

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

52304

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 q, 6/01

Zgłoszono: 08.VI.1964 (P 104 811)

Pierwszeństwo: 13.VI.1963 Węgry

MKP C 07 c 104/08

BIBLIOTEKA

Urzedu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Opublikowano: 7.XI.1966

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr inż. Laszlo Pallos, inż. Laszlo Magdanyi

Właściciel patentu: Egyesült Gyogyszer-es Tápszergyar, Budapest
(Węgry)

Sposób wytwarzania 3-/3', 4'-dwyhydroksyfenylo/-2-metyloalaniny i jej pochodnych acylowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 3-(3',4'-dwyhydroksyfenylo)-2-metyloalaniny i jej pochodnych.

3-(3',4'-dwyhydroksyfenylo)-2-metyloalanina i jej pochodne acylowane przy grupach hydroksylowych lub przy atomie azotu, o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R_1 , R_2 i R_3 oznaczają atomy wodoru lub rodniki acylowe, posiadają znane korzystne działanie obniżające ciśnienie krwi. Można też przez odszczepienie grup acylowych, przeprowadzić je w związki wykazujące również takie działanie.

W sposobie wytwarzania związków o wzorze przedstawionym na rysunku, opisanym przez G. A. Steina i współpracowników (J. Am. Chem. Soc. 77, 700, 1955), otrzymuje się je z 3,4-dwumetoksyfenylo-acetonu poprzez pochodne hydantoinowe jako produkty pośrednie. Wadą tego sposobu jest wyjątkowa długotrwałość syntezy. Rozszczepienie pierścienia hydantoinowego wymaga na przykład prowadzenia reakcji w ciągu około 70 godzin. Poszczególne etapy syntezy prowadzi się operując dużymi objętościami, a wyodrębnienie i oczyszczenie końcowego produktu z towarzyszącymi w dużych ilościach substancji nieorganicznych jest uciążliwe i połączone ze znacznymi stratami. Ponadto stosowany jako materiał wyjściowy 3,4-dwumetoksyfenyloaceton otrzymuje się z bardzo złymi wydajnościami rzędu 40—50%.

Stwierdzono, że 3-(3',4'-dwyhydroksyfenylo)-2-

2

-metyloalaninę i jej pochodne acylowe o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku można otrzymywać znacznie prościej i korzystniej sposobem według wynalazku, poddając dwuazowany 4-aminoweratrol, zwłaszcza w środowisku reakcyjnym dwuazowania, w obecności chlorku miedziowego, reakcji z wodnym, albo wodno-organicznym, zwłaszcza wodno-acetonowym, roztworem metakrylanu metylu.

Otrzymany w ten sposób ester metylowy kwasu 3-(3',4'-dwumetoksyfenylo)-2-chloro-2-metylopropionowego hydrolizuje się w tym samym środowisku reakcyjnym, następnie aminuje w znany sposób najkorzystniej za pomocą ciekłego amoniaku i, albo w znany sposób odmetylowuje do 3-(3',4'-dwyhydroksyfenylo)-2-metyloalaniny, albo też N-acylopocho-dną otrzymaną również w znany sposób, odalkilowuje się bromkiem glinowym i przez dalsze acylowanie otrzymuje w pełni acylowaną N,O,O-trój-acylopocho-dną.

To dalsze O,O-dwuacylowanie N-acylopocho-dnej można prowadzić bezpośrednio w tym samym środowisku reakcyjnym, w którym przeprowadzano odalkilowanie przy pomocy bromku glinowego, bez konieczności wyodrębnienia N-jednoacylopocho-dnej. Otrzymane w ten sposób pochodne N,O,O-trójacylo-3-(3',4'-dwyhydroksyfenylo)-2-metyloalaniny wykazują cenne przedłużone działanie terapeutyczne. Można je również przeprowadzić w 3-(3',4'-dwy-

droksyfenilo)-2-metyloalaninę hydrolitycznie od-
szczepiając grupy acylowe.

Sposób według wynalazku jest nie tylko znacznie
prostszy od dotychczas znanego sposobu wytwarza-
nia tych związków, lecz jego dalszą zaletą jest to,
że otrzymuje się produkty końcowe o znacznie wyż-
szej czystości, co staje się już widoczne przy bada-
niu temperatur topnienia bezpośrednio otrzymanych
surowych produktów.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki
o wzorze 1 można w znany sposób przeprowadzić
w przydatne do celów terapeutycznych sole z kwa-
sami organicznymi i nieorganicznymi.

Wykonanie sposobu według wynalazku przedsta-
wiają bardziej szczegółowo poniższe przykłady, przy-
czym jednak sposób według wynalazku nie ograni-
cza się wyłącznie do nich.

Przykład I. 15,3 g 4-aminoweratrolu rozpu-
szcza się w 30 ml stężonego kwasu solnego i 40 ml
wody i dwuazuje wodnym roztworem 8 g azotynu
sodowego, w temperaturze 0 — 5°C. Roztwór
dwuazoniowy zadaje się 12 g krystalicznego chlorku
miedziowego, wkrapla do niego roztwór 30 g meta-
krylanu metylu w 80 ml acetonu i całość miesza
w ciągu 8 godzin w temperaturze pokojowej. Nad-
miar metakrylanu i acetonu oddestylowuje się pod
próżnią, roztwór rozcieńcza wodą i ekstrahuje chlo-
roformem. Otrzymany roztwór chloroformowy prze-
mywa się wodą w celu wypłukania kwasu, suszy
i oddestylowuje chloroform. Jako pozostałość otrzy-
muje się 20 g surowego estru metylowego kwasu
3-(3', 4'-dwumetoksyfenilo)-2-chloro--2-metylopro-
pionowego w postaci ciemnego oleistego produktu.
Wydajność: 73,5%. Produkt ten można destylować
przy 0,3 mm Hg w temperaturze 136°C.

Powyższy oleisty surowy produkt w ilości odpo-
wiadającej 6 g czystego estru hydrolizuje się mie-
szaniną 40 ml 85% kwasu mrówkowego i 20 ml stę-
żonego kwasu solnego w ciągu 2 godzin na łaźni
wodnej. Następnie mieszaninę rozcieńcza się 200 ml
wody i ekstrahuje chloroformem. Połączony wyciąg
chloroformowy wytrząsa się z 5% ługiem sodowym,
po czym otrzymany alkaliczny roztwór chłodząc za-
kwasza się. Otrzymuje się jasnobrunatny szybko
krzepnący olej. Ilość produktu wynosi 4 g (71% wy-
dajności teoretycznej) temperatura topnienia 84—
87°C.

Otrzymany w powyższy sposób kwas 3-(3',4'-dwi-
metoksyfenilo)-2-chloro-2-metylopropionowy pod-
daje się reakcji z ciekłym amoniakiem w zatopionej
rurze, w temperaturze 50°C, w ciągu 10 godzin. Po
oddestylowaniu amoniaku pozostałość rozpuszcza się
w wodzie i zakwasza kwasem solnym. Otrzymuje
się z wydajnością prawie ilościową chlorowodorek
3-(3',4'-dwumetoksyfenilo)-2-metyloalaniny, które-
go temperatura topnienia, po przekrystalizowaniu
z wody, wynosi 287°C.

Przez odalkilowanie tego produktu kwasem bro-

mowodorowym otrzymuje się 3-(3',4'-dwyhydroksy-
fenilo)-2-metyloalaninę. Temperatura topnienia
313—314°C.

Przykład II. 95,6 g 3-(3',4'-dwumetoksyfeny-
lo)-2-metyloalaniny (otrzymanej według przy-
kładu I) acyluje się w znany sposób bezwodnikiem
octowym w obecności bezwodnego octanu sodowe-
go. Otrzymuje się N-acetylo-3-(3',4'-dwumetoksyfe-
nylo)-2-metyloalaninę o temperaturze topnienia
213°C, z wydajnością 92%.

2,81 g powyższego związku N-acetylowego
w 100 ml benzenu zadaje się, w temperaturze wrze-
nia mieszaniny, 10,7 g bezwodnego bromku glino-
wego. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w tem-
peraturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 100
minut, następnie zadaje 30 ml odpowiedzianej lodo-
watej wody i odparowuje do sucha w atmosferze
azotu. Po przekrystalizowaniu pozostałości z wody
z jednoczesnym chłodzeniem przy pomocy lodu, oraz
po dodaniu kwasu solnego, otrzymuje się z prawie
teoretyczną wydajnością chlorowodorek N,O,O-
-trójacetylo-3-(3', 4'-dwyhydroksyfenilo)-2-metylo-
alaniny o temperaturze topnienia 195°C.

Przykład III. Otrzymaną według przykładu
II N,O,O-trójacetylo-3-(3',4'-dwyhydroksyfenilo)-2-
metyloalaninę gotuje się przez 2 godziny z miesza-
niną stężonego kwasu solnego i wody w stosunku
1 : 1. Po zakończeniu hydrolizy mieszaninę reakcyj-
ną odparowuje się do sucha w atmosferze azotu
i pozostałość przekrystalizowuje z wody. Otrzy-
mana 3-(3',4'-dwyhydroksyfenilo)-2-metyloalanina
topi się z rozkładem w temperaturze 313—314°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 3-(3',4'-dwyhydroksyfenilo)-
-2-metyloalaniny i jej pochodnych acylowych o wzor-
ze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym
R₁, R₂ i R₃ oznaczają atomy wodoru lub rodniki acy-
lowe, znamienne tym, że dwuazowany 4-aminowe-
ratrol poddaje się w obecności chlorku miedzio-
wego reakcji z wodnym lub wodno-organicznym,
zwłaszcza wodno-acetonowym roztworem metakry-
lanu metylu, najkorzystniej w środowisku reakcyj-
nym dwuazowania, otrzymany ester kwasu 3-3',4'-
-dwumetoksyfenilo)-2-chloro-2-metylopropionowe-
go hydrolizuje się w tym samym środowisku reak-
cyjnym, po czym w znany sposób aminuje, najko-
rzystniej za pomocą ciekłego amoniaku, otrzymaną
3-(3',4'-dwumetoksyfenilo)-2-metyloalaninę w zna-
ny sposób odmetylowuje, albo też w znany sposób
acyluje przy atomie azotu, poddaje odalkilowaniu
za pomocą bromku glinowego i przez dalsze acylo-
wanie przeprowadza w pochodną N,O,O-trójacylo-
wą, którą ewentualnie odacetylowuje się, po czym
ewentualnie produkt końcowy przeprowadza się
działaniem kwasu organicznego lub nieorganicznego
w odpowiednią sól addycyjną.

