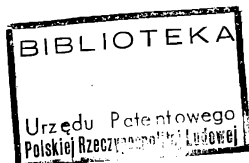


Opublikowano dnia 10 czerwca 1955 r.



C07c 101/32

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 35624

Kl. 12 q, 6/01

Chinoin gyógyszer es vegyészeti termékek gyára r. t.

(Dr Kereszty és Dr Wolf)

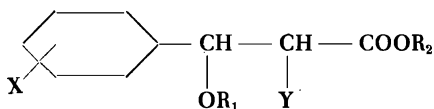
(Ujpest, Węgry)

Sposób otrzymywania pochodnych 2-fenilo-2-alkoksyseryny

Udzielono patentu z mocą od dnia 3 stycznia 1951 r.

Pierwszeństwo: 5 stycznia 1950 r. (Węgry)

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania pochodnych 2-fenilo-2-alkoksyseryny, polegającego na tym, że w związku o wzorze ogólnym



w którym R_1 oznacza grupę alkylową, aralkylową lub cykloalkylową, R_2 — wodór, grupę alkylową, aralkylową lub cykloalkylową, X — wodór, chlorowiec, grupę nitrową, aminową, acyloaminową lub grupę dającą się przeprowadzić w wymienione grupy, a Y — chlorowiec lub grupę aminową, podstawnik Y przeprowadza się w grupę dwuacyloaminową, a otrzymaną pochodną kwasu 1-dwuacyloamino-2-alkoksi-2-fenylpropio-

nowego przeprowadza się w haloidek kwasowy przez działanie środkiem chlorowcującym.

Jeżeli w związku odpowiadającym wymienionemu wzorowi Y oznacza grupę NH_2 , najpierw zamienia się grupę aminową za pomocą bezwodnika kwasu dwukarbonowego na grupę dwuacyloaminową i otrzymany produkt przeprowadza się w haloidek kwasu. W ten sposób otrzymuje się trwałe chlorki kwasowe.

Korzystne jest wytwarzanie grupy dwuacyloaminowej za pomocą bezwodnika kwasu ftalowego lub bursztynowego. Przeprowadza się to sposobem według wynalazku w ten sposób, że aminokwasy poddaje się działaniu bezwodnika kwasu dwukarbonowego, np. bezwodnika ftalowego lub bursztynowego przez stopienie lub w roztworze na gorąco. Jeżeli np. treo-2-feny-

Pochodne kwasu 2-fenilo-2-alkoksy-1-chlorowcopropionowego można również wytwarzać sposobem według wynalazku przez wiązanie kwasu cynamonowego lub jego pochodnych z estrami

Kwasy podstawione chlorowcem można przeprowadzić znanymi sposobami w pochodne aminowe (Ber. 1922, 2783). Zwłaszcza można to wykonać w sposób następujący: bromopochodne ogrzewa się ze stężonym wodnym lub alkoholowym roztworem amoniaku w ciągu kilku godzin lub pozostawia w ciągu dłuższego okresu czasu w temperaturze pokojowej.

Związki otrzymane w ten sposób stanowią cenne półprodukty do otrzymywania preparatów farmaceutycznych.

Zarówno substancje wyjściowe jak i produkty reakcji, otrzymywane sposobem według wynalazku, mogą posiadać cztery stereoisomery, ponieważ posiadają po dwa asymetryczne atomy węgla. Te cztery izomery tworzą po dwa szeregi antypodów, składające się z jednej odmiany prawoskrętnej i jednej lewoskrętnej. Sposób według wynalazku może być stosowany do wszystkich czterech izomerów, które nie zmieniają konfiguracji podczas reakcji. Podane powyżej wzory, o ile to nie jest specjalnie zaznaczone, odnoszą się do dowolnego z czterech izomerów.

W razie potrzeby można zarówno substancje wyjściowe jak i produkty pośrednie i końcowe rozdzielić znanymi sposobami na optycznie czynne izomery.

Przykład I. Otrzymywanie kwasu 2-fenyl-2-metoksy-1-bromopropionowego.

Do zawiesiny 12 g żółtego tlenku ołowiu w 100 ml metanolu dodaje się, mieszając i chłodząc lodem, 5,2 ml bromu i 14,8 g kwasu cynamonowego (temperatura topnienia 136—137° C) rozpuszczonego w 260 ml metanolu, a mianowicie w ten sposób, aby w ciągu każdych 3 minut dopływało na przemian 0,5 ml bromu lub 25 ml roztworu kwasu cynamonowego. Otrzymaną zawiesinę miesza się w dalszym ciągu w ciągu 1,5 godziny, chłodząc lodem.

Otrzymany roztwór metanolowy odsącza się od osadu, składającego się z bromku ołowiu i niewielkiej ilości tlenku ołowiu, następnie uwalnia się od ołowiu za pomocą siarkowodoru i odparowuje do sucha pod próżnią. Otrzymuje się 24,9 g białego, krystalicznego kwasu 2-fenyl-2-metoksy-1-bromopropionowego o temperaturze topnienia 179—182° C.

Ażeby zamiast wolnego kwasu otrzymać jego ester metylowy, wychodzi się z odpowiedniego estru kwasu cynamonowego i postępuje się w sposób następujący.

Zawiesinę 24 g żółtego tlenku ołowiu w 200 ml metanolu zadaje się, mieszając, 10,4 ml bromu i 32,4 g estru metylowego kwasu cynamonowego, rozpuszczonego w 500 ml metanolu, w ten sposób, aby co 5 minut wkraplać na przemian 1 ml bromu lub 50 ml roztworu metanolowego. Następnie roztwór metanolowy odsącza się od osadu, stanowiącego głównie bromek ołowiu, uwalnia się od ołowiu siarkowodorem odparowuje pod próżnią do suchości, a pozostałość suszy nad wodorotlenkiem sodu. Otrzymuje się 41 g estru metylowego kwasu 2-fenyl-2-metoksy-1-bromopropionowego o temperaturze topnienia 70—76° C, zawierającego 30,4% bromu (teoretyczna zawartość bromu 29%).

Przykład II. Otrzymywanie kwasu 2-fenyl-2-metoksy-1-aminopropionowego.

20 g kwasu 2-fenyl-2-metoksy-1-bromopropionowego o temperaturze topnienia 179—182° C, otrzymanego według przykładu I, rozpuszcza się w 200 ml stężonego amoniaku i ogrzewa w ciągu 2 godzin w temperaturze 100° C w rurze ciśnieniowej. Przesączony roztwór wodny stęży się do objętości 50 ml, po czym wykrystalizowany aminokwas odsącza się. Otrzymuje się kwas dl-treo-2-fenyl-2-metoksy-1-aminopropionowy o temperaturze topnienia 253—254° C z wydajnością wynoszącą 50% teoretycznej.

Przykład III. Otrzymywanie kwasu dl-treo-2-fenyl-2-metoksy-1-ftaliminopropionowego.

36 g kwasu dl-treo-2-fenyl-2-metoksy-1-aminopropionowego i 36 g bezwodnika ftalowego ogrzewa się w łaźni olejowej w temperaturze 150—160° C w ciągu 20 minut od chwili stopienia. Otrzymaną zestaloną i nieco kleistą substancję krystalizuje się ze 170 ml alkoholu absolutnego. Otrzymuje się 41,6 g dl-treo-2-fenyl-2-metoksy-1-ftaliminopropionowego o temperaturze topnienia 199—200° C.

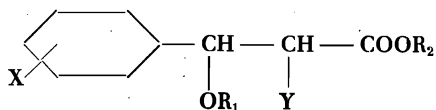
Azot: znaleziono	4,3%
„ obliczono	4,5%
Grupy metoksykowe: znaleziono	9,5%
„ „ obliczono	10,0%
Liczba kwasowa: znaleziono	174
„ „ obliczono	179

Przykład IV. Otrzymywanie chlorku kwasu dl-treo-2-fenyl-2-metoksy-1-ftaliminopropionowego.

Mieszaninę składającą się z 37 g substancji otrzymanej według przykładu III, 500 ml absolutnego benzenu i 30 g pięciochlorku fosforu ogrzewa się, wstrząsając, 2 godziny w łaźni wodnej o temperaturze 60—70° C. Większa część kwasu przechodzi do roztworu przy wydzielaniu HCl. Gorący roztwór odsącza się od niewielkiej ilości osadu i pozostawia do krystalizacji, chłodząc lodem. Otrzymuje się chlorek kwasu dl-treo-2-fenyl-2-metoksy-1-ftaliminopropionowego w postaci śnieżnych kryształów, które topnieją w temperaturze 190—192° C. Znaleziono zawartość chloru 10,5%, obliczono — 10,4%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania pochodnych 2-fenyl-2-alkoksyseryny, znamienny tym, że w związkach o ogólnym wzorze



w którym R_1 oznacza grupę alkylową, aralkylową lub cykloalkylową, R_2 — wodór, grupę alkylową, aralkylową lub cykloalkylową, X — wodór, chlorowiec, grupę nitrową, aminową, acyloaminową lub grupę dającą się przeprowadzić w wymienione grupy, a Y — chlorowiec lub grupę aminową, podstawnik Y zamienia się na grupę dwuacyloaminową, po czym otrzymaną pochodną kwasu 1-dwuacyloamino-2-alkoksy-2-fenylpropionowego przez działanie środkiem chlorowującym przeprowadza się w haloidek danego kwasu.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku gdy Y oznacza grupę aminową, grupę tę przeprowadza się w grupę dwuacyloaminową za pomocą bezwodnika kwasu dwukarbonowego.
3. Sposób według zastrz. 1, 2, znamienny tym, że jako bezwodnik kwasu dwukarbonowego stosuje się bezwodnik ftalowy lub bursztynowy, zwłaszcza w nadmiarze.
4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku gdy Y oznacza chlorowiec, a R_2 grupę alkylową, chlorowiec podstawia się grupą imidową kwasu dwukarbonowego za pomocą imidku kwasu dwukarbonowego, po czym w otrzymanym produkcie po zmydleniu grupy alkylowej R_2 , wolną grupę kar-

boksyłową przeprowadza się w haloidek kwasu.

5. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że materiałem wyjściowym jest kwas cynamonowy lub jego pochodne, który poddaje się reakcji przyłączenia z estrem kwasu podhaloidawego.
6. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się kwas cynamonowy, podstawiony grupą nitrową, aminową lub acyloaminową.
7. Sposób według zastrz. 5, 6, znamienny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się kwas cynamonowy podstawiony w pozycji para.
8. Sposób według zastrz. 5—7, znamienny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się pochodne estru kwasu cynamonowego.
9. Sposób według zastrz. 5—8, znamienny tym, że jako ester podhaloidawy stosuje się estry kwasu podbromawego, a zwłaszcza ester metylowy lub etylowy.
10. Sposób według zastrz. 5—9, znamienny tym, że zawiesinę środka wiążącego kwas, zwłaszcza tlenku ołowiu, w alkoholu, zwłaszcza metylowym lub etylowym, zadaje się na przemian, chłodząc, porcjami chlorowca oraz kwasu cynamonowego lub jego pochodnych.
11. Sposób według zastrz. 1, 2, 4, 5, znamienny tym, że jako środek chlorowujący stosuje się chlorowcowe związki fosforu, np. pięciochlorok, pięciobromek lub trójbromek fosforu.
12. Sposób według zastrz. 1—10, znamienny tym, że jako środek chlorowujący stosuje się chlorek tionylu.

Chinoïn

gyógyszer és vegyészeti
termékek gyárárt

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych.

BIBLIOTEKA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej