



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

216 562

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 25 05 81
(21) PV 3833-81

(51) Int. Cl.³

C 07 D 473/34

(40) Zveřejněno 31 12 81
(45) Vydáno 01 10 84

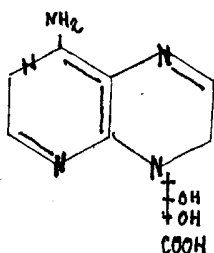
(75)
Autor vynálezu HOLÝ ANTONÍN RNDr. CSc., PRAHA

(54) Způsob výroby enantiomerních a racemických threo- a erythro-4-(adenin-9-yl)-2,3-dihydroxymáselných kyselin

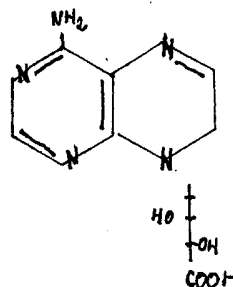
Vynález se týká způsobu výroby enantiomerních a racemických threo a erythro-4-(adenin-9-yl)-2,3-dihydroxymáselných kyselin.

Příprava se provádí oxidací stereoisomerních 2,2-dimethyl-4-(adenin-9-yl)methyl-1,3-dioxolen-5-yl-methanolů jodistanem sodným v přítomnosti solí ruthenia. Uvedené sloučeniny jsou biologicky aktivní a mohou být použity např. pro snížení hladiny cholesterolu v krevní plasmě nebo pro čištění některých enzymů.

Předmětem vynálezu je způsob výroby enantiomerních a racemických threo- a erythro-4-(adenin-9-yl)-2,3-dihydroxymáseľných kyselin vzorce I a II.



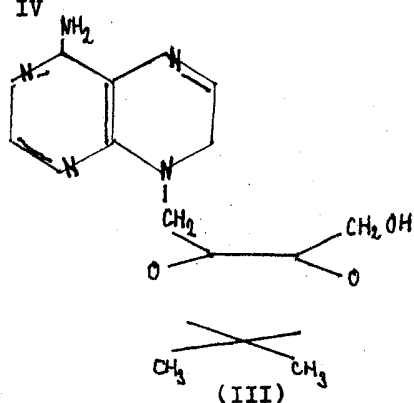
(I)



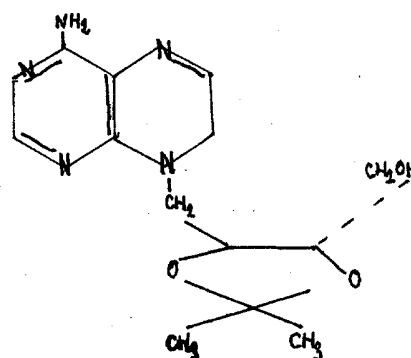
(II)

4-(Adenin-9-yl)-2,3-dihydroxymáseľné kyseliny vzorce I a II jsou látky se širokým spektrem biologických účinností. D-erythro-(2R,3R)-isomer ("eritadenin", "lentinomycin") byl izolován z jedlé dřevokazné houby *Lentinus edodes shiitake* (Chibabe I., Okumura K., Takeyama S., *Experimentia* 25, 1237 (1969)). Tato látka má vyznačený účinek na snížení hladiny cholesterolu v krevní plasmě a byla navržena jako prostředek proti arterosklerose (Jap. patent 7202259, 7202872, 7208548, 5013799, 7221435, 7224040, 73110800, 724398 a další). Podobný účinek má i L-erythro-(2S,3S)-enantiomer látky vzorce I (Okumura K. a další, *J. Med. Chem.* 17, 846 (1974)). Threoisomery vzorce II nemají výrazný účinek hypocholesterolemický, mohou však být použity jako ligandy pro vazbu na nosiče při účinném čištění S-adenosylhomocysteinázy. Látky vzorce I byly dosud připravovány oxidací 5'-(adenin-9-yl)-5'-deoxy-D-ribosy nebo L-arabiny vzdušným kyslíkem v alkalickém prostředí (Kawazu M., Kanno T., Yamamura S., Mizoguchi T., Saito S., *J. Org. Chem.* 38, 2887 (1973)) nebo reakcí derivátů erythronolaktonu s adeninem (Okumura a další, *J. Org. Chem.* 36, 1573 (1971), Kamiya T., Saito Y., Hashimoto M., Seki H.: *Chem. Ind.* 1970, 652). Oba postupy poskytují směsi produktů, které je třeba dělit chromatografií nebo převedením na estery. Příprava threo-isomerů vzorce II byla dosud prováděna složitou výstavbou adeninového kruhu z kyseliny 2,3-dihydroxy-4-aminomáseľné (Takamura N., Taga N., Kanno T., Kawazu M., *J. Org. Chem.* 38, 2891 (1973)).

Zmíněné nedostatky odstraňuje postup podle vynálezu, spočívající v tom, že se cis-2,2-dimethyl-4-(adenin-9-yl)methyl-1,3-dioxolan-5-ylmethanol vzorce III nebo jeho trans-isomer vzorce IV



(III)



(IV)

buď v racemické formě nebo jako opticky čistý enantiomer nechá reagovat s jodistanem sodným ve vodě nebo v 70-80% vodném acetonu v přítomnosti katalytického množství 0,01 až 0,5% hmot. solí ruthenia, s výhodou tzv. oxychloridu rutheničitého.

Po odstranění vyloučených solí se zbytek nechá reagovat s minerální nebo organickou kyselinou, s výhodou 0,5 až 1 N kyselinou sírovou, při teplotách 20 až 100 °C a produkt se krystaluje z vody nebo čistí chromatografií na středně basicím anexu.

Výchozí látky vzorce II a IV se připraví např. podle známého postupu (Holý A., Collection Czechoslovak Chem. Commun. 44, 593 (1979)) kondensací snadno dostupných stereoisomerních racemických nebo opticky aktivních 2,2-dimethyl-4-p-toluensulfonyloxymethyl-1,3-dioxolan-5-ylmethanolů nebo jejich 5-O-benzoylderivátů se sodnou solí adeninu nebo směsí adeninu a uhličitanu draselného ve vhodném rozpouštědle s výhodou dimethylformamidu při teplotách 80 až 140 °C.

Důležitým význakem postupu podle vynálezu je jednotný průběh reakce a z toho vyplývající snadnost izolace látek vzorce I a II. Získané produkty jsou čisté podle kritérií chromatografie, elektroforezy a ultrafialových spekter.

V dalším je vynález osvětlen na příkladech provedení.

Příklad 1

4-(Adenin-9-yl)-(2S,3R)-threo-2,3-dihydroxymáselná kyselina.

Roztok 8,4 g (30 mmol) 2,2-dimethyl-4(S)-(adenin-9-yl)-methyl-1,3-dioxolan-5(S)-ylmethanolu a 17,1 g (80 mmol) jodistanu sodného v 800 ml 70% vodného acetonu se míchá po přidání roztoku oxychloridu rutheničitého (30 mg Ru) přes noc, suspenze se odsaje, sraženina promyje acetonem (500 ml) a filtrát se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí v 100 ml 0,5 N kyselině sírové, ponechá stát 20 h při teplotě místnosti a neutralisuje nasyceným roztokem hydroxidu barnatého na pH 7,0. Suspenze se zahřeje na 70 °C, filtruje přes vrstvu křemeliny, promyje 200 ml horké vody a filtrát se odpaří ve vakuu. Odparek v 50 ml vody se alkalizuje amoniakem na pH 9 a nese na sloupec 300 ml silně basického ionexu (Dowexu 1 x 2) ve formiátovém cyklu. Sloupec se promyje vodou do poklesu UV-absorbce a poté 0,5 M kyselinou mravenčí. UV-absorbující eluát kyselinou mravenčí se odpaří ve vakuu, odparek kódestiluje vodou k odstranění zbytků kyseliny a krystaluje z horké vody. Získá se 5 g (65%) bílého krystalického produktu, který netaje do 260 °C. $[\alpha]_{20}^D = -70^\circ$ (c=0,5, 1N HCl).

Příklad 2

4-(Adenin-9-yl)-(2R,3S)-threo-2,3-dihydroxymáselná kyselina

Roztok 12,6 g (45 mmol) 2,2-dimethyl-4(R)-(adenin-9-yl)-methyl-1,3-dioxolan-5(R)-ylmethanolu, 25,7 g (120 mmol) jodistanu sodného a oxychloridu rutheničitého (100 mg Ru) v 1000 ml 70% vodného acetonu se míchá 20 h při teplotě místnosti a zpracuje stejně jako je uvedeno v Příkladu 1. Krystalisací z vody se získá 72% bílého krystalického produktu, t.t. vyšší než 260 °C. $[\alpha]_{20}^D = +68,6^\circ$ (C=0,5, 1N HCl).

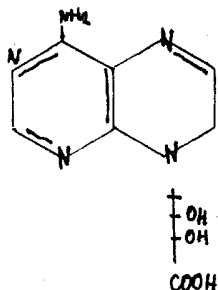
Příklad 3

4-(Adenin-9-yl)-(RS)-erythro-2,3-dihydroxymáselná kyselina

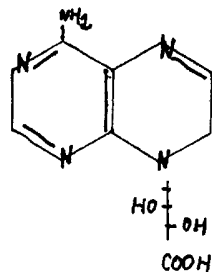
Směs 2,2 g (7,9 mmol) 2,2-dimethyl-cis-4-(adenin-9-yl)-1,3-dioxolan-5-ylmethanolu a 5 g (23,4 mmol) jodistanu sodného v 250 ml 70% vodného acetonu se po přidání oxychloridu rutheničitého (30 mg Ru) míchá 15 h při teplotě místnosti a zpracuje stejně jako v Příkladu 1. Po krystalisaci z vody se získá 70% výtěžek krystalického bílého produktu, t.t. vyšší než 260 °C, identického podle chromatografie a elektroforezy s autentičným eritadeninem.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby enantiomerních a racemických threo- a erythro-4-(adenin-9-yl)-2,3-dihydroxymásečných kyselin vzorce I a II

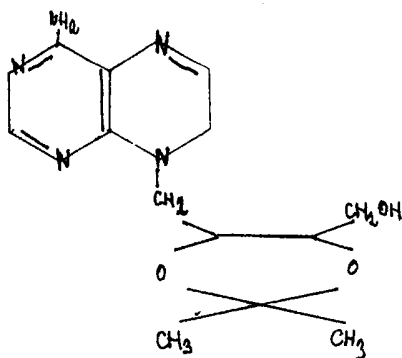


(I)

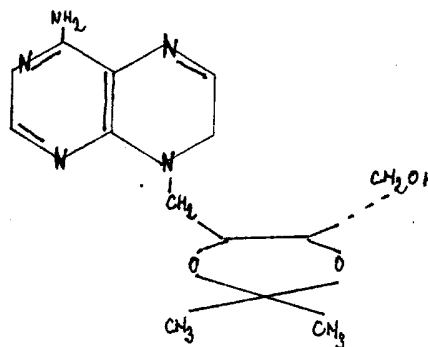


(II)

vyznačený tím, že se cis-2,2-dimethyl-4-(adenin-9-yl)-methyl-1,3-dioxolan-5-ylmethanol vzorce III nebo jeho trans-isomer vzorce IV



(III)



(IV)

buď v racemické formě nebo jako opticky čistý enantiomer nechá reagovat s jodistanem sodným ve vodě nebo v 70-80% vodném acetonu v přítomnosti katalytického množství 0,01 až 0,5 % hmotnostních solí ruthenia, načež po odstranění vyloučených solí se zbytek nechá reagovat s minerální nebo organickou kyselinou při teplotách 20 až 100 °C a konečný produkt se krystaluje z vody nebo čistí ionexovou chromatografií.