



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 24.03.73 (P.161442)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 11.09.76

Opis patentowy opublikowano: 14.10.1978

MKP C07d 7/14
C07g 3/00

Int. Cl.²
C07D 309/10
C07H 15/00

CZYTELNICIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: Andrzej Konował

Uprawniony z patentu: Polska Akademia Nauk Instytutu Chemii Organicznej, Warszawa (Polska)

**Sposób wytwarzania racemicznych glikozydów
6-acyloamino-3,4,6-trójdzoksy-6-etylo-hekseno-3-piranozy
o konfiguracji α DL-erytro lub α DL-treo**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania racemicznych glikozydów 6-acyloamino-3,4,6-trójdzoksy-6-etylohekseno-3-piranozy o konfiguracji α DL-erytro lub α DL-treo o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę alkilową o łańcuchu prostym, zwłaszcza grupę metylową, R_2 oznacza grupę alkilową lub aryłową, a zwłaszcza metylową, lub fenyłową.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku stanowią nową grupę, 6-podstawionych glikozydów hekseno-3-piranozy, nieznaną dotychczas w literaturze.

Celem wynalazku było opracowanie, w oparciu o łatwo dostępne substraty, syntezy związku 1 o konfiguracji α DL-erytro i α DL-treo, stanowiącego jeden z etapów pełnej syntezy 7-dezoksylinkozamidu.

Stwierdzono, że wytwarza się związek 1 o konfiguracji α DL-erytro lub α DL-treo, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, jeżeli N-acylotrans 2-alkoksy-6-(α -aminopropyl)-5,6-dwuhydro-2H-piran o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się epoksydacji nadkwasami otrzymując związek o wzorze 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie rozdziela powstałą mieszaninę epoksydów na czyste diastereoizomery i działa się dwumetyloaminą otrzymując związek o wzorze 4, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, który następnie utlenia się do N-tlenku o wzorze 5, w

2

którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a ten ostatni poddaje pirolizie, a ewentualnie otrzymaną mieszaninę diastereoizomerów rozdziela się w znany sposób.

5 Według wynalazku epoksydację N-acylotrans 2-alkoksy-6-(α -aminopropyl)-5,6-dwuhydro-2H-piranu prowadzi się w rozpuszczalnikach organicznych zwłaszcza w chlorowcoalkanach. Pochodną epoksydową otrzymaną w wyniku reakcji korzystnie jest rozdzielić na czyste diastereoizomery α -DL-rybo i α DL-likso. Rodzielenie następuje w znany sposób, zwłaszcza na kolumnie chromatograficznej. Dalsze etapy procesu według wynalazku prowadzi się bądź stosując do reakcji poszczególne izomery, 10 bądź ich mieszaninę, jeśli zaniecha się rozdzielania izomerów.

W celu utworzenia związku o wzorze 4 działa się dwumetyloaminą na epoksydowy związek, po czym utlenia się do N-tlenku. Proces utleniania prowadzi się przy pomocy nadtlenu wodoru w rozpuszczalniku organicznym. W dalszej kolejności N-tlenek 20 poddaje się pirolizie, przy czym proces ten korzystnie zachodzi przy obniżonym ciśnieniu lub w rozpuszczalniku organicznym, takim jak węglowodory aromatyczne, eter cykliczne lub w mieszaninach tych rozpuszczalników.

W wyniku pirolizy otrzymuje się mieszaninę diastereoizomerów N-acylo-trans 2-alkoksy-6-(α -aminopropyl)-5,6-dwuhydro-2H-piranu o konfiguracji α DL-treo lub α DL-erytro jeśli przemianom podda-

wano mieszaninę izomerów związku epoksydowego o wzorze 3. Natomiast w przypadku prowadzenia reakcji z jednym z izomerów tego związku otrzymuje się w wyniku końcowym określony izomer związku 1, przy czym ze związku o wzorze 3 o konfiguracji α DL-rybo uzyskuje się związek o wzorze 1 o konfiguracji α DL-erytro, a ze związku o wzorze 3 o konfiguracji α DL-likso uzyskuje się związek o wzorze 1 o konfiguracji α DL-treo.

Odmiana sposobu według wynalazku dotyczy otrzymywania związku o wzorze 1 o konfiguracji α DL-erytro, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie. Odmiana sposobu polega na tym, że mieszaninę diastereoizomerów związku o wzorze 1, lub izomer α DL-treo związku o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, utlenia się do związku o wzorze 6, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a następnie redukuje się wodorkiem boro-sodowym. Jako środek utleniający stosuje się znane utleniacze, korzystnie dwutlenek manganu.

Przykład I. a). Metylo 6-acetamido-2,3-anhydro-4,6-dwudezoksy-6-etyloheksopiranozyd o konfiguracji α DL-likso oraz α DL-rybo.

Do roztworu składającego się z 45 g N-acetylo trans-2-metoksy-6-(α -aminopropyl)-5,6-dwuhydro-2H-piranu w 450 ml chloroformu dodano 40 g kwasu m-chloronadbenzoesowego i z jednoczesnym mieszanym pozostawiono w temperaturze pokojowej do zaniku substratu, postęp reakcji kontrolowano przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym w układzie eter-metanol 95 : 5. Po odsączeniu kryształów kwasu m-chlorobenzoowego przesącz przemyto kilkakrotnie wodnym 15% roztworem kwaśnego węglanu sodowego oraz wodą i pozostawiono do suszenia nad bezwodnym $MgSO_4$. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymany kryształiczny produkt (46 g) chromatografowano na 1300 g żelu krzemionkowego układem eter-metanol 99 : 1.

Fracja A — 17,6 g (36,2%) epoksydu o konfiguracji α DL-likso w postaci białych kryształów o t_f 166,5—168°.

Fracja B — 16,4 g (33,8%) epoksydu o konfiguracji α DL-rybo w postaci białych kryształów o t_f 133—136°.

Łączna wydajność 34g (70%).

Analiza dla $C_{11}H_{19}O_4N$ (229,2):

obliczono: %C 57,62, %H 8,35, %N 6,11

otrzymano: %C 57,57, %H 8,36, %N 6,17 dla

α DL-likso

%C 57,60, %H 8,33, %N 6,15 dla

α DL-rybo

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: dla α DL-likso 4,82 singlet 1H dla H_1 , 3,45 singlet 3H dla OCH_3 , 2,00 singlet 3H dla $NCOCH_3$; α DL-rybo 4,91 dublet 1H $J_{1,2} = 1,2$ Hz dla H_1 , 3,47 singlet 1H dla OCH_3 , 2,00 singlet 3H dla $NCOCH_3$.

b) Metylo 6-acetamido-3,4,6-trójdenezoksy-3-dwumetyloamino-6-etylo- α DL-ksyloheksopiranozyd.

7,39 g metylo 2-acetamido-2,3-anhydro-4,6-dwudezoksy-6-etylo- α DL-ryboheksopiranozydu zalano 30 ml 20% wodnego roztworu dwumetyloaminy i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną do zaniku substratu;

układ chloroform-metanol-stężony amoniak 85 : 12 : 3 na chromatografii cienkowarstwowej. Po odparowaniu rozpuszczalnika po 2 dniach otrzymany gęsty olej zakrzystalizował, rekrytalizowano go z acetonu. Uzyskano 6,8 g (78%) białych kryształów o t_f 113—116°.

Analiza dla $C_{13}H_{23}O_4N_2$ (274,3):

obliczono: %C 56,91, %H 9,55, %N 10,31

otrzymano: %C 56,83, %H 9,47, %N 10,11

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 4,93 dublet 1H $J_{1,2} = 3,5$ Hz dla H_1 , 3,47 singlet 3H dla OCH_3 , 2,35 singlet 6H dla $N(CH_3)_2$, 2,05 singlet 3H dla $NCOCH_3$.

c) Nadtlenek metylo 6-acetamido-3,4,6-trójdenezoksy-3-dwumetyloamino-6-etylo- α DL-ksyloheksopiranozydu.

6,8g metylo 6-acetamido-3,4,6-trójdenezoksy-3-dwumetyloamino-6-etylo- α DL-ksyloheksopiranozydu rozpuszczono w 100 ml acetonu, a następnie dodano 15 ml 30% nadtlenu wodoru i ogrzewano do wrzenia przez 7 godzin, do zaniku substratu — chromatografia cienkowarstwowa żel krzemionkowy układ chloroform-metanol-stężony amoniak 85 : 12 : 3. Po odparowaniu rozpuszczalnika i nadmiaru nadtlenu wodoru i suszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskano 7 g (97%) gęstego oleju.

d) Metylo 6-acetamido-3,4,6-trójdenezoksy-6-etylo- α DL-erytrohekseno-3-piranozyd.

6,33 g N-tlenku metylo 6-acetamido-3,4,6-trójdenezoksy-3-dwumetyloamino-6-etylo- α DL-ksyloheksopiranozydu zadano 75 ml suchego dioksanu i ogrzewano przez 48 godz. w 160° (temperatura łaźni). Po ochłodzeniu do mieszaniny reakcyjnej dodano 70 ml wody i poddano ekstrakcji chloroformem. Po osuszeniu ekstraktu bezwodnym $MgSO_4$, rozpuszczalnik odparowano uzyskując gęsty olej, który przepuszczono przez 5 g żelu krzemionkowego w eterze. Uzyskano 2,47 (49%) gęstego oleju, który scharakteryzowano w postaci pochodnej acetylowej tzn: metylo 6-acetamido-2-O-acetylo-3,4,6-trójdenezoksy-6-etylo- α DL-erytrohekseno-3-piranozydu, o temperaturze wrzenia 170° (0,01) temperatura łaźni powietrznej).

Analiza dla $C_{13}H_{21}O_5N$ (271,3):

obliczono: %C 57,55, %H 7,80, %N 5,16

otrzymano: %C 57,32, %H 7,81, %N 5,22

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 5,15 dublet $J_{1,2} = 1,5$ Hz dla H_1 , 3,52 singlet 3H dla OCH_3 , 2,07 singlet 3H dla $NCOCH_3$, 2,14 singlet 3H dla $OCOCH_3$.

Przykład II. Metylo 6-acetamido-3,4,6-trójdenezoksy-6-etylo- α DL-erytrohekseno-3-piranozyd.

1,05 g N-tlenku metylo 6-acetamido-3,4,6-trójdenezoksy-3-dwumetyloamino-6-etylo- α DL-ksyloheksopiranozydu otrzymanego według przykładu Ic umieszczono w kolbie o pojemności 10 ml i poddano piroлизie w temperaturze 160° przy ciśnieniu 0,005 mmHg z jednoczesnym wydestylowaniem produktu reakcji. Uzyskano 0,225 g (27%) gęstego oleju, który okazał się identyczny z produktem otrzymanym według przykładu Id (pochodna acetylowa).

Przykład III. a) Metylo 6-acetamido-3,4,6-trójdenezoksy-6-etylo- α DL-hekseno-3-piranozylozy-2.

Do 1 g świeżo przygotowanego dwutlenku manganu (według przepisu z Journal Chemical Society 1952 str. 1104) dodano 0,132 g metylo 6-acetamido-3,4,6-trójdenezoksy-6-etylo- α DL-treohekseno-3-pirano-

zydu w 15 ml chloroformu i mieszano w temperaturze pokojowej przez 18 godzin do zaniku substratu (chromatografia cienkowarstwowa na żelu krzemionkowym w układzie benzen-eter 1:1). Po odsączeniu dwutlenku manganu, przesącz osuszono i oddestylowano rozpuszczalnik. Uzyskany gęsty olej przedestylowano w temperaturze 160° (0,01) który po kilku dniach zakrzystalizował, rekrytalizowany z acetonu topi się w temperaturze 114–116°, wydajność 0,065 g (50%).

Analiza dla $C_{11}H_{17}O_4N$ (227,2):
obliczono: %C 58,13, %H 7,54, %N 6,16
otrzymano: %C 57,77, %H 8,03, %N 6,08
NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 4,79 singlet 1H dla H_1 , 6,27 dublet 1H $J_{3,4} = 1,5$ Hz dla H_3 , 7,04 para dubletów $J_{3,4} = 1,5$ Hz $J_{4,5} = 11$ Hz dla H_4 , 3,42 singlet 3H dla OCH_3 , 2,09 singlet 3H dla $NCOCH_3$.

b) Metylo 6-acetamido-3,4,6-trójdexoksy-6-etylo- α DL-erythrohekseno-3-piranozyd.

Do zawiesiny 50 mg wodorku boro-sodowego w 1 ml etanolu z jednoczesnym mieszanym wkropiono roztwór 65 mg metylo-6-acetamido-3,4,6-trójdexoksy-6-etylo- α DL-hekseno-3-piranozulozy-2 w 1 ml etenolu. Redukcję prowadzono przez 18 godzin do zaniku substratu (chromatografia cienkowarstwowa na żelu krzemionkowym w układzie chloroform-metanol-stężony amoniak 85:12:3). Uzyskano 45 mg (68%) gęstego oleju, który okazał się identyczny ze związkiem z przykładu Id.

Przykład IV. a) Metylo 6-acetamido-3,4,6-trójdexoksy-3-dwumetyloamino-6-etylo- α DL-arabinoheksopiranozyd.

2,9 g metylo 6-acetamido-2,3-anhydro-4,6-dwudexoksy-6-etylo- α DL-liksoheksopiranozydu zadano 15 ml 20% wodnego roztworu dwumetyloaminy i postępowano jak w przykładzie I punkt b. Po rekrytalizacji z metanolu uzyskano 3,4 (95%) białych kryształów o temperaturze topnienia 107–109°.

Analiza dla $C_{13}H_{22}O_4N_2$ (274,3):
obliczono: %C 56,91, %H 9,55, %N 10,31
otrzymano: %C 56,82, %H 9,40, %N 10,00
NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 4,52 dublet 1H $J_{1,2} = 5,8$ Hz dla H_1 , 3,53 singlet 3H dla OCH_3 , 2,06 singlet 3H dla $NCOCH_3$, 2,35 singlet 6H dla $N(CH_3)_2$.

b) N-tlenek metylo 6-acetamido-3,4,6-trójdexoksy-3-dwumetyloamino-6-etylo- α DL-arabinoheksopiranozydu.

2,9 g metylo 6-acetamido-3,4,6-trójdexoksy-3-dwumetyloamino-6-etylo- α DL-arabinoheksopiranozydu rozpuszczono w 50 ml acetonu a następnie dodano 10 ml 30% nadtlenku wodoru i postępowano jak w przykładzie Ic. Uzyskano 3 g (98%) gęstego oleju.

c) Metylo 6-acetamido-3,4,6-trójdexoksy-6-etylo- α DL-treohekseno-3-piranozyd.

3,34 g N-tlenku metylo 6-acetamido-3,4,6-trójdexoksy-3-dwumetyloamino-6-etylo- α DL-arabinoheksopiranozydu zadano 35 ml suchego dioksanu i ogrzewano przez 5 godzin w 140° (temperatura łaźni powietrznej) do zaniku substratu i dalej postępowano jak w przykładzie Id. Uzyskano 1,72 g (59%) gęstego lekko żółtego oleju, który scharakteryzowano w postaci acetylowej pochodnej tzn.: metylo 6-acetamido-2-0-acetylo-3,4,6-trójdexoksy-6-etylo- α DL-treohekseno-3-piranozyd o temperaturze wrzenia 170° (0,009) temperatura łaźni powietrznej).

Analiza dla $C_{13}H_{21}O_4N$ (271,3):

obliczono: %C 57,55, %H 7,80, %N 5,16

otrzymano: %C 57,38, %H 7,82, %N 5,23

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 4,82 singlet 1H dla H_1 , 3,53

5 singlet 3H dla OCH_3 , 2,09 singlet 3H dla $NCOCH_3$,

2,13 singlet 3H dla $OCOCH_3$.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania racemicznych glikozydów
10 6-acyloamino-3,4,6-trójdexoksy-6-etylo-hekseno-3-piranozy o konfiguracji α DL-erytro i/lub α DL-treo odpowiadających ogólnemu wzorowi 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy o łańcuchu prostym, zwłaszcza grupę metylową, R_2 oznacza grupę alkilową lub arylową, a zwłaszcza metylową lub fenylo-
15 wą, **znamienny tym**, że N-acylo-trans 2-alkoksy-6-(α -aminopropyl)-5,6-dwuhydro-2H-piran o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się epoksydacji nadkwasami otrzymując związek o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 i R_2
20 mają wyżej podane znaczenie, który ewentualnie rozdziela się na diastereoizomery, działa dwumetyloaminą w celu wytworzenia związku o wzorze 4, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie,
25 który następnie utlenia się do N-tlenku o wzorze 5, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a ten ostatni poddaje się pirolizie, a ewentualnie otrzymaną mieszaninę diastereoizomerów rozdziela się w znany sposób.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję epoksydacji prowadzi się w rozpuszczalnikach organicznych, zwłaszcza w chlorowcoalkanach.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że utlenianie związku o wzorze 4, w którym R_1 i R_2
35 mają wyżej podane znaczenie, prowadzi się przy pomocy nadtlenku wodoru w rozpuszczalniku organicznym.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że pirolizę N-tlenku o wzorze 5, w którym R_1 i R_2
40 mają wyżej podane znaczenie, prowadzi się przy obniżonym ciśnieniu.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że pirolizę N-tlenku prowadzi się w obecności rozpuszczalników organicznych, takich jak węglowodory aromatyczne, eter cykliczne lub ich mieszanin.

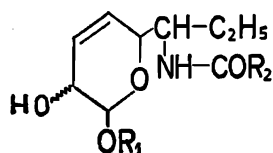
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej
50 podane znaczenie, rozdziela się na diastereoizomery o konfiguracji α DL-rybo i α DL-likso za pomocą chromatografii kolumnowej.

7. Sposób wytwarzania α DL-erytro odpowiadających ogólnemu wzorowi 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy o łańcuchu prostym, zwłaszcza grupę metylową, R_2 oznacza rodnik alkilowy lub
55 arylowy, zwłaszcza metylowy lub fenyłowy, **znamienny tym**, że N-acylo-trans 2-alkoksy-6-(α -aminopropyl)-5,6-dwuhydro-2H-piran o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się epoksydacji nadkwasami otrzymując związek o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 i R_2 mają wy-
60 żej podane znaczenie, który ewentualnie rozdziela się na diastereoizomery, działa dwumetyloaminą otrzymując związek o wzorze 4, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a następnie utlenia się do N-tlenku o wzorze 5, w którym R_1 i R_2 mają

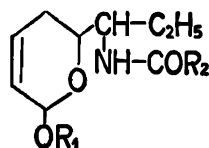
wyżej podane znaczenie, po czym poddaje się pirolizie, a otrzymaną mieszaninę diastereoizomerów o wzorze 1 lub izomer α DL-treo, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, utlenia się do związku o wzorze 6, w którym R_1 i R_2 mają wyżej po-

dane znaczenie i redukuje wodorkiem boro-sodowym.

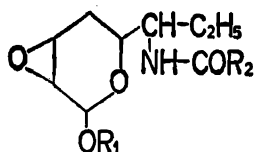
8. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że jako utleniacze stosuje się znane środki utleniające, korzystnie dwutlenek manganu.



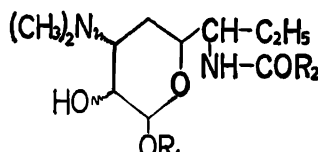
wzór 1



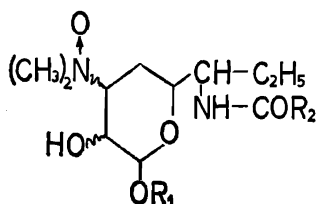
wzór 2



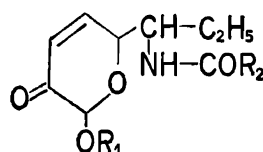
wzór 3



wzór 4



wzór 5



wzór 6