

(19)



(10)

LT 4663 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **4663**

(51) Int.Cl.⁷: **C07C 229/34**

(21) Paraiškos numeris: **99-087**

(22) Paraiškos padavimo data: **1999 07 20**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2000 01 25**

(45) Patento paskelbimo data: **2000 06 26**

(72) Išradėjas:

**Juozapas Straukas, LT
Nijolė Dirvianskytė, LT**

(73) Patento savininkas:

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

(54) Pavadinimas:

N-Formil-O-acil-treo- bei eritro-DL-beta-fenilserinų etilo esteriai ir jų gavimo būdas

(57) Referatas:

Šis išradimas pateikia patogų preparatyvinį būdą, leidžiantį sintezuoti N,O-diacilinius beta-fenilserino darinius su skirtingomis acilinėmis grupėmis. Sistemoje skruzdžių rūgštis - vandenilio fluoridas vykstančią N-acilinių beta-fenilserino darinių acilinės grupės N → O migraciją lydi N-formilinimas. Šiuo būdu iš N-acil-treo- bei eritro-DL-beta-fenilserinų etilo esterių, juos paveikus 1,5 % vandenilio fluorida tirpalu skruzdžių rūgštyje geromis išeigomis sintezuoti nauji N-formil-O-acil-treo- bei eritro-DL-beta-fenilserinų etilo esteriai.

Išradimas yra iš nebaltyminių aromatinių aminorūgščių chemijos ir yra skirtas naujiems N-formil-O-acilinių β-fenilserino dariniams ir jų preparatyviniam gavimo būdai.

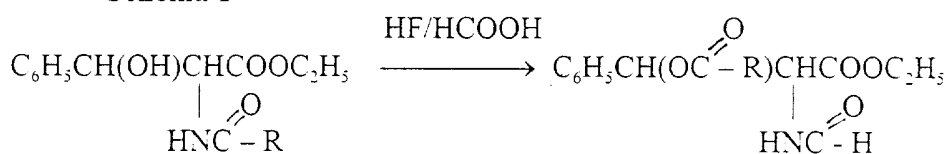
Žinoma, kad kai kurie N-aciliniai, O-aciliniai bei N,O-diaciliniai β-fenilserino dariniai pasižymi gana plačiu biologinio veikimo spektru, būtent, priešuždegiminiu (SU a.l. 689139, 1979; 757522, 1980; 961297, 1982 ir 1078844, 1983), antivirusiniu (SU a.l. 1135150, 1984; 1140423, 1984; 1363764, 1987 ir 1405269, 1988), fungicidiniu (SU a.l. 936608, 1982; 1048698, 1983 ir 1197394, 1985), imunosupresiniu (SU a.l. 790622, 1980).

Aukščiau nurodytos N,O-acilinių fenilserino darinių biologinės savybės sudaro prielaidas šio tipo junginių tolimesnėms paieškoms ir sąlygoja poreikį surasti patogų jų gavimo būdą. Lig šiol nesusintetinta N-formil-O-acilinių fenilserino junginių ir nežinomas patogus jų gavimo būdas. Todėl šio išradimo tikslas yra gauti N-formil-O-acilinius fenilserino darinius, kurie yra potencialūs antivirusinio, priešuždegiminio, kancerolitinio veikimo požiūriu.

Šio išradimo esmė – sistemoje skruzdžių rūgštis-vandenilio fluoridas pravedama N-acilinių β-fenilserino darinių acilinės grupės N→O migracija, tuo pačiu metu vykstant N-formilinimui. Tokiu būdu, šis patogus preparatyvinis metodas leidžia gauti su skirtingomis acilinėmis grupėmis N,O-diacilinius β-fenilserino darinius (**1b-7b**).

Junginių **1b-7b** sintezė vykdyta pagal žemiau pateiktą schemą 1:

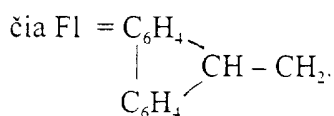
Schema 1



DL, **1a-7a**

DL, **1b-7b**

Junginiai	1a, b	2a, b	3a, b	4a, b	5a, b	6a, b	7a, b
Diastereomerai	treo	eritro	treo	treo	treo	treo	eritro
R	CH ₃	CH ₃	CH ₃ CH ₂	BrCH ₂ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	Fl	Fl



N→O acetilinės grupės migracijai naudoti N-acetil-treo-DL-β-fenilserino etilo esteris **1a** ir N-acetil-eritro-DL-β-fenilserino etilo esteris **2a** buvo resintezuoti literatūroje aprašytu būdu [W.S. Fones. J. Org. Chem., Vol. 17, p.p. 1734-1739 (1952)]. Kondensuojant propionilo, 3-bromopropionilo, fenilacetilo ir 9-fluorenaceto chloridus atitinkamai su treo bei eritro DL-β-fenilserinų etilo esterių hidrochloridais [K.N.F. Shaw, S.W. Fox. J. Amer. Chem. Soc., Vol. 75, p.p. 3417-34 (1953)] chloroforme dalyvaujant trietilaminui buvo sintezuoti N-propionil-treo-DL-β-fenilserino etilo esteris **3a**, N-(3-bromopropionil)-treo-DL-β-fenilserino etilo esteris **4a**, N-fenilacetil-treo-DL-β-fenilserino etilo esteris **5a**, N-(9-fluoreneacetil)-treo-DL-β-fenilserino etilo esteris **6a** ir N-(9-fluoreneacetil)-eritro-DL-β-fenilserino etilo esteris **7a**. N-Acil-treo- bei eritro-DL-β-fenilserinų esterius (**1a-7a**) paveikus 1,5 % vandenilio fluorida tirpalu skruzdžių rūgštyje buvo gauti N-formil-O-acil-treo- bei eritro-DL-β-fenilserinų etilo esterių dariniai (**1b-7b**). Sintezuotų β-fenilserino darinių **3a-7a** ir **1b-7b** išeigos, lydymosi temperatūros, kristalinimo tirpikliai, empirinės formulės ir elementinė analizė pateikta 1 lentelėje. Šių junginių IR spektrai užrašyti Perkin Elmer Spectrum BX FT-IR spektrometru vazelino aliejuje. Junginių **1a-7a** IR spektrų duomenys pateikti 2 lentelėje, o junginių **1b-7b** IR spektrų duomenys – 3 lentelėje. ¹H BMR spektrai užrašyti spektrometru Hitachi R-22 (Japonija) su darbinio 90 MHz dažniu, vidinis etalonas – heksametildisiloksanas, temperatūra 35 °C. Junginių **3a-7a** ¹H BMR spektrų duomenys pateikti 4 lentelėje, o junginių **1b-7b** ¹H BMR spektrų duomenys – 5 lentelėje.

Sekantys pavyzdžiai iliustruoja šį išradimą.

1 Pavyzdys. N-Aciliniai β-fenilserinų etilo esterių dariniai 3a-7a.

Į 2,46 g (10 mM) β-fenilserino etilo esterio hidrochlorido ir 20 ml chloroformo mišinį 0 °C temperatūroje maišant pridėjama 3 ml (22 mM) trietilamino, o po to 10 mM atitinkamos rūgšties chloranhidrido. Reakcijos turinys 1 val. virinamas, po to atvėsintas iki kambario temperatūros, paeiliui praplaunamas vandeniu, 1N druskos rūgštimi, 5 % natrio bikarbonato tirpalu, vandeniu. Chloroforminis ekstraktas džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu. Chloroformą pašalinus vakuume, gautas produktas perkristalinamas iš atitinkamo tirpiklio (žr. 1 lentelę).

2 Pavyzdys. N-Formil-O-aciliniai β-fenilserinų esterių dariniai 1b-7b.

1 g N-acilinto β-fenilserino etilo esterio (**1a-7a** atitinkamai) ir 10 ml 1,5 % vandenilio fluorida tirpalo skruzdžių rūgštyje (paruošto iš 48 % vandenilio fluorida vandeninio tirpalo ir ≥99,7 % skruzdžių rūgšties) 1 val. šildoma 50 °C temperatūroje. Po to atvėsintas reakcijos turinys išpilamas ant ledo. Junginiai **1b-5b** išsiskiria alyvos pavidalu, kurie ekstrahuojami chloroformu. Chloroforminis ekstraktas džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklį pašalinus vakuume, produktas perkristalinamas iš atitinkamo tirpiklio (žr. 1 lentelę). Kietame pavidale išsiskyrę junginiai **6b** ir **7b** atskiriami filtravimu, kurie po to perkristalinami iš praskiesto etilo alkoholio.

1 Lentelė. Junginių 3a-7a ir 1b-7b išeigos, lydymosi temperatūros, kristalinimo tirpikliai, empirinės formulės ir elementinė analizė

Jung	Išeiga ^{a)} (%)	Lyd.t. (°C)	Kristalinimo tirpiklis	Empirinė formulė	Rasta/Apskaičiuota, %		
					C	H	N
3a	59	129-131	Et ₂ O/heksanas	C ₁₄ H ₁₉ NO ₄	63,51/63,38	7,18/7,22	5,34/5,28
4a ^{b)}	68	118,5-119	EtOH/H ₂ O	C ₁₄ H ₁₈ BrNO ₄	48,08/48,85	5,31/5,27	3,91/4,07
5a	79	151-153	MeOH	C ₁₉ H ₂₁ NO ₄	70,00/69/71	6,31/6,47	4,36/4,28
6a	84	162-163	EtOH	C ₂₆ H ₂₅ NO ₄	75,03/75,16	5,93/6,07	3,39/3,37
7a	53	132-133	MeOH	C ₂₆ H ₂₅ NO ₄	75,40/75,16	6,16/6,07	3,21/3,37
1b	74	103-105	Et ₂ O	C ₁₄ H ₁₇ NO ₅	60,47/60,20	6,33/6,13	5,30/5,02
2b	52	152-154	EtOH/H ₂ O	C ₁₄ H ₁₇ NO ₅	60,21/60,20	6,11/6,13	5,09/5,02
3b	90	92-94	Et ₂ O	C ₁₅ H ₁₉ NO ₅	61,51/61,42	6,46/6,52	4,51/4,77
4b ^{b)}	63	91,5-92	EtOH/H ₂ O	C ₁₅ H ₁₈ BrNO ₅	48,40/48,40	4,99/4,87	3,55/3,76
5b	68	121-122	EtOH/H ₂ O	C ₂₀ H ₂₁ NO ₅	67,60/67,59	5,89/5,95	4,10/3,94
6b	80	129-130	EtOH/H ₂ O	C ₂₇ H ₂₅ NO ₅	73,44/73,12	5,64/5,68	3,18/3,16
7b	73	143-145	EtOH/H ₂ O	C ₂₇ H ₂₅ NO ₅	73,35/73,12	5,55/5,68	3,04/3,16

a) Išeigos po kristalinimo iš atitinkamo tirpiklio

b) Junginiams 4a ir 4b Br rasta/apskaičiuota, %: 24,07/23,21, 20,98/21,47 atitinkamai

2 Lentelė. Junginių 1a-7a IR spektrai (ν cm⁻¹)

Jung.	C = O (COOC ₂ H ₅)	C = O (HNCOR)	NH,OH
1a	1742	1662	3224, 3269, 3353
2a	1711, 1726	1665	3306
3a	1737	1649	3258, 3356
4a	1736	1646	3249, 3329
5a	1729	1651	3230 3355
6a	1743	1653	3348
7a	1740	1647	3289

3 Lentelė. Junginių 1b-7b IR spektrai (ν cm⁻¹)

Jung.	C = O (COOC ₂ H ₅)	C = O O (OC – R)	C = O (HNCOH)	NH
1b	1732	1746	1659	3198
2b	1724	1745	1657	3265
3b	1732	1756	1647	3268
4b	1730	1744	1658	3292
5b	1731	1731	1647 1664	3247
6b	1727	1740	1665	3345
7b	1727	1727	1680	3390

4 Lentelė. Junginių 3a-7a ¹H-BMR spektrai (δ skalė, cheminiai poslinkiai m.d., multiplettiškumas, sukinio–sukinio sąveikos konstanta J)

Jung.	Tirpiklis	C ₆ H ₅	CH	(OH)	CH	(NH-	O C - R ^{a)}	O COCH	CH ₃
3a	DMSO-d ₆	7,02-7,42 m	4,92 dd, J=4,0; 5,0	5,67 d, J = 5,0	4,43 dd, J = 4,0; 9,0	7,86 d, J = 9,0	1,96(CH ₃ , k, J = 8,0) 0,98(CH ₃ , t, J = 7,0)	3,97 k, J = 7,0	0,73 t, J = 7,0
3a	CDCl ₃	7,20 s	5,09 d, J = 3,0		4,71 dd, J = 3,0; 9,0	6,29 d, J = 8,0	2,02(CH ₃ , k, J = 6,5) 1,11(CH ₃ , t, J = 7,0)	4,04 k, J = 7,0	0,91 t, J = 7,3
4a	(CD ₃)CO	7,06-7,42 m	5,20 d, J = 3,0	6,18 d, J = 5,0	4,67 dd, J = 3,0; 10,0	7,69 d, J = 10,0	2,09(CH ₃ , m) 3,58(CH ₂ Br, m)	3,97 k, J = 7,0	0,80 t, J = 7,0
5a	(CD ₃) ₂ CO	7,03-7,24 m	5,15 d, J = 3,2		4,58 dd, J = 3,2; 9,0	persi- dengia	3,39(CH ₂ s) 7,03-7,24 C ₆ H ₅ , m)	3,99 k, J = 7,1	1,06 t, J = 7,1
6a	DMSO-d ₆	7,09-7,74 m	5,00 m		4,71 dd, J = 5,0; 9,0	5,27 d, J = 8,0	2,53(CH ₃ , d, J = 7,0) 4,20(CH, t, J = 7,0) 7,03-7,24m[(C ₆ H ₄) ₂ C, m]	3,98 k, J = 7,0	1,10 t, J = 7,0
6a	CDCl ₃	7,09-7,83 m	5,22 d, J = 3,0		4,98 dd, J = 3,0; 9,0	6,27 d, J = 8,8	2,56(CH ₃ , k, J = 8,0) 4,37(CH, t, J = 8,0) 7,09-7,83m[(C ₆ H ₄) ₂ C, m]	4,14 k, J = 7,0	1,18 t, J = 7,0
7a	CDCl ₃	7,11-7,71 m	5,04 dd, J = 3,0; 7,0		4,94 dd J = 3,0; 7,0	6,11 d, J = 7,0	2,56(CH ₃ , d, J = 7,0) 4,39(CH, t, J = 7,0) 7,11-7,71 m[(C ₆ H ₄) ₂ C, m]	3,98 k, J = 7,0	1,04 t, J = 7,0

a) R - radikalai atitinkamai tie patys kaip ir schemoje 1

5 Lentelė. Junginių 1b-7b ¹H-BMR spektrai (δ skalė, cheminiai poslinkiai m.d., multipletiskumas, sukinio-sukinio sąveikos konstanta J)

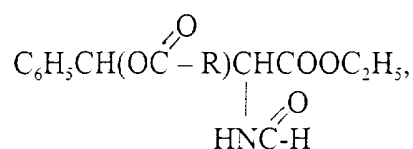
Jung. ^{a)}	C ₆ H ₅	CH	O (OC—R ^{b)})—	CH	(NH—	O C—H) COO	CH ₂	CH ₃
1b	7,18 s	6,00 d, J = 5,0	1,62 s	4,77 dd, J = 5,0; 9,0	8,42 d, J = 9,0	8,20 s	3,91 k, J = 7,0	0,93 t, J = 7,0
2b	7,20 s,	6,25 d J = 5,0	1,64 s	5,11 dd, J = 5,0; 9,0	7,63 d, J = 9,0	8,11 s	4,01 k, J = 7,0	0,91 t J = 7,0
3b	7,16-7,49 m,	6,27 d, J = 5,0	2,02 (CH ₂ , k, J = 7,0) 1,07 (CH ₃ , t, J = 7,0)	4,98 dd, J = 5,0; 9,0	persi- dengia	8,09 s	4,02 k, J = 7,0	0,87 t, J = 7,0
4b	7,14-7,44 m	6,24 d, J = 5,0	2,73 (CH ₂ , t, J = 6,5) 3,42 (CH ₂ Br, t, J = 6,5)	5,02 dd, J = 5,0; 8,0	7,68 d, J = 8,0	8,13 s	4,04 k, J = 7,0	0,90 t, J = 7,0
5b	6,98-7,31 m	6,27 d, J = 4,4	3,42 (CH ₂ , s) 6,98-7,31 (C ₆ H ₅ , m)	4,99 dd, J = 4,4; 10,0	7,51 d, J = 10,0	8,10 s	3,98 k, J = 7,0	0,91 t, J = 7,0
6b	7,12-7,48 m	6,23 d,	2,56 (CH ₂ , k, J = 8,0) 4,35 (CH, t, J = 8,0) 7,12-7,48 [(C ₆ H ₄) ₂ C, m]	4,98 d, J = 4,5; 9,0	7,60 d, J = 9,0	8,13 s	4,05 k, J = 7,0	0,95 t, J = 7,0
7b	7,04-7,73 m,	6,21 d, J = 7,0	2,56 (CH ₂ , t, J = 8,0) 4,33 (CH, t, J = 8,0) 7,04-7,73 [(C ₆ H ₄) ₂ C, m]	5,23 dd J = 4,5; 9,0	persi- dengia	8,15 s	4,09 k J = 7,0	1,14 t, J = 7,0

a) - ¹H-BMR spektrai buvo užrašyti junginį **1b** ištirpinus DMSO-d₆, o **2b-7b** – (CD₃)₂CO.

b) - R – radikalai atitinkamai tie patys kaip ir schemeje **1**.

A P I B R Ė Ž T I S

1. Junginiai N-formil-O-acil-DL-β-fenilserinų etilo esteriai bendros struktūrinės formulės:



kurioje R reiškia acetilo, propionilo, 3-bromopropionilo, fenilacetilo ir 9-fluorenacetilo radikalus.

2. Junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad jų gavimo būdas paremtas N-acilinių β-fenilserino darinių acilinės grupės N→O migracija skruzdžių rūgšties – vandenilio fluorida sistemoje.

3. Junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad juos sintezuojant N→O acilinę migraciją lydi N-formilinimas.

4. Junginių pagal 1 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad apima N-acilinių β-fenilserinų darinių reakcijas su HF skruzdžių rūgštyje.

5. Gavimo būdas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad naudoja 1,5 % HF tirpalą skruzdžių rūgštyje, o reakciją vykdo 50 °C temperatūroje.