

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

80 892

Patent dodatkowy
do patentu _____

MKP C07c 91/12

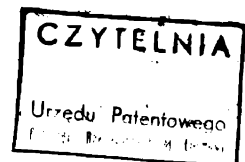
Zgłoszono: 16.12.1968 (P. 130626)

Pierwszeństwo: 18.12.1967 Szwajcaria

Int. Cl² C07C 91/12

Zgłoszenie ogłoszono: 10.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 10.02.1976



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Bracco Industria Chimica S.p.A. Mediolan (Włochy)

Sposób wytwarzania optycznie czystego (S) (+)N,N'-etyleno-dwu(2-aminobutanolu-1)

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania optycznie czystego (S) (+)N,N'-etyleno-dwu-(2-aminobutanolu-1) stanowiącego cenny środek tuberkulostatyczny.

Dotychczas znane i stosowane sposoby wytwarzania optycznie czystego (S) (+)N,N'-etyleno-dwu-(2-aminobutanolu-1), np. według K.Wayera, podane w New antituberculosis agents: Laboratory and clinical studies Ann. N.Y. Acad.Sci. 135, 680—939, 1965 r., polegają albo na poddaniu reakcji 2-aminobutanolu-1, 1,2-dwuchlorowcoetylenem, albo 2-chlorowcobutanolu-1, z 1,2-dwuaminoetanolem ewentualnie przy prowadzeniu reakcji 1,2-dwuaminoetanolu, z butan-2-on-1-olem w warunkach redukujących względnie jak według wyłożeniowego opisu patentowego NRF DAS nr 1251770 (brytyjski opis patentowy nr 961317) przez wprowadzenie funkcyjnej grupy wodorotlenowej, np. przez redukcję odpowiedniej grupy estrowej. Powyższe znane metody charakteryzują się jednak tą wadą, że umożliwiają otrzymanie optycznie czystego (S) (+)N,N'-etyleno-dwu-(2-aminobutanolu-1) dopiero po żmudnym i technologicznie kłopotliwym rozdzielaniu stereoizomerów, powstających w wyniku tych reakcji, przy czym według dotychczas znanych sposobów, reakcji amin pierwszorzędowych ze związkami chlorkowymi towarzyszą zawsze niepożądane reakcje uboczne.

N,N'-etyleno-dwu-2-aminobutanol-1 zawiera dwa asymetryczne atomy węgla i dlatego według powyższych metod otrzymuje się produkt końcowy w postaci mieszaniny formy mezo z racematem, wymagającej wyżej wymienionej kłopotliwej przeróbki dla uzyskania biologicznie czynnego izomeru (S) (+).

Stwierdzono, że można uniknąć powyższych niedogodności, związanych z reakcjami ubocznymi, jak i koniecznością wyodrębnienia biologicznie czynnego izomeru (S) (+) otrzymując bezpośrednio optycznie czynny (S) (+)N,N'-etyleno-dwu-(2-aminobutanol-1), jeśli kondensacji poddaje się (S) (-)-2-[α-feniloetylo]-aminobutanol-1 z 1,2-dwuchlorowcoetylenem lub z dwusulfonianem glikolu etylenowego i otrzymany (S)(+)N,N'-etyleno-dwu-[2-(α-feniloetylo)-aminobutanol-1] rozszczepia się na drodze hydrogenolizy do (S)(+)N,N'-etyleno-dwu(2-aminobutanolu-1), który wyodrębnia się w znany sposób. Jako 1,2-dwuchlorowcoetylen stosuje się 1,2-dwubromo- lub 1,2-dwuchloroetylen, przy czym reakcję kondensacji prowadzi się w temperaturze 75-200°C, a otrzymany (S)(+)N,N'-etyleno-dwu [2-(α-feniloetylo)-aminobutanol-1] rozszczepia się na drodze hydrogenolizy za pomocą wodoru katalitycznie uaktywnionego. Optycznie czynny rodnik α-feniloetylowy, wprowadzony sposobem według wynalazku umożliwia proste oddzielenie produktu o żądanej konfiguracji,

jak i spełnia funkcję grupy ochronnej, zapobiegającej reakcjom ubocznym grupy aminowej, z 1,2-dwuchloroetylenem, przy czym z otrzymanego nowego (S)(+)-N,N'-etyleno-dwu-[2-(α -fenyloetylo)-aminobutanolu-1] rodnik α - fenyloetylowy odszcza się na drodze hydrogenolizy po uprzedniej kondensacji z 1,2-dwuchlorowcoetanem.

Sposób według wynalazku ilustruje schemat, w którym, w podanych wzorach Ph oznacza rodnik fenylowy, R oznacza atom wodoru lub rodnik grupy estrowej, X oznacza atom chlorowca lub grupę sulfonianu, a oznaczenia (R) i (S) wprowadzone są zamiast oznaczeń (D) i (L), zgodnie z nomenklaturą związków stereoizomerycznych według Cahn, Ingolda i Preloga, *Experientia* XII, nr 3, str. 81–124 (1958). Z przedstawionego na rysunku schematu widoczne jest, że (S)(+)-N,N'-etyleno-dwu-(2-aminobutanolu-1) oznaczony jako związek o wzorze 1, otrzymuje się na drodze hydrogenolizy związku o wzorze 2, stanowiącego (S)(+)-N,N'-etyleno-dwu-[(α -fenyloetylo)-amino]-butanolu-1. Związek o wzorze 2 wytwarzany jest na drodze kondensacji związku o wzorze 4, tj. (S)(-) 2[(S)(-)- α -fenyloetylo]-butanolu-1, ze związkiem o wzorze 3, przy czym jako związek o wzorze 3 może być stosowany np. 1,2-dwubromoetan albo dwusulfonian glikolu etylenowego. Stosowany w sposobie według wynalazku jako produkt wyjściowy związek o wzorze 4, można wytworzyć albo przez rozdzielenie enancjomerów związku o wzorze 7, lub przez rozdzielenie enancjomerów związku o wzorze 6, w którym R oznacza atom wodoru i poddanie redukcji związku o wzorze 5, w którym R oznacza rodnik alkilowy, do wyżej określonego związku o wzorze 4, za pomocą wodorku sodowo-borowego lub wodorku glinowo-litowego.

W niżej podanych przykładach wyjaśniono sposób wytwarzania związku o wzorze 1, podano korzystne sposoby wytwarzania produktu wyjściowego.

Przykład I. Wytwarzanie (S)(+)-N,N'-etyleno-dwu-(2-aminobutanolu-1). Mieszaninę 38,6 g (0,2 M) (S)(-) 2-[(S)(-)- α -fenyloetylo]-amino]-butanolu-1 i 3,8 g (0,02 M) 1,2-dwubromoetanu ogrzewano w zatopionej rurze w ciągu 3 godzin w temperaturze 150°C i po ochłodzeniu, masę poreakcyjną w postaci pasty, rozpuszczono w 100 ml eteru etylowego i 40 ml wody i silnie zalkalizowano za pomocą 20% roztworu wodnego wodorotlenku sodowego. Warstwę eterową oddzielono. Warstwę wodną ekstrahowano eterem. Połączone roztwory eterowe osuszono stałym wodorotlenkiem potasu i po oddestylowaniu eteru nadmiar (S)(-) 2-[(S)(-)- α -fenyloetylo]-amino]-butanolu-1 oddestylowano pod obniżonym ciśnieniem. W ten sposób odzyskano 30 g produktu wyjściowego o temperaturze wrzenia 93–95°C przy 0,05 mm Hg. Pozostałość podestylacyjną rozpuszczono w 20 ml etanolu, otrzymany roztwór przesączono i wlało do 10 ml 4 N roztworu etanolowego kwasu solnego. Otrzymany roztwór chlorowodoru odparowano do suchości, pozostałość przemyto eterem, uzyskując 7,5 g (co odpowiada 76% wydajności teoretycznej) dwuchlorowodoru (S)(+)-N,N'-etyleno-dwu[2/(S)(-)- α -fenyloetylo]-amino]-butanolu-1] o temperaturze topnienia 85–95°C. Ciężar równoważnikowy 230 (obliczony 242,77), $[\alpha]_D^{23} = +4,53^\circ$ [C = 2% w NaOH]. 4,85 g (0,01 M) dwuchlorowodoru (S)(+)-N,N'-etyleno-dwu-[2-[(S)- α -fenyloetylo]-amino]-butanolu-1] w 70 ml 70% wodnego metanolu uwodorniono w obecności 2 g 10% palladu osadzonego na węglu, jako katalizatora. Po pobraniu teoretycznie potrzebnej ilości wodoru katalizator odsączono i wymyło. Przesącz odparowano do suchości pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszczono w etanolu i zadano etanolowym kwasem solnym. Otrzymano dwuchlorowodorek (S)(+)-N,N'-etyleno-dwu-(2-aminobutanolu-1), który przekrystalizowano z absolutnego etanolu. Wydajność 2,1 g (co odpowiada 76% wydajności teoretycznej) o temperaturze topnienia 200,5–202°C; ciężar równoważnikowy 139,8 (obliczony 138,62); $[\alpha]_D^{21} = +5,5^\circ$ (C = 5 w wodzie).

Stosowany w sposobie według wynalazku produkt wyjściowy, tj. (S)(-) 2-[(α -fenyloetylo)-amino]-butanol-1 można wytworzyć za pomocą następujących schematycznie zaznaczonych reakcji:

Wytworzenie amidu kwasu (S)(-) 2-[(S)(-)- α -fenyloetylo]-amino] masłowego, przeprowadzenie amidu w kwas, kwasu w ester i redukcję grupy estrowej do grupy alkoholowej, według niżej podanego sposobu.

a) Wytwarzanie amidu kwasu (S)(-) 2-[S/ α -fenyloetylo]-amino]-masłowego. Mieszaninę 40 g (0,24 M) amidu kwasu (R)(S)-2-bromomasłowego i 146 g (1,2 M) (S)(-) α -fenyloetyloaminy w 280 ml wody, mieszając utrzymano w ciągu 7 godzin w temperaturze 65–70°C, po czym mieszaninę ochłodzono i dodano 200 ml 40% roztworu wodnego wodorotlenku sodowego. Produkt reakcji oraz nadmiar (S)(-) α -fenyloetyloaminy ekstrahowano wyczerpująco chlorkiem metylenu. Następnie odparowano chlorek metylenu i oddestylowano (S)(-) α -fenyloetyloaminę pod ciśnieniem 12 mm Hg. Otrzymano 102 g α -fenyloetyloaminy o temperaturze wrzenia 75–82°C, co odpowiada 87% wydajności teoretycznej. Pozostałość podestylacyjną utrzymano pod obniżonym ciśnieniem w temperaturze 60–90°C w ciągu godziny w celu usunięcia resztek lotnych składników, a następnie pozostałość zadano 8 ml 4 N roztworem etanolowym kwasu solnego i otrzymany roztwór pozostawiono na noc w lodówce w celu krystalizacji, po czym odsączono i przemyto acetonem i eterem. Ług macierzysty usunięto. Otrzymano 20,5 g (70% wydajności teoretycznej) chlorowodoru amidu kwasu (S)(-) 2-[(S)(-)- α -fenyloetylo]-amino]-masłowego o temperaturze topnienia 210°C po jednorazowej krystalizacji $[\alpha]_D^{24} = -0,26^\circ/c = 5\%$ w 1 N roztworu kwasu solnego).

Analiza: dla wzoru $C_{12}H_{18}N_2O \cdot HCl$, o ciężarze cząsteczkowym 242.

Obliczono: 59,39% C, 7,89% H, 11,54% N, 14,61% Cl;

Stwierdzono: ciężar cząsteczkowy 244; 59,00% C—8,03% H, 11,48% N, i 14,05% Cl.

W celu udowodnienia struktury stereoizomerycznej 9,7 g chlorowodoru amidu kwasu (S)(-)-2-[(S)-(α-feniloetylo)-amino]-masłowego uwodorniono w wodnym etanolu w obecności 5 g 10% palladu osadzonego na węglu jako katalizatora, przy czym odszczepiony rodnik α-feniloetylowy przeprowadzono w etylobenzen.

Mieszaninę, zawierającą amid kwasu (S)2-aminomasłowego i etylobenzen, odparowano do suchości. Pozostałość rozpuszczono w 20 ml 3,5 N roztworu kwasu solnego i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin w celu zmydlenia grupy amidowej. Następnie mieszaninę poreakcyjną odparowano do suchości, a pozostałość, zawierającą chlorowodorek kwasu (S) 2-aminomasłowego, rozpuszczono w wodzie i oczyszczono chromatograficznie na kolumnie wypełnionej 70% g silnie kwaśnej żywicy kationowej, stosując jako eluent 2 N roztwór wodorotlenku amonu i przemywając kolumnę wodą. Eluat odparowano a pozostałość rozpuszczono w 12 ml wody o temperaturze 50°C. Przez dodanie 70 ml etanolu wytrącono kwas (S)2-aminomasłowy. Wytrącenie powtarzano. Otrzymano 2,9 g produktu o temperaturze topnienia 310°C (rozkład), $[\alpha]_D^{25} = +20,29^\circ/c = 5\%$ w 6 N roztworze kwasu solnego).

Dane według Leweno-Kuna J.Biel.Chem. 141, 400 (1941). temperatura topnienia 303°C (rozkład); $[\alpha]_D^{25} = +20,50^\circ/c = 5\%$ w 6 N roztworu kwasu solnego). W ten sposób udowodniono strukturę chlorowodoru amidu kwasu (S)(-)-2-[(S)-(α-feniloetylo)-amino]-masłowego. Z ługu macierzystego po krystalizacji amidu kwasu (S)(-)-2-[(s)(α-fenilo)-amino]-masłowego można wydzielić amid kwasu (R)(-)-2-[(S)-(α-feniloetylo)-aminomasłowego, w postaci kwaśnego szczawianu uzyskując 22,6 g produktu o temperaturze topnienia 200°C po krystalizacji z etanolu (rozkład), oraz $[\alpha]_D^{23} = -21,1^\circ/c = 2\%$ w wodzie). Po przekształceniu w chlorowodorek otrzymano produkt o temperaturze topnienia 204°C, $[\alpha]_D^{25} = 23,68^\circ/c = 5\%$ w kwasie solnym).

b) Wytwarzanie kwasu (S)(-)-2-[(S)-(α-feniloetylo)aminomasłowego. 91,6 g (0,377 M) chlorowodoru amidu kwasu (S)(-)[(S)-(α-feniloetylo)-amino]-masłowego w 200 ml 3,5 N roztworu kwasu solnego ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Pozostałość rozpuszczono w 600 ml wody, doprowadzono do wartości pH = 5 za pomocą 40% kwasu solnego. Kryształy kwasu (S)(-)-2-[(S)-(α-feniloetylo)-amino]-masłowego, odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 55,8 g produktu o temperaturze topnienia 266° (rozkład). $[\alpha]_D^{25} = 37,66^\circ/c = 5\%$ w 1 N kwasie solnym).

Analiza: dla wzoru $C_{12}H_{17}NO_2$.

Obliczono: ciężar cząsteczkowy 207,28; 69,52% C, 8,27% H, 6,76% N

Stwierdzono: ciężar cząsteczkowy 207,5; 69,41% C, 8,33% H, 6,7% N.

c) Wytwarzanie estru metylowego kwasu (S)(-)-2-[(S)-(α-feniloetylo)-amino]-masłowego. Do zawiesiny 30 g kwasu 2[(S)-(α-feniloetylo)-amino]-masłowego w 450 ml metanolu, mieszając, wprowadzano w ciągu 2 godzin suchy chlorowódor, po czym mieszaninę reakcyjną utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Podaną operację nasycania chlorowodorek i ogrzewania powtórzono dwukrotnie. Metanol oddestylowano, po czym pozostałość rozpuszczono 150 ml lodowatej wody i zalkalizowano w temperaturze 0–3°C za pomocą 25 ml stężonego lodowatego roztworu wodorotlenku sodowego. Wolną zasadę ekstrahowano natychmiast eterem etylowym, ekstrakt przemyto małą ilością chłodnej wody, osuszono i odparowano i wytworzono chlorowodorek przez dodanie 30 ml (6,5) N roztworu metanolowego kwasu solnego. Otrzymano 32,1 g chlorowodoru estru metylowego kwasu (S)(-)-2-[(S)-(α-feniloetylo)-amino]masłowego o temperaturze topnienia 179–180°C i ciężarze cząsteczkowym 258 g (obliczony 257,76); $[\alpha]_D^{25} = -48,4^\circ/c = 5\%$ w 1 N kwasie solnym), co odpowiada 86% wydajności teoretycznej.

d) Wytwarzanie (S)(-)-2-[(S)-(α-feniloetylo)-amino]-butanolu-1. 53,7 g (0,208 M) chlorowodoru estru metylowego kwasu (S)(-)-2-[(S)-(α-feniloetylo)-amino]-masłowego rozpuszczono w 60 ml lodowatej wody i w temperaturze 0–3°C zalkalizowano lodowatym stężonym roztworem wodorotlenku sodowego. Uwolnioną zasadę natychmiast ekstrahowano eterem etylowym. Wyciąg osuszono, rozpuszczalnik usunięto przez odparowanie, a pozostałą zasadę rozpuszczono w 140 ml absolutnie suchego eteru etylowego i uzyskany roztwór wkroplono w ciągu 45 minut przy intensywnym chłodzeniu i mieszaniu do zawiesiny 14 S g (0,39 M) wodoru litowoglinowego w 200 ml eteru, po czym mieszano jeszcze w ciągu 1–2 godzin, a następnie do roztworu reakcyjnego dodano w ciągu 2 godzin 35 ml octanu etylu w celu rozłożenia nadmiaru wodoru litowoglinowego. Mieszaninę poreakcyjną przesączono, osad przemyto, a przesącz odparowano. Pozostałość po odparowaniu przedestylowano pod wysoką próżnią. Otrzymano 31,2 g (co odpowiada 77,9 wydajności teoretycznej) (S)(-)-2-[(α-feniloetylo)-amino]-butanolu-1 o temperaturze wrzenia 88–89°C (0,01 mm Hg); $[\alpha]_D^{20} = -55,98^\circ/c = 2\%$ w metanolu). Ciężar równoważnikowy 194,8 (obliczony 193,14). Chlorowodorek: temperatura topnienia 190–192°C, $[\alpha]_D^{20} = -28,23^\circ/c = 2\%$ w metanolu).

Analiza dla wzoru $C_{12}H_{19}NOCl$.

Obliczono: 62,73% C, 8,77% H, 6,09% N, 15,43% Cl;

Znaleziono: 62,82% C, 8,74% H, 6,10% N, 15,41% Cl.

Przykład II. Wytwarzanie (S)(+)-N,N'-etyleno-dwu(2-aminobutanolu-1). 51,49 (0,15 M) etyleno-1,2-glikodwubenzosulfonianu, 174 g (0,9 M) (S)(-)-2-[(S)-(α-feniloetylo)-amino]-butanolu-1 i 45 g wody miesza się w temperaturze 100°C w ciągu 15 godzin. Następnie dodaje się 90 ml metanolu i 90 ml 30% roztworu wodnego wodorotlenku sodu i energicznie mieszając utrzymuje się mieszaninę reakcyjną w temperaturze wrzenia, pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 3 godzin, po czym dodaje się 500 ml wody i mieszaninę poreakcyjną ekstrahuje chlorkiem metylenu. W celu łatwiejszego rozdzielania faz mieszaninę można ewentualnie przesączyć przez warstwę cellitu. Fazę wodną ekstrahuje się jeszcze dwukrotnie chlorkiem metylenu, ekstrakty przemycza wodą, suszy i odparowuje, a otrzymaną pozostałość poddaje destylacji, przy czym odzyskuje się 124 g (S)(-)-[(S)-(α-feniloetylo)-amino]-butanolu-1 o temperaturze wrzenia 96–100°C przy 0,8–1,0 mm Hg, w temperaturze łaźni 160°C. Pozostałość po destylacji stanowiąc (S)(+)-N,N'-etyleno-dwu-2-[(S)-(α-feniloetylo)-amino]-butanolu-1 rozpuszcza się w 200 ml acetonu i zadaje 30 ml stężonego kwasu solnego, a następnie odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość po destylacji przenosi się do 200 ml acetonu i otrzymaną zawiesinę ogrzewa do wrzenia, a po upływie około 30 minut oziębia się do temperatury poniżej 0°C. Następnie po 16 godzinach wytworzony dwuchlorowodorek odsącza się i suszy w temperaturze 70°C. Otrzymuje się 49 g dwuchlorowodoru (S)(+)-N,N'-etyleno-dwu-2-[(S)-(α-feniloetylo)-amino]-butanolu-1, który suszony nad P_2O_5 w temperaturze 100°C przy 14 mm Hg, traci 9,8% wagi, tj. traci rozpuszczalnik krystalizacji. Wydajność reakcji w przeliczeniu na zużyty (S)(-)-2-[(S)-(α-feniloetylo)-amino]-butanol-1 wynosi 71%. Właściwości otrzymanego produktu: temperatura topnienia 170–173°C, $[\alpha]_D^{20} = +5,4^\circ$ (c = 2% w metanolu). Produkt oczyszcza się przez rozpuszczenie 100 g surowego związku (co odpowiada 90 g suchego produktu) w 50 ml wrzącego metanolu, za pomocą 500 ml wrzącego acetonu przebiegające z 95% wydajnością, przy czym otrzymuje się związek o temperaturze topnienia 171–173°C, $[\alpha]_D^{20} = 5,6^\circ$ (c = 2% w metanolu).

20 g (0,0382 M) dwuchlorowodoru otrzymanego (S)(+)-N,N'-etyleno-dwu-2-[(S)-(α-feniloetylo)-amino]-butanolu-1, z którego nie usunięto całkowicie rozpuszczalnika rozpuszcza się w 300 ml metanolu i odbarwia węglem aktywnym, po czym do otrzymanego roztworu dodaje się 1–2 g 5% katalizatora, stanowiącego pallad osadzony na węglu i uwodarnia w temperaturze 50°C, przy czym szybko zostaje wchłonięta teoretyczna ilość wodoru. Następnie odsącza się katalizator, przesącza odparowuje pod obniżonym ciśnieniem, a uzyskaną pozostałość wprowadza się do 100 ml etanolu i miesza w ciągu 1 godziny w temperaturze 0°C po czym odsącza wydzielony produkt otrzymuje się 9,8 g produktu, co odpowiada 92,5% wydajności teoretycznej. Otrzymany związek charakteryzuje się temperaturą topnienia 200–201°C, $[\alpha]_D^{25} = 7,3$ (c = 1M w wodzie). Za pomocą argenometrycznego miareczkowania stwierdza się, że otrzymany produkt zawiera 100% wyżej wymienionego związku tj. (S)(+)-N,N'-etyleno-dwu-2-aminobutanolu-1 i jest identyczny z produktem wytworzonym według przykładu I.

Użyty w tym przykładzie (S)(-)-2-[(S)-(α-feniloetylo)-amino]-butanol-1, można również wytworzyć według niżej podanego sposobu.

Wytwarzanie (S)(-)-2-[(S)-(α-feniloetylo)-amino]-butanolu-1. 25,7 (0,1 M) chlorowodoru estru metylowego kwasu (S)(-)-2-[(S)-(α-feniloetylo)-amino]-masłowego rozpuszczono w 150 ml wody i zalkalizowano równoważną ilością stężonego roztworu wodorotlenku sodowego. Uwolnioną zasadę ekstrahowano chlorkiem metylenu (60 + 2 X 40 ml). Wyciąg osuszono i usunięto rozpuszczalnik przez odparowanie, a uzyskaną zasadę rozpuszczono w 100 ml eteru dwumetylowego glikolu etylenowego i zadano 7,4 g (0,02 ml borowodoru sodu ($NaBH_4$)). Do tak otrzymanej zawiesiny, mieszając dodano porcjami roztwór 9 g (0,067 M) bezwodnego chlorku glinu ($AlCl_3$) w 55 ml eteru dwumetylowego glikolu etylenowego. Rozpoczęła się egzotermiczna reakcja i intensywne wydzielanie gazów. Wprowadzenie roztworu $AlCl_3$ regulowano tak, aby temperatura bez zewnętrznego chłodzenia utrzymała się w granicach 40–50°C. Następnie mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu godziny, po czym w ciągu 15 minut, na łaźni parowej. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną dodano ostrożnie do 850 ml wody zawierającej 50 ml wody zawierającej 50 ml stężonego roztworu wodorotlenku sodowego. Produkt reakcji i wprowadzony rozpuszczalnik ekstrahowano chlorkiem metylenu (100 + 3 X 60 ml). Wyciąg poddano destylacji frakcyjnej. Otrzymano 15,1 g (co odpowiada 78% wydajności teoretycznej) (S)(-)-2-[(S)-(α-feniloetylo)-amino]-butanolu-1 o temperaturze wrzenia 111–114°C pod ciśnieniem 2 mm Hg; $[\alpha]_D^{25} = -56,5$ (c = 2% w metanolu).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania optycznie czystego (S)(+)-N,N'-etyleno-dwu-(2-aminobutanolu-1) na drodze reakcji pochodnej 2-aminobutanolu z pochodną glikolu etylenowego, z n a m i e n n y t y m, że kondensacji poddaje się

(S)(-)-2-[(α -fenyloetylo)-amino]-butanol-1, z 1,2-dwuchlorowcoetylenem lub z dwusulfonianem glikolu etylenowego i otrzymany S(+)-N,N'-etyleno-dwu-[2-(α -fenyloetylo)-aminobutanol-1] rozszczepia się na drodze hydrogenolizy do (S)(+)-N,N'-etyleno-dwu-(2-aminobutanolu)-1, który wyodrębnia się w znany sposób.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako 1,2-dwuchlorowco-etylen stosuje się 1,2-dwubromo- lub 1,2-dwuchloroetylen, przy czym reakcję kondensacji prowadzi się w temperaturze 75–200°C.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że (S)(+)-N,N'-etyleno-dwu[2-(α -fenyloetylo)-aminobutanol-1] rozszczepia się na drodze hydrogenolizy za pomocą wodoru katalitycznie uaktywnionego.

