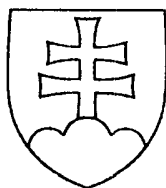


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 04.02.94
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 381-03/93-01/0366
(32) Dátum priority: 05.02.93
(33) Krajina priority: HR
(43) Dátum zverejnenia: 07.12.94
(86) Číslo PCT:

(21) Číslo dokumentu:

128-94

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁵:

C 07 D 307/58,
C 07 C 217/28,
213/04,
A 61 K 31/365

(71) Prihlasovateľ: Pliva, Farmaceutiska, kemiska, prehrambena i kozmetička industrijadioničko društvo, Zagreb, HR;

(72) Pôvodca vynálezu: Šuškovič Božidar, M.S.c., Zagreb, HR;
Vela Vanja DSc., Zagreb, HR;
Bunčić Mira, Zagreb, HR;

(54) Názov prihlášky vynálezu: Deriváty aminoaskorbovej kyseliny, spôsob ich prípravy a ich použitie

(57) Anotácia:

Je popísaný spôsob prípravy derivátov, aminoaskorbovej kyseliny všeobecného vzorca I, v ktorom R znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu so 6 atómami uhlíka, arylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka, heteroarylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka, kde heteroatómami môžu byť atómy kyslíka, síry alebo dusíka, R' znamená alkylovú, cykloalkylovú, arylovú alebo heteroarylovú skupinu, R'R'' znamená skupinu všeobecného vzorca CH₂R₃, v ktorom R₃ má význam z možností uvedených pre R' a R, R₁ a R₂ znamenajú atóm vodíka alebo benzylovú skupinu, a ich soli s kyselinami a zásadami. Tieto deriváty aminoaskorbovej kyseliny sa pripravujú tromi typmi reakcií: 1. redukčnou alkyláciou aminoaskorbovej kyseliny, 2. alkyláciou primárnych a sekundárnych aminor halogénaskorbovou kyselinou, 3. acyláciou aminoaskorbovej kyseliny. Deriváty aminoaskorbovej kyseliny sú užitočné ako antioxidačné činidlá, ako antikarcinogénne činidlá a ako medziprodukty na prípravu ďalších derivátov kyseliny askorbovej.

Deriváty aminoaskorbovej kyseliny, spôsob ich prípravy a ich použitie

Oblasť techniky

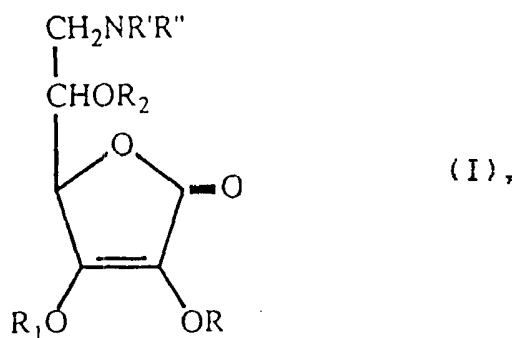
Tento vynález sa týka derivátov aminoaskorbovej kyseliny, spôsobov ich prípravy a ich použitia.

Doterajší stav techniky

Pri pokračovaní prác na príprave derivátov kyseliny askorbovej v polohe C₆ (juhoslovanská patentová prihláška P-1852/88, Croat. Chim. Acta 62, 537 až 544 (1989) a štúdiou vzťahov medzi štruktúrou (Acta Cryst. C45, 269 až 273 (1989), Croat. Chim. Acta 64, (1991).) a biologickou aktivitou (Re. Exp. Med. 190, 443 až 449 (1990).) pripravili autori tohoto spisu nové deriváty 6-deoxy-6-aminoaskorbovej kyseliny.

Podstata vynálezu

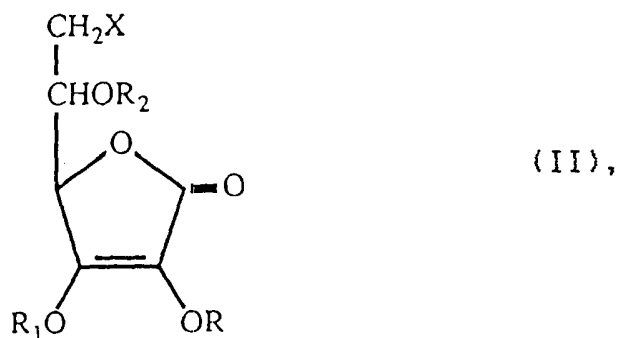
Tento vynález sa týka nových derivátov aminoaskorbovej kyseliny všeobecného vzorca I



v ktorom R' znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu so 6 atómami uhlíka, arylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka, heteroarylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka, ktorá znamená heterocyklickú skupinu s atómami kyslíka, síry alebo dusíka v kruhu ako heteroatómom, R'' znamená alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu so 6 atómami uhlíka, arylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka, heteroarylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka, ktorá

znamená heterocyklickú skupinu s atómom kyslíka, síry alebo dusíka v kruhu ako heteroatómom, $R'R''$ znamená skupinu všeobecného vzorca CH_2R_3 , v ktorom R_3 znamená alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu so 6 atómami uhlíka, arylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka, heteroarylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka, ktorá znamená heterocyklickú skupinu s atómom kyslíka, síry alebo dusíka v kruhu ako heteroatómom, t.j. R' znamená atóm vodíka, R'' znamená acylovú skupinu, t.j. R' znamená skupinu všeobecného vzorca COR'' , v ktorom R'' znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu so 6 atómami uhlíka, arylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka, heteroarylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka, ktorá znamená heterocyklickú skupinu s atómami kyslíka, síry alebo dusíka v kruhu ako heteroatómom, R , R_1 a R_2 znamenajú atóm vodíka alebo chrániacu skupinu, ktorá je ľahko odstraniteľná v neutrálnom prostredí, ako je napríklad benzylová skupina. Nové zlúčeniny, ktoré obsahujú (ne)substítuovanú amínovú skupinu, tvoria soli s kyselinami, zatiaľ čo zlúčeniny, v ktorých R , R_1 a R_2 znamenajú atóm vodíka, tvoria soli s bázami. Nechránené zlúčeniny všeobecného vzorca I sa v neutrálnom prostredí vyskytujú vo forme obojakého iónu.

Nové deriváty kyseliny askorbovej všeobecného vzorca I, ktoré sú predmetom tohoto vynálezu, sa môžu pripravovať niekoľkými spôsobmi zo zlúčenín všeobecného vzorca II

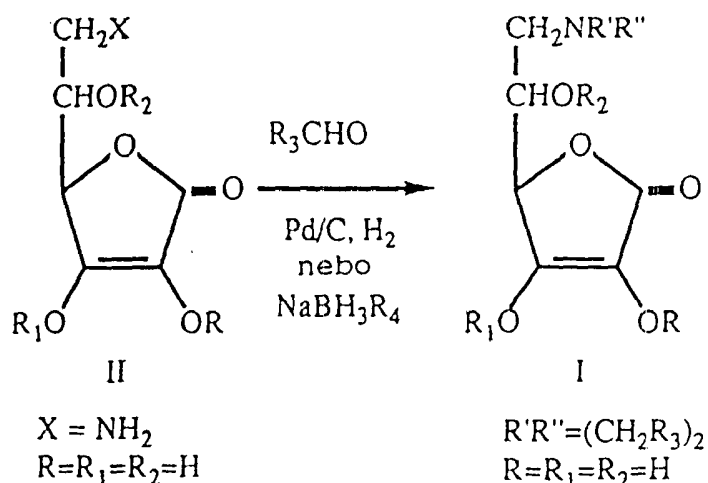


v ktorom X znamená atóm halogénu (Cl , Br , I) alebo amínovú skupinu (NH_2). Ak X znamená atóm halogénu, R i R_1 znamenajú benzylovú skupinu, R_2 znamená atóm vodíka, t.j. R , R_1 aj R_2 znamenajú benzylovú skupinu, a ak X znamená amínovú skupinu, R , R_1 aj R_2 znamenajú atóm vodíka. Nové zlúčeniny sa pripravujú niekoľkými typmi reakcií, ako ilustrujú nasledovné schémy:

1. Redukčná alkylácia

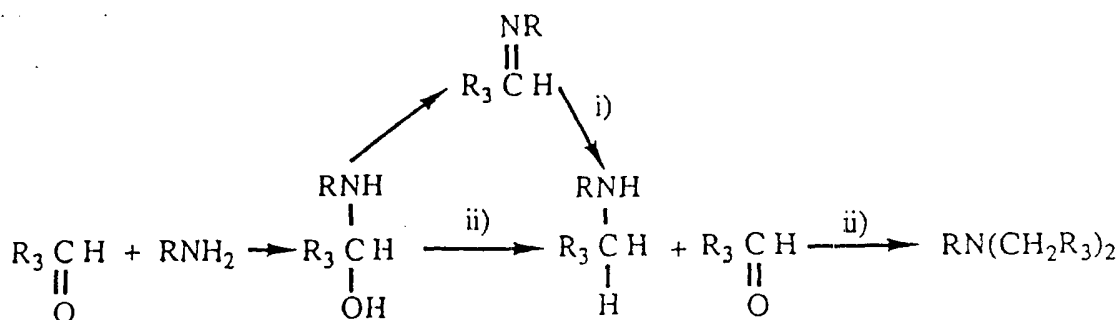
Redukčná alkylácia je reakcia aldehydu alebo ketónu s amoniakom alebo primárnymi, t.j. sekundárnymi amínmi v prítomnosti vodíka a hydrogenačného katalyzátora. Namiesto vodíka a katalyzátora sa môžu používať iné redukčné činidlá, ako sú napríklad hydridoboritany a kyselina mravčia. Podľa tohoto vynálezu sa redukčná alkylácia prevádza s aminoaskorbovou kyselinou (všeobecného vzorca II, v ktorom X znamená skupinu NH_2 a R , R_1 aj R_2 znamenajú atóm vodíka) rôznymi aldehydmi všeobecného vzorca R_3CHO , ako je to ilustrované na schéme 1:

Schéma 1: Redukčná alkylácia aminoaskorbovej kyseliny



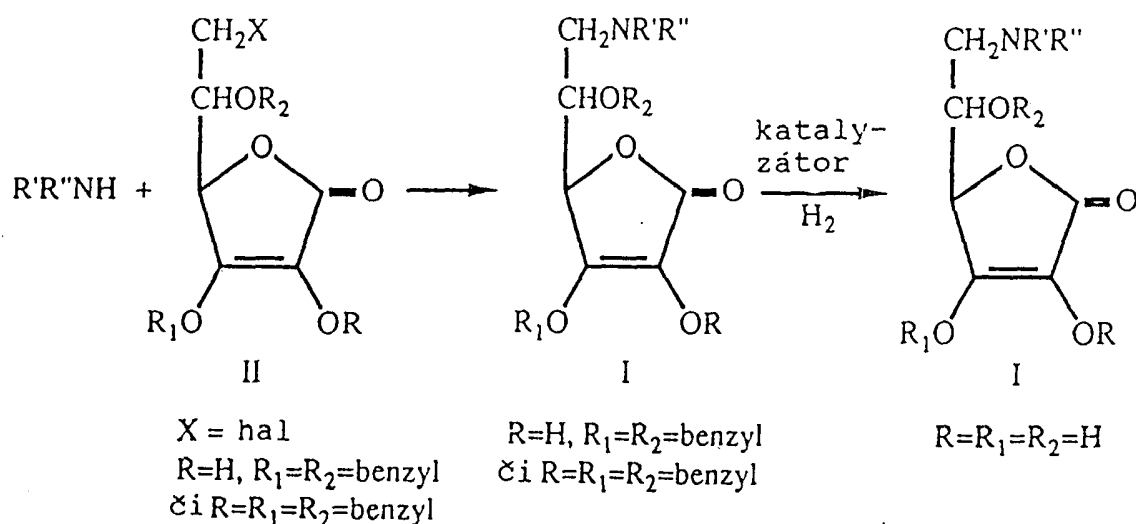
Redukčná alkylácia sa vykonáva vo vode ako rozpúšťadlo pri teplote 20 až 25 °C. Použitým redukčným činidlom je vodík s 5 % alebo 10 % Pd/C ako katalyzátorom alebo hydridoboritan sodný, v ktorom R_4 znamená atóm vodíka alebo skupinu CN. V prípade katalytickej redukcie je reakčná doba 1 až 2 hodiny, v prípade reakcie s hydridoboritanmi trvá reakcia 5 až 10 hodín. Mechanizmus redukčnej alkylácie je ilustrovaný na schéme 1a.

Schéma 1a



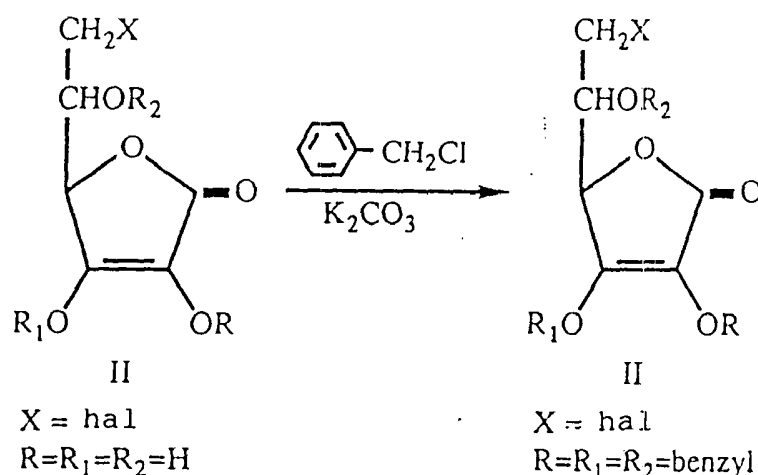
Umožňuje získanie mono- a disubstituovaných derivátov aminoaskorbovej kyseliny. Podľa našej inovácie však boli detegované a izolované len disubstituované deriváty. To predpokladá, že alkylačná reakcia prebieha v druhej fáze veľmi rýchle.

2. Alkylačná reakcia



V alkylačných reakciách sa používajú primárne a sekundárne amíny všeobecného vzorca $\text{NHR}'\text{R}''$, v ktorom R' a R'' znamenajú ako je vyššie popísané, pre zlúčeniny všeobecného vzorca I. V tejto reakcii je alkalizačným činidlom halogenaskorbová kyselina všeobecného vzorca II. Pretože halogenaskorbová kyselina má tri ďalšie hydroxylové skupiny, z ktorých hydroxylové skupiny endiolového systému v polohách C_2 a C_3 sú veľmi reaktívne v alkalickom prostredí, je nutné pred reakciou molekulu primerane chrániť. Inými slovami je nutné vybrať chrániace skupiny, ktoré sa odstraňujú v neutrálnom prostredí, ako je napríklad benzylová skupina. Reakcia, pri ktorej dochádza k chráneniu, sa vykonáva podľa schémy 2a.

Schéma 2a: Chránenie hydroxylových skupín halogenaskorbovej kyseliny



Produkt reakcie závisí na molárnom pomere reakčných zložiek. Ak sa na jeden mol halogenaskorbovej kyseliny používajú dva moly chrániacich reakčných činidiel, vyrobí sa zlúčenina všeobecného vzorca II, v ktorom R aj R₁ znamenajú benzylovú skupinu a R₂ znamená atóm vodíka. Ak sa použijú tri moly alebo väčší molárny nadbytok reakčného činidla, získa sa úplne chránená zlúčenina. Odstránenie chrániacich skupín sa vykonáva v neutrálnom prostredí katalytickou redukciou, ako je ilustrované na schéme 2. Tiež táto reakcia sa môže vykonávať bez izolácie medziproduktu pridaním katalyzátora k reakčnej zmesi po skončení alkylácie a nasledovným odstránením chrániacich skupín (reakcia v jednej nádobe bez izolácie medziproduktu) v atmosfére vodíka. Je potrebné poznamenať, že u úplne chránenej zlúčeniny sa chrániaca skupina R₂ neodstraňuje ľahko a teda sa pri týchto typoch reakcií väčšinou používajú zlúčeniny všeobecného vzorca II, v ktorom R aj R₁ znamená benzylovú skupinu a R₂ znamená atóm vodíka.

3. Acylačná reakcia

Acylačná reakcia aminovej skupiny sa vykonáva reakčnými činidlami všeobecne uvádzanými v chemickej literatúre, ako sú napríklad chloridy alebo anhydridy kyselín alebo aktívne estery kyselín, t.j. reakčnými činidlami všeobecného vzorca

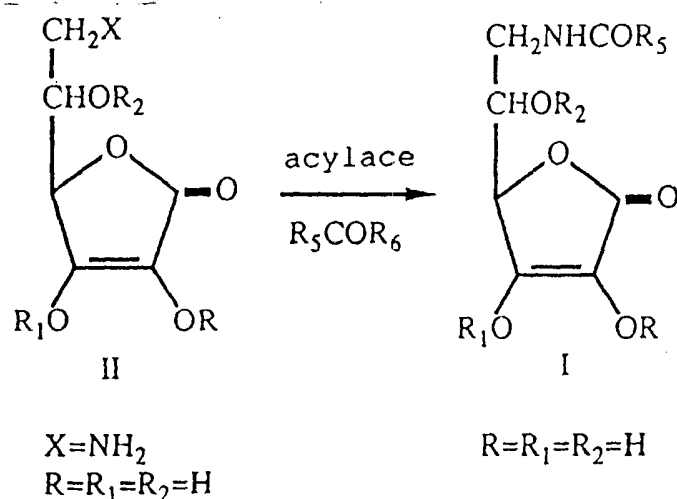


v ktorom R₅ znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, cykloalkylovú,

arylovú alebo heterocyklickú skupinu ako vyššie popísané vo všeobecnom vzorci I a R_6 znamená atóm chlóru alebo skupinu všeobecného vzorca $OCOR_7$, v ktorom R_7 znamená metylovú skupinu, alebo skupinu všeobecného vzorca OR_8 , v ktorom R_8 znamená skupinu známu v chémii ako aktívna esterová skupina, ako je napríklad sukcinyllová alebo benzotriazolová skupina.

Acylačná reakcia je ilustrovaná na schéme 3.

Schéma 3: Acylácia aminoskupiny



Ak sa acylácia amínu prevádza s kyselinou mravčou (R_5 aj R_6 znamená skupinu OH) alebo so zmesou anhydridu kyseliny mravej a kyseliny octovej (R_5 znamená atóm vodíka, R_6 znamená skupinu $OCOR_7$ a R_7 znamená metylovú skupinu), získava sa N-formyl-derivát. Je známe, že za redukčných podmienok sa N-formyl-deriváty môžu prevádzať na zodpovedajúce monomethylaminoderiváty. Bolo však ukázané, že aminoaskorbová kyselina poskytuje acyl-deriváty, ktoré sú veľmi stále za redukčných podmienok. Napríklad formylaminoaskorbová kyselina sa neredukuje za tlaku 8,0 MPa pri 80 °C a acyl-deriváty aminoaskorbovej kyseliny sú za vyšších teplôt ďaleko stabilnejšie ako kyselina askorbová. Z vyššie uvedených podmienok udržiavaných po dobu 8 hodín nebola chromatograficky zaznamenaná žiadna dezintegrácia molekuly. Ak deriváty acylaminoaskorbovej kyseliny si zachovávajú svoje redukčné vlastnosti, môžu sa používať ako antioxidačné činidlá za teplôt vyšších ako je to u kyseliny askorbovej.

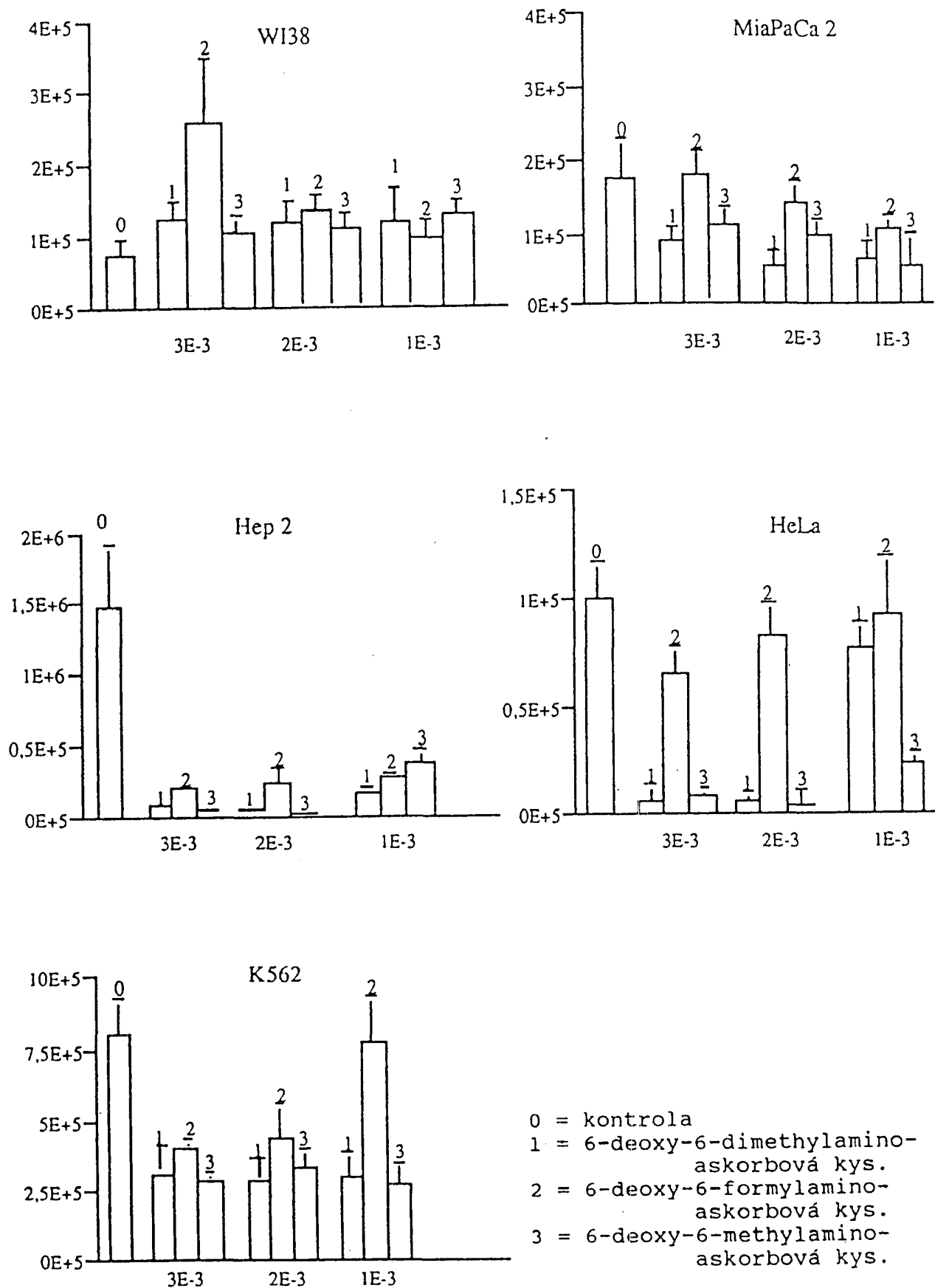
Nové deriváty aminoaskorbovej kyseliny vykazujú antikarcinogénne vlastnosti, ktoré boli testované na nasledovných

líniách nádorových buniek: HeLa (karcinom portio vaginalis cervicis (deložného čípku)), Hep 2 (karcinom larynxu (hrtanu)), MiaPaCa 2 (karcinom pankreasu slinivky brušnej)), a K562 (erytroleukemia), všetky sú ľudskými bunkovými líniami a W138 (normálne ľudské fibroplasty), ktoré sa používajú ako kontrola.

Bunkové línie ľudských nádorov a ľudských fibroplastov sa kultivujú na kvapalnom médiu DMEM (Dulbeccem modifikované Eagleho médium) s pridaním 10 % teľacieho plodového séra (FCS), 2 mM glutamínu, 100 jednotiek/ml penicilínu a 100 µg/ml streptomycínu vo vlhkej atmosfére s 5 % oxidu uhličitého pri 37 °C. Bunky sa očkujú koncentráciou 10^4 buniek/ml.

Vzorky sa rozpustia v DMEM bez pridania séra. Pridáva sa 0,1N NaOH do pH 7,4. Použijú sa koncentrácie 10^{-3} M, $2 \cdot 10^{-3}$ M a $3 \cdot 10^{-3}$ M. Výsledky, ktoré sú uvedené na obrázku 1, predstavujú stredné hodnoty štyroch paralelných vzoriek $\pm$ štandardná odchýlka (SD). Výsledky sú ilustrované na obrázku 1.

Obrázok 1



Ako je vidieť z obrázku 1, rast normálnych fibroplastových buniek W138 nie je ovplyvnený testovanými derivátmi, ktoré inhibujú rast nádorových buniek, obzvlášť Hep 2.

Príprava nových derivátov aminoaskorbovej kyseliny je ilustrovaná nasledovnými príkladmi, ktoré v žiadnom bode neobmedzujú novosť tohoto vynálezu.

Príklady vykonávania vynálezu

Príklad redukčnej alkylácie

Príklad 1

N,N'-Dimethylaminoaskorbová kyselina (všeobecného vzorca I, v ktorom R' aj R'' znamená metylovú skupinu a R, R₁ aj R₂ znamená atóm vodíka).

Postup a): Redukcia na Pd/C katalyzátore

K roztoku aminoaskorbovej kyseliny (všeobecného vzorca II, v ktorom X znamená amínovú skupinu a R, R₁ aj R₂ znamená atóm vodíka) vo vode (100 ml) sa pridá 35 % vodný roztok formaldehydu (2,4 ml) a katalyzátor (0,48 g 10% Pd/C). Potom sa zmes zmieša v nádobke podľa Parra 1 hodinu za tlaku vodíka 0,08 MPa. Katalyzátor sa odstráni odfiltrovaním. Vodný roztok sa odparí na objem približne 2 až 3 ml. Koncentrát sa vyčistí chromatografiou na kolone na silikagele (Kieselgel 60 0,063 až 0,2 mm, materiál č. 7734), elúcia zmesou methanolu s vodou v pomere 7:3. Frakcie, ktoré obsahujú produkt (TLC na silikagele 60 F₂₅₄ Merck, detekcia postriekaním kyselinou fosfomolybdenovou), sa spoja a odparia sa do sucha. Výťažok je 0,3 g produktu, t.j. 207 až 210 °C, $[\alpha]_D^{20} = +46,5^\circ$ (c = 0,1, voda). IČ spektrum (KBr, cm⁻¹): 3 400, 2 900, 2 800, 2 350, 1 750, 1 650, 1 620, 1 480, 1 430, 1 100, 1 050. ¹H NMR spektrum (ppm, δ, D₂O): 2,83 (6H, s), 3,22 až 3,37 (2H,

m), 4,2 až 4,25 (1 H, m), 4,28 až 4,29 (1 H, d, $J = 2,17$ Hz).
 ^1H NMR spektrum (ppm, δ , CF_3COOD): 3,2 až 3,23 (6H, d, $J = 8,79$ Hz), 3,58 až 3,83 (2 H, m), 4,79 až 4,83 (1 H, m), 5,02 (1 H, s).
 ^{13}C NMR spektrum (ppm, δ , $\text{CF}_3\text{COOD} + \text{D}_2\text{O}$): 40,97, 44,19, 58,47, 62,98, 75,43, 152,43 a 161,23. Hmotné spektrum (IE, m/z): 203 (M^+), 58, 82, 88, 112 a 130.

Príklad 2

Postup b): Redukcia hydridoboritanom

K roztoku aminoaskorbovej kyseliny (0,5 g) vo vode (50 ml) sa pridá 50 ml 35 % vodného roztoku formaldehydu (1 ml), kyanhydridoboritan sodný (NaBH_3CN , 0,537 g) a ochladená kyselina octová (0,3 g). Potom sa redukčná zmes mieša v atmosfére dusíka 5 hodín pri 20 až 25 °C. Reakčná zmes sa zahustí na objem, približne 1 až 2 ml, vyčistí sa chromatografiou na kolóne silikagelu, elúcia zmesou methanolu s vodou v pomere 7:3. Frakcie, ktoré obsahujú produkt (podľa TLC), sa spoja a odparia do sucha. Získa sa tak 0,28 g produktu identického s produktom z príkladu 1.

Príklad 3

N,N'-Dipropylaminoaskorbová kyselina (všeobecného vzorca I, v ktorom R' aj R'' znamená skupinu C_3H_7 a R , R_1 aj R_2 znamená atóm vodíka).

K roztoku aminoaskorbovej kyseliny (0,32 g) vo vode (15 ml) sa pridá propanol ($\text{C}_3\text{H}_8\text{O}$, 0,11 g), kyanhydridoboritan sodný (NaBH_3CN , 0,32 g) a ochladená kyselina octová (0,2 g). Potom sa reakčná zmes mieša v atmosfére dusíka 3 hodiny pri 20 až 25 °C. Reakčná zmes sa zahustí na objem približne 1 ml a vyčistí sa chromatografiou na kolóne silikagelu, elúcia zmesou ethanolu s vodou v pomere 1:1. Frakcie, ktoré obsahujú produkt (podľa TLC, silikagel 60 F_{254} , ethanol s vodou v pomere 9:1), sa spoja a odparia do sucha. Získa sa tak 0,2 g produktu. ^1H NMR spektrum

(ppm, δ , D_2O): 0,9 až 0,94 (6 H, t), 1,69 až 1,74 (4 H, m), 3,11 až 3,2 (4 H, t), 3,37 až 3,38 (2 H, m), 3,4 až 3,45 (1 H, m), 4,37 až 4,38 (1 H, d).

Príklad 4

N,N'-Dibenzylaminoaskorbová kyselina (všeobecného vzorca I, v ktorom R' aj R'' znamená skupinu $CH_2C_6H_5$ a R , R_1 aj R_2 znamená atóm vodíka).

K roztoku aminoaskorbovej kyseliny (0,36 g) vo vode (20 ml) sa pridá benzaldehyd (0,228 g), kyanhydridoboritan sodný ($NaBH_3CN$, 0,382 g) a ochladená kyselina octová (0,2 g). Potom sa reakčná zmes zmieša v atmosfére dusíka 3 hodiny pri 20 až 25 °C. Reakčná zmes sa zahustí na objem približne 1 ml a vyčistí sa chromatografiou na kolóne silikagelu (Kieselgel 60, 0,063 až 0,2 mm, produkt č. 7734), elúcia zmesou ethanolu s vodou v pomere 8:2. Frakcie, ktoré obsahujú produkt (podľa TLC), sa spoja a odparia do sucha. Získa sa tak 0,25 g produktu. 1H NMR spektrum (ppm, δ , D_2O): 3,92 (2 H, s), 4,31 až 4,35 (1 H, m), 4,59 až 4,61 (1 H, d, $J = 2,15$ Hz), 4,83 (4 H, s) a 7,59 až 7,69 (10 H, m).

Príklad 5

N,N'-Difurfurylaminoaskorbová kyselina (všeobecného vzorca I, v ktorom R' aj R'' znamená skupinu $CH_2C_4H_3O$ a R , R_1 aj R_2 znamená atóm vodíka).

K roztoku aminoaskorbovej kyseliny (0,52 g) vo vode (26 ml) sa pridá furfural (1,45 g), kyanhydridoboritan sodný ($NaBH_3CN$, 0,565 g) a ochladená kyselina octová (0,5 g). Potom sa reakčná zmes mieša v atmosfére dusíka 5 hodín pri 20 až 25 °C. Reakčná zmes sa zahustí za zníženého tlaku na objem približne 2 ml a vyčistí sa chromatografiou na kolóne silikagelu, elúcia zmesou ethanolu s vodou v pomere 8:2. Frakcie, ktoré obsahujú produkt (podľa TLC), sa spoja a odparia do sucha. Získa sa tak 0,7 g produktu. Teplota tavenia 220 °C (rozkl.), $[\alpha]_D^{20} = +22^\circ$ ($c = 0,58$, voda). IČ spektrum (KBr, cm^{-1}): 3 550, 3 500, 3 450, 2 350, 2 200, 1 630, 1 380, 1 100 a 750.

Príklady alkylačných reakcií

Príklad 6

N-Methylaminoaskorbová kyselina (všeobecného vzorca I, v ktorom R' znamená atóm vodíka, R'' znamená metylovú skupinu a R, R₁ aj R₂ znamená atóm vodíka).

K roztoku 2,3-dibenzyl-6-brom-6-deoxyaskorbovej kyseliny (všeobecného vzorca II, v ktorom X znamená atóm brómu, R aj R₁ znamená skupinu Bn a R₂ znamená atóm vodíka) (0,5 g) v methanole (10 ml) sa pridá 20 % methanolový roztok methylamínu (10 ml). Zmes sa mieša 1 hodinu a potom sa nechá stáť cez noc pri teplote 20 °C. Reakčná zmes sa zahustí za zníženého tlaku do sucha. K zostatku sa pridá methanol (15 ml) a katalyzátor (10 % Pd/C, 0,015 g) a táto zmes sa zmieša v hydrogenačnej nádobe podľa Parra v atmosfére vodíka (za tlaku 0,2 MPa) 3 hodiny. Katalyzátor sa oddelí odfiltrovaním, roztok sa za zníženého tlaku zahustí na objem 2 ml a vyčistí sa chromatografiou na kolóne silikagelu, elúcia zmesou methanolu s vodou v pomere 8:2. Frakcie, ktoré obsahujú produkt (podľa TLC), sa spoja a odparia do sucha. Získa sa tak 0,05 g produktu, t.t. 155 až 160 °C, IČ spektrum KBr, cm⁻¹): 3 400, 2 900, 2 810, 2 380, 1 740, 1 600, 1 480, 1 380, 1 150, 1 110, 1 050. ¹H NMR spektrum (ppm, δ, D₂O): 2,72 (3 H, s), 3,21 až 3,29 (2 H, m), 3,73 až 4,29 (1 H, m), 4,37 až 4,40 (1 H, d, J = 2,2 Hz).

Príklad 7

N,N'-Dimethylaminoaskorbová kyselina (všeobecného vzorca I, v ktorom R' aj R'' znamená metylovú skupinu a R, R₁ aj R₂ znamená atóm vodíka).

K roztoku 2,3-dibenzyl-6-brom-6-deoxyaskorbovej kyseliny (všeobecného vzorca II, v ktorom X znamená atóm brómu, R aj R₁ znamená skupinu Bn a R₂ znamená atóm vodíka) (0,27 g) v methanole (5 ml) sa pridá 20 % methanolový roztok dimethylamínu (5 ml). Zmes sa mieša 1 hodinu a potom sa nechá stáť 24 hodín pri teplote 20 až 25 °C. Reakčná zmes sa zahustí za zníženého tlaku do sucha.

Do zvyšku sa pridá methanol (10 ml) a katalyzátor (10 % Pd/C, 0,01 g) a táto zmes sa mieša v hydrogenačnej nádobe podľa Parra v atmosfére vodíka (za tlaku 0,2 MPa) 3 hodiny. Katalyzátor sa oddelí odfiltrovaním, roztok sa za zníženého tlaku zahustí na objem 2 ml a vyčistí sa chromatografiou na kolóne silikagelu, elucia smesou methanolu s vodou v pomere 8:2. Frakcie, ktoré obsahujú produkt (podľa LC), sa spoja a odparia do sucha. Získa sa tak 0,03 g produktu, ktorý je identický s produktom z príkladu 1.

Chránenie hydroxilových skupín halogénaskorbovej kyseliny

Príklad 8

2,3,5-Tribenzyl-6-brom-6-deoxyaskorbová kyselina (zlúčenina všeobecného vzorca II, v ktorom X znamená atóm brómu a R, R₁ aj R₂ znamená skupinu Bn)

K roztoku 6-brom-6-deoxyaskorbovej kyseliny (zlúčenina všeobecného vzorca II, v ktorom X znamená atóm brómu a R, R₁ aj R₂ znamená atóm H) (1 g) v dimethylformaldehide (15 ml) sa pridá uhličitan draselný (0,91 g) a benzylchlorid (1,64 g). Zmes sa potom mieša v atmosfére vodíka 2 hodiny pri 60 °C. Reakčná zmes sa zahustí do sucha za zníženého tlaku. K odparku sa pridá chloroform (15 ml) a voda (5 ml). Organická vrstva sa oddelí, dvakrát sa premyje vodou (5 ml) a vysuší sa nad bezvodým síranom sodným. Chloroformový roztok sa zahustí za zníženého tlaku na 2 ml a zahustený roztok sa vyčistí chromatografiou na kolóne silikagelu, elucia zmesou chloroformu s ethanolom v pomere 32:1. Frakcie, ktoré obsahujú produkt, sa spoja a odparia do sucha. Získa sa tak 0,2 g produktu. IČ spektrum (chloroform, cm⁻¹): 3 400, 3 090, 3 060, 2 950, 1 760, 1 670, 1 500, 1 460, 1 320, 1 210, 1 150, 1 050. ¹H NMR spektrum (ppm, δ, CDCl₃): 3,51 až 3,54 (2 H, m), 4,03 až 4,07 (1 H, m), 4,91 až 4,92 (1 H, d, J = 2,14 Hz), 5,08 (2 H, s), 5,09 (2 H, s), 5,16 až 5,19 (2 H, d), 7,20 až 7,37 (15 H, m).

Príklad 9

Spôsob prípravy 2,3-dibenzyl-6-brom-6-deoxy-askorbovej kyseliny (všeobecného vzorca II, v ktorom X znamená atóm brómu, R aj R₁ znamená benzylovú skupinu (Bn) a R₂ znamená atóm vodíka)

K roztoku 6-brom-6-deoxyaskorbovej kyseliny (všeobecného vzorca II, v ktorom X znamená atóm brómu a R, R₁ aj R₂ znamená atóm vodíka) (2 g) v dimethylformamidu (30 ml) sa pridá uhličitan draselný (1,2 g) a benzylochlorid (2,2 g). Potom sa zmes mieša v atmosfére dusíka dve hodiny pri 60°C. Reakčná zmes sa zahustí za zníženého tlaku na olejový odparok, ku ktorému sa pridá chloroform (30 ml) a voda 10 ml). Organická vrstva sa oddelí, premyje sa vodou (2x10 ml) a vysuší sa nad bezvodým síranom sodným. Chloroformový roztok sa zahustí na objem 2 ml a ten sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagelu, elucia zmesou methylenchloridu s ethanolom v pomere 80:1. Frakcie, ktoré obsahujú produkt (TLC), sa spoja a odparia. Získa sa olejovitý produkt, ktorý má fyzikálno chemické vlastnosti zhodné s produktom popísaným v literatúre (Von F. Dallacker a J. Sanders: Chem. Zeitung 109, 277 až 280 (1985).).

Acylačná reakcia

Príklad 10

Formylaminoaskorbová kyselina (všeobecného vzorca I, v ktorom R' znamená atóm vodíka, R'' znamená skupinu CHO a R, R₁ aj R₂ znamená atóm vodíka)

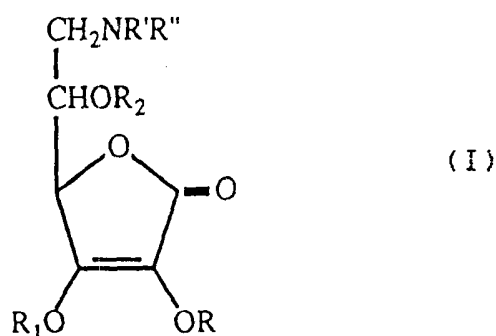
Anhydrid kyseliny octovej a kyseliny mravčej (3,7 ml) sa pripraví tak, že sa mieša anhydrid kyseliny octovej (2,5 ml) s kyselinou mravčou (1,2 ml) dve hodiny za teploty 50 až 60 °C. Zmes sa potom ochladí na 0°C. Aminoaskorbová kyselina (všeobecného vzorca I, v ktorom R' aj R'' znamená atóm vodíka a R, R₁ aj R₂ znamená atóm vodíka) (0,5 g) sa rozpustí a mieša sa 4,5 hodiny pri 20 až 24 °C. Reakčná zmes sa zahustí za zníženého tlaku, odparí sa po pridaní vody (5 ml) a potom sa rozpustí v 2 ml vody. Potom sa vyčistí chromatografiou na kolóne silikagelu.

Eluácia zmesou methanolu s acetonitrilom v pomere 8:2. Frakcie, ktoré obsahujú produkt (podľa TLC), sa spoja a za zníženého tlaku sa zahustia do sucha. Získa sa tak 0,26 g produktu, t.j. 200 °C (rozkl.), IČ spektrum (KBr, cm^{-1}): 3 450, 2 900, 2 350, 1 740, 1 670, 1 600, 1 390, 1 250, 1 150, 1 100 a 1 050. ^1NMR spektrum (ppm, δ , D_2O): 3,31 až 3,54 (2 H, m), 3,97 až 4,02 (1 H, m), 4,42 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,03 (1 H, s). ^{13}C NMR spektrum (ppm, δ , $\text{CF}_3\text{COOD} + \text{D}_2\text{O}$): 43,2, 66,0, 78,2, 119,3, 153,8, 166,9 a 174,0. Hmotné spektrum (EI, m/z): 55, 56, 57, 59, 62, 69, 70, 73, 84, 85, 86, 87, 103 a 113.

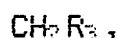
Roztok aminoaskorbovej kyseliny (všeobecného vzorca I, v ktorom R' aj R'' znamená atóm vodíka a R , R_1 aj R_2 znamená atóm vodíka (0,5 g)) v zmesovom anhydride kyseliny mravčej a kyseliny octovej (3,7 ml), ktorý sa pripraví miešaním anhydridu kyseliny octovej (2,5 ml) a kyseliny mravčej (1,2 ml) dve hodiny pri 50 až 60 °C a nasledovným ochladením na 0°C, sa mieša 4,5 hodiny pri 20 až 24 °C.

PATENTOVÉ NÁROKY

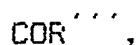
1. Deriváty aminoaskorbovej kyseliny všeobecného vzorca I.



v ktorom R' znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu so 6 atómami uhlíka, arylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka, heteroylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka, ktorá znamená heterocyklickú skupinu s atómami kyslíka, síry alebo dusíka v kruhu ako heteroatomom, R'' znamená alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu so 6 atómami uhlíka, arylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka, heteroylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka, ktorá znamená heterocyklickú skupinu s atómom kyslíka, síry alebo dusíka v kruhu ako heteroatomom, $R'R''$ znamená skupinu všeobecného vzorca



v ktorom R_3 znamená alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu so 6 atómami uhlíka, arylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka, heteroarylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka, ktorá znamená heterocyklickú skupinu s atómom kyslíka, síry alebo dusíka v kruhu ako heteroatomom, t.j. R' znamená atóm vodíka, R'' znamená skupinu všeobecného vzorca



v ktorom R''' znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu so 6 atómami uhlíka, arylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka, heteroarylovú

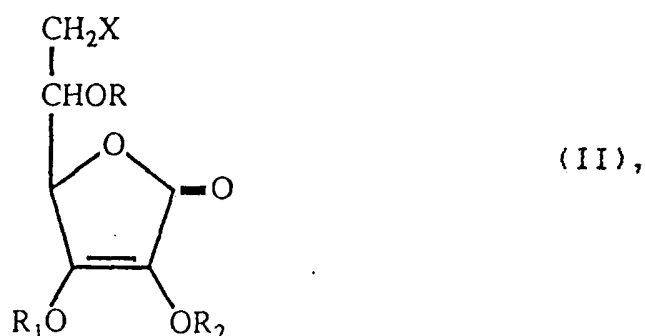
skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka, ktorá znamená heterocyklickú skupinu s atómami kyslíka, síry alebo dusíka v kruhu ako heteroatómom a R, R₁ a R₂ znamenajú atóm vodíka alebo benzylovú skupinu a ich soli s kyselinami a alkaliami.

2. Derivát aminoaskorbovej kyseliny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorom R' aj R'' znamená metylovú skupinu a R, R₁ aj R₂ znamená atóm vodíka.
3. Derivát aminoaskorbovej kyseliny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorom R' aj R'' znamená propylovú skupinu a R, R₁ aj R₂ znamená atóm vodíka.
4. Derivát aminoaskorbovej kyseliny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorom R' aj R'' znamená benzylovú skupinu a R, R₁ aj R₂ znamená atóm vodíka.
5. Derivát aminoaskorbovej kyseliny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorom R' aj R'' znamená furfurylovú skupinu a R, R₁ aj R₂ znamená atóm vodíka.
6. Derivát aminoaskorbovej kyseliny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorom R' znamená atóm vodíka, R'' znamená metylovú skupinu a R, R₁ aj R₂ znamená atóm vodíka.
7. Derivát aminoaskorbovej kyseliny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorom R' znamená atóm vodíka, R'' znamená formylovú skupinu a R, R₁ aj R₂ znamená atóm vodíka.

8. Derivát aminoaskorbovej kyseliny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorom R' aj R'' znamená metylovú skupinu, R aj R_1 znamená benzylovú skupinu a R_2 znamená atóm vodíka.

9. Derivát aminoaskorbovej kyseliny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorom R' znamená atóm vodíka, R'' znamená metylovú skupinu, R aj R_1 znamená benzylovú skupinu a R_2 znamená atóm vodíka.

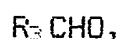
10. Deriváty halogénaskorbovej kyseliny všeobecného vzorca II,



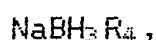
v ktorom X znamená atóm chlóru, brómu alebo jódu a R , R_1 aj R_2 znamená benzylovú skupinu.

11. Derivát halogénaskorbovej kyseliny všeobecného vzorca II, v ktorom X znamená atóm brómu a R , R_1 aj R_2 znamená benzylovú skupinu.

12. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I, v y z n a - č u j ú c i s a t ý m , že sa získavajú zo zlúčenín všeobecného vzorca II, v ktorom X znamená amínovú skupinu a R , R_1 aj R_2 znamená atóm vodíka redukívnej alkylácie zlúčenín všeobecného vzorca

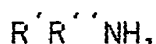


v ktorom R_3 znamená alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, arylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka alebo heteroylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka, ktorá znamená heterocyklickú skupinu s atómom kyslíka, síry alebo dusíka ako heteroatómom v atmosfére vodíka v prítomnosti kovového katalyzátora alebo v prítomnosti hydridoboritanov všeobecného vzorca



v ktorom R_4 znamená atóm vodíka alebo skupinu CN, ako redukčných činidiel.

13. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca



v ktorom R' a R'' znamenajú ako vyššie uvedené u zlúčenín všeobecného vzorca I, alkylujú zlúčeninami všeobecného vzorca II, v ktorom X znamená atóm halogénu, R aj R_1 znamená benzylovú skupinu a R_2 znamená atóm vodíka alebo R, R_1 aj R_2 znamená benzylovú skupinu.

14. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom R' znamená atóm vodíka, R'' znamená skupinu všeobecného vzorca



v ktorom R_5 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, arylovú skupinu alebo heteroylovú skupinu a R, R_1 aj R_2 znamená atóm vodíka alebo benzylovú skupinu, t.j. R aj R_1 znamená benzylovú skupinu a R_2 znamená atóm vodíka, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zlúčenina všeobecného vzorca II, v ktorom X znamená amínovú skupinu a R, R_1 aj R_2 znamená atóm vodíka alebo benzylovú skupinu, t.j. R aj R_1 znamená benzylovú skupinu a R_2 znamená atóm vodíka, acylujú zlúčeninami všeobecného vzorca



v ktorom R_6 znamená atóm chlóru, skupinu všeobecného vzorca

$OCOR_7$ alebo R_8 ,

v ktorom R_7 znamená alkylovú skupinu a R_8 znamená sukcinyllovú alebo hydroxybenzotriazolylovú skupinu.

15. Spôsob prípravy derivátov všeobecného vzorca II, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m , že X znamená atóm brómu, R aj R_1
znamená benzylovú skupinu a R_2 znamená atóm vodíka.
16. Použitie aminoaskorbovej kyseliny podľa nároku 1 ako
antioxidačné činidlo.
17. Použitie aminoaskorbovej kyseliny podľa nároku 1 ako anti-
kancerogenné činidlo.
18. Použitie aminoaskorbovej kyseliny podľa nároku 1 ako medzi-
produktov pre získavanie nových derivátov kyseliny
askorbovej.