



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

207 705

Int.Cl.³ 3(51) C 07 C 43/13
C 07 C 41/22

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 C/ 2405 913

(22) 10.06.82

(44) 14.03.84

(71) ADW DER DDR; DD;

(72) BRACHWITZ, HANS, DR. RER. NAT. DIPL.-CHEM.;

LANGEN, PETER, PROF. DR. RER. NAT. HABIL. DIPL.-BIOL.; SCHILDT, JUERGEN; DD;

(73) siehe (72)

(74) FZ F. MOLEKULARBIOL. U. MEDIZIN AG PATENT- U. NEUERERWESEN 1115 BERLIN-BUCH
LINDENBERGER WEG 70/1

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 2-O-ALKYL-1-CHLOR-1-DESOXYGLYCEROLEN

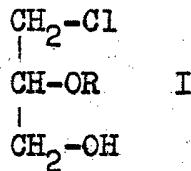
(57) Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein geeignetes, technisch anwendbares Verfahren zur Herstellung von 2-O-Alkyl-1-chlor-1-desoxyglycerolen der allgemeinen Formel I zu entwickeln. Erfindungsgemäß werden die 2-O-Alkylglycerole-Derivate der allgemeinen Formel II in die 2-O-Alkyl-1-chlor-1-desoxyglycerol-Derivate der allgemeinen Formel III umgewandelt und diese durch Abspaltung der im Molekül vorhandenen OH-Schutzgruppe in die 2-O-Alkyl-1-chlor-1-desoxyglycerole der allgemeinen Formel I übergeführt.

Dr. H. Brachwitz
Prof. Dr. P. Langen
Chem.-Ing. J. Schildt

Verfahren zur Herstellung von 2-O-Alkyl-1-chlor-1-desoxyglycerolen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-O-Alkyl-1-chlor-1-desoxyglycerol der allgemeinen Formel I,



in der R einen langkettigen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit mindestens 8 C-Atomen bedeutet, der auch substituiert sein kann.

Die Verbindungen sind Strukturisomere der cytostatisch wirksamen 1-O-Alkyl-3-chlor-3-desoxy- und 1-O-Alkyl-2-chlor-2-desoxyglycerole und als potentielle bioaktive Verbindungen von Bedeutung. Anwendungsgebiet der Erfindung ist die pharmazeutische bzw. chemische Industrie.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß Verbindungen des Typs I, bei denen z.B. R Methyl, Ethyl, Allyl, n-Butyl, Dodecyl bedeutet, bei der Umsetzung von 3-Alkoxyoxetanen mit konzentrierter Salzsäure entstehen (J.A. Wojtowicz et al., J. org. Chem., 36, 2232 (1971)).

Es ist außerdem bekannt, daß man durch Reaktion von Epihalogenhydrin mit langkettigen Alkanolen in Gegenwart von sauren Katalysatoren neben den als Hauptprodukt entstehenden 3-O-Alkyl-1-desoxy-1-halogenglycerolen in geringer Ausbeute (< 1 %) die entsprechenden 2-O-Alkyl-1-desoxy-1-halogenglycerole erhält (H. Brachwitz et al., J. prakt. Chem., 321, 775 (1979)).

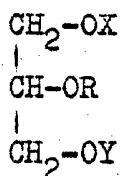
Versuche, die Verbindungen der Formel I in Analogie zu der Synthese der 1-O-Alkyl-2-fluor-2-desoxyglycerole (H. Brachwitz et al., Patentschrift DDR 129 321) aus den 1-O-Alkyl-2-chlor-2-desoxy-3-O-tritylglycerolen zu synthetisieren, waren nicht erfolgreich. Bei der Abspaltung der als Schutzgruppe fungierenden Tritylgruppierung bildete sich ein Gemisch zahlreicher Verbindungen, unter denen sich die erwarteten Substanzen I nicht nachweisen ließen.

Ziel der Erfindung

Die Erfindung besteht darin, ein geeignetes, technisch anwendbares Verfahren zur Herstellung der 1-O-Alkyl-2-chlor-2-desoxyglycerole der allgemeinen Formel I zu entwickeln.

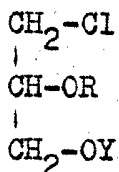
Darlegung des Wesens der Erfindung

Das erfindungsgemäße Verfahren besteht darin, daß man 2-O-Alkylglycerol-Derivate der allgemeinen Formel II,



II in der X ein Wasserstoffatom oder eine Tosyl-, Mesyl-Gruppe oder einen weiteren die OH-Gruppe in Substitutionsreaktionen

aktivierenden Rest bedeutet und Y einen Tetrahydropyranyl-Rest oder eine weitere OH-Schutzgruppe, jedoch keinen Tritylrest darstellt und R die bereits für Formel I genannte Bedeutung besitzt, in die 2-O-Alkyl-1-chlor-1-desoxyglycerol-Derivate der allgemeinen Formel III,



III in der Y und R die bereits für Formel II genannten Bedeutungen besitzen, umwandelt und anschließend die Verbindungen III in

die 2-O-Alkyl-1-chlor-1-desoxyglycerole der allgemeinen Formel I überführt.

Die Umsetzung der Verbindungen II zu III erfolgt, falls X = H ist, nach an sich bekannten Methoden des Austausches einer OH-Gruppe durch Cl, wie z.B. durch Reaktion mit Thionylchlorid oder Tetra/Triphenylphosphin, für den Fall, daß X = Tosyl, Mesyl oder einen anderen die OH-Gruppe aktivierenden Rest bedeutet, mit Reagentien, die einen Austausch der OY-Gruppierung durch das Chloridanion bewirken können, wie z.B. Lithiumchlorid, Tetrabutylammoniumchlorid u.a., wobei derartige Umsetzungen vornehmlich in inerten organischen Lösungsmitteln, meist bei Temperaturen zwischen 0 und 150° vorgenommen werden. Für den Fall der Benutzung von Lithiumchlorid wird die Reaktion mit Vorteil in Ketonen, z.B. Aceton, Methyläthylketon, für den Fall der Benutzung von Tetrabutylammoniumchlorid, in Acetonitril durchgeführt.

Zur Überführung der Verbindungen vom Typ III in solche vom Typ I wird die OH-Schutzgruppe mit üblichen Methoden, z.B. für den Fall, daß Y einen Tetrahydropyranyl-Rest darstellt, hydrolytisch, meist in Gegenwart saurer Katalysatoren, abgespalten.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind biologisch aktiv und hemmen z.B. das Wachstum von Ehrlich-Ascites-Tumorzellen in niedrigen Konzentrationen.

Die Erfindung wird an nachstehenden Beispielen erläutert:

Beispiel 1:

2-O-Alkyl-3-O-tetrahydropyranyl-1-O-tosylglycerol

(II: R = C₁₆H₃₃, X = CH₃-C₆H₄-SO₂, Y = C₅H₉O)

Zu einer Lösung von 457 mg (0,97 mmol) 2-O-Hexadecyl-1-O-tosylglycerol und 14 mg (0,075 mmol) p-Toluolsulfonsäuremonohydrat in 2 ml Dioxan werden innerhalb 2 Min. 0,3 ml (3,2 mmol) 3,4-Dihydro-2H-pyran getropft. Nach weiteren 3 Min. wird die Reaktionslösung mit halbgesättigtem Methanol/Ammoniak leicht alkalisch gemacht. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in 20 ml Chloroform gelöst. Die Lösung wird mit eiskalter gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und anschließend mit Wasser neutral gewaschen. Nach Einengen der Chloroformphase erhält man 2-O-Hexadecyl-3-O-tetrahydropyranyl-1-O-tosylglycerol als farbloses Öl.

Ausbeute: 530 mg (98,4% d.Th.).

Massenspektrum:

M⁺ 554,3663 (ber. 554,3641);

(M-C₅H₉O)⁺ 469,2993 (ber. 469,2993);

(M-CH₂-O-C₅H₉O)⁺ 439,2901 (ber. 439,2882);

(M-CH₂-O-SO₂-C₆H₄-CH₃)⁺ 369,3359 (ber. 369,3368).

Beispiel 2:

2-O-Alkyl-1-chlor-1-desoxy-3-O-tetrahydropyranylglycerol
(III: R = C₁₆H₃₃, Y = C₅H₉O)

530 mg (0,95 mmol) 2-O-Hexadecyl-3-O-tetrahydropyranyl-1-O-tosylglycerol und 375 mg (1,35 mmol) Tetrabutylammoniumchlorid werden in 7 ml abs. Acetonitril gelöst und 4 Tage unter Rühren auf 80°C erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Wasser und Ether (je 30 ml) gelöst. Die wässrige Phase (30 ml) wird 2mal mit je 30 ml Ether extrahiert; die vereinigten etherischen Phasen (90 ml) werden 2mal mit je 20 ml Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeengt, wobei 1-Chlor-1-desoxy-2-O-hexadecyl-3-O-tetrahydropyranylglycerol als schwach gelbliches Öl erhalten wird.

Ausbeute: 390 mg (97,4% d.Th.).

Massenspektrum:

M⁺ 418,3210 (ber. 418,3214);
(M-CH₂-Cl)⁺ 369,3363 (ber. 369,3368);
(M-CH₂-O-C₅H₉O)⁺ 303,2457 (ber. 303,2455).

Beispiel 3:

2-O-Alkyl-1-chlor-1-desoxyglycerol (I: R = C₁₆H₃₃)

390 mg (0,93 mmol) 1-Chlor-1-desoxy-2-O-hexadecyl-3-O-tetrahydropyranylglycerol werden in 15 ml Methanol gelöst. Es werden 10 ml Ionenaustauscher Dowex 50 WX 8 (50-100 mesh; H⁺-Form) zugesetzt und 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ionenaustauscher auf einer Fritte abgetrennt und 5mal mit je 10 ml Methanol gewaschen. Nach Einengen des Lösungsmittels wird 1-Chlor-1-desoxy-2-O-hexadecylglycerol als farblose, wachsartige Substanz erhalten.

Ausbeute: 303 mg (97,2%).

Massenspektrum:

M⁺ 334,2649 (ber. 334,2639);
(M-CH₂-OH)⁺ 303,2445 (ber. 303,2455);
(M-CH₂-Cl)⁺ 285,2787 (ber. 285,2793).

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von 1-O-Alkyl-2-chlor-2-desoxyglycerolen der allgemeinen Formel I,

$$\begin{array}{l} \text{CH}_2\text{-Cl} \\ | \\ \text{CH-OR} \\ | \\ \text{CH}_2\text{-OH} \end{array} \quad \text{I}$$

in der R einen langkettigen gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit mindestens 8 C-Atomen bedeutet, der auch substituiert sein kann, dadurch gekennzeichnet, daß man 2-O-Alkylglycerol-Derivate der allgemeinen Formel II,

$$\begin{array}{l} \text{CH}_2\text{-OX} \\ | \\ \text{CH-OR} \\ | \\ \text{CH}_2\text{-OY} \end{array} \quad \text{II}$$

in der X ein Wasserstoffatom oder eine Tosyl-, Mesylgruppe oder eine weitere, die OH-Gruppe in Substitutionsreaktionen aktivierende Gruppierung bedeutet und Y einen Tetrahydropyranyl-Rest oder eine weitere OH-Schutzgruppe, jedoch keinen Tritylrest, darstellt und R die bereits für Formel I genannte Bedeutung besitzt, in die substituierten 2-O-Alkyl-1-chlor-1-desoxyglycerole der allgemeinen Formel III

$$\begin{array}{l} \text{CH}_2\text{-Cl} \\ | \\ \text{CH-OR} \\ | \\ \text{CH}_2\text{-OY} \end{array} \quad \text{III}$$

in der Y und R die bereits für Formel II genannten Bedeutungen besitzen, umwandelt und anschließend die OH-Schutzgruppe der Verbindungen III nach an sich bekannten Methoden abspaltet.