



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 01.XII.1964 (P 106 460)

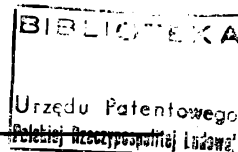
Pierwszeństwo:

Opublikowano: 8. X. 1966

Kl. 12 q, 6/01

MKP C 07 c 103/52

UKD



Współtwórcy wynalazku: Barbara Rzeszotarska, Emil Taszner, Anna Kuziel

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania nowych soli aminokwasów i peptydów

1

Sole między słabymi kwasami organicznymi jak np. N-chronione aminokwasy lub peptydy, a estrami aminokwasów lub peptydów do niedawna nie były znane i uważano, że tego rodzaju związki ze względu na słabą kwasowość i zasadowość substratów są nietrwałe. Otrzymanie pierwszych takich soli według patentu nr 51898 polegało na zwiększeniu zasadowości aminokwasu stanowiącego w soli komponent zasadowy. Zwiększenie zasadowości osiągnano przez zastosowanie estryfikacji aminokwasu alkoholem trzeciorzędowym np. t-butylovym. Wobec tego otrzymane związki były solami N-chronionych aminokwasów lub peptydów z estrami trzeciorzędowymi zwłaszcza t-butylovymi aminokwasów.

Stwierdzono, że stosowanie estrów trzeciorzędowych aminokwasów nie jest warunkiem koniecznym wytworzenia soli np. z N-chronionymi aminokwasami. Okazało się, że można sposobem według wynalazku osiągnąć nieznane dotychczas sole, w których jako komponent zasadowy występują dowolne estry jak np. metylowy lub etylowy, a również amidy aminokwasów lub peptydów, a nawet wolne aminokwasy.

Według wynalazku sole te otrzymuje się przez bezpośrednie wzajemne działanie równoważnych ilości N-chronionego aminokwasu lub peptydu i dowolnego estru lub amidu aminokwasu lub peptydu lub też wolnych aminokwasów lub peptydów w środowisku rozpuszczalnika organicznego ewentualnie z dodatkiem wody. Po odpędzeniu rozpuszczalnika

2

otrzymuje się sól wymagającą oczyszczenia przez krystalizację. Sole tak otrzymane wykazują niespodziewanie dostateczną trwałość i oznaczają się ostrą temperaturą topnienia. W zależności od rodzaju aminokwasów lub peptydów, z których zostały utworzone, posiadają własności rozpuszczania się albo w wodzie, albo w rozpuszczalnikach organicznych.

Szczególnie łatwo i z wysoką wydajnością otrzymuje się te sole stosując odmianę sposobu według wynalazku, polegającą na podwójnej wymianie. W tym celu składniki kwasowe przeprowadza się uprzednio w sole metali bądź w sole zasad organicznych, zaś komponenty zasadowe przeprowadza się w sole silnych kwasów. Reakcja między tymi solami w środowisku wodnym lub wodno-organicznym prowadzi do podwójnej wymiany, w której tworzą się sole pomiędzy składnikami aminokwasowymi lub peptydami. Reakcja zachodzi z dużą wydajnością, a rozdział utworzonych soli przez krystalizację nie przedstawia naogół trudności.

Przykład I. 223,2 mg (1 mM) karbobenzoksy-DL-alaniny rozpuszczono w 3 ml octanu etylu i dodano do tego roztworu 131 mg (1 mM) estru metylowego DL-waliny rozpuszczonego w 0,5 ml octanu etylu. Po odpędzeniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymano sól Z—DL—Ala—CH₃—H—DL—Val—OCH₃, którą przekrystalizowano z mieszaniny etanol—eter. Wydajność 65% wydajności teoretycznej. Otrzymana sól rozpuszcza się

w wodzie, octanie etylu, alkoholu etylowym, natomiast nie rozpuszcza się w eterze. Jej temperatura topnienia wynosi 77—79°. Kontrolne oznaczenie azotu wykazało 7,70% N, (obliczono 7,90% N).

Przykład II. 356,4 mg (1 mM) karbobenzoksyglicylo-DL-feniloalaniny zawieszono w 2 ml wody i dodano 0,139 ml (1 mM) trójetyloaminy, przy czym aminokwas uległ rozpuszczeniu. Do tego roztworu dodano 229,6 mg (1 mM) chlorowodoru estru etylowego DL-feniloalaniny rozpuszczonego w 0,5 ml wody. Natychmiast wytrącił się osad, który po odsączeniu i przemyciu wodą oraz wysuszeniu przekrystalizowano z octanu etylu. Otrzymano sól $Z-Gly-OH \cdot H-DL-Phe-OC_2H_5$ w ilości 528 ml. Wydajność = 96% wydajności teoretycznej. Otrzymana sól jest trudno rozpuszczalna w wodzie. Jej temperatura topnienia wynosi 134—136°. Kontrolne oznaczenie azotu wykazało 7,60% N (obliczono 7,65% N).

Przykład III. 448,5 mg (1,5 mM) karbobenzoksy-DL-feniloalaniny zawieszono w 3 ml wody i dodano 0,21 ml (1,5 mM) trójetyloaminy i do tego roztworu dodano 302,5 mg (1,5 mM) chlorowodoru DL-feniloalaniny rozpuszczonego w 4 ml wody. Z roztworu po kilku dniach wykryształizowała substancja, która po powtórnej krystalizacji z wody wykazała temperaturę topnienia 172—178°. Wydajność 60%. Sól ta jest trudno rozpuszczalna w wodzie i nierozpuszczalna w rozpuszczalnikach organicznych.

Postępując jedną lub drugą odmianą sposobu według wynalazku otrzymano szereg nowych soli:

	Temperatura topnienia
PHT-DL-Phe-OH · H-DL-Phe-OEt	96—98°
Z-Gly-DL-Phe-OH · H-DL-Phe-OEt	134—136°
Z-DL-Phe-OH · H-DL-Val-OMe	99—101°
Z-DL-Phe-OH · H-Gly-OEt	77—80°
Z-DL-Ala-OH · H-DL-Val-OMe	77—79°
PHT-DL-Ala-OH · H-DL-Phe-OEt	olej
Z-DL-Phe-OH · H-DL-Phe-OBz	104—106°

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych soli aminokwasów i peptydów, **znamienny tym**, że na dowolny ester lub amid aminokwasu lub peptydu lub wolny aminokwas działa się N-chronionym aminokwasem lub peptydem w środowisku rozpuszczalnika organicznego ewentualnie z dodaniem wody, rozpuszczalnik odpędza się pod zmniejszonym ciśnieniem, a produkt poddaje krystalizacji.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że komponent kwasowy przeprowadza się uprzednio w sól metalu lub zasady organicznej, a komponent zasadowy przeprowadza się w sól silnego kwasu następnie prowadzi się reakcję między równoważnymi ilościami tych komponentów w środowisku wodnym lub wodno-organicznym po czym produkty reakcji podwójnej wymiany rozdziela się przez krystalizację.