



УКРАЇНА

(19) UA (11) 25680 (13) C2

(51) 6 C07D209/20, A61K31/395

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ДИКАЛІЄВОЇ СОЛІ N-СУКЦИНОІЛ-D, L-ТРИПТОФАНУ

1

2

(21) 97094664

(22) 19 09 1997

(24) 15 08 2002

(46) 15 08 2002, Бюл. № 8, 2002 р.

(72) Кустова Світлана Петрівна, Бодрих Олена Андріївна, Скачек Ірина Борисівна, Масловська Людмила Валентинівна, Нікішина Людмила Євгенівна, Карпова Тетяна Олексівна

(73) Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України

(56) GB, 652207, B, 1951

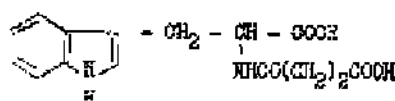
EP, 0032708, A1, 1981 JP, 56012351, A, 1981

JP, 56077296, A, 1981

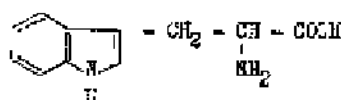
JP, 57193437, A, 1982

JP, 58185561, A, 1983

(57) Спосіб одержання дикалієвої солі N-сукциноіл-D, L-триптофану формули



шляхом взаємодії D, L-триптофану формули



з янтарним ангідридом, який відрізняється тим, що реакцію проводять у середовищі сухого діоксану при температурі кипіння реакційної маси протягом 1,5 годин, суміш охолоджують, виливають у хлороформ і утворений осад обробляють спиртовим розчином гідроксиду калію з наступним виділенням цільового продукту відомими прийомами

Винахід стосується способу одержання дикалієвої солі N – сукциноіл – D, L - триптофану, що проявляє кардіотонічну дію і може бути застосований у фармації

Відомо декілька способів одержання сукциноіламінокислот

Найбільш очевидний шлях - безпосереднє ацилювання амінокислот янтарним ангідридом в оцтовій кислоті, пирідині(1) Проведення цієї реакції супроводжується небажаною рацемізацією(2)

У ряді випадків сукциноіламінокислоти були одержані пдриванням малеламінокислот, прийнятність цього методу залежить від доступності вихідних сполук, а також спроможності перетворення самих амінокислот в умовах пдривання(3)

У деяких публікаціях згадується ацилювання вільних амінокислот ефірами монохлорангідриду янтарної кислоти з послідовним омиленням ефірної групи в N - β - карбалкоксипропіонатах(4) Використання β - карбоксипропіонільних похідних ефірів амінокислот для синтезу їх сукциноілпохідних, очевидно, залежить від доступності і стійкості самих вільних ефірів амінокислот При цьому ацилювання янтарним

ангідридом проводять у хлороформі з попередньою обробкою гідрохлоридів ефірів амінокислот триетипаміном або гідрокарбонатом натрію(5)

Недоліками наведених методів одержання сукциноіламінокислот є тривалість та складність синтезу, невисокий вихід цільових продуктів

Відомий спосіб одержання дикалієвої солі N – сукциноіл - D, L триптофану, шляхом сплавлення D, L - триптофану з янтарним ангідридом при температурі 160 – 170°C, охолодження, обробки сплаву абсолютним ефіром, хлороформом з послідовною дією вуглекислим каїєм у водно-метанольному розчині з виходом цільового продукту до 40%(6)

Недоліками вказаного методу є нетехнологічність синтезу, низький вихід цільового продукту і складність його виділення

Задача винаходу - створення технологічного способу одержання дикалієвої солі N – сукциноіл - D, L - триптофану з високим виходом

Поставлена задача вирішується тим, що здійснюють взаємодію D, L - триптофану з янтарним ангідридом у середовищі сухого діоксану при температурі кипіння реакційної маси протягом 1,5 години, охолоджують, виливають у хлороформ і

(13) C2

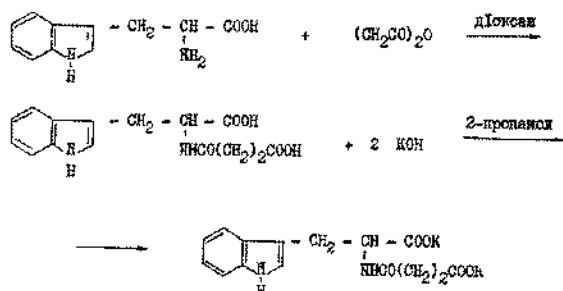
(11) 25680

(19) UA

утворений осадок обробляють спиртовим розчином гідроокису калія з послідовним виділенням дикалієвої солі N – сукциноіл – D, L – триптофану

Синтез вказаної сполуки проводять у дві стадії, вихід цільового продукту складає 90%

Спосіб здійснюють згідно із слідуючою схемою



Аналогічно одержано дикалієву сіль N – сукциноіл – L – триптофану (див приклади 2, 4)

Таким чином, винахід дає можливість зпростити схему синтезу цільового продукту і підвищити його вихід із 40% (у прототипі) до 90%

Приклад 1 Одержання N – сукциноіл – D, L – триптофану

Суміш 20,4г(0,1моля) D, L – триптофану і 12г(0,12моля) янтарного ангідриду у 100мл сухого діоксану кип'ятять на масляній бані протягом 1,5години. Реакційну масу охолоджують та виливають у 300мл хлороформу. Утворений осадок відфільтровують, промивають хлороформом, сушать при кімнатній температурі.

Одержують 24,3г(80% теоретичного) з температурою плавлення 161 – 162°C Rf ~ 0,62 Система (бутанол-оцтова кислота – вода(8 2 2))

Знайдено, % N – 9,20 C₁₅H₁₆N₂O₅

Вирахувано, % N – 9,21 ІЧ – спектр, см⁻¹ ν_{OH} – 3060, 2960, ν_{NH} – 3340, ν_{CO} – 1620(Амід 1), ν_{CO} – 1720(COO⁻), δ_{NH} – 1555, ЯМР – І_H(ДМСО – d₆) , δ , м д 8,18д(8,0) 10,84с(NH), 4,53м(СН) , 2,40с (СН₂)₂ , 3,12м(СН₂), HeL 7,05 – 7,60м(5H)

Приклад 2 Одержання N – сукциноіл – L – триптофану

Суміш 20,4г(0,1моля) L-триптофану і 14г(0,14моля) янтарного ангідриду у 100мл сухого діоксану нагрівають на водяній бані протягом 1,5години

Реакційну масу упарюють до 2/3об'єму, залишок охолоджують, виливають у 100мл хлороформу. Утворюється осадок, який відфільтровують, промивають, сушать при кімнатній температурі

Одержують 18,2г(60% теоретичного) з температурою плавлення 60 – 62°C, Rf ~ 0,62 Система бутанол-оцтова кислота – вода(8 2 2)

Знайдено, % N – 9,00 C₁₅H₁₆N₂O₅

Вирахувано, % N – 9,21 ІЧ – спектр, см⁻¹ ν_{OH} –

3080, 2985, ν_{NH} – 3300, ν_{CO} – 1650(Амід 1),

ν_{CO} – 1710(COO⁻), δ_{NH} – 1560

Приклад 3 Одержання дикалієвої солі N – сукциноіл – D, L – триптофану

Розчин 21г(0,07моля) N – сукциноіл – D, L – триптофану у 100мл 2 – пропанолу змішують з розчином 16г(0,3моля) гідроокису калія у 150мл 2 – пропанолу, утворюється осадок, який перемішують протягом 1,5години

Осадок відфільтровують, промивають 2 – пропанолом до нейтральної реакції, сушать у сушильній шафі при температурі 101°C протягом 3годин

Одержують 24г(90% теоретичного) дикалієвої солі N – сукциноіл – D, L – триптофану C₁₅H₁₄N₂O₅K₂

ІЧ – спектр, см⁻¹ ν_{NH} – 3380, ν_{CO} – 1650(Амід 1), ν_{CO} – 1610(COO⁻)

Rf – 0,7 Система бутанол, насичений водою, оцтова кислота(10 1), проявник – 1% розчин п – диметиламінобензальдегіду у етанолі

УФ – спектр максимум при 280нм та 223нм, мінімум при 245нм

Розчинність у воді(1 2), метанолі(1 60), етанолі(1 2000)

Питоме обертання $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 0$, (C = 1% у воді)

Приклад 4 Одержання дикалієвої солі N – сукциноіл – L – триптофану

Розчин 10г(0,03моля) N – сукциноіл – L – триптофану у 50мл 2 – пропанолу змішують з розчином 3,5г(0,06моля) гідроокису калія у 30мл 2 – пропанолу, утворюється осадок, який перемішують протягом 1,5години. Осадок відфільтровують, промивають 2 – пропанолом до нейтральної реакції, сушать у сушильній шафі при температурі 101°C протягом 3годин

Одержують 11,5г(92% теоретичного) дикалієвої солі N – сукциноіл – L – триптофану C₁₅H₁₄N₂O₅K₂

ІЧ – спектр, см⁻¹ ν_{NH} – 3390, ν_{CO} – 1650(Амід 1), ν_{CO} – 1620(COO⁻)

Rf ~ 0,7 Система бутанол, насичений водою, оцтова кислота(10 1), проявник – 1% розчин п – диметиламінобензальдегіду у етанолі

Розчинність у воді(1 1,5), метанолі(1 36), етанолі(1 860)

Питоме обертання $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -190^{\circ}$, C = 1% у воді)

Використана література

І Гринштейн Д, Виниц М Химия аминокислот и пептидов / Пер с англ В К Антонова, Э М Бамдас, Ю А Овчинникова – М Мир, 1965 – 822 с

2 Desing of potent competitive inhibitors of angiotensin converting enzyme Carboxyalkanoyl and mercaptoalkanoyl amino acids / D W Cushman, H

S. Cheung, B. F. Sabo et al // Biochemistry – 1977, - Vol 16, N 26 - P 5484 - 5491

3 Заявка 79 - 88037 Япония, МКИ С 07 С 103/48 N_Acyl amino acids / Tokyo Fine Chemical Co., Ltd Jpn kokai Tokkyo Koho(Япония) - № 81 - 12351, Заявлено 13 07 1979, Опубл 06 02 1981 - 6 с

4 Pat 652207 Brit Tguroxine and derivatives / B. A. Hems, J. C. Clauton(glaxo laboratories Ltd) - 18 04 1954 // Chem Abatr - 1952 - Vol 46 - P 1043

5 The preparation of succinamido peptides / C Berse, L. Piche, L. Laschance, G. Laflamme // J. Org Chem - 1962 - Vol 27, N 10 - P 3489 - 3495

6 Пат 11771 Україна, МКВ³ С 07 Д 209/20, А 61 К 31/40 Калієва сіль N – сукцин - α , R - триптофану, яка має кардіотонічну дію / В. В. Натаров, Л. Н. Воловельський, І. С. Чекман та ін (Україна) - № 3609195/ , Заяв 07 04 1983, Опубл 25 12 1996, Бюл М – 1 с

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71