



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(22) Přihlášeno 19 04 85
(21) [PV 2883-85]

(40) Zveřejněno 17 04 86

(45) Vydáno 15 12 87

246794
(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 101/447

[75]
Autor vynálezu

PALEČEK JAROSLAV doc. ing. CSc., PÍŠ JAROSLAV,
LONDÝN MIROSLAV ing., BOROVIČKA MILOŠ RNDr. CSc.,
LUKÁČ JURAJ ing., DĚDEK VÁCLAV prof. ing. CSc.,
MOSTECKÝ JIŘÍ akademik, PRAHA

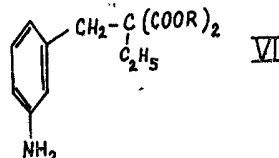
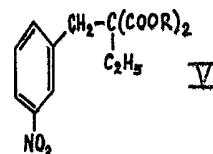
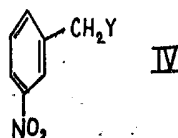
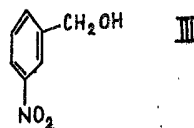
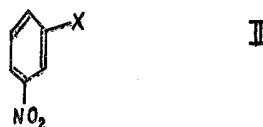
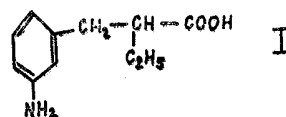
(54) Způsob výroby $(\pm)$ -2-(3-aminobenzyl)máselné kyseliny

1

Způsob výroby $(\pm)$ -2-(3-aminobenzyl)máselné kyseliny spočívá v tom, že se po redukci nitroderivátu obecného vzorce II, kde X značí CHO nebo COOR skupin, kde R značí methyl nebo ethyl, komplexním hydridem získaný hydroxyderivát vzorce III převede působením halogenvodíkové kyseliny, popřípadě za přítomnosti její vápenaté, zinečnaté nebo kvartérní amonikové soli na halogenderivát obecného vzorce IV, kde Y značí chlor, brom nebo jod, z něhož se působením sodné soli diethyl(dimethyl)ethylmalonátu připravený diester obecného vzorce V, kde R značí methyl nebo ethyl, hydrogenací převede na aminodiester obecného vzorce VI, kde R má shora uvedený význam, z kterého se alkalickou hydrolysou a následující dekarboxylací v kyselém prostředí získá produkt obecného vzorce I.

Sloučeniny vzorce I jsou meziproduktem při výrobě perorálního rentgenodiagnostika.

2



Vynález se týká způsobu výroby $(\pm)$ -2-(3-aminobenzyl)másečné kyseliny vzorce I. Uvedená sloučenina vzorce I je klíčovým meziproduktem při výrobě známého perorálního rentgenodiagnostika Japognostu (kyselina jopanoová), které se využívá zvláště při rentgenografickém vyšetření žlučníku.

Doposud známé způsoby výroby sloučeniny vzorce I používají jako výchozí látku 3-nitrobenzaldehyd. Podle prvního postupu se nejdříve z 3-nitrobenzaldehydu působením anhydridu kys. másečné a sodné soli kys. másečné připraví 2-ethyl-3-(3-nitrofenyl)akrylová kyselina, která se v následujícím stupni redukcí nebo hydrogenací převede na žádanou aminokyselinu vzorce I. Nevýhodou tohoto na první pohled jednoduchého postupu je obtížná a pracná izolace meziprojektu, nízké výtěžky i problémy s čistotou životního prostředí. Druhý postup, ve kterém se připravuje výše uvedená substituovaná akrylová kyselina reakcí 3-nitrobenzaldehydu s ethylmalonovou kyselinou má spíše teoretický význam a nelze jej využít technologicky. Další způsob výroby [Jopagnost — závěrečná zpráva VÚFB (1959)], který využívá aldolizační reakce 2-pentanonu s 3-nitrobenzaldehydem za vzniku 3-ethyl-4-(3-nitrofenyl)-3-buten-2-onu, jehož následující oxidací chlornanem sodným se získá výše uvedená substituovaná akrylová kyselina, se v technologickém provedení neosvědčil pro obtížnou izolaci meziprojektů, vysokou spotřebu chemikálií, nízké výtěžky a tedy nebyl ekonomicky výhodný.

Na tyto známé postupy navazuje v pozitivním smyslu způsob podle vynálezu. Předmětem vynálezu je způsob výroby $(\pm)$ -2-(3-nitrobenzyl)másečné kyseliny vzorce I, který využívá snadno dostupných nitroderivátů obecného vzorce II, kde X značí CHO nebo COOR skupinu, kde R značí methyl nebo ethyl, z kterého se redukcí komplexním hydridem, s výhodou natriumborohydridem nebo natrium bis(methoxyethoxy)aluminiumhydridem, získá hydroxyderivát vzorce III ve vysokém výtěžku a čistotě, který je možná bez dalšího čištění převést působením kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové nebo jodovodíkové, popřípadě za přítomnosti její vápenaté, zinečnaté nebo kvarerní anionové soli, na halogenderivát obecného vzorce IV, kde Y značí chlor, brom nebo jod. Reakcí halogenderivátu obecného vzorce IV se sodnou solí dimethyl(diethyl)-ethylmalonátu v prostředí toluenu nebo xylenu se získá v relativně vysokém výtěžku diester obecného vzorce V, kde R značí methyl nebo ethyl. Následující hydrogenací za použití oxidu platičitého nebo Raneyova niklu v alkoholu obsahujícím 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou v ethanolu byl připraven aminoester obecného vzorce VI, kde R má shora uvedený význam, který byl hydrolysován vodně alkalickým roztokem alkalického hydroxidu s výhodou hydroxidu sod-

ného nebo draselného na odpovídající dikarboxylovou kyselinu, která byla bez izolace dekarboxylována působením přebytku kyseliny chlorovodíkové. Po úpravě pH reakční směsi na hodnotu 8,5 a odpaření rozpouštědel byl z destilačního zbytku izolován extrakcí nižším alkoholem obsahujícím 1 až 3 atomy uhlíku s výhodou ethanolom produkt vzorce I.

Z technologického hlediska je výhodná redukce nitrosloučeniny obecného vzorce II natrium bis(methoxyethoxy)aluminiumhydridem v prostředí toluenu, načež se po oddělení toluenové vrstvy obsahující hydroxyderivát vzorce III přidá vypočtené množství halogenvodíkové kyseliny a po několikaminutovém varu (průběh reakce se sleduje pomocí chromatografie na tenké vrstvě) se reakční směs ochladí, vodná fáze oddělí, toluenová vrstva obsahující produkt obecného vzorce IV, kde Y značí halogen, se promyje vodou, hydrogenuhlitanem sodným, vysuší a použije ke kondensaci se sodnou solí dialkyl-ethylmalonátu. Po ukončené reakci se z toluenové vrstvy, odbarvené pomocí aktivního uhlí, odpaří toluen ve vakuu a surový diester obecného vzorce V se hydrogenuje v ethanolu za použití Raneyova niklu, načež se po ukončené hydrogenaci katalysátor odfiltruje, přidá se vypočtené množství vodného roztoku hydroxidu alkalického kovu a po ukončené hydrolyze se rozpouštědla odpaří, destilační zbytek okyselí kyselinou chlorovodíkovou a po dekarboxylaci se izoluje produkt I. Výhodou tohoto provedení je úspora rozpouštědel a pracovního času.

Způsob podle vynálezu poskytuje v jednotlivých stupních čisté produkty, které mohou být použity v dalším reakčním sledu bez čištění. Je tedy z technologického hlediska jednoduchý a nevyžaduje složitá zařízení. Dále pracuje s relativně levnými, snadno dostupnými a z hlediska bezpečnosti práce bezpečnými činidly. Je tedy i z ekonomického hlediska výhodný.

Způsob podle vynálezu je demonstrován na několika příkladech provedení, které jsou pouze ilustrativní a žádným způsobem neomezují předmět vynálezu.

Příklad 1

K roztoku 33,7 g nitroderivátu II, ve 400 ml toluenu bylo při teplotě místnosti za míchání přidáno 86 ml (konc. 3,77 mol/l) natrium bis(methoxyethoxy)aluminiumhydridu. Po 4hodinovém míchání při teplotě 30 až 40 °C byla reakční směs rozložena 90 ml koncentrované kyseliny solné a extrahována chloroformem. Spojené organické podíly byly vysušeny síranem hořečnatým a po oddestilování rozpouštědel bylo získáno 33,5 g produktu vzorce III, který destiloval při 190 až 195 °C při 0,66 kPa.

Příklad 2

Směs 33,5 g 3-nitrobenzylalkoholu III a 150 ml azeotropické kyseliny bromovodíkové byla po 3hodinovém zahřívání k varu ochlazená, vyloučená olejovitá vrstva oddělena a vodná fáze extrahována 3× 100 ml chloroformu. Spojené organické podíly byly promyty vodou, vysušeny síranem hořečnatým, po přidání aktivního uhlí byly pevné podíly odfiltrovány a rozpouštědla odpařena. Bylo získáno 32 g produktu obecného vzorce IV, kde $Y = Br$, teploty tání 95 až 97 °C; literatura uvádí 99 až 100 °C.

Příklad 3

Směs 5 g alkoholu vzorce III v 50 ml toluenu, 25 ml azeotropické kyseliny chlorovodíkové a 0,5 g triethylbenzylamoniumchloridu byla za intenzivního míchání zahřívána na teplotu 80 až 100 °C po dobu 8 hodin. Po ochlazení byla toluenová vrstva oddělena, promyta vodou, vysušena síranem hořečnatým a rozpouštědla odpařena. Bylo získáno 3,36 g produktu IV, kde $Y = Cl$, teploty tání 45 až 47 °C.

Příklad 4

K 5,34 g sodíkového prachu ve 112 ml toluenu bylo přidáno za míchání 43,7 g diethylethylmalonátu během 10 minut (soustavný reflux). Po ochlazení reakční směsi na 40 °C bylo přidáno 50 g 3-nitrobenzylbromidu obecného vzorce IV, kde $Y = Br$, rozpuštěného v 80 ml toluenu. Po 5 hodinovém varu byla reakční směs ochlazená, po přidání 300 ml vody byla oddělena organická vrstva a vodná fáze byla extrahována 2× 40 ml diethyletheru. Spojené organické podíly byly promyty vodou, vysušeny síranem hořečnatým, rozpouštědla odpařena a destilací zbytku bylo získáno 57,2 g produktu obecného vzorce V.

V infračerveném spektru jsou charakteristické pásy při 3060 cm^{-1} , 1730 cm^{-1} , 1600 a 1580 cm^{-1} . V 1H -NMR spektru jsou signály v hodnotách δ [ppm]: 0,96 t (3H, CH_3); 1,24 t (6H, 2× CH_3); 1,88 q (2H, CH_2); 3,32 s (2H, CH_2); 4,18 q (4H, 2× CH_2); 7,26 m a 8,02 m (4H, arom. H). V hmotnostním spektru molekulární iontový druh s hodnotou m/z 323.

Příklad 5

K roztoku 15 g diesteru obecného vzorce V, kde $R = C_2H_5$ v 50 ml ethanolu bylo přidáno 0,2 g oxidu platičitého a hydrogenováno za normálních podmínek. Po ukončené hydrogenaci byl katalyzátor odfiltrován a po odpaření rozpouštědel bylo získáno 12,6 g produktu V, t. v. 168 až 172 °C při tlaku 133 Pa.

V hmotnostním spektru byly nalezeny cha-

rakteristické iontové druhy m/z % r. i.: 293 (M^+); 293 (56,5), 219 (16,3), 174 (54,3), 173 (17,4), 146 (21,7), 143 (26,0), 106 (100), 91 (26,0), 77 (10,8), 55 (11,5).

Příklad 6

Směs 9,6 g esteru obecného vzorce V, kde $R = C_2H_5$, 7 ml cca 80% ethanolu a 20 ml 5 M vodného roztoku hydroxidu draselného byla zahřívána 14 hodin k varu. Po ochlazení byla okyselena 40 ml konc. kyseliny chlorovodíkové a zahřívána 6 hodin k varu. Ochlazená reakční směs byla extrahována 2× 10 ml etheru, vodná fáze zalkalizována na pH 8,5 a po odpaření rozpouštědel bylo z destilačního zbytku získáno 4,05 g surového produktu, který po překrytalisování ze směsi benzen-heptan poskytl 3,92 g produktu vzorce I, t. t. 69 až 72 °C.

Pro $C_{11}H_{15}NO_2$ (193,2)

vypočteno:

68,37 % C, 7,82 % H, 7,25 % N;

nalezeno:

68,49 % C, 7,71 % H, 7,10 % N.

Infračervené spektrum měřené v KBr tabletě obsahuje pásy cm^{-1} :

3 470 s, 3 380 s, 3 040 m, 2 980 m, 2 970 s, 2 940 m, 2 880 m, 1 700 s, 1 650 w, 1 625 s, 1 610 m, 1 590 m, 1 495 m, 1 465 m, 1 460 m, 1 440 m, 1 300 m, 1 270 m, 1 260 m, 1 230 s, 1 180 m, 1 165 m, 790 m, 780 m, 700 m.

1H -NMR spektrum, hodnoty chemických posunů jsou udány v jednotkách ppm:

0,92 t (3H, CH_3); 1,58 m (2H, CH_2); 2,66 m (1H, CH); 2,90 d (2H, CH_2); 6,52 s (2H, NH_2); 7,04 m (4H, C_6H_4);

V hmotnostním spektru byly nalezeny charakteristické iontové druhy m/z % r. i.:

193 (M^+); 193 (7,9), 107 (23), 106 (15,9), 60 (67,5), 45 (99,2), 44 (5), 43 (100), 42 (13,5), 29 (12).

Příklad 7

K roztoku 181,1 g (1 mol) 3-nitrobenzoanu methylnatého (obecný vzorec II, kde $X = COOR$, kde R značí CH_3) v 800 ml bezvodého toluenu bylo po ochlazení reakční směsi na +5 °C za míchání přidáno 684,4 ml (2,2 mol) toluenového roztoku natrium bis(methoxyethoxy)aluminiumhydridu tak rychle, aby teplota reakční směsi nepřestoupila +10 °C. Po 4 hodinách míchání při výše uvedené teplotě a 1 hodině při teplotě místnosti byla reakční směs rozložena 806,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a nakonec přidáno ještě 1 500 ml 10% kyseliny chlorovodíkové. Organická fáze byla oddělena, vodná extrahována 3× 200 ml toluenu, spojené organické podíly byly promyty vodou, vysušeny bezvodým síranem ho-

řečnatým, rozpouštědla odpařena a destilací zbytku získáno 132 g (87,4 %) produktu

vzorci III, teploty varu 168 až 171 °C při tlaku 266 Pa.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby ($\pm$)-2-(3-aminobenzyl)-másečné kyseliny vzorce I, vyznačený tím, že se po redukci nitroderivátu obecného vzorce II, kde X značí CHO nebo COOR skupinu, kde R značí methyl nebo ethyl, komplexním hydridem získaný hydroxyderivát vzorce III převede působením halogenvodíkové kyseliny popřípadě za přítomnosti její vápenaté, zinečnaté nebo kvartérní amoniové soli na halogenderivát obecného vzorce IV, kde Y značí chlor, brom nebo jod, z něhož se působením sodné soli diethyl(di-methyl)ethylmalonátu připravený diester obecného vzorce V, kde R značí methyl nebo ethyl, hydrogenací převede na aminodiester obecného vzorce VI, kde R má shora uvedený význam, z kterého se alkalickou hydrolýzou a následující dekarboxylací v kyselém prostředí získá produkt obecného vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako komplexní hydrid použije natrium-borohydrid nebo natrium bis(methoxyethoxy)aluminiumhydrid.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako halogenvodíková kyselina použije kyselina chlorovodíková, bromovodíková nebo jodovodíková.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako kvartérní amoniová sůl použije triethylbenzylammoniumchlorid nebo tetra-butylammoniumhydrogensulfát.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se při katalytické hydrogenaci použije jako katalyzátor oxid platičitý nebo paládium na uhlí nebo Raneyův nikl v prostředí alkoholu obsahujícího 1 až 3 atomy uhlíku.

1 list výkresů

