

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

67 865

Patent dodatkowy
do patentu _____

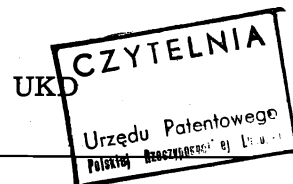
Zgłoszono: 27.XI.1967 (P. 145 558)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 19.VII.1973

Kl. 12q,6/01

MKP C07c 103/52



Współtwórcy wynalazku: Barbara Rzeszotarska, Łucja Kaczmarek

Właściciel patentu: Wyższa Szkoła Pedagogiczna, Opole (Polska)

Sposób wytwarzania N-dekanoilo-aminokwasów i -peptydów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania N-dekanoilo-aminokwasów i -peptydów.

N-acyloaminokwasy, w których acyl pochodzi od wyższego kwasu szeregu kwasów tłuszczowych, między innymi N-dekanoilo-aminokwasy, są przedmiotem zainteresowania ze względu na znaczną powierzchnię aktywności, jak i antybakteryjne działanie.

N-dekanoilo-aminokwasy otrzymuje się przez działanie na sól sodową aminokwasu chlorkiem lub bezwodnikiem kwasu dekanowego. Reakcji towarzyszy wprowadzenie osłony dekanoilowej na funkcje boczne aminokwasów.

Okazało się, że tej ubocznej reakcji można uniknąć przez zastosowanie do wprowadzania osłony dekanoilowej estru chinolyl-8-owego lub pirydyl-3-owego kwasu dekanowego.

Sposobem według wynalazku działa się roztworem estru chinolyl-8-owego lub pirydyl-3-owego kwasu dekanowego w dwumetyloformamidzie na wodny roztwór soli sodowej lub potasowej aminokwasu lub peptydu. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się przez 0,5 godziny w temperaturze 20°C. W przypadku, gdy mieszanina nie jest jednolita, wytrząsa się ją parę godzin w temperaturze 20°C. Po skończonej reakcji odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalniki, dodaje wody i octanem etylu lub innym niemieszącym się z wodą rozpuszczalnikiem ekstrahuje nieprzereagowany ester chinolyl-8-owy lub pirydyl-3-owy kwa-

2

su dekanowego i powstają w reakcji 8-hydroksychinolinę lub 3-hydroksypirydynę. Warstwę wodną wykwasza się stężonym kwasem solnym i ekstrahuje wydzielony N-dekanoilo-aminokwas lub -peptyd do octanu etylu lub innego niemieszącego się z wodą rozpuszczalnika. Po wysuszeniu i usunięciu pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnika otrzymuje się N-dekanoilo-aminokwas lub -peptyd.

Przykład I. Do roztworu 6,88 g (40 mM) kwasu dekanowego i 3,80 g (40 mM) 3-hydroksypirydyny w 32 ml czterohydrofuranu powoli przy mieszanii wkroplono roztwór 8,24 g (40 mM) dwucykloheksylokarbodiimidu w 10 ml czterohydrofuranu. Po 30 godzinach reakcji w temperaturze 20°C dodano parę kropel kwasu octowego i po godzinie odsączono dwucykloheksylomocznik. Z przesączu odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem czterohydrofuran, dodano octanu etylu i warstwę octanową ekstrahowano kilkakrotnie wodą do zaniku reakcji z chlorkiem żelazowym, a następnie nasyconym roztworem Na_2CO_3 . Octan etylu wysuszono nad siarczanem sodu i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano 4,49 g estru pirydyl-3-owego kwasu dekanowego o temperaturze topnienia + 8°C.

Dla $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_2$ ($M = 249,33$) % N obliczony = 5,61
% N znaleziony = 5,78

1,87 g (7,5 mM) estru pirydyl-3-owego kwasu dekanowego, otrzymanego w sposób opisany powy-

żej, rozpuszczono w 7,5 ml dwumetyloformamidu i dodano do roztworu 450 mg (5 mM) DL-alaniny w 5 ml 1n NaOH (5 mM). Po kilku godzinach wytrząsania mieszaniny reakcyjnej w temperaturze pokojowej odparowano rozpuszczalniki, dodano wody i octanem etylu ekstrahowano nieprzereagowany ester pirydyli-3-owy kwasu dekanowego i powstała w wyniku reakcji 3-hydroksypirydynę. Warstwę wodną wykwaszono i ekstrahowano wydzieloną N-dekanoilo-DL-alaninę do octanu etylu. Octan etylu wysuszono nad siarczanem sodu i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano 973 mg (80% — wydajności) N-dekanoilo-DL-alaniny o temperaturze topnienia 89—92°C, a po krystalizacji 815 mg(67%) o temperaturze topnienia 92—94°C.

Przykład II. Do oziębionego do 0°C roztworu 6,88 g (40 mM) kwasu dekanowego i 5,8 g (40 mM) 8-hydroksychinoliny wkroplono powoli przy mieszaniu roztwór 8,24 g (40 mM) dwucykloheksylokarboduimidu w 10 ml czterohydrofuranu. Po 0,5 godziny w temperaturze 0°C, a następnie po 20 godzinach w temperaturze 20°C dodano kilka kropel kwasu octowego i po godzinie odsączono wydzielony osad dwucykloheksylokarboduimidu. Z przesączu odparowano czterohydrofuran, dodano octanu etylu i warstwę octanową wyekstrahowano kilkakrotnie nasyconym roztworem NaHCO₃, a potem 1n HCl do zaniku żółtego zabarwienia. Następnie warstwę octanową wytrząsnęto z 4 ml 4n HCl i odsączono wydzielony osad. Przesącz wyekstrahowano 3 razy 4 ml HCl 4n. Do osadu i połączonych kwaśnych ekstraktów dodano 84 ml wody i przeekstrahowano ester chinolyl-8-owy kwasu dekanowego do octanu etylu. Octan etylu wysuszono nad siarczanem magnezu i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano 5,52 g (47% wydajności) produktu.

Dla C₁₉H₂₅O₂N (M = 299,39) %N obliczony = 4,49
%N znaleziony = 4,97

4,49 g (15 mM) estru chinolyl-8-owego kwasu dekanowego, otrzymanego w sposób powyżej opisany, rozpuszczono w 15 ml dwumetyloformamidu i dodano do roztworu 750 mg (10 mM) glicyny w 10 ml 1n NaOH (10 mM). Po kilku godzinach wytrząsania mieszaniny reakcyjnej w temperaturze pokojowej odparowano rozpuszczalniki i postępowano analogicznie, jak w przykładzie I. Otrzymano 2,15 g (94% wydajności) dekanolo-glicyny

o temperaturze topnienia 108,5—109,5°C, a po krystalizacji 1,85 g (81% wydajności) o temperaturze topnienia 114°C (temperatura topnienia literaturowa — 114°C).

5 Przykład III. Do roztworu 1,32 g (10 mM) glicylo-glicyny w 10 ml 1n NaOH (10 mM) dodano roztwór 3,74 g (15 mM) estru pirydyli-3-owego kwasu dekanowego (otrzymanego w sposób opisany w przykładzie I) w 20 ml dwumetyloformamidu. Mieszaninę reakcyjną wytrząsano przez 0,5 godziny w temperaturze 20°C. Po tym okresie odparowano rozpuszczalniki, dodano wody i ekstrahowano kilkakrotnie octanem etylu. W celu uzyskania rozdziału warstw konieczne jest wysalanie. 10 Z warstwy wodnej po wykwaszeniu stężonym kwasem solnym wypada osad, który odsączono. Otrzymano 650 mg związku o temperaturze topnienia 174—175°C (z rozkładem). Warstwę wodną po odsączeniu osadu wyekstrahowano kilkakrotnie 20 octanem etylu. Po wysuszeniu i odparowaniu octanu otrzymano 850 mg związku, identycznego z poprzednio odsączonym osadem. W sumie otrzymano 1,50 g N-dekanoilo-glicylo-glicyny (53% wydajności)

25 Dla C₁₄H₂₆O₄N₂ (M = 286,4) %N obliczony = 9,80
%N znaleziony = 9,87

Przykład IV. Do roztworu 1,16 g (3,8 mM) bromowodorku glicylo-L-feniloalaniny w 7,6 ml 1n NaOH (7,6 mM) dodano roztwór 1,53 g (5,3 mM) estru chinolyl-8-owego kwasu dekanowego (otrzymanego w sposób opisany w przykładzie II) w 6 ml dwumetyloformamidu. Mieszaninę reakcyjną, w której były dwie warstwy, wytrząsano 1 godzinę i 15 minut w temperaturze 20°C. Po skończonej 30 reakcji postępowano analogicznie, jak w przykładzie I i II. Otrzymano 960 mg (82% wydajności) N-dekanoilo-glicylo-L-feniloalaniny w formie gęstego oleju.

35 Dla C₂₁H₃₂O₄N₂ (M = 376,5) %N obliczony = 7,45
%N znaleziony = 7,35

Zastrzeżenie patentowe

45 Sposób wytwarzania N-dekanoilo-aminokwasów i -peptydów, **znamienny tym**, że na roztwór wodny soli sodowej lub potasowej aminokwasu lub peptydu działa się roztworem estru pirydyli-3-owego lub chinolyl-8-owego kwasu dekanowego w dwumetyloformamidzie.