



DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 148 054

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(11)	148 054	(44)	06.05.81	Int. Cl. ³ 3(51)	C 07 D 307/93 C 07 C 149/26
(21)	WP C 07 D / 217 812	(22)	19.12.79		

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Berlin, DD

(72) Schneider, Gernot, Dr. Dipl.-Chem., DD

(73) siehe (72)

(74) Akademie der Wissenschaften der DDR, Institut für Biochemie der Pflanzen, Büro für Schutzrechte, 4010 Halle, Weinberg 3, PSF 250

(54) Verfahren zur Herstellung von 2-Thiogibberellinen

(57) Es ist das Ziel der Erfindung, Gibberellinderivate mit veränderter biologischer Wirksamkeit herzustellen. Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, in Position 2 des ent-Gibberellan-Grundgerüsts eine gegebenenfalls substituierte Thiogruppe einzuführen. Erfindungsgemäß wird ein Gibberellinderivat mit 1(10)-en-19,2-lacton-Gruppierung mit einer Verbindung R-S-M, wobei R für H, Alkyl oder substituiertes Alkyl und M für Lithium, Natrium oder Kalium stehen, in einem aprotisch polaren Lösungsmittel unter Schutzgas bei niedrigen Temperaturen zu 2-Thiogibberellinen umgesetzt.

Verfahren zur Herstellung von 2-Thiogibberellinen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Thiogibberellinen. Darunter sind Gibberellinderivate zu verstehen, die in Position 2 des ent-Gibberellin-Grundgerüsts eine gegebenenfalls substituierte Thiogruppe besitzen. Dabei ist das ent-Gibberellin-Grundgerüst intakt oder geringfügig verändert (z. B. seco-, homo- oder nor-ent-Gibberellin) und gegebenenfalls in verschiedener Weise substituiert.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Das Anwendungsgebiet der Erfindung liegt im Bereich der Entwicklung neuer Wachstumsregulatoren für die Landwirtschaft und in der biochemischen Forschung, insbesondere der Erforschung der Regulation von Wachstums- und Entwicklungsprozessen in Pflanzen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Gibberelline besitzen als endogene Pflanzenhormone aufgrund ihres breiten Wirkungsspektrums große biologische Bedeutung. Es ist bekannt, daß durch Strukturmodifizierungen von Gibberellinen Verbindungen mit veränderten, z. T. gibberellin-antagonistischen Eigenschaften, z. B. Desoxygibberelline, Pseudogibberellin A₁, hergestellt werden können.

So sind durch chemische Umwandlung zahlreiche strukturmodifizierte Gibberelline partial- oder totalsynthetisch dargestellt und biologisch getestet worden.

Es ist bekannt, daß schwefelhaltige Gibberellinderivate im Zuge der Darstellung von Gibberthion synthetisiert wurden. Sie enthalten den Schwefelsubstituenten in 1-Position eines in 1,2-Position angreifenden 5-Ringes (T. YOKOTA, H. YAMANE, N. TAKAHASHI, Agr. Biol. Chem. 40, 2507 (1976)).

Weiterhin ist bekannt, daß durch Anlagerung einer Mercaptokomponente an 3-Oxo-1-en-Gibberelline 1-Mercapto-Gibberellinderivate hergestellt werden können (B. VOIGT, G. ADAM, DDR-Patentschrift 136 836, C 07 D 307/93).

Es ist jedoch noch kein Verfahren zur Herstellung von Gibberellinderivaten bekannt, die eine Thiogruppe in der biologisch besonders wichtigen 2-Position des ent-Gibberellan-Grundgerüsts besitzen.

Ziel der Erfindung

Es ist das Ziel der Erfindung, Gibberellinderivate herzustellen, die infolge einer modifizierten Struktur eine veränderte Gibberellinwirksamkeit besitzen, und sowohl für die praktische Anwendung im Bereich pflanzlicher Wachstums- und Entwicklungsregulatoren als auch für die Forschung bereitzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein Verfahren zur Herstellung von Gibberellinderivaten zu entwickeln, die in Position 2 des ent-Gibberellan-Grundgerüsts eine gegebenenfalls substituierte Thiogruppe besitzen.

Erfindungsgemäß wird ein Gibberellinderivat mit 1(10)-en-19,2-lacton-Gruppierung mit einer Verbindung R-S-M, wobei R für H, Alkyl oder substituiertes Alkyl und M für Lithium, Natrium oder Kalium stehen, umgesetzt.

Die Ausgangsstoffe können sowohl partialsynthetisch (B. E. CROSS, J. Chem. Soc. 3022 (1960)) als auch total-synthetisch (E. COREY, M. THOMAS, B. BENNAN, R. L. CARNET, J. Amer. Chem. Soc. 93, 7316 (1971)) hergestellt werden. Die Darstellung des Lithium-n-propanthiolats erfolgt nach P. A. BARTLETT und W. S. JOHNSON (Tetrah. Letters 4459 (1970)).

Die Umsetzung wird bei niedrigen Temperaturen, z. B. Raumtemperatur, in einem aprotisch polaren Lösungsmittel, z. B. Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) oder Dimethylsulfoxid, durchgeführt. Im allgemeinen ist es zweckmäßig; unter Schutzgas, z. B. Argon oder Stickstoff, zu arbeiten. Die Isolierung der dargestellten 2-Thiogibberellinderivate wird durch Extraktion mit nichtmischbaren Systemen von organischen Lösungsmitteln, z. B. Ethylacetat oder Butanol, und Wasser und anschließende chromatographische Methoden, z. B. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Gradientenelution, durchgeführt. Die neuen Verbindungen fallen in hohen Ausbeuten (im allgemeinen 60 - 80 % d. Theorie) an.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen besitzen als wachstumsregulatorisch wirksame Substanzen mit veränderter Gibberellinwirkung sowohl wissenschaftliches Interesse als auch praktische Bedeutung für die Steuerung von Wachstums- und Entwicklungsprozessen. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen dienen außerdem der Synthese weiterer 2-Thiogibberellinderivate mit modifizierter Struktur und als Ausgangsstoffe für die Gewinnung trägerfixierter Gibberelline für die Affinitätschromatographie.

Die Erfindung soll durch folgende Ausführungsbeispiele näher erläutert werden.

AusführungsbeispieleBeispiel 1:

ent-3 α , 13-Dihydroxy-2 α -n-propylthio-20-nor-gibberella-1(10),
16-dien-7-säuremethylester-19-säure(2b)

1080 mg (3.0 mMol) iso-GA₃-methylester 1b wird in 3 ml HMPT gelöst und unter Argon mit 8.0 mMol Lithium-n-propanthiolat 3 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach Eingießen in eiskalte 0,5 N HCl wird mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Der Ethylacetat-Extrakt wird mit 3,5 %iger NaHCO₃-Lösung ausgezogen, die nach Ansäuern wiederum mit Ethylacetat extrahiert wird und 2b als Rohprodukt ergibt. Die Chromatographie des Rohprodukts an 80 g Kieselgel mit Chloroform : Ethylacetat (v : v = 250 : 0, 225 : 25, 200 : 50 usw., 30 ml-Fractionen) liefert in den Fractionen 20 - 25 825 mg 2b (63 % d. Theorie), amorph, C₂₃H₃₂O₆S (436,3); M⁺ = 436 m/e; $[\alpha]_D^{26} + 74,1^\circ$ (0,41 Ethanol); IR (CHCl₃): 1710 (Säure-CO), 1732 (Ester-CO), (kein Lacton-CO), cm⁻¹; NMR (CDCl₃/TMS): 5.10 (m, 1-H und 17-H), 4.28 (m, 2-H), 3.90 (d, J = 3,5 Hz, 3-H) ppm.

Die Fractionen 30 - 45 enthalten 80 mg (6 %) 2a, amorph. physikal. Daten s. Beispiel 2

Beispiel 2:

ent-3 α , 13-Dihydroxy-2 α -n-propylthio-20-norgibberella-1(10),
16-dien-7,19-disäure 2a

690 mg (2.0 mMol) iso-GA₃ (1a) werden in 3 ml HMPT gelöst und mit 10.0 mMol Lithium-n-propanthiolat unter Argon 3 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach der Aufarbeitung (s. Beispiel 1) liefert die Chromatographie an 60 g Kieselgel mit Chloroform : Ethylacetat (v : v = 150 : 0, 135 : 15, 120 : 30 usw., 20 ml-Fractionen) in den Fractionen 30 - 50 405 mg (68 % d. Th.) 2a, amorph, $[\alpha]_D^{27} + 71,6^\circ$ (0,59 Ethanol); C₂₂H₃₀O₆S (422,3); M⁺ = 422 m/e; IR (KBr): kein Lacton; NMR (Aceton-D₆/TMS): 5.06 (m, 1-H und 17-H), 4.15 (m, 2-H), 3.95 (d, J = 3,5 Hz, 3-H), 3.22 (m, 5-H und 6-H), 2,59 (m, 3'-H₂), 1.40 (s, 18-H₃), 1.01 (t, J = 7 Hz, 1'-H₃) ppm.

Beispiel 3:

ent-3 α -Hydroxy-2 α -n-propylthio-20-norgibberella-1(10),
16-dien-7,19-disäure (4)

205 mg (0,6 mMol) iso-GA₇-methylester (3) werden in 1 ml HMPT gelöst und bei Raumtemperatur unter Argon mit 3 mMol Lithium-n-propanthiolat umgesetzt. Die Aufarbeitung (s. Beispiel 1) liefert nach Chromatographie an 20 g Kieselgel mit Chloroform : Ethylacetat (v : v = 60 : 0; 55 : 5; 50 : 10; 45 : 15; 40 : 10, 5 ml-Fractionen) in den Fractionen 21 - 30 100 mg 4 (78 % d. Th.), amorph; $[\alpha]_D^{25} + 61,0^\circ$ (0,42 Ethanol); C₂₂H₃₀O₅S (406,3); M⁺ = 406 m/e; IR (CHCl₃): 1705, 1730 (Säure-CO), kein Lacton-CO, 3650 (OH) cm⁻¹; NMR (COCl₃/TMS): 5.14 (m, 1-H); 4.90 (m, 2-H); 3,99 (d, J = 3 Hz, 3-H); 3.30 (m, 5- und 6-H); 2.63 (m, 3'-H₂); 1.54 (s, 18-H₃); 1.06 (t, J = 7 Hz, 1'-H₃) ppm.

Beispiel 4:

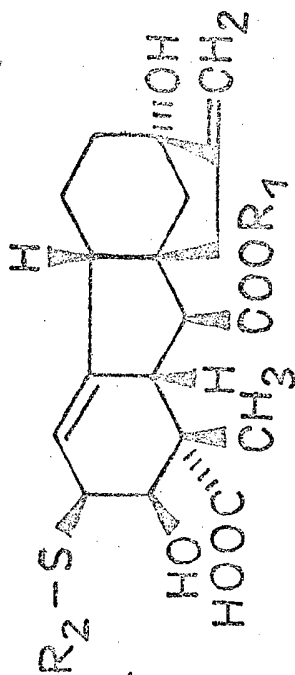
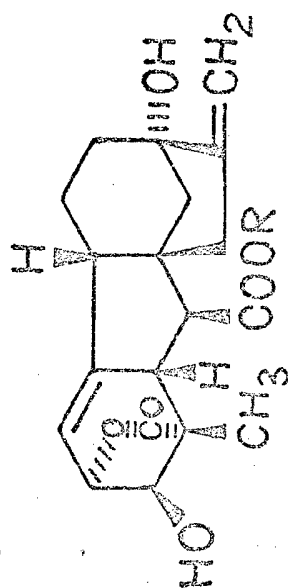
ent-3 α , 13-Dihydroxy-2 α -ethylthio-20-norgibberella-1(10),
16-dien-7,19-disäure (2c)

720 mg (2.0 mMol) iso-GA₃-methylester (1b) werden in 2 ml HMPT gelöst und unter Argon mit 6.0 ml Lithium-ethanthiolat 4 h bei 10 °C umgesetzt. Nach Aufarbeitung (s. Beispiel 2) werden 545 mg (68 % d. Th.) 2c isoliert: amorph; $[\alpha]_D^{25} + 67,5^\circ$ (0,69 Ethanol); C₂₁H₂₈O₆S (408,3); M⁺ = 408 m/e; IR (KBr): kein Lacton, 1710 (Säure-CO) cm⁻¹; NMR (Aceton-D₆/TMS): 5.12 (m, 1-H); 5.08 (m, 17-H); 4.92 (m, 17-H'); 4.24 (m, 2-H); 4.00 (d, J = 3,5 Hz, 3-H); 3.27 (m, 5- und 6-H), 2.67 (m, 2'-H₂), 1.42 (s, 18-H₃); 1.29 (t, J = 8 Hz, 1'-H₃) ppm.

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von 2-Thiogibberellinen, dadurch gekennzeichnet, daß ein Gibberellinderivat mit 1(10)-en-19,2-lacton-Gruppierung mit einer Verbindung R-S-M, wobei R für H, Alkyl oder substituiertes Alkyl und M für Lithium, Natrium oder Kalium stehen, in einem aprotisch polaren Lösungsmittel umgesetzt wird.
2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung unter Schutzgas durchgeführt wird.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung des Gibberellinderivats mit 1(10)-en-19,2-lacton-Gruppierung mit einer Verbindung R-S-Li, wobei R für Alkyl steht, durchgeführt wird.

Hierzu 1 Seite Formel



1a (R = H)

1b (R = CH₃)

1c (R = CH₃)

2a: (R₁ = H, R₂ = n-Propyl)

2b: (R₁ = CH₃, R₂ = n-Propyl)

2c: (R₁ = H, R₂ = Ethyl)

