



Patent dodatkowy  
do patentu \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 15.II.1964 (P 103 744)

Pierwszeństwo: \_\_\_\_\_

Opublikowano: 15.II.1966

Kl. 12p, 3

MKP C 07 d

85/22

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Jerzy Wrótek, mgr inż. Stefan Sabiniewicz  
Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

### Sposób wytwarzania d,l-cykloseryny

1

Cykloseryna jest antybiotykiem o dużej aktywności biologicznej o szerokim zastosowaniu w lecznictwie. Literatura naukowa i patentowa podaje sposoby otrzymywania cykloseryny z różnych substratów. Na ogół są one mało przydatne do celów technologicznych.

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania d,l-cykloseryny czyli 4-amino-3-izoksazolidonu (wzór 1) z estru kwasu  $\alpha$ -amino  $\beta$ -chloropropionowego (wzór 2) i hydroksylaminy. Synteza cykloseryny z tych substratów jest opisana przez Plattnera i współpracowników *Helv. Chim. Acta* **40**, 1531 (1957). Głównymi cechami charakteryzującymi tę znaną syntezę jest prowadzenie reakcji w wodnym środowisku oraz wytrącanie krystalicznego produktu ze środowiska wodno-etanolowego przez zakwaszenie kwasem octowym. Produkt otrzymywany nie jest czysty, gdyż reakcji towarzyszą reakcje uboczne, jak odrywanie cząsteczki chlorowodoru z powstawaniem pochodnych kwasu pirogronowego, zmydlanie estru itp. Przy tym większość produktów ubocznych ma skłonność wytrącania się równocześnie z kryształami cykloseryny. Kryształy te otrzymuje się przeważnie zlepione mazistą żywicowatą masą, której obecność wpływa na nie ostro występującą i obniżoną temperaturę topnienia. Dalsze oczyszczanie produktu jest kłopotliwe i powoduje straty.

Niespodziewanie okazało się, że jeżeli środowisko wodno etanolowe, z którego ma być wytrącana

2

cykloseryna przez zakwaszenie kwasem octowym, zastąpić środowiskiem metanolowo-etanolowym, przebieg wytrącania jest odmienny. Zanieczyszczenia wytrącają się w ogromnej większości natychmiast po zakwaszeniu, zaś krystalizacja cykloseryny następuje dopiero po upływie pewnego czasu, co pozwala na oddzielenie zanieczyszczeń zanim krystalizacja nastąpi. To spostrzeżenie zadecydowało o całości sposobu według wynalazku. Aby wytrącanie gotowego produktu przeprowadzać w środowisku metanolowo-etanolowym, zastępuje się od początku syntezy roztwory wodne roztworami częściowo metanolowymi częściowo etanolowymi.

Według wynalazku syntezę cykloseryny przeprowadza się, podobnie jak w sposób znany, w temperaturze poniżej 0°. Według wynalazku dodaje się do bezwodnego etanolowego roztworu chlorowodoru estru kwasu  $\alpha$ -amino  $\beta$ -propionowego roztwór metanolowy hydroksyloaminy otrzymany z chlorowodoru hydroksyloaminy z nadmiarem wodorotlenku potasowego.

Mieszaninę reakcyjną pozostawia się na pewien czas w temperaturze pokojowej, następnie oczyszcza się ją węglem aktywnym, po odsączeniu którego zakwasza się ją, podobnie jak w sposób znany, przy temperaturze poniżej 0 do pH około 5,6. Do zakwaszania stosuje się według wynalazku kwas octowy lodowaty. Po zakwaszeniu odsącza się wytrącone zanieczyszczenia w postaci substancji żywicowatej, a przesącz pozostawia się w nis-

kiej temperaturze. Po upływie  $\frac{1}{4}$  do  $\frac{1}{2}$  godziny, następuje krystalizacja cykloseryny o wysokiej czystości.

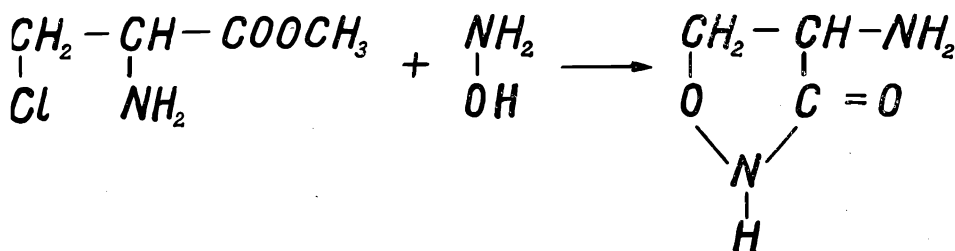
Przykład. Rozpuszczono 7,65 g, czyli 0,11 mola chlorowodoru hydroksyloaminy w 80 ml metanolu. Do otrzymanego roztworu dodano 24,12 g czyli 0,43 mola wodorotlenku potasowego i mieszano podczas chłodzenia. Otrzymany roztwór wraz z zawieszonym w nim chlorkiem potasowym powstałym w reakcji zobojętniania, dodawano powoli w temperaturze  $-8^{\circ}\text{C}$  do roztworu 17,4 g czyli 0,1 mola chlorowodoru estru metylowego kwasu  $\alpha$ -amino  $\beta$ -propionowego w 80 ml bezwodnego etanolu. Mieszaninę reakcyjną pozostawiono w temperaturze pokojowej na przeciąg 20 godzin, następnie wymieszano z 2 g węgla aktywnego, odsączono, a węgiel przemyto 15 ml etanolu.

Przesącz połączono z popłuczką i jeszcze raz dodano 1 g węgla aktywnego, postępując jak wyżej. Przesącz połączono z dalszą popłuczką, oziębiono do temperatury  $-8^{\circ}\text{C}$  i zakwaszono podczas mie-

szania lodowatym kwasem octowym do  $\text{pH} = 5,6$ . Zużyto na to około 4,2 g tego kwasu. Wydzieloną żywiczną substancję szybko odsączono, zaś przesącz pozostawiono w mieszaninie oziębiającej. Po upływie około 30 minut odsączono wykrystalizowaną cykloserynę, przemyto ją 25 ml bezwodnego etanolu i wysuszono. Otrzymano 2,5 g cykloseryny o temperaturze topnienia  $138^{\circ}$ .

#### Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania d,l-cykloseryny z estru kwasu  $\alpha$ -amino  $\beta$ -chloropropionowego i hydroksyloaminy działaniem alkaliów i wytrącanie produktu przez zakwaszenie, **znamienny tym**, że do syntezy wprowadza się substraty rozpuszczone w metanolu i w etanolu, aby wytrącanie produktu przeprowadzać ze środowiska metanolowo-etanolowego, przy czym po zakwaszeniu odsąca się natychmiast wytrącony osad stanowiący zanieczyszczenia, a przesącz pozostawia w niskiej temperaturze do wytrącania krystalicznej cykloseryny.



Wzór 2

Wzór 1