

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

64642

Patent dodatkowy
do patentu _____

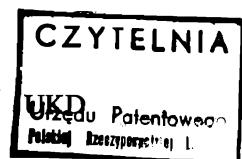
Zgłoszono: 17.VII.1969 (P 134 888)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 15.V.1972

Kl. 12 q, 6/02

MKP C 07 c, 101/02



Współtwórcy wynalazku: Gotfryd Kupryszewski, Barbara Witczuk

Właściciel patentu: Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfar” Przedsiębiorstwo Państwowe, Kraków (Polska)

Sposób wytwarzania kwasu DL-β-fenilo-γ-aminomasłowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasu DL-β-fenilo-γ-aminomasłowego o wzorze przedstawionym na rysunku.

Kwas DL-β-fenilo-γ-aminomasłowy i jego niektóre pochodne działają depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy i mogą znaleźć zastosowanie w terapii jako leki psychotropowe z grupy trankwilizatorów. W badaniach biologicznych kwas DL-β-fenilo-γ-aminomasłowy stosowany jest w postaci chlorowodoru.

Znany sposób syntezy kwasu DL-β-fenilo-γ-aminomasłowego polega na redukcji estru metylowego lub etylowego kwasu α-karbometoksy lub odpowiednio α-karboetoksy-β-fenilo-γ-nitromasłowego i dalszej hydrolizie połączonej z dekarboksylacją, powstającego jako produkt pośredni, 3-karboetoksy-4-fenilo-pirolidynonu-2.

Sposobem według wynalazku, chlorowodorek kwasu DL-β-fenilo-γ-aminomasłowego otrzymuje się przez redukcję kwasu DL-β-fenilo-β-cyjanopropionowego uzyskiwanego znanym sposobem lub na drodze redukcji estrów metylowych lub etylowych kwasu DL-β-fenilo-β-cyjanopropionowego uzyskiwanych znanym sposobem i dalszą hydrolizę powstających produktów.

Chlorowodorek kwasu DL-β-fenilo-γ-aminomasłowego otrzymuje się wyżej wymienionym sposobem z wysokimi wydajnościami w granicach od 80 do 90%.

Sposobem według wynalazku redukcję kwasu DL-β-fenilo-β-cyjanopropionowego i jego estrów prowadzi się za pomocą wodoru w temperaturze od 20°C do 70°C pod ciśnieniem w granicach od 1 do 60 atmosfer w rozpuszczalnikach organicznych takich jak alkohol mety-

2

lowy, alkohol etylowy lub dioksan w obecności katalizatorów takich jak czerń palladowa czy nikiel szkieletowy (nikiel Raney'a).

Sposób według wynalazku wyjaśniają poniższe przykłady.

Przykład I. 17,5 g (0,1 mola) kwasu DL-β-fenilo-β-cyjanopropionowego, 120 cm³ dioksanu, 5,5 cm³ stężonego kwasu solnego i 1 g tlenku palladowego umieszcza się w autoklawie i wodoruje w temperaturze 50°C pod ciśnieniem 20 atmosfer. Reakcję prowadzi się przez 20 godzin po czym sączy katalizator i oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny alkoholu metylowego i eteru etylowego, uzyskując 19,4 g (90% wydajności) chlorowodoru kwasu DL-β-fenilo-γ-aminomasłowego wykazującego temperaturę topnienia 194 — 195°C.

Analiza: dla wzoru C₁₀H₁₄O₂NCl — obliczono: 6,49% N; otrzymano: 6,58% N. Wolny aminokwas można otrzymać z chlorowodoru, przepuszczając jego wodny roztwór przez kolumnę wypełnioną wymieniaczem jonowym na przykład Amberlitem IR-4B.

Przykład II. 20,3 g (0,1 mola) estru etylowego kwasu DL-β-fenilo-β-cyjanopropionowego, 150 cm³ alkoholu etylowego, 5,5 cm³ stężonego kwasu solnego i 1 g tlenku palladowego umieszcza się w autoklawie i wodoruje w temperaturze 20°C pod ciśnieniem 5 atmosfer. Reakcję prowadzi się przez 60 godzin po czym sączy katalizator i oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik, uzyskując 23,4 g (96% wydajności)

chlorowodoru estru etylowego kwasu DL-β-fenylo-γ-aminomasłowego o temperaturze topnienia 128—129°C.

Produkt ten rozpuszcza się w 2300 cm³ 18% kwasu solnego a uzyskany roztwór ogrzewa do wrzenia przez 16 godzin. Następnie rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość krystalizuje z mieszaniny alkoholu metylowego i eteru etylowego uzyskując 18 g (83,5% wydajności) chlorowodoru kwasu DL-β-fenylo-γ-aminomasłowego wykazującego temperaturę topnienia 194—195°C.

Analiza: dla wzoru C₁₀H₁₄O₂NCl obliczono: 6,49% N; otrzymano 6,74% N.

Przykład III. 18,9 g (0,1 mola) estru metylowego kwasu DL-β-fenylo-β-cyjanopropionowego, 150 cm³ alkoholu metylowego i 15 g niklu szkieletowego (niklu Raney'a) umieszcza się w autoklawie i wodoruje w temperaturze 70°C pod ciśnieniem 60 atmosfer. Reakcję prowadzi się przez 20 godzin po czym oddziela katalizator i oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik. Do pozostałości dodaje się 2000 cm³ 18%

kwasu solnego i ogrzewa do wrzenia przez 4 godziny. Następnie oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik, a pozostałość krystalizuje z mieszaniny alkoholu metylowego i eteru etylowego otrzymując 17,2 g (80% wydajności) chlorowodoru kwasu DL-β-fenylo-γ-aminomasłowego o temperaturze topnienia 194—195°C.

Analiza: dla wzoru C₁₀H₁₄O₂NCl obliczono: 6,49% N; otrzymano: 6,68% N.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania kwasu DL-β-fenylo-γ-aminomasłowego znamienny tym, że kwas DL-β-fenylo-β-cyjanopropionowy lub jego ester metylowy lub etylowy poddaje się redukcji wodorem w temperaturze 20°C—70°C pod ciśnieniem w granicach 1—60 atmosfer w rozpuszczalnikach organicznych, w obecności czerni palladowej lub niklu szkieletowego.

