

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

196641

(11)

(B1)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Prihlášené 22 10 76

(21) (PV 6817-76)

(40) Zverejnené 31 07 79

(45) Vydané 15 11 81

(51) Int. Cl.³

C 07 H 3/02

(75)

Autor vynálezu

KUČÁR Štefan, RNDr., CSc., LINEK Kazimír
ing. a FUSKA Ján ing. CSc., Bratislava

[54] **Spôsob prípravy nových acetylderivátov 2,4-dinitrofenylhydrazónov deoxysacharidov s protinádorovými účinkami III**

1

Vynález sa týka spôsobu prípravy niektorých hydrazónov deoxysacharidov a ich acetylderivátov ako potenciálnych kancerostatik. Bolo zistené, že acetylované hydrazóny sacharidov majú protinádorové účinky (K. Linek, J. Fuska, R. Sandtnerová, M. Kulháněk čsl. pat. č. 163115).

Tento vynález sa týka prípravy nových derivátov s protinádorovými účinkami a to 2,4-dinitrofenylhydrazónov niektorých deoxysacharidov a ich acetylderivátov (tab. 1), ktorá sa vyznačuje tým, že príslušný hydrazón sacharidu sa acetyluje acetanhydridom za katalytického účinku pyridínu pri teplote 0 °C.

Tabuľka č. 1

P. č.	Látka	b. t.	°C	D ²⁵
1.	2-dezoxy-D-glukóza 2,4DNFH	173 až 174	+28,3°	[C, O, 31, C ₆ H ₅ N]
2.	3-dezoxy-D-glukóza 2,4DNFH	129 až 131	−36,3°	[C, O, 27, C ₂ H ₅ OH]
3.	6-dezoxy-D-glukóza 2,4DNFH	177 až 178	−19,8°	[C, O, 30, C ₂ H ₅ OH]
4.	3-dezoxy-D-manóza 2,4DNFH	147 až 149	+16,6°	[C, O, 35, CH ₃ OH]
5.	4-dezoxy-D-manóza 2,4DNFH	170 až 172	−19,1°	[C, O, 28, CH ₃ OH]
6.	6-dezoxy-D-manóza 2,4DNFH	168 až 170	−78,8°	[C, O, 29, CH ₃ OH]
7.	3,4,5,6-tetra-O-acetyl-2-dezoxy-D-glukóza 2,4DNFH	127 až 128	+25,5°	[C, O, 35, CH ₃ COOC ₂ H ₅]
8.	2,4,5,6-tetra-O-acetyl-3-dezoxy-D-glukóza 2,4DNFH	sirup	+47,9°	[C, O, 3, CH ₃ COOC ₂ H ₅]

2

Látky uvedené v tabuľke 1 neboli zatiaľ v literatúre popísané. Látky sa identifikovali pomocou bodu topenia, optickej otáčavosti a elementárnou analýzou.

Potenciálne protinádorové účinky nami pripravených látok sa hodnotili v pokusoch in vitro na bunky EAC. Účinok látok sa hodnotil na základe inhibície inkorporácie ¹⁴C prekursorov syntézy proteína a nukleínových kyselín do bunecných frakcií EAC nerozpustných v ľadovej trichloroctovej kyseline, metódou, ktorú popísali J. Fuska a spol. Neoplazma 18,631, (1971). Látky inhibovali predovšetkým syntézu nukleínových kyselín a to hlavne RNK (tabuľka č. 2).

9. 2,3,4,5-tetra-0-acetyl-6-dezoxy-D-glukóza 2,4DNFH	162	+17,7°	(C, O, 31, CH ₃ COOC ₂ H ₅)
10. 2,4,5,6-tetra-0-acetyl-3-dezoxy-D-manóza 2,4DNFH	sirup	-30,3°	(C, O, 25, CH ₃ COOC ₂ H ₅)
11. 2,3,5,6-tetra-0-acetyl-4-dezoxy-D-manóza 2,4DNFH (pripravené z látky č. 7)	sirup	-27,2°	(C, O, 28, CH ₃ COOC ₂ H ₅)
12. 2,3,4,5-tetra-0-acetyl-6-dezoxy-D-manóza 2,4DNFH	180 až 182	- 7,5°	(C, O, 30, CH ₃ COOC ₂ H ₅)

Príprava 2,4-dinitrofenyl hydrazónov deoxy-sacharidov

1 mmol deoxysacharidu sa rozpustí v 30 ml etanolu, pridá sa 1 mmol 2,4 dinitrofenylhydrazínu a 0,05 ml kyseliny octovej a zahreje do refluxu. Priebeh reakcie sa sleduje pomocou chromatografie na tenkých vrstvách silikagélu (silufol) v systéme chloro-

form: metanol (6:1). Optimálna doba reakcie je 12 až 15 hod. Potom sa reakčná zmes zahustí, destilačný zbytok sa extrahuje chloroformom a nerozpustný zbytok sa kryštalizuje z etanolu, pričom sa získa príslušný hydrazón deoxysacharidu v cca 80% výťažku.

Tabuľka č. 2

Výsledky pokusov — účinok na EAC

P. č.	L á t k a	Inhibícia % inkorporácie	
		Adenin	L-valín
1.	2-dezoxy-D-glukóza 2,4DNFH	32,5	8,5
2.	3-dezoxy-D-glukóza 2,4DNFH	50,2	16,8
3.	6-dezoxy-D-glukóza 2,4DNFH	26,8	+2,8
4.	3-dezoxy-D-manóza 2,4DNFH	0,0	+17,3
5.	4-dezoxy-D-manóza 2,4DNFH	17,8	7,6
6.	6-dezoxy-D-manóza 2,4DNFH	18,2	0,0
7.	3,4,5,6-tetra-0-acetyl-2-dezoxy-D-glukóza 2,4DNFH	43,3	14,7
8.	2,4,5,6-tetra-0-acetyl-3-dezoxy-D-glukóza 2,4DNFH	38,3	17,0
9.	2,3,4,5-tetra-0-acetyl-6-dezoxy-D-glukóza 2,4DNFH	35,8	+7,0
10.	2,4,5,6-tetra-0-acetyl-3-dezoxy-D-manóza 2,4DNFH	52,7	10,7
11.	2,3,5,6-tetra-0-acetyl-4-dezoxy-D-manóza 2,4DNFH (pripravené z látky č. 7)	47,9	24,8
12.	2,3,4,5-tetra-0-acetyl-6-dezoxy-D-manóza 2,4DNFH	53,8	+11,2

Acetylácia 2,4-dinitrofenyl hydrazónov deoxysacharidov

K 50 mg 2,4 dinitrofenyl hydrazónu (DNF) príslušného deoxysacharidu sa pridá 0,5 ml pyridínu a 0,25 ml acetanhydridu. Reakčná zmes sa ochladí na 0 °C s občasým zatrepávaním sa prevedie hydrazón do roztoku. Potom sa reakčná zmes nechá pri 0 °C ešte 18 h. Priebeh reakcie sa sleduje chromato-

grafiou na tenkých vrstvách silikagélu v systéme benzén: octan etylnatý (7:3). Po skončení reakcie sa reakčná zmes zahustí (pod 40 °C), k zbytku sa pridá 2 ml etanolu — C₂H₅OH, z ktorého vykryštalizuje acetylderivát príslušného hydrazónu. Rekryštalizáciou z etanolu sa získa čistý acetylderivát. Výťažok cca 75 %.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

Spôsob prípravy acetylderivátov 2,4-dinitrofenylhydrazónov deoxysacharidov s protinádorovými účinkami, vyznačujúci sa tým, že príslušný 2,4 dinitrofenylhydrazón deoxy-

sacharidu sa acetyluje s acetanhydridom za katalitického účinku pyridínu pri teplote 0 °C.