

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

67721

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12o,17/04

Zgłoszono: 12.VII.1969 (P 134 780)

Pierwszeństwo:

MKP C07c 133/10

Opublikowano: 16.VII.1973

UKD

Twórca wynalazku: Andrzej Łukasiewicz

Właściciel patentu: Instytut Badań Jądrowych, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych aminoguanidyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych aminoguanidyny o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę alkilową o 3—8 atomach węgla, cyklopentylową, cykloheksylową lub benzylową, X oznacza atom chloru lub bromu a R¹ stanowi resztę naturalnego lub syntetycznego I rzędowego-alfa-aminokwasu obojętnego, zasadowego lub kwaśnego, takiego jak alanina, walina, leucyna, cysteina, seryna, metionina, histydyna, asparagina, glutamina, monochlorowodorek lizyny, powstałą po odjęciu z cząsteczki tego kwasu ugrupowania —CH(NH₂)—COOH.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się związki o wzorze 1 przez wytrząsanie w temperaturze pokojowej aldehydu o wzorze ogólnym 2, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, rozpuszczonego w organicznym rozpuszczalniku z wodnym roztworem azotanu lub innej soli aminoguanidyny i kwasu solnego lub innego kwasu mineralnego stosowanych w ilościach równomolowych, po czym wytrącony osad odsącza się z mieszaniny poreakcyjnej, przemycza i wytrząsa z ługiem i organicznym ekstrahentem np. eterem w wyniku czego następuje rozkład wydzielonego osadu. Eterowy roztwór otrzymanej wolnej zasady o wzorze 3 wytrząsa się ponownie w temperaturze pokojowej z wodnym roztworem alfa-aminokwasu o wzorze ogólnym H₂NCH(R¹)COOH w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie i formaldehydu stosowanych w ilościach równomolowych.

Powstały w reakcji krystaliczny osad pochodnej o wzo-

2

rze 1 odsącza się i przemycza wodą. Jako aminokwas korzystnie stosuje się L lub αL-alaninę, walinę, leucynę, cysteinę, serynę, metioninę, histydyne, asparaginę, glutaminę lub monochlorowodorek lizyny.

Pochodną o wzorze 3 można wyosobnić z roztworu w postaci chlorowodoru aminy przez dodanie gazowego chlorowodoru do eterowego roztworu zasady lub w postaci nierozpuszczalnej w wodzie soli aminy z kwasem organicznym, np. octowym lub szczawiowym przez wytrącanie eterowego roztworu aminy z wodnym roztworem kwasu lub jego soli amonowej.

Przez zalkalizowanie rozpuszczonego w wodzie chlorowodoru lub nierozpuszczalnej w wodzie soli z kwasem octowym lub szczawiowym w obecności eteru lub innego ekstrahenta otrzymuje się roztwór oczyszczonej wolnej zasady.

Aldehydy o wzorze 2 w którym R i X mają wyżej podane znaczenie stosowane w sposobie według wynalazku jako produkty wyjściowe otrzymuje się w sposób znany, polegający na reakcji bisiminy o wzorze p—C₆H₄(CH=NR)₂ w którym R ma wyżej podane znaczenie lub acetaloiminy o wzorze p—(R²O)₂CH—C₆H₄—CH=NR, w którym R ma podane wyżej znaczenie a R² oznacza etyl z kwasem trójchlorooctowym lub trójbromooctowym w toluenie lub w benzenie i hydrolizie produktu reakcji kwasem mineralnym. Przebieg reakcji aldehydu o wzorze 2, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie z aminoguanidyną oraz następnej reakcji pochodnej o wzorze 3, w którym X i R mają podane wyżej znaczenie z formaldehydem i α-

aminokwasem o wzorze $R^1CH(NH_2)COOH$ w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie ilustruje podany schemat.

Otrzymane sposobem według wynalazku pochodne aminoguanidyny o wzorze 1 wykazują chelatujące powinowactwo do kationów metali oraz akceptorowe do anionów i substancji obojętnych o własnościach elektrono-donorowych. Tworzą hydrofobowe kompleksy z niektórymi kationami jak np. Cu^{++} i Fe^{+++} , rozpuszczalne w cieczach organicznych o własnościach elektrondonorowych, np. w benzenie lub mieszaninie benzenu z alkoholem, przy wyklócaniu rozcieńczonych roztworów wodnych soli metali z fazą organiczną, zawierającą rozpuszczoną pochodną o wzorze 1.

Własności chelatujące wynikają z obecności w cząsteczce pochodnej o wzorze 1 najmniej trzech atomów ligandowych (dwa atomy azotu i jeden atom tlenu), których koordynacyjne związanie z metalem tworzy pierścieni 6-cio i 5-cio członowy. Reszta R^1 aminokwasu może zawierać czwarty atom ligandowy, np. w przypadku cysteiny-atom S, seryny-atom O lub histydyny-atom N. Rodzaj reszty R^1 pochodnych o wzorze 1 wpływa na ich powinowactwo do poszczególnych kationów dzięki czemu można otrzymywać pochodne o powinowactwie wybiórczym do określonych metali.

Zdolność elektrono-akceptorowa pochodnych o wzorze 1 wyrażająca się między innymi w rozpuszczalności kompleksów z metalami w cieczach organicznych o własnościach elektrono-donorowych wynika z obecności pierścienia aromatycznego przy węglu ugrupowania — $(CX)_3CHNHR$. Aminy o takiej budowie wykazują zdolność tworzenia kompleksów z obojętnymi elektrondonorami takimi jak np. benzen, estry kwasu fosforowego (TBP), ketony oraz hydrofobowych soli — kompleksów z kwasami. Trwałość hydrolityczna soli — kompleksów z kwasami zależy od podatności elektrono-donorowej anionu oraz budowy przestrzennej zarówno akceptora jak i donora (anionu).

Selektywne powinowactwo pochodnych o wzorze 1 do metali a jednocześnie obojętnych i anionowych elektrono-donorów jest interesujące zarówno z chemicznego jak i biologicznego punktu widzenia. Zdolność tworzenia z metalami hydrofobowych chelatów rozpuszczalnych w małopolarnych cieczach organicznych może być wykorzystana na przykład do selektywnej ekstrakcji metali radioaktywnych a wiązanie pewnych metali w aminowych miejscach komórki może mieć różnorakie skutki biologiczne.

Pochodne o wzorze 3 w którym X i R mają podane wyżej znaczenie stanowiące w sposobie według wynalazku półprodukty do wytwarzania związków o wzorze 1 tworzą — dzięki silnej zasadowości — hydrofobowe sole — kompleksy ze słabymi kwasami organicznymi (mono- i dwukarboksylowe) oraz mineralnymi kwaśne fosforany metali jedno- i dwuwartościowych). Mogą być wykorzystane jako aktywny składnik selektywnych anionitów — adsorbentów. Naniesione np. na proszek celulozowy zatrzymują wybiórczo niektóre obojętne α -aminokwasy z wodnych roztworów. Pochodne o wzorze 3 wykazują działanie cytotoksyczne lub stymulujące na komórki roślin i zwierząt.

Przykład I. Otrzymywanie pochodnych aminoguanidyny o wzorze 3. Eterowy roztwór aldehydu o wzorze 2 wytrząsa się z wodnym roztworem równomolowej ilości azotanu aminoguanidyny i kwasu solnego w ciągu około 1 godziny. Wytrącony osad soli aminoguanidynowej zasady o wzorze 3 odsącza się, przemycwa eterem i wodą i następnie wyklóca się z ługiem i eterem do całkowitego rozłożenia osadu. Eterowy roztwór zasady przemycwa się wodą i wyosabia się octan zasady przez wyklócenie eterowego roztworu zasady z wodnym roztworem octanu amonowego. Wytrącony osad octanu odsącza się i przemycwa wodą.

W tablicy 1 podane są dane analizy elementarnej octanów lub szczawianów chlorowych pochodnych $(X=Cl)$ zasad o wzorze 3 otrzymanych sposobem wyżej opisanym. W identyczny sposób można otrzymać analogiczne pochodne bromowe z aldehydów o wzorze 2, w których X oznacza atom bromu.

Otrzymywanie pochodnych aminokwasowych o wzorze 1 z półproduktów o wzorze 3 — 10 mmoli octanu zasady o wzorze 3 wytrząsa się z ługiem i z eterem do całkowitego rozłożenia osadu, roztwór eterowy wolnej zasady przemycwa się wodą i wyklóca się z roztworem 10 mmoli L- lub α L-alaniny, waliny, leucyny, cysteiny, seryny, metioniny, histydyny, asparaginy, glutaminy lub monochlorowodoru lizyny u 20 ml 1 M wodnego roztworu formaldehydu, w ciągu 20 min.

Mieszanie z wytrąconym olejem pozostawia się w temperaturze pokojowej dopóki olej nie przekształci się w substancję krystaliczną. Osad aminowasowy pochodnej o wzorze 1 odsącza się i przemycwa wodą.

W tabeli 2 podano dane analizy elementarnej aminokwasowych pochodnych o wzorze 1 otrzymanych sposobem wyżej opisanym.

Tablica 1

Dane analizy elementarnej octanów i szczawianów niektórych chlorowych pochodnych o wzorze 3 ($X=Cl$) otrzymywanych sposobem według wynalazku

Nr	R	sól	Temp. topn. °C	znal. %			dla wzoru	obl. %		
				C	H	N		C	H	N
I	$n-C_3H_7$	I. CH_3COOH	150-151	43,75	5,2	16,8	$C_{15}H_{22}O_2N_5Cl_3$	43,9	5,35	17,0
II	$n-C_4H_9$	II. CH_3COOH	152-153,5	45,6	5,65	16,5	$C_{16}H_{24}O_2N_5Cl_3$	45,3	5,65	16,5
III	$n-C_5H_{11}$	2III. $(COOH)_2$	168-169	45,7	5,35	16,35	$C_{16}H_{23}O_2N_5Cl_3$	45,4	5,45	16,55
IV	izo- C_5H_{11}	2IV. $(COOH)_2$	166-166,5	45,3	5,5	16,45	$C_{16}H_{23}O_2N_5Cl_3$	45,4	5,45	16,55
V	$n-C_6H_{13}$	2V. $(COOH)_2$	159-160	46,5	5,65	15,8	$C_{17}H_{25}O_2N_5Cl_3$	46,7	5,7	16,0
VI	$n-C_6H_{13}$	2VI. $(COOH)_2$	160,5-161	48,2	6,0	15,35	$C_{18}H_{27}O_2N_5Cl_3$	47,9	6,0	15,5
VII	$n-C_8H_{17}$	2VII. $(COOH)_2$	166,5-167,5	49,2	6,2	14,9	$C_{19}H_{29}O_2N_5Cl_3$	48,9	5,3	15,0
VIII	cyklopentyl	2VIII. $(COOH)_2$	165-165,5	45,9	5,0	16,45	$C_{16}H_{21}O_2N_5Cl_3$	45,6	5,0	16,6
IX	cykloheksyl	2IX. $(COOH)_2$	165-166,5	47,1	5,3	15,9	$C_{17}H_{23}O_2N_5Cl_3$	46,9	5,3	16,1
X	benzyl	2X. $(COOH)_2$	169-170,5	48,5	4,3	15,6	$C_{18}H_{19}O_2N_5Cl_3$	48,75	4,3	15,8

Tablica 2
Dane analizy elementarnej aminokwasowych pochodnych o wzorze 1 otrzymanych
sposobem według wynalazku

Lp	R	α -amino-kwas	R ¹	X	temp. topn.* °C	znaleziono %				obliczenie %			
						C	H	N	Cl(Br)	C	H	N	Cl(Br)
1	n-C ₄ H ₉	L-seryna	CH ₂ OH	Cl	146-148	44,9	5,55		22,2	44,85	5,65		22,1
2	n-C ₄ H ₉	L-metionina	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	Cl	142-145	45,75	5,55	16,0		45,65	5,9	15,95	
3	n-C ₄ H ₉	L-lizyna HCl	(CH ₂) ₄ HN ₂ · HCL	Cl	140	45,45	6,1	17,4		45,1	6,25	17,55	
4	cyklopentyl	L-cysteina	CH ₂ SH	Cl	144-146	45,1	5,3	16,2		44,7	5,3	16,45	
5	cyklopentyl	L-cysteina	CH(CH ₃) ₂	Cl	158-159	49,5	6,15			49,9	6,15		
6	cyklopentyl	L-histydyna	CH ₂ · C ₃ H ₃ N ₂	Cl	193-195	48,3	5,55			48,6	5,35		
7	cyklopentyl	L-glutamina	CH ₂ CH ₂ CONH	Cl	178-180	46,95	5,2	18,15		47,15	5,6	18,35	
8	cykloheksyl	L-alanina	CH ₃	Cl	180	48,4	5,8	21,3		48,8	5,9		21,65
9	cykloheksyl	L-seryna	CH ₂ OH	Cl	148-151			21,35					20,95
10	cykloheksyl	L-metionina	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	Cl	154-158	47,45	6,0	15,65		47,8	6,0	15,2	19,3
11	cykloheksyl	L-leucyna	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Cl	152-154	51-3	6,4			51,7	6,6		19,9
12	cykloheksyl	L-asparagina	CH ₂ CONH ₂		180-183					19,6			19,9
13	cykloheksyl	L-lizyna HCl	(CH ₂)NH ₂ HCL	Cl	178-181	47,3	5,8	16,7		47,2	6,3	16,75	24,25
14	cykloheksyl	L-seryna	CH ₂ OH	Br	146-149	36,85	4,65			37,0	4,55		37,4
15	cykloheksyl	L-cysteina	CH ₂ SH	Br	148-151	36,0	4,55			5,25 %5	4,45		4,9 %5

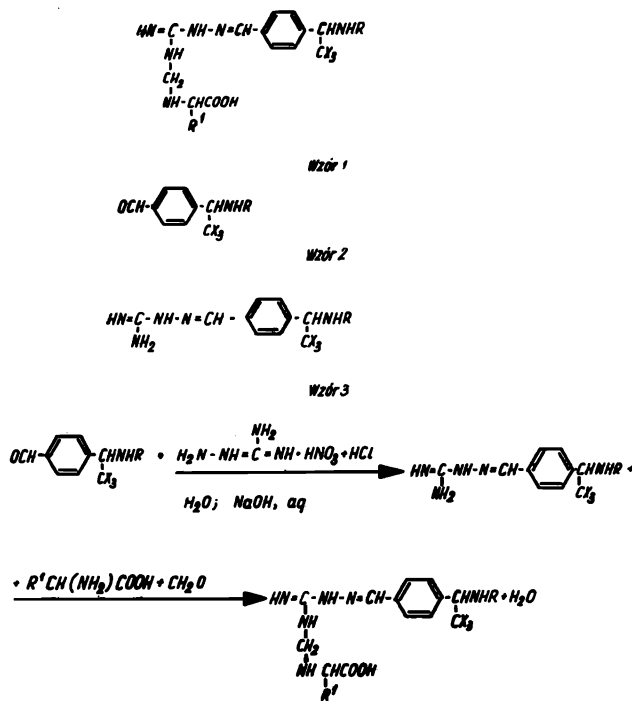
*) Wszystkie związki topią się z rozkładem.

Zastrzeżenia patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych aminoguanidyny o wzorze 1, w którym R oznacza grupę alkilową zawierającą 3—8 atomów węgla, cyklopentylową, cykloheksylową lub benzyłową, X oznacza atom chloru lub bromu a R¹ jest resztą naturalnego lub syntetycznego I rzędowego alfa aminokwasu obojętnego, zasadowego lub kwaśnego, powstałą po odjęciu z cząsteczki tego kwasu ugrupowania — CH(NH₂)—COOH **znamienny tym**, że aldehyd o wzorze 2, w którym R i X mają to samo znaczenie co we wzorze 1 rozpuszczony w eterze lub innym organicznym rozpuszczalniku wytrząsa się w pokojowej temperaturze z wodnym roztworem równomolowej ilości azotanu lub innej soli aminoguanidyny i kwasu solnego lub innego kwasu

mineralnego, przy czym otrzymany osad odsącza się z mieszaniny poreakcyjnej, przemywa wodą i wytrząsa z ługiem i organicznym ekstrahentem po czym otrzymany roztwór wolnej zasady o wzorze 3, w którym X i R mają podane wyżej znaczenie, w organicznym rozpuszczalniku wytrząsa się ponownie w temperaturze pokojowej z wodnym roztworem I-rzędowego alfa — aminokwasu naturalnego lub syntetycznego o wzorze H₂NCH(R¹)COOH, w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie i formaldehydu stosowanych w ilościach równomolowych i oddziela krystaliczny osad żądanej pochodnej.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako alfa — aminokwas stosuje się L- lub αL-alaninę, walinę, leucynę, cysteinę, serynę, metioninę, histydynę, asparaginę, glutaminę lub monochlorowodorek lizyny.



Schemat