

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

48569

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 24.I.1963 (P 100 572)

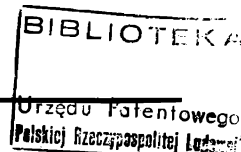
Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 28.IX.1964

Kl. 12 q, 6/01

MKP C 07 c 10/30

UKD



Współtwórcy wynalazku: mgr Jerzy Wolf, mgr inż. Jan Wojciechowski,
mgr Lucyna Polaczek.

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska).

Sposób wytwarzania seryny

1

Kwas α -amino- β -oksypropionowy o wzorze 1 czyli seryna, służy do syntezy cykloseryny, a wraz z innymi aminokwasami do celów leczniczych jak również do wzbogacania pasz.

Od dawna znane są różne sposoby otrzymywania seryny nie odpowiednie jednak do jej przemysłowego wytwarzania. Nowoczesna synteza seryny (K. D. Gundermann i H. J. Rose, Chem. Ber. 92, 1081, 1959) wychodzi z α - β -dwuchloropropionitrylu, z którego po odczyszczeniu jednego chloru powstaje α -chloroakrylonitryl. Związek ten jest silnie łzawiący i bardzo przykry w pracy.

Działaniem metylanu sodowego przeprowadza się go w α -chloro- β -metoksypropionitryl, który po zmydleniu grupy cyjanowej w obecności silnego kwasu przechodzi w kwas α -chloro- β -metoksypropionowy. Dalsze stadia syntezy polegają na wprowadzeniu grupy aminowej na miejsce chloru działaniem stężonego roztworu amoniaku w temperaturze około 100° pod ciśnieniem, a następnie na zmydleniu grupy metoksyłowej do grupy hydroksylowej, co przeprowadza się bez większych trudności zwłaszcza w obecności kwasu bromowodorowego. Przy tym powstaje kwas α -amino- β -oksypropionowy czyli seryna. Opisana tu synteza nadająca się praktycznie do wytwarzania seryny, posiada ujemne strony wpływające z konieczności posługiwania się silnie łzawiącym chloroakrylonitrylem oraz konieczności stosowania sodu metalicznego do wytworzenia metylanu sodowego.

2

Przedmiotem wynalazku jest synteza seryny również wychodząca z α - β -dwuchloropropionitrylu, polegająca na przeprowadzeniu go w α -chloro- β -metoksyimidoester propionowy o wzorze 2. Związek ten jest znany, gdyż powstaje również jako produkt uboczny w opisanej wyżej znanej syntezie w stadium wytwarzania α -chloro- β -metoksypropionitrylu. Okazało się, że przez odpowiednie dobranie warunków można α - β -dwuchloropropionitryl przeprowadzić z wysoką wydajnością w wyżej wymieniony imidoester, a ten kwas w α -chloro- β -metoksypropionowy, stanowiący przedostatni półprodukt znanej opisanej powyżej syntezy seryny. Sposób według wynalazku ma tę przewagę nad sposobem znanym, że omija stadium wytwarzania chloroakrylonitrylu oraz nie wymaga stosowania sodu metalicznego, gdyż posługuje się wyłącznie wodorotlenkiem sodowym.

Według wynalazku α - β -dwuchloropropionitryl poddaje się działaniu metanolowego roztworu wodorotlenku sodowego w temperaturze pokojowej lub nieco wyższej przy stopniowym dodawaniu wodorotlenku oraz mieszaniu w ciągu szeregu godzin i ogrzewaniu do temperatury około 50° dla ukończenia reakcji. Powstaje przy tym α -chloro- β -metoksyimidoester propionowy. Po odpędzeniu metanolu z mieszaniny reakcyjnej ester ten oddestyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie poddaje się go hydrolizie rozcieńczonym kwasem solnym lub siarkowym otrzymując kwas α -chloro- β -metoksy-

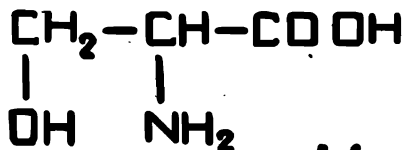
propionowy, który wydziela się z mieszaniny po reakcyjnej drodze ekstrakcji w organicznym rozpuszczalniku i rektyfikuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Kwas otrzymany w ten sposób jest identyczny z kwasem otrzymanym w syntezie Gundermanna i Rose. Dalszy przebieg syntezy następuje w sposób znany.

Przykład. Do roztworu 124 g α - β -dwuchloropropionitrylu w 100 ml metanolu, wkraplano w ciągu dwóch godzin roztwór 48 g wodorotlenku sodowego w 250 ml metanolu w temperaturze pokojowej. Następnie mieszano w ciągu 12 godzin w temperaturze 20 — 25°, a na koniec podgrzewano do 50° w ciągu pół godziny. Oddestylowano metanol, a oleistą pozostałość destylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano 79 g frakcji wrzącej w temperaturze 71 — 82° przy ciśnieniu 11 mm Hg. 36 g otrzymanego estru ogrzewano w ciągu godziny ze 100 ml 20%-owego kwasu solnego do temperatury 100°. Następnie mieszaninę ochłodzono i poddano ekstrakcji eterowej. Wyciąg eterowy po odpędzeniu eteru przedestylowano pod ciśnieniem 0,3 mm Hg. Otrzymano 28 g frakcji wrzącej w temperaturze 90 — 95° stanowiącej kwas α -chloro- β -metoksypropionowy.

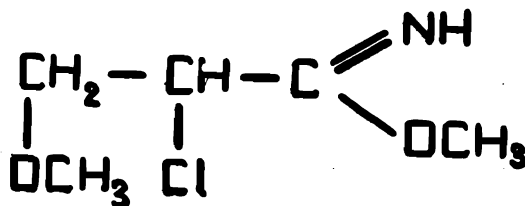
28 g otrzymanego kwasu rozpuszczono w 300 ml 25%-owego amoniaku i ogrzewano w ciągu 5 godzin w temperaturze 100° w autoklawie. Następnie roztwór zatężono do gęstego syropu i dodano 150 ml 40%-owego kwasu bromowodorowego i ogrzewano w ciągu 4-ch godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie zatężono do sucha i wydzielono serynę drogą frakcjonowanej krystalizacji z roztworu wodnego. Wydajność seryny wyniosła 16 g produktu o temperaturze topnienia z rozkładem 243°. Wydajność ta przeliczana na α - β -dwuchloropropionitryl wynosi 33,2% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania seryny, znamienny tym, że na α - β -dwuchloropropionitryl działa się wodorotlenkiem sodowym w roztworze metanolu, a otrzymany α -chloro- β -metoksyimidoester propionowy o wzorze 2, zmydla się działaniem kwasu mineralnego do kwasu α -chloro- β -metoksychloropropionowego, który przeprowadza się w serynę w znany sposób przez aminowanie amoniakiem i następnie zmydlenie grupy metoksylowej, zwłaszcza kwasem bromowodorowym.



Wzór 1



Wzór 2