



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

219411
(11) (B1)

[51] Int. Cl.³
C 07 C 101/30

[22] Přihlášeno 06 03 64
[21] (PV 1308-64)

[40] Zveřejněno

[45] Vydáno 15 08 85

(75)

Autor vynálezu

MICHALSKÝ JIŘÍ RNDr., ČTVRTNÍK JOSEF RNDr., OLOMOUC

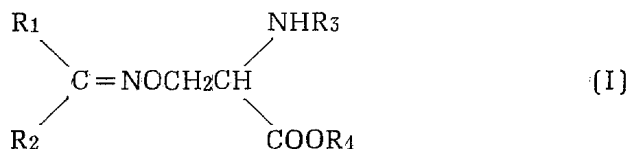
(54) Způsob výroby D-, L- nebo D,L-serinu a jeho funkčních derivátů

1

Vynález se týká způsobu výroby D-, L- nebo D,L-serinu a jeho funkčních derivátů.

Jak je známo, lze získat reakcí D-, L- nebo D,L-cykloserinu s oxosloučeninami (aldehydy nebo ketony, alifatickými, aromatickými, aralifatickými nebo heterocyklickými) působením vodného nebo alkoholického roztoku chlorovodíku ve vodném nebo alkoholickém prostředí deriváty substituovaných D-, L- nebo D,L- α -amino- β -aminooxypropionových kyselin.

Jak bylo zjištěno, lze tyto deriváty převést v D-, L- nebo D,L-serin a jeho funkční deriváty způsobem podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se hydrogenolyticky štěpí substituované D-, L- nebo D,L- α -amino- β -aminooxypropionové kyseliny nebo jejich funkční deriváty obecného vzorce I:



ve kterém

R₁ značí vodík nebo alkyl s 1—4 atomy uhlíku,

R₂ fenyl,

R₃ vodík nebo zbytek kyseliny sloužící k

2

přechodné ochraně aminoskupiny, jako je zbytek kyseliny benzoové,

R₄ je vodík nebo alkyl s 1—4 atomy uhlíku, za vzniku aminu obecného vzorce II:



ve kterém

R₁ a R₂ značí totéž co ve vzorci I, jako vedlejšího produktu.

Hydrogenolýzu lze provádět za atmosférického tlaku a za teploty 15—25 °C v prostředí alkanolů s 1—3 atomy uhlíku nebo v prostředí kyseliny octové, v přítomnosti paládia, vyredukovaného na nosiči, zejména na uhlí, jako hydrogenolytického katalyzátoru.

Při provedení způsobu podle vynálezu se používá mírných reakčních podmínek, za kterých lze získat z opticky aktivních výchozích kyselin obecného vzorce I opticky čisté formy serinu bez možnosti racemisace.

Hydrogenolytickým štěpením volných kyselin obecného vzorce I (R₄=H) lze získat serin ve výtěžcích přesahujících 90 %. Rovněž hladce probíhá hydrogenolýza uvede-

ných kyselin s acylovanou α -aminoskupinou (R_3 =zbytek kyseliny) vedoucí ke vzniku N-acylserinu. Obdobně lze provést hydrogenolýzou i esterů kyselin obecného vzorce I (R_4 =alkyl), popřípadě jejich solí, jako hydrochloridů. Produktem štěpení jsou potom hydrochloridy esterů serinu a hydrochloridy příslušných aminů.

Způsobem podle vynálezu, technicky jednoduchým a nenáročným, lze přes deriváty kyselin α -amino- β -aminooxypropionových, zhodnotit D-, L- nebo D,L-cykloserin, obsažený v nekrystalujících odpadních matečných loužích, a získat tak cenný serin, popřípadě i příslušný amin.

Příklady provedení

Příklad 1

15 g kyseliny L- α -amino- β -benzylidenooxypropionové (t. t. 192 — 194 °C, $[\alpha]_D^{20} = +73,6$ stupňů (0,4 N HCl)) se rozpustí ve 200 ml kyseliny octové a hydrogenuje se za atmosférického tlaku a teploty místnosti v přítomnosti 1,5 g 10%ního paládía na uhlí jako katalyzátoru. Po spotřebě vypočteného množství vodíku se hydrogenace zastaví. Katalyzátor se odsaje, promyje 30 ml destilované vody a filtrát se odpaří za sníženého tlaku do sucha. Krystalický zbytek se přelije 100 ml ethanolu, směs se zahřeje za míchání na 40 °C a krystaly L-serinu se odsají. Výtěžek 7 g, tj. 92,6 %. Po rekrystalizaci z vodného methanolu byl získán L-serin ve formě hranolů s t. t. 228 °C a $[\alpha]_D^{20} = +14,54$ stupňů (1 N HCl).

Ethanolický filtrát po oddělení L-serinu, obsahující octan benzylaminu, se zahustí ve vakuu při 60 °C. Krystalický zbytek se přelije 20 ml nasyceného ethanolického roztoku chlorovodíku, přidá se ještě 50 ml octanu a ochladí se. Vykřystaluje hydrochlorid benzylaminu v bezbarvých destičkách s t. t. 252 °C.

Příklad 2

5 g kyseliny D,L- α -amino- β -(α' -fenylethyliden)-aminooxypropionové (t. t. 196—198 stupňů Celsia) se hydrogenuje stejně jako v předchozím příkladě. Obdobnou izolací se získá D,L-serin ve výtěžku 90 %. Po rekrystalizaci z vodného ethanolu má t. t. 238—

—240 °C za rozkladu. Z filtrátu byl izolován α -fenylethylamin jako pikrát s t. t. 190—192 °C.

Příklad 3

Analogicky jako v příkladu 1 se hydrogenolyzuje kyselina D- α -amino- β -benzylidenaminooxypropionová. Získá se D-serin s $[\alpha]_D^{20} = -14,5^\circ$ (1 N HCl) a hydrochlorid benzylaminu.

Příklad 4

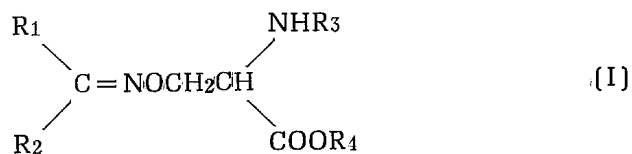
5 g hydrochloridu methylesteru kyseliny D,L- α -amino- β -benzylidenaminooxypropionové, se hydrogenuje v prostředí methanolu v přítomnosti 0,5 g 10%ního paládía na uhlí. Po spotřebě vypočítaného množství vodíku se katalyzátor odsaje a filtrát zahustí ve vakuu. Krystalický zbytek se rozpustí v 5 mililitrech horkého methanolu a ochlazením vyloučené krystaly hydrochloridu benzylaminu se odsají. T. t. 250 — 252 °C. Matečné louhy se zředí ještě 5 ml methanolu nasyceného chlorovodíkem a přidá se ether až do zákalu. Ochlazením vykřystaluje hydrochlorid methylesteru D,L-serinu, který po rekrystalizaci z methanol-etheru taje při 133 — 134 °C.

Příklad 5

9 g kyseliny D- α -benzylamino- β -benzylidenaminooxypropionové (připravené ve výtěžku 90 % benzoylací kyseliny D- α -amino- β -benzylidenaminooxypropionové podle Schotten-Baumann, t. t. 162 °C, $[\alpha]_D^{20} = -12,0^\circ$, ethanol) se rozpustí ve 200 ml ethanolu a hydrogenuje v přítomnosti 1 g 10%ního paládía na uhlí za atmosférického tlaku a teploty místnosti. Po spotřebě teoretického množství vodíku se katalyzátor odfiltruje, filtrát se ve vakuu odpaří, zbytek rozpustí v roztoku 1,2 g NaOH v 10 ml vody, roztok se vytřepe 2× po 20 ml etheru a vodný podíl se okyslí zředěnou kyselinou solnou. Látka se vyloučí v olejovité formě a později krystalicky ztuhne. Zahřátím na 50 stupňů Celsia se rozpustí D-N-benzoylserin a nerozpuštěný zbytek malého množství nerozpuštěné výchozí kyseliny se odfiltruje. Ochlazením se vyloučí D-N-benzoylserin, který po rekrystalizaci z horké vody má t. t. 150 °C a $[\alpha]_D^{20} = -42,1^\circ$ (ethanol).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby D-, L- nebo D,L-serinu a jeho funkčních derivátů, vyznačující se tím, že se hydrogenolyticky štěpí substituované D-, L- nebo D,L- α -amino- β -aminooxypropionové kyseliny nebo jejich funkční deriváty obecného vzorce I:



ve kterém

R₁ značí vodík nebo alkyl s 1—4 atomy uhlíku,

R₂ fenyl,

R₃ vodík nebo zbytek kyseliny sloužící k přechodné ochraně aminoskupiny, jako je zbytek kyseliny benzoové,

R₄ je vodík nebo alkyl s 1—4 atomy uhlíku, za vzniku aminu obecného vzorce II:



ve kterém

R₁ a R₂ značí totéž, co ve vzorci I, jako vedlejšího produktu.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se hydrogenolýza provádí za atmosférického tlaku a za teploty 15 — 25 °C.

3. Způsob podle bodů 1 a 2 vyznačující se tím, že se hydrogenolýza provádí v prostředí alkanolů s 1 — 3 atomy uhlíku.

4. Způsob podle bodů 1 a 2 vyznačující se tím, že se hydrogenolýza provádí v prostředí kyseliny octové.

5. Způsob podle bodů 1 až 4 vyznačující se tím, že se jako hydrogenolytického katalyzátoru používá paládía, vyredukovaného na nosiči, zejména na uhlí.