



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 12.06.1975 (P. 181191)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 17.01.1977

Opis patentowy opublikowano: 30.12.1978

MKP

C07c 103/52

Int. Cl.²

C07C 103/52

CZŁOŚC

Urzędu Patentowego
Białej, Białystok, Łódź

Twórcy wynalazku: Łucja Nakonieczna, Zbigniew Makowski,
Emil Taszner

Uprawniony z patentu: Politechnika Gdańska, Gdańsk (Polska)

Sposób otrzymywania amidów i peptydów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania amidów i peptydów o wzorze 1, w którym Ac jest acylem alifatycznym C1-C5, aromatycznym, aralifatycznym, a zwłaszcza acylem N-chronionego aminokwasu lub peptydu o asymetrycznym α -węglu, zaś R — resztą aminy alicyklicznej, aromatycznej, aralifatycznej, a zwłaszcza resztą aminokwasu, estru aminokwasu lub peptydu.

W znanych dotychczas sposobach amidy i peptydy otrzymuje się działając na aminę lub ester aminokwasu związkami, w których acyl związany jest estrowo, to jest estrami aktywnymi kwasu karboksylowego lub estrami aktywnymi N-chronionego aminokwasu lub peptydu, korzystnie w obecności katalizatora.

Inny znany sposób polega na wykorzystaniu związków, w których acyl jest związany amidowo, W tym przypadku na aminę lub ester aminokwasu działa się amidem „aktywnym” kwasu karboksylowego lub amide „aktywnym” N-chronionego aminokwasu lub peptydu.

Niedogodnością opisanych sposobów jest konieczność stosowania dużego nadmiaru aminokwasu acylującego, zwłaszcza podczas syntezy dłuższych łańcuchów peptydowych, co uniemożliwia izolację czystego produktu końcowego. Ponadto, wadą drugiego sposobu jest bardzo niska wydajność oraz konieczność prowadzenia reakcji w podwyższonej temperaturze.

Sposób otrzymywania amidów i peptydów o wzo-

2

rze ogólnym 1, w którym Ac oznacza acyl alifatyczny C1-C5, aromatyczny, aralifatyczny, zwłaszcza acyl N-chronionego aminokwasu lub peptydu o asymetrycznym α -węglu, zaś R jest resztą aminy alicyklicznej, aromatycznej, aralifatycznej, zwłaszcza resztą aminokwasu, estru aminokwasu lub peptydu, w reakcji aminolizy korzystnie w obecności katalizatora, według wynalazku charakteryzuje się tym, że N, O-dwuacylohydroksyloaminę o wzorze ogólnym 2, w którym Ac ma podane wyżej znaczenie, zaś X oznacza resztę aktywowującą, jak grupa fenylowa, mononitrofenylowa, 2,4-dwunitrofenylowa, grupa karboetoksy- i jej homologi, benzenosulfonylowa lub mezytylenosulfonylowa, poddaje się reakcji aminolizy z aminami, estrami aminokwasów lub peptydów, względnie z aminokwasami w postaci soli z II- lub III-rzędową aminą sterycznie przeszkodzoną, jak N-metylomorfolina, w obecności kwasowego katalizatora, jak kwas octowy, piwaliowy, p-toluenosulfonowy, nadchlorowy lub siarkowy, a następnie uzyskany produkt wyodrębnia się z mieszaniny poreakcyjnej znanymi sposobami.

Zalety sposobu według wynalazku polegają na otrzymaniu czystych amidów lub peptydów z dobrymi wydajnościami, z zachowaną konfiguracją optyczną aminokwasu acylującego. Ponadto, sposób umożliwia przeprowadzenie kompletnej acylacji grupy aminowej w bardzo łagodnych warunkach.

Z uwagi na to, że stosowane substraty posiadają dwa identyczne acyle, zdolne do reakcji acylowania

grupy aminowej, z których jeden posiada charakter amidowy, a drugi estrowy, sposób umożliwia wyeliminowanie konieczności stosowania nadmiaru aminokwasu acylującego, co jest powszechne w dotychczasowych metodach syntez peptydów.

Sposób według wynalazku ilustrują podane niżej przykłady.

Przykład I. Do roztworu 0,547 g (1 mM) N, O-dwuftaliloglicylo — N-benzenosulfohydroksyloaminy w 5 ml osuszonego octanu etylu dodaje się 0,236 g (2,2 mM) benzyloaminy, a następnie 0,150 g (2,2 mM) lodowatego kwasu octowego. Reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej przez okres 4 godzin. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną przemyna się wodą, w następnej kolejności 0,5 N kwasem solnym, ponownie wodą, 2% roztworem wodorotlenku sodowego, wodą i suszy się bezwodnym siarczanem magnezu. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 0,496 g (1,66 mM) benzyloamidu ftaliloglicyny o temperaturze topnienia 209—211°C, zgodnej z danymi literaturowymi.

Przykład II. Do zawiesiny 0,308 g (2,2 mM) chlorowodoru estru etylowego glicyny w 5 ml octanu etylu dodaje się 0,22 g (2,2 mM) trójetyloaminy i miesza się przez 15 minut. Po tym czasie dodaje się 0,727 g (1 mM) N, O-dwuftalilo- α -fenyloalanylo-N-benzenosulfohydroksyloaminy oraz 0,224 g (2,2 mM) kwasu piwalilowego. Mieszanie kontynuuje się przez okres 4 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie postępuje według opisu podanego w przykładzie I. Otrzymuje się 0,67 g (1,76 mM) estru etylowego ftalilo- α -fenyloalanyloglicyny o temperaturze topnienia 153—154°C, zgodnej z danymi literaturowymi.

Przykład III. Do zawiesiny 0,852 g (2,2 mM) chlorowodoru estru t-butyłowego α -fenyloalaniny w 5 ml octanu etylu dodaje się 0,22 g (2,2 mM) trójetyloaminy i miesza się przez 15 minut. Po tym czasie dodaje się 0,575 g (2 mM) N, O-dwuftalilo- α -alanylo-N-benzenosulfohydroksyloaminy oraz 0,1 grama (0,1 mM) kwasu nadchlorowego. Mieszanie kontynuuje się przez okres 4 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie postępuje według opisu podanego w przykładzie I. Otrzymuje się 0,762 g (1,81 mM) estru t-butyłowego ftalilo- α -alanylofenyloalaniny o temperaturze topnienia 144°C. Substancja ta nie daje depresji temperatury topnienia w mieszaninie z tym samym związkiem na innej drodze.

Przykład IV. Do roztworu 0,362 g (1 mM) N, O-dwubenzozilo-N-(3-nitrofenylo)-hydroksyloaminy w 5 ml octanu etylu dodaje się 0,236 g (2,2 mM) benzyloaminy, a następnie 0,15 g (2,5 mM) lodowatego kwasu octowego. Reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej przez okres 4 godzin. Postępując dalej według opisu podanego w przykładzie I uzyskuje się 0,316 g (1,49 mM) benzyloamidu kwasu benzoowego o temperaturze topnienia 99—101°C, zgodnej z danymi literaturowymi.

Przykład V. Do roztworu 0,467 g (1 mM) N, O-dwufenoksyacetylo-N-(2,4-dwunitrofenylo)-hydroksyloaminy w 5 ml octanu etylu dodaje się 0,236 g (2,2 mM) benzyloaminy, a następnie 0,38 g (2,2 mM) kwasu p-toluenosulfonowego. Reakcję pro-

wadzi się w temperaturze pokojowej przez okres 4 godzin.

Postępując dalej według opisu podanego w przykładzie I uzyskuje się 0,405 g (1,68 mM) benzyloamidu kwasu fenoksyoctowego o temperaturze topnienia zgodnej z danymi literaturowymi.

Przykład VI. Do zawiesiny 0,308 g (2,2 mM) chlorowodoru estru etylowego glicyny w 5 ml octanu etylu dodaje się 0,22 g (2,2 mM) trójetyloaminy i miesza się przez 15 minut. Po tym czasie dodaje się 0,583 g (1 mM) N, O-dwukarbobenzoksy- α -alanylo-N-benzenosulfohydroksyloaminy oraz 0,15 g (2,5 mM) lodowatego kwasu octowego. Mieszanie kontynuuje się przez okres 4 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie według opisu podanego w przykładzie I. Otrzymuje się 0,538 g (1,74 mM) estru etylowego karbobenzoksy- α -alanyloglicyny o temperaturze topnienia 96—97°C, zgodnej z danymi literaturowymi.

Przykład VII. Do roztworu 0,341 g (1 mM) N, O-dwupivalollo-N-benzenosulfonylohydroksyloaminy w 5 ml osuszonego octanu etylu dodaje się 0,2 ml (2,2 mM) aniliny oraz 0,25 ml (4,4 mM) lodowatego kwasu octowego. Po 3 godzinach reakcji w temperaturze pokojowej z mieszaniną reakcyjną postępuje się jak w przykładzie I, uzyskując 0,304 g (1,72 mM) trójmetyloacetyloanilidu o temperaturze topnienia 130—131°C.

Przykład VIII. Do roztworu 0,257 g (1 mM) N, O-dwuacetylo-N-benzenosulfonylohydroksyloaminy w 5 ml osuszonego octanu etylu dodaje się 0,27 ml (2,2 mM) cykloheksyloaminy oraz 0,25 ml (4,4 mM) lodowatego kwasu octowego. Po godzinie reakcji w temperaturze pokojowej, postępując jak w przykładzie I uzyskuje się 0,271 g (1,92 mM) N-cykloheksylo-acetamidu o temperaturze topnienia 102—103°C.

Przykład IX. Do roztworu 0,409 g (1 mM) N, O-dwufenyloacetylo-N-benzenosulfonylohydroksyloaminy w 5 ml osuszonego octanu etylu dodaje się 0,27 ml (2,2 mM) cykloheksyloaminy oraz 0,25 ml (4,4 mM) lodowatego kwasu octowego. Po 2 godzinach reakcji w temperaturze pokojowej, postępując jak w przykładzie I otrzymuje się 0,386 g (1,78 mM) N-cykloheksylofenyloacetamidu o temperaturze topnienia 69—70°C.

Przykład X. Do roztworu 0,697 g (1 mM) N, O-dwukarbobenzoksyglicyloalanylo-N-benzenosulfonylohydroksyloaminy w 5 ml osuszonego octanu etylu dodaje się 0,630 g (2 mM) chlorowodoru estru t-butyłowego fenyloalanyloglicyny oraz 0,28 ml (2 mM) trójetyloaminy. Po 3 godzinach reakcji w temperaturze pokojowej, postępując jak w przykładzie I, uzyskuje się 918 mg (1,70 mM) estru t-butyłowego N-karbobenzoksyglicyloalanylofenyloalanyloglicyny o temperaturze topnienia 175—177°C.

Zastrzeżenie patentowe

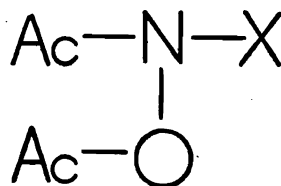
Sposób otrzymywania amidów i peptydów o wzorze ogólnym 1, w którym Ac oznacza acyl alifatyczny C1-C5, aromatyczny, aralifatyczny, zwłaszcza acyl N-chronionego aminokwasu lub peptydu o asymetrycznym α -węglu, zaś R oznacza resztę aminy

alicyklicznej, aromatycznej, aralifatycznej, zwłaszcza resztę aminokwasu, jego estru lub peptydu, w reakcji aminolizy, korzystnie w obecności katalizatora, **znamienny** tym, że N,O-dwuacylohydroksyloaminę o wzorze ogólnym 2, w którym Ac ma podane wyżej znaczenie, zaś X oznacza resztę aktywną, jak grupa fenyłowa, mononitrofenylowa, 2,4-dwunitrofenylowa, grupa karboetoksy- i jej homologi, benzenosulfonyłowa lub mezytylenosulfony-

lowa, poddaje się reakcji aminolizy z aminami, estrami aminokwasów lub peptydów, względnie z aminokwasami w postaci soli z II- lub III-rzędową aminą sterycznie przeszkodzoną, jak N-metylomorfolina, w obecności kwaśnego katalizatora jak kwas octowy, piwalilowy, p-toluenosulfonowy, nadchlorowy lub siarkowy, a następnie uzyskany produkt wyodrębnia się z mieszaniny poreakcyjnej znanymi sposobami.



wzór 1



wzór 2