

C04d 85/
12

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 42208

Kl. 12 p, 3

Jiri Smrt

Praga, Czechosłowacja

Jiri Beranek

Ruzyn, Czechosłowacja

Jiri Sicher

Praga, Czechosłowacja

Sposób wytwarzania 4-amino-3-izoksazolidynonów

Patent trwa od dnia 30 kwietnia 1957 r.

Pierwszeństwo: 2 maja 1956 r. dla zastrz. 1;

3 sierpnia 1956 r. dla zastrz. 2—5 (Czechosłowacja).

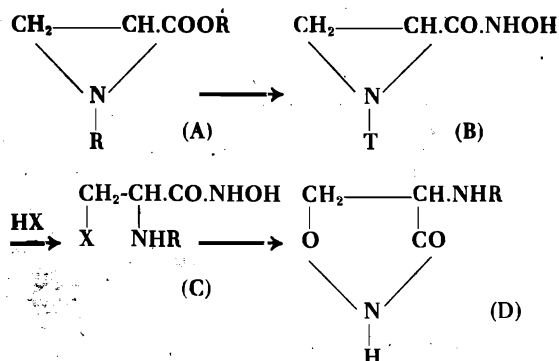
D-4-amino-3-izoksazolidynon stosuje się jako antybiotyk pod nazwą oksamycyna, seromycyna albo cykloseryna. Substancję tę otrzymano najpierw przez wyosobienie z materiału biologicznego.

Pierwsza synteza, w której wychodzi się z chłorowodoru estru metylowego seryny została opublikowana jako tymczasowe doniesienie w J. Am. Chem. Soc. 77, 2345 (1955). W syntezie tej jest sześć stopni przeróbki, z których niektóre są bardzo kłopotliwe.

Według wynalazku można wytworzyć oksamycynę jak też jej L- i D, L — postać oraz jej pochodne powstałe przez podstawienie grupy aminowej, na drodze trójstopniowej syntezy, przy czym jako produkty wyjściowe stosuje się estry podstawionych kwasów etylenoiminokarboksylowych (A). Estry te przeprowadza się w pierwszym stopniu na drodze reakcji z hydroksyloaminą do odpowiednich kwasów hydroksamowych (B w poniższym schemacie). W drugim stopniu zostaje otwarty pierścień etylenoimino-

wy przez działanie kwaśnych środków typu HX , przy czym powstaje kwas β -X- α -NHR-propionohydroksamowy (C), po czym w trzecim stopniu kwas ten cyklizuje się za pomocą alkalicznych środków kondensacyjnych do 4-amino-3-izoksazolidynonu.

Reakcję można schematycznie przedstawić następująco:



X — w tych wzorach oznacza chlorowiec albo grupę — $O \cdot SO_2 R''$, przy czym R'' oznacza alkil, aryl albo aryloalkil; R — oznacza zwykłe alkil albo aryloalkil; R' — oznacza alkil.

Wytwarzanie kwasu hydroksamowego przeprowadza się w pierwszym stopniu korzystnie przez działanie hydroksyloaminy ewentualnie w roztworze alkoholowym, na ester N-podstawionego kwasu etylenoiminokarboksylowego, ewentualnie w rozpuszczalniku organicznym jak np. w dioksanie, czterohydrofuranie itd. Wydajność można przy tym zwiększyć powyżej stosunku stechiometrycznego przez dodatek środków alkalicznych jak wodorotlenków, tlenków albo alkoholanów metali alkalicznych albo ziem alkalicznych, albo też przez zwiększenie ilości hydroksyloaminy. Reakcję na tym stopniu korzystnie przeprowadza się w temperaturach poniżej temperatury wrzenia zastosowanego rozpuszczalnika.

Jako środki kwaśne HX można w drugim stopniu stosować np. chlorowódor, bromowódor albo kwas alkilo- albo arylosulfonowy. Środków tych należy dodawać w dwu lub trzykrotnej ilości stechiometrycznej. Również i tutaj pracuje się w rozpuszczalniku organicznym jak benzenie, chloroformie albo eterze.

Reakcję można doprowadzić do końca albo w naczyniu otwartym poniżej temperatury wrzenia rozpuszczalnika albo w naczyniu zamkniętym w wyższych temperaturach, to jest pod ciśnieniem. Powstający równocześnie izomer, kwas

β -amino- α -X-propionohydroksamowy oddziela się przez przekrystalizowanie z wody albo metanolu lub ich mieszaniny, ewentualnie z dodatkiem eteru, dioksanu i innych.

Podczas otwierania łańcucha może ewentualnie odszczepić się podstawnik R i być zastąpiony przez wodór. Następuje to np. jeżeli R jest grupą trójarylometylową.

Jako alkaliczne środki kondensujące w ostatnim stopniu można stosować wodorotlenki, alkoholany albo tlenki metali alkalicznych albo ziem alkalicznych, sole reagujące alkalicznie, amoniak, aminy i organiczne zasady zawierające azot.

Szczególnie dobre wyniki otrzymuje się jeżeli jako alkaliczne środki kondensujące stosuje się silnie zasadowe aniony (Anexe).

Sposób według wynalazku jest bliżej wyjaśniony za pomocą następujących przykładów:

P r z y k ł a d I. 61,7 g estru metylowego kwasu DL-trójfenylometylo-etylenoimino-2-karboksylowego rozpuszcza się w 100 ml dioksanu. Roztwór ten dodaje się do mieszaniny przygotowanej uprzednio przez rozpuszczenie 12,4 g sodu metalicznego w 150 ml metanolu i dodanie 25,2 g chlorowodoru hydroksyloaminy w 150 ml metanolu. Mieszaninę pozostawia się przez 3 dni w temperaturze pokojowej, po czym dodaje się 100 ml wody i 22 ml kwasu octowego lodowatego. Roztwór rozcieńcza się wodą do 2000 ml przez co wypływa kwas hydroksamowy. Przez przekrystalizowanie z 600 ml benzenu otrzymuje się 58 g kwasu DL-1-trójfenylometylo-etylenoimino-2-karbhydroksamowego o temperaturze topnienia 132—136°C.

30 g tej substancji rozpuszcza się w 100 ml chloroformu, następnie dodaje 200 ml benzenu i wprowadza gazowy chlorowódor aż do nasycenia.

Po dwóch godzinach wydziela się substancja nierozpuszczalna, którą oczyszcza się przez rozpuszczenie w 200 ml metanolu i wytrącenie za pomocą 200 ml eteru. Otrzymuje się 11,6 g chlorowodoru kwasu DL- β -chloro- α -aminopropionohydroksamowego, o temperaturze topnienia 184—187°C.

7 g tej substancji rozpuszcza się w 200 ml wody i roztwór przepuszcza przez małą kolumnę z silnie zasadowym anionitem (Anex), jak np. Amberlit IRA — 400 albo Staionit OAL. Następnie kolumnę przemywa się 200 ml wody i 50 ml metanolu i pożądaną substancję otrzymuje przez wyługowanie za pomocą 10 ml kwasu oc-

towego w 500 ml metanolu. Odbiera się frakcje po 100 ml. Przez oziębienie do temperatury -70°C wykrystalizowuje z jednej frakcji DL-4-amino-3-izoksazolidynon z wydajnością 2 g, o temperaturze topnienia $138-140^{\circ}\text{C}$.

P r z y k ł a d II. 90,6 g estru metylowego kwasu DL-1-benzohydroetylenoimino-2-karboksyowego rozpuszcza się w 100 ml metanolu, po czym roztwór dodaje od razu do mieszaniny 47 g chlorowodoru hydroksyloaminy w 500 ml metanolu i 23,8 g sodu w 400 ml metanolu w temperaturze 46°C . Po 55 godzinach w temperaturze pokojowej dodaje się 500 ml wody i 70 ml lodowatego kwasu octowego. Otrzymuje się 87,1 g kwasu hydroksamowego, o temperaturze topnienia $152-156^{\circ}\text{C}$.

53,6 g tego produktu zawiesza się w 400 ml benzenu i przez zawieszinę przepuszcza się przez 2 godziny, mieszając i chłodząc do temperatury 0°C , suchy chlorowódor.

Przez dalsze 2 godziny przepuszcza się suchy chlorowódor bez chłodzenia. Po 10 godzinnym staniu w temperaturze pokojowej otrzymuje się 79 g krystalicznego chlorowodoru. Przez przekrystalizowanie otrzymuje się 53 g chlorowodoru kwasu DL- β -chloro- α -benzohydroetylenoaminopropiono-hydroksamowego, o temperaturze topnienia 172°C .

27,2 g tej substancji rozpuszcza się w 800 ml metanolu, po czym roztwór dodaje się mieszając do roztworu 20 g węgla sodowego w 1600 ml wody w temperaturze 0°C . Po 96 godzinnym staniu w temperaturze pokojowej roztwór zakwasza się 15 ml lodowatego kwasu octowego w 200 ml etanolu. Po dalszych 12 godzinach w temperaturze 4° otrzymuje się DL-4-benzohydroetylenoamino-3-izoksazolidynę o temperaturze topnienia 136°C .

P r z y k ł a d III. 67,5 g estru metylowego kwasu DL-1-benzyletylenoimino-2-karboksyowego rozpuszcza się w 50 ml etanolu, po czym roztwór ten dodaje się do mieszaniny 49,6 g chlorowodoru hydroksyloaminy w 250 ml metanolu i 24,6 g sodu w 300 ml metanolu, schłodzonej do temperatury 0°C . Po 48 godzinnym staniu w temperaturze pokojowej oddestylowuje się pod próżnią metanol, pozostałość rozcieńcza 150 ml wody i zakwasza 65 ml lodowatego kwasu octowego. Otrzymuje się 50 g kwasu DL-1-benzyletylenoimino-2-karbhydroksamowego o temperaturze topnienia $151-152^{\circ}\text{C}$.

20 g tego kwasu zawiesza się w 300 ml benzenu, a następnie wprowadza w temperaturze pokojowej suchy chlorowódor aż do nasycenia. Po 24 godzinach otrzymuje się 28 g produktu, z którego po przekrystalizowaniu otrzymuje się 20,5 g chlorowodoru kwasu DL- β -chloro- α -benzyleamino-propionohydroksamowego o temperaturze topnienia $134-136^{\circ}\text{C}$.

8 g tego chlorowodoru rozpuszcza się w 300 ml metanolu i roztwór wlewa w temperaturze 0°C do roztworu 2,4 wodorotlenku sodowego w 500 ml wody. Po 62-godzinnym staniu w temperaturze 4°C roztwór zakwasza się kwasem octowym do $\text{pH} = 6$. Otrzymuje się 4,5 g DL-4-benzyleamino-3-izoksazolidynonu o temperaturze topnienia 147°C .

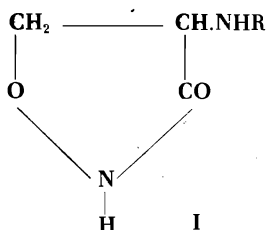
P r z y k ł a d IV. 7,3 g estru metylowego kwasu DL-trójfenyloetylenoimino-2-karboksyowego rozpuszcza się w 10 ml dioksanu i otrzymany roztwór dodaje w temperaturze pokojowej do mieszaniny 3 g chlorowodoru hydroksyloaminy w 25 ml metanolu i 1,5 g sodu w 25 ml metanolu. Po 5 dniowym staniu w temperaturze pokojowej, mieszaninę zakwasza się 2,6 ml kwasu octowego i mieszając powoli rozcieńcza 200 ml wody. Wydzieloną substancję przemycza się 200 ml wody i suszy w temperaturze 40°C . Otrzymuje się 7,3 g kwasu DL-trójfenyloetylenoimino-2-karbhydroksamowego o temperaturze topnienia $122-123^{\circ}\text{C}$.

7,3 g tej substancji wprowadza się do 50 ml benzenu i mieszaninę nasycza chlorowodorem w temperaturze pokojowej. Po 1 godzinnym staniu wydzieloną substancję odsysa się i przekrystalizowuje z mieszaniny 60 ml metanolu i 120 ml eteru. Otrzymuje się 2,95 g chlorowodoru kwasu D- α -amino- β -chloropropionohydroksamowego o temperaturze topnienia $197-198^{\circ}\text{C}$.

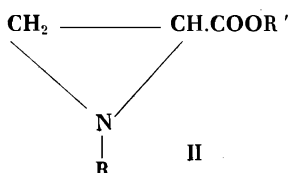
2 g tej substancji rozpuszcza się w 20 ml wody i roztwór przepuszcza przez 40 ml kolumnę z wymiennikiem anionowym Amberlit IRA-400 w cyklu OH. Po przemyciu kolumny 100 ml wody wylugowuje się powoli 20%-owym kwasem octowym. Eluat zabarwiający się z chlorkiem żelaza na czerwono chwyta się i rozcieńcza 80 ml etanolu. Przez ochłodzenie roztworu etanolowego do temperatury -70°C otrzymuje się 0,6 g D-4-amino-3-izoksazolidynonu. Substancja jest identyczna z antybiotykiem naturalnym cykloseryną. ($[\alpha]_D^{20} = 114,5$, temperatura topnienia $150-152^{\circ}\text{C}$).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 4-amino-3-izoksazolidynonów o ogólnym wzorze:



znamienny tym, że jako produkty wyjściowe stosuje się optycznie czynne albo racemiczne estry kwasów etylenoiminokarboksyowych o wzorze



które przez działanie hydroksyloaminą przekształca się w odpowiednie kwasy etylenoiminohydroksamowe, z których za pomocą kwaśnych substancji otrzymuje się kwasy propionohydroksamowe o wzorze $\text{HX-}\beta\text{-X-}\alpha\text{-NHR-}$, po czym te ostatnie przeprowadza się działaniem alkalicznie reagujących środków kondensujących, których wodne roztwo-

ry wykazują $\text{pH} = 7 - 14$, w odpowiednie 4-amino-3-izoksazolidynony, przy czym we wzorze (I) R oznacza atom wodoru albo alkil albo aryloalkil, we wzorze (II) alkil albo aryloalkil, R' — w obydwu wzorach — alkil, X — chlorowiec albo grupę — $\text{O.SO}_2.R''$, a R'' — w ostatnim wzorze oznacza alkil, aryl albo aryloalkil.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako substancje wyjściowe stosuje się estry kwasów N-trójarylometyloetylenoiminokarboksyowych.
3. Sposób według zastrz. 1—2, znamienny tym, że przekształcenie estrów N-podstawionych kwasów etylenoiminowych do odpowiednich kwasów hydroksamowych przeprowadza się w obecności środków reagujących alkalicznie i korzystnie w rozpuszczalniku organicznym.
4. Sposób według zastrz. 1—3, znamienny tym, że substancję kwaśną HX stosuje się w ilości 2—3 równoważników.
5. Sposób według zastrz. 1—4, znamienny tym, że jako reagujący alkalicznie środek kondensujący stosuje się silnie zasadowy wymieniacz anionowy.

Jiri Smrt
Jiri Beranek
Jiri Sicher

Zastępca: mgr Józef Kamiński,
rzecznik patentowy

