



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 01. VI. 1965 (P 109 338)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 30. VIII. 1967

Kl. 12 q, 6/01

MKP C 07

CZYJENIA
UKD

Urzedu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Współtwórcy wynalazku: Jerzy Wrotek, Stefan Sabiniewicz, Zofia Łukasiewicz

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób otrzymywania estrów kwasu N-/karboksymetylo/- β -aminokrotonowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nowych estrów kwasu N-(karboksymetylo)- β -aminokrotonowego o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R_1 i R_2 oznaczają jednakowe lub różne rodniki alkilowe i aryloalkilowe, z wyjątkiem przypadku, gdy R_1 i R_2 są jednakowe i oznaczają rodniki etylowe.

Podstawione przy azocie estry kwasu β -aminokrotonowego z powodu swej reaktywności są cennymi produktami wyjściowymi stosowanymi szeroko w syntezie organicznej. Produkty te służą między innymi do otrzymywania pochodnych indolu, z których wywodzą się środki lecznicze o działaniu przeciwpadaczkowym, analogi serotoniny, stymulatory wzrostu roślin itp.

Spośród teoretycznie możliwych podstawionych przy azocie estrów kwasu β -aminokrotonowego, grupa związków o wzorze podanym stanowiących estry kwasu N-(karboksymetylo)- β -aminokrotonowego nie jest znana, z wyjątkiem estru etylowego kwasu N-(karboksymetylo)- β -aminokrotonowego. Ester ten otrzymał E. Fischer [Ber. 34, 433 (1901)] przez kondensację estru etylowego kwasu acetylooctowego z estrem etylowym glicyny.

Sposobem według wynalazku estry kwasu acetylooctowego kondensuje się bezpośrednio z estrami glicyny lub z solami estrów glicyny w obecności akceptora protonów, w szczególności kwaśnego węglanu metalu alkalicznego. Stosuje się mniej więcej równoważne ilości estru kwasu acetylooctowego

2

i estru glicyny względnie jego soli. Kondensację prowadzi się w temperaturze zbliżonej do temperatury pokojowej. Reakcję estru kwasu acetylooctowego z estrem glicyny można przeprowadzić bez rozpuszczalnika lub w rozpuszczalniku, a reakcję estru kwasu acetylooctowego z solą estru glicyny w obecności akceptora protonów, na przykład kwaśnego węglanu sodowego, prowadzi się korzystnie w środowisku wodnym. Po oziębieniu, zwłaszcza do temperatury bliskiej 0°, wytrącony krystaliczny osad odsącza się, przemycwa i suszy. Osad ten stanowi produkt o wysokiej czystości. Można go ewentualnie przekrystalizować z organicznego rozpuszczalnika.

Sposób kondensacji estru kwasu acetylooctowego z solą estru glicyny w obecności np. kwaśnego węglanu metalu alkalicznego jest szczególnie korzystny w przypadku wytwarzania estrów glicyny bardziej reaktywnych lub estrów o dużej masie cząsteczkowej, ponieważ w procesie wydzielania ich w postaci wolnej z ich trwałych soli, a zwłaszcza podczas destylacji, mogą zachodzić uboczne reakcje, np. reakcja powstawania dwuketopiperazyny.

Przykład. Do roztworu 8,4 g (0,1 mola) kwaśnego węglanu sodowego w 250 ml wody dodano 33,8 g (0,1 mola) p-toluenosulfonianu estru benzylowego glicyny i 13,0 g (0,1 mola) estru etylowego kwasu acetylooctowego. Mieszaninę reakcyjną wytrząsano w ciągu 30 minut w temperaturze pokojo-

wej i pozostawiono na 24 godziny w temperaturze 0°. Wytrącony krystaliczny produkt odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 21 g estru etylowego kwasu N-(karbobenzylksymetylo)- β -aminokrotonowego. Po przekrystalizowaniu z eteru

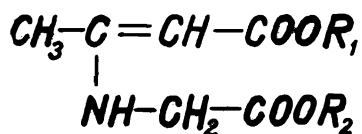
naftowego temperatura topnienia oczyszczonego produktu wynosiła 51–52°. Sposobem według wynalazku otrzymano szereg innych związków, których dane analityczne zestawione są w poniższej

R ₁	R ₂	Temperat. topnienia °C	obliczono %			otrzymano %		
			C	H	N	C	H	N
—CH ₃	—C ₂ H ₅	50	53,72	7,51	6,96	53,89	7,64	6,97
—C ₂ H ₅	—CH ₃	49—50	53,72	7,51	6,96	53,90	7,62	7,08
—C ₂ H ₅	—n—C ₃ H ₇	39—40	57,62	8,35	6,11	57,88	8,62	6,20
—C ₂ H ₅	—n—C ₄ H ₉	26—27	59,24	8,70	5,76	59,20	8,85	6,13
—C ₂ H ₅	—CH ₂ C ₆ H ₅	51—52	64,96	6,91	5,05	65,21	7,06	5,17

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania estrów kwasu N-(karbo-ksymetylo)- β -aminokrotonowego o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R₁ i R₂ oznaczają jednakowe lub różne rodniki alkilowe lub ary-

jednakowe i oznaczają rodniki etylowe, **znamienny tym**, że estry kwasu acetylooctowego kondensuje się bezpośrednio z estrami glicyny lub z solami estrów glicyny w obecności akceptora protonów w szczególności kwaśnego węglanu metalu alkalicznego, po czym wytrącony produkt kondensacji wyodrębnia się i oczyszcza w znany sposób.



Wzór