



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY
PATENTU TYMCZASOWEGO

112 691

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr

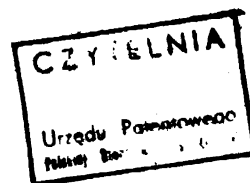
Zgłoszono 05.02.79 (P. 213236)

Pierwszeństwo

Zgłoszenie ogłoszono 14.01.80

Opis patentowy opublikowano 27.02.1982

Int. Cl.² C07F 9/38



Twórcy wynalazku: Paweł Kafarski, Przemysław Mastalerz Janusz Kowalik

Uprawniony z patentu tymczasowego: Politechnika Wrocławska, Wrocław (Polska)

Sposób wytwarzania nowych kwasów
1-N-proliloaminoalkanofosfonowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wywarzania nowych kwasów 1-N-proliloaminoalkanofosfonowych w postaci mieszaniny diastereoizomerów lub czystych diastereoizomerów o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub niższy alkil, zaś R² oznacza atom wodoru, niższy alkil, aryl lub aralkil. Związki otrzymywane sposobem według wynalazku mają własności chelatujące i używane są jako odczynniki chemiczne do kompleksowania metali ciężkich w roztworach wodnych.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku są związkami nowymi, nie opisanymi w literaturze chemicznej.

Istota wynalazku polega na tym, że dla otrzymania kwasów 1-N-proliloaminoalkanofosfonowych w postaci mieszaniny diastereoizomerów o ogólnym wzorze 1 mieszaninę pochodnej proliny o wzorze ogólnym 2, w którym R³ oznacza niższy alkil, zaś Z oznacza powszechnie stosowaną w chemii peptydów grupę blokującą i estru dwualkilowego racemicznego kwasu 1-aminoalkanofosfonowego ogrzewa się do wrzenia w rozpuszczalniku organicznym i po usunięciu reszt blokujących znanymi metodami wytrąca się żądany produkt z alkoholowego roztworu jego bromowodorku aminą lub tlenkiem propylenu.

Istota wynalazku polega również na tym, że dla otrzymania kwasów 1-N-proliloaminoalkanofosfonowych w postaci czystych diastereoizomerów o ogólnym wzorze 1 mieszaninę pochodnej proliny o ogólnym wzorze 2, w

2

którym R³ oznacza niższy alkil, zaś Z oznacza powszechnie stosowaną w chemii peptydów grupę blokującą i soli dwubenzoilowinowej estru optycznie aktywnego kwasu 1-aminoalkanofosfonowego ogrzewa się do wrzenia w rozpuszczalniku organicznym i po usunięciu reszt blokujących znanymi metodami wytrąca się żądany produkt z alkoholowego roztworu jego bromowodorku aminą lub tlenkiem propylenu.

Zasadniczą korzyścią wynikającą ze stosowania sposobu według wynalazku jest otrzymywanie nowych kwasów 1-N-proliloaminoalkanofosfonowych o ogólnym wzorze 1 z wydajnością rzędu 80-90% wydajności teoretycznej. Dalsze korzyści to duża prostota prowadzenia reakcji oraz łatwość wydzielenia produktu z mieszaniny reakcyjnej.

Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w przykładach wykonania.

Przykład I. Sposób opisany w tym przykładzie dotyczy wytwarzania kwasu 1-DL(N-L-proliloamino)etanofosfonowego o wzorze 3. W roztworze 20 ml chloroformu i 1,5 ml trójetylaminy rozpuszcza się 2,3 g (0,01 mola) karbobenzoksyl-proliny i po schłodzeniu na łaźni lodowo-wodnej dodaje się 1,2 ml (0,011 mola) chloromrówczanu izobutyli i zostawia w łaźni na 20 minut, po czym dodaje się 1,8 g (0,01 mola) 1-aminoetanofosfonianu dwuetylowego.

Po osiągnięciu przez mieszaninę reakcyjną temperatury pokojowej ogrzewa się następnie przez pół godziny do wrzenia, po czym ochłodzony roztwór przemywa się

kolejno wodą, roztworem kwasu cytrynowego, wodą, nasyconym roztworem kwaśnego węgla sodowego, wodą i nasyconą solanką, a następnie suszy się bezwodnym chlorkiem wapnia i usuwa rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany olej rozpuszcza się w 10 ml 45% bromowodoru w lodowatym kwasie octowym i ogrzewa przez 30 minut w temperaturze 50–60°C. Po usunięciu lotnych składników z mieszaniny poreakcyjnej oleistą pozostałość rozpuszcza się w 20 ml etanolu a żądany produkt wytrąca się przez dodanie tlenu propylenu. Po krystalizacji z mieszaniny woda-aceton otrzymuje się 1,8 g produktu o temperaturze topnienia 277–282°C, z wydajnością wynoszącą 82% wydajności teoretycznej.

Przykład II. Sposób opisany w tym przykładzie dotyczy wytwarzania kwasu 1-DL(N-L-proliloamino-benzylfosfonowego) o wzorze 4. W roztworze 20 ml chlorku metylenu i 1,5 ml trójmetyloaminy rozpuszcza się 2,33 g (0,01 mola) karbobenzoksyl-L-proliny i po schłodzeniu w łaźni lodowo-wodnej dodaje się 1 ml (0,01 mola) chloromrówczanu etylu oraz zostawia się w łaźni na 10 minut, po czym dodaje się 2,8 g (0,01 mola) chlorowodoru aminobenzylfosfonianu dwuetylowego w 10 ml chlorku metylenu zawierającego 1,5 ml trójmetyloaminy. Reakcję prowadzi się jak w przykładzie I. Otrzymuje się 2,55 g produktu o temperaturze topnienia 279–281°C z wydajnością 91% wydajności teoretycznej.

Przykład III. Sposób opisany w tym przykładzie dotyczy otrzymywania kwasu 1-DL(N-L-proliloamino-2-metyloetanofosfonowego) o wzorze 5. Kwas ten otrzymuje się jak w przykładzie I z tą różnicą, że zamiast 1-aminoetanofosfonianu dwuetylowego stosuje się 1,95 g (0,01 mola) 1-amino-2-metyloetanofosfonianu dwuetylowego. Otrzymuje się 1,95 g produktu o temperaturze topnienia 283–287°C z wydajnością 83% wydajności teoretycznej.

Przykład IV. Sposób opisany w tym przykładzie dotyczy otrzymywania kwasu 1-DL(N-L-proliloamino-2-fenyletanofosfonowego) o wzorze 6. Kwas ten otrzymuje się jak w przykładzie II z tą różnicą, że zamiast chlorowodoru aminobenzylfosfonianu dwuetylowego stosuje się 3,25 g (0,01 mola) chlorowodoru 1-amino-2-fenyletanofosfonianu dwuizopropylowego. Otrzymuje się 2 g produktu o temperaturze topnienia 262–265°C z wydajnością 85% wydajności teoretycznej.

Przykład V. Sposób opisany w tym przykładzie dotyczy otrzymania kwasu 1-D-(N-1-proliloamino)etanofosfonowego o wzorze 3. Sposób ten prowadzi się w dwóch etapach. W etapie pierwszym do ciepłego roztworu 19 g (0,21 mola) kwasu L-(+)-dwubenzoilowinowego w 200 ml etanolu dodaje się 36,2 g (0,2 mola) roztworu estru dwuetylowego kwasu 1-DL-aminoetanofosfonowego. Tak otrzymany roztwór pozostawia się do ochłodzenia, odsąca wydzielony osad soli, przemycza eterem i suszy. Otrzymany L-dwubenzoilowinian 1-D-aminoetanofosfonianu dwuetylowego oczyszcza się przez krystalizację z etanolu do temperatury topnienia 169–171°C. W drugim etapie w roztworze 20 ml chloroformu i 1,5 ml trójetanoloaminy rozpuszcza się 2,33 g (0,01 mola) karbobenzoksyl-L-proliny i po ochłodzeniu

do –5°C dodaje się 1 ml (0,011 mola) chloromrówczanu etylu. Po przetrzymaniu mieszaniny reakcyjnej w temperaturze –5°C przez 15 minut dodaje się roztwór sporządzony przez rozpuszczenie 5,4 g (0,01 mola) soli L-dwubenzoilowinowej 1-D-aminoetanofosfonianu dwuetylowego w roztworze 25 ml chloroformu i 3 ml trójetanoloaminy. Po doprowadzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej ogrzewa się ją do wrzenia w ciągu pół godziny, chłodzi i kolejno przemycza wodą, 5% kwasem solnym, wodą, roztworem kwaśnego węgla sodu, 5% roztworem wodorotlenku sodu, wodą i solanką. Otrzymany roztwór suszy się bezwodnym siarczaniem magnezu i po odsączeniu środka suszącego rozpuszczalnik odparowuje się. Otrzymany gęsty olej rozpuszcza się w 15 ml 45% bromowodoru w lodowatym kwasie octowym i ogrzewa w 50–60°C przez 20 minut. Po usunięciu lotnych składników mieszaniny poreakcyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem oleistą pozostałość rozpuszcza się w 35 ml etanolu i wytrąca żądany peptyd pirydyną. Po krystalizacji z mieszaniny woda-etanol-aceton otrzymuje się 85 g produktu o temperaturze topnienia 283–285°C z wydajnością 84% wydajności teoretycznej.

Przykład VI. Sposób opisany w tym przykładzie dotyczący otrzymywania kwasu 1-L-(N-L-proliloamino)etanofosfonowego o wzorze 3. W etapie pierwszym, po rozdzieleniu estru dwuetylowego kwasu 1-DL-aminoetanofosfonowego jak w etapie pierwszym przykładu V, z etanolowego roztworu uzyskanego po oddzieleniu L-dwubenzoilowinianu 1-D-aminoetanofosfonianu dwuetylowego usuwa się etanol pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość krystalizuje się z układu aceton-eter etylowy. Tak otrzymany L-dwubenzoilowinian 1-L-aminoetanofosfonianu dwuetylowego o temperaturze topnienia 149–151°C używa się w miejsce L-dwubenzoilowinianu 1-D-aminoetanofosfonianu dwuetylowego w reakcji prowadzonej jak w etapie drugim przykładu V. Otrzymuje się 1,6 g produktu o temperaturze topnienia 277–279°C z wydajnością 76% wydajności teoretycznej.

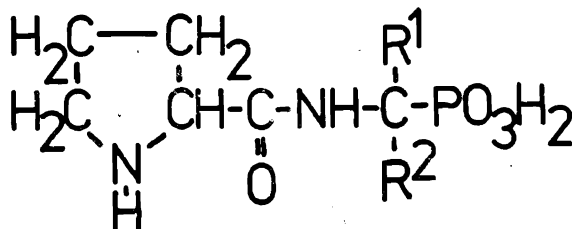
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych kwasów 1-N-proliloaminoalkanofosfonowych w postaci mieszaniny diastereoizomerów o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub niższy alkil, zaś R² oznacza atom wodoru, niższy alkil, aryl lub aralkil, **znamienny tym, że** mieszaninę pochodnej proliny o wzorze ogólnym 2, w którym R³ oznacza niższy alkil, zaś Z oznacza powszechnie stosowaną w chemii peptydów grupę blokującą i estru dwualkilowego racemicznego kwasu 1-aminoalkanofosfonowego ogrzewa się do wrzenia w rozpuszczalniku organicznym i po usunięciu reszt blokujących znanymi metodami wytrąca się żądany produkt z alkoholowego roztworu jego bromowodoru aminą lub tlenkiem propylenu.

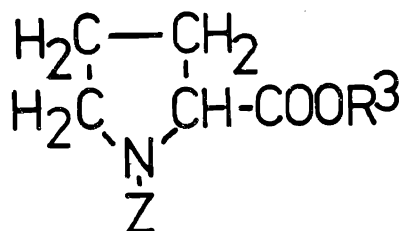
2. Sposób wytwarzania nowych kwasów 1-N-proliloaminoalkanofosfonowych w postaci czystych diastereoizomerów, o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub niższy alkil, zaś R² oznacza atom

wodoru, niższy alkil, aryl lub aralkil, **znamienny** tym, że mieszaninę pochodnej proliny o wzorze ogólnym 2, w którym R^3 oznacza niższy alkil, zaś Z oznacza powszechnie stosowaną w chemii peptydów grupę blokującą i soli dwubenzoilowinowej estru optycznie aktywnego kwasu

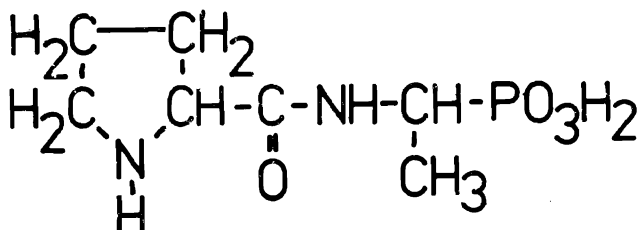
l-aminoalkanofosfonowego ogrzewa się do wrzenia w rozpuszczalniku organicznym i po usunięciu reszt blokujących znanymi metodami wytrąca się żądany produkt z alkoholowego roztworu jego bromowodorku aminą lub tlenkiem propylenu.



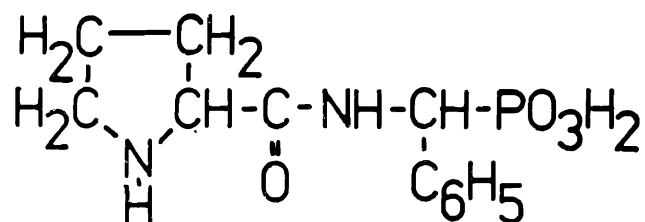
wzór 1.



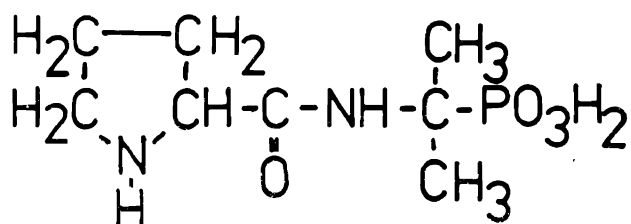
wzór 2.



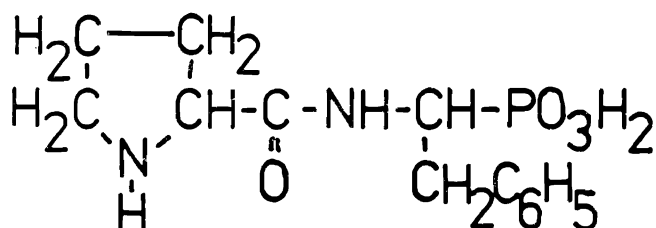
wzór 3.



wzór 4.



wzór 5.



wzór 6.