stosować węglanów i innych soli zasadowych tych związków. Można również stosować wodorotlenek amonowy i aminy alifatyczne, aminy aromatyczne i aminy heterocykliczne, takie jak trójetyloamina,

N,N-dwuetyloanilina, N,N,N'-czteroetyloetylenodwumina, pirydyna, pikoliny, lutydyny, kolidyny i inne czwartorzędowe aminy organiczne.

Sposób według wynalazku ilustrują poniższe przykłady.

Przykład I. 44 g (0,16 mola) chlorowodoru kwasu L- α -metylo- α -amino- β -3,4-dwumetoksyfenylo/propionowego rozpuszcza się w 440 ml wody łagodnie ogrzewając. Otrzymany roztwór gwałtownie się oziębia do temperatury 5°C i dodaje małymi porcjami 77,6 g (0,96 mola) cyjanianu potasowego. Otrzymaną zawiesinę ogrzewa się do temperatury 60°C w ciągu 4 godzin i sączy. Przesącz oziębia się i zakwasza do pH=1 stężonym kwasem solnym. Otrzymany krystaliczny osad odsącza się, przemywa wodą i suszy w temperaturze 50°C uzyskując 34,5 g kwasu L- α -metylo- α -ureido- β -3,4-dwumetoksyfenylo/propionowego. Po rekrystalizacji z mieszaniny etanol-woda otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 205—207°C.

Dla wzoru C₁₈H₁₈N₂O₅:

obliczono: C—55,31; H—6,43; N—9,92

znaleziono: C—55,56; H—6,52; N—9,99

Do roztworu 2,2 g (7,8 mmola) kwasu L- α -metylo- α -ureido- β -3,4-dwumetoksyfenylo/propionowego otrzymanego powyżej w 15,6 ml 2,5 n roztworu wodorotlenku potasowego dodaje się 13,7 ml 0,71 n roztworu podchlorynu sodowego (9,75 mmoli). W 5 minut po zakończeniu dodawania roztwór ogrzewa się do temperatury 80°C w ciągu półtorej godziny. Potem dodaje się 45 ml toluenu i 0,8 ml wodzianu hydrazyny i miesza się energicznie dolewając 8 ml stężonego kwasu solnego.

Mieszaninę miesza się w temperaturze 80°C w ciągu 30 minut, a następnie rozdziela się warstwy i wodną warstwę ekstrahuje się 25 ml toluenu. Roztwór wodny odparowuje się do sucha i rozpuszcza w etanolu. Następnie roztwór alkoholowy zubożętnia się dwuetyloaminą do pH=6,4, wytrącony osad odsącza się, przemywa etanolem i suszy uzyskując 1,25 g kwasu L- α -metylo- α -hydrazyno- β -3,4-dwumetoksyfenylo/-propionowego co daje wydajność równą 60%. Po rekrystalizacji z wody otrzymuje się produkt topniejący z rozkładem w temperaturze 222—224°C, o $[\alpha]_D$ AlCl₃ rozt.= -24,6°C.

Dla wzoru C₁₈H₁₈O₄N₂:

obliczono: C—52,93; H—7,40; N—10,29

znaleziono: C—53,01; H—7,46; N—10,28

Przykład II. Do roztworu 0,47 mola kwasu L- α -etylo- α -amino- β -3,4-dwuhydroksyfenylo/propionowego i 600 mg kwaśnego siarczyny sodowego w 500 ml wody dodaje się 57,6 g cyjanianu potasowego i całość ogrzewa się do temperatury 60°C w atmosferze azotu w ciągu 1 godziny. Następnie dodaje się drugą porcję 57,6 g cyjanianu potasowego i ogrzewa dalej w ciągu 2 godzin. Produkt metyluje się dalej bez wydzielania z mieszaniny reakcyjnej. W tym celu oddestylowuje się wodę z mieszaniny reakcyjnej do chwili kiedy amoniak przestanie być wykrywalny.

Pozostałość rozcieńcza się do początkowej objętości, dodaje 20 ml 8n roztworu wodorotlenku potasowego i całość oziębia do temperatury 15°C. Następnie dodaje się 566 ml 8n roztworu wodorotlenku potasowego i 376 ml (3,6 mola) dwume-

tylosiarczanu dokładnie mieszając. Szybkość dodawania obu składników równocześnie ustala się tak, by utrzymać temperaturę poniżej 20°C. Dodawanie trwa około 1 godzinę.

Roztwór zakwasza się do pH=2 kwasem chlorowodorowym i wytrącony osad usuwa się przez sączenie. Po wymyciu wodą i wysuszeniu otrzymuje się kwas L- α -etylo- α -ureido- β -/3,4-dwumetoksyfenilo/propionowy z wydajnością 70%. Po rekrystalizacji z mieszaniny etanol-woda produkt ma

temperaturę topnienia równą 218–220°C.

Dla wzoru $C_{14}H_{20}N_2O_5$:

obliczono: C — 56,74; H — 6,80; N — 9,45

znaleziono: C — 56,71; H — 6,88; N — 9,53

Do oziębionego lodem roztworu 7,8 mmoli kwasu L- α -etylo- α -ureido- β -/3,4-dwumetoksyfenilo/propionowego otrzymanego powyżej w 15,6 ml 2,5n roztworu wodorotlenku potasowego dodaje się 13,7 ml 0,71n roztworu podchlorynu sodowego (9,75 mola) i po pięciu minutach od dodania całość ogrzewa się do temperatury 80°C w ciągu półtorej godziny. Następnie dodaje się 45 ml toluenu i 0,8 ml stężonego kwasu solnego.

Mieszaninę miesza się w temperaturze 80°C w ciągu 30 minut, rozdziela się na warstwy i warstwę wodną ekstrahuje się 25 ml toluenu. Warstwę wodną zateża się do sucha i otrzymaną mieszaninę soli rozpuszcza się w etanolu. Alkoholowy roztwór zubożający się dwumetyloaminą do pH=6,4, a wytrącony osad odsącza się, przemywa alkoholem etylowym i suszy otrzymując kwas L- α -etylo- α -hydrazyno- β -/3,4-dwumetoksyfenilo/propionowy z wydajnością 53%. Po rekrystalizacji z wody otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 215–220°C.

Dla wzoru $C_{15}H_{20}O_4N_2$:

obliczono: C — 58,19; H — 7,51; N — 10,44

znaleziono: C — 58,16; H — 7,60; N — 10,40

Przykład III. Roztwór 239,0 g (1,0 mola) L- α -/3,4-dwumetoksybenzylo/alaniny w 500 ml metanolu nasycy się gazowym chlorowodorem w temperaturze 20°C, a następnie miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 42 godzin i zateża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości rozpuszczonej w metanolu dodaje się, oziębiając, 101 g (1,0 mol) trójetiloaminy i 96,1 g (1,0 mol) sulfamidu. Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się powoli, mieszając, do wrzenia, utrzymuje we wrzeniu w ciągu 18 godzin i zateża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny metanolu i wody otrzymując ester metylowy kwasu L- α -/3,4-dwumetoksybenzylo/- α -N-sulfamiloalaniny.

Do ziębionej lodem mieszaniny 160,2 g (0,5 mola) tego estru i 600 ml 2,5 n roztworu wodorotlenku potasowego dodaje się 892 ml (0,625 ml) 0,71n roztworu podchlorynu sodowego i po 5 minutach utrzymywania mieszaniny w temperaturze 0–5°C ogrzewa się ją, mieszając, do temperatury 80°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 1,5 godziny. Następnie mieszaninę oziębia się do temperatury 35°C, dodaje 2 litry toluenu i całość zakwasza stężonym kwasem solnym do pH=2. Potem mieszaninę miesza się w ciągu 0,5 godziny, rozdziela się warstwy i warstwę wodną przemywa

się 0,5 litra toluenu. Warstwę wodną zateża się następnie do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza się w etanolu i suszy otrzymując kwas L- α -/3,4-dwumetoksybenzylo/- α -hydrazynopropionowy.

Tak otrzymany kwas rozpuszcza się w 150 ml stężonego kwasu chlorowodorowego i ogrzewa w zatopionej rurce w temperaturze 120°C w ciągu 2 godzin. Otrzymaną mieszaninę zateża się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość ługuje etanolem. Hydrazynokwas wytrąca się po dodaniu dwuetyloaminy do pH=6,4, osad odsącza się, przemywa etanolem i suszy. Po rekrystalizacji z wody zawierającej niewielkie ilości kwaśnego siarczynu sodowego otrzymuje się kwas L- α -/3,4-dwumetoksybenzylo/- α -hydrazynopropionowy.

Przykład IV. Mieszaninę 116,65 g (0,5 mola) estru metylowego L- α -/3,4-dwumetoksybenzylo/- α -alaniny, otrzymanego sposobem opisanym w przykładzie III, i 116,65 g (0,805 mola) siarczynu metylenodwuaminy w 1 litrze dwumetylo-sulfotlenku ogrzewa się w temperaturze 90–95°C, mieszając, w ciągu 6 godzin. Następnie mieszaninę chłodzi się do temperatury pokojowej, rozcieńcza taką samą objętością dioksanu i sący. Po przemyciu osadu dioksanem i wysuszeniu otrzymuje się kwaśny siarczan estru metylowego L- α -/3,4-dwumetoksybenzylo/- α -N-aminometyloalaniny.

70,1 g (0,2 mola) tej soli miesza się z 0,5 litra benzenu, a następnie dodaje się stopniowo 21,2 g (0,4 mola) metylanu sodu, utrzymując temperaturę 0–5°C i stale mieszając. Po półgodzinnym mieszananiu w temperaturze 0–5°C dodaje się 22,8 g (0,21 mola) podchlorynu IIIrzed.-butylowego utrzymując nadal temperaturę 0–5°C i miesza się dalej. Całość wlewa się, mieszając, do 300 ml 10% roztworu wodorotlenku sodowego o temperaturze 0°C, a następnie pozostawia się, mieszając, do osiągnięcia przez mieszaninę temperatury pokojowej. Mieszaninę kontynuuje się aż do uzyskania 2 jednorodnych warstw. Warstwy rozdziela się, warstwę wodną przemywa się benzenem i zakwasza, oziębiając, 6n roztworem kwasu solnego. Produkt sący się, przemywa, suszy i rekrystalizuje z mieszaniny metanolu i wody otrzymując kwas L- α -/3,4-dwumetoksybenzylo/- α -hydrazynopropionowy. Tak otrzymany kwas demetyluje się sposobem opisanym w przykładzie III.

Przykład V. Do 100 g (0,47 mola) L- α -metylo-/3,4-dwuhydroksyfenilo/alaniny i 0,6 g kwaśnego siarczynu sodowego w 500 ml wody dodaje 69,0 g (0,71 mola) tiocyjanianu potasowego i roztwór ogrzewa się w temperaturze 60°C w atmosferze azotu w ciągu 1 godziny. Następnie dodaje się drugą porcję 69,0 g tiocyjanianu potasowego i ogrzewanie kontynuuje się jeszcze w ciągu 2 godzin. Mieszaninę destyluje się do chwili zaniku zapachu amoniaku.

Pozostałość rozcieńcza się wodą do początkowej objętości, dodaje 20 ml 8n roztworu wodorotlenku potasowego i całość oziębia się do temperatury 15°C. Następnie, energicznie mieszając, dodaje się równocześnie 566 ml 8n roztworu wodorotlenku potasowego i 376 g (3,6 mola) siarczynu dwumetylu z taką szybkością, aby utrzymać temperatu-

rę poniżej 20°C. Po półgodzinnym dodatkowym mieszanii mieszaninę ekstrahuje się eterem w celu usunięcia niewielkich ilości hydantoiny. Wodną warstwę zakwasza się do pH=2 stężonym kwasem chlorowodorowym i mieszaninę sączy się. Osad przemywa się, suszy na powietrzu i rekrytalizuje otrzymując kwas L-4-/3,4'-dwumetoksybenzylo-/4-metylotiohydantoinowy.

Do chłodzonej lodem mieszaniny 74,6 g (0,25 mola) kwasu hydantoinowego w 500 ml 2,5n roztworu wodorotlenku potasowego dodaje się 440 ml (0,312 mola) 0,71n roztworu podchlorynu sodowego. Po 5 minutach roztwór ogrzewa się do temperatury 80°C w ciągu 1,5 godziny. Następnie dodaje się toluen w ilości równej objętości mieszaniny oraz 24 ml 85% wodorotlenku hydrazyny, i energicznie mieszając, 257 ml stężonego kwasu chlorowodorowego. Całość miesza się w temperaturze 80°C w ciągu 0,5 godziny, rozdziela się utworzone warstwy i warstwę wodną przemywa 500 ml toluenu.

Warstwa organiczna zawiera 3,4-dwumetoksyfenyloaceton i produkty jego kondensacji. Warstwę wodną zateża się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszcza w gorącym etanolu. Roztwór alkoholowy zubożają do pH=6,4 dwuetyloaminą i wytrącony osad odsącza się, przemywa i suszy na powietrzu. Surowy produkt rekrytalizuje się z mieszaniny metanolu i wody otrzymując kwas L-α-/3,4-dwumetoksybenzylo-/α-hydrazynopropionowy. Tak otrzymany kwas demetyluje się sposobem opisanym uprzednio otrzymując kwas L-α-/3,4-dwuhydroksybenzylo-/α-hydrazynopropionowy.

Przykład VI. 126,65 g (0,5 mola) estru metylowego L-α-/3,4-dwumetoksybenzylo-/α-alaniny, której sposób otrzymywania opisano w przykładzie III i 82,5 g (0,5 mola) sześci fluoroizopropylideniminu w dwumetoksyetanie ogrzewa się w temperaturze 60–65°C w ciągu 0,5 godziny. Otrzymaną mieszaninę zateża się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rekrytalizuje się z mieszaniny metanolu i wody otrzymując ester metylowy L-α-/3,4-dwumetoksybenzylo-/α-N-/aminosześci fluoroizopropiloalaniny.

Do oziębionej lodem mieszaniny 83,67 g (0,4 mola) pochodnej alaniny otrzymanej w poprzednim etapie w 480 ml 2,5n roztworu wodorotlenku potasowego dodaje się 705 ml (0,50 mola) 0,71n roztworu podchlorynu sodowego. Po 5 minutach w temperaturze 0–5°C mieszaninę ogrzewa się, mieszając, do temperatury 80°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 1,5 godziny. Następnie mieszaninę oziębia się do temperatury około 35°C, zakwasza do pH=2 i ponownie ogrzewa do temperatury 80°C, mieszając, w ciągu 1,5 godziny.

Potem całość ogrzewa się do temperatury pokojowej, ekstrahuje kolejno dwoma równymi porcjami toluenu. Fazę wodną zateża się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość ługuje się wrzącym etanolem. Ekstrakt etanolowy doprowadza się do pH=6,4 dodając dwuetyloaminę i wytrącony osad odsącza się, przemywa etanolem i suszy otrzymując surowy kwas L-α-/3,4-dwumetoksybenzylo-/α-hydrazynopropionowy, który rekrytalizuje się z mieszaniny metanolu i wody. Tak otrzy-

many kwas demetyluje się sposobem opisanym poprzednio otrzymując kwas L-α-/3,4-dwuhydroksybenzylo-/α-hydrazynopropionowy.

Przykład VII. 238,24 g (1,0 mol) półorawodnianu L-α-metylodopa traktuje się 2,5 litrami toluenu i mieszaninę destyluje się azeotropowo używając nasadkę azeotropową, w której oddziela się woda a toluen zawraca do naczynia reakcyjnego. Po zakończeniu wydzielania się wody mieszaninę zateża się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość traktuje się 2 litrami metanolu i, utrzymując temperaturę 5–10°C, przepuszcza się suchy chlorowódór, aż do nasycenia roztworu. Mieszaninę pozostawia się na 42 godziny w temperaturze pokojowej, a następnie zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość traktuje się znowu 2 litrami metanolu i, mieszając oraz oziębiając, dodaje się 167,4 g (3,1 mola) metylanu sodu, następnie 233,2 g (2,0 mole) chlorku benzylu i całość gotuje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin.

Potem dodaje się wodę, alkalizuje wodorotlenkiem sodowym do pH=12 i gotuje pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Z mieszaniny oddestylowuje się metanol, pozostałość oziębia się do temperatury 35°C, zakwasza stężonym kwasem chlorowodorowym do pH=2,5 i sączy. Surowy produkt przemywa się wodą, suszy i rekrytalizuje z mieszaniny metanolu i wody otrzymując L-α-/3,4-dwubenzylloksy-/α-metylofenyloalaninę.

205,7 g (0,5 mola) tego aminokwasu rozpuszcza się w 2 litrach metanolu i, oziębiając do temperatury 5–10°C, nasyca się suchym chlorowodorem. Mieszaninę pozostawia się na 42 godziny w pokojowej temperaturze, a następnie zateża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość miesza się z 5 litrami eteru i dodaje się 32,6 g (0,5 mola) trójetylaminy, mieszając, w celu uzyskania wolnego aminokwasu z jego soli — chlorowodoru. Tak otrzymaną mieszaninę sączy się, przemywa eterem i rozcieńcza eterem do 10 litrów aby w takiej postaci użyć do następnego etapu.

Do oziębionej do temperatury –25°C 500 ml pirydyny dodaje się, mieszając 131 g (1,0 mol) chloralu. Do takiej mieszaniny wdestylowuje się, w temperaturze od –25° do –35°C, 20,8 ml (17,0 g, 1,0 mol) amoniaku wrzącego w temperaturze –78°C. Następnie mieszaninę ogrzewa się do temperatury pokojowej i dalej do wrzenia pod chłodnicą chłodzoną wodą. Destylat, który przedostaje się przez chłodnicę łapie się w mieszanym roztworze eterem estru metylowego L-α-/3,4-dwubenzylloksy-/α-metylofenyloalaniny umieszczonym w łaźni zawierającej suchy lód i aceton.

Mieszaninę eterową pozostawia się, mieszając, do osiągnięcia temperatury pokojowej, a następnie zateża do sucha na drodze destylacji. Pozostałość krystalizuje się w metanolu otrzymując ester metylowy L-α-/3,4-dwubenzylloksybenzylo-/α-N-/aminotrójchloroetylo-/alaniny.

Do 55,10 g (0,1 mola) tego estru w 0,5 litra benzenu dodaje się stopniowo, w temperaturze 0–5°C, 11,4 g (0,105 mola) podchlorynu III rzęd. butylowego i, mieszając, ogrzewa się do temperatury 25°C a następnie miesza dalej w ciągu 2 godzin. Otrzymaną mieszaninę wlewa się, mieszając do 15° ml

10% roztworu wodorotlenku sodowego w temperaturze 0°C. Mieszaninę pozostawia się, mieszając, do ogrzania do temperatury pokojowej, a następnie miesza się dalej do uzyskania 2 jednorodnych warstw. Warstwy rozdziela się, warstwę wodną przemywa się benzenem i zakwasza 6n roztworem kwasu chlorowodorowego. Produkt sący się, przemywa, suszy i rekrytalizuje z wody, otrzymując kwas L- α -3,4-dwubenzylksybenzylo/- α -hydrazynopropionowy. Z tak otrzymanego kwasu od-
 10 dziela się grupę benzylową sposobem opisanym dla demetylacji otrzymując kwas L- α -3,4-dwuhydroksybenzylo/- α -hydrazynopropionowy.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych kwasu L- α -hydrazyno- β -fenylopropionowego o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ i R² oznaczają atom wodoru, grupę hydroksylową lub alkoksylową o 1—6 atomach węgla, grupę fenoksylową lub benzyloksylową, R³ oznacza atom wodoru, R⁴ oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—6 atomach węgla a R⁵ oznacza atom wodoru, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R¹, R², R³, R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenie a X oznacza grupę -CS-, -SO₂- lub =C/R⁶/, w której R⁶ oznacza atom wodoru lub grupę polichlorowcoalkilową, poddaje się reakcji ze środkiem chlorowcującym w rozpuszczalniku obojętnym i zasadą w roztworze wodnym.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek chlorowcujący stosuje się wolny chlorowec, nieorganiczny związek podchlorowcawy, N-chlorowcoamidy lub N-chlorowcoimidy.

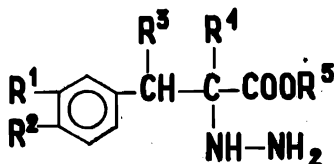
3. Sposób wytwarzania pochodnych kwasu L- α -

-hydrazyno- β -fenylopropionowego o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ i R² oznaczają atom wodoru, grupę hydroksylową lub alkoksylową o 1—6 atomach węgla, grupę fenoksylową lub benzyloksylową, R³ oznacza atom wodoru, R⁴ oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—6 atomach węgla a R⁵ oznacza atom wodoru, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R¹, R², R³, R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenie a X oznacza grupę -CO- poddaje się reakcji ze środowiskiem chlorowcującym w rozpuszczalniku obojętnym i zasadą w roztworze wodnym.

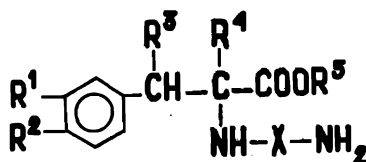
4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że jako środek chlorowcujący stosuje się wolny chlorowec, nieorganiczny związek podchlorowcawy lub N-chlorowcoamid.

5. Sposób wytwarzania pochodnych kwasu L- α -hydrazyno- β -fenylopropionowego o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ i R² oznaczają atom wodoru, grupę hydroksylową lub alkoksylową o 1—6 atomach węgla, grupę fenoksylową lub benzyloksylową, R³ oznacza grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, R⁴ oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—6 atomach a R⁵ oznacza atom wodoru, atom metalu lub grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R¹, R², R³, R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenie a X oznacza grupę -CS-, -SO₂-, -CO- lub =C/R⁶/, której R⁶ oznacza atom wodoru lub grupę polichlorowcoalkilową, poddaje się reakcji ze środkiem chlorowcującym w rozpuszczalniku obojętnym i zasadą w roztworze wodnym.

6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że jako środek chlorowcujący stosuje się wodny chlorowec, nieorganiczny związek podchlorowcawy, N-chlorowcoamidy lub N-chlorowcoimidy.



Wzór 1



Wzór 2