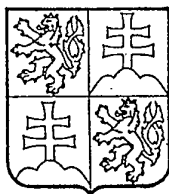


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATÍVNA
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNY ÚRAD
PRE VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍU

274 395

(21) PV 7174-89.N
(22) Prihlášené 19 12 89

(40) Zverejnené 12 09 90
(45) Vydané 31 07 92

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁵
C 07 H 3/04

(75) Autor vynálezu KUČÁR ŠTEFAN RNDr.CSc.,
KUBALA JOZEF ing.,
KOZÁK JÁN RNDr., BRATISLAVA

(54) Spôsob prípravy opticky aktívnej 2-deoxy-
-D-ribózy

(57) Rieši sa príprava opticky aktívnej 2-deoxy-D-ribózy o vysokej čistote. V 1,5 až 3 % hmot. vodnom roztoku zmesi 7⁺ laktónov kyselín 3-deoxy-D-glukonovej a 3-deoxy-D-manonovej sa elektrolytickou oxidáciou rozštiepi glykozidická väzba v kyslom prostredí za katalytického účinku ceričitých iónov pri prúdovej hustote 1,5 až 3 A/dm² pri teplote 35 až 45 °C po dobu 6 až 8 h. Z reakčnej zmesi sa pomocou aromatického amínu pripraví kryštalický N-fenyl-2-deoxy-D-ribozylamin, z ktorého sa 2-deoxy-D-riboza uvoľní hydrolýzou vodnou parou, prečistí aktívnym uhlím a zo zmesi metanol acetón vykryštalizuje.

Vynález sa týka spôsobu prípravy opticky aktívnej 2-deoxy-D-ribózy.

2-deoxy-D-ribóza patrí medzi vzácne sacharidy deocukry s biologickým účinkom, tvorí jednu zo zložiek nukleových kyselín.

Najčastejšie sa pripravuje glykalovou metódou z D-arabinózy cez medziprodukty $\rightarrow$ 4-tetra-O-acetyl-D-arabinóza $\rightarrow$ 3-acetobrom-D-arabinóza $\rightarrow$ 3,4 diacetyl-D-arabinal $\rightarrow$ D-arabinal $\rightarrow$ 2-deoxy-D-ribóza /R.E. Deriaz, W.G. Overend, M. Stacey, Ehmel G. Teece, L.E. Wiggins: J.Chem.Soc. 1879 (1949)/.

Taktiež sa môže pripraviť z D-erytrózy, resp. 2,4-benzilidén D-erytrózy nitrometanovou syntézou, kde po separácii zmesi príslušných 1-deoxy-1-nitro-alditolov 3,5-benzylidén D-ribitol a 1-deoxy-1-nitro-3,5-benzylidén D-arabitol, po acetylácii a následnom pôsobení hydrouhličitanu sodného, redukciou katalyzátorom Paládiom na uhlí vzniká 2-deoxy-D-ribóza /W.G. Overend, M. Stacey, L.F. Wiggins: J.Chem.Soc. 1358 (1949)/. Štěpením anhydroaldóz halogenovodíkmi /P.W. Kent, M. Stacey, L. Wiggins: Natur 161, 21 (1948); P.W. Kent, M. Stacey, L. Wiggins: J.Chem.Soc. 1232 (1949)/, taktiež sa 2-deoxy-D-ribóza získa desulfuráciou príslušného esteru kyseliny dithioughličitej /M.L. Wolfrom, A.B. Foster: J.Am.Chem.Soc. 78, 1399 (1956)/, alebo priamo z D-glukózy cez medziprodukty 1,2 : 5,6-diizopropylidén-D-glukofuranóza $\rightarrow$ 1,2 : 5,6-diizopropylidén-3-O-metylsulfenyl-D-glukofuranóza $\rightarrow$ 2-deoxy-D-ribóza /E. Hardegger, M. Schellenbaum, R. Huwyler, A. Züst: Helv. Chim.Acta 40, 1816 (1957), E.Recondo, H. Rinderknecht: Helv.Chim.Acta 43, 1953 (1969)/ pripravili 2-deoxy-D-ribózu z 1,2 : 5,6-diizopropylidén-3-O-metyl-D-glukofuranozidu a vo forme N-fenyl-glykozylamínu ju izoloval /J.C.Sowden: J.Am.Chem.Soc. 76, 3541 (1954); J. Kenner, G.N. Richards: J.Chem.Soc. 3019 (1957)/.

Je známa príprava metasacharínových kyselín z D-glukózy cez medziprodukty 1,2 : 5,6-di-O-izopropylidén-D-glukofuranóza $\rightarrow$ 1,2 : 2,6-di-O-izopropylidén-3-O-metyl-D-glukofuranóza, 3-O-metyl-D-glukofuranóza /G.N. Richards: Methods in Carbohydr.Chem.Vol.I. 180 (1962)/. Vápenaté soli metasacharínových kyselín odbúrali peroxidom vodíka za prítomnosti soli železa na 2-deoxy-D-ribózu /G.N. Richards: J.Chem.Soc. 3638 (1954)/.

Uvedené metódy prípravy 2-deoxy-D-ribózy mali nedostatky v tom, že príprava bola dlhá, náročná, dochádzalo k zamorovaniu prostredia. Výťažok medziproduktov bol nízky, konečný produkt nedosahoval požadovanú čistotu.

Uvedené nevýhody v podstatnej miere odstraňuje spôsob prípravy 2-deoxy-D-ribózy podľa vynálezu, ktorý spočíva v tom, že sa v 1,5 až 3 % vodnom roztoku zmesi 3-laktonov kyselín 3-deoxy-D-glukonovej a 3-deoxy-D-manonovej elektrolytickou oxidáciou rozštiepi glykozidická väzba pôsobením jednosmerného elektrického prúdu v kyslom prostredí za katalytického účinku ceričitých iónov, pri anódovej prúdovej hustote 1,5 až 3 A/dm², teplote 35 až 45 °C po dobu 6 až 9 hodín, potom sa z reakčnej zmesi po neutralizácii za prítomnosti etanolu v kyslom prostredí pomocou aromatického amínu s výhodou anilínu pripraví kryštalický N-fenyl-2-deoxy-D-ribozylamín, z ktorého sa 2-deoxy-D-ribóza uvoľní hydrolýzou vodnou parou, prečistí aktívnym uhlím a deionizuje na ionomeničoch Katex v H⁺ forme a Anexe v Ac⁻ forme a zo zmesi metanol acetón vykryštalizuje.

Výhodou navrhovaného spôsobu prípravy 2-deoxy-D-ribózy oproti doterajším spôsobom prípravy je, že predmetný spôsob je účinnejší a hospodárnejší, je lepšie zúžitkovanie východzej suroviny, technologické operácie nie sú náročné na zariadenie a konečný produkt dosahuje vysokú čistotu.

Vynález ilustruje nasledovný príklad prevedenia, pričom však rozsah vynálezu v žiadnom smere neobmedzuje.

Príklad 1

Do 10 l skleneného reakčného kotlíka opatreného miešaním, chladením a dvomi grafitovými elektródami (anódou a katódou) sa pridala zmes 3-laktonov kyselín 3-deoxy-D-glukonovej a 3-deoxy-D-manonovej (150 g), kyselina sírová 0,1 % hmot. (1 500 ml) síran ceričitý

monohydrát (37,5 g). Z jednosmerného zdroja elektrického prúdu sa upravila intenzita prúdu tak, aby anódová prúdová hustota bola $2,0 \text{ A/dm}^2$ pri teplote 40°C po dobu 8 h za stáleho miešania. Reakčná zmes sa neutralizovala uhličitanom vápenatým (150 g) a soli sa odfiltrovali. Filtrát pri tlaku 100 kPa a teplote 40°C sa zahustil na objem (200 ml), pridal anilín (40 ml), 96 % hmot. etanol (40 ml), kyselina octová 98 % hmot. (1,6 ml). Miešal sa pri teplote 5°C po dobu 2 h. Postupne začal kryštalizovať N-fenyl-2-deoxy-D-ribozylamín. Po 24 h sa prefiltroval, premyl na nuči studenou vodou (1 000 ml). Vlhký N-fenyl-2-deoxy-D-ribozylamín sa rozmiešal vo vode (2 000 ml) a rozkládal v destilačnom zariadení vodnou parou 1 h. Roztok sa odfarbil prídavkom aktívneho uhlia a filtrát odsolil perkoláciou na kolónach s ionomeničom s funkčnými sulfoskupinami v hydrogénovej forme a ionomeničom s funkčnými kvartérnymi skupinami benzyltrimetylamóniovými v acetátovej forme s dĺžkou 30 cm a priemerom 5 cm. Roztok sa zahustil pri tlaku 100 kPa a teplote 40°C na sirup a lyofilizoval (65 g). Lyofilizát sa rozpustil metanol : acetón v pomere 1 : 1 (130 ml) a pri teplote 5°C vykryštalizoval. 2-deoxy-D-ribóza optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} - 57^\circ$ ($c = 2$ vody), teplota topenia 86 až 88°C , sa získala v 43,0 % výťažku.

2-deoxy-D-ribóza má použitie v chémii a biochémii sacharidov, v génovom inžinierstve a v medicíne.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

1. Spôsob prípravy 2-deoxy-D-ribózy vyznačujúci sa tým, že sa z 1,5 až 3 % hmot. vodnom roztoku zmesi 2 laktonov kyseliny 3-deoxy-D-glukonovej a 3-deoxy-D-manonovej elektrolytickou oxidáciou rozštiepi glykozidická väzba v kyslom prostredí za katalytického účinku ceričitých iónov pri anódovej prúdovej hustote $1,5$ až 3 A/dm^2 , pri teplote 35 až 45°C po dobu 6 až 9 h, z reakčnej zmesi sa po neutralizácii za prítomnosti etanolu v kyslom prostredí pomocou aromatického amínu pripraví kryštalický N-fenyl-2-deoxy-D-ribozylamín, z ktorého sa 2-deoxy-D-ribóza uvoľní hydrolýzou vodnou parou, prečistí aktívnym uhlím a zo zmesi metanol acetón vykryštalizuje.

2. Spôsob prípravy 2-deoxy-D-ribózy podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že po prečistení aktívnym uhlím sa deionizuje na ionomeničoch katexe v H^+ forme a anexe v Ac^- forme.