(19) HU

MAGYAR NÉPKÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) 185 632

A bejelentés napja: (22) 81. 03. 27. (21) 776/81

Nemzetközi osztályjelzet:
(51) $NSZO_4$
C 07 C 103/50;
C 07 C 143/12;
C 07 C 143/14

A közzététel napja: (41) (42) 84. 06. 28.

Megjelent: (45) 87. 03. 20.

Országos Találmányi Hivatal Szabadalmi Tár. TULAJDONA

Feltaláló(k): (72)
Dr. Furka Árpád vegyész, 37 %, dr. Gulyás József vegyész, 33 %, dr. Sebestyén Ferenc tanár, 30 %, Budapest

Szabadalmas: (73)
Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt., Budapest

(54) ÚJ ELJÁRÁS γ-GLUTAMIL-TAURIN ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány egy új eljárás, amelynek alkalmazásával egy biológiailag aktív vegyületet és optikai izomerjeit (a γ-L-glutamil-taurint, a γ-D-glutamil-taurint, a γ-DL-glutamil-taurint), a korábbi eljárásoknál kevesebb reakciólépésben, rövidebb idő alatt, jobb kitermeléssel lehet előállítani. A találmány tárgyát képező eljárás során taurint reagáltatnak ftalil-glutaminsav-anhidriddel oldószerben, savmegkötő jelenlétében. A reakció eredményeként képződött ftalil-glutamil-taurinról a ftalil védőcsoportot eltávolítják.

Egy korábbi magyar szabadalmi leírás (szabadalmas: Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt.; lajstromszám: 174 114) többféle szintézisutat ismertet γ-glutamil-taurin előállítására. Ezen szintézisutak nagy részének közös sajátsága, hogy glutaminsavnak aminocsoportján védett α-félészter-származéka, pl. benziloxikarbonil-glutaminsav-α-benzilészter tölti be megfelelő aktív származékká, pl. aktív észter-származékká történő átalakítás után a taurint acilező vegyület szerepét.

Jelen találmányunk tárgya olyan új szintetikus eljárás ismertetése, melynek alkalmazásával a γ-glutamil-taurint a korábbi eljárásoknál egyszerűbb úton, kevesebb munka, idő és vegyszer felhasználásával és jobb kitermeléssel lehet előállítani.

A találmány tárgyát képező eljárás során a (II) képletű taurin acilezését hajtjuk végre a (III) képletű ftalil-glutaminsav-anhidrid segítségével. Az ily módon képződött (IV) képletű ftalil-γ-glutamil-taurinról a védőcsoportot eltávolítva kapjuk meg a kívánt (I) képletű terméket.

A találmányunk szerinti eljárás kivitelezése úgy történik, hogy a (III) képletű ftalil-glutaminsav-anhidridet (F. E. King, D. A. A. Kidd, J. Chem. Soc. *1949*, 3315) oldatban reagáltatjuk a (II) képletű taurinnal. Oldószerként előnyösen szerves oldószert használunk. A reakció lejátszódását bázis hozzáadásával segítjük elő. A keletkezett (IV) képletű ftalil-γ-glutamil-taurint a ftalilcsoport eltávolítására alkalmas reagenssel, célszerűen hidrazin-hidráttal regáltatjuk (Chem. Ber. *83*, 246), s ily módon az (I) képletű γ-glutamil-taurinhoz jutunk. A terméket átkristályosítással és/vagy ioncsere-kromatográfiával tisztítjuk.

Az új eljárás előnyei a korábbi eljárásokhoz viszonyítva a következőkben foglalhatók össze:

Glutaminsavból kiindulva rövid úton, 4 reakciólépés alkalmazásával γ-glutamil-taurinhoz jutunk. A korábbi eljárások általában 6 vagy még több lépésből álló szintézisek.

A glutaminsavból kiinduló szintézis során kb. feleannyi műveletet kell végrehajtani, feleannyi munkaóra ráfordításával, mint a korábbi legegyszerűbb eljárás esetén.

A termék glutaminsavból történő előállítása jóval kevesebb vegyszer felhasználását teszi szükségessé, mint amennyit a régebbi eljárások közül a leggazdaságosabb igényel.

Az új szintetikus eljárás segítségével a γ-glutamil-taurint glutaminsavból kiindulva 32 %-os összesített hozammal lehet előállítani. Ez a korábbi eljárások glutaminsavra vonatkoztatott kitermelésénél általában jóval magasabb hozamot jelent.

Eljárásunk részleteit az alábbi példákkal szemléltetjük anélkül, hogy szabadalmi igényünket e példákban foglaltakra korlátoznánk:

1. 3,05 g (11 mmól) ftalil-L-glutaminsav-anhidridhez hozzáadunk 15 ml vízmentes acetonitrilt. A keletkezett szuszpenziót 0 °C-ra hűtjük és kevertetés közben 1,25 g (10 mmól) taurinnak 2,56 ml (20 mmól) tetrametil-guanidinnel és 5 ml acetonitrillel készült oldatát csepegtetjük hozzá. Az oldatot ezután 30 percen át kevertetjük 0 °C-on, majd további 30 percen keresztül 20 °C hőmérsékleten. A kevertetés végére a szuszpenzió feltisztul. A reakcióelegyhez 1,4 ml (20 mmól) 70 %-os hidrazin-hidrátot és 10 ml etanolt adunk. Az oldatot egy éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot feloldjuk 50 ml vízben, és hozzáadunk 1,2 ml jégecetet. A kivált ftalil-hidrazint szűrésel vagy centrifugálással eltávolítjuk. A tiszta oldat pH-ját hangyasavval 2,5-re állítjuk. Az oldatot felvisszük egy hidrogénion-ciklusban levő, előzetesen hangyasav, ecetsav és víz 1:4:45 térfogatarányú elegyével (kb. pH 2,1) ekvilibrált, 2,2×40 cm-es Dowex 50W×2 (100–200 mesh) oszlopra. A mintafelvitel után az eluálást ugyanezzel a hangyasav–ecetsav oldattal végezzük. Az eluátumot a mintafelvitel kezdetén gyűjteni kezdjük, és ezt a felvitel befejezése után mért 160 ml kifolyása után hagyjuk abba. Az oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk. A kristályos maradékot exszikkátorban lúg felett szárítjuk, majd dimetilformamid és víz 8:2 térfogatarányú elegyéből átkristályosítjuk. Az anyalúgot bepároljuk, és az így kapott maradékot is átkristályosításnak vetjük alá. A két kristályos anyagot egyesítjük. A termék 1,85 g γ-L-glutamil-taurin (73 %). Op.: 222–223 °C. $[\alpha]_D^{25}$ = +20,3° (víz, c 3,6). Ciszteinsavra vonatkoztatott papírelektroforetikus mozgékonysága pH 6,5-nél 0,73, pH 2-nél 0,53. Papírkromatográfiás R_f-érték (butanol–piridin–jégecet–víz) 15:10:3:12) = = 0,19.

Analízis a $C_7H_{14}N_2O_6S$ (254,26) képletre

Számított: C 33,07 %, H 5,55 %, N 11,02 %, O 37,75 %, S 12,61 %.
Talált: C 33,11 %, H 5,71 %, N 10,97 %, O 37,58 %, S 12,76 %.

2. 3,05 g (11 mmól) ftalil-D-glutaminsav-anhidridet reagáltatunk 1,25 g (10 mmól) taurinnal az 1. példa szerint. A termék 1,80 g γ-D-glutamil-taurin (71 %). Op.: 220–222 °C. $[\alpha]_D^{25}$ = –20,4° (víz, c 5,1).

3. 3,05 g (11 mmól) ftalil-DL-glutaminsav-anhidridet reagáltatunk 1,25 g (10 mmól) taurinnal az 1. példával megegyező módon. A termék 1,88 g γ-DL-glutamil-taurin (74 %). Op.: 209–212 °C.

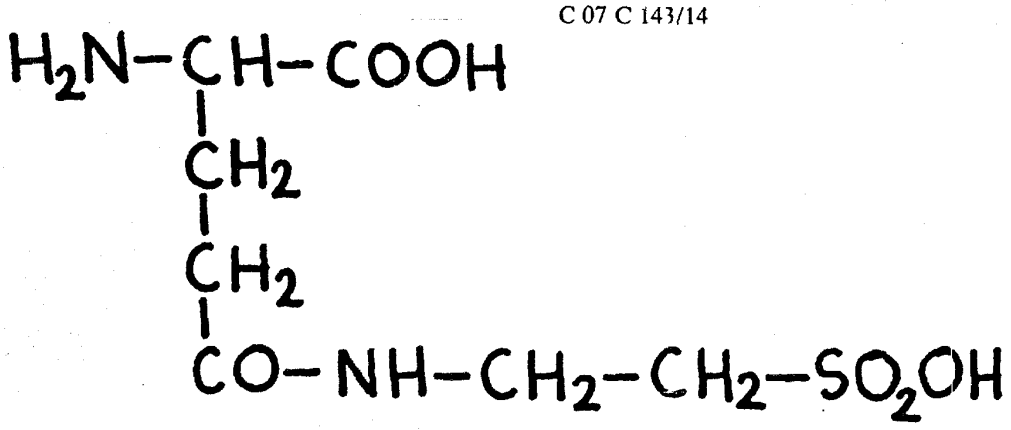
Szabadalmi igénypontok

1. Új eljárás az (I) képletű γ-glutamil-taurin két enantiomerjének és ezek racém elegyének előállítására, *azzal jellemezve*, hogy (II) képletű taurint reagáltatunk (III) képletű ftalil-glutaminsav-anhidriddel, majd a képződött (IV) képletű ftalil-γ-glutamil-taurinról a ftalil védőcsoportot eltávolítjuk.

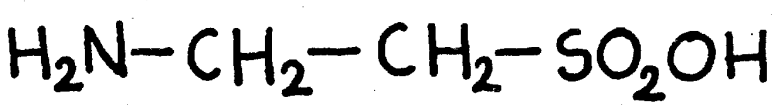
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy a (II) és a (III) képletű vegyületek reakcióját oldatban, savmegkötő jelenlétében hajtjuk végre, és a védőcsoportot célszerűen hidrazin-hidrát segítségével távolítjuk el.

1 db ábra

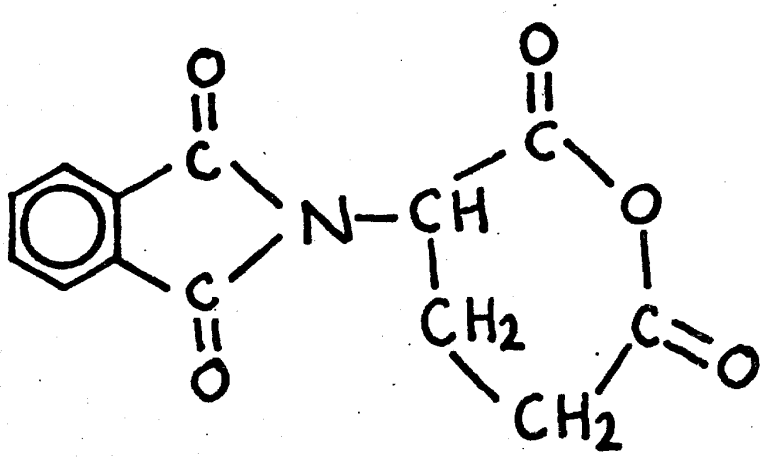
NSZO$_4$: C 07 C 103/50;
C 07 C 143/12;
C 07 C 143/14



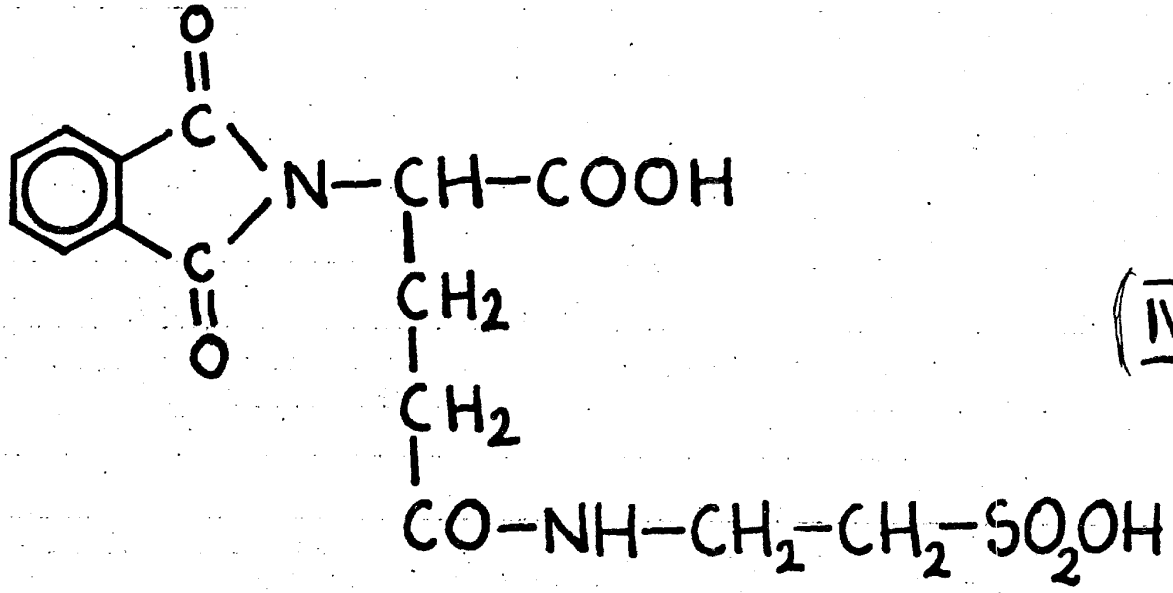
(I)



(II)



(III)



(IV)