

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY PATENTU TYMCZASOWEGO

93 173

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

MKP C07f 9/40

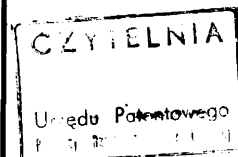
Zgłoszono: 28.03.75 (P. 179231)

Pierwszeństwo: _____

Int. Cl.². C07F 9/40

Zgłoszenie ogłoszono: 13.03.76

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1977



Twórca wynalazku: Maria Hoffmann

Uprawniony z patentu tymczasowego: Politechnika Gdańska, Gdańsk (Polska)

Sposób otrzymywania dwuestrów alkilowych kwasów N-acylo- α -aminofosfonowych

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania dwuestrów alkilowych kwasów N-acylo- α -aminofosfonowych o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru, niższy alkil lub fenyl, R_1 oznacza niższy alkil, a A_c jest grupą p-toluenosulfonową, ftalilową lub benzyloksykarbonylową.

Dotychczas znany jest sposób otrzymywania dwuestrów metylowych N-acylowych kwasów α -aminofosfonowych, który polega na tym, że na bromometyleno-ftalimid działa się fosforem trójmetylowym. Nie jest natomiast znany sposób otrzymywania mieszanych dwuestrów alkilowo-metylowych kwasów N-acylo- α -aminofosfonowych.

Sposób otrzymywania dwuestrów alkilowych kwasów N-acylo- α -aminofosfonowych o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru, niższy alkil lub fenyl, R_1 oznacza niższy alkil, zaś A_c jest grupą p-toluenosulfonową, ftalilową lub benzyloksykarbonylową, według wynalazku polega na tym, że na związek o wzorze 2, w którym R oznacza atom wodoru, niższy alkil lub fenyl, R_1 — wodór lub niższy alkil, zaś A_c — grupę p-toluenosulfonową, ftalilową lub benzyloksykarbonylową, rozpuszczony w alkoholu alifatycznym, korzystnie w metanolu działa się eterowym roztworem dwuazometanu do momentu zaprzestania wydzielania się pęcherzyków azotu, korzystnie w temperaturze 0°C, a następnie odparowuje się lotne składniki mieszaniny reakcyjnej zaś uzyskany dwuester oczyszcza się znanymi sposobami, zwłaszcza przez krystalizację z rozpuszczalników organicznych.

Zaletą sposobu według wynalazku jest możliwość otrzymywania dwuestrów alkilowych kwasów N-acylo- α -aminofosfonowych z tanich i prostych do otrzymywania substratów, na drodze jednoetapowej przemiany, w bardzo krótkim czasie i łagodnych warunkach, z wysokimi wydajnościami rzędu 75–95%.

Ponadto związki te mogą być wykorzystywane do syntez fosfonowych analogów peptydów, a także jako modele do badań stereochemii fosforu.

Sposób według wynalazku ilustrują podane niżej przykłady.

Przykład I. 642 mg (2mM) kwasu N-karbobenzoksy-1-aminobenzylfosfonowego rozpuszcza się w 10 ml metanolu. Roztwór chłodzi się do temperatury 0°C i przy ciągłym mieszaniu dodaje się eterowy roztwór dwuazometanu do momentu, gdy mieszanina reakcyjna przybierze trwałe, jasnożółte zabarwienie.

Rozpuszczalniki usuwa się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość krystalizuje z mieszaniny octanu etylu – heksan. Otrzymuje się 665 mg dwuestru metylowego kwasu N-karbobenzoksy-1-aminobenzylfosfonowego o temperaturze topnienia 120–121°C i z wydajnością 95%.

Przykład II. 523 mg (1,5 mM) monoestru etylowego kwasu N-karbobenzoksy-1-aminobenzylfosfonowego rozpuszcza się w 20 ml metanolu. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury 0°C i przy ciągłym mieszaniu dodaje eterowy roztwór dwuazometanu do momentu, gdy mieszanina reakcyjna przybierze trwałe jasnożółte zabarwienie. Rozpuszczalniki usuwa się przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem, a do pozostałości dodaje się suchego eteru etylowego. Wytrącony produkt odsącza się, a następnie krystalizuje z mieszaniny octan etylu-heksan. Otrzymuje się 490 mg dwuestru etylowo-metylowego kwasu N-karbobenzoksy-1-aminobenzylfosfonowego o temperaturze topnienia 103–105°C i z wydajnością 91%.

Przykład III. 682 mg (2 mM) kwasu N-p-toluenosulfonylo-1-aminobenzylfosfonowego rozpuszcza się w 10 ml metanolu. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury 0°C i przy ciągłym mieszaniu dodaje eterowy roztwór dwuazometanu do momentu, gdy mieszanina reakcyjna przybierze trwałe jasnożółte zabarwienie. Rozpuszczalniki usuwa się przez krystalizację pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość krystalizuje z alkoholu metylowego. Otrzymuje się 565 mg dwuestru metylowego kwasu N-p-toluenosulfonylo-1-aminobenzylfosfonowego o temperaturze topnienia 162–164°C z wydajnością 77%.

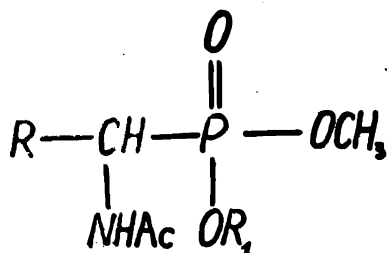
Przykład IV. 538 mg (2 mM) momoestru etylowego kwasu N-ftaliloaminometanofosfonowego rozpuszcza się w 10 ml metanolu. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury 0°C i przy ciągłym mieszaniu dodaje eterowy roztwór dwuazometanu do momentu, gdy mieszanina reakcyjna przybierze trwałe, jasnożółte zabarwienie. Metanol i eter odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość krystalizuje z mieszaniny benzen-heksan. Otrzymuje się 530 mg dwuestru etylowo-metylowego kwasu N-ftaliloaminometanofosfonowego o temperaturze topnienia 81–82°C z wydajnością 93%.

Przykład V. 545 mg (1,5 mM) monoestru n-propylowego kwasu N-karbobenzoksy-1-aminobenzylfosfonowego rozpuszcza się w 15 ml n-propanolu. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się do 0°C i, przy ciągłym mieszaniu dodaje eterowy roztwór dwuazometanu do momentu, gdy mieszanina reakcyjna przybierze trwałe, jasnożółte zabarwienie. Metanol i eter usuwa się przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość krystalizuje z mieszaniny octan etylu-heksan. Otrzymuje się 460 mg dwuestru n-propylowo-metylowego kwasu N-karbobenzoksy-1-aminobenzylfosfonowego o temperaturze topnienia 67–69°C i z wydajnością 81%.

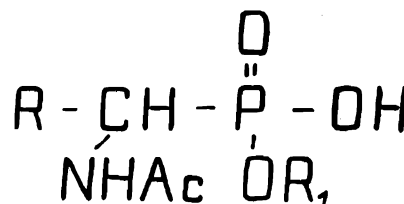
Przykład VI. 510,4 mg (2 mM) kwasu N-ftalilo-1-aminoetanofosfonowego rozpuszcza się w 10 ml metanolu. Roztwór chłodzi się do temperatury 0°C i przy ciągłym mieszaniu dodaje się eterowy roztwór dwuazometanu do momentu, gdy mieszanina reakcyjna przybierze trwałe, jasnożółte zabarwienie. Rozpuszczalniki usuwa się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość krystalizuje z mieszaniny benzen-heksan. Otrzymuje się 436 mg dwuestru metylowego kwasu N-ftalilo-1-aminoetanofosfonowego, z wydajnością 77%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania dwuestrów alkilowych kwasów N-acylo- α -aminosulfonowych o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru, niższy alkil lub fenyl, R_1 oznacza niższy alkil, zaś A_c jest grupą p-toluenosulfonylową, ftalilową lub benzyloksykarbonylową, z n a m i e n n y t y m, że na związek o wzorze 2, w którym R oznacza atom wodoru, niższy alkil lub fenyl, R_1 oznacza wodór lub niższy alkil, zaś A_c – grupę p-toluenosulfonylową, ftalilową lub benzyloksykarbonylową, rozpuszczony w alkoholu alifatycznym, korzystnie w metanolu, działa się eterowym roztworem dwuazometanu do momentu zaprzestania wydzielania się pęcherzyków azotu, korzystnie w temperaturze 0°C, a następnie odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem lotne składniki mieszaniny reakcyjnej, zaś uzyskany dwuester oczyszcza się znanymi sposobami, zwłaszcza przez krystalizację z rozpuszczalników organicznych.



WZÓR 1



Wzór 2