



Patent dodatkowy
do patentu _____

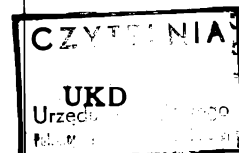
Zgłoszono: 20.V.1969 (P 133 726)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 15.VII.1972

Kl. 12o,6

MKP C07d 5/04



Współtwórcy wynalazku: Andrzej Rudnicki, Tadeusz Mleczek, Anna Groszkiewicz

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania d-rybozy

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania d-rybozy, produktu pośredniego w syntezie witaminy B₂ czyli ryboflawiny i innych związków, przez utlenienie 3-estru sulfonowego d-glukozy oraz zmydlenie i epimeryzację produktu utlenienia.

Znany sposób otrzymywania d-rybozy polega na utlenieniu 3-estru metano-, etano- lub p-tolueno-sulfonowego d-glukozy za pomocą dużego nadmiaru, około 1,8—2,0 moli na 1 mol estru d-glukozy, kwasu nadjodowego lub jego soli, na przykład metanadjodanu sodowego, do odpowiedniego 2-estru 4-0-formylo-d-arabinozy, wytrąceniu z mieszaniny poreakcyjnej jonów jodanowych i nadmiaru jonów nadjodanowych za pomocą chlorku barowego, wytrąceniu nadmiaru użytych jonów barowych za pomocą kwaśnego węglanu sodowego, odsączeniu osadu soli barowych i następnie zmydleniu estru przy równoczesnej opimeryzacji za pomocą wodorotlenku sodowego. Po zobojętnieniu kwasem siarkowym otrzymany wodny roztwór odparowuje się do sucha a pozostałość odparowuje się z etanolem i d-rybozę ekstrahuje metanolem [H. H. Stroh, D. Dargel, R. Häussler, Journal für praktische Chemie, 23, 309 (1964)]. Niedogodność tej metody stanowi duże zużycie kwasu nadjodowego lub jego soli.

Stwierdzono, że zamiast kwasu nadjodowego lub jego soli, stosowanego w dużym nadmiarze, do utleniania można z korzyścią użyć łatwiej dostępnego czteroocianu ołowiowego w znacznie mniej-

2

szym nadmiarze, uzyskując przy tym równie wysokie lub nawet wyższe wydajności.

Sposobem według wynalazku 3-0-alkilo-(lub-arylo)-sulfonylo-d-glukozę w roztworze wodnym kwasu octowego lub jego niższych homologów, takich jak kwas propionowy, masłowy, albo też w pirydynie lub w jej homologach takich jak pikolina, lub w ich mieszaninach takich jak zasady pirydynowe, poddaje się działaniu czteroocianu ołowiowego, z mieszaniny poreakcyjnej usuwa się jony ołowiu za pomocą kwasu szczawowego lub siarkowego, osad oddziela się, roztwór odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w wodzie i roztwór zadaje wodorotlenkiem metalu alkalicznego, metalu ziem alkalicznych lub amonowym w celu zmydlenia otrzymanej 2-0-alkilo-(lub-arylo)-sulfonylo-4-0-formylo-d-arabinozy i równoczesnej epimeryzacji produktu zmydlenia do d-rybozy, mieszaninę zobojętnia się mocnym kwasem mineralnym, takim jak kwas siarkowy lub solny, po czym ewentualnie roztwór oczyszcza się przez odbarwienie węglem aktywnym, odparowanie do sucha, odparowanie suchej pozostałości z etanolem dla usunięcia resztek wody i ekstrakcję d-rybozy za pomocą bezwodnego alkoholu alifatycznego zawierającego 1—5 atomów węgla.

Jako roztwór wodny kwasu octowego lub jego niższych homologów stosuje się roztwór o stężeniu 25—80%.

Utlennianie za pomocą czteroocianu ołowiowego prowadzi się w temperaturze niższej niż temperatura pokojowa, korzystnie w temperaturze od -5°C do $+15^{\circ}\text{C}$. Czteroocian ołowiowy stosuje się w niewielkim nadmiarze, wynoszącym 1–1,2 mola na 1 mól 3-estru d-glukozy. Czas utleniania wynosi 2–4 godzin.

Zmydlenie i epimeryzację prowadzi się w podwyższonej temperaturze, korzystnie w temperaturze 50 – 65°C , przy wartości $\text{pH} = 8$ – 11 , w atmosferze gazu obojętnego, takiego jak azot.

Otrzymany roztwór wodny lub alkoholowy d-rybozy można bezpośrednio użyć do dalszej syntezy.

Przykład I. $12,9$ g 3-0-Mesylo-d-glukozy rozpuszczono w $77,5$ ml 30% kwasu octowego. Roztwór oziębiono do temperatury 0 – 3° , po czym w ciągu pół godziny dodano porcjami $33,2$ g czteroocianu ołowi, tak aby temperatura w trakcie dozowania nie przekraczała 10° . Następnie całość mieszano w ciągu trzech godzin w temperaturze nie przekraczającej 20° , po czym mieszaninę zadano nasyconym roztworem kwasu szczawioowego. Wytrącony szczawian ołowiowy odsączono a z przesączu oddestylowano kwas octowy pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodano 200 ml wody i w atmosferze azotu zobojętniono 1 n roztworem wodorotlenku sodowego do pH $9,4$ nie przekraczając temperatury 60° . Następnie całość oziębiono do temperatury 20° i zobojętniono 3 n kwasem siarkowym do pH 7 , po czym odbarwiono mieszając z $0,5$ g węgla aktywnego w ciągu pół godziny. Przesączony roztwór wodny odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, usunięto resztki wody dodając etanolu bezwodnego i oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem a suchą pozostałość ekstrahowano czterokrotnie bezwodnym etanolem, uzyskując $4,8$ g d-rybozy.

Przykład II. $25,8$ g 3-0-Mesylo-d-glukozy rozpuszczono w 258 ml 40% kwasu octowego. Roztwór oziębiono do temperatury 5 – 8° , po czym w ciągu pół godziny dodano porcjami $44,2$ g czteroocianu ołowi, tak aby temperatura nie przekroczyła 10° . Następnie całość mieszano w ciągu 4 godzin w temperaturze nie przekraczającej 15° , po czym mieszaninę zadano 3 n kwasem siarkowym, wytrącony siarczan ołowiawy odsączono i dalej postępowano według przykładu I.

Przykład III. $12,9$ g 3-0-Mesylo-d-glukozy rozpuszczono w 90 ml pirydyny, oziębiono do temperatury 0° , po czym w ciągu pół godziny dodano porcjami $22,1$ g czteroocianu ołowi, tak aby temperatura w trakcie dozowania nie przekroczyła 0° . Następnie całość mieszano w ciągu 2 godzin w temperaturze nie przekraczającej 5° i odsączono osad octanu ołowiowego, który wypadł w trakcie mieszania, po czym przesącz zadano nasyconym wodnym roztworem kwasu szczawioowego. Wytrącony szczawian ołowiawy odsączono, a z przesączu oddestylowano pirydynę pod zmniejszonym ciśnieniem i dalej postępowano według metody opisanej w przykładzie I.

Przykład IV. $14,5$ g 3-0-Tosylo-d-glukozy rozpuszczono w $87,5$ ml 40% kwasu octowego. Roz-

twór oziębiono do temperatury 0 – 3° , po czym w ciągu pół godziny dodano porcjami $20,2$ g czteroocianu ołowi, tak aby temperatura w trakcie dozowania nie przekroczyła 10° . Następnie całość mieszano w ciągu 3 godzin w temperaturze nie przekraczającej 20° , po czym mieszaninę zadano 3 n kwasem siarkowym. Wytrącony siarczan ołowiawy odsączono i dalej postępowano według metody opisanej w przykładzie I.

Przykład V. 13 g 3-0-Benzenosulfonylo-d-glukozy rozpuszczono w 80 ml 30% kwasu octowego. Roztwór oziębiono do temperatury 0 – 3° , po czym w ciągu pół godziny dodano porcjami $18,9$ g czteroocianu ołowi, tak aby temperatura w trakcie dozowania nie przekroczyła 10° . Następnie całość mieszano w ciągu 3 godzin w temperaturze nie przekraczającej 15° , po czym mieszaninę zadano nasyconym wodnym roztworem kwasu szczawioowego. Wytrącony szczawian ołowiawy odsączono i z przesączu oddestylowano kwas octowy pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodano 200 ml mieszaniny metanol-woda $1:1$ i w atmosferze azotu zobojętniono 1 n roztworem wodorotlenku sodowego do pH $9,5$ nie przekraczając temperatury 60° i dalej postępowano według metody opisanej w przykładzie I.

Przykład VI. $12,9$ g 3-0-Mesylo-d-glukozy rozpuszcza się w 70 ml 30% kwasu propionowego. Roztwór oziębia się do temperatury 0 – 3° , po czym w ciągu pół godziny dodaje się porcjami $33,2$ g czteroocianu ołowi, tak aby temperatura w trakcie dozowania nie przekroczyła 10° . Następnie całość mieszano w ciągu 3 godzin w temperaturze nie wyższej niż 15° , po czym mieszaninę zadano nasyconym wodnym roztworem kwasu szczawioowego. Wytrącony szczawian ołowiawy odsączono, a z przesączu oddestylowano kwas propionowy pod zmniejszonym ciśnieniem i dalej postępowano według metody opisanej w przykładzie I.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania d-rybozy przez utlenienie 3-estru sulfonylo-d-glukozy oraz zmydlenie i epimeryzację produktu utlenienia, **znamienny tym**, że 3-0-alkilo-(lub-arylo)-sulfonylo-d-glukozę w roztworze wodnym kwasu octowego lub jego niższych homologów, takich jak kwas propionowy, masłowy, albo też w pirydynie lub w jej homologach takich jak pikolina względnie w ich mieszaninach takich jak zasady pirydynowe, utlenia się czteroocianem ołowiowym, z mieszaniny poreakcyjnej usuwa się jony ołowi za pomocą kwasu szczawioowego lub siarkowego, osad oddziela się, roztwór odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w wodzie i roztwór zadaje stopniowo wodorotlenkiem metalu alkalicznego, metalu ziem alkalicznych lub amonowym, mieszaninę zobojętnia się mocnym kwasem mineralnym, takim jak kwas siarkowy lub solny, po czym ewentualnie roztwór odbarwia się węglem aktywnym, odparowuje do sucha, dodaje bezwodnego etanolu i ponownie odparowuje do sucha, po czym ekstrahuje d-rybozę za pomocą bezwodnego

alkoholu alifatycznego zawierającego 1—5 atomów węgla.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako roztwór wodny kwasu octowego lub jego niższych homologów stosuje się roztwór o stężeniu 25—80%.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się nadmiar octanu ołowiowego, wynoszący 1—1,2 mola na 1 mol substratu.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że utlenianie prowadzi się w temperaturze niższej niż temperatura pokojowa, korzystnie w temperaturze od -5°C do $+15^{\circ}\text{C}$.