

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

304 433

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07C 227/14 (2006.01)
C07C 227/32 (2006.01)
C07C 227/42 (2006.01)
C07C 229/26 (2006.01)
C07C 229/24 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2013-171**
(22) Přihlášeno: **07.03.2013**
(40) Zveřejněno: **30.04.2014**
(Věstník č. 18/2014)
(47) Uděleno: **19.03.2014**
(24) Oznámení o udělení ve věstníku: **30.04.2014**
(Věstník č. 18/2014)

(56) Relevantní dokumenty:
Tetrahedron Letters, Vol. 31, č. 7, str. 1031-1034, rok 1990; Chem. Commun., 2008, str. 4903-4905.
US 2010/0152447 A; 70768; 70769.

(73) Majitel patentu:
Ústav organické chemie a biochemie Akademie věd
ČR, v. v. i., Praha 6, CZ

(72) Původce:
Mgr. Václav Vaněk, Ph.D., Praha 4, CZ
Ing. Jan Pícha, Ph.D., Mníšek pod Brdy, CZ
RNDr. Miloš Buděšínský, CSc., Praha 8, CZ

(54) Název vynálezu:
**Způsob výroby čistých bezvodých
enantiomerů kyseliny 1,2-diaminopropan-
N,N,N',N'-tetraoctové**

(57) Anotace:
Způsob přípravy čisté bezvodé kyseliny (R)- nebo (S)-1,2-diaminopropan-N,N, N',N'-tetraoctové, která je využitelná v syntéze kardioprotektivních léčiv a chirálních rozlišovacích činidel pro NMR spektroskopii. Vylepšený postup spočívá v tom, že tato kyselina není přímo syntetizována ve volné formě, která následně vyžaduje komplikované odsolování a izolaci přes iontoměnič, ale připraví se nejprve její tetrabenzylester, který lze pro jeho lipofilní charakter snadno izolovat pomocí chromatografie a/nebo extrakce do nepolárního rozpouštědla. Surový tetrabenzylester se poté podrobí hydrogenolyze za přítomnosti palladiového katalyzátoru a takto vzniklá surová tetrakyselina se výhodně přechistí krystalizací ze směsi methanolu a vody, přičemž již po jedné krystalizaci se získá cílová tetrakyselina ve vysoké čistotě a v bezvodé formě.

CZ 304433 B6

Způsob výroby čistých bezvodých enantiomerů kyseliny 1,2-diaminopropan-*N,N,N',N'*-tetraoctové

5 Oblast techniky

Vynález se týká metody přípravy enantiomerů kyseliny 1,2-diaminopropan-*N,N,N',N'*-tetraoctové v čisté bezvodé formě, využitelných v syntéze kardioprotektivních léčiv a chirálních rozlišovacích činidel pro NMR spektroskopii.

10

Dosavadní stav techniky

Příprava racemické kyseliny 1,2-diaminopropan-*N,N,N',N'*-tetraoctové (dále PDTA) byla poprvé publikována roku 1944 (US 2 384 816), příprava jejích opticky čistých (*R*)- a (*S*)-enantiomerů pak v roce 1959 (Dwyer, F. P.: *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81, 2955–2957). Tyto enantiomery začaly být využívány v koordinační chemii jakožto strukturně nejjednodušší chirální komplexon (Florini, N.: *Tetrahedron-Asymmetry*, 2009, 20, 1036–1039). První průmyslovou aplikaci našla (*S*)-PDTA jako klíčový prekursor syntézy 4-[(2*S*)-2-(3,5-dioxopiperazin-1-yl)propyl]piperazin-2,6-dionu (ICRF-187), který je v současné době pod názvem Dexrazoxan (nástupce racemického Razoxanu) široce využíván jako kardioprotektivum, zvláště při chemoterapii anthracyklinovými antibiotiky (Hellmann, K.: *Seminars in Oncology*, 1998, 25, Suppl. 10, 48–54). V 90. letech 20. století pak (*R*)- i (*S*)-PDTA našla uplatnění při přípravě chirálních posunových činidel pro NMR spektroskopii, především ve formě komplexu se samaritými ionty, známého jako (*R*)- a (*S*)-Sm-pdta (Inamoto, A.: *Org. Lett.*, 2000, 2, 3543–3545), později i ve formě částečně deuterovaného analogu (Omata, K.: *Chem. Commun.*, 2008, 4903–4905).

Racemická kyselina 1,2-diaminopropan-*N,N,N',N'*-tetraoctová byla nejprve připravována ve formě soli oxidací příslušného tetraalkoholu za přítomnosti alkalického hydroxidu za zvýšené teploty (US 2 384 816, GB 601 816, GB 601 817) nebo zahříváním 1,2-diaminopropanu s alkalickým kyanidem ve vodném prostředí za přítomnosti formaldehydu (US 2 387 735, US 2 407 645, US 2 461 519).

Opticky čistý (*R*)- a (*S*)-enantiomer PDTA připravil poprvé Dwyer působením chloracetátu sodného na (*R*)- nebo (*S*)-1,2-propylendiamin v silně bazickém prostředí za laboratorní teploty po dobu 6 dní a uvádí, že zatímco racemická PDTA snadno vykristalizuje po okyselení roztoku své alkalické soli minerální kyselinou, (*R*)- nebo (*S*)-enantiomer nelze tímto způsobem izolovat v důsledku vysoké rozpustnosti ve vodě. Čisté enantiomery tak Dwyer získal až náročným několikasupňovým odsolováním a izolací přes iontoměnič (předem zbavený železitých iontů) pomocí eluce vroucí vodou ve výtěžku pouze okolo 50 % (Dwyer, F. P.: *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81, 2955–2957). Tento nepříliš efektivní postup, problematický zvláště v průmyslovém měřítku, byl v prakticky nezměněné formě využíván i v následujících letech (Wing, R. M.: *Inorg. Chem.*, 1969, 8, 2303–2306; Repta, A. J.: *Pharm. Sci.*, 1976, 65, 238–242). Postup dle Repty spočívá v působení chloracetátu sodného na (*S*)-1,2-propylendiamin v prostředí NaOH za laboratorní teploty po dobu 7 dní, následném okyselení reakční směsi konc. HCl, částečném zahuštění roztoku a odfiltrování vyloučených solí. Produkt z filtrátu byl zachycen na katexové koloně v H^+ -formě, a po promytí studenou vodou byla volná tetrakyselina eluována z ionexu vroucí vodou za současného zahřívání kolony zvenku tak, aby teplota neklesla pod 90 °C. Získaný roztok byl zahuštěn a cílová (*S*)-PDTA po krystalizaci odfiltrována a důkladně vysušena.

50

Částečně deuterované analogy (*R*)- a (*S*)-PDTA byly později syntetizovány za použití $ClCD_2COOD$ obdobným postupem (JP 2006/070007 A, Omata, K.: *Chem. Commun.*, 2008, 4903–4905).

V patentu z roku 1997 (US 5 618 936) MacDonald podrobně zhodnotil všechny dříve publikované metody přípravy (S)-PDTA. Při pokusu o reprodukování Reptova postupu zahrnujícího izolaci přes iontoměnič zpochybnil jím uváděný vysoký výtěžek tetrakyseliny (67 %) a potvrdil nižší výtěžek procesu (51 %), který je v souladu s výsledky dřívějších prací. (S)-PDTA získaná tímto způsobem je navíc hydratovaná, což může negativně ovlivnit její využitelnost, zvláště pro následnou cyklizaci na Dexrazoxan. MacDonald dále uvádí, že při snaze o odstranění kontaminujících solí pomocí frakční krystalizace dochází k významným ztrátám produktu a že pokusy o vysrážení tetrakyseliny z různých směsí organických rozpouštědel a vody vedou za přítomnosti těchto solí většinou ke vzniku nezpracovatelných gelů. Podstata MacDonalдова vynálezu pak spočívá ve zjištění, že cyklizaci na Dexrazoxan lze provádět i s (S)-PDTA kontaminovanou značným množstvím balastního NaCl, pokud je látka dostatečně vysušena. Publikuje proto postup, ve kterém je sice (S)-PDTA syntetizována standardně působením chloroctové kyseliny na (S)-1,2-propylen-diamin dihydrochlorid v prostředí hydroxidu sodného za laboratorní teploty po dobu 7 dní, poté je reakční směs okyselena kyselinou chlorovodíkovou a vlita do methanolu, přičemž prvotně vzniklý gel rychle ztuhne na krystalickou masu. Dle patentu dochází k vysrážení reakční směsi pouze ze směsi voda-methanol nebo voda-dimethylformamid, preferována je pak směs voda-methanol o obsahu vody okolo 20 %. MacDonald ještě uvádí, že při pH 5,3 vzniká disodná sůl (S)-PDTA, zatímco při pH cca 3 je získána tetrakyselina; v obou případech je produkt kontaminován cca 40 až 70 % NaCl. Když je však část NaCl odfiltrována po zahuštění reakční směsi ještě před zředěním methanolem, je nakonec získán produkt s obsahem 13,4 % NaCl a výtěžek (S)-PDTA činí 54,5 %.

Postup vycházející převážně z tohoto patentu byl následně publikován ještě dvěma dalšími autory (Wang, Y.: *Chinese Journal of Medicinal Chemistry*, 2003, 2, 106–107; Yu, C.: *Fine Chemical Intermediates*, 2010, 38–40).

Později popisuje syntézu (S)-PDTA Koch (WO 2008/061270), metoda zahrnuje standardní působení chloroctové kyseliny na (S)-1,2-propylen-diamin dihydrochlorid v prostředí hydroxidu sodného, zde při teplotě 40 až 45 °C po dobu 3 až 6 dní, reakční směs je poté zpracována okyselením a několikanásobným odsolováním za pomoci methanolu, acetonu, kyseliny sírové a kyseliny octové; u produktu nejsou uvedena analytická data, ale zdá se pravděpodobné, že (S)-PDTA byla získána jako diacetát ve výtěžku blízkém se předchozím publikovaným postupům.

Nejnověji publikoval metodu přípravy dihydrochloridu (S)-PDTA Florini (Florini, N.: *Tetrahedron-Asymmetry*, 2009, 20, 1036–1039), který místo přímé syntézy tetrakyseliny z chloracetátu zvolil postup spočívající v meziizolaci lipofilního tetraethylesteru, jehož zmýdlením byla získána volná (S)-PDTA. Florini popisuje reakci (S)-1,2-propylen-diamin dihydrochloridu s dvacetinásobným molárním ekvivalentem ethylbromacetátu v acetonitrilu za přítomnosti K₃PO₄, jehož bazicita (pK_a = 12,4) byla určena jako optimální pro vysoký výtěžek kondenzace. Po 6 dnech byl přebytek výchozího esteru oddestilován a zbytek činidla po okyselení extrahován do etheru, pH pak bylo hydroxidem sodným upraveno na 14 a produkt byl extrahován do etheru. Alkalickou hydrolyzou v prostředí NaOH a následným okyselením byla získána (S)-PDTA ve formě dihydrochloridu.

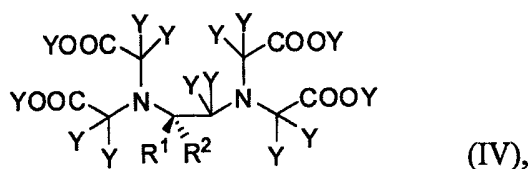
Z dosud publikovaných postupů je zřejmé, že nejvyšší překážkou při přípravě a izolaci kyseliny (R)- nebo (S)-1,2-diaminopropan-N,N,N',N'-tetraoctové je její vysoká rozpustnost ve vodě v okolí izoelektrického bodu znemožňující vysrážení a její amfoterní a zároveň komplexotvorný charakter, který způsobuje, že volnou tetrakyselinu lze jen velmi obtížně zbavit cizích iontů či molekul rozpouštědla, zvláště vody. Z těchto důvodů se jeví jako výhodné syntetizovat (R)- nebo (S)-PDTA nejprve ve formě lipofilního derivátu, např. tetraesteru, který lze přechistit standardními metodami organické chemie, např. extrakcí do nepolárního rozpouštědla a/nebo izolací pomocí sloupcové chromatografie. Tento přístup zvolil Florini, jenž připravil a izoloval vysoce lipofilní tetraethylester (S)-PDTA, který ovšem v následujícím kroku zmýdelnil hydroxidem sodným, a poté izoloval tetrakyselinu ve formě dihydrochloridu, čímž byly do procesu opět zavedeny cizí

ionty a počáteční výhoda nebyla využita. Vysoký výtěžek tetraethylesteru (86 %) se navíc při ověřování Floriniho postupu nepodařilo reprodukovat (40 %).

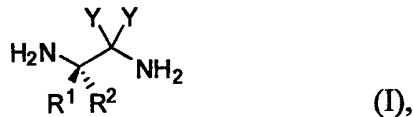
5 Podstata vynálezu

Nyní jsme překvapivě zjistili, že pokud se (*R*)- nebo (*S*)-PDTA syntetizuje nejprve ve formě lipofilního tetrabenzylesteru, k jeho hydrogenolýze na volnou (*R*)- nebo (*S*)-tetrakyselinu a jejímu přečištění nejsou, přes její vyhraněný komplexotvorný charakter, potřeba žádné iontové sloučeniny ani jiné vysoce polární látky. Surová (*R*)- nebo (*S*)-PDTA se nadto velmi efektivně přečistí krystalizací z horkého vodného methanolu, přičemž se získá bezvodý produkt o čistotě >98 % obvykle již po první krystalizaci.

Podstata vynálezu spočívá v tom, že se čisté bezvodé enantiomery kyseliny 1,2-diaminopropan-*N,N,N',N'*-tetraoctové obecného vzorce IV



kde Y značí vodík nebo deuterium, R^1 značí methyl nebo CD_3 a R^2 vodík nebo deuterium v případě (*R*)-enantiomeru, nebo R^1 a R^2 mají opačný význam v případě (*S*)-enantiomeru, připraví tak, že v prvním kroku se (*R*)- nebo (*S*)-propylen-1,2-diamin obecného vzorce I



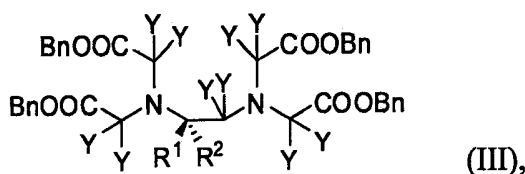
kde R^1 , R^2 a Y mají stejný význam, jaký byl popsán výše, volný nebo ve formě soli,

alkyluje za přítomnosti organické či anorganické báze, v organickém rozpouštědle, benzyl-halogenacetátem obecného vzorce II



kde Bn značí benzyl, X značí Cl, Br nebo I a Y značí H nebo D,

za vzniku meziproductu, tetrabenzylesteru kyseliny (*R*)- nebo (*S*)-1,2-diaminopropan-*N,N,N',N'*-tetraoctové vzorce III



kde R^1 , R^2 , Bn a Y mají stejný význam, jaký byl popsán výše,

který se následně izoluje extrakcí z vody do organického rozpouštědla a poté vakuovým odpařením organické fáze a/nebo chromatografickým oddělením a

5 ve druhém kroku se podrobí hydrogenolýze za přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru, s výhodou palladiového katalyzátoru, v organickém rozpouštědle na cílovou tetrakyselinu obecného vzorce IV, kde R^1 , R^2 a Y mají stejný význam jaký byl popsán výše, která se následně purifikuje a izoluje v krystalické formě pomocí jednoduché nebo vícenásobné krystalizace ze směsi alkoholu C_1 až C_4 a vody, výhodně ze směsi methanolu a vody.

10 Význakem popsaného způsobu výroby je, že jako palladiový katalyzátor z kroku 2 se použije 10% Pd na aktivním uhlí a jako organické rozpouštědlo se použije alkohol, ester nebo dipolárně aprotické rozpouštědlo, s výhodou směs ethylacetátu a methanolu.

15 Význakem výše popsaného způsobu výroby dále je, že se surová kyselina (*R*)– nebo (*S*)–1,2–diaminopropan–*N,N,N',N'*–tetraoctová přečistí krystalizací z horké směsi methanolu a vody o obsahu methanolu v rozmezí 1 až 60 % objemových, s výhodou 7 až 15 % objemových, mající teplotu 50 až 80 °C a s výhodou 70 °C.

20 Příklady provedení vynálezu

Seznam zkratk:

	ekv.	ekvivalent
25	R_f	retenční faktor
	TLC	chromatografie na tenké vrstvě
	RVO	rotační vakuová odparka
	Ph	fenyl
	obj.	objemový
30	br s	široký signál
	s	singlet
	d	dublet
	m	multiplet
	dd	dublet dubletů
35	J	interakční konstanta
	δ	chemický posun
	HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
	ESI	ionizace elektrospřem

40 Tetrabenzylester kyseliny (*S*)–1,2–diaminopropan–*N,N,N',N'*–tetraoctové

K roztoku dihydrochloridu (*S*)–propylen–1,2–diaminu (4,00 g, 27,2 mmol) v acetonitrilu (200 ml) byl přidán K_3PO_4 (57,60 g, 272 mmol, 10 ekv.) a benzylbromacetát (34 ml, 214 mmol, 8 ekv.) a reakční směs byla intenzivně míchána za laboratorní teploty na magnetickém míchadle.

45 Po 7 dnech byl acetonitril odpařen a zahuštěná reakční směs byla rozdělena mezi 500 ml H_2O a 350 ml diethyletheru/100 ml ethylacetátu. Vodná fáze byla extrahována ještě 2x150 ml diethyletheru. Spojená organická fáze byla vysušena bezvodým síranem sodným, přefiltrována a odpařena na RVO. Odparek byl přečištěn chromatografií na silikagelové koloně za použití lineárního gradientu ethylacetátu v toluenu. Byly spojeny frakce v rozmezí R_f 0,3–0,4 (TLC prováděna na

50 hliníkových destičkách pokrytých silikagelem od firmy Fluca, mobilní fáze toluen–ethylacetát

4:1 v/v, detekce sprejováním 1% vodným roztokem KMnO_4). Po odpaření na RVO byl odparek vysušen ve vakuu. Bylo získáno 22,25 g surového tetrabenzylesteru ve formě světle žluté olejovité kapaliny.

5 IČ $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (CCl_4): 1751 (C=O); 1139 (C–O); 1184, 696 (Ph).

Elementární analýza: Teoretické složení (%): C 70,25; H 6,35; N 4,20; O 19,20.

Nalezeno (%): C 69,10; H 6,32; N 2,35.

10 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7,38 – 7,28 (m, 20H, 4x C_6H_5), 5,10 a 5,08 (2x d, J = 12,5 Hz, 4H, H–9), 5,08 (s, 4H, H–8), 3,63 (bs, 4H, H–5), 3,62 a 3,58 (2x d, J = 17,5 Hz, 4H, H–4), 3,08 (m, 1H, H–2), 2,92 (dd, J = 13,5 a 7,0 Hz, 1H, H–1a), 2,55 (m, 1H, H–1b), 0,99 (d, J = 6,7, 3H, H–3).

15 ^{13}C NMR (150,9 MHz, CDCl_3): δ = 171,84 (2C, C–6), 171,15 (2C, C–7), 135,77 (2C), 135,72 (2C), 128,52 (4C), 128,50 (4C), 128,24 (8C), 128,23 (2C) a 128,19 (2C, 4x C_6H_5), 66,22 (2C, C–9), 66,14 (2C, C–8), 58,30 (C–1), 56,17 (C–2), 55,44 (2C, C–5), 52,43 (2C, C–4), 15,34 (C–3).

Kyselina (*S*)-1,2-diaminopropan-*N,N,N',N'*-tetraoctová

20 Tetrabenzylester získaný v předchozím kroku (22,95 g, 34,4 mmol) byl rozpuštěn ve směsi 60 ml ethylacetátu a 240 ml methanolu. Po přidání 220 mg 10% Pd/C byla za intenzivního míchání na magnetické míchačce provedena hydrogenolýza za tlaku vodíku 103,5 kPa (15 psi). Po 12 hodinách byla reakční směs naředěna 100 ml vody k rozpuštění vysrážené tetrakyseliny, přefiltrována přes křemelinu a odpařena na RVO. Odparek byl rozpuštěn v malém množství (cca 10 ml) vody
25 a zfiltrován přes hydrofilní filtr (Rotilabo[®] 0,22 μm , PVDF, Carl Roth GmbH). Filtrát byl odpařen na RVO a následně 2x kodedilován s malým množstvím methanolu (5 ml) a dvakrát s ethanolem (2x5 ml). Odparek byl při 70 °C rozpuštěn ve směsi voda-methanol 1:9 (obj./obj., cca 250 ml) na nasycený roztok a tento roztok byl ponechán krystalizovat při 4 °C po dobu 20 hodin. Vzniklé krystaly byly odsáty na fritě, promyty postupně malým množstvím methanolu a diethyletheru a vysušeny v exsíkátoru za vakua nad P_2O_5 ; byla získána cílová kyselina (*S*)-1,2-diaminopropan-*N,N,N',N'*-tetraoctová ve formě čistě bílých jehlicovitých krystalků (5,248 g, výtěžek
30 63,0 % přes dva kroky z výchozího dihydrochloridu).

IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr): 3419 (COOH); 1738 (C–O); 3017, 2977 (CH_2); 1218 (COH).

35 HRMS (ESI) vypočítáno pro $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_8\text{N}_2\text{Na}$, m/z 329,09554, nalezeno 329,09549 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

Elementární analýza: Teoretické složení (%): C 43,05; H 5,99; N 8,85; O 41,79.

Nalezeno (%): C 42,41; H 5,95; N 8,58.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +50,42° (c 7,00 g/100 ml H_2O)

Teplota tání: 199 až 201 °C

40 ^1H NMR (600 MHz, D_2O): δ = 3,92 (d, J = 17,1 Hz, 2, H–5a), 3,83 (s, 4H, H–4), 3,81 (d, J = 17,1 Hz, 2H, H–5b), 3,71 (m, 1H, H–2), 3,26 (dd, J = 14,8 a 3,8 Hz, 1H, H–1a), 3,09 (dd, J = 14,8 a 11,8 Hz, 1H, H–1b), 1,22 (d, J = 6,7 Hz, 3H, H–3).

45 ^{13}C NMR (150,9 MHz, D_2O): δ = 175,38 (2C, C–6), 173,77 (2C, C–7), 59,96 (C–2), 57,84 (4C, C–1 a C–4), 55,12 (2C, C–5), 12,76 (C–3).

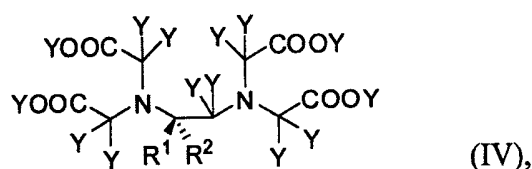
Průmyslová využitelnost

- 5 Vynález je využitelný pro jednoduchou a finančně nenáročnou výrobu velmi čisté bezvodé kyseliny (*R*)- nebo (*S*)-1,2-diaminopropan-*N,N,N',N'*-tetraoctové, vhodné například k syntéze kardioprotektivních léčiv nebo k přípravě chirálních posunových činidel, využívaných v NMR spektroskopii.

10

PATENTOVÉ NÁROKY

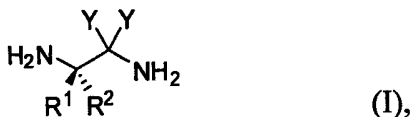
- 15 **1.** Způsob výroby čistých bezvodých enantiomerů kyseliny 1,2-diaminopropan-*N,N,N',N'*-tetraoctové obecného vzorce IV



- 20 kde Y značí vodík nebo deuterium, R^1 značí methyl nebo CD_3 a R^2 vodík nebo deuterium v případě (*R*)-enantiomeru, nebo R^1 a R^2 mají opačný význam v případě (*S*)-enantiomeru,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že se v prvním kroku ponechá reagovat (*R*)- nebo (*S*)-propylen-1,2-diamin vzorce I

25



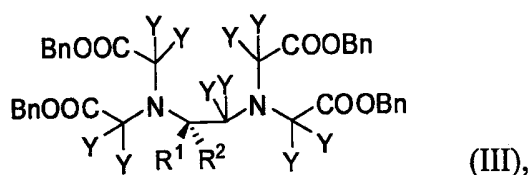
volný nebo ve formě soli,

- 30 za přítomnosti organické či anorganické báze, v organickém rozpouštědle, s benzyldiolacetátem obecného vzorce II



- 35 kde Bn značí benzyl, X značí Cl, Br nebo I a Y značí H nebo D,

za vzniku meziproductu, tetrabenzylesteru kyseliny (*R*)- nebo (*S*)-1,2-diaminopropan-*N,N,N',N'*-tetraoctové vzorce III

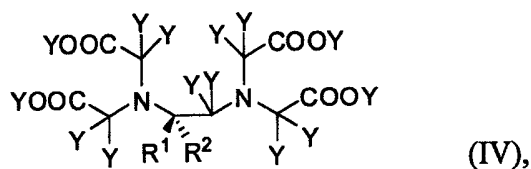


40

kde R^1 , R^2 , Bn a Y mají stejný význam, jaký byl popsán výše,

který se následně izoluje extrakcí z vody do organického rozpouštědla a poté vakuovým odpařením organické fáze a/nebo chromatografickým oddělením a

ve druhém kroku se podrobí hydrogenolýze za přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru, s výhodou palladiového katalyzátoru, v organickém rozpouštědle, na tetrakyselinu obecného vzorce IV



kde R^1 , R^2 a Y mají stejný význam, jaký byl popsán výše, která se následně purifikuje a izoluje v krystalické formě pomocí jednoduché nebo vícenásobné krystalizace ze směsi C_1 až C_4 alkoholu a vody a výhodně ze směsi methanolu a vody.

2. Způsob výroby podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že jako palladiový katalyzátor z kroku 2 se použije 10% Pd na aktivním uhlí a jako organické rozpouštědlo se použije alkohol, ester nebo dipolárně aprotické rozpouštědlo, s výhodou směs ethylacetátu a methanolu.

3. Způsob výroby podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že se surová kyselina (*R*)- nebo (*S*)-1,2-diaminopropan-*N,N,N',N'*-tetraoctová přečistí krystalizací z horké směsi methanolu a vody o obsahu methanolu v rozmezí 1 až 60 % objemových, s výhodou 7 až 15 % objemových, o teplotě 50 až 80 °C, s výhodou 70 °C.

Konec dokumentu
