



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(21) Numer zgłoszenia: **361197**

(51) Int.Cl.
C07C 235/70 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **10.07.2003**

(54) **Nowe analogi kwasu pantotenowego
i sposób wytwarzania nowych analogów kwasu pantotenowego**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
24.01.2005 BUP 02/05

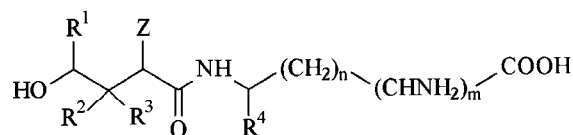
(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
30.01.2009 WUP 01/09

(73) Uprawniony z patentu:
Politechnika Warszawska, Warszawa, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:
Tomasz Rowicki, Warszawa, PL
Ludwik Synoradzki, Warszawa, PL
Marek Włostowski, Warszawa, PL
Halina Hajmowicz, Warszawa, PL

(74) Pełnomocnik:
Grażyna Padee

(57) Przedmiotem wynalazku są nowe analogi kwasu pantotenowego o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową C_1-C_4 , R^2 , R^3 oznaczają atomy wodoru lub grupy metylowe, Z oznacza grupę hydroksylową lub atom wodoru, R^4 oznacza atom wodoru, grupę alkilową, aryloalkilową, karboksylową lub podstawnik aromatyczny, n oznacza liczbę całkowitą 0-5, a m oznacza liczbę całkowitą 0-1, z wyłączeniem związku, w którym jednocześnie $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = CH_3$, $Z = OH$, $R^4 = H$, $n = 1$ oraz $m = 0$. Wynalazek obejmuje także sposób otrzymywania takich analogów.



wzór 1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są nowe analogi kwasu pantotenowego oraz sposób ich wytwarzania.

Kwas pantotenowy [N-(2,4-dihydroksy-3,3-dimetylo-1-oksobutylo)-β-alanina] jest związkiem wchodzącym w skład koenzymu A, ma bezpośredni wpływ na czynności resorpcji błony śluzowej przewodu pokarmowego i perystaltykę jelit, jest niezbędny w prawidłowej pracy nabłonka.

Znane są metody otrzymywania kwasu pantotenowego polegające na kondensacji β-alaniny lub jej soli z metalami grup 1 i 2 z pantolaktone. Syntezę prowadzi się w wodnym roztworze wodorotlenku co powoduje częściową hydrolizę substratu - dihydro-3-hydroksy-4,4-dimetylofuran-2-onu, obniżając wydajność reakcji, jak w opisie patentowym US 2,375,885. Ewentualnie istnieje konieczność usuwania wody po etapie wytworzenia soli β-alaniny z metalem alkalicznym z jego wodorotlenku jak w opisach US 2,441,949, US 2,367,791, US 2,414,682 co jest trudne i kłopotliwe, jak również grozi hydrolizą substratu - dihydro-3-hydroksy-4,4-dimetylofuran-2-onu w przypadku niecałkowitego usunięcia wody. W celu zapewnienia całkowicie bezwodnego środowiska reakcji stosowano do wytworzenia soli z β-alaniną metale alkaliczne jak w opisach US 2,845,456, SUI 221,847 oraz artykule J.Am.Chem.Soc. 79,3548(1957) co z kolei stwarza zagrożenie z powodu wydzielającego się w takim procesie wodoru.

Celem wynalazku było otrzymanie analogów kwasu pantotenowego, a także takiego sposobu ich otrzymywania, który pozwoliłby uniknąć stosowania metali alkalicznych, wydzielania wodoru, jak również zlikwidowałby negatywny wpływ wody na przebieg reakcji.

Nowe analogi kwasu pantotenowego według wynalazku są opisane wzorem ogólnym 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową C_1-C_4 , R^2 , R^3 oznaczają atomy wodoru lub grupy metylowe, Z oznacza grupę hydroksylową lub atom wodoru, R^4 oznacza atom wodoru, grupę alkilową, aryloalkilową, karboksylową lub podstawnik aromatyczny, n oznacza liczbę całkowitą 0-5, a m oznacza liczbę całkowitą 0-1, z wyłączeniem związku w którym jednocześnie $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = CH_3$, $Z = OH$, $R^4 = H$, $n = 1$ oraz $m = 0$.

Sposób otrzymywania nowych analogów kwasu pantotenowego według wynalazku polega na tym, że laktony o wzorze ogólnym 2, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową C_1-C_4 , R^2 , R^3 oznaczają atomy wodoru lub grupy metylowe, Z oznacza grupę hydroksylową lub atom wodoru, poddaje się reakcji z aminokwasami o wzorze ogólnym 3, w którym R^4 oznacza atom wodoru, grupę alkilową, aryloalkilową, karboksylową lub podstawnik aromatyczny, n oznacza liczbę całkowitą 0-5, a m oznacza liczbę całkowitą 0-1, w obecności zasady oznaczonej wzorami ogólnymi 4 i 5, gdzie R_5 oznacza podstawnik alkilowy o 1-5 atomach węgla lub wodór zaś R_6 oznacza grupy alkilowe takie same lub różne zawierające 1-4 atomy węgla, ewentualnie R_5 i R_6 mogą stanowić w dowolny sposób elementy układu mono- lub dicyklicznego lub w obecności aminy trzeciorzędowej oznaczonej wzorem ogólnym $R_6R_7R_8N$, gdzie $R_6R_7R_8$ oznaczają podstawniki alkilowe, izoalkilowe lub cykliczne takie same lub różne zawierające 1-7 atomów węgla lub też stanowią w dowolny sposób układ cykliczny lub dicykliczny, zawierający ewentualnie dodatkowo heteroatom, taki jak tlen, użytej w ilości 100 - 110% moli na każdą grupę karboksylową aminokwasu, przy czym w przypadku aminokwasów o charakterze zasadowym stosowanie zasady nie jest konieczne, ewentualnie w rozpuszczalniku organicznym lub w wodzie, po czym otrzymane sole zobojętnia się działaniem kwasów mineralnych takich jak HCl, H_2SO_4 w temperaturze pokojowej lub nieznacznie obniżonej.

Jako zasady korzystnie stosuje się niejonowe zasady organiczne, takie jak trzeciorzędowe aminy, amidyny i pochodne guanidyny. Szczególnie korzystne jest stosowanie jako zasady TMG (N,N,N',N'-tetrametyloguanidyny), DBU (1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en), DBN (1,5-diazabicyklo[4,3,0]non-5-en), 1,5,7-triazabicyklo[4,4,0]dec-5-en czy też 7-metylo-1,5,7-triazabicyklo[4,4,0]dec-5-en powszechnie dostępnych na rynku odczynników chemicznych.

Jako rozpuszczalniki stosuje się polarne rozpuszczalniki organiczne jak etery, alkohole, ewentualnie wodę, lub mieszaninę tych rozpuszczalników. Można również prowadzić reakcję bez rozpuszczalnika.

Aminokwasy, które są substratem w reakcji według wynalazku, w związku ze swą budową soli wewnętrznej są mało aktywne chemicznie i trudno rozpuszczalne w rozpuszczalnikach organicznych. Zastosowanie silnych niejonowych zasad organicznych, pochodnych guanidyny i amidyn, określonych wzorami 4 i 5, ma na celu oderwanie protonu z grupy amoniowej, a tym samym przywrócenia grupie aminowej możliwości reagowania. Wielopodstawione pochodne guanidyny i amidyn są silnymi, niejonowymi zasadami, które dzięki możliwości tworzenia trwałego, płaskiego karbokationu są w stanie

oderwać proton od różnych kwasów do $pK_a = 14-15$. Oddziaływania anionu organicznego i dużego karbokationu są słabe, dzięki czemu reaktywność anionu w tak wytworzonej soli jest wysoka. Sole takie dzięki podstawnikom w niejonowych zasadach są dobrze rozpuszczalne w rozpuszczalnikach organicznych. W przypadku α -aminokwasów konieczne jest stosowanie stechiometrycznych ilości zasad, pochodnych guanidyny lub amidyn. W przypadku aminokwasów o charakterze zasadowym, w których jest większa ilość grup aminowych niż kwasowych (np. lizyna) zasady przyspieszają proces i w miejsce zasad - pochodnych amidyn i guanidyn - można stosować też trójpodstawione aminy alifatyczne, które mogą też być stosowane również w przypadku ω -aminokwasów.

Pochodne kwasu pantotenowego o wzorze ogólnym 1 są wielofunkcyjnymi związkami mogącymi w zależności od podstawników posiadać nawet kilka centrów asymetrii. Związki takie są cennymi syntonami w syntezie organicznej. W szczególności związki o wzorze ogólnym 1, w których $R^4 \neq H$ lub $m \neq 0$ są optycznie czynnymi pochodnymi aminokwasów z zabezpieczoną grupą aminową, co umożliwia ich zastosowanie w charakterze chiralnych bloków budulcowych, w szczególności dalszych reakcji grupy karboksylowej wymienionych związków.

Sposób według wynalazku ilustrują przykłady wykonania.

P r z y k ł a d I. W reaktorze umieszczono 1,65 g (0,01 mola) L-feniloalaniny, 1,43 g (0,011 mola) (R)-dihydro-3-hydroksy-4,4-dimetyloruran-2-onu, 1,21 g (0,0105 mola) N,N,N',N'-tetrametyloguanidyny oraz 5 ml metanolu. Reaktor umieszczono w termostатовanej łaźni o temperaturze 32°C. Po 5 dniach mieszaninę zakwaszono do pH=3 roztworem 4M HCl i rozcieńczono dichlorometanem. Otrzymany roztwór suszono siarczanem magnezu, a następnie odparowano rozpuszczalnik. Surowy produkt poddano chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując jako eluent mieszaninę dichlorometan-metanol 92:8. Otrzymano 1,73 g (59%) N-((R)-2,4-dihydroksy-3,3-dimetylo-1-oksobutylo)-L-feniloalaniny w postaci białej substancji. T.t.=133-134°C. $[\alpha]_D = + 10,4$ (c=1.0, H₂O). IR(KBr): 1732, 1636, 1544 cm⁻¹. MS: 511(M⁺ - SiMe₃), 367, 157, 118, 103, 75, 73(100%).

P r z y k ł a d II. W reaktorze umieszczono 1,47 g (0,01 mola) L-lizyny, 1,43 g (0,011 mola) (S)-dihydro-3-hydroksy-4,4-dimetylofuran-2-onu oraz 5 ml wody. Reaktor umieszczono w termostатовanej łaźni o temperaturze 35°C. Po 3 dniach odparowano rozpuszczalnik a surowy produkt poddano chromatografii kolumnowej stosując jako eluent mieszaninę dichlorometan-metanol 7:1. Otrzymano 2,38 g (86%) N⁶-((S)-2,4-dihydroksy-3,3-dimetylo-1-oksobutylo)-L-lizyny w postaci białego proszku. T.t.=183-185°C. $[\alpha]_D -17,3$ (c=1.0, H₂O). IR(KBr): 1636, 1532 cm⁻¹. MS: 564(M⁺ - 2*SiMe₃), 247, 156, 147, 118, 103, 73(100%).

P r z y k ł a d III. W reaktorze umieszczono 1,32 g (0,01 mola) kwasu 6-aminoheksanowego, 1,43 g (0,011 mola) (R)-dihydro-3-hydroksy-4,4-dimetylofuran-2-onu, 1,06 g (0,0105 mola) trietyloaminy oraz 5 ml metanolu. Reaktor umieszczono w termostатовanej łaźni o temperaturze 20°C. Po 16 godzinach przerwano reakcję postępując z mieszaniną analogicznie jak w przykładzie I. Otrzymano 2,61 g (99%) kwasu N-((R)-2,4-dihydroksy-3,3-dimetylo-1-oksobutylo)-6-aminoheksanowego w postaci przezroczystego oleju, $[\alpha] = + 16,9^\circ$ (c=1,8, H₂O). IR (film): 1720, 1644, 1536 cm⁻¹. MS: 550(M⁺), 462, 333(100%), 303, 247, 186, 157, 147.

P r z y k ł a d IV. W reaktorze umieszczono 1,32 g (0,01 mola) kwasu 6-aminoheksanowego, 1,43 g (0,011 mola) (S)-dihydro-3-hydroksy-4,4-dimetylofuran-2-onu, 1,20 g (0,0105 mola) dietyloizopropylaminy oraz 5 ml izopropanolu. Reaktor umieszczono w termostатовanej łaźni o temperaturze 40°C. Po 4 godzinach przerwano reakcję postępując z mieszaniną analogicznie jak w przykładzie I. Otrzymano 2,60 g (99%) kwasu N-((R)-2,4-dihydroksy-3,3-dimetylo-1-oksobutylo)-6-aminoheksanowego w postaci przezroczystego oleju, $[\alpha] = -16,5^\circ$ (c=1,8, H₂O). IR (film): 1720, 1644, 1536 cm⁻¹. MS: 550(M⁺), 462, 333(100%), 303, 247, 186, 157, 147.

P r z y k ł a d V. W reaktorze umieszczono 1,47 g (0,01 mola) kwasu L-glutaminowego, 1,43 g (0,011 mola) (R)-dihydro-3-hydroksy-4,4-dimetylofuran-2-onu, 2,61 g (0,021 mola) 1,5-diazabicyklo[4,3,0]non-5-en, oraz 5 ml metanolu. Reaktor umieszczono w termostатовanej łaźni o temperaturze 50°C. Po 12 godzinach przerwano reakcję zakwaszając mieszaninę do pH=2 roztworem 4M HCl, a następnie postępowano z roztworem analogicznie jak w przykładzie I. Otrzymano 1,24 g (45%) kwasu N-((R)-2,4-dihydroksy-3,3-dimetylo-1-oksobutylo)-L-glutaminowego w postaci przezroczystego oleju. $[\alpha]_D = - 6.9$ (c=1,0, H₂O). IR (film): 1737, 1653, 1526 cm⁻¹. MS: 550(M⁺ - OSiMe₃), 421, 157, 117, 103, 75, 73(100%).

P r z y k ł a d VI. W reaktorze umieszczono 1,65 g (0,01 mola) L-feniloalaniny, 1,43 g (0,011 mola) (S)-dihydro-3-hydroksy-4,4-dimetylofuran-2-onu, 1,74 g (0,0105 mola) 7-metylo-1,5,7-triazabicyklo[4,4,0]dec-5-en oraz 5 ml metanolu. Reaktor umieszczono w termostатовanej łaźni

o temperaturze 65°C. Po 25 godzinach przerwano reakcję postępując z mieszaniną jak w przykładzie I. Otrzymano 2,24 g (76%) N-((S)-2,4-dihydroksy-3,3-dimetylo-1-oksobutylo)-L-fenylalaniny w postaci przezroczystego oleju. $[\alpha]_D = -9,0$ ($c=1,0$, H₂O). IR(KBr): 1736, 1648, 1564 cm⁻¹. MS: 511(M⁺ - SiMe₃), 367, 157, 118, 103, 75, 73(100%).

P r z y k ł a d VII. W reaktorze umieszczono 1,47 g (0,01 mola) kwasu L-glutaminowego, 1,43 g (0,011 mola) (S)-dihydro-3-hydroksy-4,4-dimetylofuran-2-onu, 3,59 g (0,021 mola) N,N,N',N'-tetraetyloguanidyny oraz 5 ml metanolu. Reaktor umieszczono w termostатовanej łaźni o temperaturze 60°C. Po 18 godzinach przerwano reakcję postępując z mieszaniną analogicznie jak w przykładzie V. Otrzymano 1,55 g (56%) kwasu N-((S)-2,4-dihydroksy-3,3-dimetylo-1-oksobutylo)-L-glutaminowego w postaci przezroczystego oleju. $[\alpha]_D = -45,7$ ($c=1,0$, H₂O). IR (film): 1732, 1648, 1564 cm⁻¹. MS: 550(M⁺ - OSiMe₃), 421, 157, 117, 103, 75, 73 (100%).

P r z y k ł a d VIII. W reaktorze umieszczono 1,47 g (0,01 mola) L-lizyny oraz 1,43 g (0,011 mola) (R)-dihydro-3-hydroksy-4,4-dimetylofuran-2-onu. Reaktor ogrzano do temperatury 90°C i utrzymywano w niej przez 4 godziny. Następnie surowy produkt poddano chromatografii kolumnowej stosując jako eluent mieszaninę dichlorometan-metanol 7:1. Otrzymano 2,35 g (85%) N⁶-((R)-2,4-dihydroksy-3,3-dimetylo-1-oksobutylo)-L-lizyny w postaci białego proszku. t.t.=200-203°C (rozkład). $[\alpha]_D = +24,2$ ($c=1,0$, H₂O). IR(KBr): 1636, 1536 cm⁻¹. MS: 564(M⁺ - 2*SiMe₃), 247, 156, 147, 118, 103, 73(100%).

P r z y k ł a d IX

Postępując jak w przykładzie III i stosując w miejsce trietyloaminy odpowiednio 1,2,2,6,6-pentametylopiperdynę otrzymano po 2 godzinach w temperaturze 50°C w etanolu 2,61 g (99%) kwasu N-((R)-2,4-dihydroksy-3,3-dimetylo-1-oksobutylo)-6-aminoheksanowego w postaci przezroczystego oleju, $[\alpha] = +16,9^\circ$ ($c=1,8$, H₂O). IR (film): 1720, 1644, 1536 cm⁻¹. MS: 550(M⁺), 462, 333(100%), 303, 247, 186, 157, 147.

Zastrzeżenia patentowe

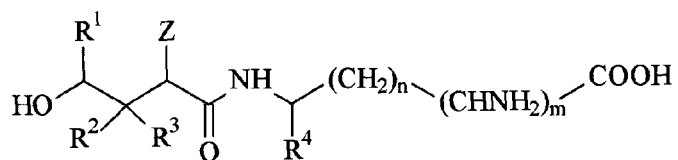
1. Nowe analogi kwasu pantotenowego według wynalazku o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub grupę alkilową C₁-C₄, R², R³ oznaczają atomy wodoru lub grupy metylowe, Z oznacza grupę hydroksylową lub atom wodoru, R⁴ oznacza atom wodoru, grupę alkilową, aryloalkilową, karboksyalkilową lub podstawnik aromatyczny, n oznacza liczbę całkowitą 0-5, a m oznacza liczbę całkowitą 0-1, z wyłączeniem związku w którym jednocześnie R¹ = H, R² = R³ = CH₃, Z = OH, R⁴ = H, n = 1 oraz m = 0.

2. Sposób otrzymywania nowych analogów kwasu pantotenowego o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub grupę alkilową C₁-C₄, R², R³ oznaczają atomy wodoru lub grupy metylowe, Z oznacza grupę hydroksylową lub atom wodoru, R⁴ oznacza atom wodoru, grupę alkilową, aryloalkilową, karboksyalkilową lub podstawnik aromatyczny, n oznacza liczbę całkowitą 0-5, a m oznacza liczbę całkowitą 0-1, **znamienny tym**, że lakton o wzorze ogólnym 2, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub grupę alkilową C₁-C₄, R², R³ oznaczają atomy wodoru lub grupy metylowe, Z oznacza grupę hydroksylową lub atom wodoru, poddaje się reakcji z aminokwasem o wzorze ogólnym 3, w którym R⁴ oznacza atom wodoru, grupę alkilową, aryloalkilową, karboksyalkilową lub podstawnik aromatyczny, n oznacza liczbę całkowitą 0-5, a m oznacza liczbę całkowitą 0-1, w obecności zasady oznaczonej wzorami ogólnymi 4 i 5 gdzie R₅ oznacza podstawnik alkilowy o 1-5 atomach węgla lub wodór, zaś R₆ oznacza grupy alkilowe takie same lub różne zawierające 1-4 atomy węgla, ewentualnie R₅ i R₆ mogą stanowić w dowolny sposób elementy układu mono- lub dicyklicznego, lub w obecności aminy trzeciorzędowej oznaczonej wzorem ogólnym R₆R₇R₈, gdzie R₆R₇R₈ oznaczają podstawniki alkilowe, izoalkilowe lub cykliczne takie same lub różne zawierające 1-7 atomów węgla lub też stanowią w dowolny sposób układ cykliczny lub dicykliczny zawierający ewentualnie dodatkowo heteroatom taki jak tlen, użytej w ilości 100 - 110% molowych na każdą grupę karboksylową aminokwasu, przy czym w przypadku aminokwasów o charakterze zasadowym stosowanie katalizatora nie jest konieczne, ewentualnie w rozpuszczalniku organicznym lub w wodzie w temperaturze 15 - 100°C po czym otrzymane tak sole zobojętnia się działaniem kwasów mineralnych w temperaturze pokojowej lub nieznacznie obniżonej.

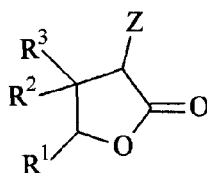
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalniki stosuje się polarne rozpuszczalniki organiczne jak etery, alkohole, wodę, lub mieszaninę tych rozpuszczalników.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako zasadę niejonową stosuje się TMG (N,N,N',N'-tetrametyloguanidyny), DBU (1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en), DBN (1,5-diazabicyklo-[4,3,0]non-5-en), 1,5,7-triazabicyklo[4,4,0]dec-5-en lub 7-metylo-1,5,7-triazabicyklo[4,4,0]dec-5-en.

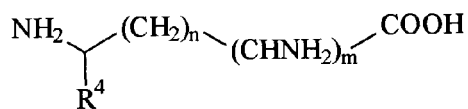
Rysunki



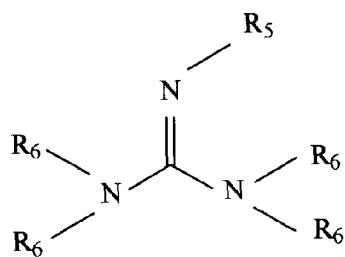
wzór 1



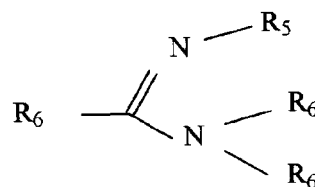
wzór 2



wzór 3



Wzór nr 4



Wzór nr 5

