

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWAURZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

65214

Patent dodatkowy
do patentu _____

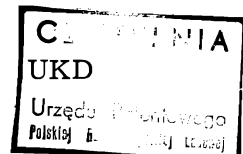
Zgłoszono: 05.XI.1969 (P 136 691)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 30.IX.1972

Kl. 12q,24

MKP C07d 7/04



Współtwórcy wynalazku: Aleksander Zamojski, Andrzej Konował

Właściciel patentu: Polska Akademia Nauk (Instytut Chemii Organicznej), Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania racemicznych metylo 4-dezoksyheksopiranozydów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania racemicznych metylo 4-dezoksyheksopiranozydów o ogólnym wzorze 1.

Grupa tych związków jest obecnie poddawana badaniom, ponieważ 4-dezoksyheksopiranozy i ich pochodne nie występują w przyrodzie, natomiast są blisko spokrewnione z 4, 6-dwudezoksycukrami, które stanowią składniki cukrowe niektórych antybiotyków typu glikozydów takich jak chalkomycyna, metymycyna, lankamycyna, pikromycyna, erytromycyna i inne.

Dotychczas 4-dezoksyheksopiranozy posiadające konfigurację D-ksylo lub D-arabino otrzymywano za pomocą wieloetapowej syntezy stosując jako substancję wyjściową heksozy występujące w przyrodzie, np. D-galaktozy lub D-glukozy, co oczywiście jest metodą uciążliwą i nieekonomiczną. Podobnie wieloetapowym procesem jest sposób wytwarzania 4-dezoksyheksopiranoz o konfiguracji D-rybo i D-likso, w których jako produkt wyjściowy używa się 1,6-anhydro-4-dezoksy-2-0-toluenosulfonylo-β-D-glukopirazonę.

Celem wynalazku jest opracowanie takiego sposobu wytwarzania 4-dezoksyheksopiranozydów, który umożliwiłby skrócenie syntezy.

Stwierdzono, że wydawnie upraszcza się proces wytwarzania 4-dezoksyheksopiranozydów o wzorze 1, jeżeli związki o wzorze ogólnym 2, w którym R₁ oznacza grupę acetylową lub trytylową poddaje się epoksydowaniu nadkwasami w roztworach chloroalkanów otrzymując związek o wzorze ogólnym 3, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, który ewentualnie na drodze chromatografii kolumnowej rozdziela się na izomery o konfiguracji α-DL-likso i α-DL-rybo, po czym poddaje się hydrolizie w środowisku kwaśnym lub zasadowym, przy czym w przypadku stosowania do hydrolizy izomeru α-DL-likso związku o wzorze 3 otrzymuje się izomer α-DL-arabino związku o wzorze 1, zaś w przypadku stosowania izomeru α-DL-rybo otrzymuje się izomer α-DL-ksylo.

2

Związki o wzorze 1 można otrzymywać również według jednej z odmian sposobu według wynalazku, przy czym uzyskuje się izomery o innej konfiguracji. Odmiana polega na tym, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R₁ oznacza wodór poddaje się hydrosylacji odczynnikami Milasa tj. mieszaniną 6,3% nadtlenku wodoru w bezwodnym III-rzęd. butanolu i katalitycznych ilości czterotlenku osmu. W wyniku tej reakcji otrzymuje się związek o wzorze 1 o konfiguracji α-DL-likso.

Druga odmiana sposobu według wynalazku umożliwiającą otrzymywanie związku o wzorze 1 o konfiguracji α-DL-likso lub β-DL-rybo polega na tym, że ester metylowy kwasu (metylo 4-dezoksyheksopiranozydo) uronowego o wzorze 4 o odpowiedniej konfiguracji poddaje się redukcji w rozpuszczalniku typu eterowego. Do redukcji stosuje się znane środki redukujące, zwłaszcza wodorek litowoglinowy lub deuterek litowoglinowy.

Sposób według wynalazku oraz jego odmiany, umożliwiając wytwarzanie metylo 4-dezoksyheksopiranozydy z łatwo dostępnych substratów otrzymywanych całkowicie drogą syntezy, co jest szczególnie ważne przy uzyskiwaniu poszczególnych diastereoizomerów. Ponadto sposób będący przedmiotem wynalazku cechuje się łatwą preparacją oraz dobrymi wydajnościami.

Następujące przykłady ilustrują sposób według wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 1 g trans 2-metoksy-6-0-acetylo-metylo-5,6-dwuhydro- α -piranu oraz 1,14 g 80% kwasu m-chloronadbenzoesowego rozpuszczono w 10 ml chloroformu i pozostawiono w temperaturze pokojowej. Po upływie dwóch dni odsączono biały osad, przesącz przemyto 10% wodnym roztworem kwaśnego węgla sodu a następnie wodą i suszono nad bezwodnym siarczanem magnezu. Rozpuszczalnik odpędzono i otrzymano 1 g metylo-6-0-acetylo-2,3-anhydro-4-dezoksy-DL-heksopiranozyd o konfiguracji α -rybo i α -likso, w postaci oleju, który poddano chromatografii kolumnowej na 10 g silikażelu w układzie czterochlorek węgla- eter 6 : 4 w celu rozdzielenia izomerów. Otrzymano następujące frakcje: 0,449 g izomeru α -likso o temperaturze wrzenia 120—130°C/0,4 (frakcja A) i 0,348 g izomeru α -rybo o temperaturze wrzenia 115—120°C/0,2 (frakcja B). Po rozdzieleniu ogółem otrzymano 0,797 g co stanowi 74% wydajności.

Analiza elementarna frakcji A $C_9H_{14}O_5$ ciężar cząsteczkowy 202,2

obliczono % C 53,46 % H 6,98

otrzymano % C 53,28 % H 7,26

Widmo NMR ($CDCl_3$) δ ppm: H-1 4,90 singlet, OCH_3 3,41 singlet OAc 2,05 singlet.

Analiza elementarna frakcji B $C_9H_{14}O_5$ ciężar cząsteczkowy 202,2

obliczono % C 53,46 % H 6,98

otrzymano % C 53,22 % H 7,03

Widmo NMR ($CDCl_3$) δ ppm: H-1 4,94 dublet ($J_{1,2}=3\text{Hz}$) OCH_3 3,42 singlet, OAc 2,05 singlet.

a) otwieranie epoksydu w środowisku kwaśnym.

0,765 g metylo 6-0-acetylo-2,3-anhydro-4-dezoksy- α -DL-ryboheksopiranozydu zadano 0,9 ml wody i 0,2 ml 1-N kwasu nadchlorowego i otrzymaną mieszaninę pozostawiono w temperaturze pokojowej w ciągu 5 dni. Następnie całość zobojętniono żywicą jonitową Dewox 3 (forma OH). Wodę odpędzono na wyparce próżniowej. Otrzymano 0,323 g (47,5%) metylo 4-dezoksy- α -DL-ksyloheksopiranozyd w postaci syropu, który zakrzystalizował po 4 miesiącach. Związek krystaliczny topi się w temperaturze 90,5—92°C.

Analiza elementarna dla $C_7H_{14}O_5$ ciężar cząsteczkowy 178,1

obliczono % C 47,18 % H 7,92

otrzymano % C 47,05 % H 8,01

b) otwieranie epoksydu w środowisku zasadowym.

1 g metylo 6-0-acetylo-anhydro-4-dezoksy- α -DL-ryboheksopiranozydu zadano 10 ml 5% wodnego roztworu wodorotlenku potasu i ogrzewano w temperaturze 120°C w ciągu 24 godzin. Mieszaninę zobojętniono następnie żywicą jonitową Dowex 50 (forma H^+). Wodę odpędzano na wyparce próżniowej.

Otrzymany syrop przepuszczono przez 5 g silikażelu w metanolu i uzyskano 0,62 g (70%) metylo 4-dezoksy- α -DL-ksyloheksopiranozydu o postaci gęstego syropu. Chromatografia gazowa eteru trójmetrylosilowego na 3-metrowej kolumnie 10% Reoplexu 300 na Chromosorbie W, wykazała, że otrzymany syrop składa się z około 93% glikozydu o konfiguracji α -ksylo i około 7% glikozydu o konfiguracji α -arabino.

Pochodna acetylowa: 1,2,3,6-cztero-0-acetylo-4-dezoksy- α -DL-ksyloheksopiranoza wrze w temperaturze 175—180°C/0,2. Widmo NMR pochodnej acetylowej w ($CDCl_3$) δ -ppm: H-1 6,30 dublet ($J_{1,2}=3\text{Hz}$) OAc 2,00, 2,03, 2,07 i 2,13

c) otwieranie epoksydu izomeru α -likso w środowisku zasadowym.

Do 0,83 g metylo 6-0-acetylo-2,3-anhydro-4-dezoksy- α -DL-liksoheksopiranozydu dodano 8,5 ml 5% wodnego roztworu wodorotlenku potasu i ogrzewano w temperaturze 120° w ciągu 6 godzin. Mieszaninę poreakcyjną zobojętniono żywicą jonitową Dowex 50 (forma H^+). Wodę odparowano na wyparce próżniowej a otrzymany syrop przepuszczano przez 3 g silikażelu w metanolu. Uzyskano w ten sposób 0,609 g (83%) metylo 4-dezoksy- α -DL-arabinoheksopiranozydu w postaci gęstego syropu.

d) otwieranie epoksydu izomeru α -likso-w środowisku kwaśnym.

Do 0,639 g metylo 6-0-acetylo-2,3-anhydro-4-dezoksy- α -DL-liksoheksopiranozydu dodano 0,15 ml 1N kwasu nadchlorowego oraz 0,7 ml wody. Całość pozostawiono w temperaturze pokojowej. Po 3 dniach mieszaninę zobojętniono żywicą jonitową Dowex 3 (forma OH-), wodę odparowano na wyparce próżniowej a otrzymany produkt przepuszczono przez kolumnę z silikażelu w metanolu. Uzyskano 0,3 g (53%) metylo 4-dezoksy- α -DL-arabinoheksopiranozydu w postaci gęstego syropu.

Chromatografia cienkowarstwowa produktów otrzymanych z hydrolizy kwaśnej i zasadowej w układach chloroform — aceton 2 : 3, butanol — etanol — woda — amoniak (2,5 N) 5 : 3 : 1,3 : 1,4, butanol — aceton — woda — amoniak (2,5 N) 4 : 3 : 1 : 1, propanol — octan etylu — woda — amoniak (2,5 N) 7 : 2 : 1 : 1, wykazała, że produkty te są jednorodne chromatograficznie i posiadają tę samą wartość R_f . Potwierdziły to również widma NMR.

Analiza elementarna dla $C_7H_{14}O_5$ ciężar cząsteczkowy 178

obliczono % C 47,18 % H 7,92

otrzymano % C 46,93 % H 8,05

Pochodna acetylowa: 1,2,3,6-cztero-0-acetylo-4-dezoksy- α -DL-arabinoheksopiranoza temperatura wrzenia 135—140°C/0,2. Widmo NMR w ($CDCl_3$) δ ppm: H-1 6,00 singlet, OAc 2,06, 2,10.

Przykład II. 10 g Trans 2-metyloksy-6-hydroksymetylo-5,6-dwuhydro- α -piranu, umieszczono w kolbie zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną oraz mieszało mechaniczne i dodano 21 ml roztworu III-rzęd-butanolu zawierającego 0,2 g czterotlenku osmu oraz 200 ml 6,3% nadtlenu wodoru w III-rzęd-butanolu. Całość mieszano w ciągu 24 godzin, przy czym początkowo reakcja przebiega egzotermicznie w temperaturze około 50°C a następnie w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji odpędzono rozpuszczalnik na wyparce, a otrzymany syrop zadano 10 ml

absolutnego metanolu i po upływie 2 dni wyodrębniono 8,96 g (72,5%) metylo 4-dezoksy- α -DL-liksoheksopiranozydu w postaci białego krystalicznego związku o temperaturze topnienia 145–145,5°C (z metanolu).

Analiza elementarna dla $C_7H_{14}O_5$ ciężar cząsteczkowy 178,1

obliczono % C 47,18 % H 7,92

otrzymano % C 47,27 % H 8,09

Pochodna acetylowa: 1,2,3,6-cztero-0-acetylo-4-dezoksy- α -DL-liksoheksopiranoza temperatura topnienia 76–78°C (z chloroformu).

Widmo NMR w ($CDCl_3$) δ ppm: H-1 6,07 dublet ($J_{1,2}=2$ Hz) OAc 2,02, 2,07, 2,13 (2OAc).

Przykład III. Do zawiesiny 0,135 g wodoru litowo-glinowego w 10 ml czterowodorofuranu wkroplono 0,47 g estru metylowego kwasu (metylo 4-dezoksy- α -DL-liksoheksopiranozydo)-uronowego w 10 ml czterowodorofuranu. Całość mieszano w temperaturze pokojowej. Nadmiar wodoru rozłożono octanem etylu, osad odsączono, zaś przesącz odparowano i otrzymano 0,385 g (94,5%) gęstego syropu. Syrop ten zadano 0,5 ml absolutnego metanolu i po 1 dniu otrzymano 0,3 g (70%) metylo 4-dezoksy- α -DL-liksoheksopiranozydu w postaci białego krystalicznego związku o temperaturze topnienia 145–146°C.

Przykład IV. 0,26 g estru metylowego kwasu (metylo 4-dezoksy- β -DL-ryboheksopiranozydo)-uronowego w 5 ml czterowodorofuranu wkroplono do zawiesiny 0,08 g deuteru litowoglinowego w 10 ml czterowodorofuranu. Całość mieszano w temperaturze pokojowej. Nadmiar deuteru rozłożono octanem etylu. Osad odsączono a z przesączu po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano 0,14 g (78%) metylo 4-dezoksy- β -DL-ryboheksopiranozydu-6 d_2 w postaci gęstego syropu.

Analiza elementarna dla $C_7H_{12}D_2O_5$ ciężar cząsteczkowy 180,20.

obliczono % C 47,18 % H 7,92

otrzymano % C 47,01 % H 7,86

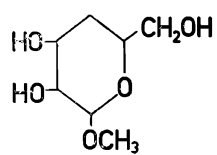
Pochodna acetylowa: 1,2,3,6-cztero-0-acetylo-4-dezoksy- α,β -DL-ryboheksopiranoza-6 d_2 temperatura wrzenia 135–140°C/0,2. Widmo NMR ($CDCl_3$) δ ppm: H-1 6,18 ($\frac{W}{2} = 2,5$ Hz) i 6,00 dublet ($J_{1,2} = 8,5$ Hz), H-5 4,21 multiplet OAc 2,00, 2,06, 2,11.

Zastrzeżenia patentowe

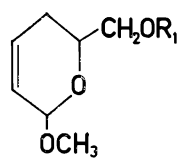
1. Sposób wytwarzania racemicznych metylo 4-dezoksyheksopiranozydów o wzorze 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 oznacza grupę acetylową lub trytylową poddaje się epoksydowaniu nadkwasami w roztworach chlorowcoalkanów otrzymując związek o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, który ewentualnie na drodze chromatografii kolumnowej rozdziela się na izomery o konfiguracji α -DL-likso i α -DL-rybo, po czym poddaje się hydrolizie w środowisku kwaśnym lub zasadowym, przy czym w przypadku stosowania do hydrolizy izomeru α -DL-likso związku o wzorze 3 otrzymuje się izomer α -DL-arabino związku o wzorze 1, zaś w przypadku stosowania izomeru α -DL-rybo otrzymuje się izomer α -DL-ksylo.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 oznacza wodór poddaje się hydroksylacji odczynnikiem Milasa, przy czym otrzymuje się związek o wzorze 1 o konfiguracji α -DL-likso.

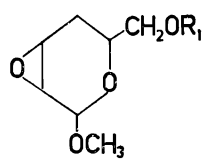
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że ester metylowy kwasu (metylo 4-dezoksy-DL-heksopiranozydo)-uronowego o wzorze 4 poddaje się redukcji w rozpuszczalniku typu eterowego.



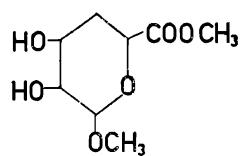
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4

Cena zł. 10.—