

255380

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE LA HIPOGLICINA A", a favor de la firma suiza J. R. GEIGY A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de la hipoglicina A, aislada por C. H. Hassal, K. Reyle y P. Feng, Nature 172, 356 (1954) de los frutos verdes de Sapindaceae Blighia sepida, hipoglicémicamente activa, así como a los compuestos obtenibles según este procedimiento, con propiedades farmacológicas valiosas, particularmente propiedades que hacen descender el azúcar de la sangre.

5. Por Th. Wieland y H. Bernhard, Liebigs Ann. Chem. 272, 190 (1951), R.A. Boissonnas, Helv. Chim. Acta 34, 874 (1951),



255380

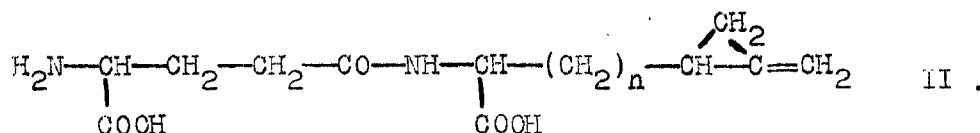
29



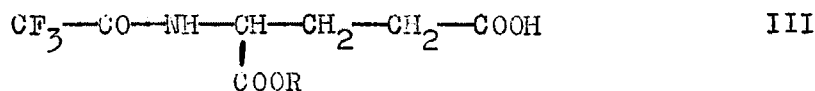
en la que  $\underline{n}$  significa 1, o bien 0,

e hidrolizando el producto reaccional bajo condiciones alcalinas que respetan el enlace de péptido. La fórmula anterior está basada en las investigaciones de constitución de C. von Holt y W. Leppla. *Angew. Chem.* 70, 25 (1958), así como S. Wilkinson, *Chem. and Ind.* 1958, 17.

Según el procedimiento antes definido se puede preparar compuestos de fórmula general

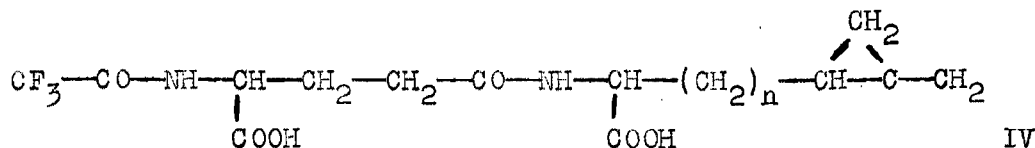


Los productos intermedios que se originan en la transposición de los anhídridos mixtos de alfa-monoésteres N-trifluoacetilglutámicos de fórmula



en la que R significa un grupo alquilo, por ejemplo un grupo etilo o butilo,

y ácidos alcoxil- o aralcoxilfórmicos con hipoglicina A, o bien sus homólogos más bajos, corresponden a la fórmula general



en la que R y  $\underline{n}$  tienen el significado antes indicado.

Todas las fases reaccionales son llevadas a cabo a bajas temperaturas, la formación de anhídrido y la transposición con hipoglicina A, por ejemplo a unos  $-15$  hasta  $0^\circ$ , y la hidrólisis entre  $0^\circ$  y temperatura ambiente. Como disolven-

25538029



- te para la formación de anhídrido son apropiados particularmente tetrahidrofurano y dioxano; además entra en consideración, asimismo por ejemplo cloroformo, si bien ello requiere un medio reaccional de dos fases en la segunda fase. Como base orgánica terciaria es utilizada, preferentemente, la trietilamina, o la tributilamina. La hidrólisis puede ser llevada a cabo por ejemplo en un disolvente inerte, miscible con agua, con adición de la cantidad de lejía de sosa 1-n que corresponde a los grupos trifluoacetamido presentes, así como eventualmente grupos de éstres.
- 5.
- 10.

Como ésteres del ácido halogenofórmico puede utilizarse, además del isobutiléster clorofórmico ya citado, por ejemplo también el etiléster, n-propiléster, isopropiléster, butilosecundario-éster, o benciléster clorofórmico.

- 15.
- El ejemplo siguiente dilucidará más detenidamente la realización del procedimiento según la invención, aunque de ninguna manera constituya la única forma de realización del mismo. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

E J E M P L O

- 20.
- a) A una solución enfriada a  $-15^{\circ}$  de 0,672 g de alfa-etiléster N-trifluoacetil-L-glutámico (compárese F. Weygand et al., Ber. 88, 26 (1955), 90, 834 (1957)) y 0,34 ml de trietilamina en 12 ml de tetrahidrofurano son adicionados a gotas 0,325 ml de isobutiléster clorofórmico. La mezcla reaccional es mantenida durante 7 minutos a  $-15^{\circ}$  y seguidamente es adicionada dentro de 45 segundos una solución enfriada a  $0^{\circ}$  de 0,35 g de hipoglicina A pura en 2,48 ml de lejía de sosa 1-n. Finalmente la solución es agitada aún durante 45 minutos a  $-2 - -5^{\circ}$ .
- 25.

- 30.
- La mezcla reaccional es diluida con 12 ml de agua helada, acidulada al pH 2,5 - 3 con ácido clorhídrico 2-n, y el



29 EN

255380

tetrahidrofurano es separado por destilación en frío al vacío. El producto reaccional se segrega como aceite incoloro viscoso. Es extraído con acetato de etilo, el extracto es cuidadosamente lavado con agua y secado sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de la separación mediante destilación al vacío del acetato de etilo queda remanente como aceite el producto que después del tratamiento con etanol, benceno, ciclohexano y éter de petróleo cristaliza.

5. Rendimiento: 0,874 g = 89%.

Este producto bruto sigue todavía conteniendo algo de alfa-etiléster N-trifluoacetil-L-glutámico. Con la finalidad de eliminar el material de partida lo más completamente posible, el producto bruto es disuelto en éter, la solución etérea es sacudida diez veces con poca agua y secada sobre sulfato sódico. El residuo cristalino es cristalizado 2 veces de éter/éter de petróleo: punto de fusión  $100-103^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{27} = -15,6^\circ$  ( $\pm 2^\circ$ ) (c = 1, en etanol absoluto).

10. 15.

Análisis: calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{N}_2\text{F}_3$  (394,36)

calculado N = 7,10%, encontrado N = 7,28%.

b) 0,24 g de alfa-etiléster trifluoacetil-gamma-L-glutamil-hipoglicínico-A son disueltos en 2,5 ml de dioxano y enfriados a  $12^\circ$ . Entonces se adiciona dentro de 10 minutos 1,84 ml de lejía de sosa 1-n, dejando la mezcla reaccional en reposo durante 50 minutos a  $15^\circ$ . Al cabo de este tiempo se lleva la solución con ácido acético glacial al pH 3 y se concentra la misma por evaporación a sequedad al alto vacío a una temperatura de baño de  $25^\circ$ .

20. 25.

El residuo es disuelto en 10 ml de agua y llevado en una columna (28 x 2 cm) de Dowex-1 (forma de acetato: Dowex-1 ha sido transformado de modo usual en la forma de acetato y seguidamente lavado con agua durante tanto tiempo hasta que

30.

255380

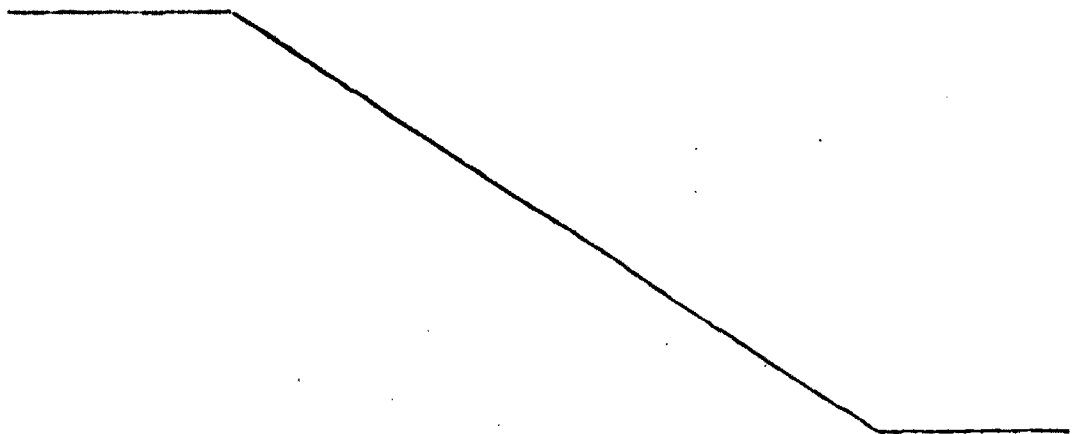
29



- el eluato presentó un pH de 4,8 a 5,0). Las sales son eliminadas por lavado de la columna con 1270 ml de agua. Seguidamente el dipéptido es eluido con 345 ml de ácido acético 2-n y el filtrado es liofilizado: residuo: 110-115 mg (rendimiento 67-70%).
5. El dipéptido, la gamma-L-glutamil-hipoglicina A, obtenido por cristalización de agua-acetona presenta en los sistemas de Partridge  $\Delta$ n-butanol-ácido acético glacial-agua (4:1:5)7, piridina-alcohol amílico-agua (7:6:6) y n-butanol saturado con agua los valores  $R_f$  0,58 0,22 y 0,04 (cromatogramas de papel han sido determinados según el método descendente en Whatman Nº 1) y un punto de fusión doble de 192-194° y 205-210° (descomposición).
- 10.

- La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.
- 15.

= . =



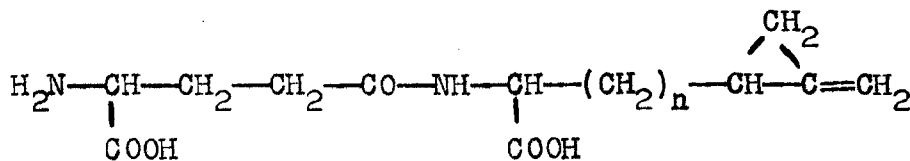
255380<sup>29</sup>



N O T A

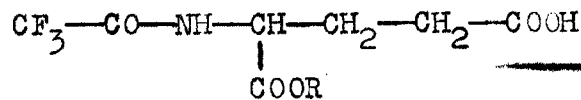
Descrito el objeto de la invención se declara nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza nº 69 010 del 30 de Enero de 1959:

5. 1. Procedimiento para la preparación de derivados de la hipoglicina A, caracterizado porque se prepara compuestos de fórmula general



en la que n significa 1 o 0,

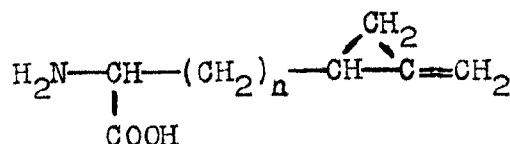
transponiendo un alfa-monoalkiléster N-trifluoacetil-glutámico de fórmula general



10. en la que R significa un grupo alkilo

en un disolvente orgánico, anhidro, inerte, y en presencia de una base orgánica terciaria con un alkiléster o aralkiléster halogenofórmico, porque se transpone la solución obtenida del anhídrido mixto del alfa-monoéster N-trifluoacetil-glutámico

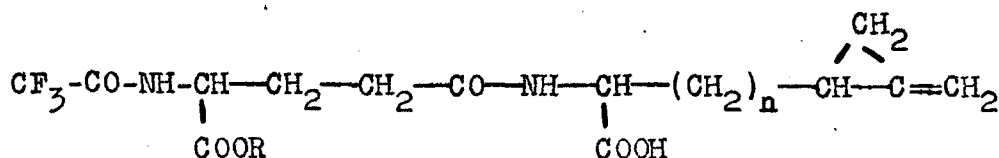
15. y de un ácido alcoxi- o bien aralcoxifórmico con la solución acuosa de una sal alcalina de la hipoglicina A, o de su homólogo más bajo correspondiente a la fórmula



255380 29 E



en la que n tiene el significado antes indicado,  
hidrolizando el producto reaccional obtenido de fórmula gene-  
ral



bajo condiciones alcalinas que conservan la formación de  
péptidos.

5.

2. Procedimiento para la preparación de derivados  
de la hipoglicina A.

Según se describe y reivindica en la presente memoria  
que consta de ocho hojas foliadas y escritas a máquina por  
una sola cara.

10.

Madrid, a 29 de Enero de 1960.

J. R. GEIGY, A.G.

p. a.

JUAN ISERN MIRALLES