



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 244 751 A1

4(51) C 07 H 15/04
C 07 H 7/02

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 H / 285 358 2	(22)	24.12.85	(44)	15.04.87
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71)	Wilhelm-Pieck-Universität Rostock, 2500 Rostock 1, Schwaansche Straße 2, DD
(72)	Peseke, Klaus, Doz. Dr. sc.; Ambrosi, Horst, Dipl.-Chem., DD

(54)	Verfahren zur Herstellung von substituierten 6-Nitro-6-desoxy-D-glycopyranosiden
------	--

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 6-Nitro-6-desoxy-D-glycopyranosiden. Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren für die Herstellung von acetylierten

6-[Bis(methylthio)methylen]-6-nitro-6-desoxy-D-glycopyranosen zu entwickeln. Die substituierten 6-Nitro-6-desoxy-D-glycopyranoside der allgemeinen Formel III, in der R für einen Alkylrest, R¹, R² für ein Wasserstoffatom bzw. eine Acetoxygruppe und R³ für einen Alkylrest stehen, können durch Umsetzung der acetylierten 6-Nitro-6-desoxy-D-glycopyranoside der allgemeinen Formel I, in der R, R¹ und R² die obige Bedeutung besitzen, mit Kohlenstoffdisulfid, Natriumhydrid und Alkylierungsmitteln der allgemeinen Formel II, in der R³ wie oben definiert ist und X für einen Alkylsulfatores oder ein Halogenatom steht, hergestellt werden. Diese substituierten 6-Nitro-6-desoxy-D-glycopyranoside können als organische Zwischenprodukte für weitere Synthesen verwendet werden. Sie sind insbesondere zur Herstellung von C-Nucleosidanaloga geeignet.

Erfindungsanspruch:

Verfahren zur Herstellung von substituierten 6-Nitro-6-desoxy-D-glycopyranosiden der allgemeinen Formel III, in der R für einen Alkylrest, R¹, R² für ein Wasserstoffatom bzw. eine Acetoxygruppe und R³ für einen Alkylrest stehen, **gekennzeichnet dadurch**, daß acetylierte 6-Nitro-6-desoxy-D-glycopyranoside der allgemeinen Formel I, in der R, R¹ und R² die obige Bedeutung besitzen, mit Kohlenstoffdisulfid, Natriumhydrid und Alkylierungsmitteln der allgemeinen Formel II, in der R³ wie oben definiert ist und X für einen Alkylsulfatores oder ein Halogenatom steht, umgesetzt werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von acetylierten 6-[Bis(methylthio)methylen]-6-nitro-6-desoxy-D-glycopyranosiden.

Diese substituierten 6-Nitro-6-desoxy-D-glycopyranoside können als organische Zwischenprodukte für weitere Synthesen verwendet werden. Sie sind insbesondere zur Herstellung von C-Nucleosidanaloga geeignet.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Acetylierte 6-[Bis(methylthio)methylen]-6-nitro-6-desoxy-D-glycopyranoside sind bisher noch nicht bekannt.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren für die Herstellung dieser substituierten 6-Nitro-6-desoxy-D-glycopyranoside zu entwickeln.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die substituierten 6-Nitro-6-desoxy-D-glycopyranoside der allgemeinen Formel III, in der R für einen Alkylrest, R¹, R² für ein Wasserstoffatom bzw. eine Acetoxygruppe und R³ für einen Alkylrest stehen, können durch Umsetzung der acetylierten 6-Nitro-6-desoxy-D-glycopyranoside der allgemeinen Formel I, in der R, R¹ und R² die obige Bedeutung besitzen, mit Kohlenstoffdisulfid, Natriumhydrid und Alkylierungsmitteln der allgemeinen Formel II, in der R³ wie oben definiert ist und X für einen Alkylsulfatores oder ein Halogenatom steht, hergestellt werden.

Die Umsetzungen werden in aprotischen Lösungsmitteln, vorzugsweise in Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid, vorgenommen.

Im einzelnen verfährt man so, daß zunächst eine Suspension des Natriumhydrids in dem betreffenden Lösungsmittel bereitet wird. Zu dieser Suspension wird dann das acetylierte 6-Nitro-6-desoxy-D-glycopyranosid unter Rühren hinzugefügt. Das Rühren wird bis zur Beendigung der Wasserstoffentwicklung fortgesetzt. Danach erfolgt dann ebenfalls unter Rühren die Zugabe einer Mischung von Kohlenstoffdisulfid und Methyljodid. Anschließend wird die Reaktionsmischung erhitzt. Die Temperaturen betragen 50 bis 120°C. Die Reaktionszeiten reichen in Abhängigkeit von den Reaktionstemperaturen von 10 Minuten bis zu 2 Stunden. Es ist zweckmäßig, bei diesen Umsetzungen das acetylierte 6-Nitro-6-desoxy-D-glycopyranosid und das Natriumhydrid im Molverhältnis 1:2 einzusetzen. Kohlenstoffdisulfid und Methyljodid werden im Überschuß zur Umsetzung gebracht.

Das Aufarbeiten der Reaktionsansätze erfolgt durch Eingießen in Eiswasser und Extraktion der erhaltenen Mischung mit Chloroform. Nach dem Trocknen der Chloroformphase wird diese eingengt. Der zurückbleibende Sirup kristallisiert bei Zugabe von Ethanol.

Ausführungsbeispiel

Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-[bis(methylthio)methylen]-6-nitro-6-desoxy- α -D-glycopyranosid

In einem 100-ml-Dreihalskolben wird unter Inertgasatmosphäre eine 55- bis 60%ige Mineralölsuspension von Natriumhydrid (Anteil Natriumhydrid: 0,02 mol) mit 10 ml absolutem n-Hexan geschüttelt. Nach dem Dekantieren wird erneut mit 10 ml absolutem n-Hexan geschüttelt und danach dekantiert. Man überschichtet nun das Natriumhydrid mit 50 ml absolutem Tetrahydrofuran, versetzt die Suspension unter Umrühren mit 0,01 mol Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-nitro-6-desoxy- α -D-glycopyranosid und setzt das Umrühren fort, bis die Wasserstoffentwicklung beendet ist (Zeitdauer: ca. 2 Stunden). Anschließend wird tropfenweise unter Rühren eine Mischung von 1,2 ml Kohlenstoffdisulfid und 3 ml Methyljodid hinzugefügt. Man erhitzt dann die Reaktionsmischung noch eine Stunde unter Rückfluß, gießt sie nach dem Abkühlen auf 20°C unter Umrühren in 500 ml Eiswasser, extrahiert die erhaltene Mischung dreimal mit je 100 ml Chloroform, trocknet die gesammelten Chloroformextrakte mit Magnesiumsulfat und engt sie zum Sirup ein. Der Sirup wird in wenig heißem Ethanol aufgenommen. Man läßt die Lösung zur Kristallisation bei 20°C stehen, filtriert den gebildeten Niederschlag ab und kristallisiert ihn aus Ethanol um.

Ausbeute: 50 % d. Th.

Schmelzpunkt: 140–141°C

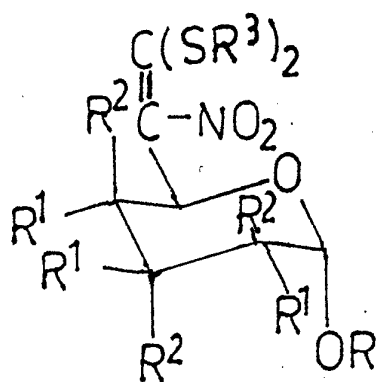
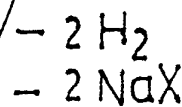
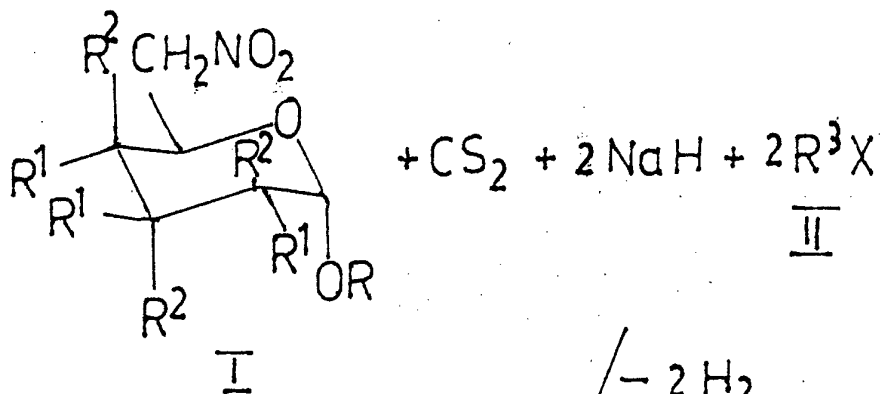
$[\alpha]_D^{18,5} = -29,1^\circ$ (c = 1,0, in CHCl₃)

C₁₆H₂₃NO₁₀S₂ (453,5) Ber.

C 42,37 H 5,11 N 3,09 S 14,14

Gef.

C 42,70 H 5,34 N 3,35 S 14,44



III