

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

55950

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 q, 6/01

Zgłoszono: 30.IX.1965 (P 111 045)

Pierwszeństwo: 08.X.1964 Stany
Zjednoczone
Ameryki

MKP C 07 c 121/46

Opublikowano: 10.X.1968

UKD

Twórca wynalazku: Meyer Sletzinger

Właściciel patentu: Merck and Co., Inc., Rahway (Stany Zjednoczone
Ameryki)

Sposób wytwarzania nitrylu kwasu α -metylo- α -amino- β -fenylopropionowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nitrylu kwasu α -metylo- α -amino- β -fenylopropionowego o wzorze 1, w którym R i R' oznaczają atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, albo R i R' razem oznaczają grupę metylenową, łączącą oba atomy tlenu.

Nitryle kwasu α -metylo- α -amino- β -fenylopropionowego o wzorze 1, wytworzone sposobem według wynalazku, można łatwo przeprowadzić w L- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaninę, stosowaną w leczeniu nadciśnienia. Znane syntezy α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny stosują jako materiał wyjściowy dwupodstawiony w położeniu 3 i 4 benzylometyloketon, otrzymany z takich surowców, jak wanilina, piperonal i tym podobne.

Według wynalazku, dwupodstawioną w położeniu 3 i 4 anilinę, na przykład 3-metoksy-4-hydroksyanilinę, 3,4-dwuhydroksyanilinę, 3,4-dwumetoksyanilinę, 3,4-dwuetoksyanilinę, 3,4-metylenodwuo-
ksyanilinę itp. dwuazuje się za pomocą azotynu i kwasu chlorowcowodorowego, na przykład solnego lub bromowodorowego. Otrzymany halogenek dwuazoniowy o wzorze 2, w którym R i R' mają
wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chloru lub bromu, poddaje się następnie reakcji z co
najmniej jednym molem nitrylu kwasu metakrylowego na 1 mol związku dwuazoniowego. W wy-
niku reakcji otrzymuje się nitryl kwasu α -metylo- α -chlorowco- β -fenylopropionowego o wzorze 3, w

2

którym R, R' oraz X mają znaczenie wyżej podane. Nitryl ten traktuje się następnie amoniakiem, przeprowadzając go w związek o wzorze 1.

W pierwszym stadium procesu według wynalazku, halogenek dwuazoniowy o wzorze 2 poddaje się reakcji w roztworze wodnym z przynajmniej równomolową ilością nitrylu kwasu metakrylowego, przy czym otrzymuje się związek o wzorze 3. Reakcję prowadzi się korzystnie przez dodanie ochłodzonego do temperatury 0—10°C roztworu halogenku dwuazoniowego do mieszaniny nitrylu kwasu metakrylowego w wodzie i rozpuszczalnika organicznego o niskim ciężarze cząsteczkowym. Przykładami rozpuszczalników są niższe alifatyczne ketony, takie jak aceton, dwuetyloketon, metyloizopropyloketon, metyloizobutyloketon, niższe alkanole, takie jak metanol, etanol, propanol, izopropanol, amidy kwasów alkanokarboksylowych jak dwumetyloformamid i dwumetyloacetamid i tym podobne.

Reakcję prowadzi się korzystnie w obecności soli miedziawej, przy czym sól miedziawa tak jest dobrana, że anion tej soli odpowiada anionowi stosowanego halogenku dwuazoniowego. Korzystnie stosuje się w przybliżeniu 1 mol soli miedziawej na 1 mol halogenku dwuazoniowego i stosuje temperaturę 10—100°C, najkorzystniej około 25°C. Reakcja jest zasadniczo zakończona, gdy ustanie wydzielanie się gazowego azotu z mieszaniny reakcyjnej. Po zakończeniu reakcji całą

mieszaninę reakcyjną zakwasza się do wartości pH około 2 i utworzony produkt ekstrahuje się rozpuszczalnikami nie mieszającymi się z wodą. Odpowiednimi rozpuszczalnikami są estry alifatyczne, takie jak eter etylowy, eter izopropylowy, czterowodoroturan, estry niższych kwasów alifatycznych, takie jak octan metylu, octan propylu, octan butylu, propionian metylu, propionian etylu i tym podobne. Ekstrakty zawierające produkt zagęszczają się pod zmniejszonym ciśnieniem celem odpędzenia rozpuszczalnika. Oleistą pozostałość zawiera nityl kwasu α -chlorowco- α -metylo- β -fenylopropionowego o wzorze 3. Związki o wzorze 3 są nowe. Poniżej wymienia się przykłady związków o wzorze 3:

nitryl kwasu α -chloro- α -metylo- β -(3-metoksy-4-hydroksyfenilo)-propionowego,
nitryl kwasu α -chloro- α -metylo- β -(3,4-dwumetoksyfenilo)-propionowego,
nitryl kwasu α -chloro- α -metylo- β -(3,4-metylenodwuoksyfenilo)-propionowego,
nitryl kwasu α -chloro- α -metylo- β -(3,4-dwuhydroksyfenilo)-propionowego,
nitryl kwasu α -bromo- α -metylo- β -(3-metoksy-4-hydroksyfenilo)-propionowego,
nitryl kwasu α -bromo- α -metylo- β -(3,4-dwumetoksyfenilo)-propionowego,
nitryl kwasu α -bromo- α -metylo- β -(3,4-metylenodwuoksyfenilo)-propionowego,
i nitryl kwasu α -bromo- α -metylo- β -(3,4-dwuhydroksyfenilo)-propionowego.

Produkty wytworzone w wyżej opisany sposób krystalizuje się lub stosuje bezpośrednio w następnym stadium procesu według wynalazku.

W drugim stadium sposobu według wynalazku, nitryl kwasu α -chlorowco- α -metylo- β -fenylopropionowego o wzorze 3 wprowadza się w reakcję z amoniakiem w celu zastąpienia atomu chlorowca w położeniu L podstawnikiem aminowym. Reakcję amonolizy prowadzi się z ciekłym amoniakiem lub roztworem amoniaku w wodzie. W reakcji stosuje się przynajmniej 1 mol amoniaku na 1 mol związku α -chlorowcowego, korzystnie jednak stosuje się nadmiar amoniaku. Reakcja amonolizy przebiega łatwo w temperaturze pokojowej podczas mieszania. Po zmieszaniu reagentów pozostawia się mieszaninę reakcyjną w spokoju przez okres od około kilku godzin do kilkunastu dni.

W przypadku reakcji z ciekłym amoniakiem, nitryl o wzorze 3 miesza się z nadmiarem ciekłego amoniaku i utrzymuje w temperaturze w przybliżeniu pokojowej przez okres 5 dni. Produkt uzyskuje się łatwo przez oddestylowanie nadmiaru amoniaku i krystalizację pozostałości z izopropanolu.

Reakcję amonolizy można również prowadzić w wodnym roztworze. W reakcji tej nitryl o wzorze 3 korzystnie dodaje się do mieszaniny wodorotlenku amonowego, chlorku amonowego i cyjanku metalu alkalicznego, w mieszaninie wody i niższego alkoholu i w temperaturze około 25°C. Gdy reakcję prowadzi się w mieszaninie izopropanolu i wody, produkt wytrąca się z mieszaniny reakcyjnej, a utworzony związek uzyskuje się

przez odsączenie i krystalizację z izopropanolu. W wyniku wyżej opisanej reakcji otrzymuje się związek o wzorze 1. Przykładami związków o wzorze 1 są:

nitryl kwasu α -amino- α -metylo- β -(3-metoksy-4-hydroksyfenilo)-propionowego,
nitryl kwasu α -amino- α -metylo- β -(3,4-dwumetoksyfenilo)-propionowego,
nitryl kwasu α -amino- α -metylo- β -(3,4-metylenodwuoksyfenilo)-propionowego,
i nitryl kwasu α -amino- α -metylo- β -(3,4-dwuhydroksyfenilo)-propionowego.

Związki o wzorze 1 można przeprowadzać w α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaninę przez hydrolizę grupy cyjanowej do grupy karboksylowej i przemianę podstawników alkoksylowych w pozycji 3 i 4 pierścienia fenyłowego na grupy wodorotlenowe.

Przykład I. a) nitryl kwasu α -chloro- α -metylo- β -(3-metoksy-4-hydroksyfenilo) - propionowego.

Do szlamu 70 g 3-metoksy-4-hydroksyaniliny w 100 ml stężonego kwasu solnego w temperaturze 0–5°C dodaje się roztwór 35 g azotynu sodowego w 100 ml wody. Roztwór otrzymanego chlorku dwuazoniowego dodaje się powoli do mieszaniny (o temperaturze 25°C) 31 ml nitrylu kwasu meta-krylowego, 40 g octanu sodowego, 15 g chlorku miedziawego w 250 ml acetonu i 100 ml wody. Roztwór miesza się aż do ustania wydzielania się gazowego azotu. Wytworzony produkt oddziela się przez nastawienie wartości pH roztworu na 2 za pomocą kwasu solnego i następną ekstrakcją eterem. Ekstrakt eterowy suszy się i zagęszcza do uzyskania ciemnej oleistej pozostałości zawierającej nitryl kwasu α -chloro- α -metylo- β -(3-metoksy-4-hydroksyfenilo)-propionowego. Surowy produkt rekrytalizuje się lub stosuje bezpośrednio do wytwarzania odpowiedniego α -aminozwiązku.

W podobny sposób, przy użyciu równomolowych ilości 3,4-dwuhydroksyaniliny, 3,4-dwumetoksyani-liny, 3,4-dwuoksyani-liny lub 3,4-metylenodwuoksyani-liny, jako materiału wyjściowego zamiast 3-metoksy-4-hydroksyaniliny, otrzymuje się odpowiednio: nitryl kwasu α -chloro- α -metylo- β -(3,4-dwuhydroksyfenilo)-propionowego, nitryl kwasu α -chloro- α -metylo- β -(3,4-dwumetoksyfenilo) - propionowego, nitryl kwasu α -chloro- α -metylo- β -(3,4-dwuoksyfenilo)-propionowego i nitryl kwasu α -chloro- α -metylo- β -(3,4-metyleno - dwuhydroksyfenilo)-propionowego.

Postępując w powyższy sposób, lecz stosując stężony kwas bromowodorowy zamiast stężonego kwasu solnego, otrzymuje się nitryl kwasu α -bromo-propionowego.

b) nitryl kwasu α -amino- α -metylo- β -(3-metoksy-4-hydroksyfenilo)-propionowego.

Około 10 g nitrylu kwasu α -chloro- α -metylo- β -(3-metoksy-4-hydroksyfenilo)-propionowego miesza się z 250 ml ciekłego amoniaku i roztwór ten utrzymuje w temperaturze 25°C przez w przybliżeniu 5 dni. Następnie odparowuje się nadmiar amoniaku, a pozostałość rozpuszcza się w ciepłym izopropanolu, roztwór przesącza dla usunięcia nierozpuszczalnych zanieczyszczeń, ochładza po-

tem do temperatury 0—5°C na okres 18 godzin i zaszczepia kryształami pożądanego produktu. Z roztworu wykryształizowuje nityl kwasu α -amino- α -metylo- β -(3-metoksy-4-hydroksyfenylo) - propionowego, o temperaturze topnienia 122—125°C. Postępując w wyżej opisany sposób, lecz stosując jako materiał wyjściowy zamiast nitylu kwasu α -chloro- α -metylo- β -(3 - metoksy-4-hydroksyfenylo)-propionowego produkty otrzymane według przykładu Ia, otrzymuje się nityl kwasu α -amino- α -metylo- β -(3,4 - dwumetoksyfenylo)-propionowego, nityl kwasu α -amino- α -metylo- β -(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-propionowego i nityl kwasu α -amino- α -metylo- β -(3,4-dwuhydroksyfenylo)-propionowego.

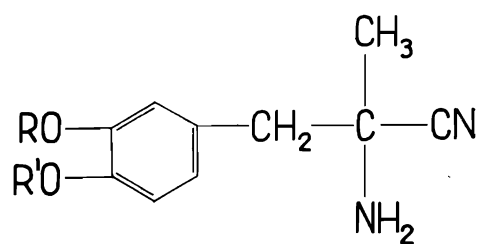
Przykład II. Około 10 g nitylu kwasu α -chloro- α -metylo- β -(3 - metoksy-4-hydroksyfenylo)-propionowego dodaje się do mieszaniny 2,8 g cyjanu sodowego, 3,18 g chlorku amonowego i 4 ml stężonego wodorotlenku amonowego w 7 ml wody i 5 ml izopropanolu i miesza się przez około 18 godzin. Otrzymany nityl kwasu α -amino- α -metylo- β -(3 - metoksy-4-hydroksyfenylo) - propionowego wytrąca się z roztworu, odsąca i przemycwa kolejno zimną wodą i izopropanolem. Po rekryształizacji surowego produktu z izopropanolu otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 124—126°C.

Zastrzeżenia patentowe

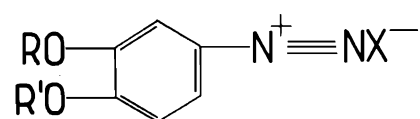
1. Sposób wytwarzania nitylu kwasu α -metylo- α -amino- β -fenylopropionowego o wzorze 1, w którym R i R' oznaczają atom wodoru, niższy rodnik alkilowy albo R i R' razem oznaczają grupę metylenową, łączącą oba atomy tlenu, **znamienny tym**, że halogenek dwuazoniowy o wzorze 2, w którym R i R' mają znaczenie wyżej podane, a X oznacza atom chloru lub bromu, poddaje się reakcji z nitylem kwasu metakrylowego i otrzymany nityl kwasu α -chlorowco- α -metylo- β -fenylopropionowego o wzorze 3, w którym R, R' i X mają znaczenie wyżej podane, wprowadza się w reakcję z amoniakiem.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania nitylu kwasu α - amino- α -metylo- β -(3-metoksy-4-hydroksyfenylo)-propionowego halogenek 3-metoksy-4-hydroksybenzenodwuazoniowy wprowadza się w reakcję z nitylem kwasu metakrylowego, a otrzymany nityl kwasu α -chlorowco- α -metylo- β -(3-metoksy-4-hydroksyfenylo) - propionowego traktuje się amoniakiem.
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że chlorek 3-metoksy-4-hydroksybenzenodwuazoniowy wprowadza się w reakcję z nitylem

kwasu metakrylowego, a otrzymany nityl kwasu α -chloro- α -metylo- β -(3-metoksy-4-hydroksyfenylo)-propionowego traktuje się ciełym amoniakiem.

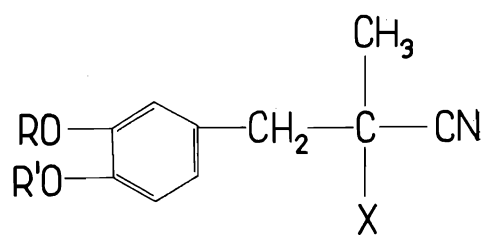
4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że chlorek 3-metoksy-4-hydroksybenzenodwuazoniowy wprowadza się w reakcję z przynajmniej równomolową ilością nitylu kwasu metakrylowego.
5. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że chlorek 3-metoksy-4-hydroksybenzenodwuazoniowy wprowadza się w reakcję z nitylem kwasu metakrylowego, a otrzymany nityl kwasu α -chloro- α -metylo- β -(3-metoksy-4-hydroksyfenylo)-propionowego traktuje się wodnym roztworem amoniaku.
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania nitylu kwasu α - amino- α -metylo- β -(3,4-dwumetoksyfenylo)-propionowego, halogenek 3,4-dwumetoksybenzenodwuazoniowy wprowadza się w reakcję z nitylem kwasu metakrylowego, a otrzymany nityl kwasu α -chlorowco- α -metylo- β -(3,4-dwumetoksyfenylo)-propionowego traktuje się amoniakiem.
7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że chlorek 3,4-dwumetoksybenzenodwuazoniowy wprowadza się w reakcję z przynajmniej równomolową ilością nitylu kwasu metakrylowego.
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania nitylu kwasu α - amino- α -metylo- β -(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-propionowego, halogenek 3,4-metylenodwuoksybenzenodwuazoniowy wprowadza się w reakcję z nitylem kwasu metakrylowego, a otrzymany nityl kwasu α -chlorowco- α -metylo- β -(3,4-metylenodwuoksyfenylo) - propionowego traktuje się amoniakiem.
9. Sposób według zastrz. 8, **znamienny tym**, że chlorek 3,4-metylenodwuoksybenzenodwuazoniowy wprowadza się w reakcję z przynajmniej równomolową ilością nitylu kwasu metakrylowego.
10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania nitylu kwasu α - amino- α -metylo- β -(3,4-dwuhydroksyfenylo)-propionowego, halogenek 3,4-dwuhydroksybenzenodwuazoniowy wprowadza się w reakcję z nitylem kwasu metakrylowego, a otrzymany nityl kwasu α -chlorowco- α -metylo- β -(3,4-dwuhydroksyfenylo)-propionowego traktuje się amoniakiem.
11. Sposób według zastrz. 10, **znamienny tym**, że chlorek 3,4-dwuhydroksybenzenodwuazoniowy poddaje się reakcji z co najmniej równomolową ilością nitylu kwasu metakrylowego.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3