

(19)



(10) **LT 3910 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3910**

(51) Int. Cl.⁵: **C07C 303/40**
C07C 311/39

(21) Paraiškos numeris: **IP1740**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 30**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 07 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 04 25**

(60) SU duomenys: **SU 4854378, 1990 07 20**

(72) Išradėjas:

Saulius Butėnas, LT
Algirdas Palaima, LT
Andrej Nedospasov, RU
Rimas Jankauskas, LT

(73) Patent savininkas:

Biochemijos institutas, Mokslininkų g. 12, 2600 Vilnius, LT

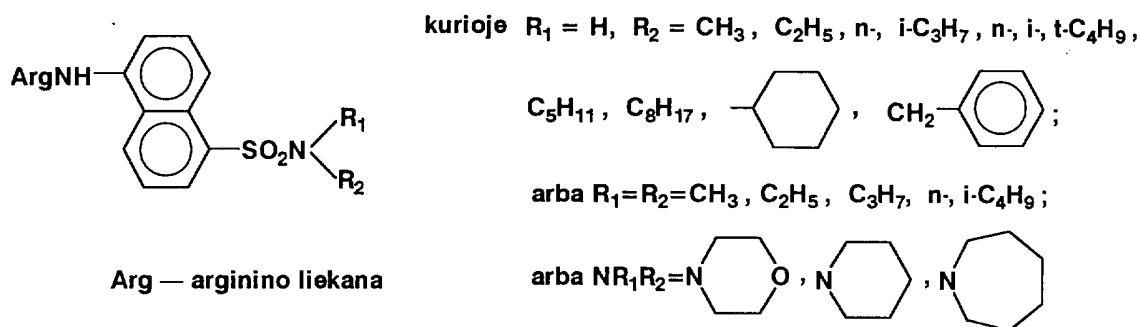
(54) Pavadinimas:

5-Arginilaminonaftalen-1-sulfamidų gavimo būdas

(57) Referatas:

Išradimas skirtas arginilo darinių, turinčių aminonaftalensulfamidus, gavimo būdo patobulinimui. Išradime aprašomi junginiai naudojami biotechnologijoje, kaip chromo- ir fluorogeniniai substratai proteazių fermentinio aktyvumo nustatymui nauju analizės metodu (ANSA). Žinomais būdais medžiagos gaunamos šiurkščiose sąlygose, naudojant daug tarpinių stadijų ir toksines medžiagas, tokias kaip dicikloheksilkarbodiimidai, susidarant pašaliniam produktui - benzilo bromidui, o galutinių produktų išeiga siekia tik 35-40 %. Išradimo tikslas - padidinti išeigą ir supaprastinti procesą, pasiekiamas sumažinant stadijų skaičių, atsisakant sunkiai gaunamų ir toksinių reagentų panaudojimo, išvengiant pašalinių produktų susidarymo. Procesas vykdomas: (N^q-nitro-N^q-tret.butiloksikarbonil)argininas piridine kondensuojamas su 5-aminonaftalen-1-sulfamidu dioksane esant di-tret.butilpirokarbonatui, toliau chromatografuojant ir valant reakcijos mišinį iki analitiškai gryno produkto. N^q-nitro ir N^q-tret.butiloksikarbonilinė grupės nuskeliamos hidrinant vandeniliu, HCl metanolyje tirpale, dalyvaujant katalizatoriui Pd/C, gautas dihidrochloridas veikiamas NaHCO₃. Išeiga 64,8-79,4%.

Išradimas skirtas bioorganinės chemijos sričiai, konkrečiai arginilo darinių, turinčių aminonaftalensulfamidus, kurių bendra formulė:



gavimo būdo patobulinimui. Aprašomi junginiai panaudojami biotechnologijoje, kaip chromo- ir fluorogeniniai substratai proteazių fermentinio aktyvumo nustatymui ir jų sudėtingų mišinių analizei, taip pat gali būti panaudoti kitų darinių sintezei, gaunamų jų pagrindų ir pritaikomų tokiais pat tikslais /Buv. SU Autorinis liud. Nr. 1822563 pagal paraišką Nr. 4019225/.

Artimiausias gavimo būdas yra 5-arginilaminonaftalen-1-pentametilensulfamido sintezė / Биорг. хим. No. 4, т. 15, с. 444-451/. Šiuo būdu N^α -karbo-benzoksiarginino hidrochloridas sumaišomas su N-hidroksibenzotriazolu (OBT) dimetilforamide (DMF) ir kondensuojamas su 5-aminonaftalen-1-pentametilensulfamido hidrobromidu esant dicikloheksilkarbodiimidui. Susidariusi N^α -pavaduoto arginil-ANSA* HBr druska suskaldoma (ANSA* - aminonaftalen-1-sulfamido liekana), o pavaduojanti karbobenzoksi grupė nuskeliama vandenilio bromidu ledinėje acto rūgštyje, išskiriama arginil-ANSA HBr druska, ji suskaldoma ir išskiriamas produktas, kuris yra laisva bazė, gaunama 40 % išeiga.

Būdo prototipo trūkumas yra galutinio produkto gavimas nedidele išeiga (~40 % skaičiuojant nuo išeiginės medžiagos), naudojant daug tarpinių stadijų. Be to, šiame būde naudojamas stiprus alergenų dicikloheksilkarbodiimidai, negaminamas pramonėje reagentas vandenilio bromidas ledinėje acto rūgštyje, susidaro pašalinis produktas, sunkiai utilizuojamas lakrimatorius benzilo bromidas. Netikslinga išskyrinėti galutinius produktus HBr druskomis ir toliau naudoti pagal

paskirtį dėl HBr reakingumo, kuris sąlygoja minėtų druskų nestabilumą (HBr gali redukuoti sulfamidinę grupę, o susidaręs Br₂ - oksiduoti kitas labilias grupes).

Išradimo tikslas - galutinių produktų išeigos padidinimas.

Tikslas pasiekiamas būdu, susidedančiu iš N-pavaduoto 5-arginilamino-naftalen-1-sulfamido gavimo, apsauginės grupės nuėmimo ir galutinio produkto išskyrimo. Šiame būde išeigine medžiaga naudojama laisva bazė - 5-aminonaftalen-1-sulfamidas, kuri yra acilinama N^q-nitro-N^α-tret.butiloksikarbonilargininu piridino-dioksano terpėje esant di-tret.butilpirokarbonatui, susidarant 5-(N^q-nitro-N^α-tret.butiloksikarbonil)arginil-aminonaftalen-1-sulfamidui. Apsauginė grupė nuskeliama hidrinant vandeniliu, vandenilio chlorido metanolyje tirpale, naudojant anglies-paladžio katalizatorių, susidarant 5-arginilaminonaftalen-1-sulfamido dihidrochloridui.

Išradime siūlomo būdo skiriamieji požymiai yra pirmiausiai, tam tikrų išeiginių medžiagų panaudojimas, o taip pat reagentų ir veiksmų pakeitimas, gaunant teigiamą efektą palyginus su žinomu būdu.

Pasiūlytų operacijų visuma sudaro prielaidas gauti grynesnius tarpinius produktus, sumažinti tarpinių stadijų skaičių, padidinti produktų išeigas (49,0-62,7 %) skaičiuojant pagal reakcijoje panaudotą N^q-nitro-N^α-tret.butiloksikarbonilarginino kiekį (žiūr. Lent. 7). Be to junginiai gauti 2 . HCl arginil-ANSA druskų pavidale yra patogūs, norint ilgai laikyti medžiagas, kadangi yra stabilūs, o esant reikalui, gali būti suskaldyti iki laisvų bazių aukštomis išeigomis.

Išradimas iliustruojamas pavyzdžiais. Sąlygų ir rezultatų palyginimui paraleliai su išradime siūlomu būdu pateikti būdo-prototipo pavyzdžiai.

Pavyzdys 1. 5-Arginilaminonaftalen-1-pentametilensulfamidas (žinomu būdu).

3,5 g (10 mmolių) N^α-karbobenzoksiarginino hidrochlorido tirpalas 20 ml dimetilformamido, maišant -4° C temperatūroje, supilamas į 1,33 g N-hidroksibenzotriazolo tirpalą 10 ml dimetilformamido, pridedama 2,1 g dicikloheksilkarbodiimido ir maišoma 40 min. 0° C temperatūroje. Į gautą tirpalą pridedama 3,7 g (10 mmolių) 5-aminonaftalen-1-pentametilensulfamido

hidrobromido ir 2,8 ml trietilamino. Mišinys maišomas 48 val., filtruojamas, į filtratą pridedama 60 ml etilacetato ir 120 ml heksano, dekantuojama, nuosėdos perplaunamos etilacetato-heksano mišiniu, ištirpinamos butanolio-vandens mišinyje, viršutinis sluoksnis atskiriamas, vandeninis ekstrahuojamas butanoliu, sujungtos butanolinės ištraukos perplaunamos 5 % vandeniniu NaNO_3 ir vandeniniu KHSO_4 , vandeniniu ir sausai garinamos. Gautas preparatas ($R_f = 0,75$, butanolis-acto-rūgštis-vanduo 4:1:2) nekristalintas naudojamas kitoje sintezėje.

Gauto 4 g N^α -pavaduoto darinio 2,5 valandos maišoma su 40 ml 2N HBr acto rūgštyje 20°C temperatūroje, toliau maišant išpilama į 600 ml eterio, nuosėdos filtruojamos, ištirpinamos 200 ml vandens, ekstrahuojamas etilacetatu, vandeninis sluoksnis sausai nugarinamas, liekana tirpinama sistemoje butanolis- CH_3COOH -vanduo (4:1:2) ir chromatografuojama kolonėlėje (5x15 cm), užpildytoje silikageliu, naudojant tą pačią sistemą. Zona, pasižyminti mėlyna fluorescencija surenkama, sausai nugarinama, ištirpinama 200 ml vandens, maišoma 50°C temperatūroje su 0,5 g aktyvuotos anglies, filtruojama, į filtratą pridedama 1 g NaBr, nugarinama iki 20 ml, šarminama iki pH 7,8 naudojant Na_2CO_3 ir paliekama 4°C temperatūroje. Nuosėdos atskirtos, išdžiovintos vakuume. Išeiga 2,1 g (40 %). $R_f = 0,28$ (toje pat sistemoje, ant silufolo plokštelių). Plonasluoksnė chromatograma išryškinama ninhidrinu, apšvitinus UV spinduliais, pasižymi mėlyna ($\lambda = 440 \text{ nm}$) fluorescencija.

Pavyzdys 2. 5-(N^q -nitro- N^α -tret.butiloksikarbonil)arginilaminonaftalen-1-pentametilsulfamidas.

3,2 g (N^q -nitro- N^α -tret.butiloksikarbonil)arginino, 0,8 ml sauso piridino ir 2,4 ml di-tret.butilpirokarbonato maišoma 1,5 val. 10 ml sauso dioksano 20°C temperatūroje. Į gautą tirpalą per 50 min. nedideliais kiekiais sudedamas 2,9 g 5-aminonaftalen-1-pentametilsulfamido. Reakcijos mišinys maišomas 4 valandas, pridedama dar 1,6 ml di-tret.butilpirokarbonato ir maišoma 17 val. Po to dioksanas nugarinamas sumažintame slėgyje, alyvinga liekana ištirpinama acetone, tirpalas leidžiamas per chromatografinę kolonėlę, užpildytą aliuminio oksidu, eluentu naudojamas etilacetato-metanolio mišinys (1:1). Frakcija, turinti galutinį produktą,

naudojamas etilacetato-metanolio mišinys (1:1). Frakcija, turinti galutinį produktą, 0,5 virinama su aktyvuota anglimi, filtruojama, filtratas nugarinamas. Alyvinė liekana ištrinama sausame dietilo eteri, susidariusi liekana filtruojama ir džiovinama ore. Gaunama 3,73 g (63 %) chromatografiškai ir analitiškai gryno produkto, lyd.t. 117-121° C, $R_f=0,70$ ant silufolo plokštelių (etilacetatas-metanolis 19:1), $[\alpha]_D^{20}$ - 5,8 (Cl, acetonas).

Rasta: C 52,77 H 6,51 N 16,71 S 4,83.

Apskaičiuota: C 52,78 H 6,30 N 16,58 S 5,42. $C_{26}H_{37}N_7SO_7$.

Analogiškai buvo gauti ir kiti N-pavaduoti 5-arginilaminonaftalen-1-sulfamidai. Jų išeigos pateiktos 1 lentelėje, fiziko-cheminės savybės - 2 lentelėje.

Pavyzdys 3. 5-Arginilaminonaftalen-1-pentametilensulfamido dihidrochloridas.

5,92 g 5-(N^q-nitro-N^α-tret.butiloksikarbonil)arginilaminonaftalen-1-pentametilensulfamido ištirpinamas 150 ml sauso metanolio, pridedama 10 ml 4,4 N HCl metanolyje ir 2 g katalizatoriaus (10 % Pd/C). Maišoma vandenilio srovėje 25 val. 20° C temperatūroje, pridedama dar 2,5 g katalizatoriaus ir 4,5 ml HCl metanolyje, maišoma vandenilio srovėje dar 23 val. Po to reakcijos mišinys filtruojamas, filtratas nugarinamas, alyvinga liekana ištrinama su sausu dietilo eteriu, filtruojama ir perplaunama eteriu. Gaunama 4,73 g (91 %) galutinio produkto, lyd.t. 141-145° C, $R_f=0,40$ (ant silufolo plokštelės butanolis-acto rūgštis-vanduo 4:1:2), $[\alpha]_D^{20} + 6,3$ (Cl, CH₃OH). BMR (DMSO), δ , m.d.: 1,38 (CH₂); 3,06 (CH₂).

Rasta: C 48,76 H 6,45 N 15,94 S 5,46 Cl 13,24.

Apskaičiuota: 48,55 6,21 16,18 6,17 13,65. $C_{21}H_{32}N_6SO_3Cl_2$.

Analogiškai nuimamos apsauginės grupės kitų N-pavaduotų arginilaminonaftalensulfamidų. Atitinkamų dihidrochloridų išeigos pateiktos 3 lentelėje, jų fiziko-cheminės savybės - 4 lentelėje.

Pavyzdys 4. 5-Arginilaminonaftalen-1-pentametilensulfamidas.

5,2 g (0,01 molio) 5-arginilaminonaftalen-1-pentametilensulfamido dihidrochlorido ištirpinama 50 ml vandens, į tirpalą per dalijimo piltuvėlį pridedama 200 ml butanolio ir (porcijomis po 20 ml, kiekvieną kartą supurtant) 5 % NaHCO₃

vandenyje iki $\text{pH} > 7$ (vandens sluoksnio). Organinis sluoksnis du kartus perplaunamas po 20 ml ir garinamas iki 10-15 ml. Liekana ištrinama 150 ml sauso eterio, filtruojama, perplaunama eteriu, džiovinama. Gaunama 4,15 g (93 %) galutinio produkto. Lyd.t. $138-143^{\circ}\text{C}$, $R_f = 40$ (ta pati sistema), $[\alpha]_D^{20} + 6,9$ (Cl; CH_3OH).

Rasta: C 56,24 H 6,77 N 18,85 S 6,54.

Apskaičiuota: 56,48 6,77 18,82 7,18. $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{SO}_3$.

Pagal 4 pavyzdį gauti kiti 5-arginilaminonaftalen-1-sulfamidai. Jų išeigos pateiktos 5 lentelėje, fiziko-cheminės savybės - 6 lentelėje.

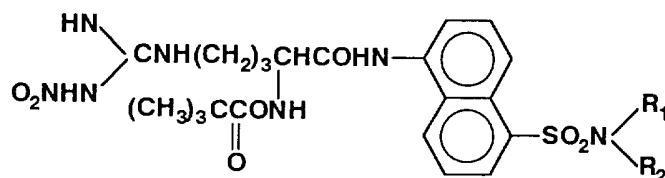
Galutinių produktų išeigos pateiktos 7 lentelėje, skaičiuojant pagal paimto į sintezę išeiginio junginio (N^q -nitro- N^a -tret.butiloksikarbonil)arginino kiekį (3,2 g).

Iš aukščiau pateiktų pavyzdžių ir 7 lentelės matyti, kad siūlomu būdu pakeliama galutinio produkto išeiga nuo 40 % iki 49,0-62,7 %). Papildomas siūlomo būdo technologinis pranašumas yra galimybė išskirti stabilius tarpinius produktus, arginilaminonaftalensulfamidų dihidrochloridus, kurie, skirtingai nuo (N^a -karbobenzoksi)arginilaminonaftalensulfamidų, arginilaminonaftalensulfamidų ir jų hidrobromidų, gali būti ilgai laikomi ir esant reikalui betarpiškai naudojami peptidų sintezėje, nesukeldami pašalinių reakcijų.

Išradimo panaudojimas sudaro galimybes gauti arginil-ANSA pramoniniais kiekiais iš prieinamų žaliavų ir aukštomis išeigomis.

1 lentelė

5-(N^q-nitro-N^α-tret.butiloksikarbonil)arginilaminonaftalen-1-sulfamidų gavimas pagal 2 pavyzdį



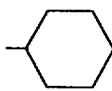
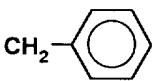
Pridedamas pavaduoto arginino kiekis: 3,2 g.

Kondensuojantis agentas: di-tret.butilpirokarbonatas (4 ml) piridine (0,8 ml)

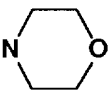
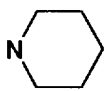
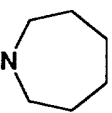
Tirpiklis: dioksanas (10 ml)

Reakcijos laikas: 21 val.

Temperatūra: 20°C

Eil. Nr.	R ₁	R ₂	Pridedamas ANSA*, g	Išeiga, g., (%)
1	2	3	4	5
1.	H	CH ₃	2,36	3,82 (71)
2.	H	C ₂ H ₅	2,50	3,42 (62)
3.	H	C ₃ H ₇	2,64	3,62 (64)
4.	H	i-C ₃ H ₇	2,64	3,79 (67)
5.	H	C ₄ H ₉	2,78	3,65 (63)
6.	H	i-C ₄ H ₉	2,78	3,59 (62)
7.	H	t-C ₄ H ₉	2,78	3,77 (65)
8.	H	C ₅ H ₁₁	2,92	3,68 (62)
9.	H	C ₈ H ₁₇	3,34	3,31 (52)
10.	H		3,04	4,12 (68)
11.	H		3,11	4,11 (67)

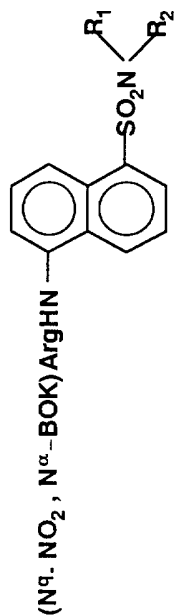
1 lentelės tęsinys

1	2	3	4	5
12.	CH ₃	CH ₃	2,50	3,20 (58)
13.	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2,78	3,59 (62)
14.	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	3,06	3,71 (61)
15.	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	3,34	3,56 (56)
16.	i-C ₄ H ₉	i-C ₄ H ₉	3,34	4,01 (63)
17.			2,93	3,86 (65)
18.			2,90	3,73 (63)
19.			3,04	3,94 (65)

* 5-aminonaftalen-1-sulfamidai

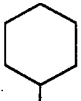
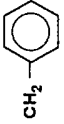
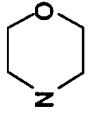
2 lentelė

5-(N^q-nitro-N^α-tret.butiloksikarbonil)arginilaminonafthalen-1-sulfamidų, kurių bendra formulė :
fiziko cheminės savybės

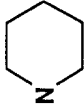
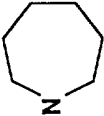


Eil. Nr.	R ₁	R ₂	Lyd.t., °C	R _f [*]	[α] _D ^{20**}	Empirinė formulė	Elementinė analizė, Rasta / Apskaičiuota	BMR spektras, δ, m. d.
							C H N S	R ₁ , R ₂
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1.	H	CH ₃	126-131	0,51	-7,3	C ₂₂ H ₃₁ N ₇ SO ₇	49,31 5,96 18,03 5,63 (49,15) (5,81) (18,24) (5,96)	2,38(CH ₃)
2.	H	C ₂ H ₅	109-115	0,56	-8,4	C ₂₃ H ₃₃ N ₇ SO ₇	50,28 6,22 18,03 4,95 (50,08) (6,03) (17,77) (5,81)	0,86(CH ₃), 2,82(CH ₂)
3.	H	C ₄ H ₉	117-121	0,64	-6,2	C ₂₅ H ₃₇ N ₇ SO ₇	51,70 6,62 16,73 5,30 (51,80) (6,34) (16,91) (5,53)	0,73(CH ₃), 1,29 (CH ₂), 2,88(CH ₂)
4.	H	i-C ₄ H ₉	94-98	0,89	-7,4	C ₂₅ H ₃₇ N ₇ SO ₇	51,53 6,70 16,67 4,77 (51,80) (6,43) (16,91) (5,53)	0,66(CH ₃), 1,67 (CH), 2,59(CH ₂)
5.	H	t-C ₄ H ₉	134-138	0,86	-5,3	C ₂₅ H ₃₇ N ₇ SO ₇	51,94 6,61 17,10 5,58 (51,80) (6,43) (16,91) (5,53)	1,004(CH ₃)

2 lentelės tęsinys

1	2	3	4	5	6	7	8	9
6.	H	C ₅ H ₁₁	117-120	0,66	-5,2	C ₂₆ H ₃₉ N ₇ SO ₇	52,60 6,69 16,50 4,79 (52,60) (6,62) (16,51) (5,40)	0,68(CH ₃), 1,18 (CH ₂), 2,75(CH ₂)
7.	H	C ₈ H ₁₇	101-106	0,71	-5,0	C ₂₉ H ₄₅ N ₇ SO ₇	55,06 7,15 15,65 4,80 (54,79) (7,13) (15,42) (5,04)	0,75(CH ₂), 1,04 (CH ₃), 2,77(CH ₂)
8.	H		137-140	0,65	-7,2	C ₂₇ H ₃₉ N ₇ SO ₇	53,48 6,78 16,17 5,28 (53,45) (6,65) (16,16) (5,28)	1,24(CH ₂), 3,22 (CH)
9.	H		129-134	0,80	-6,6	C ₂₈ H ₃₅ N ₇ SO ₇	54,69 5,95 16,20 4,78 (54,80) (5,75) (15,98) (5,22)	3,98(CH ₂), 7,0 (C ₆ H ₅)
10.	CH ₃	CH ₃	118-122	0,61	-6,2	C ₂₃ H ₃₃ N ₇ SO ₇	50,07 6,08 17,88 5,81 (50,08) (6,03) (17,88) (5,52)	2,73(CH ₃)
11.	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	97-100	0,82	-6,2	C ₂₅ H ₃₇ N ₇ SO ₇	51,59 6,39 16,69 4,67 (51,80) (6,43) (16,91) (5,53)	0,97(CH ₃), 3,31 (CH ₂)
12.	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	96-100	0,83	-6,3	C ₂₇ H ₄₁ N ₇ SO ₇	53,60 7,03 16,10 4,94 (53,36) (6,80) (16,13) (5,28)	0,68(CH ₃), 1,65 (CH ₂), 3,22(CH ₂)
13.	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	65-69	0,85	-7,2	C ₂₉ H ₄₅ N ₇ SO ₇	54,59 7,31 15,28 4,88 (54,79) (7,13) (15,42) (5,04)	0,68(CH ₃), 1,12 (CH ₂), 3,22(CH ₂)
14.	i-C ₄ H ₉	i-C ₄ H ₉	110-115	0,85	-5,9	C ₂₉ H ₄₅ N ₇ SO ₇	54,48 7,23 15,60 4,68 (54,79) (7,13) (15,42) (5,04)	0,68(CH ₃), 1,67 (CH), 3,07(CH ₂)
15.			128-132	0,69	-6,1	C ₂₅ H ₃₅ N ₇ SO ₈	50,76 6,09 16,43 4,94 (50,58) (5,94) (16,52) (5,40)	3,02(CH ₂), 3,48 (CH ₂)

2 lentelės tęsinys

1	2	3	4	5	6	7	8
16.		117-121	0,70	-0,70	C ₂₆ H ₃₇ N ₇ SO ₇	52,77 6,51 16,71 4,83 (52,78) (6,30) (16,58) (5,42)	1,35(CH ₂), 3,01 (CH ₂)
17.		102-107	0,72	-7,0	C ₂₇ H ₃₉ N ₇ SO ₇	53,75 6,60 16,16 4,80 (53,54) (6,49) (16,19) (5,29)	1,48(CH ₂), 3,31 (CH ₂)

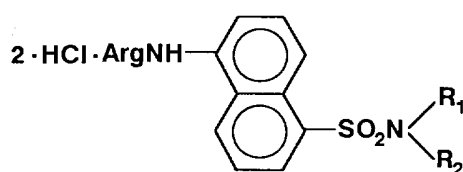
* Etilacetatas-metanolis (19:1); silufoalas

** Acetonas; Cl

*** Monopavaduoti propilamino ir izo-propilamino dariniai neišskirti analitiniu pavidalu.

3 lentelė

5-Arginilaminonaftalen-1-sulfamidų dihidrochloridų gavimas pagal 3 pavyzdį



Tirpiklis: metanolis (150 ml).

Terpė: 4,4 NHCl ir 14,5 ml CH₃OH.

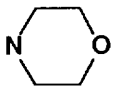
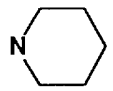
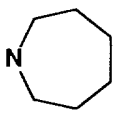
Katalizatorius: 10 % Pd/C (4,5 g).

Reakcijos laikas: 48 val.

Temperatūra: 20°C.

Eil. Nr.	R ₁	R ₂	N-pavaduoto junginio kiekis, g	Produkto išeiga, g (%)
1	2	3	4	5
1.	H	CH ₃	5,38	4,33 (93)
2.	H	C ₂ H ₅	5,52	4,36 (91)
3.	H	C ₃ H ₇	5,66	4,34 (88)
4.	H	i-C ₃ H ₇	5,66	4,44 (90)
5.	H	C ₄ H ₉	5,80	4,67 (92)
6.	H	i-C ₄ H ₉	5,80	4,62 (91)
7.	H	t-C ₄ H ₉	5,80	4,52 (89)
8.	H	C ₅ H ₁₁	5,94	4,54 (87)
9.	H		6,06	4,96 (93)
10.	CH ₃	CH ₃	5,52	4,31 (90)

3 lentelės tęsinys

1	2	3	4	5
11.	C_2H_5	C_2H_5	5,80	4,62 (91)
12.			5,94	4,64 (89)
13.			5,92	4,73 (91)
14.			6,06	4,91 (92)

4 lentelė

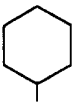
5-Arginilaminonaftalen-1-sulfamidų dihidrochloridų fiziko-cheminės charakteristikos ir elementinės analizės duomenys

Eil. Nr.	R ₁	R ₂	R _f *	/α/D ^{20**}	Lyd.t., °C	Empirinė formulė	Elementinės analizės duomenys, % Rasta /Apskaičiuota S Cl	BMR*** (DMSO), δ , m. d., R ₁ , R ₂
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1.	H	CH ₃	0,44	+7,9	181-190	C ₁₇ H ₂₆ N ₆ SO ₃ Cl ₂	7,03 (6,89)	15,56 (15,24)
2.	H	C ₂ H ₅	0,43	+8,8	170-177	C ₁₈ H ₂₈ N ₆ SO ₃ Cl ₂	6,12 (6,69)	14,05 (14,79)
3.	H	C ₃ H ₇	0,51	+12,8	157-168	C ₁₉ H ₃₀ N ₆ SO ₃ Cl ₂	6,01 (6,50)	13,47 (14,37)
4.	H	i-C ₃ H ₇	0,45	+12,5	152-166	C ₁₉ H ₃₀ N ₆ SO ₃ Cl ₂	5,94 (6,50)	13,72 (14,37)
								0,82(d, 6H, 2CH ₃) 3,22(m, 3H, CH, CH ₂)

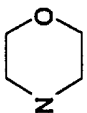
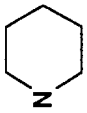
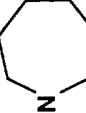
4 lentelės tesinys

1	2	3	4	5	6	7	8	9
5.	H	C ₄ H ₉	0,34	+13,2	155-168	C ₂₀ H ₃₂ N ₆ SO ₃ Cl ₂	5,51 (6,32) 13,48 (13,97)	0,74(t, 3H, CH ₃), 1,27(m, 4H, CH ₂), 2,73(k, 2H, CH ₂)
6.	H	i-C ₄ H ₉	0,50	+ 8,1	180-194	C ₂₀ H ₃₂ N ₆ SO ₃ Cl ₂	5,49 (6,32) 13,15 (13,97)	0,67(d, 6H, 2CH ₃) 1,65(s, 1H, CH), 2,56(t, 2H, CH ₂)
7.	H	t-C ₄ H ₉	0,34	+13,7	159-175	C ₂₀ H ₃₂ N ₆ SO ₃ Cl ₂	5,50 (6,32) 13,25 (13,97)	0,98(t, 9H, 3CH ₃)
8.	H	C ₅ H ₁₁	0,48	+22,3	135-144	C ₂₁ H ₃₄ N ₆ SO ₃ Cl ₂	5,64 (6,15) 12,81 (13,60)	0,68(t, 3H, CH ₃), 1,17(m, 6H, 3CH ₂) 2,77(k, 2H, CH ₂)

4 letelės tęsinys

1	2	3	4	5	6	7	8	9
9.	H		0,42	+17,7	158-171	C ₂₂ H ₃₄ N ₆ SO ₃ Cl ₂	5,30 13,02 (6,01) (13,29)	1,23(m, 10H, 5CH ₂) 3,20(m, 1H, CH)
10.	CH ₃	CH ₃	0,38	+18,7	165-178	C ₁₈ H ₂₈ N ₆ SO ₃ Cl ₂	6,41 (6,69) (14,79)	2,65(s, 6H, 2CH ₃)
11.	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	0,46	+14,3	135-144	C ₂₀ H ₃₂ N ₆ SO ₃ Cl ₂	5,92 (6,32) (13,97)	0,97(t, 6H, 2CH ₂) 3,22(m, 4H, 3CH ₂)

4 lentelės tęsinys

1	2	3	4	5	6	7	8
12.		0,38	+ 7,9	168-182	C ₂₀ H ₃₀ N ₆ SO ₄ Cl ₂	5,98 13,04 (6,15) (13,60)	3,04(t, 4H, 2CH ₂) 3,52(t, 4H, 2CH ₂)
13.		0,40	+6,3	141-145	C ₂₁ H ₃₂ N ₆ SO ₃ Cl ₂	5,46 (6,17) (13,65)	1,38(s, 6H, 3CH ₂) 3,06(s, 4H, 2CH ₂)
14.		0,44	+29,1	155-164	C ₂₂ H ₃₄ N ₆ SO ₃ Cl ₂	5,62 (6,01) (13,29)	1,46(s, 8H, 4CH ₂) 3,34(m, 6H, 3CH ₂)

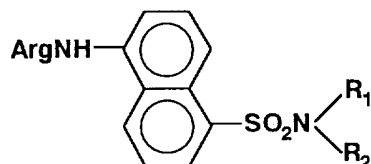
• Silufolas, (butanolis-acto rūgštis-vanduo 4:1:2)

** Cl; CH₃OH

*** 5-Arginilaminonafalen-1-dimetilsulfamidų dihidrochloridų BMR-spektrai: 2,65(s, 6H, 2CH₃); 1,64(m, 4H, 2CH₂), 3,24(m, 2H, CH₂), 4,45(m, 1H, CH), 5,30+8,74(13H, 6H - naftalenas, 9H, NH). Likusių 5-arginilaminonafalen-1-sulfamidų dihidrochloridų BMR spektruose arginino ir naftaleno žiedų protonų signalai identiški atitinkamiems 5-arginilaminonafalen-1-dimetilsulfamidų dihidrochloridų signalams. Todėl lentelėje duoti signalai protonų R₁, R₂.

5 lentelė

5-Arginilaminonaftalen-1-sulfamidų gavimas

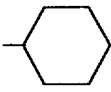


Išgaminamas junginys: 5-arginilaminonaftalen-1-sulfamidų dihidrochloridas.

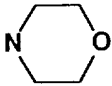
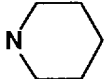
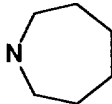
Tirpiklis: vanduo (50 ml).

Terpė: butanolis (200 ml).

Neutralizacija vykdoma: 5 % NaHCO₃ vandenyje iki pH>7 (vandens sluoksnio)

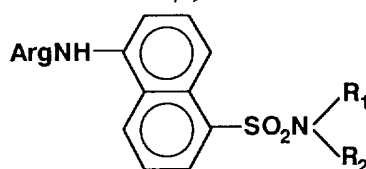
Eil. Nr.	R ₁	R ₂	Dihidrochlorido kiekis, g	Produkto išeiga, g %	
1	2	3	4	5	
1.	H	CH ₃	4,28	3,72	95
2.	H	C ₂ H ₅	4,43	3,79	93
3.	H	C ₃ H ₇	4,57	3,87	92
4.	H	i-C ₃ H ₇	4,57	3,83	91
5.	H	C ₄ H ₉	4,72	4,13	95
6.	H	i-C ₄ H ₉	4,72	4,17	96
7.	H	t-C ₄ H ₉	4,72	4,05	93
8.	H	C ₅ H ₁₁	4,86	4,27	95
9.	H		4,98	4,33	94
10.	CH ₃	CH ₃	4,44	3,83	94
11.	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	4,72	4,04	93

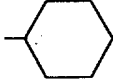
5 lentelės tęsinys

1	2	3	5
12.		4,85	4,31 96
13.		5,20	4,15 93
14.		4,98	4,33 94

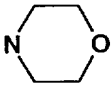
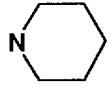
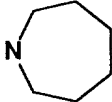
6 lentelė

5-Arginilaminonaftalen-1-sulfamidų elementinės analizės duomenys



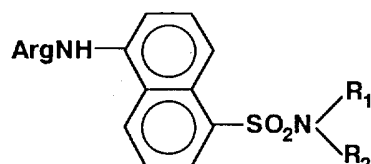
Eil. Nr.	R ₁	R ₂	Empirinė formulė	Elementinės analizės duomenys, %			
				Rasta C	/ H	Apskaičiuota N	S
1	2	3	4	5			
1.	H	CH ₃	C ₁₇ H ₂₄ N ₆ SO ₃	<u>52,22</u> 52,03	<u>6,06</u> 6,16	<u>21,18</u> 21,41	<u>7,74</u> 8,14
2.	H	C ₂ H ₅	C ₁₈ H ₂₈ N ₆ SO ₃	<u>53,10</u> 53,18	<u>6,72</u> 6,45	<u>20,49</u> 20,67	<u>7,22</u> 7,89
3.	H	C ₃ H ₇	C ₁₉ H ₂₈ N ₆ SO ₃	<u>53,95</u> 54,27	<u>6,87</u> 6,71	<u>19,84</u> 19,98	<u>6,80</u> 7,62
4.	H	i-C ₃ H ₇	C ₁₉ H ₂₈ N ₆ SO ₃	<u>54,01</u> 54,27	<u>6,42</u> 6,71	<u>20,31</u> 19,98	<u>7,11</u> 7,62
5.	H	C ₄ H ₉	C ₂₀ H ₃₀ N ₆ SO ₃	<u>55,41</u> 55,28	<u>6,85</u> 6,96	<u>19,48</u> 19,34	<u>6,84</u> 7,38
6.	H	i-C ₄ H ₉	C ₂₀ H ₃₀ N ₆ SO ₃	<u>55,26</u> 55,28	<u>7,00</u> 6,96	<u>19,17</u> 19,34	<u>6,69</u> 7,38
7.	H	t-C ₄ H ₉	C ₂₀ H ₃₀ N ₆ SO ₃	<u>55,07</u> 55,28	<u>7,12</u> 6,96	<u>19,21</u> 19,34	<u>6,53</u> 7,38
8.	H	C ₅ H ₁₁	C ₂₁ H ₃₂ N ₆ SO ₃	<u>56,29</u> 56,23	<u>7,00</u> 7,19	<u>18,84</u> 18,73	<u>7,25</u> 7,15
9.	H		C ₂₂ H ₃₂ N ₆ SO ₃	<u>57,18</u> 57,37	<u>7,14</u> 7,00	<u>18,07</u> 18,25	<u>6,28</u> 6,96
10.	CH ₃	CH ₃	C ₁₈ H ₂₆ N ₆ SO ₃	<u>53,36</u> 53,18	<u>6,64</u> 6,45	<u>20,91</u> 20,67	<u>7,10</u> 7,89

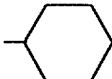
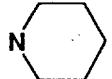
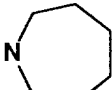
6 lentelės tęsinys

1	2	3	4	5			
	C_2H_5	C_2H_5	$C_{20}H_{30}N_6SO_3$	<u>54,93</u> 55,28	<u>6,85</u> 6,96	<u>19,70</u> 10,34	<u>7,61</u> 7,3
12.			$C_{20}H_{28}N_6SO_4$	<u>53,72</u> 53,56	<u>6,39</u> 6,29	<u>18,92</u> 18,74	<u>6,89</u> 7,15
13.			$C_{21}H_{30}N_6SO_3$	<u>56,24</u> 56,48	<u>6,77</u> 6,77	<u>18,85</u> 18,82	<u>6,54</u> 7,18
14.			$C_{22}H_{32}N_6SO_3$	<u>57,61</u> 57,37	<u>6,86</u> 7,00	<u>18,43</u> 18,25	<u>6,54</u> 6,96

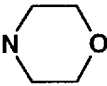
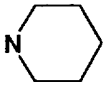
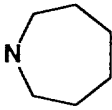
7 lentelė

Galutinių produktų 5-arginilaminonaftalen-1-sulfamidų išeiga skaičiuojant nuo išeiginio N^q-nitro-N^l-tret.butiloksikarbonilarginino (3,2 g)



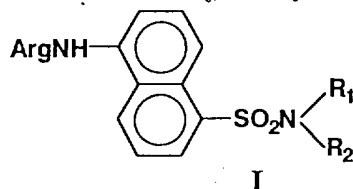
Eil. Nr.	R ₁	R ₂	ANSA kiekis, g	Produkto išeiga, g %	
1	2	3	4	5	
1.	H	CH ₃	2,36	2,46	76,12
2.	H	C ₂ H ₅	2,50	2,14	64,82
3.	H	C ₃ H ₇	2,64	2,18	72,14
4.	H	i-C ₃ H ₇	2,64	2,22	67,79
5.	H	C ₄ H ₉	2,78	2,40	77,6
6.	H	i-C ₄ H ₉	2,78	2,36	79,2
7.	H	t-C ₄ H ₉	2,78	2,34	74,0
8.	H	C ₅ H ₁₁	2,92	2,30	77,76
9.	H		3,04	2,74	76,26
10.	CH ₃	CH ₃	2,50	2,14	75,63
11.	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2,78	2,26	73,49
12.			2,93	2,50	79,47
13.			2,90	2,38	72,26
14.			3,04	2,59	71,74

Tarpinių ir galutinių produktų išeigos

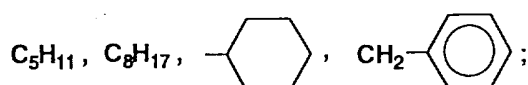
Eil. Nr.	R ₁ , R ₂	Išeiga 1 stadijos, %	Išeiga 2 stadijos, %	Išeiga 3 stadijos, %	Išeiga 1-3 stadijų, %
1	2	3	4	5	6
1.	H CH ₃	71	93	95	62.73
2.	H C ₂ H ₅	62	91	93	52.47
3.	H n-C ₃ H ₇	64	88	92	51.81
4.	H i- C ₃ H ₇	67	90	91	54.87
5.	H n-C ₄ H ₉	63	92	95	55.6
6.	H i- C ₄ H ₉	62	91	96	54.16
7.	H t- C ₄ H ₉	65	89	93	53.80
8.	H C ₅ H ₁₁	62	87	95	51.24
9.	H C ₈ H ₁₇	68	93	94	59.45
10.	CH ₃ CH ₃	58	90	94	49.7
11.	C ₂ H ₅ C ₂ H ₅	62	91	93	52.47
12.		65	89	96	55.54
13.		63	91	93	53.32
14.		65	92	94	56.21

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

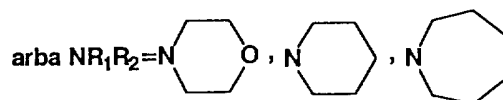
5-Arginilaminonaftalen-1-sulfamidų, kurių bendra formulė I:



kurioje $R_1 = H, R_2 = CH_3, C_2H_5, n-, i-C_3H_7, n-, i-, t-C_4H_9,$

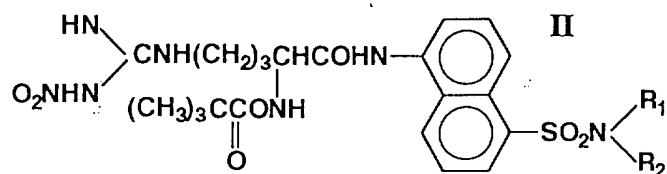


arba $R_1=R_2=CH_3, C_2H_5, C_3H_7, n-, i-C_4H_9;$



Arg — arginino liekana

gavimo būdas susidedantis iš N-pavaduoto arginino sąveikos su atitinkamu aminonaftalensulfamidu organiniame tirpiklyje, dalyvaujant kondensavimo agentui, N-pavaduoto 5-arginilaminonaftalen-1-sulfamido gavimo, jo išskyrimo, apsauginių grupių nuėmimo ir galutinio produkto išskyrimo, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad siekiant padidinti produkto išeigą kaip N-pavaduotą argininą naudoja N^q-nitro-N[∞]-tret.butiloksikarbonilargininą, kuriam sąveikaujant su baziniu 5-aminonaftalen-1-sulfamidu, naudojant tirpiklius piridiną ir dioksaną, ir kondensuojantį agentą di-tret.butilpirokarbonatą gaunamas N-pavaduotas 5-arginilaminonaftalen-1-sulfamidas bendros formulės II:



kurioje R_1 ir R_2 reikšmės tokios, kaip pateikta aukščiau,
ir nuimamos apsauginės grupės vandeniliu metanoliniame vandenilio chlorido tirpale, kaip katalizatorių naudojant paladį ant anglies.