

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **236275**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **420891**

(22) Data zgłoszenia: **17.03.2017**

(51) Int. Cl.

C07D 239/54 (2006.01)

C07D 291/04 (2006.01)

(54) **Sposób otrzymywania alanin podstawionych uracyłem bądź tyminą w pozycji β**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

24.09.2018 BUP 20/18

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

28.12.2020 WUP 21/20

(73) Uprawniony z patentu:

**POLITECHNIKA WARSZAWSKA,
Warszawa, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**MARIOLA KOSZYTKOWSKA-STAWIŃSKA,
Dziechciniec, PL
JOLANTA IGNATOWSKA, Warszawa, PL**

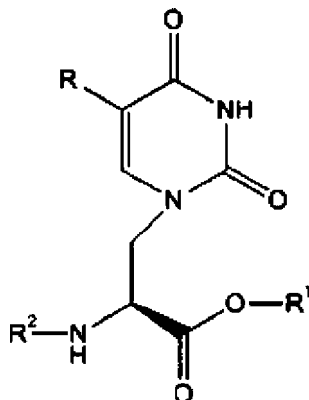
(74) Pełnomocnik:

recz. pat. Joanna Bocheńska

PL 236275 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania alanin podstawionych uracyłem bądź tyminą w pozycji β o wzorze ogólnym 1 o konfiguracji absolutnej (S) na asymetrycznym atomie węgla, w którym R oznacza atom wodoru bądź grupę alkilową o liczbie atomów węgla od 1 do 3, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, R¹ oznacza atom wodoru i R² oznacza grupę benzyloksykarbonylową lub R¹ oznacza grupę etylową i R² oznacza atom wodoru lub R¹ i R² oznacza atom wodoru. Związki te mogą istnieć w postaci odpowiednich tautomerów

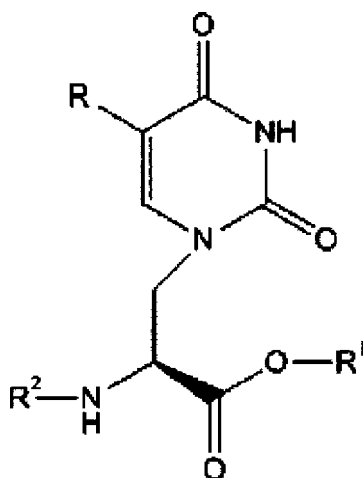


Wzór 1

Naturalnie występująca willardiina, którą również opisuje wzór 1, w którym R, R¹ i R² oznacza atom wodoru jest stosowana jako selektywny agonista receptorów AMPA w ośrodkowym układzie nerwowym [D. K. Patneau et al. *J. Neurosci.*, **1992**, 12(2), 595]. Związki o wzorze 1 są także wykorzystywane jako bloki budulcowe do syntezy oligonukleopeptydów, które mogą znaleźć zastosowanie w terapii genowej [P. Herdewijn et al., *Helv. Chim. Acta*, **2006**, 89, 1194; P. Herdewijn et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, 10, 3401]. W obu przypadkach tylko enancjomer (S) związków 1 wykazuje pożądaną aktywność biologiczną.

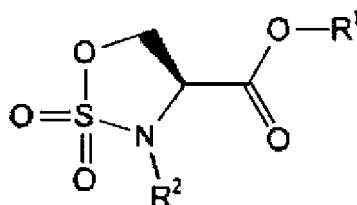
Opisana w literaturze synteza pochodnych związku 1 o konfiguracji absolutnej (S) obejmuje reakcję (S)-2-(N-alkoksykarbonylo)propanolaktonu z pirymidynową zasadą nukleinową w obecności wodoru sodu (bądź innej zasady) [P. Geotti-Bianchini et al., *Org. Biomol. Chem.*, 2010, 8, 1315; L.D. Arnold et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 7105]. Wadą tej reakcji jest wyjątkowa nietrwałość (S)-2-(N-alkoksykarbonylo)propanolaktonów, które łatwo ulegają polimeryzacji. Z tego powodu wydajność ich reakcji z zasadami nukleinowymi jest niska, ok. 30%. Inną metodą syntezy pochodnych związków o wzorze 1, w których R¹ oznacza grupę metylową a R² oznacza grupę trifenylometrylową, jest reakcja Mitsunobu pomiędzy estrem metylowym (S)-N-(trifenylometrylo)seryny a pirymidynową zasadą nukleinową [G. Hai-Ming et al., *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 3863]. Niestety, zastosowanie estrów (S)-N-(alkoksykarbonylo)seryny w reakcji Mitsunobu nie prowadzi do spodziewanych produktów, ze względu na przebiegającą w tych warunkach reakcję eliminacji. Reakcja Mitsunobu charakteryzuje się także bardzo niekorzystnym bilansem masowym z powodu: (a) stosowania trifenylofosfiny (b) konieczności użycia reagentów w stosunku molowym przekraczającym stosunek stechiometryczny, oraz (c) dużej masy molarnej zabezpieczenia N-trifenylometrylowego, usuwanego w kolejnym etapie syntezy docelowego aminokwasu. Czystość optyczna aminokwasów otrzymanych w reakcji Mitsunobu nie została potwierdzona. Kolejną metodą syntezy związków o wzorze 1 jest reakcja z udziałem enzymów [I. Murakoshi et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, 34, 1473]. W wyniku tej reakcji otrzymano związek o wzorze 1 o konfiguracji (S), w którym R, R¹ i R² oznacza atom wodoru ale wydajność tej reakcji wyniosła 1%. Pochodne związków o wzorze 1 można także otrzymać poprzez reakcje, substytucji nukleofilowej estru benzyloвого kwasu (S)-N-(tert-butoksykarbonylo)-3-jodopropanowego z pirymidynową zasadą nukleinową [T. Yamasaki et al., *J. Heterocyclic Chem.*, **2006**, 43, 1111]. Reakcje te według autorów publikacji prowadzą

do odpowiednich pochodnych związku 1 o konfiguracji (S), ale przeprowadzone przez autorów niniejszego zgłoszenia badania dowodzą, że w wyniku takich reakcji otrzymuje się mieszaniny racemiczne. Nieoczekiwanie okazało się, że związki o wzorze ogólnym 1



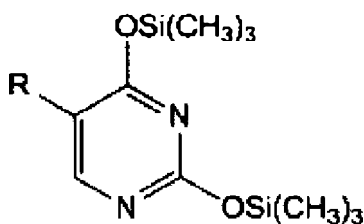
Wzór 1

i o konfiguracji absolutnej (S), w którym R oznacza atom wodoru bądź grupę alkilową o liczbie atomów węgla od 1 do 3, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, R¹ oznacza atom wodoru i R² oznacza grupę benzyloksykarbonylową lub R¹ oznacza grupę etylową i R² oznacza atom wodoru lub R¹ i R² oznacza atom wodoru, można otrzymać w dwuetapowym procesie. W pierwszym etapie poddaje się reakcji związek o wzorze ogólnym 2,



Wzór 2

w którym R¹ oznacza grupę benzylową bądź etylową, R² oznacza grupę benzyloksykarbonylową ze związkiem o wzorze ogólnym 3,



Wzór 3

w którym R ma podane powyżej znaczenie. W wyniku pierwszego etapu otrzymuje się związki pośrednie o wzorze ogólnym 1 i o konfiguracji absolutnej (S), w którym R¹ oznacza grupę benzylową bądź etylową, R² oznacza grupę benzyloksykarbonylową a R ma podane powyżej znaczenie.

W tym etapie substraty, czyli związek o wzorze ogólnym 2 i związek o wzorze ogólnym 3 stosuje się reagenty w stosunku molowym wynoszącym od 1 : 1,01 do 1 : 1,08 odpowiednio. Etap ten przebiega w bezwodnym acetonitrylu w zakresie temperatur od temperatury pokojowej do temperatury 50°C, w atmosferze gazu obojętnego.

W celu otrzymania związku o wzorze ogólnym 1 i o konfiguracji absolutnej (S) gdzie R oznacza grupę alkilową o liczbie atomów węgla od 1 do 3 łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, R¹ oznacza grupę etylową a R² oznacza atom wodoru, związek o wzorze 1 gdzie R oznacza grupę alkilową, R¹ oznacza grupę etylową a R² oznacza grupę benzyloksykarbonylową poddaje się działaniu wodoru w obecności palladu osadzonego na węglu aktywnym pod ciśnieniem atmosferycznym.

W celu otrzymania związku o wzorze ogólnym 1 i o konfiguracji absolutnej (S), gdzie R oznacza atom wodoru bądź grupę alkilową o liczbie atomów węgla od 1 do 3 łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, a R¹ i R² oznacza atom wodoru, związek o wzorze 1 gdzie R oznacza atom wodoru bądź grupę alkilową o liczbie atomów węgla od C₁ do C₃, R¹ oznacza grupę benzylową a R² oznacza grupę benzyloksykarbonylową poddaje się działaniu wodoru w obecności palladu osadzonego na węglu aktywnym pod ciśnieniem atmosferycznym.

W celu otrzymania związku o wzorze ogólnym 1 i o konfiguracji absolutnej (S), gdzie R oznacza atom wodoru bądź grupę alkilową o liczbie atomów węgla od 1 do 3 o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, R¹ oznacza atom wodoru, R² oznacza grupę benzyloksykarbonylową, związek o wzorze 1 gdzie R oznacza atom wodoru bądź grupę alkilową o liczbie atomów węgla od 1 do 3 o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, R¹ oznacza grupę etylową a R² oznacza grupę benzyloksykarbonylową poddaje się działaniu wodnego roztworu wodorotlenku sodu.

Związek o wzorze ogólnym 1 i o konfiguracji absolutnej (S), gdzie R oznacza grupę alkilową o liczbie atomów węgla od 1 do 3 o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, R¹ oznacza atom wodoru, R² oznacza grupę benzyloksykarbonylową można poddać działaniu wodoru w obecności palladu osadzonego na węglu aktywnym pod ciśnieniem atmosferycznym co prowadzi do uzyskania związku o wzorze ogólnym 1 i o konfiguracji absolutnej (S), w którym R oznacza grupę alkilową o liczbie atomów węgla od 1 do 3 o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym a R¹ i R² oznacza atom wodoru.

Sposób według wynalazku został bliżej przedstawiony w przykładach.

Przykład 1. Otrzymywanie estru etylowego (S)-N-(benzyloksykarbonylo)-3-(5-metylo-3,4-dihydro-2,4-dioksa-2H-pyrimidyn-1-ylo)alaniny

Mieszaninę tyminy (85 mg, 0.67 mmol) i N,O-bis(trimetylosililo)acetamidu (0.32 ml, 1.32 mmol) w suchym acetonitrylu (1 ml) miesza się przez 1 godz. w temperaturze pokojowej, w atmosferze argonu. Następnie dodaje się roztwór (S)-N-(benzyloksykarbonylo)-4-(etoksykarbonylo)-2,2-dioksa-1,2,3-oksatiazolidyny (215 mg, 0.65 mmol) w suchym acetonitrylu (2 ml). Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w temperaturze pokojowej na 2 dni. Po tym czasie dodaje się kolejno 2 ml wody i 8 ml octanu etylu i całość miesza się przez 1 godz. w temperaturze pokojowej. Lotne składniki oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszcza się metodą chromatografii kolumnowej (AcOEt). Otrzymuje się produkt w postaci białego ciała stałego (165 mg, 66%).

δ_{H} (500 MHz, DMSO-*d*₆): 1.16 (t, ³J_{H-H} 7 Hz, 3H); 1.70 (s, 3H); 3.68 (część AB układu ABX, ²J_{H-H} 13.7 Hz, ³J_{H-H} 9.2 Hz, 1H); 4.10 (q, ³J_{H-H} 7 Hz, 2H); 4.16 (część AB układu ABX, ²J_{H-H} 13.7 Hz, ³J_{H-H} 6 Hz, 1H); 4.37-4.44 (m, 1H, część X układu ABX); 4.93-5.10 (m, 2H); 7.26-7.40 (m, 6H); 7.84 (d, ³J_{H-H} 8.5 Hz, 1H); 11.30 (s, 1H, NH). δ_{C} (125 MHz, DMSO-*d*₆): 11.92; 13.89; 47.92; 52.17; 61.09; 65.60; 108.20; 127.50; 127.83; 128.35; 136.81; 141.74; 150.90; 155.95; 164.21; 169.72. HRMS (ESI/MeOH) m/z obl. dla C₁₈H₂₂N₃O₆ (M+H)⁺ 376.15086, znaleziono 376.1500. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (c 0.110, MeOH) -88.2.

Przykład 2. Otrzymywanie estru etylowego (S)-N-(benzyloksykarbonylo)-3-(2,4-dioksa-2H-pyrimidyn-1-ylo)alaniny

Mieszaninę uracylu (75 mg, 0.67 mmol) i N,O-bis(trimetylosililo)acetamidu (0.33 ml, 1.34 mmol) w suchym acetonitrylu (1.5 ml) miesza się przez 1 godz. w temperaturze pokojowej, w atmosferze argonu. Następnie dodaje się roztwór (S)-N-(benzyloksykarbonylo)-4-(etoksykarbonylo)-2,2-dioksa-1,2,3-oksatiazolidyny (220 mg, 0.66 mmol) w suchym acetonitrylu (2 ml). Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w temperaturze pokojowej na 2 dni. Po tym czasie dodaje się kolejno 2 ml wody i 8 ml octanu etylu i całość miesza się przez 1 godz. w temperaturze pokojowej. Lotne składniki oddestylowuje się pod

zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszcza się metodą chromatografii kolumnowej (AcOEt). Otrzymuje się produkt w postaci białego ciała stałego (150 mg, 62%).

δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6): 1.17 (t, $^3J_{\text{H-H}}$ 7 Hz, 3H); 3.70 (część AB układu ABX, $^2J_{\text{H-H}}$ 13.5 Hz, $^3J_{\text{H-H}}$ 9.0 Hz, 1H), 4.11 (q, $^3J_{\text{H-H}}$ 7 Hz, 2H); 4.20 (część AB układu ABX, $^2J_{\text{H-H}}$ 13.5 Hz, $^3J_{\text{H-H}}$ 6 Hz, 1H), 4.38-4.50 (m, 1H, część X układu ABX); 4.95-5.12 (m, 2H); 5.52 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ 7.7 Hz, 1H), 7.25-7.55 (m, 5H); 7.47 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ 7.7 Hz, 1H); 7.85 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ 8.6 Hz, 1H, NH); 11.31 (s, 1H, NH). δ_{C} (125 MHz, DMSO- d_6): 13.91; 48.13; 52.11; 61.15; 65.64; 100.77; 127.54; 127.84; 128.35; 136.79; 145.91; 150.91; 155.98; 163.64; 169.65. HRMS (ESI/MeOH) m/z obl. dla $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_6$ (M+H)⁺ 362.1352, znaleziono 362.1347. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (c 0.121, MeOH) -109.1.

Przykład 3. Otrzymywanie estru benzylowego (S)-N-(benzyloksykarbonylo)-3-(2,4-dioksyo-2H-pyrimidyn-1-ylo)alaniny

Mieszaninę uracylu (125 mg, 1.1 mmol) i N,O-bis(trimetylosililo)acetamidu (0.54 ml, 2.2 mmol) w suchym acetonitrylu (3 ml) miesza się przez 1 godz. w temperaturze pokojowej, w atmosferze argonu. Następnie dodaje się roztwór (S)-N-(benzyloksykarbonylo)-4-(benzyloksykarbonylo)-2,2-dioksyo-1,2,3-oksotiazolidyny (410 mg, 1.02 mmol) w suchym acetonitrylu (3 ml). Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w temperaturze pokojowej na 1 dzień. Po tym czasie dodaje się kolejno 2 ml wody i 10 ml octanu etylu i całość miesza się przez 1 godz. w temperaturze pokojowej. Lotne składniki oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszcza się metodą chromatografii kolumnowej (AcOEt). Otrzymuje się produkt w postaci białego ciała stałego (270 mg, 58%).

δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6): 3.75 (część AB układu ABX, $^2J_{\text{H-H}}$ 13.9 Hz, $^3J_{\text{H-H}}$ 9.5 Hz, 1H); 4.24 (część AB układu ABX, $^2J_{\text{H-H}}$ 13.9 Hz, $^3J_{\text{H-H}}$ 5.3 Hz, 1H), 4.45-4.57 (m, 1H, część X układu ABX); 4.92-5.09 (m, 2H); 5.10-5.20 (m, 2H); 5.49 (dd, $^3J_{\text{H-H}}$ 7.8 Hz, $^4J_{\text{H-H}}$ 2 Hz, 1H), 7.08-7.61 (m, 10H); 7.45 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ 7.8 Hz, 1H); 7.91 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ 8.7 Hz, 1H); 11.31 (s, 1H, NH). δ_{C} (125 MHz, DMSO- d_6): 48.17; 52.20; 65.68; 66.56; 100.79; 127.53; 127.83; 127.93; 128.16; 128.34; 128.43; 135.51; 136.72; 145.88; 150.9; 156.02; 163.6; 169.54. HRMS (ESI/AcOEt) m/z obl. dla $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_6$ (M+H)⁺ 424.1509, znaleziono 424.1503. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (c 0.122, MeOH) -90.1.

Przykład 4. Otrzymywanie (S)-N-(benzyloksykarbonylo)-3-(5-metylo-3,4-dihydro-2,4-dioksyo-2H-pyrimidyn-1-ylo)alaniny

Do 1 M roztworu NaOH (3.2 ml) wkrapla się ester etylowy (S)-N-(benzyloksykarbonylo)-3-(5-metylo-3,4-dihydro-2,4-dioksyo-2H-pyrimidyn-1-ylo)alaniny (130 mg, 0.346 mmol) rozpuszczony w mieszaninie 1,4-dioksanu (3.6 ml) i tetrahydrofuranu (2.4 ml). Mieszaninę reakcyjną pozostawiono w temperaturze pokojowej przez noc. Potem do mieszaniny reakcyjnej dodaje się wodę (30 ml) i ekstrahuje dichlorometanem (15 ml). Następnie fazę wodną zakwasza się 2 M roztworem HCl do pH 1 wobec papierka wskaźnikowego i ekstrahuje octanem etylu (3 x 25 ml). Fazę organiczną suszy się siarczanem magnezu. Rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się produkt w postaci białego ciała stałego (100 mg, 83%).

δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6): 1.68 (s, 3H); 3.62 (część AB układu ABX, $^2J_{\text{H-H}}$ 13.8 Hz, $^3J_{\text{H-H}}$ 10 Hz, 1H); 4.21 (część AB układu ABX, $^2J_{\text{H-H}}$ 13.8 Hz, $^3J_{\text{H-H}}$ 5 Hz, 1H), 4.34-4.44 (m, 1H, część X układu ABX); 4.95-5.10 (m, 2H); 7.23-7.41 (m, 6H); 7.67 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ 8.9 Hz, 1H); 11.28 (s, 1H, NH), 13.06 (s, 1H, OH). δ_{C} (125 MHz, DMSO- d_6): 11.94; 48.26; 52.15; 65.49; 107.98; 127.43; 127.78; 128.35; 136.89; 141.86; 150.86; 156.02; 164.25; 171.13. HRMS (ESI/MeOH) m/z obl. dla $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_6$ (M+H)⁺ 348.1196, znaleziono 348.1190. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (c 0.196, MeOH) -86.7 $[[\alpha]_{\text{D}}^{25}]_{\text{D}}^{25}$ (c 0.2, MeOH) -91, P. Geotti-Bianchini et al., *Chem Commun.*, **2009**, 3178].

Przykład 5. Otrzymywanie estru etylowego (S)-3-(5-metylo-3,4-dihydro-2,4-dioksyo-2H-pyrimidyn-1-ylo)alaniny

Do roztworu estru etylowego (S)-N-(benzyloksykarbonylo)-3-(5-metylo-3,4-dihydro-2,4-dioksyo-2H-pyrimidyn-1-ylo)alaniny (150 mg, 0.400 mmol) w metanolu (20 ml) dodaje się 20 mg 10% Pd/C. Mieszaninę reakcyjną poddaje się działaniu wodoru pod ciśnieniem atmosferycznym w temperaturze pokojowej przez 2 godziny. Następnie mieszaninę przesącza się przez złożę Celitu. Złożę Celitu przeemywa się kilkakrotnie metanolem (razem 50 ml). Metanol usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się produkt w postaci białego ciała stałego (90 mg, 99%).

δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6): 1.73 (s, 3H); 1.92 (bs, 2H, NH); 3.54-3.61 (m, 2H, część AB układu ABX); 3.81-3.90 (m, 1H, część X układu ABX); 4.05 (q, $^3J_{\text{H-H}}$ 7.1 Hz, 2H); 7.46 (d, $^4J_{\text{H-H}}$ 1 Hz, 1H), 11.22 (s, 1H, NH). δ_{C} (125 MHz, DMSO- d_6): 11.92; 13.93; 50.77; 52.88; 60.48; 107.59; 142.45; 150.96; 164.30;

173.57. HRMS (ESI/MeOH) m/z obl. dla $C_{10}H_{16}N_3O_4$ (M+H)⁺ 242.1141, znaleziono 242.1135. $[\alpha]_D^{25}$ (c 0.101, MeOH) +11.9.

Przykład 6. Otrzymywanie (S)-3-(2,4-dioekso-2H-pirymidyn-1-ylo)alaniny

Do roztworu estru benzyowego (S)-N-(benzyloksykabonylo)-3-(2,4-dioekso-2H-pirymidyn-1-ylo)alaniny (210 mg, 0.496 mmol) w metanolu (30 ml) dodaje się 30 mg 10% Pd/C. Mieszaninę reakcyjną poddaje się działaniu wodoru pod ciśnieniem atmosferycznym w temperaturze pokojowej przez 4 godziny. Następnie mieszaninę przesącza się przez złożę Celitu. Złożę Celitu przemywa się metanolem (20 ml) a następnie wodą (3 x 20 ml). Z zebranego wodnego przesącza, wodę usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się produkt jako białe ciało stałe (80 mg, 82%).

δ_H (500 MHz, D₂O): 4.25 (część AB układu ABX, ²J_{H-H} 15.2 Hz, ³J_{H-H} 6.2 Hz, 1H); 4.38 (część AB układu ABX, ²J_{H-H} 15.2 Hz, ³J_{H-H} 4.6 Hz, 1H); 4.44 (część X układu ABX, ³J_{H-H} 6.2 Hz, ³J_{H-H} 4.6 Hz, 1H); 5.77 (d, ³J_{H-H} 7.9 Hz, 1H); 7.56 (d, ³J_{H-H} 7.9 Hz, 1H); δ_C (125 MHz, D₂O): 47.92; 52.16; 102.45; 146.78; 152.70; 166.42; 168.95. HRMS (ESI/H₂O) m/z obl. dla $C_7H_{10}N_3O_4$ (M+H)⁺ 200.0671, znaleziono 200.0666. $[\alpha]_D^{20}$ (c 0.9, 1M HCl) -23.7 $[\alpha]_D^{20}$ c 1, 1 N HCl) -21, G. A. Korshynova et al., *Vest. Mosk. U. Khim.*, **1976**, *5*, 598] $[\alpha]_D^{20}$ c 1, 0.1 N HCl) -23, G. A. Korshunova et al., *Vestn. Mosk. U. Khim.*, **1982**, *4*, 412].

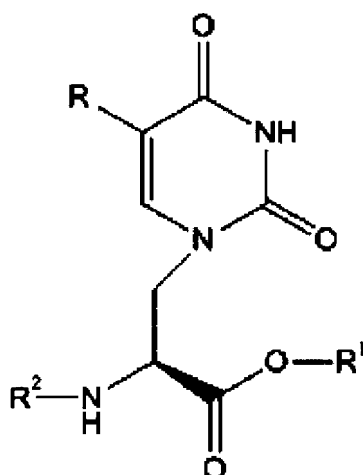
Przykład 7. Otrzymywanie chlorowodoru (S)-3-(5-metylo-3,4-dihydro-2,4-dioekso-2H-pirymidyn-1-ylo)alaniny

Do roztworu (S)-N-(benzyloksykabonylo)-3-(5-metylo-3,4-dihydro-2,4-dioekso-2H-pirymidyn-1-ylo)alaniny (105 mg, 0.302 mmol) w metanolu (16 ml) dodaje się 20 mg 10% Pd/C. Mieszaninę reakcyjną poddaje się działaniu wodoru pod ciśnieniem atmosferycznym w temperaturze pokojowej przez 3 godziny. Następnie mieszaninę przesącza się przez złożę Celitu. Złożę Celitu przemywa się metanolem (20 ml), a następnie 2 M roztworem HCl (3 x 20 ml). Z zebranego wodnego przesącza, wodę usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się produkt w postaci jasnożółtego ciała stałego (60 mg, 80%).

δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 1.74 (s, 3H); 4.03 (część AB układu ABX, ²J_{H-H} 14 Hz, ³J_{H-H} 7.6 Hz, 1H); 4.15-4.30 (m, 2H, część AB i X układu ABX); 7.52 (d, ³J_{H-H} 1 Hz, 1H); 8.60 (bs, NH, 3H); 11.34 (s, H); δ_C (125 MHz, DMSO-*d*₆): 12.06; 47.01; 50.82; 108.93; 141.3; 151.39; 164.38; 168.54. HRMS (ESI/H₂O) m/z obl. dla $C_8H_{12}N_3O_4$ (M+H)⁺ 214.0828, znaleziono 214.0825. $[\alpha]_D^{25}$ (c 1, 1M HCl) -15.4 $[\alpha]_D^{20}$ (c 1, 1N HCl) -15, G. A. Korshunova et al., *Vest. Mosk. U. Khim.*, **1977**, *4*, 482].

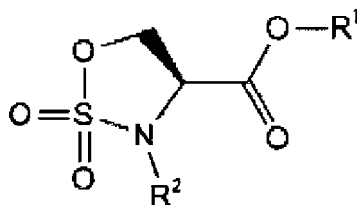
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania alanin podstawionych uracylem bądź tyminą w pozycji β o wzorze ogólnym 1



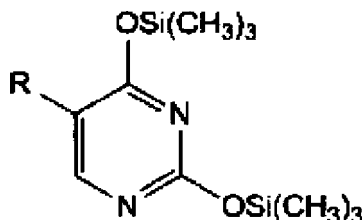
Wzór 1

i o konfiguracji absolutnej (S), w którym R oznacza atom wodoru bądź grupę alkilową o liczbie atomów węgla od 1 do 3, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, R¹ oznacza atom wodoru i R² oznacza grupę benzyloksykarbonylową lub R¹ oznacza grupę etylową i R² oznacza atom wodoru lub R¹ i R² oznacza atom wodoru, otrzymuje się w dwuetapowym procesie, przy czym w pierwszym etapie poddaje się reakcji związek o wzorze ogólnym 2



Wzór 2

w którym R¹ oznacza grupę benzylową bądź etylową, R² oznacza grupę benzyloksykarbonylową ze związkiem o wzorze ogólnym 3,



Wzór 3

w którym R ma podane powyżej znaczenie a reagenty stosuje się w stosunku molowym wynoszącym od 1 : 1,01 do 1 : 1,08 odpowiednio i reakcję prowadzi się w bezwodnym acetonitrylu w zakresie temperatur od temperatury pokojowej do temperatury 50°C, w atmosferze gazu obojętnego a w wyniku pierwszego etapu otrzymuje się związki pośrednie o wzorze ogólnym 1 i o konfiguracji absolutnej (S), w którym R¹ oznacza grupę benzylową bądź etylową, R² oznacza grupę benzyloksykarbonylową a R ma podane powyżej znaczenie a następnie w drugim etapie:

- w celu otrzymania związku o wzorze ogólnym 1 i o konfiguracji absolutnej (S) gdzie R oznacza grupę alkilową o liczbie atomów węgla od 1 do 3, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, R¹ oznacza grupę etylową a R² oznacza atom wodoru, związek o wzorze 1 gdzie R oznacza grupę alkilową, R¹ oznacza grupę etylową a R² oznacza grupę benzyloksykarbonylową poddaje się działaniu wodoru w obecności palladu osadzonego na węglu aktywnym pod ciśnieniem atmosferycznym,
 - w celu otrzymania związku o wzorze ogólnym 1 i o konfiguracji absolutnej (S), gdzie R oznacza atom wodoru bądź grupę alkilową o liczbie atomów węgla od 1 do 3 o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, R¹ i R² oznacza atom wodoru, związek o wzorze 1 gdzie R oznacza atom wodoru bądź grupę alkilową o liczbie węgla od 1 do 3, R¹ oznacza grupę benzylową a R² oznacza grupę benzyloksykarbonylową poddaje się działaniu wodoru w obecności palladu osadzonego na węglu aktywnym pod ciśnieniem atmosferycznym
- a
- w celu otrzymania związku o wzorze ogólnym 1 i o konfiguracji absolutnej (S), gdzie R oznacza atom wodoru bądź grupę alkilową o liczbie atomów węgla od 1 do 3 o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, R¹ oznacza atom wodoru, R² oznacza grupę benzyloksykarbonylową, związek o wzorze 1 gdzie R oznacza atom wodoru bądź grupę alkilową o liczbie atomów węgla od 1 do 3

- o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, R^1 oznacza grupę etylową a R^2 oznacza grupę benzyloksykarbonylową poddaje się działaniu wodnego roztworu wodorotlenku sodu.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 1 otrzymany w drugim etapie o konfiguracji absolutnej (S), gdzie R oznacza grupę alkilową o liczbie atomów węgla od 1 do 3 o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, R^1 oznacza atom wodoru, R^2 oznacza grupę benzyloksykarbonylową poddaje się działaniu wodoru w obecności palladu osadzonego na węglu aktywnym pod ciśnieniem atmosferycznym co prowadzi do uzyskania związku o wzorze ogólnym 1 i o konfiguracji absolutnej (S), w którym R oznacza grupę alkilową o liczbie atomów węgla od 1 do 3 o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym a R^1 i R^2 oznacza atom wodoru.