

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY PATENTU TYMCZASOWEGO

77936

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr _____

Kl. 12o,6/01

Zgłoszono: 25.11.1971 (P. 151 767)

Pierwszeństwo: _____

MKP C07c 101/22

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 12.05.1975

CZYTE

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej

Twórcy wynalazku: Janusz Trzebiński, Lesław Wichliński, Zdzisław Skibiński,
Uprawniony z patentu tymczasowego: Chemiczno-Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy „Filofarm”,
Bydgoszcz (Polska)

Sposób wytwarzania N-acetylowodoroasparaginanu potasowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania N-acetylowodoroasparaginanu potasowego, zwłaszcza dla celów farmaceutycznych.

Sól jedno- i dwupotasową kwasu N-acetyloasparaginowego można otrzymać przez odpowiednie zobojętnienie kwasu N-acetyloasparaginowego wodorotlenkiem lub węglanem potasu.

Istotną trudność stanowi otrzymanie kwasu N-acetyloasparaginowego. Acetylowanie większości aminokwasów przebiega na ogół łatwo działaniem bezwodnika octowego na ich nasycone wodne roztwory.

Acetylowanie kwasu asparaginowego, ze względu na trudną jego rozpuszczalność w wodzie nie przebiega łatwo, dlatego stosowane jest uprzednie rozpuszczanie kwasu w 2 n ługu (Bioch. J. 37, 1934). Pochodne kwasu asparaginowego mogą być acetylowane w postaci nierozpuszczalnej zawiesiny w kwasie octowym (franc. opis patentowy nr 1458251).

Wymienione metody posiadają wiele niedogodności. Acetylowanie w roztworze wodorotlenku przebiega przy dużym nadmiarze drogiego bezwodnika octowego. Wydzielenie produktu reakcji jest skomplikowane, gdyż mieszaninę poreakcyjną trzeba po zobojętnieniu odparować do sucha, a kwas N-acetyloasparaginowy ekstrahować etanolem.

Acetylowanie stałego kwasu asparaginowego, zawieszonego w kwasie octowym, przebiega powoli w czasie kilku godzin, przy czym jak stwierdzono, produkt nie jest odpowiednio czysty. Dodatkową trudność stwarza konieczność mielenia wyjściowego kwasu asparaginowego na proszek. Przy tym sposobie zużywa się znaczne ilości kwasu octowego, stanowiącego środowisko reakcji.

Celem wynalazku jest opracowanie prostego i taniego sposobu wytwarzania N-acetylowodoroasparaginanu potasowego pozbawionego wspomnianych niedogodności.

Według wynalazku N-acetylowodoroasparaginan potasowy wytwarzany jest bezpośrednio przez acetylowanie wodorooasparaginanu potasowego w wodnym 10 molalnym roztworze, za pomocą nadmiaru bezwodnika octowego. Skomplikowana faza acetylowania kwasu asparaginowego i wyodrębniania kwasu N-acetyloasparaginowego zostaje ominięta.

Wodorooasparaginan potasowy jest bardzo łatwo rozpuszczalny w wodzie i przyrządzenie stężonych roztworów nie nasuwa trudności.

Reakcja acetylowania zachodzi przy mieszaniu w czasie około 15 minut. Produktem reakcji jest bezpośrednio N-acetylowodoroasparaginian potasowy, który po rekrytalizacji z roztworu wodno-alkoholowego posiada postać krystaliczną i wystarczającą dla celów farmaceutycznych czystość.

Z N-acetylowodoroasparagianu potasowego można łatwo otrzymać zarówno sól dwupotasową kwasu N-acetyloasparaginowego przez zobojętnienie wolnej grupy karboksylowej wodorotlenkiem potasu, jak i wolny kwas N-acetyloasparaginowy przez działanie stechiometryczną ilością kwasu siarkowego w roztworze wodno-alkoholowym.

P r z y k ł a d. Do roztworu 180 g wodorasparagianu potasowego w 100 ml wody dodaje się 200 ml bezwodnika octowego. Po 15 minutach łagodnego mieszania zachodzi burzliwa reakcja z wydzielaniem ciepła.

Mieszaninę poreakcyjną zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem z łaźni wodnej do 3/4 początkowej objętości i odstawia do krystalizacji w temperaturze około 0°C. Po 24 godzinach sączy się drobnokrystaliczny osad i przemywa alkoholem.

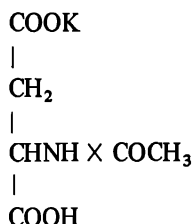
Surowy N-acetylowodoroasparaginian potasowy rekrytalizuje się z 50% etanolu.

Produkt otrzymuje się z około 70% wydajnością teoretyczną. Krystaliczny N-acetylowodoroasparaginian potasowy ma postać białego krystalicznego proszku łatwo rozpuszczanego w wodzie.

Sól nie daje reakcji z ninhydriną wskutek zablokowania grupy aminowej.

Sól w roztworze wodnym ma odczyn kwaśny i daje się ilościowo oznaczyć przez miareczkowanie ługiem wobec tymolofaleiny.

N-acetylowodoroasparaginian potasowy posiada wzór:



i ciężar cząsteczkowy 213,23

Wyliczona zawartość K — 18,33%, oznaczono 18,30%.

Wyliczona zawartość N — 6,57%, oznaczono 6,51%

Wyliczona zawartość COCH₃ — 20,18%, oznaczono 20,15%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymania N-acetylowodoroasparagianu potasowego, **znamienny tym**, że bezpośrednio acetyluje się wodorasparagian potasowy w 10 molarnym roztworze wodnym za pomocą bezwodnika kwasu octowego.