



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 18.12.75 (P.185707)

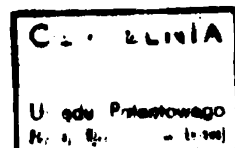
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 21.05.79

Opis patentowy opublikowano: 15.03.1982

Int. Cl.²

C07F 9/40



Twórcy wynalazku: Janusz Rachon, Maria Hoffmann

Uprawniony z patentu: Politechnika Gdańska, Gdańsk (Polska)

Sposób otrzymywania nowych estrów cyjanometylowych N-acylowanych kwasów aminofosfonowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania estrów cyjanometylowych N-acylowanych kwasów aminofosfonowych o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru, alkil, aryl lub aralkil, R₁ oznacza alkil, aryl lub aralkil, zaś Ac jest grupą acylową taką jak grupa benzyloksykarbonylowa, ftalilowa, acetylowa. Dotychczas nie są znane tego typu połączenia, jak również sposób ich otrzymywania.

Celem wynalazku jest opracowanie wydajnego sposobu otrzymywania estrów cyjanometylowych N-acylowanych kwasów aminofosfonowych w możliwie łagodnych warunkach, z prostych i tanih substratów oraz na drodze jednoetapowej przemiany.

Sposób otrzymywania estrów cyjanometylowych N-acylowanych kwasów aminofosfonowych o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru, alkil, aryl lub aralkil, R₁ oznacza alkil, aryl lub aralkil, zaś Ac jest grupą acylową taką jak grupa benzyloksykarbonylowa, ftalilowa, acetylowa, według wynalazku polega na tym, że na czwartorzędową sól amoniową monoestru N-acylowanego kwasu aminofosfonowego, korzystnie czterometyloamoniową, w środowisku rozpuszczalnika organicznego korzystnie acetonitrylu, w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika działa się sulfonianem cyjanometylu, korzystnie benzenosulfonianem cyjano-

2

metylu, po czym uzyskany ester izoluje się ze środowiska reakcji i oczyszcza znanymi sposobami.

Uzyskane pochodne są substratami do syntezy peptydów, zawierających kwasy aminofosfonowe. Znany dotychczas z literatury jest fakt, że wprowadzenie funkcji fosfonowej bądź zamiana funkcji karboksylowej na fosfonową w związkach biologicznie czynnych znacznie obniża ich toksyczność. Dodatek peptydów zawierających aminokwasy fosfonowe podwyższa aktywność biologiczną wielu antybiotyków, jak penicyliny, cefalosporyny, D-cykloseryny i innych. Również z literatury J. Med. Chem. 1975, Vol. 18, No 1, str. 108 znane są własności kwasów aminofosfonowych. I tak np. kwas 1-amino-etanofosfonowy i jego pochodne blokują syntezę ściany komórkowej.

Zalety sposobu według wynalazku polegają na możliwości otrzymywania estrów cyjanometylowych N-acylowanych kwasów aminofosfonowych z prostych do uzyskania substratów, w jednoetapowej reakcji, w krótkim czasie, z bardzo wysokimi wydajnościami. Związki te mogą wykorzystane być jako substraty do otrzymywania fosfonowych analogów peptydów oraz jako substraty do otrzymywania całego szeregu biologicznie czynnych związków fosforoorganicznych.

Sposób według wynalazku ilustrują podane niżej przykłady.

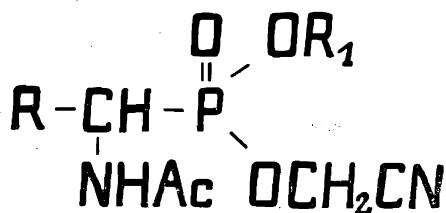
Przykład I. 1,4 g estru etylowego kwasu N-karbobenzoksyaminobenzylfosfonowego zawiesza się w 40 cm³ acetonitrylu i dodaje 8 cm³ 0,5 N metanolowego roztworu wodorotlenku czterometyloamoniowego. Roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha, następnie dodaje 20 cm³ acetonitrylu i ponownie odparowuje. Do tak przygotowanej soli dodaje się 40 cm³ acetonitrylu oraz 0,8 g benzenosulfonianu cyjanometylu w 10 cm³ acetonitrylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia przez 3 godziny, a następnie całość odparowuje do olejistej pozostałości, którą rozpuszcza się w 50 cm³ octanu etylu i ekstrahuje 3×30 cm³ wodą. Roztwór octanowy suszy się siarczanem magnezu, zaś octan etylu odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy ester krystalizuje się przez rozpuszczanie w octanie etylu i wytrącenie n-heksanem. Otrzymano 1,3 g estru etylowo-cyjanometylowego kwasu N-karbobenzoksy- α -aminobenzylfosfonowego, co stanowi 82% wydajności teoretycznej o temperaturze topnienia 106–107°C.

Przykład II. 1 g estru etylowego kwasu N-ftaliloaminometylofosfonowego zawiesza się w 40 cm³ acetonitrylu, dodaje 8 cm³ 0,5 N metanolowego roztworu wodorotlenku czterometyloamoniowego i całość odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie dodaje się 20 cm³ acetonitrylu i ponownie odparowuje. Tak przygotowaną sól rozpuszcza się w 40 cm³ acetonitrylu, dodaje 0,790 g benzenosulfonianu cyjanometylu w 10 cm³ acetonitrylu i tak przygotowaną mieszaninę reakcyjną ogrzewa do wrzenia przez 3 godziny. Następnie odparowuje się ją pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w 50 cm³ octanu etylu i roztwór octanowy ekstrahuje się 3×30 cm³ wodą, po czym suszy siarczanem magnezu i odparowuje do sucha. Surowy ester krystalizuje się przez rozpuszczenie w octanie etylu i wytrącenie n-heksanem. Otrzymano 1 g estru etylowo-cyjanometylowego kwasu N-ftaliloaminometylofosfonowego o temperaturze topnienia 122–123°C, co stanowi 83% wydajności.

Przykład III. 0,8 g estru benzylowego kwasu N-karbobenzoksy- α -aminobenzylfosfonowego zawiesza się w 40 cm³ acetonitrylu, dodaje 4 cm³ 0,5 N metanolowego roztworu wodorotlenku czterometyloamoniowego, a następnie całość odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się 20 cm³ acetonitrylu i ponownie odparowuje, po czym dodaje 40 cm³ acetonitrylu oraz 0,4 g benzenosulfonianu cyjanometylu w 10 cm³ acetonitrylu i całość ogrzewa do wrzenia przez 3 godziny. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w 50 cm³ octanu etylu, a roztwór octanowy przemiewa trzykrotnie porcjami po 30 cm³ wody. Warstwę octanową suszy się siarczanem magnezu, a octan etylu odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy ester krystalizuje się przez rozpuszczenie w octanie etylu i wytrącenie n-heksanem. Otrzymano 0,86 g estru benzylowo-cyjanometylowego kwasu N-karbobenzoksy- α -aminobenzylfosfonowego, o temperaturze topnienia 75–78°C, co stanowi 95% wydajności.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania nowych estrów cyjanometylowych N-acylowanych kwasów aminofosfonowych o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru, alkil, aryl lub aralkil, R₁ oznacza alkil, aryl lub aralkil, zaś Ac jest grupą acylową, taką jak grupa benzylksykarbonylowa, ftalilowa, acetylowa, **znamienny** tym, że na czwartorzędową sól amoniową N-acylowanego monoestru kwasu aminofosfonowego, korzystnie czterometyloamoniową działa się w środowisku rozpuszczalnika organicznego korzystnie acetonitrylu, w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika sulfonianem cyjanometylu, korzystnie benzenosulfonianem cyjanometylu, a uzyskany ester izoluje się ze środowiska reakcji i oczyszcza znanymi sposobami.



Wzór 1