



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 03.07.75 (P. 181807)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 14.02.77

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1978

MKP CO7c 153/01
CO7c 101/04

Int. Cl.²
CO7C 153/01
CO7C 101/04

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Andrzej Chimiak, Juliusz Jacek Pastuszak
Uprawniony z patentu: Politechnika Gdańska, Gdańsk (Polska)

Sposób usuwania S-t-butyłowej grupy ochronnej pochodnych cysteiny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób usuwania S-t-butyłowej grupy ochronnej funkcji tiolowej pochodnych cysteiny.

Dotychczas S-t-butyłową grupę ochronną usuwa się z pochodnych cysteiny działaniem skroplonego fluorowodoru.

Niedogodnością opisanego sposobu jest konieczność stosowania agresywnego odczynnika w postaci fluorowodoru, który niszczy szkło, a tym samym wymaga użycia aparatury wykonanej ze specjalnego tworzywa „teflon”. Nieprzereagowana część fluorowodoru jest kłopotliwa do usunięcia ze środowiska reakcji i utrudnia krystalizację produktu końcowego. Z tych względów opisany sposób praktycznie nie nadaje się do stosowania nawet w skali laboratoryjnej.

Sposób usuwania S-t-butyłowej grupy ochronnej funkcji tiolowej pochodnych cysteiny według wynalazku polega na tym, że na tioeter t-butyłowy cysteiny, jego pochodną, jak ester, względnie pochodną N-acyłową działa się w środowisku kwasu octowego chlorkiem o-nitrofenylosulfenylu, a uzyskaną pochodną S-o-nitrofenylosulfenylową ewentualnie wydrębnia się ze środowiska reakcji i korzystnie redukuje do pochodnej tiolowej lub symetryzuje do dwusiarczku znanymi sposobami.

Zaletą opisanego sposobu są łagodne warunki reakcji rozszczepiania tioeteru t-butyłowego, zapewniające trwałość innych osłon, zachowanie czynności optycznej produktów końcowych oraz możli-

2

wość zastosowania grupy S-t-butyłowej jako ochrony funkcji tiolowej w syntezie zwłaszcza peptydów.

Przykład I. Na 4,26 g (20 mmoli) chlorowodoru S-t-butylo-L-cysteiny działa się z roztworem 4,0 g (21 mmoli) chlorku o-nitrofenylosulfenylu w 40 ml 50% kwasu octowego, po czym całość pozostawia w temperaturze pokojowej na 30 minut do wytrącenia się osadu. Następnie dodaje się 150 ml eteru etylowego, sączy osad, przemycza wodą i suszy nad pięciotlenkiem fosforu. Otrzymuje się 5,4 g żółtego chlorowodoru S-o-nitrofenylosulfenylu-L-cysteiny z wydajnością 82%, temperaturze topnienia 179–180°C i skręcalności właściwej

$$[\alpha]_D^{25} = -80^\circ \quad (c = 1, \text{ metanol}).$$

Następnie 3,8 g otrzymanego związku rozpuszcza się w 60 ml metanolu, zadaje 6,5 ml (90 mmoli) merkaptioetanolu i pozostawia na noc, po czym dodaje się około 150 ml wody i przemycza kilkakrotnie octanem etylu. Warstwę wodną zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem i acetonem wytrąca chlorowodorek L-cysteiny w postaci jednowodzianu. Otrzymuje się 1,83 g tego związku (wydajność 90%). Po dodatkowej krystalizacji z mieszaniny woda — aceton ma on temperaturę topnienia 176–177°C, a chromatografia cienkowarstwowa w układzie: butanol-kwas octowy-woda = 4:1:1 wykazuje jego identyczność z wzorcem.

Przykład II. 4,93 g (10 mmoli) soli dwucy-

kloheksyloamoniowej karbobenzoksy-S-t-butylo-L-cysteiny rozpuszcza się w 30 ml kwasu octowego i zadaje 2,0 g (10,5 mmoli) chlorku o-nitrofenylosulfenylu. Całość miesza się do rozpuszczenia chlorku i pozostawia na 3 godz. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym przez kilkakrotne dodanie toluenu i odparowanie usuwa się resztę kwasu octowego. Następnie dodaje się 30 ml eteru etylowego, odsącza chlorek dwucykloheksyloamoniowy, a eter odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt przejściowy w postaci karbobenzoksy-S-o-nitrofenylosulfenylu-L-cysteiny rozpuszcza się w 25 ml 0,4 N roztworu wodorotlenku sodowego i uzyskany roztwór ogrzewa na łaźni wodnej przez 30 minut a po ochłodzeniu odsącza wytrącony dwusiarczek o-o-dwunitrodwufenylowy.

Warstwę wodną przemywa się eterem etylowym i dwukrotnie chloroformem, a następnie przez zakwaszenie wytrąca karbobenzoksy-L-cystynę w postaci oleju, który ekstrahuje się trzykrotnie octanem etylu. Ekstrakt suszy się a rozpuszczalnik od-

parowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskane kryształy przemywa się chloroformem i eterem naftowym. Otrzymuje się 1,78 g karbobenzoksy-L-cystyny (70% wydajności) o temperaturze topnienia 123—125°C i skręcalności właściwej (α)_D²⁵ = -91,7°/c = 6,67, kwas octowy).

Zastrzeżenie patentowe

Sposób usuwania S-t-butyłowej grupy ochronnej funkcji tiolowej pochodnych cysteiny, **znamienny tym**, że na tioeter t-butyłowy cysteiny, jego pochodna, jak ester względnie pochodną N-acylową, działa się w środowisku kwasu octowego chlorkiem o-nitrofenylosulfenylu, a uzyskaną pochodną S-o-nitrofenylosulfenylową ewentualnie wyodrębnia się ze środowiska reakcji i korzystnie redukuje do pochodnej tiolowej lub symetryzuje do dwusiarczku znanymi sposobami.