

CO 4 b 19/00



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 43787

Kl. 12 o, 5/04

Chinoin Gyógyszer — és Vegyészeti Termékek Gyára r. t.

Budapeszt, Węgry

Sposób rozszczepiania racemicznego treo - 1 -(p - nitrofenylo) - 2 - aminopropan - 1,3 - diolu na optycznie czynne antypody

Patent trwa od dnia 27 stycznia 1959 r.

Pierwszeństwo: 28 stycznia 1958 r. (Węgry)

Znane są liczne sposoby rozszczepiania racemicznego treo-1-(p-nitrofenylo)-2-aminopropan-1,3-diolu (poniżej związek ten oznacza się jako racemiczny aminodiol, ewentualnie jego optycznie czynną postać jako czynny aminodiol) na optyczne antypody za pomocą optycznie czynnych kwasów różnego typu. W niektórych z tych sposobów stosuje się jako kwas rozszczepiający kwas winowy albo kwas dwucyelowinowy, z tych dwuwartościowych kwasów stosuje się przy tym 1 mol kwasu na 1 mol aminy podlegającej rozszczepieniu, to znaczy, że obydwie optycznie czynne postacie zawarte w racemacie przeprowadza się w kwaśną sól. Rozdzielenie tych soli izomerów optycznych przeprowadza się na drodze frakcjonowanej krystalizacji. Istnieją również sposoby, w których stosuje się do rozszczepiania kwas jednozasadowy, także w tym przypadku na każdy

mol racemicznego aminodiolu podlegającego rozszczepianiu stosuje się 1 mol kwasu rozszczepiającego. Znany jest także sposób rozszczepiania fenyloaminopropandiolu, w którym kwas rozszczepiający może tworzyć sól z jedną optycznie czynną postacią zasady podlegającej rozszczepianiu. Tego rodzaju kwasem jest kwas glutaminowy. Nie wystarczy jednak zastosowanie tylko pół mola tego kwasu na jeden mol zasady racemicznej, lecz w celu osiągnięcia zadawalającej wydajności konieczne jest stosowanie kwasu rozszczepiającego w znacznym nadmiarze to znaczy 1 mola kwasu glutaminowego na mol racemiczny aminodiol.

Stwierdzono, że racemiczny treo-1-(paranitr ofenylo)-2-aminopropan-1,3-diolu można łatwo rozszczepić na optyczne antypody, jeżeli racemiczny aminodiol przeprowadzi się w sól praktycznie za pomocą tylko pół mola półamidu

optycznie czynnego dwuacylowego kwasu winowego i oddzieli przy tym wytworzoną sól optycznie czynnego aminodioliu z optycznie czynnym kwasem od drugiego antypodu aminodioliu, który nie brał udziału w tworzeniu soli.

Jako półamid kwasu dwuacylowinowego rozumie się tylko półamid nie podstawiony przy azocie, lecz również taki, który przy atomie azotu podstawiony jest jedną albo dwiema grupami alkilowymi albo aryloalkilowymi.

Dużą zaletą tego sposobu w porównaniu z dotychczasowymi metodami jest to, że kwas rozszczepiający może tworzyć dobrze krystalizujące sole tylko z jedną odmianą optyczną dwóch stereoisomerów, tak np. półamidy wywodzące się z kwasu d — winowego tworzą z lewoskrętnym aminodiolem sole dobrze krystalizujące. Dzięki tej właściwości wystarczy, jeżeli na jeden mol racemicznego aminodioliu zastosuje się praktycznie tylko pół mola kwasu rozszczepiającego. Dobrze krystalizująca sól wydzieli się z mieszaniny reakcyjnej podczas tworzenia się soli z wydajnością teoretyczną, przy czym optyczna czystość otrzymanych zasad optycznie czynnych jest bardzo wysoka.

Większość kwasów rozszczepiających stosowanych w sposobie według wynalazku jest ledwie rozpuszczalna w wodzie tak, że ich odzyskanie jest przeważnie wygodne.

Sposób wytwarzania kwasów rozszczepiających nie był dotychczas znany i zostanie podany w części opisowej.

W korzystnej postaci wykonania sposobu według wynalazku do wytwarzania soli stosuje się 1 mol optycznie czynnego półamidu kwasu dwuacylowinowego z 2 molami racemicznej zasady aminodioliu i 1 molem kwasu nieorganicznego, korzystnie kwasu solnego, po czym oddziela się sól jednego antypodu aminodioliu z kwasem nieorganicznym.

Inna postać wykonania sposobu według wynalazku polega na reakcji 1 mola optycznie czynnego półamidu kwasu dwuacylowinowego w postaci soli metalu, przy czym również nie podstawiona albo podstawiona grupa amonowa jest traktowana jako taki metal — z dwoma molami obojętnej soli racemicznego aminodioliu i rozdzieleniu od siebie soli dwóch antypodów aminodioliu.

Jako kwas rozszczepiający stosuje się w tym celu półamid kwasu dwuacylowinowego, korzystnie acylowanego kwasu d — winowego, z podstawionymi albo nie podstawionymi gru-

pami benzoilowymi. Kwasy te rozpuszczają się w wodzie na ogół dość trudno i po zakończeniu procesu rozszczepiania można odzyskać je w ilości praktycznie teoretycznej. Jako kwas rozszczepiający można poza tym stosować półamid kwasu dwuacylo — d — winowego, w którym grupy acylowe pochodzą z jakiegokolwiek niskocząsteczkowego kwasu tłuszczowego, np. z kwasu octowego.

Kwasem rozszczepiającym może być korzystnie amid kwasu dwuacylowinowego wytworzony np. z kwasu d — winowego amid kwasu dwubenzoilowinowego.

Dobrymi do stosowania kwasami rozszczepiającymi są także te amidy kwasu dwuacylowinowego, w których azot amidowy podstawiony jest dwoma grupami alkilowymi, o niskiej liczbie atomów węgla np. grupami metylowymi, np. N.N.-dwumetyloamid kwasu dwubenzoilowinowego.

Niektóre kwasy zastosowane w sposobie według wynalazku wytwarza się następująco:

Półamid kwasu dwubenzoilod-winowego 50 g bezwodnika kwasu dwubenzoilod-winowego (temperatura topienia 194°C) wprowadza się do mieszaniny stężonego amoniaku (40 ml) i wody (250 ml), doprowadza do wrzenia i sączy. Zimny przesącz doprowadza się przy chłodzeniu za pomocą stężonego kwasu solnego (około 30 ml) do wartości pH = 1. Wydziela się olej, który przy zaszczepianiu i mieszaniu przemienia się w iglaste kryształy. Kryształy te odsącza się i przemywa wodą, wysuszony produkt waży 42,4 g, topnieje w temperaturze 180°C (rozkład).

Acydymetryczne miareczkowanie wskazuje ciężar równoważnikowy 354 (w przeliczeniu na półamid kwasu dwubenzoilod-winowy 357). Można go przekrystalizować w 50%-owym metanolu. Skręcalność właściwa w acetonowym roztworze wynosi $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -138^{\circ}$ do -144° .

b. N.N.-dwumetylopółamid kwasu dwubenzoilod-winowego. Bezwodnik kwasu dwubenzoilod-winowego (5,1 g) rozpuszcza się łągodnie ogrzewając w 17,5%-owym wodnym roztworze dwumetyloaminy (8 ml) po czym przesączony i ochłodzony roztwór doprowadza się do wartości pH = 1 za pomocą stężonego kwasu solnego (około 3,5 ml). Otrzymany, ewentualnie oleisty produkt krystalizuje przy zaszczepianiu i mieszaniu. Kryształy oddziela się, przemywa wodą, a następnie przekrystalizowuje w 4—4,5-krotnej ilości 50%-owego al-

koholu. Produkt otrzymuje się w postaci heksagonalnych słupków, topniejących w temperaturze 150°C (rozkład).

Wydajność wynosi 85 — 91% teorii. Acydymetryczne miareczkowanie wskazuje ciężar równoważnikowy 383 podczas gdy w teorii ciężar równoważnikowy wynosi 385. Skręcalność właściwa w alkoholu $[\alpha] \frac{20}{D} = -76^\circ$.

C. Półamid kwasu dwuacetylo-d-winowego.

Do mieszaniny 11 n amoniaku (2 ml) i wody (3 ml) dodaje się chłodząc lodem i mieszając bezwodnik kwasu dwuacetylo-d-winowego (2,16 g). Po rozpuszczeniu pozostawia się całość w spokoju w zwykłej temperaturze na około 1/4 godziny, a następnie zakwasza stężonym kwasem solnym (około 1 ml). Po około pół godzinny staniu w wodzie z lodem oddziela się utworzone kryształy i przemywa małą ilością wody. Produkt waży 1,85 g i topnieje w 196°C. (rozkład). Skręcalność właściwa wynosi w alkoholu $[\alpha] \frac{20}{D} = -28^\circ$, a w acetonie $[\alpha] \frac{20}{D} = -36^\circ$.

Przykład L. 2,12 g (0,1 mola) racemicznego treo-1-(p-nitrofenylo)-2-aminopropan-1,3-diolu miesza się z wodą (10 ml) i n-HCL (5 ml), a następnie zadaje 1,8 g (0,502 centimola) półamidu kwasu dwubenzozilo-d-winowego. Powstaje przejściowo oleisty produkt, który przy dalszym mieszanii krystalizuje. Mieszanina reakcyjna wykazuje wartość pH = 5. Po dwugodzinnym mieszanii chłodzi się ją w ciągu pół godziny w wodzie z lodem, odsącza kryształy, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 2,7 g soli lewoskrętnego aminodiolu i półamidu kwasu dwubenzozilo-d-winowego, która przy tym stopniu czystości topnieje w temperaturze około 128—129°C. Jej skręcalność właściwa wynosi $[\alpha] \frac{20}{D} = -84^\circ$, w alkoholu.

Powyższy produkt (2,7 g) ogrzewa się z wodą (5 ml) i z n-HCL (10 ml) do temperatury około 50°C i otrzymaną zawiesinę dokładnie miesza się, a następnie chłodzi w wodzie z lodem i po około 1 godzinie oddziela kryształy, przemywa wodą i suszy. Odzyskuje się 1,76 g (0,0492 mola) półamidu kwasu dwubenzozilo-d-winowego, który bez dalszego oczyszczania topnieje w temperaturze w 188°C (rozkład).

Przesącz otrzymany przy oddzielaniu odzy-

skiwanego półamidu kwasu dwubenzozilo-d-winowego, razem z wodą z przemywania zadaje się stężonym amoniakiem (2 ml). Po zaszczepleniu wydzielają się kryształy, które po około 2 godzinny chłodzeniu w lodzie oddziela się, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 0,88 g (0,0414 mola) lewoskrętnego 1-(1-nitrofenylo)-2-amino-propan-1,3-diolu, który topnieje w temperaturze 161—162°C. i wykazuje skręcalność właściwą w 1n HCL $[\alpha] \frac{20}{D} = -26^\circ$.

Ług macierzysty z pierwszej krystalizacji, z której otrzymano 2,7 g soli razem z wodami z przemywania alkalizuje się stężonym amoniakiem (2 ml), przy czym następuje krystalizacja i umieszcza się w wodzie z lodem. Następnie odsącza się kryształy, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 0,95 g (0,0448 mola) prawoskrętnego 1-(nitrofenylo)-2-aminopropan-1,3-diolu, który topnieje w temperaturze 161—162°C. Skręcalność właściwa wynosi

$[\alpha] \frac{20}{D} = 22^\circ$ w 1n HCL.

Z przesączów zasad optycznie czynnych można za pomocą rozpuszczalnika odzyskać dalsze ilości produktu.

Przykład II. 1,06 g (0,05 mola) racemicznego treo-aminodiolu rozpuszcza się w temperaturze około 60°C w mieszaninie wody (5 ml) i 1n HCL (2,5 ml) i do roztworu dodaje 0,96 g (0,025 mola) półamidu kwasu N, N-dwumetylo - dwubenzozilo - d - winowego, który w większej części przechodzi do roztworu. Przy pocieraniu mieszanina reakcyjna zaczyna krystalizować już na ciepło. Następnie pozostawia się ją w wodzie z lodem na 1 godzinę, mieszając przy tym, po czym kryształy odsącza się, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 1,5 g (0,0025 mola) soli półamidu kwasu N,N - dwumetylo - dwubenzozilo - d - winowego z lewoskrętnym aminodiolem. Sól ta topnieje w temperaturze 161°C (rozkład). Skręcalność właściwa w alkoholu wynosi

$[\alpha] \frac{20}{D} = -74^\circ$. Sól tę ogrzewa się do temperatury około 60°C z mieszaniną wody (2,5 ml) i 1 n HCL (5 ml), następnie pozostawia w wodzie z lodem, po czym kryształy odsącza się, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się półamid kwasu N,N - dwumetylo-dwubenzozilo - d - winowego, stosowany jako kwas rozszczepiający, z wydajnością teoretyczną. Do przesączu po tym produkcie połączono z wodami z przemywania dodaje się stę-

żonego amoniaku (1 ml). Lewoskrętny aminodiol zaczyna natychmiast krystalizować. Po ochłodzeniu w wodzie z lodem i po odstaniu oddziela się kryształy, przemywa lodowatą zimną wodą i suszy. Otrzymuje się 0,45 g (0,0213 mola) lewoskrętnego aminodiolu, który topnieje w temperaturze 162°C i wykazuje w *nHCL* skręcalność właściwą $[\alpha] \frac{20}{D} = -26^\circ$.

Z ługu macierzystego i z wód z przemycania końcowego produktu krystalizacji (wyżej wymienionej soli w ilości 1,5 g) otrzymuje się przez zalkalizowanie amoniakiem w sposób już opisany 0,45 g (0,0213 mola) prawoskrętnego aminodiolu, który topnieje w temperaturze 163°C i wykazuje w *n HCL* skręcalność właściwą $[\alpha] \frac{20}{D} = +24^\circ$.

Przykład III. 2,12 g (0,1 mola) racemicznego treoaminodiolu i 1,17 g (0,0506 mola) półamidu kwasu dwuacetylo - d - winowego rozpuszcza się na gorąco w alkoholu metylowym (10 ml). Po ochłodzeniu następuje krystalizacja. Bez oddzielania kryształów usuwa się z mieszaniny reakcyjnej alkohol metylowy pod próżnią, pozostałość suszy się w temperaturze 60°C w próżni, proszkuje i miesza z wodą (6 ml), chłodzi wodą lodowatą i odsąca po około 1/4 godziny. Kryształy przemywa się trzykrotnie po 1 ml, później dwukrotnie po 0,5 ml wody lodowatej. Wysuszony produkt (lewoskrętny aminodiol) waży 0,99 g (0,0467 mola). W celu ewentualnego dalszego oczyszczania miesza się go z wodą lodowatą (1 ml), przenosi na filtr ssący, przemywa czterokrotnie po 0,5 ml wodą lodowatą, następnie suszy. Otrzymuje się 0,78 g lewoskrętnego aminodiolu, który topnieje w temperaturze 161°C. Wykazuje on skręcalność właściwą -28° w *n HCL*.

Odsączony pierwszy krystalizat jest półamidem kwasu dwuacetylo - d - winowego, tworzy on z prawoskrętnym aminodiolem w alkoholu metylowym sól dobrze krystalizującą, która topnieje w temperaturze 179°C (rozkład). Skręcalność właściwa tego produktu wynosi w wodzie

$$[\alpha] \frac{20}{D} = 40.$$

Lewoskrętny aminodiol nie daje z równoważną ilością półamidu kwasu dwuacetylo - d - winowego w roztworze alkoholu metylowego soli trudnorozpuszczalnej.

Warunki reakcji rozszczepienia można zmieniać zmieniając rozpuszczalnik, temperaturę i stężenie.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób rozszczepiania racemicznego treo-1-(nitrofenylo) -2- aminopropan 1,3 - diolu, na optycznie czynne antypody, znamieny tym, że na 1 mol racemicznego aminodiolu działa się praktycznie tylko 0,5 mola optycznie czynnego półamidu kwasu dwuacetylowinowego, a wytworzoną sól jednego optycznego antypodu aminodiolu z kwasem rozszczepiającym oddziela się od drugiego antypodu aminodiolu, który nie brał udziału przy tworzeniu soli.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamieny tym, że razem z 0,5 mola optycznie czynnego półamidu kwasu dwuacetylowinowego wprowadza się w reakcję 0,5 równoważnika molowego kwasu nieorganicznego, korzystnie kwasu solnego, a wytworzoną przy tym sól jednego optycznego antypodu aminodiolu z kwasem rozszczepiającym oddziela się od powstałej przy tym soli drugiego antypodu aminodiolu z kwasem nieorganicznym.
3. Sposób według zastrz. 1—2, znamieny tym, że jako kwas rozszczepiający stosuje się optycznie czynny półamid kwasu dwuacetylowinowego, korzystnie kwasu d - winowego acylowanego, podstawionego lub nie podstawionego grupami benzoilowymi.
4. Sposób według zastrz. 1—2, znamieny tym, że jako kwas rozszczepiający stosuje się półamid kwasu dwuacetylo - d - winowego, przy czym grupy acylowe pochodzą z niskocząsteczkowego kwasu tłuszczowego, np. kwasu octowego.
5. Sposób według zastrz. 1—4, znamieny tym, że jako kwasy rozszczepiające stosuje się takie amidy kwasu dwuacetylo — albo dwuacetylowinowego, w których atom azotu podstawiony jest dwoma grupami alkilowymi, o niskiej liczbie atomów węgla, np. grupami metylowymi.

Chinoín Gyógyszer — és
Vegyészeti Termékek
Gyára r. t.

Zastępca: mgr Józef Kamiński,
rzecznik patentowy