Opublikowano dnia 7 lutego 1961 r.

C07c 109/06

URZĄD PATENTOWY

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ
OPIS PATENTOWY

Nr 44073 Kl. 12 q, 13

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft
Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania podstawionych hydrazydów aminokwasów

Patent trwa od dnia 26 czerwca 1958 r.

Pierwszeństwo: 4 lipca 1957 r. dla zastrz. 2—5, 7, 8, 10, 12, 17—19,
25 października 1957 r. dla zastrz. 14,
12 lutego 1958 r. dla zastrz. 13, 15 i 16 (Szwajcaria).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania podstawionych hydrazydów aminokwasów i soli tych związków. Sposobem według wynalazku otrzymuje się związek o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza resztę aralkilową lub zawierającą do 7 atomów C resztę węglowodorową alicykliczną lub alifatyczną nasyconą, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, R_2 oznacza wodór lub grupę alkilową, R_3 oznacza wodór, grupę alkilową lub acylową i R_4 — resztę hydroksylową lub aminową przy czym R_2 i R_3 mogą być ze sobą związane z utworzeniem pierścienia heterocyklicznego, a x oznacza liczbę od 1 do 3, przez kondensację w obecności karbodwuimidu kwasu o ogólnym wzorze 2 z podstawioną hydrazyną o wzorze ogólnym 3, w którym R_1, R_2, R_3 oraz x posiadają poprzednio opisane znaczenie, następnie ewentualne odcylowanie i ewentualnie przeprowadzenie w sól.

Właściwymi materiałami wyjściowymi stosowanymi w sposobie według wynalazku są następujące kwasy jak i ich zdolne do reakcji pochodne, np. estry, haloidki i bezwodniki albo ich hydrazydy; kwas glutaminowy, izoglutamina, kwas asparaginowy, izoasparagina, kwas α-aminoadypinowy, jednoamid kwasu α-aminoadypinowego. Można zarówno wychodzić z optycznie czynnych kwasów jak i racemicznych ewentualnie z ich pochodnych. W sposobie według wynalazku optyczna konfiguracja produktu wyjściowego pozostaje podczas procesu zachowana. Obecną w produkcie wyjściowym α-aminogrupę można alkilować lub acylować. Odpowiednimi do acylowania grupami są np. zdolne do odszczepiania się przez traktowanie w roztworze alkalicznym reszta kwasu jednokarboksylowego np. reszta trójfluoroacetylowa lub zdolne do odszczepiania przez hydrogenolizę, jak np. reszta karbobenzoksylowa. Reszty

R_2 i R_3 mogą być połączone ze sobą w związku z wytworzeniem pierścienia heterocyklicznego, jak np. pierścienia piperydynowego, morfolinowego, pirolidynowego. Korzystnie prowadzi się reakcję tak, żeby R_1 oznaczało w końcowym produkcie resztę izopropylową, drugorzędową butylową, benzylową lub 2-fenyloetylową.

Wynalazek dotyczy przede wszystkim nowego sposobu wytwarzania podstawionych hydrazydów aminokwasów. Według tego sposobu aminokwas o ogólnym wzorze 2 kondensuje się z podstawioną hydrazyną o ogólnym wzorze 3 w obecności karbodwuimidu. Ten sposób nadaje się szczególnie do reakcji, w której produktem wyjściowym są kwasy o acylowanej grupie α-aminowej. Kwasy te można stosować bezpośrednio i zbyteczne jest przeprowadzanie ich w łatwiej reagujące estry, haloidki, bezwodniki itd. Stosowane jako środki kondensujące N,N'-dwupodstawione karbodwuimidy można wytwarzać np. przez działanie dwupodstawionymi pochodnymi mocznika na chlorek p-toluenosulfonylu w pirydynie. W sposobie według wynalazku przy zastosowaniu odpowiednich podstawionych karbodwuimidów otrzymuje się jako produkty uboczne pochodne mocznika, które łatwo można oddzielić od produktów reakcji. Reakcję można prowadzić w temperaturze pokojowej lub w lekko podwyższonej temperaturze. Korzystne jest stosowanie rozpuszczalnika. Jako rozpuszczalniki stosować można rozpuszczalniki organiczne takie, jak np. chlorek metylenu, chloroform, dioksan, czterohydrofuran, dwumetyloformamid lub acetonitryl i również wodę.

Wynalazek dotyczy również wytwarzania podstawionych hydrazydów aminokwasów na innej drodze. Można np. kondensować zdolną do reakcji pochodną kwasu o ogólnym wzorze 4, w którym R_2, R_3, R_4 i x posiadają znaczenie poprzednio podane, jak np. ester, haloidek lub bezwodnik, ewentualnie przy ogrzewaniu z podstawioną hydrazyną o wzorze ogólnym 3.

Według innego sposobu prowadzenia reakcji hydrazynowe sole kwasów można ogrzewać do wyższych temperatur. W tym przypadku odciąga się korzystnie w sposób ciągły tworzącą się wodę. Hydrazyd, o ogólnym wzorze 4, można poddać reakcji ze związkiem karbonylowym, a utworzony hydrazon zredukować. Redukcję prowadzi się korzystnie w obecności katalizatora takiego, jak np. tlenek platyny lub węgla palladowego lub za pomocą wodorku litowo-glinowego. Obie reakcje mogą następować równocześnie lub jedna za drugą. Istniejące ewentualnie w hydrazonie wielokrotne wiązania mogą być przy tym zredukowane. Jeżeli R_3 oznacza zdolną do odszczepienia hydrogenolitycznie resztę, jak np. grupę karbobenzooksylową, wówczas reszta ta może być odszczepiona przez redukcję.

Według dalszego sposobu hydrazyd kwasu poddaje się reakcji ze związkiem karbonylowym, a na utworzony hydrazon działa się związkiem Grignard'a i otrzymany produkt addycyjny hydrolizuje się.

Podstawione hydrazydy aminokwasów otrzymane sposobem według wynalazku tworzą sole zarówno z kwasami nieorganicznymi jak i z organicznymi, np. z kwasami chlorowcowodorowymi jak kwasem chlorowodorowym, bromowodorowym, jodowodorowym i z innymi kwasami mineralnymi, jak z kwasem siarkowym, fosforowym i azotowym oraz z kwasami organicznymi, jak kwasem winowym, cytrynowym, kamforosulfonowym, etanosulfonowym, salicylowym, askorbinowym, maleinowym, migdałowym itd. Sole addycyjne z kwasami wytwarza się korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku przez traktowanie pochodnej hydrazyny nadmiarem odpowiedniego kwasu.

Podstawione hydrazydy kwasowe ewentualnie ich sole posiadają cenne właściwości terapeutyczne. Hamują one monoaminooxydazę; niektórzy ich przedstawiciele odznaczają się szczególnie wyraźnie działaniem antydepresyjnym i działają dodatnio przy wyniszczeniu pobudzając zwiększenie wagi.

Przykład I. 28 gramów N-karbobenzoksy-L/+/-izoglutaminy, 11.05 g izopropylohydrazyny i 14,1 ml trójetyloaminy rozpuszcza się w 300 ml chlorku metylenu. Do mieszaniny wkrapla się w trakcie mieszania 20.6 g N,N'-dwucykloheksylokarbodwuimidu z małą ilością chlorku metylenu. Po 3 godzinach odsącza się osad składający się z produktu reakcji z N,N'-dwucykloheksylomocznika i zawiesza się w 300 ml dwumetyloformamidu. Zawiesinę odsącza się jeszcze raz, odparowuje w próżni i osad krystalizuje w acetonitrylu. Otrzymana 1-[N-karbobenzoksy-L/+/- γ -izoglutaminylo]-2-izopropylohydrazyna topnieje w temperaturze 161—184°C; $[\alpha]_D^1 = -5°$ (c = 1 w normalnym kwasie solnym).

23 g tak otrzymanego produktu rozpuszcza się w mieszaninie 20 ml stężonego kwasu solnego z 200 ml wody i uwodarnia się w obecności węgla palladowego. Po ukończonej ad-

sorpcji wodoru katalizator oddziela się, przesącz rozcieńcza się wodą do 3000 ml i filtruje się przez kolumnę „Amberlitu" (IRA-400). Kolumnę przemywa się następnie wodą, aż do wartości pH około 7. Przesącz odparowuje się w próżni do suchości i pozostałość przekrystalizowuje w acetonitrylu. Tak otrzymana 1-[L/+/-γ -izoglutaminylo]-2-izopropylohydrazyna topnieje w temperaturze 91—93°C; $[\alpha]_D$ = 0° (c = 1 w wodzie); + 10.5° (c = 1 w normalnym kwasie solnym).

Przykład II. 21 g hydrazydu kwasu N-toluen-4-sulfonylo-L-γ -glutaminowego zawiesza się w 150 ml metanolu i 5 ml acetonu i uwodarnia w obecności 0.5 g tlenku platyny. Po 1 godzinie pochłonięta zostaje obliczona ilość wodoru. Rozcieńcza się dalszymi 600 ml metanolu, po tym ogrzewa do wrzenia, odfiltrowuje na gorąco od katalizatora i pozostawia się do krystalizacji. Tak otrzymana 1-[N-tolueno-4-sulfonylo-L-γ -glutamilo] - 2 - izopropylohydrazyna topnieje w temperaturze 196—197°C; $[\alpha]_D$ = + + 15.5° (c = 1 normalnym kwasie solnym).

Otrzymany produkt rozpuszcza się w 500 ml ciekłego amoniaku i zadaje się sodem metalicznym aż do trwałego niebieskiego koloru, do czego potrzeba około 5.8 g sodu. Amoniak odparowuje się, pozostałość rozcieńcza 500 ml wody i przesącza przez kolumnę „Amberlitu" (IRC w postaci amonowej). Przesącz zadaje się na zimno nasyconym roztworem octanu barowego aż do zaprzestania wytrącania się osadu, następnie odwirowuje i przesącza ponownie przez kolumnę „Amberlitu". Po odparowaniu do suchości rozprowadza się stałą pozostałość absolutnym alkoholem, odsącza na sączku próżniowym i przemywa alkoholem, eterem i eterem naftowym. Otrzymuje się przy tym 1-L-γ -glutamilodwuizopropylohydrazynę topniejącą w temperaturze 181—182°C; $[\alpha]_D$ = + 37.8° (c = 1 w normalnym kwasie solnym).

Przykład III. 6 g hydrazydu kwasu L-γ -glutaminowego, [który otrzymuje się przez traktowanie estru metylowego kwasu glutaminowego wodzianem hydrazyny w wodzie w temperaturze pokojowej, temperatura topnienia 171°C;

$[\alpha]_D^{22}$ = + 25.8° (c = 0.97 w normalnym kwasie solnym)] rozpuszcza się ogrzewając w mieszaninie 50 ml wody z 20 ml metanolu, a następnie zadaje się 3.6 g aldehydu benzoesowego i podgrzewa na kąpieli wodnej aż do powstania klarownego roztworu. Przy oziębieniu tego roztworu wytrąca się produkt kondensacji (temperatura topnienia 184—185°C). Produkt ten rozpuszcza się bez dalszego oczyszczania w 200 ml wody i uwodarnia się w normalnych warunkach w obecności platyny jako katalizatora. Przeźroczysty roztwór odsącza się i zagęszcza w próżni. Pozostałość krystalizuje się w metanolu z bardzo małym dodatkiem wody. Oczyszczona 1-L-γ -glutamilo-2-benzylohydrazyna topnieje w temperaturze 196°C.

Przykład IV. 6.5 g hydrazydu kwasu L-γ -glutaminowego rozpuszcza się przez podgrzanie w mieszaninie 50 ml wody z 20 ml metanolu, następnie zadaje się 6 g fenyloacetonu i ogrzewa się na łaźni wodnej aż do utworzenia się przeźroczystego roztworu. Przy oziębianiu tego roztworu wytrąca się produkt kondensacji (temperatura topnienia 180 — 182°C). Produkt ten odsącza się, rozpuszcza w 200 ml wody i w obecności platyny jako katalizatora uwodarnia w normalnych warunkach za pomocą traktowania uwodornionego produktu w sposób opisany w przykładzie III otrzymuje się 1-L-γ -glutamylo-2- (α-metylo- β -fenyloetylo) hydrazynę, która topnieje w temperaturze 169°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania podstawionych hydrazydów aminokwasów o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza resztę aralkilową albo zawierającą do 7 atomów węgla alicykliczną albo nasyconą alifatyczną resztę węglowodorową, o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu, R_2 oznacza wodór albo grupę alkilową, R_3 wodór z grupą alkilową lub acylową, a R_4 — reszte hydroksylową albo aminową, przy czym R_2 i R_3 mogą być połączone ze sobą tworząc heterocykliczny pierścień, a x oznacza liczbę 1 — 3 oraz ich soli, znamienny tym, że poddaje się kondensacji kwas o ogólnym wzorze 2 z podstawioną hydrazyna o ogólnym wzorze 3, przy czym R_1, R_2, R_3 i x posiadają wyżej podane znaczenie, w obecności karbodwuimidu, ewentualnie później odacylowuje oraz ewentualnie przeprowadza w sól.

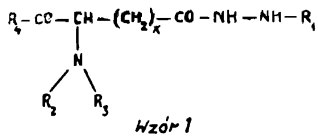
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że związek o ogólnym wzorze 5, w którym R_1, oznacza resztę benzylową albo zawierającą do 7 atomów węgla alicykliczną albo

nasyconą alifatyczną resztę węglowodorową, o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu, R_3 oznacza wodór albo grupę acylową, a R_4 — resztę hydroksylową lub aminową, a x liczbę od 1 — 3 wytwarza się przez kondensację kwasu o wzorze ogólnym 6, z podstawioną hydrazyną o ogólnym wzorze 3, w których to wzorach R_1, R_3 i x posiadają znaczenie wyżej podane, w obecności karbodwuimidu, ewentualnie późniejsze odacylowanie i ewentualnie przeprowadzenie w sól.

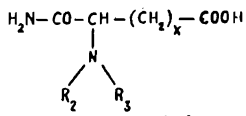
3. Sposób według zastrz. 2, znamienny tym, że kondensację prowadzi się w temperaturze od 15 — 30°C ewentualnie w rozpuszczalniku.
4. Sposób według zastrz. 3, znamienny tym, że jako rozpuszczalnik stosuje się wodę.
5. Sposób według zastrz. 3 i 4, znamienny tym, że kondensację prowadzi się w obecności N,N'-dwucykloheksylokarbodwuimidu.
6. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że zamiast przeprowadzenia reakcji w obecności karbodwuimidu do kondensacji stosuje się zdolną do reakcji pochodną kwasu o ogólnym wzorze 4.
7. Odmiana sposobu według zastrz. 2, znamienna tym, że zamiast przeprowadzenia reakcji w obecności karbodwuimidu do kondensacji stosuje się zdolną do reakcji pochodną kwasu o ogólnym wzorze 7.
8. Sposób według zastrz. 7, znamienny tym, że jako zdolną do reakcji pochodną kwasu stosuje się ester, haloidek albo bezwodnik.
9. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że hydrazyd o wzorze ogólnym 8, w którym R_2, R_3, R_4 i x posiadają znaczenie podane w zastrz. 1 kondensuje się z aromatycznym, aralifatycznym albo zawierającym do 7 atomów węgla alicyklicznym albo nasyconym alifatycznym związkiem karbonylowym, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, a utworzony hydrazon redukuje, ewentualnie odacylowuje i ewentualnie przeprowadza w sól.
10. Odmiana sposobu według zastrz. 2, znamienna tym, że hydrazyd, o wzorze ogólnym 9, w którym R_3, R_4 i x posiadają znaczenie podane w zastrz. 1, kondensuje się z benzaldehydem albo zawierającym do 7 atomów węgla alicyklicznym lub nasyconym alifatycznym związkiem karbonylowym o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, a utworzony hydrazon redukuje i ewentualnie odacylowuje i ewentualnie przeprowadza w sól.
11. Sposób według zastrz. 9, znamienny tym, że hydrazyd o wzorze ogólnym 8, w którym R_2, R_3, R_4 i x posiadają podane w zastrz. 1 znaczenie, kondensuje się z aromatycznym, aralifatycznym albo zawierającym do 5 atomów węgla alicyklicznym albo nasyconym alifatycznym związkiem karbonylowym, o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu, utworzony hydrazon traktuje się haloidkiem metylo- lub etylomagnezowym, a utworzony produkt addycyjny hydrolizuje, ewentualnie odacylowuje i ewentualnie przeprowadza w sól.
12. Sposób według zastrz. 10, znamienny tym, że hydrazyd o wzorze ogólnym 9, w którym R_3, R_4 i x posiadają podane w zastrz. 1 znaczenie, kondensuje się z benzaldehydem albo zawierającym do 5 atomów węgla alicyklicznym lub nasyconym alifatycznym związkiem karbonylowym o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, a utworzony hydrazon traktuje haloidkiem metylo- lub etylomagnezowym, a utworzony produkt addycyjny hydrolizuje, ewentualnie odacylowuje i ewentualnie przeprowadza w sól.
13. Sposób według zastrz. 1 — 12, znamienny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się kwas glutaminowy lub jego pochodną.
14. Sposób według zastrz. 1 — 12, znamienny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się izoglutaminę albo jej pochodną.
15. Sposób według zastrz. 1 — 12, znamienny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się kwas asparaginowy albo pochodną tego kwasu.
16. Sposób według zastrz. 1 — 12, znamienny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się izoasparaginę albo jej pochodną.
17. Sposób według zastrz. 1 — 16, znamienny tym, że stosuje się hydrazynę, w której wzorze ogólnym wyżej podanym R_1 oznacza resztę izopropylową.
18. Sposób według zastrz. 1 — 16, znamienny tym, że stosuje się hydrazynę, w której wzorze ogólnym wyżej podanym R_1 oznacza drugorzędową resztę butylową.
19. Sposób według zastrz. 1 — 16, znamienny tym, że stosuje się hydrazynę, w której wzorze ogólnym wyżej podanym R_1 oznacza resztę benzylową.

F. Hoffmann-La Roche & Co
Aktiengesellschaft

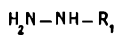
Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



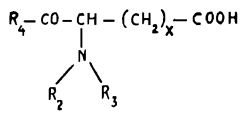
Wzór 1



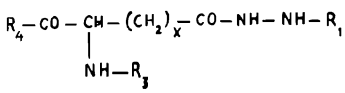
Wzór 2



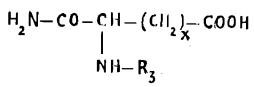
Wzór 3



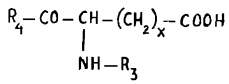
Wzór 4



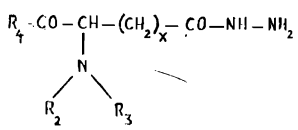
Wzór 5



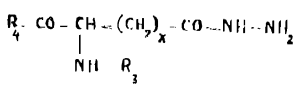
Wzór 6



Wzór 7



Wzór 8



Wzór 9