



DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 147 542

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(11) 147 542 (44) 08.04.81 Int. Cl.³ 3(51) C 07 D 307/93
(21) WP C 07 D / 217 340 (22) 04.12.79

-
- (71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Berlin, DD
- (72) Adam, Günter, Prof. Dr.habil. Dipl.-Chem., DD; Schierhorn, Angelika, Dipl.-Chem., DD; Chien, Nguyen Q., Dipl.-Chem., VN
- (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 Gibberellinthiocarbonsäuren

(57) Es ist das Ziel der Erfindung, zu Gibberellin-Derivaten mit veränderter biologischer Aktivität zu gelangen. Erfindungsgemäß wird ein Säureanhydrid eines Gibberellin-Derivates mit 6-ständiger Carboxygruppe (ein 6,6'-Anhydrid oder ein gemischtes Anhydrid) gegebenenfalls in situ mit Schwefelwasserstoff in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Base, insbesondere eines Amins, zur Gibberellin-7-thiocarbonsäure umgesetzt. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind Phytohormonanaloga mit reduzierter Aktivität und beispielsweise für die Struktur/Wirkungs-Analyse von Gibberellinen als Basis für die Entwicklung neuer Wirkstoffe geeignet.

217340 -1-

Verfahren zur Herstellung von Gibberellinthiocarbonsäuren

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Gibberellinthiocarbonsäuren. Darunter sind Gibberellin-Derivate zu verstehen, die in Position 6 des ent-Gibberellan-Grundgerüsts anstelle der Carboxygruppe eine Thiocarboxygruppe besitzen. Dabei ist das ent-Gibberellan-Grundgerüst intakt oder geringfügig (z. B. seco-, homo- oder nor-ent-Gibberellan) verändert und gegebenenfalls in verschiedenster Weise substituiert.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Gibberelline besitzen als Phytohormone multipler Wirkung große biologische Bedeutung. Es ist bekannt, daß eine Strukturmodifikation solcher natürlich vorkommender Gibberelline zu Verbindungen mit veränderter biologischer Aktivität führt. Beispielsweise zeigen Desoxygibberellin C, Pseudogibberellin A₁ sowie bestimmte fluorierte Vertreter gibberellin-antagonistische Eigenschaften. Zahlreiche weitere strukturmodifizierte Gibberelline wurden partial- oder totalsynthetisch dargestellt und auf ihre biologische Aktivität geprüft. Weiterhin werden Gibberelline und ihre markierten Vertreter z. B. für biotechnologische Verfahren, für die Untersuchung von Biosynthese, Metabolismus, Transport, Verteilung, Wirkungsweise und Struktur/Wirkungs-Analyse dieser Phytohormone und ihrer partialsynthetischen Strukturanaloga angewandt. Diese Untersuchungen bilden die Grundlage für die Synthese neuer Wachstumsregulatoren für die landwirtschaftliche Praxis.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Nur wenige schwefelhaltige Gibberellin-Verbindungen sind bekannt. So wurde die Darstellung von 1-Mercaptogibberellinen durch Umsetzung von Gibberellin-Derivaten mit ¹-3-Oxo-Strukturmerkmal mit Alkylmercaptanen, substituierten Alkylmercaptanen oder Schwefelwasserstoff in organischen Lösungsmitteln beschrieben (B. VOIGT und G. ADAM, DDR-Patentschrift 136 836, C 07 D 307/93; B. VOIGT und G. ADAM, Pharmazie 34, 362 (1979)).

Andere schwefelhaltige Gibberellin-Verbindungen wurden durch Umsetzung von 3-Dehydro-gibberellin-A₃ bzw. 3-Dehydro-gibberellin-A₇ mit Ammoniummercaptopyruvat in ammoniakalischer Lösung dargestellt. Sie enthalten einen kondensierten schwefelhaltigen Fünfring in 1,2-Position des ent-Gibberellin-Gerüsts (vgl. z. B. T. YOKOTA, H. YAMANE und N. TAKAHASHI, Agr. Biol. Chem. 40 (1976), 2507).

Es wurden jedoch noch keine Gibberelline hergestellt, die in Position 6 eine Thiocarboxygruppe enthalten.

Ziel der Erfindung

Es ist das Ziel der Erfindung, zu Gibberellin-Derivaten mit veränderter biologischer Aktivität zu gelangen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, Gibberellin-Derivate herzustellen, die in Position 6 des ent-Gibberellin-Grundgerüsts anstelle der Carboxygruppe eine Thiocarboxygruppe enthalten.

Erfindungsgemäß wird ein Säureanhydrid eines Gibberellin-Derivates mit 6-ständiger Carboxygruppe mit Schwefelwasserstoff in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Base zur Gibberellin-7-thiocarbonsäure umgesetzt.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Säureanhydride sind entweder symmetrische 6,6'-Anhydride oder gemischte 6-Anhydride. Sie werden nach bekannten Verfahren synthetisiert (vgl. z. B. J. MacMILLAN und J. S. MOFATT, J. chem. Soc. 1962,

4727; G. ADAM, M. LISCHESKI, F. J. SYCH und A. ULRICH, J. prakt. Chem. 1976, 318 (1) 105). Gegebenenfalls wird das Anhydrid nicht isoliert, sondern in situ erfindungsgemäß umgesetzt.

Die Umsetzung wird bei niedrigen Temperaturen, z. B. bei Raumtemperatur, durchgeführt.

Als Lösungsmittel dient entweder ein inertes Lösungsmittel, z. B. Methylenchlorid, oder die Base selbst. Als Basen sind insbesondere Amine, beispielsweise Pyridin oder Triäthylamin, geeignet.

Die Gibberellin-7-thiocarbonsäuren werden nach dem erfindungsgemäßen Verfahren in guten Ausbeuten erhalten. Die Isolierung der hergestellten Gibberellin-7-thiocarbonsäuren erfolgt nach bekannten Methoden, vorzugsweise durch Chromatographie an Kieselgel und anschließende Elution, beispielsweise mit n-Hexan/Chloroform/Essigsäureäthylester.

Die dargestellten Verbindungen besitzen als wachstumsregulatorisch wirksame Substanzen biologisches Interesse und praktische Bedeutung zur Steuerung von gibberellin-regulierten Wachstums- und Entwicklungsprozessen. Als Phytohormonanaloga mit reduzierter Aktivität sind die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen für die Struktur/Wirkungs-Analyse von Gibberellinen als Basis für die Entwicklung neuer Wirkstoffe geeignet. Sie dienen außerdem als Ausgangsstoffe für die Synthese weiterer strukturmodifizierter Gibberelline.

Nachfolgende Beispiele erläutern die Erfindung, wobei die darin angegebenen speziellen Bedingungen die Erfindung nicht einschränken.

AusführungsbeispieleBeispiel 1:(6 β -Thiocarboxy)-7-nor-gibberellin-A₃ (IV)

In eine Lösung von 1,6 g. Gibberellin-A₃-anhydrid (I) in 50 ml absolutem Pyridin leitet man 4 Stdn. einen trockenen Schwefelwasserstoffstrom ein. Nach Eindampfen der Reaktionslösung i. Vak. wird der Rückstand an Celite gebunden und an 85 g Kieselgel (Woelm) chromatographiert. Elution mit Chloroform/Essigsäureäthylester 4 : 6 v/v liefert 478 mg (56 %) (6 β -Thiocarboxy)-7-nor-gibberellin-A₃ (IV) vom Schmp. 201 - 206 °C Zers. (Essigsäureäthylester/n-Hexan), $[\alpha]_D^{25} + 54,5^\circ$ (c = 0,318). IR (KBr): $\sqrt{\text{max}}$ 893 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 1630 ($\text{C}=\text{C}$), 1655 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 1720 (Carbonyl), 1760 (γ -Lacton), 3440 (Hydroxyl, breit) cm^{-1} ; Hochaufgelöstes Kationen-MS: m/e 362 (M^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S}$, 360 (M^+-2) $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$; Anionen-MS: m/e 360 (M^--2).

Methylester von IV: Schmp. 128 - 132 °C (Aceton/n-Hexan); IR (Nujol): $\sqrt{\text{max}}$ 894 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 1630 ($\text{C}=\text{C}$), 1655 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 1680 (Estercarbonyl), 1765 (γ -Lacton), 3300 (Hydroxyl, breit) cm^{-1} ; Kationen-MS: m/e 376 (M^+); Anionen-MS: m/e 376 (M^-).

O(3)-Monoacetyl-Verbindung von IV: Schmp. 222 - 232 °C Zers. (Aceton/n-Hexan); IR (Nujol): $\sqrt{\text{max}}$ 900 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 1240 (Acetyl), 1640 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 1660 ($\text{C}=\text{C}$), 1710 (Carbonyl), 1730 (Acetyl), 1750 (γ -Lacton) cm^{-1} ; Kationen-MS: m/e 402 (M^+-2); Anionen-MS: m/e 402 (M^--2).

Analog wird z. B. hergestellt:

(6 β -Thiocarboxy)-7-nor-gibberellin-A₁ (V)

Schmp.: 258 - 261 °C (Essigsäureäthylester/n-Hexan); $[\alpha]_D^{26} + 41,1^\circ$ (c = 0,294); IR (KBr): $\sqrt{\text{max}}$ 905 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 1630 ($\text{C}=\text{C}$), 1655 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 1720 (Carbonyl), 1760 (γ -Lacton), 3440 (Hydroxyl, breit) cm^{-1} ; Hochaufgelöstes Kationen-MS: m/e 364 (M^+), 362 (M^+-2) $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S}$; Anionen-MS: m/e 362 (M^--2).

Beispiel 2:

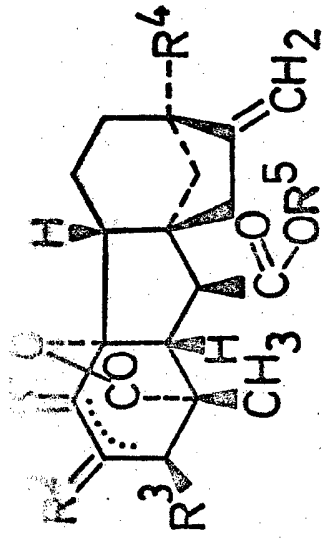
O(3), O(13)-Diacetyl-(6R-thiocarboxy)-7-nor-gibberellin-A₃ (VI)

860,9 mg Diacetyl-gibberellin-A₃ (III) werden in 3 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und mit 0,28 ml Triäthylamin versetzt. Bei - 5 °C gibt man 217 mg Chlorameisensäureäthylester, in 0,5 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst, zu. Die Temperatur wird 1 Std. bei - 5 °C gehalten. Das entstandene gemischte Anhydrid wird nicht isoliert, sondern in situ weiter umgesetzt. Man tropft zur Reaktionsmischung 0,28 ml Triäthylamin, in 10 ml Methylenchlorid gelöst, zu und leitet bei - 20 °C einen trockenen Schwefelwasserstoffstrom 2 Stdn. ein. Nach Eindampfen i. Vak. wird an Celite gebunden und an 50 g Kieselgel (Woelm) chromatographiert. Durch Elution mit Benzol/Chloroform 3 : 7 v/v werden 449 mg (50 %) O(3), O(13)-Diacetyl-(6R-thiocarboxy)-7-nor-gibberellin-A₃ (VI) vom Schmp.: 185 - 188 °C (Essigsäureäthylester/n-Hexan) erhalten. $[\alpha]_D^{25} + 183^\circ$ (c = 0,380); IR (KBr): $\nu_{\max}$ 900 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 1240 (Acetyl), 1635 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 1665 ($\text{C}=\text{C}$), 1705 (Carbonyl), 1740 (Acetyl) 1780 (γ -Lacton) cm^{-1} ; Kationen-MS: m/e 413 (M^+ -SH); Anionen-MS: m/e 445 (M^- -1).

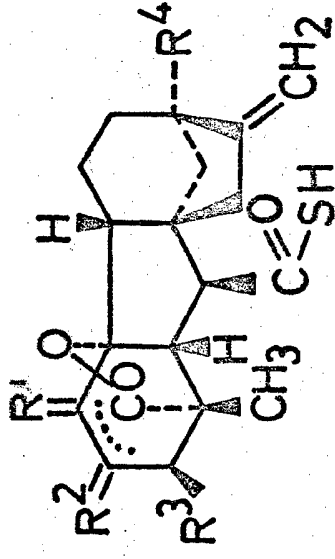
Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Gibberellinthiocarbonsäuren, dadurch gekennzeichnet, daß ein Säureanhydrid eines Gibberellin-Derivates mit 6-ständiger Carboxygruppe mit Schwefelwasserstoff in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Base zur Gibberellin-7-thiocarbonsäure umgesetzt wird.
2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Säureanhydrid eines Gibberellin-Derivates mit 6-ständiger Carboxygruppe ein 6,6'-Anhydrid eingesetzt wird.
3. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Säureanhydrid eines Gibberellin-Derivates mit 6-ständiger Carboxygruppe ein gemischtes Anhydrid eingesetzt wird.
4. Verfahren nach Punkt 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Base ein Amin verwendet wird.

Hierzu 1 Seite Formeln



H_2S



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
I und IV Δ ¹	H	H	β-OH; α-H	OH	
II und V	H ₂	H ₂	β-OH; α-H	OH	
III und VI Δ ¹	H	H	β-O-CO-CH ₃ ; α-H	O-COCH ₃	C ₂ H ₅ O-C=O