



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

231237

(11) (B1)

(22) Přihlášeno 09 12 82
(21) (PV 8918-82)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 473/34

(40) Zveřejněno 15 09 83

(45) Vydáno 15 06 86

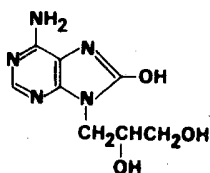
(75)
Autor vynálezu

HOLÝ ANTONÍN RNDr. CSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy 9-(RS)-(2,3-dihydroxypropyl)-8-hydroxyadeninu

1

Vynález se týká způsobu přípravy 9-(RS)-(2,3-dihydroxypropyl)-8-hydroxyadeninu vzorce I

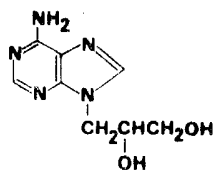


(I),

Látka vzorce I je klíčovou výchozí surovinou pro přípravu 9-(RS)-(3-aminoalkylamino-2-hydroxypropyl)-8-hydroxyadeninu čs. autorské osvědčení 231 238, které se používají jako ligandy pro afinitní nosiče při čištění S-adenosyl-L-homocystehydrolasy čs. autor. osvědčení 231 239.

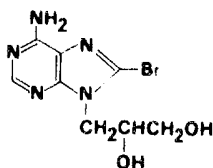
Dosavadní popsání příprava látky vzorce I spočívá v reakci 9-(RS)-2,3-diacetoxypromyl)-N⁶-acetyl-8-bromadeninu s bezvodým octanem sodným a následující alkalickou hydrolyzou vzniklého meziproduktu. Tento postup vyžaduje předchozí přípravu výchozí sloučeniny třístupňovou syntézou, reakce probíhá s poměrně malým výtěžkem a izolace čisté látky vzorce I je obtížná (Holý A.: Coll. Czech. Chem. Commun. 43, 3 103 /1978/).

Tyto nevýhody odstraňuje předmětný výsledek, jehož podstata je, že se 9-(RS)-(2,3-dihydroxypropyl)adenin vzorce II



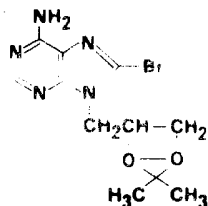
(II),

míchá ve vodném roztoku při teplotě 0 až 30 °C s 1 až 1,5 molárního ekvivalentu bromu, směs se odpaří za sníženého tlaku 0,1 až 2 kPa, odparek se ve vodném roztoku neutralizuje hydroxidem alkalickým na pH 6,9 až 7,1, výsledný 9-(RS)-(2,3-dihydroxypropyl)-8-bromadenin vzorce III



(III),

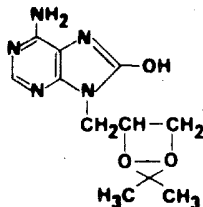
se uvede do reakce se směsí acetonu, orthomravenčanu ethylnatého a dimethylformamidu v objemových poměrech 3:1:1 až 1:1:1, nebo acetonu, 2,2-dimethoxypropanu a dimethylformamidu v objemových poměrech 3:1:1 až 1:1:1 při teplotě 20 až 30 °C a v přítomnosti 1,2 až 2 ekvivalentů bezvodé minerální kyseliny, v výhodou sírové nebo chlorovodíkové, směs se neutralizuje, zbaví rozpouštědel za sníženého tlaku 0,1 až 2 kPa, získaný produkt vzorce IV



(IV),

se zahřívá s roztokem 20 až 50 ekvivalentů benzoxidu sodného v dimethylformamidu na teplotu 60 až 100 °C, směs se odpaří za sníženého tlaku 0,1 až 2 kPa, zpracuje roztokem vodné organické nebo minerální kyseliny, s výhodou 5 až 10% kyseliny sírové při teplotách 20 až 100 °C a látka vzorce I se po odsolení isoluje krystalizací, s výhodou z vodného ethanolu.

Podstatou uvedeného postupu je nová neočekávaná reakce 8-bromderivátu vzorce IV s benzoxidem sodným v dimethylformamidu, která poskytuje přímo derivát 8-hydroxyadeninu vzorce V



(V),

který pak kyselou hydrolýzou uvolňuje aceton a látku vzorce I jako jediné reakční produkty. 9-(RS)-(2,3-Dihydroxypropyl)adenin vzorce II je dostupný několika syntetickými postupy z adeninu a derivátů glycerolu (A. Holý, Collect. Czech. Chem. Commun. **40**, 187 /1975/; Collect. Czech. Chem. Commun. **43**, 3 103 /1978/; Collect. Czech. Chem. Commun. **43**, 2 054 /1978/; čs. autorské osvědčení 191 656/.

Tato látka se převede bromací ve vodě na 8-bromderivát vzorce III, který je málo rozpustný ve vodě a vyloučí se ve vysokém výtěžku a zcela čistý neutralizací reakční směsi. Reakci s 2,2-dimethoxypropanem přímo nebo vznikajícím in situ z acetonu a orthomravenčanu vznikne klíčový produkt reakce - látka vzorce IV.

Po provedení reakce látky vzorce IV s benzoxidem sodným se meziprodukt vzorce V snadno izoluje z odparku reakční směsi roztřepáním mezi vodu a chloroform, přičemž látka vzorce V přechází do vodné fáze a může být z jejího odparku čištěna krystalizací. Kyselou hydrolýzou pak dojde k odštěpení acetonu a vzniku produktu vzorce I bez dalších příměsí. Isolace látky vzorce V však není nutná; kyselou hydrolýzu lze provést přímo s odparkem surové látky V (po odstranění nadbytku benzylalkoholu např. extrakcí etherem): v tom případě látku vzorce I je možno zachytit na silně kyselý katex a po jeho promytí vodou eluovat produkt zředěný vodným roztokem amoniaku. Látka vzorce I se čistí nejlépe krystalizací z vodného ethanolu: je chromatograficky čistá a vykazuje ultrafialové spektrum typické pro 9-substituovaný 8-hydroxyadenin.

Předmět vynálezu je v dalším doložen na příkladech provedení, aniž se tím jakkoliv omezuje.

P ř í k l a d 1

K roztoku 3 ml bromu v 500 ml vody se přidá 6,5 g 9-(RS)-(2,3-dihydroxypropyl)adeninu vzorce II, směs se míchá 20 h při teplotě 20 až 25 °C a odpaří při 2 kPa při 40 °C do sucha. Odparek se rozpustí ve 100 ml vody a za míchání se pH nastaví na pH-metru 2 mol.l⁻¹ roztokem hydroxidu sodného (nebo draselného) na 7,0. Vyloučený produkt se odsaje, promyje vodou, ethanolem, etherem a vysuší ve vakuu. Získá se 7,3 g (81 %) světle žluté krystalické látky vzorce III, která netaje do 260 °C. UV-Spektrum (pH 2 a 12): $\lambda_{\max}$ 267 nm (ϵ 19000). Pro C₈H₁₀BrN₅O₂ (288,2) vypočteno: 33,34 % C, 3,50 % H, 24,31 % N, 27,75 % Br; nalezeno: 33,76 % C, 3,59 % H, 24,17 % N, 27,38 % Br.

Ke směsi 20 g látky vzorce III, 150 ml acetonu, 50 ml dimethylformamidu a 50 ml orthomravenčanu ethylnatého se přidá 2 ml 6 mol.l⁻¹ chlorovodíku v dimethylformamidu a směs se míchá 2 h při 20 až 25 °C, přidá se triethylamin do alkalické reakce a směs se odpaří při 40 °C/13 Pa. Odparek poskytne krystalizací z vroucího 80% vodného ethanolu 19,8 g (86 %) látky vzorce IV. T.t. 195 až 196 °C. Pro C₁₁H₁₄BrN₅O₂ (328,2) vypočteno: 40,25 % C, 4,30 % H, 24,36 % Br, 21,34 % N; nalezeno: 40,28 % C, 4,27 % H, 24,58 % Br, 21,64 % N.

K roztoku 5,2 ml benzylalkoholu v 60 ml dimethylformamidu se přidá 1,2 g hydridu sodného a směs se míchá 1 h při 70 °C pod chlorkalciovým uzávěrem. Pak se přidá 5 g látky IV a směs se míchá 4 h při 100 °C. Po odpaření při 40 °C/13 Pa se odparek zředí 200 ml chloroformu a extrahuje vodou (3x50 ml).

Vodný roztok se neutralizuje kyselinou chlorovodíkovou, odpaří při 2 kPa dosucha a odparek extrahuje za horka vroucím chloroformem (celkem 500 ml). Tento extrakt se odpaří ve vakuu a látka vzorce V se získá krystalizací odparku z ethanolu (ether do zákalu). Získá se 1,8 g (45 %) látky vzorce V o t.t. 251 až 252 °C. UV-Spektrum (pH 7): $\lambda_{\max}$ 271 nm, (pH 2): $\lambda_{\max}$ 271, 284 nm; (pH 12): $\lambda_{\max}$ 281 nm.

Roztok 5 g látky vzorce V ve 150 ml 0,25 mol.l⁻¹ kyseliny sírové se zahřívá 3 h na 70 °C, neutralizuje roztokem hydroxidu barnatého a zahřeje k varu. Horký roztok se filtruje

přes křemelinu a sraženina promyje vroucí vodou (500 ml). Filtrát se odpaří při 40 °C/2 kPa a odparek se krystaluje z 80% vodného ethanolu (ether do zákalu). Získá se 2,6 g (79 %) látky vzorce I, t.t. 229 až 230 °C (monohydrát). Hmotové spektrum: M^+ 225. Pro $C_8H_{11}N_5O_3$ (225,2) vypočteno: 42,66 % C, 4,92 % H, 31,10 % N; nalezeno 42,71 % C, 4,81 % H, 31,18 % N.

Příklad 2

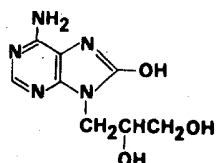
Příprava látky vzorce III je stejná jako v příkladě 1. K látce vzorce III v množství 20 g se přidá 150 ml acetonu, 50 ml dimethylformamidu, 50 ml 2,2-dimethoxypropanu a 2 ml 6 mol. l^{-1} chlorovodíku v dimethylformamidu. Směs se míchá 24 h při 20 až 25 °C a zpracuje stejně jako je uvedeno v příkladu 1. Získá se 21 g (81 %) látky vzorce IV, shodné s produktem podle příkladu 1.

Příklad 3

Reakce se provede shodně jako je uvedeno v příkladu 1. Po provedení reakce látky vzorce IV s benzylalkoholem a hydridem sodným v dimethylformamidu se extrakce chloroformem za horka neprovádí, ale po odpaření rozpouštědla při 40 °C/13 Pa se odparek zahřívá v 200 ml 0,5 mol. l^{-1} kyseliny sírové 3 h na 70 °C, neutralizuje se za horka roztokem hydroxidu barnatého, filtruje za horka, promyje vodou a filtrát se odpaří při 2 kPa dosucha. Zbytek v 100 ml vody se nanese na sloupec 150 ml Dowexu 50x8 (v H^+ -cyklu). Sloupec se pak promyje vodou (1 litr) a nakonec eluuje 2,5% vodným amoniakem. Jímá se UV-absorbující eluát, který se odpaří při 2 kPa a odparek krystaluje z 80% vodného ethanolu. Získá se 2,5 (69 %) látky I vlastností shodných s preparátem podle příkladu 1.

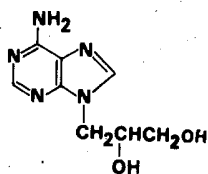
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy 9-(RS)-(2,3-dihydroxypropyl)-8-hydroxyadeninu vzorce I



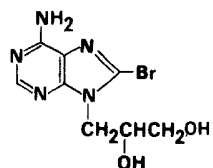
(I)

vyznačený tím, že se 9-(RS)-(2,3-dihydroxypropyl)adenin vzorce II



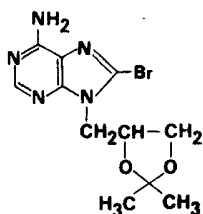
(II)

míchá ve vodném roztoku při teplotě 0 až 30 °C s 1 až 1,5 molárního ekvivalentu bromu, směs se odpaří při 0,1 až 2 kPa, odparek ve vodném roztoku neutralizuje vodným hydroxidem alkalickým na pH 6,9 až 7,1, výsledný produkt vzorce III



(III)

se uvede do reakce se směsí acetonu, orthomravenčanu ethylnatého a dimethylformamidu v objemových poměrech 3:1:1 až 1:1:1 nebo acetonu, 2,2-dimethoxypropanu a dimethylformamidu v objemových poměrech 3:1:1 až 1:1:1 při teplotě 20 až 30 °C a v přítomnosti 1,2 až 2 ekvivalentů bezvodé minerální kyseliny s výhodou sírové nebo chlorovodíkové, směs se neutralizuje, zbaví rozpouštědel při 0,1 až 2 kPa, získaný produkt vzorce IV



(IV)

se zahřívá s roztokem 20 až 50 ekvivalentů benzoxyidu sodného v dimethylformamidu při teplotě 60 až 100 °C, směs se odpaří při 0,1 až 2 kPa, zpracuje roztokem vodné organické nebo minerální kyseliny, s výhodou 5 až 10 % kyseliny sírové při teplotách 20 až 100 °C a látka vzorce I se po odsolení isoluje krystalizací, s výhodou z vodného ethanolu.