



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 02.01.74 (P. 167884)

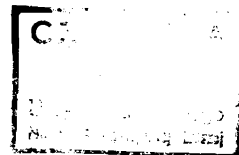
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.10.75

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07c 101/08

Int. Cl.² C07C 101/08



Twórcy wynalazku: Maciej Smulkowski, Paweł Sawlewicz, Jerzy Gurnieniak, Barbara Gzella, Henryk Chmara, Hanna Wojciechowska, Edward Borowski

Uprawniony z patentu: Politechnika Gdańska, Gdańsk (Polska)

Sposób otrzymywania pochodnych β -(cykloheksen-2-ono-4)-alaniny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nowych pochodnych β -(cykloheksen-2-ono-4)-alaniny o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy C1—C4, R^2 oznacza atom wodoru, acyl, aminoacyl, acyloaminoacyl, zaś R^3 oznacza grupę hydroksylową, aminową, resztę aminy, aminokwasu lub aminoestru oraz grupę OX, w której X oznacza rodnik alkilowy C1—C4 lub trytylowy.

Dotychczas znane są dwie nieudane drogi otrzymywania β -(cykloheksen-2-ono-4)-alaniny przez zaadaptowanie znanych reakcji otrzymywania tego typu pochodnych cykloheksanonu. Obie drogi doprowadziły do otrzymania innego związku mimo, iż wydawało się, że bez trudności powinno się otrzymać pożądaną produkt o z góry przewidzianej strukturze.

Sposób otrzymywania β -(cykloheksen-2-ono-4)-alaniny i jej pochodnych o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy C1—C4, R^2 oznacza atom wodoru, acyl, aminoacyl, acyloaminoacyl, zaś R^3 oznacza grupę hydroksylową, aminową, resztę aminy, aminokwasu lub aminoestru oraz grupę OX, w której X oznacza rodnik alkilowy C1—C4, lub trytylowy, polega na tym, że pochodne cykloheksanonoalaniny o wzorze ogólnym 2, w którym R^1 — R^3 mają podane wyżej znaczenie, poddaje się selektywnemu odwodornieniu, korzystnie przez pośrednie chlorowcowanie alkilowe i następujące po nim dehydrochlorowcowanie alkilowe i następujące po nim dehydrochlorowcowanie za pomocą trzeciorzędowych amin, a następnie uzyskany produkt izoluje się ze środowiska reakcji znanymi sposobami.

2

Selektywne odwodornienie można również prowadzić za pomocą soli palladu.

Zaletą otrzymanych w ten sposób związków jest to, że wykazują one aktywność przeciwdrobnoustrojową, bądź stanowią dogodny substrakt do otrzymywania innych analogów antybiotyku tetainy o szerokim spektrum działania obejmującym bakterie grammdodatnie, grammujemne i niektóre grzyby.

Przykład I. 227 mg N-acetylo- β -(cykloheksanono-4)-alaniny rozpuszcza się w 12 ml chloroformu, dodaje 143 mg 1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoiny oraz 2 mg nadtlenu benzoilu. Całość miesza się 1 godz. w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, a następnie rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 5 ml kolidyny i utrzymuje w temperaturze 160°C przez 1 minutę.

Rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza się w 20 ml wody i przemywa kilkakrotnie eterem. Produkt rozpuszczony w fazie wodnej przeprowadza się w sól sodową przy pomocy 1n wodorotlenku sodowego i odparowuje do sucha. Otrzymuje się w przeliczeniu na sól N-acetylo- β -(cykloheksen-2-ono-4)-alaniny 180 mg produktu wykazującego następującą absorpcję w podczerwieni: 1740 cm^{-1} , 1730 cm^{-1} , 1715 cm^{-1} , 1660 cm^{-1} , 1645 cm^{-1} , 1560 cm^{-1} .

Przykład II. 241 mg estru metylowego N-chloroacetylo- β -(cykloheksanono-4)-alaniny rozpuszcza się w 2 ml trzeciorzędowego alkoholu butylowego i zadaje roztworem zawierającym 10 mg chlorku palladowego w 0,2

ml stężonego kwasu solnego. Całość ogrzewa się w temperaturze 60 °C przez 6 godzin. Po tym czasie odsąca się wytrącony pallad i po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymuje się 162 mg estru metylowego N-chloroacetylo — β — (cykloheksen — 2 — ono — 4) — alaniny.

Przykład III. 398 mg t-butoksykarbonyloalanilo — β — (cykloheksanono — 4) — alaniny rozpuszcza się w 12 ml chloroformu, dodaje 164 mg N-bromoimidu kwasu bursztynowego oraz 2 mg nadtlenu benzoilu. Całość miesza się 1 godzinę w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, a następnie rozpuszczalnik odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 5 ml kolidyny i utrzymuje w temperaturze 160 °C przez 1 minutę.

Rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i po dalszym postępowaniu jak w przykładzie I, otrzymuje się 300 mg t-butoksykarbonyloalanilo — β — (cykloheksen — 2 — ono — 4) — alaniny.

Przykład IV. 255 mg estru etylowego N-acetylo — β — (cykloheksanono — 4) — alaniny rozpuszcza się w 12 ml czterochlorku węgla, dodaje 164 mg N-bromoimidu kwasu bursztynowego oraz 2 mg nadtlenu benzoilu. Całość miesza się 1 godzinę w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika w atmosferze azotu, chłodzi do temperatury pokojowej, odsąca wydzielony osad, przesąc odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a suchą pozostałość rozpuszcza w 5 ml kolidyny i utrzymuje w temperaturze 140 °C przez 1 minutę. Rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a otrzymany surowy ester etylowy N-acetylo — β — (cykloheksen — 2 — ono — 4) — alaniny oczyszcza się metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie chloroform-etanol 100:1. Wydajność 165 mg.

Przykład V. 658 mg N-ftalilo — β — (cykloheksanono — 4) — alaniny rozpuszcza się w 20 ml kwasu octowego i w temperaturze 0 °C dodaje się 2 ml 1 n roztworu bromu w kwasie octowym.

Następnie rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w 1 ml dwumetyloformamidu i wkrapla do wrzącego roztworu zawierającego 400 mg węglanu litowego w 3 ml dwumetyloformamidu. Po pół godzinie utrzymywania mieszaniny reakcyjnej we

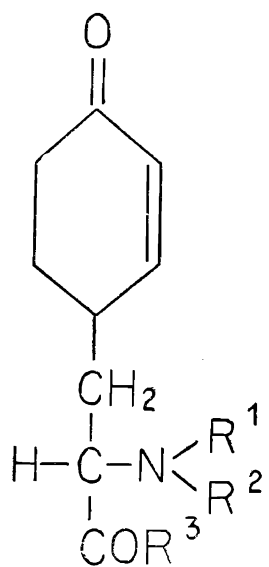
wrzeniu chłodzi się ją, rozcieńcza eterem etylowym, przemywa roztworem solanki i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszcza się następnie przez chromatografię na żelu krzemionkowym w układzie chloroform : etanol 99:1 i otrzymuje 295 mg N-ftalilo — β — (cykloheksen — 2 — ono — 4) — alaniny.

Przykład VI. — X Podanymi wyżej sposobami otrzymuje się szereg innych pochodnych β — (cykloheksen — 2 — ono — 4) — alaniny podanych w poniższej tabeli.

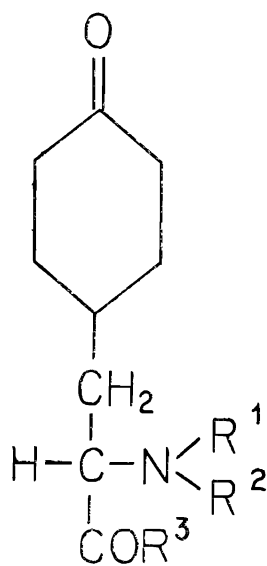
Nr przykładu	Pochodne β — (cykloheksen — 2 — ono — 4) — alaniny	Sposób otrzymywania
VI	ester etylowy N-hipurylo- β -(cykloheksen-2-ono-4) — alaniny	IV
VII	N-acetylo-N-metylo- β — (cykloheksen-2-ono-4) — alanina	IV
VIII	ester trytylowy N-acetylo- β -(cykloheksen-2-ono-4) — alaniny	IV
IX	ester etylowy N-acetylo-N-butylo- β — (cykloheksen-2-ono-4) — alaniny	V
X	ester t-butyłowy N-t-butoksykarbonylo- β -(cykloheksen-2-ono-4) — alaniny	V

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania pochodnych β — (cykloheksen-2-ono-4) — alaniny o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy C1-C4, R² oznacza atom wodoru, acyl, aminoacyl, acyloaminoacyl, zaś R³ oznacza grupę hydroksylową, aminową, resztę aminy, aminokwasu lub aminoestru oraz grupę OX, w której X oznacza rodnik alkilowy C1—C4 lub trytyłowy, **znamienny tym**, że pochodne cykloheksanonoalaniny o wzorze ogólnym 2, w którym R¹—R³ mają podane wyżej znaczenie, poddaje się selektywnemu odwodornieniu, korzystnie przez pośrednie chlorowcowanie allilowe i następujące po nim dehydrochlorowcowanie za pomocą trzeciorzędowych amin, a następnie uzyskany produkt izoluje się ze środowiska reakcji znanymi sposobami.



wzór 1



wzór 2