

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

66637

Patent dodatkowy
do patentu _____

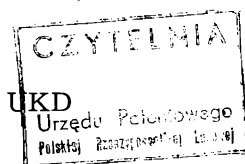
Zgłoszono: 29.IV.1969 (P 133 279)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 15.III.1973

Kl. 12q,6/01

MKP C07c 103/52



Współtwórcy wynalazku: Mirosław Leplawy, Janusz Zabrocki

Właściciel patentu: Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”
Przedsiębiorstwo Państwowe, Kraków (Polska)

Sposób wytwarzania estrów cyjanometylowych kwasów karboksylowych zwłaszcza N-chronionych aminokwasów i peptydów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania estrów cyjanometylowych kwasów karboksylowych, zwłaszcza N-chronionych aminokwasów i peptydów.

Estry cyjanometylowe kwasów karboksylowych mają zastosowanie w syntezie połączeń zawierających wiązania amidowe i peptydowe. W szczególności estry cyjanometylowe N-chronionych aminokwasów są cennymi półproduktami do syntezy połączeń peptydowych biologicznie czynnych jak hormony, antybiotyki. I tak na przykład estry te stosowane są do otrzymywania półsyntetycznych penicylin.

Zaletą tych połączeń jako półproduktów, w tworzeniu wiązań peptydowych jest fakt, że są to związki trwałe, dające się przechowywać i najczęściej krystaliczne, co ułatwia ich oczyszczanie. Estry te ulegają aminolizie w stosunkowo łagodnych warunkach dając połączenia amidowe lub peptydowe z dobrą wydajnością.

Znana metoda syntezy estrów cyjanometylowych kwasów karboksylowych oraz N-chronionych aminokwasów polega na traktowaniu trójetyleamonowej soli odpowiedniego kwasu chloroacetonitrylem w temperaturze podwyższonej lub pokojowej. Reakcja z chloroacetonitrylem w temperaturze podwyższonej przebiega szybko i z dobrą wydajnością, ale wadą tej metody jest niebezpieczeństwo racemizacji w przypadku wytwarzania estrów cyjanometylowych kwasów optycznie czynnych, zwłaszcza N-acylowanych aminokwasów i peptydów. Niebez-

2

pieczeństwa racemizacji nie eliminuje całkowicie także sposób według którego reakcję z chloroacetonitrylem prowadzi się przez kilkanaście godzin w temperaturze pokojowej. Otrzymanie produktu zracementowanego pociąga za sobą konieczność rozdzielania izomerów optycznych, co wymaga zwykle zastosowania skomplikowanych i pracochłonnych operacji.

Sposób otrzymywania estrów cyjanometylowych podany w opisie patentowym nr 51 123 polega na zastąpieniu chloroacetonitrylu bromoacetonitrylem. Sposób ten prowadzi do produktu niezracementowanego, ale zmusza do przedłużenia czasu trwania reakcji do trzech dni.

Według wynalazku, można uniknąć omówionych wyżej wad przez zastosowanie jako odczynnika cyjanometylującego estru cyjanometylowego aromatycznego kwasu sulfonowego. Sposób ten eliminuje niebezpieczeństwo racemizacji w przypadku kwasów optycznie czynnych, pozwala na zakończenie reakcji w krótkim czasie i prowadzi do otrzymania produktów z wysoką wydajnością. Zaletą wynalazku jest także fakt, że stosowane jako odczynniki cyjanometylujące arylosulfoniany cyjanometylowe są łatwo dostępne. I tak na przykład benzenosulfonian cyjanometylowy otrzymuje się z dobrą wydajnością w wyniku reakcji pomiędzy chlorkiem benzenosulfonowym, formaldehydem i cyjankiem sodowym wychodząc z chlorku p-toluenosulfonowego w ana-

logiczny sposób otrzymuje się p-toluenosulfonian cyjanometylowy.

Sposobem według wynalazku estry cyjanometylowe kwasów karboksylowych, a zwłaszcza N-chronionych aminokwasów i peptydów, otrzymuje się przez działanie na sole wymienionych kwasów korzystnie trójalkiloamoniowe estrami cyjanometylowymi aromatycznych kwasów sulfonowych o wzorze ogólnym $X-SO_2-OCH_2-CN$, w którym X oznacza niepodstawiony rodnik arylowy w szczególności fenyłowy względnie jednopodstawiony lub wielopodstawiony rodnik aryłowy, w szczególności alkilofenyłowy, w zakresie temperatur od pokojowej do temperatury wrzenia rozpuszczalnika.

Ogrzewanie przez jedną godzinę kwasu karboksylowego, N-chronionego aminokwasu lub peptydu z niewielkim nadmiarem arylosulfonianu cyjanometylowego wobec 1 mola aminy trzeciorzędowej w octanie etylu prowadzi do otrzymania estru cyjanometylowego kwasu karboksylowego z wysoką wydajnością jako produktu niezracemizowanego, a więc z zachowaniem pierwotnej konfiguracji użytego do reakcji kwasu. Nawet szczególnie łatwo podatne na racemizację pochodne, jak formylo-L-feniloalanina, ftaliloaminokwasy, karbobenzoksyaminokwasy, zawierające w położeniu beta podstawnik zdolny do efektu sprzężenia, a więc na przykład karbobenzoksy-L-feniloalanina, karbobenzoksy-S-benzyl-L-cysteina, dają estry cyjanometylowe o wysokim stopniu czystości optycznej, co sprawdzono metodą chromatografii po uprzednim przeprowadzeniu ich w dwupeptydy oraz w wyniku pomiarów skręcalności właściwej. Niżej podany przykład ilustruje wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład: Mieszaninę 2,94 g (10 mM) ftalilo-L-feniloalaniny, 1,01 g (10 mM) trójetyloaminy, 2,36 g (12 mM) benzenosulfonianu cyjanometylowego w octanie etylu ogrzewa się do wrzenia w ciągu 1 godziny. Po skończonej reakcji do roztworu dodaje się 0,2 g (2 mM) trójetyloaminy w celu rozłożenia nadmiaru benzenosulfonianu cyjanometylowego.

Następnie mieszaninę przemywa się wodą, rozcieńczonym kwasem solnym, roztworem kwaśnego węgla sodowego, po czym suszy się siarczanem magnezowym. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika surowy produkt krystalizuje się w małej ilości alkoholu izopropylowego. Wydajność 3,05 g (92%), temperatura topnienia 138—139,5°C, $[\alpha]_D^{25} = -197,1^\circ$ (acetonu).

Próba otrzymywania estru cyjanometylowego ftalilo-L-feniloalaniny za pomocą chloroacetonitrylu w temperaturze podwyższonej prowadzi do produktu niemal całkowicie zracemizowanego; nawet w warunkach łagodnych — temperatura pokojowa, 20 godzin — otrzymuje się produkt częściowo zracemizowany, $[\alpha]_D^{25} = -178^\circ$.

Sposobem według wynalazku otrzymano także następujące estry cyjanometylowe N-chronionych aminokwasów -Z-Gly OCH_2CN , wydajność 92%, temperatura topnienia 63—65,5°; Z-(S-Bzl)-L-Cys OCH_2CN , wydajność 84%, temperatura topnienia 60—61,5°; Pht-L-Ala OCH_2CN , wydajność 94%, temperatura topnienia 114—116°; Pht-L-Leu OCH_2CN , wydajność 84%, temperatura topnienia 72—73°; For-L-Phe OCH_2CN , wydajność 78%, temperatura topnienia 96,5°.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania estrów cyjanometylowych kwasów karboksylowych zwłaszcza N-chronionych aminokwasów i peptydów, **znamienny tym**, że na sole wymienionych kwasów, korzystnie trójalkiloamoniowe działa się estrami cyjanometylowymi aromatycznych kwasów sulfonowych o wzorze ogólnym $X-SO_2OCH_2CN$, w którym X oznacza niepodstawiony rodnik aryłowy w szczególności fenyłowy, względnie jednopodstawiony lub wielopodstawiony rodnik aryłowy w szczególności alkilofenyłowy, przy czym reakcję prowadzi się w zakresie temperatur od pokojowej do temperatury wrzenia rozpuszczalnika.