



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

208 807

(11)

B1

(61)

(23) Výstavná priorita
(22) Prihlášené 28 05 80
(21) PV 3728-80

(51) Int. Cl.³ C 07 C 109/12

(40) Zverejnené 31 12 80
(45) Vydané 18 05 83

(75)

Autor vynálezu LINEK KAZIMÍR, ing. CSc. a NOVOTNÁ ZLATICA, RNDr., BRATISLAVA

(54) Spôsob prípravy E a Z izomérov 1,3,4,5,6-penta-O-acetyl-keto-D-fruktóza- (2,4-di-nitrofenyl)hydrazónu

Vynález sa týka delenia zmesi E a Z izomérov 1,3,4,5,6-penta-O-acetyl-keto-D-fruktóza (2,4-dinitrofenyl)hydrazónu.

Podstata vynálezu spočíva v tom, že zmes E a Z izomérov 1,3,4,5,6-penta-O-acetyl-keto-D-fruktóza (2,4-dinitrofenyl)hydrazónu sa kvantitatívne eluuje na stĺpci silikagélu v rozpúšťadlovej sústave n-heptán-chloroform-dioxán. Význam prípravy čistých izomérov E a Z spočíva v príprave základných štandardných látok, ktoré sú dôležité v chémii acyklických hydrazónov. Uvedené látky majú významnú biologickú aktivitu, napr. izomér Z inhibuje rast patogénnych kvasiniek a baktérií a nukleo- a proteosyntézu v nádorových bunkách.

Vynález sa týka nového spôsobu prípravy E a Z izomérov 1,3,4,5,6-penta-O-acetyl-keto-D-fruktóza (2,4-dinitrofenyl)hydrazónu.

Hydrazóny sacharidov môžu existovať v cyklickej alebo v acyklickej forme. Acetyláciou hydrazónov zmesou acetanhydridu a pyridínu vznikajú príslušné per-O-acetylderiváty a ich štruktúra môže byť, podobne ako u hydrazónov, cyklická alebo acyklická. Hmotnostnou spektrometriou sa dokázalo, že väčšina per-O-acetylderivátov hydrazónov sacharidov sa nachádza v acyklickej forme (V. Kováčik, K. Linek, R. Sandtnerová, Carbohydr. Res., 38 (1974) 300-304).

Pretože acyklické hydrazóny a ich per-O-acetylderiváty obsahujú väzbu $>C=N-$, je možné u nich očakávať existenciu E (trans) a Z (cis) izomérov. Napriek tomu, že bol pripravený značný počet hydrazónov sacharidov a ich per-O-acetylderivátov, nie je známy z literatúry ani jeden prípad syntézy oboch izomérnych foriem.

Pri doteraz popísaných syntézach per-O-acetylderivátov hydrazónov sacharidov sa postupovalo tým spôsobom, že z východiskového sacharidu sa pripravil reakciou s hydrazínom príslušný hydrazón, ktorý sa acetyloval za vzniku per-O-acetylderivátu. Týmto spôsobom sa pripravil i Z izomér 1,3,4,5,6-penta-O-acetyl-keto-D-fruktóza (2,4-dinitrofenyl)hydrazónu (Čs. autorské osvedčenie č. 163 115).

Podstata spôsobu prípravy zmesi E a Z izomérov 1,3,4,5,6-penta-O-acetyl-keto-D-fruktóza (2,4-dinitrofenyl)hydrazónu podľa vynálezu spočíva v tom, že sa na 1,3,4,5,6-penta-O-acetyl-keto-D-fruktózu pôsobí (2,4-dinitrofenyl)hydrazínom v prostredí organického rozpúšťadla, s výhodou dioxánu a vodného roztoku kyseliny octovej pri teplote 10 až 30 °C a pripravená zmes izomérov sa oddelí od nezreagovaných východiskových látok na stĺpci silikagélu. Dôkazom takéhoto priebehu syntézy je, že kryštalická zmes izomérov E a Z má identické hmotnostné spektrum a výsledky elementárnej analýzy s čistým izomérom Z, ale 1H -NMR, ^{13}C -NMR a CD spektra u oboch látok sú rozdielne. Podstatné rozdiely sú i v hodnotách optickej aktivity čistého izoméru Z a kryštalickej zmesi oboch izomérov.

Týmto spôsobom sa podarilo pripraviť v oblasti chémie hydrazónov sacharidov po prvý raz zmes E a Z izomérov per-O-acetylovaného hydrazónu.

Uvedené látky majú významnú biologickú aktivitu. Inhibujú rast patogénnych kvasiniek a baktérií a izomér Z inhibuje proteo- a nukleosyntézu v nádorových bunkách (J. Fúška, K. Linek, Š. Buzinkay, Neoplasma 21 (1974) 561-568).

Príklad

Do zmesi dioxánu (80 ml) a 50 %-ného vodného roztoku kyseliny octovej (100 ml) sa pridala postupne 1,3,4,5,6-penta-O-acetyl-keto-D-fruktóza (2 g) a (2,4-dinitrofenyl)hydrazín (1,02 g). Vzniklý roztok sa miešal pri laboratórnej teplote 8 hodín a nechal reagovať pri tej isten teplote ďalších 16 hodín. Roztok sa zahustil vo vákuu pri teplote 40 °C a reakciou vzniklá zmes sa analyzovala na tenkej vrstve silikagélu (Silufol, ČSSR) v rozpúšťadlovej sústave benzén-octan etylový (7:3). Na platničke sa detegovali (5 %-ná kyselina sírová v etanole) obe nezreagované východiskové látky a škvrna zodpovedajúca zmesi

izomérov E a Z 1,3,4,5,6-penta-O-acetyl-keto-D-fruktóza (2,4-dinitrofenyl)hydrazónu.

Delením na stĺpci (60x3 cm) silikagélú (Silikagel L; 0,04-0,1 mm) v rozpúšťadlovej sústave benzén-octan etylový (7:3) sa získala čistá zmes izomérov E a Z. Zahustením príslušných frakcií a kryštalizáciou z etanolu sa získalo 0,828 g (28,15 %) látky o t.t. 105 až 110 °C (čistý izomér Z má t.t. 110 až 111 °C) a $[\alpha]_D^{25} - 24^\circ$ (c = 0,5; octan etylový), (čistý izomér Z má $[\alpha]_D^{25} - 55,6^\circ$ (c = 0,5; octan etylový)).

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

Spôsob prípravy E a Z izomérov 1,3,4,5,6-penta-O-acetyl-keto-D-fruktóza (2,4-dinitrofenyl)hydrazónu vyznačujúci sa tým, že sa na 1,3,4,5,6-penta-O-acetyl-keto-D-fruktózu pôsobí (2,4-dinitrofenyl)hydrazínom v prostredí organického rozpúšťadla, s výhodou dioxánu a vodného roztoku kyseliny octovej pri teplote 10 až 30 °C a pripravená zmes izomérov sa oddelí od nezreagovaných východiskových látok na stĺpci silikagélú.