

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

147 616

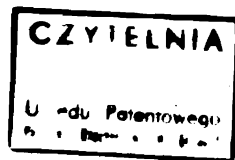
Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 81 08 12 /P.232590/

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 83 02 14

Opis patentowy opublikowano: 89 09 30



Int. Cl.⁴ C07C 109/06

Twórca wynalazku: Andrzej W. Lipkowski

Uprawniony z patentu: Uniwersytet Warszawski, Warszawa /Polska/

SPOSÓB WYTWARZANIA NOWYCH POCHODNYCH N^o, N^{oo}-DIACYLOHYDRAZYDÓW

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych N^o, N^{oo}-diacylohydrazydów o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ i R₂ mogą być jednakowe lub różne i oznaczają rodniki kwasu nikotynowego lub kwasu izonikotynowego, rodniki N-benzylloksykarbonylowych lub N-t-butyloksykarbonylowych pochodnych fenyloalaniny, tryptofanu, leucyny lub N-t-butyloksykarbonylowych pochodnych kwasu γ -aminomasłowego. Związki te znajdują zastosowanie w chemii organicznej oraz przemyśle farmaceutycznym jako substraty do otrzymywania biologicznie czynnych preparatów, na przykład pochodnych peptydowych o wysokiej aktywności przeciwbólowej /Life Sciences Vol. 40, 1987 p.p. 2283-2288/.

Znany i stosowany dotychczas sposób otrzymywania N^o, N^{oo}-diacylohydrazydów polega na reakcji chlorku lub bromku kwasowego z acylohydrazidem, korzystnie w rozpuszczalniku organicznym, zwłaszcza w chloroformie. Jednak w czasie przebiegu tej reakcji tworzą się często niepożądane związki uboczne zanieczyszczające wytwarzany produkt i obniżające jego wydajność, bądź też, jak w przypadku otrzymywania N^o, N^{oo}-hydrazydów di-/N-blokowanych aminokwasów/, następuje znaczny stopień recemizacji reszt aminokwasów.

Niedogodności tych unika się w sposobie wytwarzania nowych pochodnych N^o, N^{oo}-diacylohydrazydów według wynalazku, który polega na tym, że poddaje się reakcji estry kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze 2, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, natomiast Y oznacza podstawiony rodnik fenyłowy z hydrazydami kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze 3, w którym R₂ ma wyżej podane znaczenie w obecności N-hydroksybenzotriazolu jako katalizatora reakcji. W sposobie według wynalazku jako estry kwasów karboksylowych stosuje się aktywne estry kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze 2, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza rodnik p-nitrofenylowy, o-nitrofenylowy, 4-nitrogwajakolowy, trichlorofenylowy lub pentachlorofenylowy.

W sposobie według wynalazku reakcja przebiega w rozpuszczalniku organicznym, zwłaszcza w N,N-dwumetyloformamidzie ewentualnie w mieszaninie z chloroformem. Dzięki zastosowaniu odpowiedniego katalizatora i łagodnym warunkom, reakcja w sposobie według wynalazku przebiega

2

w pożądanym kierunku. Otrzymuje się produkt z wydajnością 78 - 98% wagowych i o wysokiej czystości. Przedmiot wynalazku jest bliżej objaśniony w przykładach wykonania.

P r z y k ł a d I. 3,13 g /10 mmoli/ hydrazidu N-benzylloksykarbonylo-L-fenylalaniny rozpuszcza się w mieszaninie chloroformu i N,N-dwumetyloformamidu w stosunku objętościowym 4 : 1. Następnie do roztworu dodaje się 4,51 g /10 mmoli/ estru 4-nitrogwajakolowego N-benzylloksykarbonylo-L-fenylalaniny oraz 1,36 g /10 mmoli/ N-hydroksybenzotriazolu i całość miesza się przez 12 godzin w temperaturze pokojowej. Powstały osad odsącza się i przemywa dwukrotnie chloroformem, po czym krystalizuje z wrzącego kwasu octowego. Otrzymuje się 5,47 g, co stanowi 92% wag. wydajności związku o temperaturze topnienia 238 - 240°C i analizie elementarnej odpowiadającej N', N''-hydrazydowi di /N-benzylloksykarbonylo-L-fenylalaniny/.

P r z y k ł a d II. 3,19 g /10 mmoli/ hydrazidu N-t-butyloksykarbonylo-L-tryptofanu rozpuszcza się w N,N-dwumetyloformamidzie, po czym do roztworu dodaje się 4,26 g /10 mmoli/ estru p-nitrofenylowego N-t-butyloksykarbonylo-L-tryptofanu i 1,36 g /10 mmoli/ N-hydroksybenzotriazolu. Otrzymany roztwór miesza się w temperaturze pokojowej przez 12 godzin. Powstały osad odsącza się i przemywa dwukrotnie chloroformem. Następnie przekrystalizowuje się związek przez wytrącenie kryształów osadu octanem etylu z roztworu związku w kwasie octowym. Otrzymuje się 5,37 g produktu, co stanowi 89% wag. wydajności. Temperatura topnienia wynosząca 126 - 127,5°C i analiza elementarna odpowiadają N', N''-hydrazydowi di /N-t-butyloksykarbonylo-L-tryptofanu/.

P r z y k ł a d III. 3,13 g /10 mmoli/ hydrazidu N-benzylloksykarbonylo-L-fenylalaniny rozpuszcza się w mieszaninie chloroformu i N,N-dwumetyloformamidu w stosunku objętościowym 4 : 1, a następnie dodaje się 3,03 g /10 mmoli/ estru 2,4,5-trójklorofenylowego kwasu nikotynowego oraz 1,36 g /10 mmoli/ N-hydroksybenzotriazolu. Otrzymany roztwór miesza się przez 10 godzin w temperaturze pokojowej. Powstały osad, odsącza się i przemywa dwukrotnie chloroformem, a następnie przekrystalizowuje się z wrzącego izopropanolu. Otrzymuje się 4,1 g, co stanowi 98% wag. wydajności związku w temperaturze topnienia 138 - 139°C i analizie elementarnej odpowiadającej hydrazydowi N'-nikotynylo-N''-/N-benzylloksykarbonylo-L-fenylalaniny/.

P r z y k ł a d IV. 3,13 g /10 mmoli/ hydrazidu N-benzylloksykarbonylo-L-fenylalaniny rozpuszcza się w mieszaninie chloroformu i N,N-dwumetyloformamidu w stosunku objętościowym 4 : 1, po czym do roztworu dodaje się 3,52 g /10 mmoli/ estru o-nitrofenylowego N-t-butyloksykarbonylo-L-leucyny oraz 1,36 g /10 mmoli/ N-hydroksybenzotriazolu. Całość miesza się przez 12 godzin w temperaturze pokojowej. Powstały osad odsącza się, przemywa dwukrotnie chloroformem i krystalizuje z wrzącego kwasu octowego. Otrzymuje się 4,58 g produktu, co stanowi 87% wagowych wydajności. Analiza elementarna odpowiada hydrazydowi N'-benzylloksykarbonylo-L-fenylalaninylo-N''-/t-butyloksykarbonylo-L-leucyny/ o temperaturze topnienia wynoszącej 175 - 178°C /z rozkładem/.

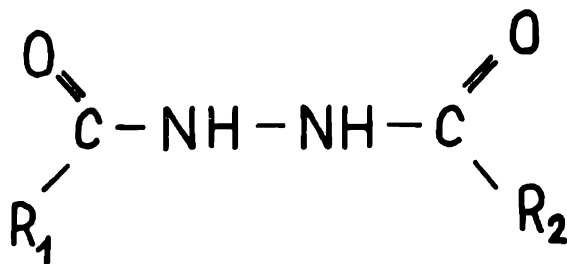
P r z y k ł a d V. Postępuje się jak w przykładzie I, stosując 3,13 g /10 mmoli/ hydrazidu N-benzylloksykarbonylo-L-fenylalaniny i 4,51 g /10 mmoli/ estru pentachlorofenylowego kwasu N-t-butyloksykarbonylo-aminomasłowego. Otrzymuje się 3,88 g, co stanowi 78% wagowych związku o temperaturze topnienia 183 - 186°C /z rozkładem/ i analizie elementarnej odpowiadającej hydrazydowi N'-benzylloksykarbonylo-L-fenylalaninylo-N''-/t-butyloksykarbonylo-aminomasłowego/.

Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

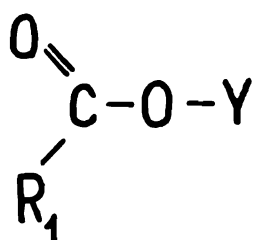
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych N', N''-diacylohydrazydów o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ i R₂ mogą być jednakowe lub różne i oznaczają rodniki kwasu nikotynowego lub kwasu izonikotynowego, rodniki N-benzylloksykarbonylowych lub N-t-butyloksykarbonylowych pochodnych fenylalaniny, tryptofanu, leucyny lub N-t-butyloksykarbonylowych pochodnych kwasu γ-aminomasłowego, z n a m i e n n y t y m, że estry kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze 2, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza podstawiony rodnik

fenylowy poddaje się reakcji z hydrazydami kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze 3, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie w obecności N-hydroksybenzotriazolu jako katalizatora reakcji.

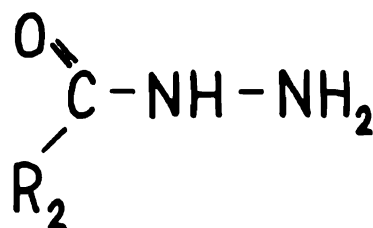
2. Sposób według zastrz.1, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się aktywne estry kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza rodnik p-nitrofenylowy, o-nitrofenylowy, 4-nitrogwajakolowy, trichlorofenylowy lub pentachlorofenylowy.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3