



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

209 186

Int.Cl.³

3(51) C 07 C 43/13
C 07 C 43/12

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 C/ 2413 302

(22) 02.07.82

(44) 25.04.84

(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 PAT. U. NEUERERW. 1115 BERLIN-BUCH
LINDENBERGER WEG 70/1

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 1-O-ALKYL-3-O- (2,2,2-TRIFLUORETHYL)-GLYCEROLEN

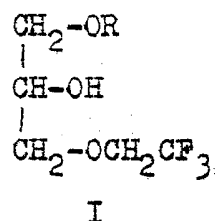
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1-O-Alkyl-3-O-(2,2,2-trifluorethyl)-glycerolen der allgemeinen Formel I. Anwendungsgebiet der Erfindung ist die chemische bzw. pharmazeutische Industrie. Erfindungsgemäß werden 1-O-Alkylglycerol- bzw. 1-O-Alkyl-3-desoxy-3-halogen-glycerol-Derivate der Formel II mit 2,2,2-Trifluorethanol oder dessen Alkalisalzen zu den 1-O-Alkyl-3-O-(2,2,2-trifluorethyl)-glycerolen mit geschützter 2-ständiger OH-Gruppe der allgemeinen Formel III umgesetzt und durch Entfernung der OH-Schutzgruppe in die Verbindungen der Formel I übergeführt.

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

Verfahren zur Herstellung von 1-O-Alkyl-3-O-(2,2,2-trifluorethyl)-glycerolen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1-O-Alkyl-3-O-(2,2,2-trifluorethyl)-glycerolen der allgemeinen Formel I,



in der R einen langkettigen gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit mindestens 8 C-Atomen bedeutet.

Die Verbindungen sind Fluoranalogue von Alkylglycerolen, die im biologischen Geschehen der Zelle von Bedeutung sind. Anwendungsgebiet der Erfindung ist die chemische bzw. pharmazeutische Industrie.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

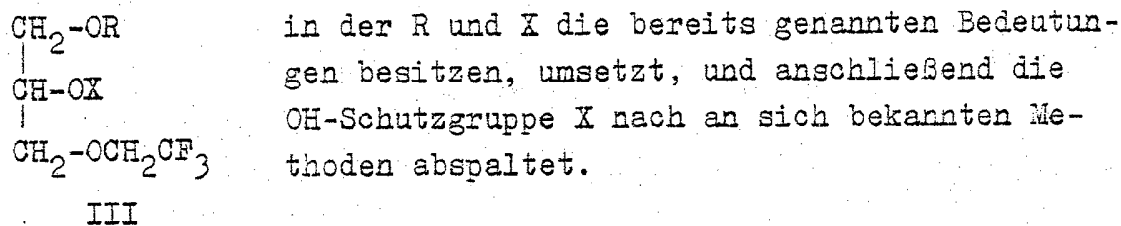
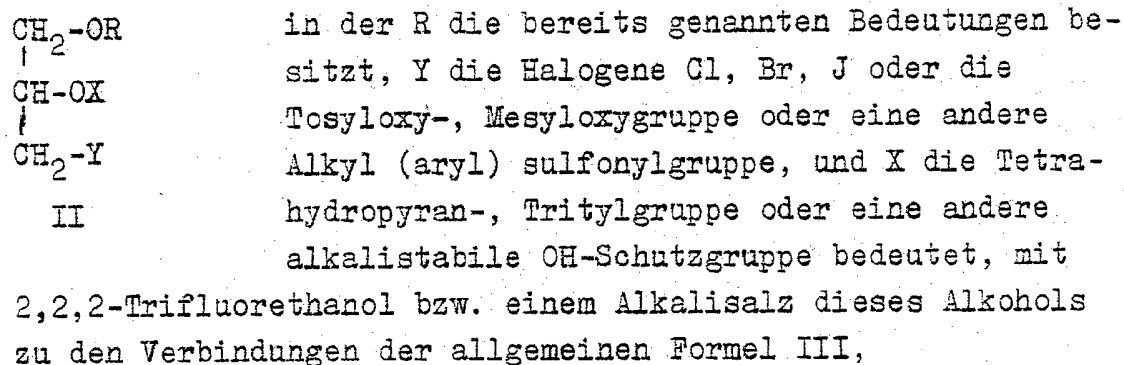
1,3-Di-O-alkylglycerole sind bisher durch selektive Alkylierung von 1-O-Alkylglycerolen (W. J. Baumann und H. K. Mangold, J. org. Chemistry 31 (1966) 498) sowie durch Alkylierung von 2-O-Benzylglycerol und nachfolgender hydrogenolytischer Entfernung der Benzylgruppe (R. Damico, R. C. Callahan und F. H. Mattson, J. Lipid Res. 8 (1967) 63) synthetisiert worden. 1-O-Alkyl-3-O-(2,2,2-trifluorethyl)-glycerole vom Typ I sind nicht bekannt. Zu ihrer Herstellung geeignete Verfahren sind bisher nicht beschrieben worden.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein geeignetes, auch technisch anwendbares Verfahren zur Herstellung der 1-O-Alkyl-3-O-(2,2,2-trifluorethyl)-glycerole der allgemeinen Formel I zu entwickeln.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden hergestellt, indem man die Verbindungen der allgemeinen Formel II,



Die Verbindungen der allgemeinen Formel II werden zur Überführung in die 1-O-Alkyl-3-O-(2,2,2-trifluorethyl)-glycerol-Derivate mit 2,2,2-Trifluorethanol in Gegenwart von Basen, z. B. hochkonzentriertem wäbrigem Kaliumhydroxid oder Natriumhydroxid, umgesetzt. Diese Umsetzung erfolgt im allgemeinen in Anwesenheit eines inerten organischen Lösungsmittels, wobei die Temperaturen zwischen 40° und 120° liegen. Eine Variante des Verfahrens besteht z. B. darin, die Reaktion unter den Bedingungen einer Phasen-Transfer-Katalyse durchzuführen, wobei als Base hochkonzentrierte wäßrige Natronlauge, als Katalysator ein Tetrabutylammoniumsalz benutzt wird und als organische Phase die geschmolzenen Verbindungen vom Typ II oder eine Lösung dieser Substanzen in inerten organischen Lösungsmitteln dient.

Erfindungsgemäß werden die Verbindungen vom Typ III in die 1-O-Alkyl-3-O-(2,2,2-trifluorethyl)-glycerole I durch Abspaltung der OH-Schutzgruppe X übergeführt. Die Abspaltung erfolgt nach an sich bekannten Methoden. Stellt X einen Tetrahydropyranyl- oder Tritylrest dar, so läßt sich die OX-Gruppe z. B. durch Behandlung mit wäßriger Säure in die OH-Gruppe umwandeln.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind biologisch aktiv. Sie sind z. B. gegenüber Ehrlich-Ascites-Tumorzellen in vitro cytostatisch wirksam.

Die Erfindung wird an nachstehenden Beispielen erläutert.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

1-O-Hexadecyl-2-O-tetrahydropyranyl-3-O-tosylglycerol
(II: $R = C_{16}H_{33}$, $X = C_5H_9O$, $Y = CH_3-C_6H_4-SO_2$)

Zu einer Lösung von 471 mg (1 mmol) 1-O-Hexadecyl-3-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 1-O-Hexadecyl-2-O-tetrahydropyranyl-3-O-tosylglycerol als farbloses Öl.

Ausbeute: 540 mg (97.3 % d. Th.)

Massenspektrum: M^+ 554,3619 (ber. 554.3641)

$(C_{26}H_{47}O_5S)^+$ 471.3149 (ber. 471.3144).

Beispiel 2

1-O-Hexadecyl-2-O-tetrahydropyranyl-3-O-(2,2,2-trifluorethyl)-glycerol (III: $R = C_{16}H_{33}$, $X = C_5H_9O$)

Zu 2 ml 50 % Natriumhydroxidlösung werden unter Kühlung mit Eis 310 mg (3.1 mmol) 2,2,2-Trifluorethanol gegeben. Es wird auf 80°C (Badtemperatur) erwärmt. Es werden 540 mg (0,97mmol) 1-O-Hexadecyl-2-O-tetrahydropyranyl-3-O-tosylglycerol zugesetzt. Nachdem das 1-O-Hexadecyl-2-O-tetrahydropyranyl-3-O-tosylglycerol geschmolzen ist, werden 68 mg (0,2 mmol) Tetra-butylammoniumhydrogensulfat zugesetzt. Es wird 20 Std. unter starkem Rühren auf 80°C erwärmt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch dreimal mit je 20 ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten etherischen Phasen werden mit Wasser neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingengt. Man erhält 1-O-Hexadecyl-2-O-tetrahydropyranyl-3-O-(2,2,2-trifluorethyl)-glycerol als leicht gelbes Öl.

Ausbeute: 455 mg (94.3 % d. Th.)

Massenspektrum: M^+ 482,3571 (ber. 482,3582)

$(M-CH_2-O-CH_2-CF_3)^+$ 369,3363 (ber. 369,3368)

$(M-CH_2-O-C_{16}H_{33})^+$ 227,0904 (ber. 227,0894).

Beispiel 3

1-O-Hexadecyl-3-O-(2,2,2-trifluorethyl)-glycerol

(I: R = C₁₆H₃₃)

455 mg (0,94 mmol) 1-O-Hexadecyl-2-O-tetrahydropyranyl-3-O-(2,2,2-trifluorethyl)-glycerol 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 fünfmal mit je 10 ml Methanol gewaschen. Nach Einengen des Lösungsmittels wird 1-O-Hexadecyl-3-O-(2,2,2-trifluorethyl)-glycerol als farblose wachsartige Substanz erhalten.

Ausbeute: 342 mg (91 % d. Th.)

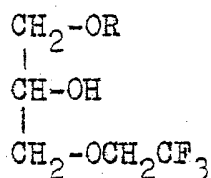
Massenspektrum: (M + H)⁺ 399.3065 (ber. 399.3085)

(M-CH₂-O-CH₂-CF₃)⁺ 285.2787 (ber. 285.2793)

(M-CH₂-O-C₁₆H₃₃)⁺ 143.0316 (ber. 143.0319)

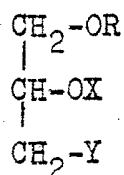
Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von 1-O-Alkyl-2-O-(2,2,2-trifluor-ethyl)-glycerolen der allgemeinen Formel I,



I

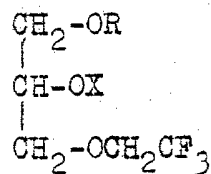
in der R einen langkettigen gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit mindestens 8 C-Atomen bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel II,



II

in der R die bereits genannten Bedeutungen besitzt, Y die Halogene Cl, Br, J oder die Tosyloxy-, Mesyloxygruppe oder eine andere Alkyl (aryl) sulfonylgruppe, und X die Tetrahydropyranyl-, Trityl oder eine andere alkali-stabile OH-Schutzgruppe bedeutet, mit 2,2,2-

Trifluorethanol bzw. einem Alkalisalz dieses Alkanols zu den Verbindungen der allgemeinen Formel III,



III

in der R und X die bereits genannten Bedeutungen besitzen, umgesetzt, und anschließend die geschützte OH-Gruppe OX nach an sich bekannten Methoden in die OH-Gruppe umwandelt.