

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **216955**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **391018**

(51) Int.Cl.
C07C 323/39 (2006.01)
C07C 319/20 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **19.04.2010**

(54) **Sole pochodnych cystein i sposób wytwarzania soli pochodnych cystein**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
24.10.2011 BUP 22/11

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
30.05.2014 WUP 05/14

(73) Uprawniony z patentu:
**POLITECHNIKA WARSZAWSKA,
Warszawa, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:
**MAREK WŁOSTOWSKI, Warszawa, PL
PIOTR MACIEJEWSKI, Warszawa, PL
SYLWIA CZARNOCKA-ŚNIADAŁA,
Ostrowiec, PL**

(74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Grażyna Padée

PL 216955 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych cysteiny, homologów cysteiny jak homocysteina czy penicylamina oraz peptydów, w których występuje fragment pochodzący od S-alkilowanych pochodnych cysteiny, homologów cysteiny jak homocysteina czy penicylamina, zawierających jedną lub kilka grup karboksylowych oraz ewentualnie inne grupy oraz ich soli z zasadami niejonowymi.

Cysteina jest jednym z dwóch, obok metioniny, endogennych aminokwasów zawierających siarkę. Jest odpowiedzialna za trzeciorzędową strukturę białek. Spełnia ona niezwykle ważną rolę, wchodząc między innymi w skład glutationu - tripeptydu, którego synteza przebiega niemal w każdej żywej komórce i jest odpowiedzialna za podstawowe procesy utleniania i redukcji w komórce.

Uważa się, że alkilowane pochodne cysteiny są inhibitorami rekombinacji ludzkiej S-metylotransferasy. Jej S-tritylowe pochodne są inhibitorami ludzkiej mitotycznej kinezy. Cysteina z powodzeniem modyfikuje strukturę antybiotyków, pochodnych nocathiacin'y i noctathiacin'y, które należą do skutecznych w zwalczaniu Gram-dodatnich bakterii, takich jak *Staphylococcus ureus*, *Enterococcus Faecium* czy też *Streptococcus pneumonia* i *Enterococci*. S-alkilowane pochodne cysteiny mają fundamentalne znaczenie w procesie mapowania i identyfikowania enzymów i białek zawierających wiązania tiolowe. Szereg S-alkilowanych pochodnych cysteiny wykazuje silne działanie antynowotworowe.

Również L-homocysteina jest w sensie biologicznym niezwykle ważnym aminokwasem. W świetle najnowszych badań szczególnego znaczenia nabiera proces biologicznej transformacji homocysteiny w metioninę i odwrotnie (Hermann, W.; Schorr, H.; Purschwitz, K.; Rassoul, F.; Richter, V. *Clinical Chemistry* **2001**, 47, 1094-1101).

Stwierdzono, że podniesiony poziom homocysteiny jest jednym z ważniejszych czynników chorób serca w tym zawałów mięśnia sercowego jak również arteriosklerozy.

Głównym źródłem homocysteiny jest występująca w diecie ludzkiej L-metionina. Finalnie metionina częściowo przetwarzana jest w cysteinę. Jeśli zwrócimy uwagę na fakt, że S-metylowana-L-homocysteina i L-metionina to ten sam związek problem alkilowania tych zbliżonych aminokwasów może mieć fundamentalne znaczenie dla właściwego funkcjonowania biocykli tych aminokwasów w organizmie ludzkim.

W literaturze chemicznej opisano szereg metod alkilowania cysteiny, polegających na zastosowaniu odpowiedniej zasady w mieszaninach wodno-alkoholowych, w których stosowano cysteinę z wolnymi grupami karboksylową i aminową lub z jedną lub obiema grupami zabezpieczonymi. Jako zasady stosowano wodorotlenek sodu, alkoholany sodu, węglan sodu. Znane metody z umiarkowanymi rezultatami sprawdzały się przy stosowaniu prostych czynników alkilujących, jakkolwiek często wydajności były niezadowalające, a czasami reakcji alkilowania towarzyszyła racemizacja substratu. W szeregu przypadkach pojawiał się problem z uzyskaniem homogeniczności mieszaniny reakcyjnej, która jest warunkiem eliminowania produktów ubocznych procesu, jakimi mogą być i często są produkty N- i O- alkilowania. W celu uzyskania odpowiednio wysokich wydajności autorzy uciekali się do stosowania wieloskładnikowych mieszanin rozpuszczalników np.: DMSO/DMF/ACN w obecności di-izopropyluetyloaminy (Yang, C.C.; Marlowe, C. K.; Kania, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 3177-3178) czy też ciekły amoniak i metanol (Brown, M. J.; Milano, P.D.; Lever, D. C.; Epstein, W. W.; Poulter, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 773, 3176-3177) z ewentualnym dodatkiem octanu etylu, jak to proponują inni (Perrey, D. A.; Uckun, F. W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1859-1861). Oczywiście takie postępowanie powoduje dodatkowe problemy z wyodrębnianiem produktów, nie mówiąc już o trudnościach z realizacją takich warunków i oczywistymi znacznymi kosztami procesu.

Wyżej przedstawione problemy zostały rozwiązane przez wykorzystanie zasad niejonowych w reakcji alkilowania cysteiny. Otrzymano też nowe sole pochodnych cystein i zasad niejonowych.

Istotą wynalazku są nowe sole pochodnych cystein i zasad niejonowych o wzorze ogólnym 1, gdzie R oznacza atom wodoru lub podstawnik alkilowy pierwszo lub drugorzędowy o 1 do 18 atomów węgla, zawierający ewentualnie wiązanie podwójne lub potrójne, ewentualnie podstawiony grupami takimi jak: amidowa, cyjankowa, sulfonowa, sulfotlenkowa, ketonowa, hydroksylowa, estrowa zawierająca alkil prosty lub rozgałęziony o 1 do 4 atomów węgla lub aryloalkil, alkoksylowa zawierająca alkil prosty lub rozgałęziony o 1 do 5 atomów węgla, tetrahydropyranolowa, tioalkilowa, aryloalkilowa zawierająca taki aryl, jak fenyl, naftyl, antraceny, fenantrenyl lub heteroaryloalkilowa zawierająca taki hetero aryl, jak pirydy, tiofenyl, chinoliny, benzimidazol, przy czym ta grupa heteroaryloalkilowa lub

aryloalkilowa jest podstawiona takimi podstawnikami, jak atom fluorowca, grupa cyjankowa, ketonowa, nitrowa, sulfonowa lub sulfotlenkowa, tioalkilowa lub tioarylowa, alkoksylowa, grupa alkilowa o 1-5 atomach węgla, prosta lub rozgałęziona lub inny aryl czy heteroaryl; R^0 jest atomem wodoru lub grupą metylową, n jest 1 lub 0, zaś Z jest grupą hydroksylową, estrową, amidową, resztą naturalnego lub innego aminokwasu, bądź resztą peptydu lub polipeptydu zawierającego wolną grupę karboksylową i ewentualnie wolną grupę aminową lub zabezpieczoną grupę aminową, grupę hydroksylową, estrową lub amidową, zaś Z_1 jest atomem wodoru, lub grupą zabezpieczającą grupę aminową, korzystnie taką jak alkilo- lub aryloacylową, perfluoroacylową, alkoksykarbonylową lub resztą aminokwasu naturalnego lub innego, ewentualnie resztą peptydu lub polipeptydu zawierającego ewentualnie grupy aminowe wolne lub zabezpieczone, grupy hydroksylowe, estrowe, amidowe lub wolne grupy karboksylowe, przy czym w podstawnikach Z i Z_1 musi być co najmniej jedna wolna grupa karboksylowa, zaś Q oznacza zasadę niejonową opisaną wzorem ogólnym 2 lub 3 gdzie $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$ oznaczają podstawniki alkilowe takie same lub różne o 1 do 4 atomach węgla lub też są ewentualnie częścią układu cyklicznego lub bicyklicznego, przy czym jeden z nich połączony z atomem azotu może być atomem wodoru.

Sposób wytwarzania soli pochodnych cystein i zasad niejonowych opisanych wzorem ogólnym 1, w którym R, R^0, n, Z, Z_1 i Q mają podane wyżej znaczenie według wynalazku charakteryzuje się tym, że związek o wzorze ogólnym 1a, w którym R' jest zdefiniowany tak samo, jak R , a R^0, n, Z, Z_1 mają podane wyżej znaczenie, poddaje się w atmosferze wolnej od tlenu działaniu zasady niejonowej opisanej wzorem ogólnym 2 lub 3, w których $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$ mają wyżej podane znaczenie, stosując, gdy R oznacza wodór, liczbę równoważników molowych zasady niejonowej o jeden większą niż liczba wolnych grup karboksylowych w związku 1, zaś gdy R nie jest wodorem stosując liczbę równoważników molowych zasady niejonowej równą liczbie wolnych grup karboksylowych w związku 1, w rozpuszczalniku organicznym lub mieszaninie rozpuszczalników organicznych, ewentualnie z dodatkiem do 5% wody, w temperaturze od -20 do $+50^\circ\text{C}$. Następnie, w przypadku, gdy R' oznacza wodór, a R nie jest wodorem, dodaje się w temperaturze $15-25^\circ\text{C}$ równoważnik molowy czynnika alkilującego RX , gdzie R ma podane wyżej znaczenie, zaś X oznacza atom chloru, bromu lub jodu lub podstawnik $R_{10}OSO_3$, gdzie R_{10} jest alkilem o 1-3 atomach węgla lub X jest podstawnikiem $R_{11}SO_3$ gdzie R_{11} jest alkilem, perfluoroalkilem lub arylem i następnie prowadzi się reakcję w temp. $20-120^\circ\text{C}$, aż do uzyskania wymaganego stopnia przereagowania, po czym schładza się i oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Czynniki RX stosuje się w ilości od 1 do 1,1 mol na 1 mol odpowiedniego tiolu w temperaturze od 20°C do 120°C zależnie od reaktywności czynnika alkilującego, ewentualnie pod osłoną gazu obojętnego w celu zapobiegania utlenianiu anionu siarczkowego. W przypadku stosowania α, ω -dihalogenków należy stosować 0,5 mola dihalogenku na mol tiolu.

Sól zasady niejonowej, o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza wyżej zdefiniowaną grupę alkilową poddaje się następnie działaniu kwasu mineralnego lub octowego w ilościach stechiometrycznych odpowiadających ilości grup karboksylowych w związku o wzorze ogólnym 1 i oddziela otrzymaną S-alkilowaną pochodną cysteiny, ewentualnie dodaje się rozpuszczalnik lub wodę do ułatwienia krystalizacji.

Korzystnie jako zasadę niejonową stosuje się 1,1,3,3-tetrametyloguanidynę (TMG) i jej 2-podstawione pochodne, 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en (DBU), 1,5-diazabicyklo[4,3,0]non-5-en (DBN), 1,3,7-triazabicyklo[4,4,0]dec-5-en i 7-metylo-1,3,7-triazabicyklo[4,4,0]dec-5-en.

Korzystnie jako związek o wzorze 1a stosuje się L- i D-cysteiny, L- i D-penicylaminy, L-glutation, L- i D-N-acetylocysteinę, L- i D-homocysteiny.

Korzystnie jako rozpuszczalnik stosuje się alkohol o 1-7 atomach węgla, najkorzystniej metanol, etanol, propanole lub butanole.

Proces można też prowadzić w innych niż alkohole rozpuszczalnikach organicznych lub ich mieszaninach, ale warunkiem koniecznym jest całkowita homogeniczność roztworu soli przed dodaniem czynnika alkilującego. Sól zasady niejonowej z S-alkilowaną pochodną cysteiny lub innego związku zawierającego grupę karboksylową obok grupy tiolowej można też poddać innej reakcji niż działanie kwasem. Proces otrzymywania S-alkilowych pochodnych aminokwasów można też zakończyć poprzez dodanie roztworu chlorowodoru w alkoholu lub eterze w celu wyodrębnienia produktu lub zastosować nadmiar chlorowodoru odpowiedniego aminokwasu w przypadku jego słabej rozpuszczalności w wybranym rozpuszczalniku. W wypadku dodania kwasu w celu izolowania produktu reakcji na ogół powstaje osad, który się odsadza, przemywa wodą (o ile produkt nie jest rozpuszczalny

w wodzie) lub innym rozpuszczalnikiem i surowy osad ewentualnie krystalizuje z odpowiedniego rozpuszczalnika. W przypadku dobrej rozpuszczalności produktu w wodzie do mieszaniny poreakcyjnej po zakwaszeniu dodaje się odpowiedni alkohol do zainicjowania krystalizacji. Bardzo korzystne jest dodanie kryształów produktu do zainicjowania krystalizacji.

Jeśli takie postępowanie nie pozwala na wyodrębnienie produktu należy po zakończeniu reakcji odpędzić pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik, dodać stechiometryczną ilość chlorowodoru w alkoholu lub eterze w celu wydzielenia produktu i po oddzieleniu osadu soli zasady niejonowej przekrystalizować produkt z wybranego rozpuszczalnika. Jeżeli nie dysponujemy wolnym aminokwasem, lecz jego chlorowodorkiem lub inną solą kwasu nieorganicznego, to wówczas nie musimy doprowadzać go do formy wolnego aminokwasu - wystarczy, że zastosujemy jeden dodatkowy równoważnik zasady niejonowej. Wytworzony w ten sposób dianion lub trianion, ewentualnie polianion, jest dobrze rozpuszczalny w alkoholach, takich jak metanol, etanol, propanole, butanole czy wyższe alkohole. Stosowanie takich rozpuszczalników pozwala na prowadzenie procesu alkilowania przy stosunkowo dużych stężeniach, co w sposób istotny odbija się na szybkości prowadzenia reakcji, wydajności, jak i łatwości wyodrębniania, co jest szczególnie istotne dla lepiej rozpuszczalnych produktów. To również w istotny sposób decyduje o kosztach prowadzenia procesu. Ze względu na dużą wrażliwość anionów siarczkowych na utlenianie cały proces należy prowadzić w atmosferze gazu obojętnego, takiego jak azot lub argon.

Sól zasady niejonowej, o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza wyżej zdefiniowaną grupę alkilową, zawiera, obok rozpuszczalnika, sól zasady niejonowej z halogenowodorem pochodzącym od stosowanego czynnika alkilującego, który stanowi pewien obojętny w większości procesów charakterystycznych dla soli o wzorze ogólnym 1 balast.

W przypadku prowadzenia reakcji z optycznie czynnymi cysteinami nie stwierdzono racemizacji ani substratu, ani produktu, co zdarza się w przypadku stosowania zasad nieorganicznych, a w szczególności przy stosowaniu wyższych temperatur czy dłuższych czasów prowadzenia procesu. Proces ten jest wyjątkowo szkodliwy w przypadku prowadzenia reakcji alkilowania D-penicylaminy, jako, że L-penicylamina i jej pochodne są związkami wysoce toksycznymi w odróżnieniu od jej D enancjomeru.

Wydajność procesu jest zazwyczaj ilościowa lub zbliżona.

Sposób według wynalazku ilustrują poniższe przykłady.

Przykład 1

0,121 g L-cysteiny zawieszają się w 5 ml metanolu i mieszając w atmosferze gazu obojętnego dodaje porcjami 0,236 g 1,1,3,3-tetrametyloguanidyny(TMG). Po dodaniu miesza się całość aż do całkowitego rozpuszczenia osadu (5-15 minut) po czym odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temp. 20-30°C i pozostawia „pod próżnią” przez 1 h. W kolbie otrzymuje się gęsty, bezbarwny olej di-soli. Otrzymano sól o wzorze 1, w którym $R = H$, $R^0 = H$, $n = 0$, $Z = OH$, $Z_1 = H$ i $Q = TMG$.

Dla tak otrzymanej soli wykonano analizę elementarną dla wzoru $C_{13}H_{33}N_7O_2S$ obliczono: C = 44,42%, H = 9,46%, N = 27,89%, S = 9,12%; otrzymano: C = 44,28%, H = 9,60%, N = 27,91%, S = 9,01%.

Przykład 2

0,149 g D-penicylaminy zawieszają się w 5 ml metanolu i mieszając w atmosferze gazu obojętnego dodaje porcjami 0,236 g 1,1,3,3-tetrametyloguanidyny(TMG). Po dodaniu miesza się całość aż do całkowitego rozpuszczenia osadu (5-15 minut) po czym odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temp. 20-30°C i pozostawia „pod próżnią” przez 1 h. W kolbie otrzymuje się gęsty, bezbarwny olej di-soli. Otrzymano sól o wzorze 1, w którym $R = H$, $R^0 = CH_3$, $n = 0$, $Z = OH$, $Z_1 = H$ i $Q = TMG$.

Dla tak otrzymanej soli wykonano analizę elementarną dla wzoru $C_{15}H_{37}N_7O_2S$ obliczono: C = 47,46%, H = 9,83%, N = 25,83%, S = 8,45%; otrzymano: C=47,50%, H = 9,91%, N = 25,91%, S = 9,88%.

Przykład 3

0,121 g L-cysteiny zawieszają się w 5 ml etanolu i mieszając w atmosferze gazu obojętnego dodaje porcjami 0,320 g DBU. Po dodaniu miesza się całość aż do całkowitego rozpuszczenia osadu (5-15 minut) po czym odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temp. 20-30°C i pozostawia „pod próżnią” przez 1 h. W kolbie otrzymuje się gęsty, bezbarwny olej di-soli. Otrzymano sól o wzorze 1, w którym $R = H$, $R^0 = H$, $n = 0$, $Z = OH$, $Z_1 = H$ i $Q = DBU$.

Dla tak otrzymanej soli wykonano analizę elementarną dla wzoru $C_{21}H_{39}N_5O_2S$ obliczono: C = 59,26%, H = 9,24%, N = 16,45%, S = 7,53%; otrzymano: C = 59,12%, H = 9,29%, N = 16,61%, S = 9,35%.

Przykład 4

0,121 g L-cysteiny zawieszają się w 5 ml izopropanolu i mieszając w atmosferze gazu obojętnego dodaje porcjami 0,300 g 1,3,7-triazabicyklo[4,4,0]dec-5-enu. Po dodaniu miesza się całość aż do całkowitego rozpuszczenia osadu (5-15 minut) po czym odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temp. 20-30°C i pozostawia „pod próżnią” przez 1 h. W kolbie otrzymuje się gęsty, bezbarwny olej di-soli. Otrzymano sól o wzorze 1, w którym $R = H$, $R^0 = H$, $n = 0$, $Z = OH$, $Z_1 = H$ i $Q = 1,3,7$ -triazabicyklo[4,4,0]dec-5-en.

Dla tak otrzymanej soli wykonano analizę elementarną dla wzoru $C_{17}H_{33}N_7O_2S$ obliczono: C = 51,10%, H = 8,32%, N = 24,54%, S = 8,03%; otrzymano: C = 51,28%, H = 8,49%, N = 24,59%, S = 7,96%.

Przykład 5

0,135 g L-homocysteiny zawieszają się w 5 ml metanolu i mieszając w atmosferze gazu obojętnego dodaje porcjami 0,236 g 1,1,3,3-tetrametyloguanidyny(TMG). Po dodaniu miesza się całość aż do całkowitego rozpuszczenia osadu (5-15 minut) po czym odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temp. 20-30°C i pozostawia „pod próżnią” przez 30 min. W kolbie otrzymuje się gęsty, bezbarwny olej di-soli. Otrzymano sól o wzorze 1, w którym $R = H$, $R^0 = H$, $n = 1$, $Z = OH$, $Z_1 = H$ i $Q = TMG$. Dla tak otrzymanej soli wykonano analizę elementarną dla wzoru $C_{14}H_{35}N_7O_2S$ obliczono: C = 46,00%, H = 9,65%, N = 26,82%, S = 8,77%; otrzymano: C = 45,92%, H = 9,60%, N = 26,91%, S = 8,81%.

Przykład 6

Postępując jak w przykładzie 5 wychodząc z 0,135 g L-homocysteiny i 0,250 g DBN prowadząc reakcję w etanolu otrzymano ilościowo bezbarwny olej di-soli. Otrzymano sól o wzorze 1, w którym $R = H$, $R^0 = H$, $n = 1$, $Z = OH$, $Z_1 = H$ i $Q = DBN$. Dla tak otrzymanej soli wykonano analizę elementarną dla wzoru $C_{18}H_{33}N_5O_2S$ obliczono: C=56,37%, H = 8,67%, N = 18,26%, S = 8,36%; otrzymano: C = 56,22%, H = 8,60%, N = 18,11%, S = 8,50%.

Przykład 7

0,163 g N-acetylo-L-cysteiny zawieszają się w 5 ml metanolu i mieszając w atmosferze gazu obojętnego dodaje porcjami 0,236 g 1,1,3,3-tetrametyloguanidyny(TMG). Po dodaniu miesza się całość aż do całkowitego rozpuszczenia osadu (5-15 minut) po czym odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temp. 20-30°C i pozostawia „pod próżnią” przez 30 min. W kolbie otrzymuje się gęsty, bezbarwny olej di-soli. Otrzymano sól o wzorze 1, w którym $R = H$, $R^0 = H$, $n = 0$, $Z = OH$, $Z_1 = COCH_3$ i $Q = TMG$. Dla tak otrzymanej soli wykonano analizę elementarną dla wzoru $C_{15}H_{35}N_7O_3S$ obliczono: C = 45,78%, H = 8,96%, N = 24,91%, S = 8,15%; otrzymano: C = 45,91%, H = 8,88%, N = 24,98%, S = 8,23%.

Przykład 8

Postępując jak w przykładzie 7 wychodząc z 0,163 g N-acetylo-L-cysteiny i 0,345 g 2-*t*-butylo-1,1,3,3-tetrametyloguanidyny otrzymano w butanolu ilościowo di-sól o wzorze 1, w którym $R = H$, $R^0 = H$, $n = 0$, $Z = OH$, $Z_1 = COCH_3$ i $Q = 2$ -*t*-butylo-1,1,3,3-tetrametyloguaniduna. Dla tej soli o wzorze sumarycznym $C_{23}H_{51}N_7O_2S$ wykonano analizę elementarną; obliczono: C = 54,62%, H = 10,16%, N = 19,39%, S = 6,34%; otrzymano: C = 54,71%, H = 10,19%, N = 19,48%, S = 6,41%.

Przykład 9

0,307 g glutationu zawieszają się w 5 ml metanolu i mieszając w atmosferze gazu obojętnego dodaje porcjami 0,455 g 1,1,3,3-tetrametyloguanidyny(TMG). Po dodaniu miesza się całość aż do całkowitego rozpuszczenia osadu (5-15 minut) po czym odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temp. 20-30°C i pozostawia „pod próżnią” przez 1 h. W kolbie otrzymuje się gęsty, bezbarwny olej di-soli. Otrzymano sól o wzorze 1, w którym $R = H$, $R^0 = H$, $n = 0$, $Z = NH-CH_2COOH$, $Z_1 = COCH_2CH_2(S)CH(NH_2)COOH$ i $Q = TMG$.

Dla tak otrzymanej soli wykonano analizę elementarną dla wzoru $C_{25}H_{56}N_{12}O_6S$ obliczono: C = 45,99%, H = 8,65%, N = 25,75%, S = 4,91%; otrzymano: C = 46,11%, H = 8,68%, N = 25,81%, S = 4,88%.

Przykład 10

0,160 g S-cyjanometylo-L-cysteiny zawieszają się w 5 ml metanolu i mieszając w atmosferze gazu obojętnego dodaje porcjami 0,120 g 1,1,3,3-tetrametyloguanidyny (TMG). Po dodaniu miesza się całość aż do całkowitego rozpuszczenia osadu (5-15 minut) po czym odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temp. 20-30°C i pozostawia „pod próżnią” przez 1 h. W kolbie otrzymuje się gęsty, bezbarwny olej di-soli. Otrzymano sól o wzorze 1, w którym R = cyjanometyl, $R^0 = H$, $n = 0$, $Z = OH$, $Z_1 = H$ i $Q = TMG$.

Dla tak otrzymanej soli wykonano analizę elementarną dla wzoru $C_{10}H_{21}N_4O_2S$ obliczono C = 43,62%, H = 7,69%, N = 25,43%, S = 11,62%; otrzymano: C = 43,76%, H = 7,80%, N = 25,49%, S = 11,77%.

Przykład 11

0,239 g S-benzyl-D-penicylaminy zawieszają się w 5 ml etanolu i mieszając w atmosferze gazu obojętnego dodaje porcjami 0,120 g 1,1,3,3-tetrametyloguanidyny (TMG). Po dodaniu miesza się całość aż do całkowitego rozpuszczenia osadu (5-15 minut) po czym odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temp. 20-30°C i pozostawia „pod próżnią” przez 1 h. W kolbie otrzymuje się gęsty, bezbarwny olej di-soli. Otrzymano sól o wzorze 1, w którym R = benzyl, $R^0 = CH_3$, $n = 0$, $Z = OH$, $Z_1 = H$ i $Q = TMG$.

Dla tak otrzymanej soli wykonano analizę elementarną dla wzoru $C_{17}H_{30}N_7O_2S$ obliczono C = 57,60%, H = 8,53%, N = 15,80%, S = 9,04%; otrzymano: C = 57,71%, H = 8,71%, N = 15,92%, S = 9,17%.

Przykład 12

Postępując jak w przykładzie 11 wychodząc z 0,265 g S-4-nitrobenzyl-L-cysteiny i 0,161 g 7-metylo-1,3,7-triazabicyklo[4,4,0]dec-5-enu w izopropanolu otrzymano żółty olej. Otrzymano sól o wzorze 1, w którym R = 4-nitrobenzyl, $R^0 = H$, $n = 0$, $Z = OH$, $Z_1 = H$ i $Q = 7$ -metylo-1,3,7-triazabicyklo[4,4,0]dec-5-en.

Dla tak otrzymanej soli wykonano analizę elementarną dla wzoru $C_{18}H_{27}N_5O_4S$ obliczono C = 52,79%, H = 6,65%, N = 17,10%, S = 7,83%; otrzymano: C = 52,85%, H = 6,67%, N = 17,19%, S = 7,90%.

Przykład 13

Postępując jak w przykładzie 11 wychodząc z 0,239 g S-fenacylo-L-cysteiny i 0,180 g 2-*t*-butylo-1,1,3,3-tetrametyloguanidyny w metanolu otrzymano żółtawy olej. Otrzymano sól o wzorze 1, w którym R = fenacyl, $R^0 = H$, $n = 0$, $Z = OH$, $Z_1 = H$ i $Q = 2$ -*t*-butylo-1,1,3,3-tetrametyloguanidyny.

Dla tak otrzymanej soli wykonano analizę elementarną dla wzoru $C_{20}H_{34}N_4O_3S$ otrzymano C = 58,51%, H = 8,35%, N = 13,64%, S = 7,81; otrzymano: C = 58,70%, H = 8,47%, N = 13,81%, S = 7,88%.

Przykład 14

Postępując jak w przykładzie 11 wychodząc z 0,289 g S-2-naftylometylo-D-penicylaminy i 0,130 g DBN w metanolu otrzymano żółtawy olej. Otrzymano sól o wzorze 1, w którym R = 2-naftylometyl, $R^0 = CH_3$, $n = 0$, $Z = OH$, $Z_1 = H$ i $Q = DBN$.

Dla tak otrzymanej soli wykonano analizę elementarną dla wzoru $C_{23}H_{31}N_3O_2S$ obliczono C = 66,79%, H = 7,56%, N = 10,16%, S = 7,75%; otrzymano: C = 66,84%, H = 7,65%, N = 10,10%, S = 7,83%.

Przykład 15

0,225 g S-benzyl-L-homocysteiny zawieszają się w 5 ml metanolu i mieszając w atmosferze gazu obojętnego dodaje porcjami 0,118 g 1,1,3,3-tetrametyloguanidyny (TMG). Po dodaniu miesza się całość aż do całkowitego rozpuszczenia osadu (5-15 minut) po czym odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temp. 20-30°C i pozostawia „pod próżnią” przez 30 min. W kolbie otrzymuje się gęsty, bezbarwny olej soli. Otrzymano sól o wzorze 1, w którym R = benzyl, $R^0 = H$, $n = 1$, $Z = OH$, $Z_1 = H$ i $Q = TMG$. Dla tak otrzymanej soli wykonano analizę elementarną dla wzoru $C_{16}H_{28}N_4O_2S$ obliczono C = 56,44%, H = 8,29%, N = 16,46%, S = 9,42; otrzymano: C = 56,56%, H = 8,48%, N = 16,56%, S = 9,39.

Przykład 16

0,202 g S-cyjanometylo-N-acetylo-L-cysteiny zawieszają się w 5 ml metanolu i mieszając w atmosferze gazu obojętnego dodaje porcjami 0,118 g 1,1,3,3-tetrametyloguanidyny (TMG). Po dodaniu miesza się całość aż do całkowitego rozpuszczenia osadu (5-15 minut) po czym odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temp. 20-30°C i pozostawia „pod próżnią” przez 30 min.

W kolbie otrzymuje się gęsty, bezbarwny olej soli. Otrzymano sól o wzorze 1, w którym R = cyjanometyl, $R^0 = H$, $n = 0$, $Z = OH$, $Z_1 = COCH_3$ i $Q = TMG$. Dla soli o wzorze sumarycznym $C_{12}H_{23}N_5O_3S$ wykonano analizę; obliczono: C = 45,41%, H = 7,30%, N = 22,05%, S = 10,10%, otrzymano: C = 45,52, H = 7,39%, N = 21,91%, S = 10,21%.

Przykład 17

0,281 g S-fenacylo-N-acetylo-L-cysteiny zawieszają się w 5 ml metanolu i mieszając w atmosferze gazu obojętnego dodaje porcjami 0,153 g 7-metylo-1,3,7-triazabicyklo[4,4,0]dec-5-en. Po dodaniu miesza się całość aż do całkowitego rozpuszczenia osadu (5-15 minut) po czym odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temp. 20-30°C i pozostawia „pod próżnią” przez 30 min. W kolbie otrzymuje się gęsty, bezbarwny olej soli. Otrzymano sól o wzorze 1, w którym R = fenacyl, $R^0 = H$, $n = 0$, $Z = OH$, $Z_1 = COCH_3$ i $Q = 7\text{-metylo-1,3,7-triazabicyklo[4,4,0]dec-5-en}$. Dla tak otrzymanej soli o wzorze sumarycznym $C_{21}H_{30}N_4O_4S$ wykonano analizę; obliczono: C = 58,04%, H = 6,96%, N = 12,89%, S = 7,38%, otrzymano: C = 58,17%, H = 7,07%, N = 13,01%, S = 7,21%.

Przykład 18

Postępując jak w przykładzie 11 wychodząc z 0,221 g S-4-nitrobenzylglutationu i 0,130 g DBN w etanolu otrzymano żółty olej. Otrzymano sól o wzorze 1, w którym R = 4-nitrobenzyl, $R^0 = H$, $n = 0$, $Z = NHCH_2COOH$, $Z_1 = COCH_2CH_2(S)CH(NH_2)COOH$ i $Q = DBN$.

Dla tak otrzymanej soli wykonano analizę elementarną dla wzoru $C_{24}H_{34}N_6O_8S$ obliczono C = 50,87%, H = 6,05%, N = 14,83%, S = 5,66%; otrzymano: C = 50,69%, H = 6,11%, N = 14,96%, S = 5,73%.

Przykład 19

Postępując jak w przykładzie 11 wychodząc z 0,223 g S-dodecyloglutationu i 0,130 g TMG w metanolu otrzymano bezbarwny olej. Otrzymano sól o wzorze 1, w którym R = dodecyl, $R^0 = H$, $n = 0$, $Z = NHCH_2COOH$, $Z_1 = COCH_2CH_2(S)CH(NH_2)COOH$ i $Q = DBN$. Dla tak otrzymanej soli wykonano analizę elementarną dla wzoru $C_{27}H_{55}N_5O_5S$ obliczono C = 57,72%, H = 9,87%, N = 12,47%, S = 5,71%; otrzymano: C = 57,87%, H = 9,96%, N = 12,40%, S = 5,66%.

Przykład 20

Wodzien chlorowodoru L-cysteiny 1,76 g (10 mmol) rozpuszczono w 10 ml MeOH, następnie dodano TMG 3,56 g (31 mmol, 3,1 eq.) i mieszano dopóki całość się nie rozpuściła. Następnie do mieszaniny dodano chlorek benzylu (10 mmol, 1 eq.). Mieszaninę ogrzewano w temp. 50°C kontrolując przebieg reakcji. Następnie mieszaninę zateżono i dodano 0,60 g kwasu octowego (10 mmol, 1 eq.). Wypadł osad produktu, który odsączono i przemyto MeOH. Rekrytalizacja z gorącej wody i etanolu daje czystą S-benzyl-L-cysteinę z wydajnością 91%, która tworzy bezbarwne kryształy o $t_f = 216 - 218^\circ C$, $[\alpha]_D^{26} = +29,3^\circ$ ($c = 1,1$ g/100 ml 1M $NaOH_{aq}$).

Przykład 21

Postępując jak w przykładzie 20 wychodząc z wodzianu chlorowodoru L-cysteiny (1,76 g, 10 mmol) i jodku butylu (10 mmol, 1 eq.). Rekrytalizacja z gorącej wody z etanolem daje czysty produkt S-butyl-L-cysteinę z wydajnością 85% w postaci kremowych kryształów o $t_f = 188 - 193^\circ C$, $[\alpha]_D^{26} = +10,2$ ($c = 1,1$ g/100 ml 1M $NaOH_{aq}$).

Przykład 22

Postępując jak w przykładzie 20 wychodząc z wodzianu chlorowodoru L-cysteiny (1,76 g, 10 mmol) i chlorku propargilu (10 mmol, 1 eq.). Rekrytalizacja z gorącej wody daje czystą S-propargilo-L-cysteinę z wydajnością 83%, kremowe kryształy o $t_f = 179 - 180^\circ C$, $[\alpha]_D^{26} = -32,5^\circ$ ($c = 1,1$ g/100 ml 1M $NaOH_{aq}$).

Przykład 23

Postępując jak w przykładzie 20 wychodząc z wodzianu chlorowodoru L-cysteiny (1,76 g, 10 mmol) DBU (3,1 mmola) i chlorku benzylu (10 mmol, 1 eq.). Z wydajnością 93% otrzymano S-benzyl-L-cysteinę.

Przykład 24

Postępując jak w przykładzie 20 wychodząc z wodzianu chlorowodoru L-cysteiny (1,76 g, 10 mmoli) i 1,4-dichlorobut-2-ynu (5 mmol, 0,5 eq.). Wydajność surowego produktu ilościowa. Rekrytalizacja z wody wyd. 78%. Czysty produkt S,S-but-2-yn-di-L-cysteina tworzy brązowe kryształy o $t_f = 173 - 175^\circ C$, $[\alpha]_D^{26} = -5,6^\circ$ ($c = 1,1$ g/100 ml 1M $NaOH_{aq}$).

Przykład 25

1,21 g (10 mmoli) L-cysteiny zawieszono w 10 ml etanolu i dodano 2,42 g (21 mmoli) 1,1,3,3-tetrametyloguanidyny i mieszano do całkowitego rozpuszczenia aminokwasu a następnie dodano 1,85 g

(10 mmoli) bromku 4-metylobenzylowego. Mieszano w temperaturze 45°C kontrolując przebieg reakcji. Na koniec dodano 10 mmoli rozcieńczonego 1:2 kwasu solnego, odsączono otrzymany ilościowo osad, który następnie przekrystalizowano z wody z etanolem. Otrzymano z wydajnością 93% S-4-metylobenzyl-L-cysteinę o $t_f = 210-211^\circ\text{C}$.

Przykład 26

Postępując jak w przykładzie 25 wychodząc z 10 mmoli L-cysteiny, 21 mmoli DBU i 11 mmoli siarczanu dimetylu otrzymano z wydajnością 90% S-metylo-L-cysteinę o $t_f = 219-220^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{26} = -27,9^\circ$ ($c = 2,0 \text{ g}/100 \text{ ml H}_2\text{O}$).

Przykład 27

Postępując jak w przykładzie 25 stosując DBN i chlorek 4-nitrobenzylu uzyskano z wydajnością 98% S-4-nitrobenzyl-L-cysteinę o $t_f = 154-156^\circ\text{C}$.

Przykład 28

Postępując jak w przykładzie 25 wychodząc z 10 mmoli cysteiny, 21 mmoli 2-t-butyl-1,1,3,3-tetrametyloguanidyny i 11 mmoli jodoetanu uzyskano z wydajnością 89% S-etylo-L-cysteinę o $t_f = 253-254^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{26} = -23,8^\circ$ ($c = 0,3 \text{ g}/100 \text{ ml H}_2\text{O}$).

Przykład 29

Postępując jak w przykładzie 25 wychodząc z 10 mmoli L-cysteiny, 21 mmoli 1,5,7-triaza-bicyklo[4,4,0]dec-5-ene, 11 mmoli 2-bromopropanu prowadząc reakcję w butanolu w temp. 65°C otrzymano z wydajnością 83% S-izopropyl-L-cysteinę o $t_f = 236-237^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{26} = -18,5^\circ$ ($c = 1,0 \text{ g}/100 \text{ ml H}_2\text{O}$).

Przykład 30

Postępując jak w przykładzie 25 wychodząc z 10 mmoli L-cysteiny, 21 mmoli DBU i 11 mmoli 2-bromoacetofenonu prowadząc reakcję w etanolu w temp. 25°C otrzymano z wydajnością 97% S-2-acetofenyl-L-cysteinę o $t_f = 94-96^\circ\text{C}$.

Przykład 31

Postępując jak w przykładzie 25 wychodząc z 5 mmoli D-penicylaminy, 11 mmoli 2-izopropyl-1,1,3,3-tetrametloguanidyny i 5 mmoli chlorku benzylu, prowadząc reakcję w izopropanolu w temp. 45°C otrzymano z wydajnością 91% S-benzyl-D-penicylaminę o $t_f = 192 - 194^\circ\text{C}$.

Przykład 32

Postępując jak w przykładzie 25 wychodząc z 5 mmoli D-penicylaminy, 11 mmoli 2-izopropyl-1,1,3,3-tetrametloguanidyny i 5 mmoli chloroacetonitrylu prowadząc reakcję w izopropanolu w temp. 45°C i stosując kwas octowy otrzymano z wydajnością 90% S-cyjanometylo-D-penicylaminę.

Przykład 33

Do soli L-homocysteiny i 1,1,3,3-tetrametyloguanidyny otrzymanej wg przykładu 5 w metanolu dodano 0,114 g chlorku benzylu i ogrzewano całość przez 60 min w temp. 50°C. Następnie dodano 0,05 g kwasu octowego i odsączono powstały osad. Po przemyciu metanolem, przekrystalizowano z wody uzyskując z wydajnością 89% S-benzyl-L-homocysteinę o $t_f = 242-243^\circ\text{C}$.

Przykład 34

Do soli L-homocysteiny i DBN otrzymanej jak w przykładzie 6 w izopropanolu dodano 0,142 g jodku metylu. Postępując jak w przykładzie 33 otrzymano z wyd. 83% S-metylo-L-homocysteinę czyli L-metioninę o $t_f = 283-284^\circ\text{C}$.

Przykład 35

Do soli N-acetylo-L-cysteiny i TMG otrzymanej wg przykładu 7 w etanolu dodano 0,185 g bromku 4-metylobenzylowego. Dalej postępując jak w przykładzie 33 uzyskano z wyd. 94% S-4-metylobenzyl-N-acetylo-L-cysteinę o $t_f = 139^\circ\text{C}$.

Przykład 36

Postępując jak w przykładzie 35 wychodząc z soli N-acetylo-L-cysteiny otrzymanej jak w przykładzie 8 i stosując jako czynnik alkilujący chlorek 4-nitrobenzylu uzyskano z wydajnością 97% S-4-nitrobenzyl-N-acetylo-L-cysteinę o $t_f = 131-132^\circ\text{C}$.

Przykład 37

307 mg (1 mmol) L-glutatonu zawieszono w 5 ml metanolu i dodano 345 mg (3 mmole) DBU i mieszano do całkowitego rozpuszczenia tripeptydu, a następnie dodano 1,85 g (1 mmol) chlorku 4-nitrobenzylowego. Mieszano w temperaturze 45°C kontrolując przebieg reakcji. Na koniec dodano 120 mg (2 mmole) kwasu octowego i mieszano przez 20 min. Oddzielono wydzielony osad i przekrystalizowano z metanolu. Otrzymano z wydajnością 99% S-(4-nitrobenzyl)-L-glutaton o $t_f = 197-199^\circ\text{C}$.

Przykład 38

Postępując jak w przykładzie 37 wychodząc z L-glutationu, bromu dodecyłu i DBU uzyskano z wydajnością 89% S-dodecylo-L-glutation.

Przykład 39

Postępując jak w przykładzie 37 wychodząc z glutationu, DBN i ω-chloroacetofenonu stosując jako rozpuszczalnik etanol uzyskano z wydajnością 93% S-acetofenyloglutation o $t_f = 190^\circ\text{C}$.

Przykład 40

1,21 g (10 mmoli) cysteiny zawieszono w 10 ml metanolu i dodano 2,66 g (21 mmoli) 1,1,2,3,3-penametyloguanidyny i mieszano do całkowitego rozpuszczenia aminokwasu, a następnie dodano 0,76 g (10 mmoli) chloroacetonitrylu. Mieszano w temperaturze 45°C kontrolując przebieg reakcji. Na koniec dodano 0,6 g kwasu octowego, mieszano przez 30 minut, schłodzono do 10°C . Odsączono otrzymany drobny osad i przemyto metanolem. Otrzymany ilościowo osad przekrystalizowano z minimalnej ilości wody. Uzyskano z wyd. 93% S-cyjanometylo-L-cysteinę.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sole pochodnych cystein i zasad niejonowych o wzorze ogólnym 1, gdzie R oznacza atom wodoru lub podstawnik alkilowy pierwszo lub drugorzędowy o 1 do 18 atomów węgla, zawierający ewentualnie wiązanie podwójne lub potrójne, ewentualnie podstawiony grupami takimi jak: amidowa, cyjankowa, sulfonowa, sulfotlenkowa, ketonowa, hydroksylowa, estrowa zawierająca alkil prosty lub rozgałęziony o 1 do 4 atomów węgla lub aryloalkil, alkoksylowa zawierająca alkil prosty lub rozgałęziony o 1 do 5 atomów węgla, tetrahydropyranolowa, tioalkilowa, aryloalkilowa zawierająca taki aryl, jak fenyl, naftyl, antracenył, fenantrenyl lub heteroaryloalkilowa zawierająca taki hetero aryl, jak pirydył, tiofenyl, chinolinył, benzimidazył, przy czym ta grupa heteroaryloalkilowa lub aryloalkilowa jest podstawiona takimi podstawnikami, jak atom fluorowca, grupa cyjankowa, ketonowa, nitrowa, sulfonowa lub sulfotlenkowa, tioalkilowa lub tioaryłowa, alkoksylowa, grupa alkilowa o 1-5 atomach węgla, prosta lub rozgałęziona lub inny aryl czy heteroaryl; R^0 jest atomem wodoru lub grupą metylową, n jest 1 lub 0, zaś Z jest grupą hydroksylową, estrową, amidową, resztą naturalnego lub innego aminokwasu, bądź resztą peptydu lub polipeptydu zawierającego wolną grupę karboksylową i ewentualnie wolną grupę aminową lub zabezpieczoną grupę aminową, grupę hydroksylową, estrową lub amidową, zaś Z_1 jest atomem wodoru, lub grupą zabezpieczającą grupę aminową, korzystnie taką jak alkilo- lub aryloacylowa, perfluoroacylowa, alkoksykarbonylowa lub resztą aminokwasu naturalnego lub innego, ewentualnie resztą peptydu lub polipeptydu zawierającego ewentualnie grupy aminowe wolne lub zabezpieczone, grupy hydroksylowe, estrowe, amidowe lub wolne grupy karboksylowe, przy czym w podstawnikach Z i Z_1 musi być co najmniej jedna wolna grupa karboksylowa, zaś Q oznacza zasadę niejonową opisaną wzorem ogólnym 2 lub 3 gdzie $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$ oznaczają podstawniki alkilowe takie same lub różne o 1 do 4 atomach węgla lub też są ewentualnie częścią układu cyklicznego lub bicyklicznego, przy czym jeden z nich połączony z atomem azotu może być atomem wodoru.

2. Sposób wytwarzania soli pochodnych cystein i zasad niejonowych opisanych wzorem ogólnym 1, w którym R, R^0 , n, Z, Z_1 i Q mają znaczenie określone w zastrzeżeniu 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 1a, w którym R' jest zdefiniowany tak, jak R, R^0 , n, Z, Z_1 mają podane wyżej znaczenie, poddaje się w atmosferze wolnej od tlenu działaniu zasady niejonowej opisanej wzorem ogólnym 2 lub 3, w których $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$ mają znaczenie określone w zastrzeżeniu 1, stosując, gdy R' oznacza wodór, liczbę równoważników molowych zasady niejonowej o jeden większą niż liczba wolnych grup karboksylowych w związku 1, zaś gdy R' nie jest wodorem stosując liczbę równoważników molowych zasady niejonowej równą liczbie wolnych grup karboksylowych w związku 1, w rozpuszczalniku organicznym lub mieszaninie rozpuszczalników organicznych, ewentualnie z dodatkiem do 5% wody, w temperaturze od -20 do $+50^\circ\text{C}$, a następnie, w przypadku, gdy R' oznacza wodór, a R nie jest wodorem, dodaje się w temperaturze $15-25^\circ\text{C}$ równoważnik molowy czynnika alkilującego RX, gdzie R ma podane wyżej znaczenie, zaś X oznacza atom chloru, bromu lub jodu lub podstawnik $R_{10}\text{OSO}_3$, gdzie R_{10} to jest alkilem o 1-3 atomach węgla lub X jest podstawnikiem $R_{11}\text{SO}_3$ gdzie R_{11} jest alkilem, perfluoroalkilem lub aryłem i następnie prowadzi się reakcję w temp. $20-120^\circ\text{C}$, aż do uzyskania wymaganego stopnia przereagowania, po czym schładza się i oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, przy czym czynnik RX stosuje się

w ilości od 1 do 1,1 mol na 1 mol odpowiedniego tiolu w temperaturze od 20°C do 120°C, ewentualnie pod osłoną gazu obojętnego, zaś w przypadku stosowania α,ω -dihalogenków stosuje się 0,5 mola dihalogenku na mol tiolu.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że sól pochodnej cysteiny i zasady niejonowej, o wzorze ogólnym 1, w którym R nie jest wodorem poddaje się następnie działaniu kwasu mineralnego lub octowego w ilościach stechiometrycznych odpowiadających ilości grup karboksylowych w związku o wzorze ogólnym 1 i oddziela otrzymaną S-alkilowaną pochodną cysteiny, ewentualnie dodaje się rozpuszczalnik lub wodę do ułatwienia krystalizacji.

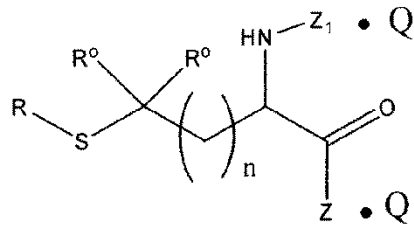
4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako zasadę niejonową stosuje się 1,1,3,3-tetrametyloguanidynę (TMG) i jej 2-podstawione pochodne, 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en (DBU), 1,5-diazabicyklo[4,3,0]non-5-en (DBN), 1,3,7-triazabicyklo[4,4,0]dec-5-en i 7-metylo-1,3,7-triazabicyklo[4,4,0]dec-5-en.

5. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako związek o wzorze 1a stosuje się L- i D-cysteiny, L- i D-penicylaminy, L-glutation, L- i D-N-acetylocysteinę, L- i D-homocysteiny.

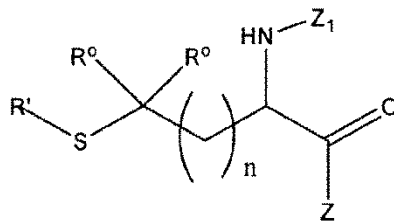
6. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się alkohol o 1 - 7 atomach węgla.

7. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako alkohol stosuje się metanol, etanol, propanole lub butanole.

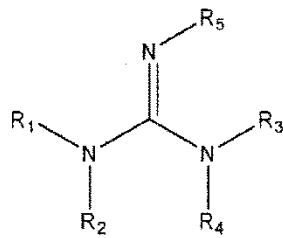
Rysunki



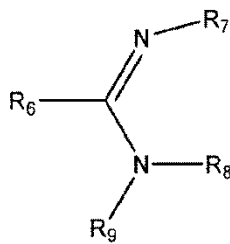
Wzór 1



Wzór 1a



Wzór 2



Wzór 3

