

FEDERÁLNY ÚRAD
PRE VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

271 966

(21) PV 6023-88.G
(22) Prihlásené 08 09 88

(40) Zverejnené 11 04 90
(45) Vydané 24 09 91

(11)

(13) B1

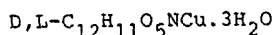
(51) Int. Cl. ⁵
C 07 F 1/08,
C 07 C 101/22

229/00
229/24

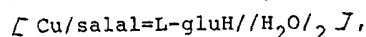
(75) Autor vynálezu KRÄTSMÁR-ŠMOGROVIČ JURAJ doc. DrPH. PhMr. CSc.,
SERESSOVÁ VALÉRIA RNDr.,
ŽEMLIČKA MILAN RNDr. CSc., BRATISLAVA,
GAŽOVÁ ĽUBOMÍRA PharmDr., HORNÁ KRUPÁ

(54) Spôsob prípravy trihydrátu N-salicylidén-
-D,L-glutamátu meďnatého

(57) Riešenie sa týka spôsobu prípravy tri-
hydrátu N-salicylidén-D,L-glutamátu meďna-
tého vzorca

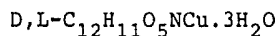


založeného na racemizácii opticky aktív-
neho chelátového liganda vzorca



kde salal=L-glu značí N-salicyli-
dén-L-glutamát, vyvolanej účinkom
zásad na roztoku komplexu, vyhotovené
rozpuštením $\left[\text{Cu/salal=L-gluH//H}_2\text{O/}_2 \right]$
.H₂O alebo bezvodého Cu/salal=L-gluH/
Konečný produkt kryštalizuje z rea-
gujúcej sústavy po neutralizácii prítom-
ného alkaličného hydroxidu spontánne,
a je významný ako zlúčenina so superoxid-
dizmutázovou aktivitou.

Vynález sa týka spôsobu prípravy trihydrátu N-salicylidén-D,L-glutamátu meďnatého vzorca



založenom na racemizácii dianiónu opticky aktívnej Schiffovej zásady, koordinovaného v diakva-N-salicylidén-L-glutamátomeďnatom komplexe, účinkom zásady a potom takej úpravy reagujúcej sústavy, ktorá má za následok spontánnu kryštalizáciu vyššie uvedenej zlúčeniny v dobrom výťažku.

Výhoda tohoto spôsobu prípravy spočíva v náhrade D,L-glutámovej kyseliny ako východiskovej aminokyseliny v syntézach, komerčne dostupnejšou a významne lacnejšou L-glutámovej kyselinou.

Je známe, že koordinačné zlúčeniny Cu/II/ s dianiónmi trojfunkčných Schiffových zásad (označenie: TSB) typu N-salicylidén- α -aminoalkanoátov, možno pripraviť v mierne zahriatych reagujúcich sústavách ($t \sim 60^\circ\text{C}$; rozpúšťadlo zriedený etanol, zriedený metanol, alebo voda), v ktorých spolu reagujú: a/ meďnatá soľ príslušnej aminokyseliny a salicylaldehyd, b/ salicylaldehydát meďnatý a príslušná aminokyselina, c/ salicylaldehyd, príslušná aminokyselina a vhodná meďnatá soľ (obvykle monohydrát octanu meďnatého).

Chiralita TSB v takto pripravených Cu/II/ koordinačných zlúčeninách je analogická s chiralitou použitej L-aminokyseliny v syntézach (D-, L-, alebo D,L).

N-salicylidén-L-glutamát meďnatý bol pripravený postupom podľa b/ ako trihydrát, vzorca Cu/salal=L-gluH/ $\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, kde salal=L-gluH znamená $\{\text{O.C}_6\text{H}_4.\text{CH}=\text{N}-\text{CH}/\text{COO}/.\text{CH}_2.\text{CH}_2.\text{COOH}\}^{2-}$ (Y. Nakao, K. Sakurai a A. Nakahara, Bull. Chem. Soc. Japan 40, 1536/1967/). Röntgenová štruktúrna analýza zlúčeniny rovnakého zloženia, pripravenej postupom podľa c/ ukázala, že sa jedná o pentakoordinovaný Cu/II/ komplex pyramídálnej štruktúry vzorca $\text{Cu/salal}=\text{L-gluH}/\text{H}_2\text{O}/_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, kde salal=L-gluH je to isté ako hore. (J. Soldánová, J. Krátsmár-Smogrovič, F. Pavelčík, V. Seressová a M. Žemlička, Proc. 11th Conf. Coord. Chem., Smolenice 1987, str. 365.) Zistila sa tiež veľmi významná superoxiddizmutázová aktivita tohoto komplexu a jeho solí s alkalickými kovmi: N-salicylidén-L-glutamátomeďnatany (čsl. AO 271 963). Podobné vlastnosti vykazujú aj D,L-formy týchto komplexov; trihydrát N-salicylidén-D,L-glutamátu meďnatého, resp. N-salicylidén-D,L-glutamátomeďnatany alkalických kovov (čsl. AO 271 963).

Príprava trihydrátu N-salicylidén-D,L-glutamátomeďnatého komplexu podľa postupov a/, b/ alebo c/ však vyžaduje použitie D,L-glutámovej kyseliny ako východiskovej aminokyseliny v syntéze, ktorej obchodná cena je zaokrúhlene päťnásobne vyššia ako u L-glutámovej kyseliny.

Je tiež známe, že dianióny opticky aktívnych Schiffových zásad typu N-salicylidén-L- α -aminoalkanoátov, koordinované na Cu/II/, podliehajú v roztokoch účinkom zásad racemizácií (G. N. Weinstein, M. J. O'Connor a R. H. Holm, Inorg. Chem. 9, 2104, 1970; R. D. Gillard a R. S. Wooton, J. Chem. Soc. 1970 B, 364; F. Jursík, B. Hájek, Chem. listy 68, 23 (1974) a i.)

Tento poznatok však zatiaľ nebol využitý na prípravu trihydrátu N-salicylidén-D,L-glutamátu meďnatého, cestou racemizácie L-formy komplexu, ktorá sa získava z cenovo prístupnej L-glutámovej kyseliny.

Spôsob riešenia podľa vynálezu spočíva v posobení nadbytočného alkalického hydroxidu na komplex vzorca $[\text{Cu/salal}=\text{L-gluH}/\text{H}_2\text{O}/_2]$ (molový pomer 1 : 1,5 a viac) vo vodnom roztoku, alebo v zriedenom etanole, pri izbovej, alebo mierne zvýšenej teplote (do 60°C). Reagujúca sústava sa pripraví rozpustením komplexu vzorca $[\text{Cu/salal}=\text{L-gluH}/\text{H}_2\text{O}/_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$, alebo bezvodnej formy vzorca Cu/salal=L-gluH/, kde salal=L-gluH je to isté ako hore, v roztoku alkalického hydroxidu.

CS 271 966 B1

Po ukončení procesu racemizácie a neutralizácií alkalického hydroxidu v sústave, vykryštalizuje trihydrát N-salicylidén-D,L-glutamátu meďnatého spontánne ako zeleno-sfarbený mikrokryštalický produkt dobrého stupňa čistoty a v dobrom výťažku.

Vybraté príklady ilustrujú ale neobmedzujú spôsob prípravy zlúčeniny výrobitelnej podľa vynálezu.

Okrem výťažku a stanoveného obsahu prvkov (C, N, H) je pripravená zlúčenina charakterizovaná aj na základe kontroly zániku optickej aktivity kyseliny glutámovej, uvoľnenej z komplexu po jeho rozložení kyselinou chlorovodíkovou a extrahovaní salicylaldehydu éterom.

Príklad 1

0,1 molu $[\text{Cu/salal=L-gluH}/\text{H}_2\text{O}/_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ /36,6 g/ sa rozpustí v 250 cm³ odmerného roztoku NaOH, alebo KOH /c = 1M.dm⁻³/ zriedeného 600 cm³ vody. Po 20 minútach státi (izbová teplota) sa roztok prefiltroval (frita S-4) a prítomný hydroxid alkalického kovu sa neutralizoval pridaním 250 cm³ odmerného roztoku HCl (c = 1M.dm⁻³). Po krátkom čase začal produkt reakcie kryštalizovať spontánne vo forme svetlozelených ihlicovitých kryštálikov. Konečný produkt zachytený na fritě, premytý vodou a voľne usušený pri laboratórnej teplote predstavuje 85,5 %-ný výťažok. Analýza. Pre D,L-C₁₂H₁₁O₅NCu.3H₂O, M_r = 366,82; vypočítané/zistené: 39,29/39,7 % C, 4,67/4,5 % H a 3,82/3,8 % N.

Kontrola racemického stavu TSB v komplexe. Návažok (2 g) Cu/salal=L-gluH/.3H₂O sa rozložil účinkom 3,5 cm³ koncentrovanej chlorovodíkovej kyseliny, zriedenej 10 cm³ vody a miernym zahriatím. Uvoľnený salicylaldehyd sa z vychladnutej zmesi extrahoval éterom. Vodná vrstva sa kvantitatívne preniesla do 25 cm³ odmernej banky, doplnila vodou a vyšetrovala na optickú otáčivosť pomocou polarimetra "Polamat A" /t = 20 °C; λ = 578 nm/, s negatívnym výsledkom.

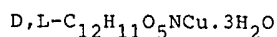
Rovnakým postupom spracovaný roztok návažku $[\text{Cu/salal=L-gluH}/\text{H}_2\text{O}/_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ /2g/ vykazoval optickú aktivitu, ktorú možno vyjadriť so zreteľom na množstvo L-glutámovej kyseliny, uvoľnenej z TSB: $[\alpha]_{578 \text{ nm}}^{20 \text{ °C}} = +31,5^\circ$.

Príklad 2

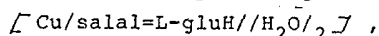
0,1 molu bezvodého N-salicylidén-L-glutamátu meďnatého sa spracoval analogickým postupom ako je uvedené v príklade 1. Výťažok konečného produktu Cu/salal=D,L-gluH/.3H₂O bol v tomto prípade 85,8 %.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

Spôsob prípravy trihydrátu N-salicylidén-D,L-glutamátu meďnatého vzorca



vyznačujúci sa tým, že sa racemizuje opticky aktívny chelátový ligand vzorca



kde salal=L-gluH značí N-salicylidén-L-glutamát,

$\{\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}=\text{N}-\text{CH}/\text{COO}/ \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}\}^{2-}$ účinkom zásady na roztoky tohoto komplexu, pripravené rozpustením zlúčeniny vzorca $[\text{Cu/salal=L-gluH}/\text{H}_2\text{O}/_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$, alebo bezvodkej zlúčeniny vzorca Cu/salal=L-gluH/, kde salal=L-gluH je to isté ako hore, vo vode, alebo v zriedenom etanole, prípadne metanole.