



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

219410
(11) (B1)

{51} Int. Cl.³
C 07 C 101/30

(22) Přihlášeno 06 03 64
(21) {PV 1307-64}

(40) Zveřejněno

(45) Vydáno 15 08 85

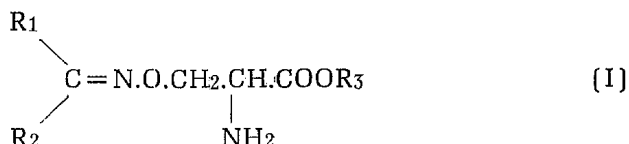
(75)
Autor vynálezu

MICHALSKÝ JIŘÍ RNDr., OLOMOUC, OPÍCHAL JIŘÍ ing., LITOVEL,
KONUPČÍK MILAN PhMr., ČTVRTNÍK JOSEF RNDr., OLOMOUC

{54} Způsob racemisace derivátů substituovaných D- nebo L- -α-amino-β-aminooxypropionových kyselin

1

Vynález se týká způsobu racemisace derivátů substituovaných D- nebo L-α-amino-β-aminooxypropionových kyselin obecného vzorce I:



ve kterém

R₁ značí vodík, alkyl s 1—5 atomy uhlíku, aryl nebo aralkyl,

R₂ značí vodík, alkyl s 1—5 atomy uhlíku, aryl, aralkyl nebo heterocyklický zbytek, přičemž zbytky R₁ a R₂ mohou být spojeny v alicyklický kruh a

R₃ je atom vodíku nebo alkyl s 1—4 atomy uhlíku.

Deriváty uvedeného obecného vzorce I vznikají reakcí D-, L- nebo D,L-cykloserinu se sloučeninami obecného vzorce II:



2

ve kterém

R₁ a R₂ značí totéž co ve vzorci I, působením vodného nebo alkoholického roztoku chlorovodíku ve vodném nebo alkoholickém prostředí. Z technologického hlediska je tento způsob zajímavý též tím, že umožňuje zpracovávat matečné louhy po štěpení D,L-cykloserinu v opticky aktivní komponenty.

Jak bylo zjištěno, lze deriváty obecného vzorce I velmi snadno racemisovat, a to způsobem, který tvoří předmět tohoto vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se na opticky aktivní deriváty obecného vzorce I působí alkoholáty alkalických kovů nebo kvartérními amoniiovými bázemi.

Racemisaci lze provádět v prostředí alkalolu s 1—4 atomy uhlíku, s výhodou v prostředí methanolu nebo ethanolu, při teplotě 15—50 °C.

Při provedení způsobu podle vynálezu stačí množství alkoholátu nebo kvartérní amoniiové báze odpovídající 0,1 ekvivalentu, vztaženo na množství výchozího opticky aktivního derivátu. Vzniklé racemické deriváty lze izolovat ve formě solí, nejčastěji hydrochloridů, popřípadě ve formě bází, a to buď esterů (I, R₃=alkyl), nebo kyselin (I, R₃=H), které vznikají snadno z esterů alkalickou hydrolýzou již při teplotě místnosti.

Hlavní význam způsobu podle vynálezu

spočívá v tom, že jím lze racionálně využít L-cykloserinu, zbývajících po štěpení racemátů v opticky aktivní složky; žádaným produktem syntézy antibiotika cykloserinu je totiž jeho D-forma které se používá při léčení tuberkulózy. L-forma jako toxičtější odpadá.

Způsobem podle vynálezu získané racemické hydrochloridy esterů nebo kyselin obecného vzorce I lze štěpit v prostředí kyseliny chlorovodíkové na kyselinu D,L- α -amino- β -aminooxypropionovou, jejíž estery lze pak známou metodou opět cyklizovat na D,L-cykloserin (N. K. Kočetkov se sp. Ž. obšč. chim. 28, (40), 3013, 1958; H. Bretschneider se sp., Monatshefte chem. 90, 799, 1959). Takto lze poměrně jednoduše převést L-cykloserin v D,L-formu, tu štěpit pomocí kyseliny D-vinné v optické antipody a odpovídající L-formu cykloserinu již naznačeným způsobem vracet zpět do výroby.

Příklady provedení

Příklad 1

2,3 g hydrochloridu ethylesteru kyseliny L- α -amino- β -isopropyliden-aminoxypropionové ($[\alpha]_D^{20} = +17,3^\circ$, ethanol) se rozpustí ve 30 ml ethanolu a k roztoku se přidá 0,5 g sodíku rozpuštěného v 70 ml ethanolu. Okamžitě se vylučuje chlorid sodný. Po 1 hodině stání za teploty místnosti se reakční směs okyselí ethanolickým roztokem chlorovodíku, chlorid sodný se odfiltruje, filtrát se odpaří ve vakuu k suchu a odparek se rozpustí v 15 ml ethanolu. K roztoku se přidá ether až do zákalu a nechá se krystalovat při 0 °C. Odsátím se získá hydrochlorid esteru kyseliny D,L- α -amino- β -isopropyliden-aminoxypropionové s t. t. 162 °C.

Příklad 2

Obdobně lze racemisovat ethylester kyseliny D- α -amino- β -isopropyliden-aminoxypropionové s použitím 0,1 mol sodíku ve

formě alkoholátu. Získá se opět hydrochlorid racemického esteru jako v příkladu 1.

Příklad 3

25 g kyseliny L- α -amino- β -(α' -fenylethyliden)-aminoxypropionové se rozpustí ve 200 mililitrů 20%ního ethanolického roztoku na vroucí vodní lázni a pak odpaří ve vakuu k suchu. Odparek se rozpustí ve 100 ml vody, převrství etherem a neutralisuje nasyceným roztokem NaHCO₃. Vodný podíl se vytřepe ještě 100 ml etheru, etherické podíly se spojí, vysuší bezvodým Na₂SO₄ a zahustí ve vakuu. Olejovitý zbytek se rozpustí v 50 mililitrech ethanolu a přidá se roztok alkoholátu, připravený rozpuštěním 2,6 g sodíku ve 200 ml ethanolu. Obdobným postupem jako v příkladu 1 se získá racemický ester kyseliny α -amino- β -(α' -fenylethyliden)-aminoxypropionové. Působením roztoku hydroxidu sodného za teploty místnosti se ester převede v kyselinu, která se z reakční směsi uvolní okyselením kyselinou octovou. T. t. kyseliny je 188–192 °C za rozkladu, hydrochloridu 198 až 200 °C.

Příklad 4

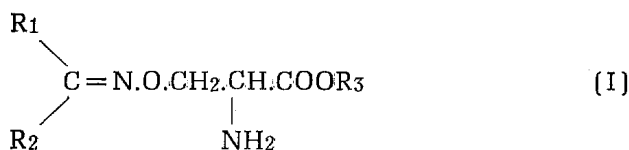
Obdobně jako v příkladu 2 lze provést racemisaci esteru kyseliny L- α -amino- β -benzyliden-aminoxypropionové. Již po 20 minutách stání za teploty místnosti nejví roztok optickou otáčivost. Obvyklým zpracováním se pak izoluje hydrochlorid racemického esteru kyseliny α -amino- β -benzyliden-aminoxypropionové. Alkalickou hydrolyzou ve vodném prostředí lze získat racemickou kyselinu s t. t. 204–205 °C.

Příklad 5

Obdobně jako v předchozím příkladě lze k racemisaci esterů použít ethanolického roztoku tetramethylamoniumhydroxidu v množství 0,5 mol. Reakční roztok po 20 minutách již nejví optickou otáčivost. Produkt se izoluje známým způsobem.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob racemisace derivátů substitovaných D- nebo L- α -amino- β -aminoxypropionových kyselin obecného vzorce



ve kterém

R₁ značí vodík, alkyl s 1–5 atomy uhlíku, aryl nebo aralkyl,

R₂ značí vodík, alkyl s 1–5 atomy uhlíku, aryl, aralkyl nebo heterocyklický zbytek,

přičemž zbytky R₁ a R₂ mohou být spojeny v alicyklický kruh a

R₃ je atom vodíku nebo alkyl s 1–4 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se na opticky aktivní deriváty obecného vzorce I působí alkoholáty alkalických kovů nebo kvartérními amoniovými bázemi.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se racemisace provádí v prostředí alkoholu s 1–4 atomy uhlíku, s výhodou v prostředí methanolu nebo ethanolu.

3. Způsob podle bodů 1 a 2 vyznačující se tím, že se racemisace provádí při teplotě 15 až 50 °C.