



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 24.I.1963 (P 100 571)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 28.IX.1964

Kl. 12 q, 6/01

MKP C 07 c 101/30

UKD

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

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 różne sposoby otrzymywania seryny są mało przydatne 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 odszczepieniu jednego chloru powstaje α -chloroakrylonitryl. Związek ten jest silnie 15 zawiązy 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 20 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 25 w obecności kwasu bromowodorowego. Przy czym powstaje kwas α -amino- β -oksypropionowy czyli seryna. Opisana tu synteza nadająca się praktycznie do wytwarzania seryny, posiada następujące niedogodności: konieczność posługiwania się silnie zawiąującym chloroakrylonitrylem oraz konieczność stosowania sodu metalicznego do wytwarzania metylanu sodowego.

2

Okazało się, że do kwasu α -chloro- β -metoksypropionowego można dojść inną dogodniejszą drogą, wychodząc z β -metoksypropionitrylu o wzorze 2, który jest produktem łatwym do otrzymania z akrylonitrylu i metanolu. A mianowicie β -metoksypropionitryl zmydla się do odpowiedniego kwasu, a następnie chloruje. Tą drogą otrzymuje się z dobrą wydajnością kwas α -chloro- β -metoksypropionowy identyczny z kwasem stanowiącym przedostatni półprodukt opisanej wyżej syntezy seryny, który przerabia się dalej w znany sposób. Unika się przy tym manipulacji z chloroakrylonitrylem oraz nie zużywa się sodu metalicznego, a ponadto β -metoksypropionitryl jest tańszy niż α - β -dwuchloropropionitryl, z którego wychodzi się do wytwarzania seryny w znany sposób.

Według wynalazku β -metoksypropionitryl poddaje się hydrolizie kwaśnej lub alkalicznej do kwasu β -metoksypropionowego. Hydrolizę tę można również przeprowadzić z dobrą wydajnością działaniem przegrzanej pary wodnej w temperaturze powyżej 140° w obecności katalitycznych ilości kwasów jak np. kwasu solnego, siarkowego lub para-tolueno-sulfonowego itd. Otrzymany kwas β -metoksypropionowy poddaje się chlorowaniu do kwasu α -chloro- β -metoksypropionowego. Chlorowanie można prowadzić chlorem gazowym lub za pomocą związków chlorujących jak chlorek tionylu, sulfurylu, pięciochlorek fosforu itd. Korzystne jest prowadzenie reakcji w roztworze chloro-

pochodnych alifatycznych. Produkt chlorowania wydziela się i oczyszcza na drodze rektyfikacji pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się kwas α -chloro- β -metoksypropionowy z dobrą wydajnością.

Kwas ten jest identyczny z kwasem stanowiącym przedostatni półprodukt pośredni w syntezie Gundermanna i Rose.

Przykład I. 42,5 g β -metoksypropionitrylu ogrzewano w temperaturze wrzenia z 200 ml 20%-owego wodorotlenku sodowego w ciągu 8 godzin. Następnie zakwaszono stężonym kwasem solnym do wartości $\text{pH} = 3$ i roztwór wyekstrahowano 4-krotnie stosując po 100 ml eteru. Wyciąg eterowy wysuszono bezwodnym siarczanem sodowym. Po odpędzeniu eteru pozostały olej przedestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano 32,2 g kwasu β -metoksypropionowego, który stanowił frakcję o temperaturze wrzenia $70-74^\circ$ przy 5 mm Hg. Wydajność wyniosła około 62% wydajności teoretycznej z β -metoksypropionitrylu.

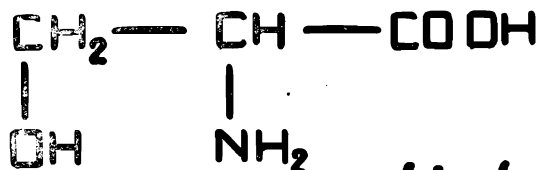
26 g otrzymanego kwasu zmieszano z 3 g tróchlorku fosforu i wprowadzano w temperaturze 100° w ciągu jednej godziny 19 g chloru. Następnie mieszano w 80° w ciągu 2 godzin, po czym produkt reakcji rozdestylowano. Otrzymano 19 g frakcji wrzącej w temperaturze $90-95^\circ$ przy 0,3 mm Hg

stanowiącej kwas α -chloro- β -metoksypropionowy. Wydajność reakcji chlorowania wyniosła 59,5% wobec czego w przeliczeniu na β -metoksypropionitryl otrzymano 38,8% wydajności teoretycznej. Otrzymany kwas przerobiono w znany sposób na serynę.

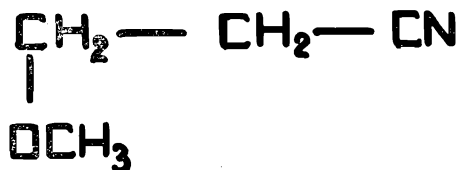
Przykład II. 42,5 g β -metoksypropionitrylu ogrzewano w temperaturze wrzenia ze 150 ml 65%-owego kwasu siarkowego w ciągu 6 godzin, następnie wyekstrahowano 5-ciokrotnie stosując po 150 ml eteru. Wyciąg eterowy przerobiono jak w przykładzie I, otrzymując 28 g kwasu β -metoksypropionowego co stanowi około 54% wydajności teoretycznej. Kwas ten poddano chlorowaniu i przerobiono dalej na serynę jak w przykładzie I.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania seryny znamieny tym, że β -metoksypropionitryl poddaje się hydrolizie do kwasu β -metoksypropionowego, utworzony kwas chloruje się do kwasu α -chloro- β -metoksypropionowego, który przerabia się na serynę w znany sposób przez aminowanie i następnie zmydlenie grupy metoksyłowej do grupy hydroksylowej.



Wzór 1



Wzór 2

