

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 95256

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 02.10.75 (P. 183728)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 23.10.76

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1979

MKP C07d 27/52

Int. Cl.³ C07D 209/48

CZYTELNIKA

Twórcy wynalazku: Zbigniew Eugeniusz Golubski, George Charles
Schloemer

Uprawniony z patentu : Politechnika Wrocławska,
Wrocław (Polska)

Sposób wytwarzania N-metyloftalimidowych estrów aminokwasów z wolną grupą NH_2

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania N-metyloftalimidowych estrów aminokwasów z wolną grupą NH_2 , mających zastosowanie w syntezie polipeptydów.

Dotychczas znany sposób wytwarzania N-metyloftalimidowych estrów aminokwasów polega na ogrzewaniu N-karboksybenzylaminokwasów z N-chlorometyloftalimidem wobec 1 mola dwuetyloaminy w octanie etylu w temperaturze $37-40^\circ\text{C}$ w ciągu 10–12 godzin, bądź w roztworze N,N-dwumetyloformamidu (DMF) lub dwumetylosulfotlenku (DMSO) wobec dwucykloheksyloaminy w temperaturze 60°C w ciągu 5–10 minut i następne hydrogenolityczne usuwanie grupy karboksybenzylowej chroniącej grupę aminową aminokwasu (G.H.L. Neffkens, G.I. Tesser, R.J.F. Nivard „Rec. Trav. Chim.” 82, 941, 1963).

Zasadniczą niedogodnością techniczną dotychczas znanego sposobu wytwarzania N-metyloftalimidowych estrów aminokwasów jest trójstopniowy przebieg reakcji polegający na blokowaniu i odblokowywaniu grupy aminowej i grup funkcyjnych aminokwasu, mający duży wpływ na wydajność i czas prowadzenia reakcji oraz czystość produktów końcowych. Sumaryczna wydajność syntezy waha się w granicach 50–60%.

Istota wynalazku polega na reagowaniu wolnego aminokwasu, w polarnym aprotycznym rozpuszczalniku z N-bromometyloftalimidem wobec cyklicznego eteru koronowego, kompleksującego aminokwasy, jako środka ułatwiającego rozdział pary ładunków anion-kation w wolnym aminokwasie, użytego w katalitycznej ilości 0,001–0,5 mola na 1 mol aminokwasu.

Zasadnicze korzyści techniczno-użytkowe wynikające ze stosowania sposobu według wynalazku to wyeliminowanie blokady grupy aminowej aminokwasu, wyeliminowanie blokady grup funkcyjnych aminokwasu np. grupy OH, maksymalne uproszczenie syntezy, która sprowadza się do reakcji jednostopniowej, łatwość oczyszczania produktów końcowych, oraz wyeliminowanie produktów pośrednich.

Przedmiot wynalazku przedstawiony jest w przykładowych wykonaniach.

Przykład I. Do kolby zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne i chłodnicę zwrotną zaopatrzoną w rurkę wypełnioną żelazem krzemionkowym wprowadza się 250 mg (3,34 mola) glicyny, 1,3 g (5,34 mola)

N-bromometyloftalimidu i 20 ml bezwodnego acetonitrylu, destylowanego z nad CaH_2 . Następnie do otrzymanej zawiesiny dodaje się 5 ml 0,1 molarnego benzenowego roztworu eteru 18-koronowego-6 (0,5 mola), po czym zawartość kolby miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 12 godzin, a następnie w temperaturze 60°C w ciągu 6 godzin. Po ochłodzeniu odsąca się biały osad, który przekrystalizowuje się z absolutnego etanolu, w wyniku czego otrzymuje się 0,88 g bromowodoru N-metyloftalimidowego estru glicyny o temperaturze topnienia $189\text{--}190^\circ\text{C}$ (wydajność 85%).

Przykład II. Do kolby jak w przykładzie I wprowadza się 250 mg (3,34 mola) glicyny, 1,3 g (5,34 mola) N-bromometyloftalimidu i 20 ml bezwodnego acetonitrylu, destylowanego z nad CaH_2 . Następnie do otrzymanej zawiesiny dodaje się 0,18 g (0,5 mola) eteru dwubenz-18-koronowego-6, po czym postępuje się jak w przykładzie I i otrzymuje się 0,3 g bromowodoru N-metyloftalimidowego estru glicyny o temperaturze topnienia $187\text{--}189^\circ\text{C}$ (wydajność 29%).

Przykład III. Do kolby jak w przykładzie I wprowadza się 297,6 mg (3,34 mola) D,L-alaniny, 1,3 g (5,34 mola) N-bromometyloftalimidu i 20 ml bezwodnego acetonitrylu, destylowanego z nad CaH_2 . Następnie postępuje się jak w przykładzie I i otrzymuje się z wydajnością 53% bromowodorek N-metyloftalimidowego estru D,L-alaniny o temperaturze topnienia $173,5\text{--}175^\circ\text{C}$.

Przykład IV. Do kolby jak w przykładzie I wprowadza się 351 mg (3,34 mola) D-seryny, 1,3 g (5,34 mola) N-bromometyloftalimidu i 20 ml bezwodnego acetonitrylu, destylowanego z nad CaH_2 . Następnie postępuje się jak w przykładzie I i otrzymuje się z wydajnością 32% bromowodorek N-metyloftalimidowego estru D-seryny o temperaturze topnienia $137\text{--}138^\circ\text{C}$.

Przykład V. Do kolby jak w przykładzie I wprowadza się 391,2 mg (3,34 mola) L-waliny, 1,3 g (5,34 mola) N-bromometyloftalimidu i 20 ml bezwodnego acetonitrylu, destylowanego z nad CaH_2 . Następnie postępuje się jak w przykładzie I i otrzymuje się z 70% wydajnością bromowodorek N-metyloftalimidowego estru L-waliny o temperaturze topnienia $168\text{--}170^\circ\text{C}$.

Przykład VI. Do kolby jak w przykładzie I wprowadza się 551,7 mg (3,34 mola) D- β -fenyloalaniny, 1,3 g (5,34 mola) N-bromometyloftalimidu i 20 ml bezwodnego acetonitrylu, destylowanego z nad CaH_2 . Następnie postępuje się jak w przykładzie I i otrzymuje się z 20% wydajnością bromowodorek N-metyloftalimidowego estru D- β -fenyloalaniny o temperaturze topnienia $178\text{--}179^\circ\text{C}$.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania N-metyloftalimidowych estrów aminokwasów z wolną grupą NH_2 , z n a m i e n n y t y m, że wolny aminokwas, w polarnym aprotycznym rozpuszczalniku reaguje z N-bromoetyloftalimidem w obecności cyklicznego eteru koronowego kompleksującego aminokwasy użytego w katalitycznej ilości 0,001–0,5 mola na 1 mol aminokwasu.