

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY PATENTU TYMCZASOWEGO

71541

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 14.05.1970 (P. 140 595)

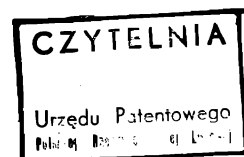
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 25.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 25.11.1974

Kl. 12p,3

MKP C07d 85/12



Twórcy wynalazku: Ryszard Pakuła, Lidia Pichnej, Halina Poślińska,
Lucyna Polaczek, Danuta Krementowska, Stanisław Jasielski

Uprawniony z patentu tymczasowego: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania d,1-cykloseryny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania d,1-cykloseryny, związku pośredniego w syntezie d-cykloseryny, cennego antybiotyku stosowanego w leczeniu gruźlicy oraz w leczeniu innych chorób spowodowanych zakażeniami bakteriami chorobotwórczymi odpornymi na streptomycynę.

Z opisu patentowego RFN nr 1044087 znany jest sposób wytwarzania d,1-cykloseryny, czyli 4-amino-3-izoksazolidonu przez reakcję estru kwasu α -amino- β -chloropropionowego z hydroksyloaminą w obecności mocnych alkaliów w środowisku wodnym w temperaturze $-10-0^{\circ}\text{C}$. W mieszaninie poreakcyjnej zubożają się nadmiar alkaliów alkoholowym roztworem kwasów mineralnych, po czym dodaje się aminę organiczną i alkohol etylowy w celu wytrącenia i odsączenia soli nieorganicznych, a następnie z pozostałej w roztworze soli cykloseryny z aminą wydziela się d,1-cykloserynę przez ponowne zakwaszenie. Wydzielanie cykloseryny jest skomplikowane i kłopotliwe technologicznie, ponadto otrzymana surowa d,1-cykloseryna jest bardzo zanieczyszczona i wymaga dodatkowej krystalizacji. Podane w przykładach wydajności reakcji wynoszą 32% i 50%.

Z polskiego opisu patentowego nr 50522 znany jest sposób wydzielania z mieszaniny poreakcyjnej d,1-cykloseryny o dużym stopniu czystości bez konieczności stosowania dodatkowego oczyszczania. W sposobie tym wykorzystano zaobserwowany fakt, że przy prowadzeniu reakcji estru metylowego kwasu α -amino- β -chloropropionowego z hydroksyloaminą w obecności mocnych alkaliów do d,1-cykloseryny w środowisku metanolo-etanolowym, przy pozostałych parametrach jak w wyżej podanym sposobie, zanieczyszczenia (produkty uboczne reakcji) wytrącają się w ogromnej większości z mieszaniny poreakcyjnej natychmiast po zakwaszeniu kwasem octowym i można je wstępnie oddzielić, po czym krystalizuje już czysta d,1-cykloseryna. Wadą tego sposobu jest mała wydajność, wynosząca zaledwie 25%.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że d,1-cykloseryna powstaje z wydajnością 70% i o wysokim stopniu czystości, jeżeli reakcję estru metylowego kwasu α -amino- β -chloropropionowego z hydroksyloaminą prowadzi się w obecności wodorotlenku potasowego w środowisku metanolu w temperaturze -50 do -20°C .

Tak jak podano w wyżej cytowanym opisie patentowym RFN nr 1044087 w reakcji estru metylowego kwasu α -amino- β -chloropropionowego z hydroksyloaminą jest możliwe powstawanie produktów o wzorach

1,2,3,4 i 5 przedstawionych na rysunku, przy czym tylko związki o wzorach 2 i 3 mogą następnie przereagować do d,1-cykloseryny.

Sposobem według wynalazku zmniejszono prawie do zera szybkość reakcji, prowadzących do otrzymywania produktów o wzorach 1, 4 i 5, co umożliwiło uzyskanie wysokiej wydajności ogólnej, przy czym z mieszaniny poreakcyjnej nie wytrąca się frakcja zanieczyszczeń tak, jak podano to w polskim opisie patentowym nr 50522, lecz od razu krystalizuje czysta d,1-cykloseryna. Niewielka ilość zanieczyszczeń pozostaje w roztworze.

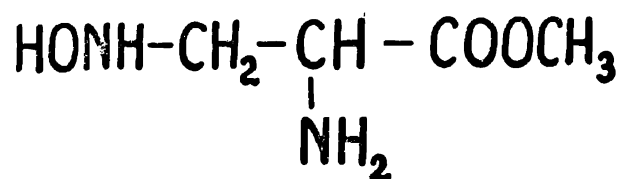
Poza tym należy również zaznaczyć, że przy prowadzeniu reakcji w środowisku alkoholu etylowego lub jego mieszaniny z alkoholem metylowym uzyskano znacznie niższą wydajność reakcji i produkt bardziej zanieczyszczony.

Według wynalazku roztwór chlorowodoru kwasu α -amino- β -chloropropionowego i roztwór chlorowodoru hydroksyloaminy w alkoholu metylowym wkrapla się razem lub osobno do roztworu wodorotlenku potasowego w alkoholu metylowym. Temperaturę w czasie wkrapiania i przez dalsze 3 godziny utrzymuje się w granicach -50 do -20°C . Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 1 lub 2 godzin w temperaturze $+25$ do $+30^{\circ}\text{C}$, po czym po ochłodzeniu do temperatury mniejszej niż -20°C odsąca się osad chlorku potasowego, a z przesączu wytrąca się kwasem octowym przy $\text{pH} = 5,6$ d,1-cykloserynę, którą następnie odsąca się i suszy.

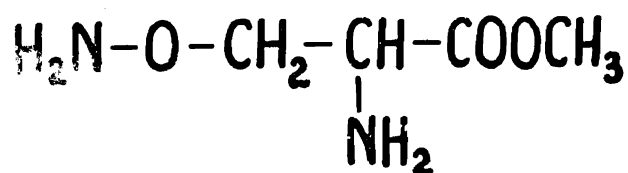
P r z y k ł a d Do reaktora o pojemności 30 l, zaopatrzonego w mieszałko mechaniczne, termometr i dwa wkraplacze, wprowadzono 1,56 kg wodorotlenku potasowego i 5 l metanolu, po czym całość chłodzono do temperatury -40°C przy jednoczesnym mieszaniu. Następnie do otrzymanego roztworu w temperaturze -40°C wkrapiano przygotowany wstępnie roztwór 0,5 kg chlorowodoru hydroksyloaminy i 1 kg estru metylowego kwasu α -amino- β -chloropropionowego w 5 l metanolu, po czym mieszano przez dalsze 3 godziny w temperaturze -40°C . Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewano w ciągu 1 godziny w temperaturze $+25$ do $+30^{\circ}\text{C}$ w celu zakończenia reakcji cyklizacji. Otrzymaną zawiesinę ponownie schłodzono do temperatury -30°C i mieszano w tej temperaturze w ciągu 30 minut, a wytrącony osad chlorku potasowego odsączono i przemyto 500 ml zimnego metanolu. Przesącz łącznie z przemywkami wiano do reaktora o pojemności 30 l zaopatrzonego w mieszałko mechaniczne, termometr i wkraplacz. Całość ochłodzono do temperatury -20°C i zobojętniono metanolem roztworem kwasu octowego rozcieńczonym w stosunku 1 : 1 do $\text{pH} = 5,6$. Wkrapianie kwasu prowadzono wolno przy dalszym mieszaniu w temperaturze około -20°C . Wytrąconą cykloserynę odsączono, przemyto 1 l metanolu i suszono w suszarce próżniowej w temperaturze $+30^{\circ}\text{C}$. Otrzymano 0,417 kg d,1-cykloseryny o zawartości 98%, co stanowi 70,6% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenie patentowe

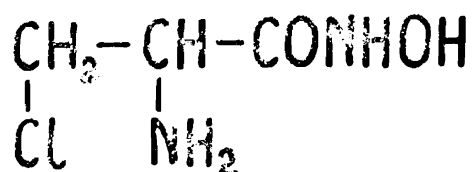
Sposób wytwarzania d,1-cykloseryny przez reakcję estru metylowego kwasu α -amino- β -chloropropionowego z hydroksyloaminą w obecności wodorotlenku potasowego i wytrącenie produktu przez zobojętnienie, **znamienny** tym, że reakcję prowadzi się w środowisku metanolu w temperaturze -50 do -20°C .



Wzór 1



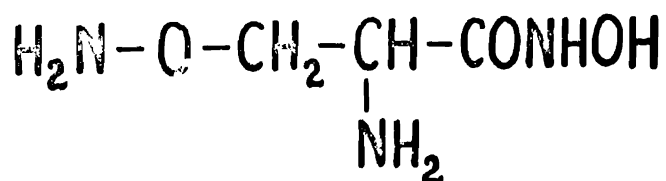
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5.