



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1364621 A1

(SU) 4 C 07 D 213/30, C 12 P 1/00 //
// (C 12 P 1/00, C 12 R 1:645)

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ И АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

- (21) 4069731/31-13
(22) 10.04.86
(46) 07.01.88. Бюл. № 1
(71) МГУ им. М.В. Ломоносова
(72) Е.В. Довгилевич, Л.В. Модянова,
И.А. Паршиков, П.Б. Терентьев,
Л.И. Воробьева и Ю.Г. Бундель
(53) 547.824.07(088.8)
(56) Авторское свидетельство СССР
№ 615652, кл. С 07 D 213/30, 1978.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ (-)-(1-ОКСИ-
ЭТИЛ)ПИРИДИНОВ
(57) Изобретение относится к области
органической химии, конкретно к усо-

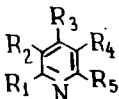
вершенствованному микробиологическо-
му способу получения оптически актив-
ных (-)-(1-оксизтил)пиридинов. Целью
изобретения является повышение выхода
целевых продуктов. Способ получения
(-)-(1-оксизтил)пиридинов заключается
в микробиологическом превращении соот-
ветствующих этилпиридинов культурой
микроскопического гриба *Beauveria*
bassiana ATCC 7159. Способ позволяет
повысить выход и оптическую чистоту
(-)-(1-оксизтил)пиридинов и упростить
способ за счет сокращения времени про-
ведения реакции. 2 табл.

(19) SU (11) 1364621 A1

Изобретение относится к органической химии, а именно к усовершенствованному микробиологическому способу получения оптически активных (-)-(1-оксизтил)пиридинов, которые могут быть использованы в тонком органическом синтезе.

Цель изобретения - повышение выхода и оптической чистоты целевых продуктов, а также упрощение способа.

Способ заключается в микробиологическом окислении этилпиридинов формулы



где $R_1 = CH_3$, $R_4 = C_2H_5$, $R_2 = R_3 = R_5 = H$;

$R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = H$, $R_3 = C_2H_5$;
 $R_1 = C_2H_5$, $R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = H$
 кислородом воздуха в водной среде в присутствии микроскопического гриба *Beauveria bassiana* ATCC 7159.

Процесс микробиологического окисления протекает при температуре от 20 до 30°C, но оптимальным является интервал 28-30°C, наиболее благоприятный для роста гриба и работы ферментных систем (использование t ниже 20 и выше 30°C нецелесообразно вследствие плохого роста культуры), pH среды может изменяться в пределах от 5,0 до 8,0, но наибольший выход целевых продуктов наблюдается при pH 6-7, например, в калий-натриевом фосфатном буфере. Процесс микробиологического окисления протекает в течение одних суток. Увеличение времени окисления до трех суток не приводит к увеличению выхода целевого продукта, так как процесс окисления практически полностью завершается за 24 ч.

Указанные условия синтеза (-)-(1-оксизтил)пиридинов позволяют получать целевые продукты с высоким выходом и высокой оптической чистотой из доступного сырья.

Выход целевых продуктов (считая на исходный алкилпиридин) приведен в табл. 1.

Пример. Культуру *Beauveria bassiana* ATCC 7159 выращивают на круговой качалке (200-222 об/мин) при 28-30°C в течение 2 сут на среде следующего состава, г/л: кукурузный экстракт 20, глюкоза 10, вода водопроводная, pH 5,0.

Трансформацию перечисленных соединений проводят отмытым мицелием гриба в 0,1 М водном растворе однозамещенного фосфорно-кислого калия, pH 6-7 при 28-30°C в течение одних суток с начальной концентрацией субстрата 100 мг/л. Подкисленную до pH 2-3 культуральную жидкость упаривают до 0,1 объема и экстрагируют при pH 9 горячим хлороформом. Экстракт упаривают в вакууме досуха и добавляют 0,5 мл метанола. Продукты трансформации разделяют на колонке с силикагелем 40/100 меш, используя в качестве элюентов последовательно хлороформ, смесь хлороформ-метанол 20:3, метанол. Элюат упаривают и повторно хроматографируют на стеклянных пластинках 17x24 см с незакрепленным слоем силикагеля Silpearl UV-254 в системе гексан-этилацетат-метанол 10:10:2.

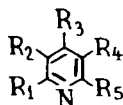
Соединения идентифицируют на основании физико-химических и спектральных свойств: температуры плавления, хроматографической подвижности УФ-ЯМР и масс-спектров. Константы полученных соединений идентичны константам образцов заведомого строения.

Результаты испытаний представлены в табл. 2.

Таким образом, предлагаемый способ получения (-)-(1-оксизтил)пиридинов на 2-метил-5-этилпиридина, 2-этилпиридина и 4-этилпиридина микробиологическим окислением культурой *Beauveria bassiana* ATCC 7159 эффективнее известного способа получения этих соединений с помощью культуры *Penicillium pusillum*, а именно позволяет получать целевые продукты с большим выходом и более высокой оптической чистотой.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения (-)-(1-оксизтил)пиридинов общей формулы



где при $R_1 = CH(OH)CH_3$, R_2, R_3 и $R_4 =$ водород;

при $R_1 = CH(OH)CH_3$, R_2, R_3 и $R_4 =$ водород;

при $R_1 = CH(OH)CH_3$, R_2 и $R_3 =$ водород;

$R_4 =$ метильная группа, микробиологическим окислением соответствующих этилпиридинов в водной среде кислородом воздуха при pH 5,0-

8,0, отличающийся тем, что, с целью повышения выхода и оптической чистоты целевых продуктов, а также упрощения способа, окисление ведут культурой микроскопического гриба *Beauveria bassiana* ATCC 7159 при 20-30°C.

Т а б л и ц а 1

Целевой продукт	Выход по способу	
	Предлагаемый	Известный
	10,1%	0,6%
(-)-2-Метил-5-(1-оксизтил)пиридин	$[\alpha]_D^{20} = -30,0^\circ$ (с 3,17, CH_3OH)	$[\alpha]_D^{20} = -13,4^\circ$ (с 1,0, CCl_4) (5)
	53,8%	28,8%*
(-)-2-(1-Оксизтил)-пиридин	$[\alpha]_D^{20} = -56,7^\circ$ (с 2,20, CH_3OH)	$[\alpha]_D^{20} = -56,7^\circ$ (с 3,88, C_2H_5OH) (3)

*Микробиологическое восстановление ацетилпиридина (известный способ).

Т а б л и ц а 2

Продукт трансформации по способу	Выход, %	Величина удельного вращения $[\alpha]_D^{20}$
Известный		
(-)-2-метил-5-(1-оксизтил)пиридин	0,6	-13,4° (с 1,0 CCl_4)
Предлагаемый		
(-)-2-метил-5-(1-оксизтил)пиридин	10,1	-30,0° (с 3,17, CH_3OH)
(-)-2-(1-оксизтил)-пиридин	53,8	-56,7° (с 2,20, CH_3OH)
(-)-4-(1-оксизтил)пиридин	3,5	-36,3° (с 4,27, CH_3OH)

Редактор Н. Бобкова Составитель Л. Борисова
 Техред М. Дядык Корректор А. Зимоков

Заказ 6534/19 Тираж 370 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
 по делам изобретений и открытий
 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4