



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 19.11.74 (P. 175756)

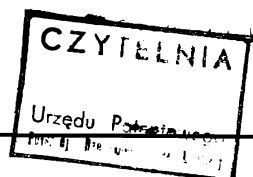
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 22.05.76

Opis patentowy opublikowano: 31.05.1978

MKP C07c 103/52

Int. Cl.²
C07C 103/52



Twórcy wynalazku: Gotfryd Kupryszewski, Feliks Muzalewski,
Małgorzata Dąbrowska

Uprawniony z patentu: Uniwersytet Gdański, Gdańsk (Polska)

Sposób otrzymywania estrów alkilowych N^α-palmitoilo- -N^ε-karbobenzoksy-L-lizylo-N^ε-karbobenzoksy-L-lizyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania estrów alkilowych N^α-palmitoilo-N^ε-karbobenzoksy-L-lizylo-N^ε-karbobenzoksy-L-lizyny o wzorze podanym na rysunku, w którym R oznacza niższy alkil.

Dotychczas znany z publikacji Vogler K., Lauz P., Quitt P., Studer R.O., Lergier K., Böhni E., Fust B., Helv. Chim. Acta, 47 526 (1964) sposób syntezy estrów alkilowych N^α-palmitoilo-N^ε-karbobenzoksy-L-lizylo-N^ε-karbobenzoksy-L-lizyny polega na acylowaniu estrów alkilowych N^ε-karbobenzoksy-L-lizyny azydkami N^α-palmitoilo-N^ε-karbobenzoksy-L-lizyny.

Inny, znany dotychczas sposób polega na kondensacji N^α-palmitoilo-N^ε-karbobenzoksy-L-lizyny z estrem alkilowym N^ε-karbobenzoksy-L-lizyny w obecności dwucykloheksylokarbodwuimidu jako środka kondensującego.

Niedogodnością sposobu azydkowego jest niebezpieczeństwo powstawania pochodnych mocznika, które mogą zanieczyszczać końcowy produkt oraz uciążliwe jego stosowanie na skalę przemysłową.

Niedogodnością sposobu kondensacji z zastosowaniem dwucykloheksylokarbodwuimidu jest to, iż sprzyja on racemizacji N-końcowej reszty lizyny.

Sposób otrzymywania estrów alkilowych N^α-palmitoilo-N^ε-karbobenzoksy-L-lizylo-N^ε-karbobenzoksy-L-lizyny o wzorze podanym na rysunku, w którym R oznacza niższy alkil, w reakcji ami-

2

nolizy według wynalazku charakteryzuje się tym, że estry 2,4,6-trójklorofenyłowe lub pięcioklorofenyłowe N^α-karbo-t-butoksy-N^ε-karbobenzoksy-L-lizyny względnie N^α-palmitoilo-N^ε-karbobenzoksy-L-lizyny w środowisku rozpuszczalnika organicznego- np. octanu etylu lub czterohydrofuranu poddaje się aminolizie estrem alkilowym N^ε-karbobenzoksy-L-lizyny w temperaturze pokojowej lub podwyższonej, a uzyskane produkty izoluje się ze środowiska reakcji i oczyszcza znanymi sposobami.

Uzyskane produkty ewentualnie przeprowadza się w sól kwasu nieorganicznego lub organicznego, korzystnie w dwuchlorowodorek estru.

Możliwość zastosowania reakcji aminolizy aktywnych estrów do otrzymywania estrów alkilowych L-lizyny musiały potwierdzić przeprowadzone badania, gdyż z uwagi na obecność dwóch przestrzennie rozbudowanych podstawników w położeniu α (benzoksykarbonyl lub palmitoil) i jednocześnie obecny podstawnik w położeniu ε w cząsteczce aktywnego estru, nie można było przewidzieć „a priori”, czy proponowane przez nas warunki aminolizy będą się nadawały do otrzymywania biologicznie aktywnych estrów pochodnych lizyny.

Nieoczekiwanie okazało się, że warunkiem czynności przeciwbakteryjnej jest obecność co najmniej dwóch reszt lizyny, połączonych wiązaniem peptydowym, przy czym korzystnym jest, aby

grupy ϵ — aminowe nie były acylowane resztą kwasu tłuszczowego. Zamiana reszty lizyny w peptydzie np. na resztę kwasu ϵ — aminokapronowego prowadzi do utraty czynności przeciwbakteryjnej.

Również warunkiem koniecznym do uzyskania estrów -L-lizyny wykazujących aktywność przeciwbakteryjną jest otrzymanie ich w postaci produktów sterycznie jednorodnych, co umożliwia proponowany przez nas sposób.

Zaletą sposobu według wynalazku jest możliwość uzyskania estrów alkilowych w postaci sterycznie jednorodnych produktów, przy czym każdy z etapów przebiega z wysokimi wydajnościami rzędu 70—90%.

Ponadto, estry alkilowe N α -palmitoilo-N ϵ -karbobenzoksy-L-lizylo-N ϵ -karbobenzoksy-L-lizyny są substratami, z których po usunięciu znanym sposobem ugrupowań karbobenzoksylowych otrzymuje się odpowiednie sole estrów np. estry dwuchlorowodoroków N α -palmitoilo-L-lizylo-L-lizyny, działających bakteriostatycznie i bakteriobójczo zarówno na bakterie gram-dodatnie, jak i gram-ujemne np. dwuchlorowodorek estru etylowego lub metylowego N α -palmitoilo-L-lizylo-L-lizyny, co przy stosunkowo niewielkiej toksyczności umożliwia stosowanie ich w przemyśle spożywczym do konserwacji żywności lub w medycynie jako środka odkażającego.

Przykład I. 5,63 g (0,01 mola) estru 2,4,6-tróchlorofenyloвого N α -karbo-t-butoksy-N ϵ -karbobenzoksy-L-lizyny rozpuszcza się w 15 cm³ octanu etylu, po czym do roztworu dodaje 3,39 g (0,011 mola) estru etylowego N ϵ -karbobenzoksy-L-lizyny, pozostawiając mieszaninę reagującą na 48 godzin w temperaturze pokojowej.

Następnie roztwór rozcieńcza się 30 cm³ octanu etylu, przemywa 1 n roztworem kwasu solnego, 2% roztworem węgla sodowego i wodą. Warstwę organiczną suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym lub sodowym, po czym oddestylowuje rozpuszczalnik, a pozostałość krystalizuje z mieszaniny eteru etylowego i eteru naftowego, otrzymując 4,69 g estru etylowego N α -karbo-t-butoksy-N ϵ -karbobenzoksy-L-lizylo-N ϵ -karbobenzoksy-L-lizyny o temperaturze topnienia 110—111°C. Produkt ten zadaje się 80 cm³ 4n roztworu chlorowodoru w dioksanie.

Po 30 minutach oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem (15 mm Hg) rozpuszczalnik, zachowując temperaturę 30—40°C. Uzyskany produkt krystalizuje się z mieszaniny bezwodnego etanolu z bezwodnym etylowym eterem otrzymując 4,03 g chlorowodoru estru etylowego N ϵ -karbobenzoksy-L-lizylo-N ϵ -karbobenzoksy-L-lizyny o temperaturze topnienia 143—144°C.

Uzyskany chlorowodorek rozpuszcza się w 35 cm³ czterohydrofuranu, po czym dodaje 3,5 cm³ trójetiloaminy. Roztwór miesza się 45 minut w temperaturze pokojowej, wkraplając równolegle roztwór 1,78 g (0,0067 mola) chlorku palmitoilo w 7 cm³ czterohydrofuranu.

Następnie mieszaninę reagującą pozostawia się na 20 godzin w temperaturze pokojowej, po czym

odsąca wydzielony chlorowodorek trójetiloaminy i oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem (15 mm Hg) rozpuszczalnik.

Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny bezwodnego etanolu z bezwodnym eterem etylowym uzyskując 4,27 g/sumaryczna wydajność trzech etapów 53% estru etylowego N α -palmitoilo-N ϵ -karbobenzoksy-L-lizylo-N ϵ -karbobenzoksy-L-lizyny o temperaturze topnienia 124—126°C i $[\alpha]_D^{20} = -8,4^\circ$ ($c=2$, dwumetyloformamid). Analiza dla wzoru: C₄₆H₇₂N₄O₈ — obliczone: 6,92% N, otrzymano: 6,94% N.

Otrzymane 4,27 g estru etylowego N α -palmitoilo-N ϵ -karbobenzoksy-L-lizylo-N ϵ -karbobenzoksy-L-lizyny rozpuszcza się w kwasie octowym i po dodaniu 0,3 g tlenku palladowego przepuszcza przez roztwór strumień wodoru w ciągu 10 godzin. Następnie odsąca się katalizator, a rozpuszczalnik oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem (15 mm Hg) w temperaturze 40°C.

Pozostałość zadaje się bezwodnym eterem etylowym nasyconym suchym chlorowodorek. W dalszym ciągu odsąca się powstały osad, który krystalizuje z bezwodnego etanolu, uzyskując 2,95 g estru etylowego dwuchlorowodoru N α -palmitoilo-L-lizyny o temperaturze topnienia 244—245°C z rozkładem i $[\alpha]_D^{20} = 24,3^\circ$ ($c=2$, woda). Analiza dla wzoru: C₃₀H₆₂Cl₂N₄O₄ — obliczone: 9,10% N, otrzymano: 8,99% N.

Przykład II. 7,79 (0,01 mola) estru pięciochlorofenyloвого N α -palmitoilo-N ϵ -karbobenzoksy-L-lizyny rozpuszcza się w 50 cm³ octanu etylu, po czym do roztworu dodaje 3,24 g (0,011 mola) estru metylowego N ϵ -karbobenzoksy-L-lizyny, pozostawiając mieszaninę reagującą na 48 godzin w temperaturze pokojowej.

Następnie roztwór rozcieńcza się 50 cm³ octanu etylu, przemywa 1 n roztworem kwasu solnego 2% roztworem węgla sodowego i wodą. Warstwę organiczną suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym lub sodowym, a następnie oddestylowuje rozpuszczalnik. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny bezwodnego metanolu z bezwodnym eterem etylowym, otrzymując 5,96 g (75% wydajności) estru metylowego N α -palmitoilo-N ϵ -karbobenzoksy-L-lizylo-N ϵ -karbobenzoksy-L-lizyny o temperaturze topnienia 123—125°C i $[\alpha]_D^{20} = -8,5^\circ$ ($c=2$, dwumetyloformamid). Analiza dla wzoru — C₄₅H₇₀N₄O₈ obliczone: 7,05% N, otrzymano: 7,18% N. Po usunięciu grup karbobenzoksylowych sposobem opisanym w przykładzie I i potraktowaniu produktu roztworem chlorowodoru w metanolu uzyskuje się dwuchlorowodorek estru metylowego N α -palmitoilo-L-lizylo-L-lizyny o temperaturze topnienia 221—222°C i $[\alpha]_D^{20} = -23^\circ$ ($c=2$, woda). Analiza dla wzoru: C₂₉H₆₀Cl₂N₄O₄ — obliczone: 9,34% N, otrzymano: 9,22% N.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania estrów alkilowych N α -palmitoilo-N ϵ -karbobenzoksy-L-lizylo-N ϵ -karbobenzoksy-L-lizyny o wzorze podanym na rysunku, w którym R oznacza niższy alkil, w reakcji aminolizy,

5

znamienny tym, że estry 2,4,6-tróchlorofenyłowe lub pięciochlorofenyłowe N^α-karbo-t-butoksy-N^ε-karbobenzoksy-L-lizyny względnie N^α-palmitoilo-N^ε-karbobenzoksy-L-lizyny w środowisku rozpuszczalnika organicznego, np. octanu etylu lub

6

czterohydrofuranu poddaje się aminolizie estrem alkilowym N^ε-karbobenzoksy-L-lizyny w temperaturze pokojowej lub podwyższonej, a uzyskany produkt izoluje się ze środowiska reakcji i oczyszcza 5 znanymi sposobami.

