



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 02.01.74 (P. 167914)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.10.75

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07c 101/08

Int. Cl.² C07C 101/08

CZYTAJNIA
Urzędu Patentowego PRL
Warszawa, Al. J. Piłsudskiego 107

Twórcy wynalazku: Paweł Sawlewicz, Maciej Smulkowski, Barbara Gzel-
la, Jerzy Gumieniak, Henryk Chmara, Hanna Woj-
ciechowska, Edward Borowski

Uprawniony z patentu: Politechnika Gdańska, Gdańsk (Polska)

Sposób otrzymywania β -(cykloheksanono-4)-alaniny i jej pochodnych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania β -(cykloheksanono-4)-alaniny i jej pochodnych o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy C1 — C4, R^2 oznacza atom wodoru, acyl, aminoacyl lub resztę N-chronionego aminokwasu, zaś R^3 oznacza grupę hydroksylową, resztę aminokwasu lub aminoestru oraz grupę OX, w której X oznacza rodnik alkilowy C1 — C4.

Dotychczas znana jest z publikacji K. Kamiński, T. Sokołowska Rocznik Chemii 47, 1091 (1973) jedynie β -(cykloheksanono-4)-alanina, która powstaje jako produkt uboczny w reakcji redukcji, a następnie hydrolizy eteru tyrozyny. Natomiast nie są znane jej pochodne i sposób ich otrzymywania.

Sposób otrzymywania β -(cykloheksanono-4)-alaniny i jej pochodnych o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy C1 — C4, R^2 oznacza atom wodoru, acyl, aminoacyl lub resztę N-chronionego aminokwasu, zaś R^3 oznacza grupę hydroksylową, resztę aminokwasu lub aminoestru oraz grupę OX, w której X oznacza rodnik alkilowy C1 — C4 według wynalazku polega na tym, że tyrozinę lub jej pochodne o wzorze ogólnym 2, w którym R^1 i R^3 mają podane wyżej znaczenie, R^2 oznacza atom wodoru lub grupę α -aminoacylową poddaje się katalitycznemu uwodornieniu, korzystnie w obecności platyny lub palladu, a uzyskany produkt poddaje się acylowaniu, po czym utlenia się go korzystnie za pomocą bro-

2

moimidu kwasu bursztynowego i w zależności od potrzeby usuwa ochronę grupy aminowej znanymi sposobami.

Inny sposób otrzymywania α -(cykloheksanono-4)-alaniny i jej pochodnych o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy C1 — C4, R^2 oznacza atom wodoru, acyl, aminoacyl lub resztę N-chronionego aminokwasu, zaś R^3 oznacza grupę hydroksylową, resztę aminokwasu lub aminoestru oraz grupę OX, w której X oznacza rodnik alkilowy C1 — C4 według wynalazku polega na tym, że tyrozinę lub jej pochodne o wzorze ogólnym 2, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy C1 — C4, R^2 oznacza atom wodoru lub grupę α -aminoacylową, zaś R^3 oznacza grupę hydroksylową, lub resztę aminokwasu, poddaje się selektywnemu uwodornieniu, korzystnie w obecności platyny lub palladu, a uzyskany produkt poddaje się acylowaniu i estryfikacji, po czym utlenia się go korzystnie za pomocą bromimidu kwasu bursztynowego i w zależności od potrzeby usuwa ochronę grupy aminowej i karboksylowej znanymi sposobami.

Inny sposób otrzymywania β -(cykloheksanono-4)-alaniny i jej pochodnych o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy C1 i C4, R^2 oznacza atom wodoru, acyl aminoacyl lub resztę N-chronionego aminokwasu, zaś R^3 oznacza grupę hydroksylową, resztę aminokwasu lub aminoestru oraz grupę OX, w której X ozna-

cza rodnik alkilowy C1 — C4, według wynalazku polega na tym, że pochodne tyrozyny o wzorze ogólnym 2, w którym R¹ oznacza atom wodoru, rodnik C1 — C4, R² oznacza acyl, resztę N-chronionego aminokwasu lub peptydu, zaś R³ oznacza grupę hydroksylową, resztę aminokwasu lub aminoestru oraz grupę OX, w której X oznacza rodnik alkilowy C1 — C4, poddaje się katalitycznemu uwodornieniu, korzystnie w obecności platyny lub paladalu, a uzyskany produkt utlenia się, korzystnie za pomocą bromoimidu kwasu bursztynowego i w zależności od potrzeby usuwa ochronę grupy aminowej znanymi sposobami.

Zaletą związków otrzymywanych sposobem według wynalazku jest to, że stanowią one dogodne substraty do otrzymywania analogów antybiotyku tetainy o wysokim spectrum działania, obejmującym bakterie grammdodatnie, gramujemne i niektóre grzyby.

Przykład I. 1 g dwutlenku platyny zawieszają się w 100 ml wody i przy intensywnym mieszaniu nasyca się wodorem do zaniku jego pochłaniania. Następnie dodaje się 4,5 g tyrozyny oraz 4 ml 0,2 m wodorotlenku sodowego. Po 24 godzinach roztwór zlewa się z nad czerni platynowej i odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem.

Otrzymaną surową heksahydrotyrozinę rozpuszcza się w roztworze zawierającym 100 ml tetrahydrofuranu i 100 ml wody, schładza się do 0°C, dodaje 10,5 ml trójetyleaminy oraz 2,75 ml bezwodnika octowego. Całość miesza się w temperaturze 0°C przez 1 godzinę po czym odparowuje się tetrahydrofuran pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały wodny roztwór przemycia się kilkakrotnie octanem etylu i następnie przepuszcza przez kolumnę wypełnioną Dowexem 50 WX4 100 — 200 mesh i odparowuje.

Otrzymany produkt rozpuszcza się w roztworze zawierającym 75 ml acetonu i 75 ml wody, dodaje 5,74 g bromoimidu kwasu bursztynowego, ogrzewa do temperatury 40°C i pozostawia na 1 godzinę. Po tym czasie odparowuje się aceton, a roztwór wodny przepuszcza przez kolumnę wypełnioną Dowexem 1×8 200 — 400 mesh, wymywa wodą i wypiera 1 n roztworem kwasu mrówkowego. Po odparowaniu roztworu wodnego otrzymuje się 3,4 g N-acetylo-β-(cykloheksanono-4)-alaniny.

Przykład II. 1 g dwutlenku platyny zawieszają się w 100 ml wody i przy intensywnym mieszaniu nasyca się wodorem do zaniku jego pochłaniania. Następnie dodaje się 4,85 g N-metylotyrozyny oraz 4 ml 0,2 n wodorotlenku sodowego. Po 24 godzinach roztwór zlewa się z nad czerni platynowej i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem.

Otrzymaną surową N-metyloheksahydrotyrozinę rozpuszcza się w roztworze zawierającym 100 ml tetrahydrofuranu i 100 ml wody, schładza się do 0°C, dodaje 10,5 ml trójetyleaminy oraz 2,75 ml bezwodnika octowego. Całość miesza się w temperaturze 0°C przez 1 godzinę po czym odparowuje się tetrahydrofuran pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały wodny roztwór przemycia się kilkakrotnie octanem etylu i następnie przepuszcza przez kolumnę wypełnioną Dowexem WX4 100 — 200 mesh w formie wodorowej i odparowuje.

Otrzymany produkt rozpuszcza się w roztworze chlorowodoru w metanolu i po 5 godzinach odparowuje, a następnie rozpuszcza w roztworze zawierającym 75 ml acetonu i 75 ml wody, dodając 5,74 g bromoimidu kwasu bursztynowego, ogrzewa do temperatury 40°C i pozostawia na 1 godzinę. Po tym czasie odparowuje się aceton, a roztwór wodny przepuszcza przez kolumnę wypełnioną Dowexem 1×B 200 — 400 mesh i odparowuje. Otrzymuje się 3,5 g estru metylowego N-acetylo N-metylo-β-(cykloheksanono-4)-alaniny.

Przykład III. 1 g dwutlenku platyny dodaje się do 100 ml wody i przy intensywnym mieszaniu nasyca się wodorem do zaniku jego pochłaniania. Następnie dodaje się 4,5 g tyrozyny i 4 ml 0,2 n wodorotlenku sodowego. Po 24 godzinach roztwór zlewa się z nad katalizatora, odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i rozpuszcza w 50 ml etanolu nasyconego chlorowodorem i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną 2 godziny, następnie wytrąca eterem etylowym chlorowodorek estru etylowego β-cykloheksanoloalaniny.

Do zawiesiny 2,5 g surowego chlorowodoru estru w 50 ml octanu etylowego, ochłodzonej do —10°C, dodaje się 1,4 ml trójetyleaminy i roztwór mieszanego bezwodnika kwasu hipurowego z monoestrem etylowym kwasu węglowego, otrzymany przez dodanie do 1,8 g kwasu hipurowego rozpuszczonego w 100 ml octanu etylu, 1,4 ml trójetyleaminy oraz 1,34 chloromrówczanu izobutyłowego. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się 1 godzinę w temperaturze —10°C i 1 godzinę w temperaturze pokojowej, następnie rozcieńcza octanem etylowym do objętości 250 ml, przemycia 3% roztworem kwaśnego węglanu sodowego, wodą i 0,5 n kwasem solnym i ponownie wodą, a surowy produkt przeprowadza analogicznie jak w przykładzie I w ester etylowy N-hipurylo-β-(cykloheksanono-4)-alaniny.

Przykład IV. 200 mg otrzymanego analogicznie jak w przykładzie II estru metylowego N-acetylo-N-metylo-β-(cykloheksanono-4) alaniny rozpuszcza się w 20 ml 4 molowego roztworu kwasu solnego i ogrzewa do wrzenia w czasie 1 godziny. Następnie odparowuje się wodę, a suchą pozostałość krystalizuje z wody, otrzymuje się 63 mg chlorowodoru N-metylo-β-(cykloheksanono-4)-alaniny.

Przykład V. 1 g dwutlenku platyny zamieszają się w 100 ml wody i przy intensywnym mieszaniu nasyca się wodorem do zaniku jego pochłaniania. Następnie dodaje się 6,7 g acetyloalanylotyrozyny oraz 4 ml 0,2 m wodorotlenku sodowego, Po 24 godzinach roztwór zlewa się z nad czerni platynowej i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem.

Otrzymany produkt rozpuszcza się w roztworze zawierającym 75 ml acetonu i 75 ml wody, dodaje 5,74 g bromoimidu kwasu bursztynowego, ogrzewa do temperatury 40°C i pozostawia na 1 godzinę. Po tym czasie odparowuje się aceton, a roztwór wodny przepuszcza przez kolumnę wypełnioną Dowexem 1×8 200—400 mesh, wymywa wodą i wypiera 1 n roztworem kwasu mrówkowego. Po odparowaniu roztworu wodnego otrzymuje się 4,8 g N-acetyloodanylo-β-(cykloheksanono-4)alaniny.

Przykład VI—XIII. Podanymi wyżej sposo-

6

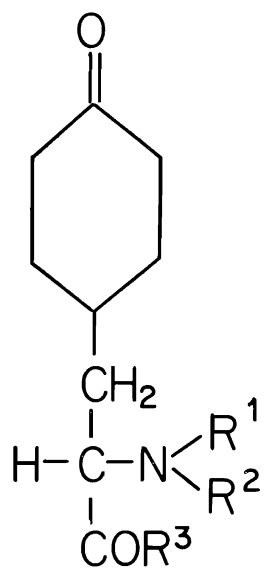
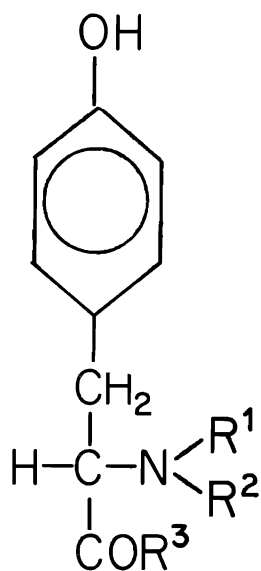
wyżej znaczenie, R^2 oznacza atom wodoru lub grupę α -aminoacylową, poddaje się katalitycznemu uwodornieniu, korzystnie w obecności platyny lub palladu, a uzyskany produkt poddaje się acylowaniu, po czym utlenia się go korzystnie przy pomocy bromoimidu kwasu bursztynowego i w zależności od potrzeby usuwa ochronę grupy aminowej znanymi sposobami.

2. Sposób otrzymywania β -(cykloheksanono-4)-alaniny i jej pochodnych o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy $C1-C4$, R^2 oznacza atom wodoru, acyl, aminoacyl lub resztę N-chronionego aminokwasu, zaś R^3 oznacza grupę hydroksylową, resztę aminokwasu lub aminoestru oraz grupę OX, w której X oznacza rodnik alkilowy $C1-C4$, **znamienny tym**, że tyrozynę lub jej pochodne o wzorze ogólnym 2, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy $C1-C4$, R^2 oznacza atom wodoru lub grupę α -aminoacylową, zaś R^3 oznacza grupę hydroksylową lub resztę aminokwasu poddaje się katalitycznemu uwodornieniu, korzystnie w obecności platyny lub palladu, a uzyskany produkt poddaje się acylowaniu i estryfikacji, po czym utlenia się go korzystnie przy pomocy bromoimidu kwasu burszynowego i w zależności od potrzeby usuwa ochronę grupy aminowej i karboksylowej znanymi sposobami.

3. Sposób otrzymywania β -(cykloheksanono-4)-alaniny i jej pochodnych o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy $C1-C4$, R^2 oznacza atom wodoru, acyl, aminoacyl lub resztę N-chronionego aminokwasu, zaś R^3 oznacza grupę hydroksylową lub resztę aminokwasu, **znamienny tym**, że pochodne tyrozyny o wzorze ogólnym 2, w którym R^1 oznacza atom wodoru, rodnik $C1-C4$, R^2 oznacza acyl, resztę N-chronionego aminokwasu lub peptydu, zaś R^3 oznacza grupę hydroksylową lub resztę aminokwasu, poddaje się katalitycznemu uwodornieniu, korzystnie w obecności platyny lub palladu, a uzyskany produkt utlenia się korzystnie za pomocą bromoimidu kwasu bursztynowego i w zależności od potrzeby usuwa ochronę grupy aminowej znanymi sposobami.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania β -(cykloheksanono-4)-alaniny i jej pochodnych o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy $C1-C4$, R^2 oznacza atom wodoru, acyl, aminoacyl lub resztę N-chronionego aminokwasu, zaś R^3 oznacza grupę hydroksylową lub resztę aminokwasu, **znamienny tym**, że tyrozynę lub jej pochodne o wzorze ogólnym 2, w którym R^1 i R^3 mają podane

wzór **1**wzór **2**