

(19) DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11) **207 374**

Int.Cl.³ 3(51) C 07 C 69/62
C 07 C 31/26

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 C/ 2470 737
(31) 2649/80

(22) 03.11.83
(32) 04.11.80

(44) 29.02.84
(33) HU

(71) siehe (73)
(72) ELEKES, ILONA, DR.; INSTITÓRIS, LÁSZLÓ, DR.; MEDZIHRADSKY, KÁLMÁN, DR.; OETVOES, LÁSZLÓ, DR.; HU;
MEDZIHRADSKY, HEDVIG, DR.; GLÉRIA, KATALIN DI; SUGÁR, JÁNOS, DR.;
SOMFAI-RELE, ZSUZSANNA, DR.; HU;
ECKHARDT, SÁNDOR, DR.; HINDY, IVÁN, DR.; KERPEL-FRÓNIUS, SÁNDOR, DR.; HU;
(73) CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI GYÁRRT., BUDAPEST, HU
(74) PAB (PATENTANWALTSBUERO BERLIN) 1518955 1130 BERLIN FRANKFURTER ALLEE 286

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG NEUER FREIE CARBOXYGRUPPEN ENTHALTENDER HEXITE

(57) Verfahren zur Herstellung neuer freie Carboxygruppen enthaltender Hexite der allgemeinen Formel II, worin das Hexitergüst Dulcitol, Mannitol oder Iditol ist, wie z. B. 1,6-Dideoxy-1,6-dibrom-3,4-bis-(β -carboxypropionyl)-dulcitol. Die neuen Hexite üben eine tumorhemmende Wirkung aus.
Formel II

Verfahren zur Herstellung neuer freie
Carboxygruppen enthaltender Hexite

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer freie Carboxygruppen enthaltender Hexite der allgemeinen Formel II und deren Salze. In der Formel II ist das Hexit-Gerüst Dulcitol, Mannitol oder Iditol, X steht für Halogen, insbesondere für Brom, R bedeutet eine 4 bis 10 Kohlenstoffatome und eine freie Carboxygruppe enthaltende, gesättigte oder ungesättigte Alkylcarbonylgruppe und R¹ steht für Wasserstoff, eine 4-10 Kohlenstoffatome und eine freie Carboxygruppe enthaltende, gesättigte oder ungesättigte Alkylcarbonylgruppe, eine 2 bis 10 Kohlenstoffatome enthaltende, gesättigte oder ungesättigte Alkylcarbonylgruppe, eine 4 bis 10 Kohlenstoffatome und eine Alkoxy-carbonylgruppe enthaltende, gesättigte oder ungesättigte Alkylcarbonylgruppe oder eine 8 bis 10 Kohlenstoffatome enthaltende, gesättigte oder ungesättigte Alkylcarbonylgruppe.

Die neuen Verbindungen üben eine tumorhemmende Wirkung aus.

Der in der Beschreibung verwendete Ausdruck einer "4 bis 10 Kohlenstoffatome und eine freie Carboxygruppe enthaltende gesättigte oder ungesättigte Alkylcarbonylgruppe" kann die Carboxybutyryl-, Carboxyvaleryl-, Carboxycapronyl-, Carboxykapryl-, Carboxypelargonyl-, Carboxyokryl-, Carboxykrotonyl-, Carboxymethakrylgruppe, vorteilhaft die Carboxypropionylgruppe bedeuten.

Der Ausdruck "eine 2 bis 10 Kohlenstoffatome enthaltende gesättigte oder ungesättigte Alkylcarbonylgruppe" kann die Propionyl-, Butyryl-, Valeryl-, Kapronyl-, Kapryl-, Pelargenyl-, Kapryl-, Akryl-, Krotonyl-, Methakrylgruppe, vorteilhaft die Acetylgruppe bedeuten.

Der Ausdruck "eine 4 bis 10 Kohlenstoffatome und Alkoxy-carbonylgruppe enthaltende gesättigte oder ungesättigte Alkylcarbonylgruppe" kann die Carbäthoxypropionyl-, Carboxypropoxypropionyl-, Carbobutoxypropionyl-, Carbopentoxypropionyl-, Carbohexyloxypropionyl-, Carbomethoxyakryl-, Carbomethoxykrotonyl-, Carbomethoxymethakrylgruppe, vorteilhaft die Carbomethoxypropionylgruppe bedeuten.

Der Ausdruck "eine 8 bis 10 Kohlenstoffatome enthaltende gesättigte oder ungesättigte Aalkylcarbonylgruppe" kann die Phenylacetyl-, Phenylbutyryl-, Phenylakryl-, Phenylkrotonoylgruppe, insbesondere die Phenylpropionylgruppe bedeuten.

Der Ausdruck "eine 11 bis 17 Kohlenstoffatome und eine Benzyloxycarbonylgruppe enthaltende gesättigte oder ungesättigte Alkylcarbonylgruppe" kann die Benzyloxycarbonylbutyryl-, Benzyloxycarbonylvaleryl-, Benzyloxycarbonylkaproyl-, Benzyloxycarbonylkapryl-, Benzyloxycarbonyl-

pelargonyl-, Benzyloxycarbonylakryl-, Benzyloxycarbonylkrotonoyl-, Benzyloxycarbonylmethakrinylgruppe, insbesondere die Benzyloxycarbonylpropionylgruppe bedeuten.

Die Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel II können Alkalimetallsalze oder Erdalkalimetallsalze (vorteilhaft Lithium-, Kalium-, Natrium-, Kalcium- oder Magnesiumsalze) oder mit organischen Basen (vorteilhaft mit Aminen, insbesondere mit tris-Hydroxymethylaminomethan) gebildete Salze sein.

Ein besonders vorteilhafter Vertreter der Verbindungen der Formel II ist 1,6-Dideoxy-1,6-dibro,-3,4-bis-(β -carboxypropionyl)-dulcit.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

Es sind in den Stellungen 3 und 4 acylierte und Carbonsäureestergruppen enthaltende Dianhydrohexit-Derivate bekannt (britische Patentschrift Nr. 1 490 649). Diese Verbindungen können jedoch sowohl durch alkalische als auch durch enzymatische Verseifung nur unter großen Schwierigkeiten in die freien Carbonsäuren überführt werden, da die unmittelbar an das Hexit-Gerüst verknüpften Esterbindungen unter solchen Bedingungen instabil sind.

Ziel der Erfindung:

Ziel der Erfindung ist die Beseitigung der vorgenannten Mängel.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren werden die Verbindungen der Formel II so hergestellt, daß man entweder

- a) eine Verbindung der allgemeinen Formel IX, worin das Hexit-Gerüst Dulcit, Mannit oder Idit ist;
 Q eine 11 bis 17 Kohlenstoffatome und Benzyloxycarbonylgruppe enthaltende, gesättigte oder ungesättigte Alkylcarbonylgruppe bedeutet;
 Q^1 Wasserstoff; eine 2-10 Kohlenstoffatome enthaltende, gesättigte oder ungesättigte Alkylcarbonylgruppe;
 eine 4 bis 10 Kohlenstoffatome und Alkoxycarbonylgruppe enthaltende, gesättigte oder ungesättigte Alkylcarbonylgruppe; eine 11 bis 17 Kohlenstoffatome und Benzyloxycarbonylgruppe enthaltende, gesättigte oder ungesättigte Alkylcarbonylgruppe;
 oder eine 8 bis 10 Kohlenstoffatome enthaltende, gesättigte oder ungesättigte Aralkylcarbonylgruppe ist,
 in einem wasserfreien Lösungsmittel, in Gegenwart eines Palladium/Knochenkohle-Katalysator oder eines anderen, die Epoxidringe unverändert lassenden, schwach aktiven Katalysators hydriert wird,
 oder
- b) ein 1,2-5,6-Dianhydro-hexit der allgemeinen Formel X (worin das Hexit-Gerüst Dulcit, Mannit oder Idit ist) mit einem Dicarbonsäureanhydrid der allgemeinen Formel XI (worin A eine 2 bis 10 Kohlenstoffatome enthaltende Alkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe ist) umgesetzt, wobei eine Verbindung der Formel I entsteht, in der R und R^1 die vorerwähnte Bedeutung haben. Die Verbindung der Formel I wird anschließend mit einem Alkalimetallhalogenid und/oder Halogenwasserstoff und erwünschtenfalls die erhaltene Verbindung der Formel II in ein Salz überführt.

Nach einer vorteilhaften Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird das auf bekannte Weise (britische

Patentschrift Nr. 1 490 649) hergestellte 1,2-5,6-Dianhydro-3,4-bis-(β -benzyloxycarbonylpropionyl)-dulcit der allgemeinen Formel III in wasserfreiem Methanol in Gegenwart eines Palladium/Knochenkohle-Katalysator bis zur Aufnahme der theoretischen Wasserstoffmenge (2 Mol) hydriert. Die Hydrierung nimmt etwa 12 Stunden in Anspruch. Das erhaltene Produkt entspricht der Formel IV.

Das aus einem Gemisch von Tetrahydrofuran und Petroläther umkristallisierbare 1,2-5,6-Dianhydro-3,4-bis-(β -carboxypropionyl)-dulcit der Formel IV wird mit einer ausgezeichneten Ausbeute erhalten.

Die Hydrierung kann auch in anderen Lösungsmitteln durchgeführt werden. Bei der Auswahl des Katalysators soll auf dessen Aktivität geachtet werden, da eine Öffnung der Epoxidringe zu vermeiden ist.

Auf analoge Weise können auch die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt werden:

das 1,2-5,6-Dianhydro-3-(β -carboxypropionyl)-dulcit der Formel V aus 1,2-5,6-Dianhydro-3-(β -benzyloxycarbonylpropionyl)-dulcit;

aus 1,2-5,6-Dianhydro-3-(β -benzyloxycarbonylpropionyl)-4-acetyl-dulcit das 1,2-5,6-Dianhydro-3-(β -carboxypropionyl)-4-acetyl-dulcit der Formel VI;

aus 1,2-5,6-Dianhydro-3-(β -benzyloxycarbonylpropionyl)-4-(β -carbomethoxypropionyl)-dulcit das 1,2-5,6-Dianhydro-3-(β -carboxypropionyl)-4-(β -carbomethoxypropionyl)-dulcit der Formel VII;

aus 1,2-5,6-Dianhydro-3-(β -benzyloxycarbonylpropionyl)-4-(β -phenylpropionyl)-dulcit das 1,2-5,6-Dianhydro-3-(β -carboxypropionyl)-4-(β -phenylpropionyl)-dulcit der Formel VIII.

Die den Dulcitderivaten der Formeln IV-VIII entsprechenden D-Idit- und D-Mannit-Derivate können aus den entsprechenden Benzylestern auf analoge Weise hergestellt werden.

Nach der Methode b) des erfindungsgemäßen Verfahren können die β -Carboxypropionyl-Derivate durch direkte Acylierung der entsprechenden Dianhydrohexite mit Vernsteinsäureanhydrid hergestellt werden.

Nach einer vorteilhaften Ausführungsform dieser Verfahrensvariante wird eine Verbindung der allgemeinen Formel X (z.B. 1,2-5,6-Dianhydrodulcit) mit Vernsteinsäureanhydrid in einem wasserfreien Lösungsmittel in Gegenwart einer tertiären Base umgesetzt. Das aus dem Reaktionsgemisch isolierte, mit praktisch theoretischer Ausbeute erhaltene Produkt kann auf chromatographischem Wege mit einer Kieselsäuresäule in die Monosukcinyldianhydro-Derivate aufgetrennt werden. Diese Verbindungen sind mit den aus den entsprechenden Benzylestern durch Hydrierung hergestellten Derivaten identisch.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren werden die Dihalogenderivate der allgemeinen Formel II durch Behandlung der entsprechenden freie Carboxygruppen enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel I durch Spaltung mit einem Alkalimetallbromid und/oder Halogenwasserstoff, insbesondere mit Kaliumbromid und Bromwasserstoff, hergestellt. Die Dihalogenderivate der allgemeinen Formel II sind gut charakterisierbare kristalline Verbindungen. Die Ausbeute beträgt fast 100 %.

Die Dihalogen-dideoxy-disukcinyldianhydrohexite sind im Wasser verhältnismäßig schlecht löslich. Deshalb werden Salze dieser Verbindungen hergestellt. Die Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel II können Alkalimetallsalze,

Erdalkalimetallsalze und mit organischen Basen gebildete Salze sein.

Die bei dem erfindungsgemäßen Verfahren verwendeten Ausgangsstoffe sind bekannte Verbindungen.

Die freie Carboxygruppe(n) enthaltenden Dideoxy-dihalogenhexite der Formel II sind den bekannten unsubstituierten bzw. nur mit hydrophoben Gruppen substituierten Dideoxy-dihalogenhexiten überlegen und besitzen einen wesentlich höheren therapeutischen Effekt als diese bekannten Derivate.

Weitere Einzelheiten der Erfindung sind den nachstehenden Beispielen zu entnehmen ohne den Schutzzumfang auf diese Beispiele einzuschränken.

Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1

Herstellung des Palladium/Knochenkohle-Katalysators

a) 0,2 g Palladiumchlorid werden in 2 ml destillierter (5,7 n) Salzsäure unter Erwärmen gelöst. Die Lösung wird mit Wasser auf das fünffache Volumen verdünnt, wonach 0,9 g Aktivkohle (Merck P.a.) zugegeben werden und das Gemisch einige Minuten lang erwärmt wird. Nach Abkühlen wird das Gemisch durch Zugabe einer 20 %igen Natriumhydroxidlösung unter Schütteln so alkalisch gemacht (pH 9), daß die Lösung über dem Niederschlag sich vollständig entfärbt.

b) 0,2 g Palladiumchlorid werden in 2 ml destillierter (5,7 n) Salzsäure unter Erwärmen gelöst, wonach die Lösung mit 80 ml destilliertem Wasser verdünnt wird. Nach Zugabe von 9,0 Aktivkohle (Merck p.a.) wird das Gemisch auf die im Punkt a) angegebene Weise alkalisch gemacht.

Die nach den Punkten a) und b) erhaltenen Suspensionen werden vermischt und nach starkem Rühren filtriert. Der Katalysator wird auf dem Filter mit destilliertem Wasser chloridfrei gewaschen, danach mit 200 ml 1 %iger Essigsäure gewaschen und in einem Exsikkator über konzentrierter Schwefelsäure getrocknet.

Beispiel 2

Herstellung von 1,2-5,6-Dianhydro-3,4-bis-(β -carboxypropionyl)dulcit

1,6 g (3 Millimol) 1,2-5,6-Dianhydro-3,4-bis-(β -benzyloxy-carbonylpropionyl)-dulcit werden in 150 ml wasserfreiem Methanol gelöst und in Gegenwart von 0,3 g nach Beispiel 1 hergestelltem Katalysator bis zur Aufnahme der theoretischen Wasserstoffmenge hydriert. (Etwa 1,5 Stunden). Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat unter vermindertem Druck eingeengt und das zurückgebliebene weiße kristalline Produkt in Äther suspendiert, abfiltriert und aus einem Gemisch von Äther und Petroäther umkristallisiert. Es werden 1,0 g der im Titel genannten Verbindung erhalten. Ausbeute 96 %, F.: 138-139°C.

Das Produkt ist nach Schichtchromatographie einheitlich,

$R_f = 0,15$ (in einem 9:2 Benzol-Methanol-Gemisch) Entwicklung mit p-Nitrobenzyl-pyridin.

Analyse: auf die Formel $C_{14}H_{18}O_{10}$ (Mol.Gewicht 346,29) bezogen,

berechnet: C% = 48,56; H% = 5,24; O% = 46,20;

gefunden: C% = 48,35; H% = 5,25; O% = 46,60.

Äquivalentgewicht: berechnet: 173;

gefunden: 180.

IR-Spektrum: 3350 cm^{-1} (Carboxy), 1235 cm^{-1} (Epoxy);

keine Benzyl- und Hydroxylbande

Löslichkeit: das Produkt ist in Alkohol und Tetrahydrofuran gut, dagegen in Äther und Wasser schlecht löslich.

Beispiel 3

Herstellung von 1,2-5,6-Dianhydro-3-(β -carboxypropionyl)-dulcit

2,0 g (6 Millimol) 1,2-5,6-Dianhydro-3-(β -benzyloxycarbonylpropionyl)-dulcit werden in 30 ml wasserfreiem Methanol gelöst und in Gegenwart von 0,4 g nach Beispiel 1 hergestelltem Palladium/Knochenkohle-Katalysator bis zur Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge (144 ml) hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Der feste Rückstand wird aus einem Gemisch von Methanol und Äther umkristallisiert. Es werden 1,15 g der im Titel genannten Verbindung erhalten.

Ausbeute: 79 %, F.: 77-78°C.

Das Produkt ist nach Schichtchromatographie einheitlich.

Rf = 0,1 (in einem 6:4 Äthylacetat-Cyclohexan Gemisch).

Rf = 0,5 (in einem 8:2 Benzol-Methanol Gemisch).

Entwicklung mit p-Nitrobenzyl-pyridin.

Analyse: auf die Formel $C_{10}H_{14}O_7$ (Mol. Gewicht 246.22) bezogen,

berechnet: C% = 48,78; H% = 5,73; O% = 45.49;

gefunden: C% = 48,60; H% = 5,33; O% = 45.58.

Äquivalentgewicht: gerechnet: 246;

gefunden: 250.

IR-Spektrum: 3600-2950 cm^{-1} (auf Carboxy-und Hydroxygruppen hinweisendes breites Band).

2940 cm^{-1} (aliphatisches OH),

1740 cm^{-1} (Esterband),

1220 cm^{-1} (Epoxid).

Beispiel 4

Herstellung von 1,2-5,6-Dianhydro-3-(β -carboxypropionyl)-4-acetyl-dulcit

3,78 g (10 Millimol) 1,2-5,6-Dianhydro-3-(β -benzyloxycarbonylpropionyl)-4-acetyl-dulcit werden auf die im Beispiel 2 angegebene Weise bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt und der kristalline Rückstand aus einem Gemisch von Tetrahydrofuran und Äthylacetat umkristallisiert. Es werden 2,5 g der im Titel genannten Verbindung erhalten.

Ausbeute: 88 %. F.: 134°C.

Das Produkt ist nach Schichtchromatographie einheitlich.

$R_f = 0,2$ (in einem 6:4 Äthylacetat-Cyclohexan Gemisch)

$R_f = 0,6$ (in einem 8:2 Benzol-Methanol Gemisch).

Entwicklung mit p-Nitrobenzyl-pyridin.

Analyse: auf die Formel $C_{12}H_{16}O_8$ (Mol. Gewicht 288,26) bezogen,

berechnet: C% = 50,00; H% = 5,59; O% = 44,40;

gefunden: C% = 49,48; H% = 5,26; O% = 44,70.

Äquivalentgewicht: berechnet: 288,

gefunden: 296.

Beispiel 5

Herstellung von 1,2-5,6-Dianhydro-3-(β -carboxypropionyl)-4-(β -carbomethoxypropionyl)-dulcit

4,50 g (10 Millimol) 1,2-5,6-Dianhydro-3-(β -benzyloxycarbonylpropionyl)-4-(β -carbomethoxypropionyl)-dulcit werden auf die im Beispiel 2 angegebene Weise bis zur Aufnahme der theoretischen Wasserstoffmenge hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Es werden 3,1 g der im Titel genannten Verbindung erhalten.

Ausbeute: 86 %.

Das kristalline Produkt schmilzt bei 87-89°C.

Das Produkt ist nach Schichtchromatographie einheitlich.

$R_f = 0,25$ (in einem 6:4 Äthylacetat-Cyclohexan-Gemisch)

$R_f = 0,40$ (in einem 8:2 Benzol-Methanol Gemisch).

Analyse: auf die Formel $C_{15}H_{20}O_{10}$ (Mol. Gewicht 362,34) bezogen,

berechnet: C% = 49,72; H% = 6,12; O% = 44,16;

gefunden: C% = 49,98; H% = 5,39; O% = 43,91.

Äquivalentgewicht: berechnet: 362

gefunden: 363.

Beispiel 6

Herstellung von 1,2-5,6-Dianhydro-3-(β -carboxypropionyl)-4-(β -phenylpropionyl)-dulcitol

4,68 g (10 Millimol) 1,2-5,6-Dianhydro-3-(β -benzyloxy-carbonylpropionyl)-4-(β -phenylpropionyl)-dulcitol werden auf die im Beispiel 2 beschriebene Weise hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingengt.

Es werden 3,3 g der im Titel genannten Verbindung erhalten.

Ausbeute: 84 %.

Das kristalline Produkt schmilzt bei 80°C. Das Produkt ist schichtchromatographisch einheitlich.

$R_f = 0,3$ (in einem 6:4 Äthylacetat-Cyclohexan Gemisch).

$R_f = 0,7$ (in einem 8:2 Benzol-Methanol Gemisch).

Analyse: auf die Formel $C_{19}H_{22}O_8$ (Mol- Gewicht 378,38) bezogen,

berechnet: C% = 60,31; H% = 5,86; O% = 33,83;

gefunden: C% = 60,60; H% = 5,49; O% = 34,50.

Äquivalentgewicht: berechnet: 378;

gefunden: 390.

Beispiel 7

Herstellung von 1,6 Dideoxy-1,6-dibrom-3,4-bis-(β -carboxypropionyl)-dulcit

0,365 g (1 Millimol) 1,2-5,6-Dianhydro-3,4-bis-(β -carboxypropionyl)-dulcit werden in 5 ml Methanol gelöst. Eine Lösung von 1,2 g (10 Millimol) Kaliumbromid und 5 ml Wasser wird zugegeben. Dem Gemisch wird unter ständigem Umrühren innerhalb von 10 Minuten eine Mischung von 1 ml 48 %iger Bromwasserstoffsäure und 0,5 ml Wasser tropfenweise zugegeben. Das Rühren wird eine halbe Stunde bei Raumtemperatur fortgesetzt. Es bildet sich zuerst eine klare Lösung, aus welcher nach 2 Stunden die Ausscheidung von weißen Kristallen beginnt. Das ausgeschiedene Produkt wird abfiltriert und mit destilliertem Wasser neutral gewaschen. Es werden 0,460 g der im Titel genannten Verbindung erhalten. Ausbeute: 90 %, F.: 165°.

Das Produkt ist schichtchromatographisch einheitlich.

R_f = 0,05 (in einem 9:2 Benzol-Methanol Gemisch).

Entwicklung mit p-Nitrobenzyl-pyridin.

Analyse: auf die Formel $C_{14}H_{20}O_{10}Br_2$ (Mol. Gewicht 508,13) bezogen,

berechnet: C% = 33,09; H% = 3,97; O% = 31,49; Br% = 31,45;

gefunden: C % = 33,42; H% = 4,00; O% = 31,23; Br% = 31,50.

Beispiel 8

Acylierung von 1,2-5,6-Dianhydro-dulcit mit Bernstein-säureanhydrid

1,46 g (10 Millimol) 1,2-5,6-Dianhydro-dulcit werden in 20 ml wasserfreiem Äthylacetat gelöst. Zur Lösung werden 5 ml Pyridin gegeben, danach werden bei Raumtemperatur unter ständigem Rühren in kleinen Portionen 2,0 g (20 Millimol) Bernsteinsäureanhydrid zugegeben. Das Reaktionsge-

misch wird auf 45°C erwärmt und unter ständigem Rühren weitere 8 Stunden lang bei dieser Temperatur gehalten. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in einem Gemisch von Äthylacetat und Wasser ausgenommen. Das erhaltene Gemisch wird unter Eis-Kühlung sorgfältig auf den pH-Wert von 4-5 angesäuert. Die entstandenen zwei Phasen werden getrennt, die Äthylacetatschicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Gewicht des Rückstandes beträgt 2,5 g; dies entspricht einer quantitativen Ausbeute (auf das Monosukcinyldianhydrid-dulcits berechnet).

Zur Reinigung wird das Rohprodukt auf einer Kieselsäuresäule chromatographiert und mit einer 1:1 Vol/Vol Methanol-Äthylacetat-Mischung eluiert. Die Fraktionen, welche das reine Produkt enthalten, werden vereinigt und unter vermindertem Druck eingeeengt. Die zurückgebliebenen Kristalle werden aus Gemischen von Äther und Petroläther bzw. Methanol und Äther umkristallisiert. Es werden 1,8 g des 1,2-5,6-Dianhydro-3-(β -carboxypropionyl)-dulcits und 0,4 g des 1,2-5,6-Dianhydro-3,4-bis-(β -carboxypropionyl)-dulcits erhalten. Die physikalischen Konstanten der Produkte sind mit den Beispielen 2 und 3 angegebenen Werten identisch.

Beispiel 9

Herstellung des Tris-Salzes des 1,2-5,6-Dianhydro-3,4-bis-(β -carboxypropionyl)-dulcits

3,46 g (10 Millimol) 1,2-5,6-Dianhydro-3,4-bis-(β -carboxypropionyl)-dulcit werden in 20 ml 96 %igem Äthanol unter leichtem Erwärmen gelöst, danach wird eine Lösung von 1,2 g (10 Millimol) tris-Hydroxymethylaminomethan und 10 ml Wasser zugegeben. Das Gemisch wird im Kühlschrank stehen gelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und in einem Exsikkator getrocknet. Es werden 3,7 g der im

Titel genannten Verbindung erhalten.

Ausbeute: 80 %.

Beispiel 10

Herstellung von 1,2-5,6-Dianhydro-3,4-bis-(β -carboxypropionyl)-mannit

1,6 g (3 Millimol) 1,2-5,6-Dianhydro-3,4-bis-(β -benzyloxycarbonylpropionyl)-mannit werden in 150 ml Tetrahydrofuran gelöst und in Gegenwart von 0,4 g nach Beispiel 1 hergestellten Palladium/Knochenkohle-Katalysator bis zur Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge (200 ml) hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Der feste Rückstand wird aus einem Gemisch von Äthylacetat und Petroläther umkristallisiert. Es werden 0,85 g der im Titel genannten Verbindung erhalten.

Ausbeute: 82 %. F.: 125-130°C.

Das erhaltene hydropische kristalline Produkt ist nach Schichtchromatographie einheitlich.

R_f = 0,6 (in einem 1:1 Tetrahydrofuran-Methano-Gemisch)

Analyse: auf die Formel C₁₄H₁₈O₁₀ (Mol. Gewicht 346,29)

bezogen: C% = 38,56; H% = 5,24; O% = 46,20;

gefunden: C% = 48,35; H% = 5,48; O% = 46,56.

Beispiel 11

Herstellung von 1,2-5,6-Dianhydro-3-(β -carboxypropionyl)-mannit

2 g (6 Millimol) 1,2-5,6-Dianhydro-3-(β -benzyloxycarbonylpropionyl)-mannit werden in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst und in Gegenwart von 0,4 g nach Beispiel 1 hergestellten Palladium-Knochenkohle-Katalysator bis zur Aufnahme der

berechneten Wasserstoffmenge (144 ml) hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeengt. Es wird ein viskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 1,13 g (78 %).

Das Produkt ist nach Schichtchromatographie einheitlich.

$R_f = 0,8$ (in einem 1:1 Tetrahydrofuran-Methanol-Gemisch).

Analyse: auf die Formel $C_{10}H_{14}O_7$ (Mol-Gew. 246.22)

bezogen,

berechnet: C% = 47,78; H% = 5,73;

gefunden: C% = 48,26; H% = 5,96.

Äquivalentgewicht: berechnet: 246;

gefunden: 238.

Beispiel 12

Herstellung von 1,2-5,6-Dianhydro-3,4-diphthaldulcit
und 1,2-5,6-Dianhydro-3-phthalylidulcit

2,92 g (20 mMol) 1,2-5,6-Dianhydrodulcit werden in 200 ml trockenem Benzol mit Hilfe eines Magnetrührers suspendiert. 5,6 ml (40 mMol) Triäthylamin und anschließend 5,92 g (40 mMol) pulverisiertes Phthalylanhydrid werden zu der Suspension gegeben. Das Gemisch wird auf 55°C erhitzt und weitere 90 Minuten lang bei dieser Temperatur gerührt. Das das Diphthalyl- und das Monophthalyltriäthylaminsalz enthaltende abgesetzte weiße feste Material wird von der Benzolphase abgetrennt.

Durch Zerreiben des weißen festen Materials mit Petroläther wird ein nichthygroskopisches Salz gewonnen. Der Schmelzpunkt dieses Gemisches beträgt 138 bis 140°C.

Die vorgegebenen Carbonsäurederivate werden aus dem obigen Salz in der folgenden Weise freigesetzt: Das Salz wird in einem Gemisch von Äthylacetat und Wasser gelöst und unter Eiskühlung vorsichtig auf einen pH-Wert von 4 bis 5 ein-

stellt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. 4,2 g eines festen Rückstandes werden gewonnen, bei dem es sich um ein Gemisch von Mono- und Diphthalyldianhydrodulcit handelt.

Die resultierende rohe Substanz wird auf einer Silicagelsäule unter Anwendung eines 1:1 Vol/Vol Gemischs von Methanol und Äthylacetat als Eluierungsmittel der Chromatographie unterzogen. Die Fraktionen, die reine Produkte enthalten, werden zusammengekommen, die Lösung wird unter Vakuum eingedampft, und der resultierende Feststoff wird aus einem Gemisch von Äther und Petroläther rekristallisiert. 0,75 g (2 %) 1,2-5,6-Dianhydro-3-phthalyldulcit und 1,33 g (31 %) 1,2-5,6-Dianhydro-3,4-diphthaloidulcit werden gewonnen.

Physikalische Eigenschaften:

1,2-5,6-Dianhydro-4,3-diphthalyldulcit

Das Produkt zeigt sich bei der Untersuchung durch Dünnschichtchromatographie als einheitlich (R_f : 0,8, durchgeführt mit einem 1:1 Gemisch von Äthylacetat und Methanol und verglichen mit p-Nitrobenzylpyridin). Schmelzpunkt 170 bis 172°C. IR-Spektrum: 3550-2800 cm^{-1} (Acylhydroxyl), 1725 cm^{-1} (Estercarbonyl), 1680 cm^{-1} (Hydrogencarbonyl), 1585 und 1562 cm^{-1} (aromatischer Ring). Eine charakteristische Bande von Saccharidhydroxylen bei 3400 cm^{-1} erscheint nicht.

Analyse:

Berechnet: für $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_{20}$ (442,38)

C: 59,73%; H: 4,10 %; O: 36,17%

Gefunden: C: 59,03%; H: 4,06 %; O: 35,98%

1,2-5,6-Dianhydro-3-phthalyldulcit

Das Produkt erweist sich bei der Untersuchung durch Dünnschichtchromatographie als einheitlich (R_f : 0,4; durchgeführt in dem obigen Gemisch). Schmelzpunkt $79-81^\circ\text{C}$.

IR-Spektrum: Das gleiche wie im Falle des Diphthalyl-Derivats, aber die charakteristische Bande des Saccharidhydroxyls erscheint bei 3400 cm^{-1} .

Analyse:

berechnet: für $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_5$

C: 64,12 %, H: 5,34 %; O: 30,53 %

gefunden: C: 63,96 %; H: 5,18 %; O: 30,15 %

Beispiel 13

Herstellung von Dinatrium-1,2-5,6-dianhydro-3,4-bis-(β -carboxypropionyl)-dulcit

246,29 g (1 Mol) 1,2-5,6-Dianhydro-3,4-bis-(β -carboxypropionyl)-dulcit werden in 3360,3 ml 5 %igem Natriumhydrogencarbonat unter ständigem Rühren bei Raumtemperatur gelöst, bis die Bildung von Kohlendioxid aufhört. Die gewonnene Lösung wird filtriert und lyophilisiert. 426,29 g (1 Mol) (100 %) Dinatrium-1,2-5,6-dianhydro-3,4-bis-(β -carboxypropionyl)-dulcit. $2\text{H}_2\text{O}$ werden gewonnen. In der beständigen (bei Raumtemperatur) nicht hygroskopischen Substanz wurde die Oxyranring-Menge bestimmt. (Biochem. Pharmacol. 12, 915 (1963)) und mit 99 % ermittelt. IR-Spektrum: 1725 cm^{-1} (Estercarbonyl), 1680 cm^{-1} (Hydrogencarbonyl). Die charakteristische Bande der Hydrogenhydroxyle bei $3500 - 2800\text{ cm}^{-1}$ fehlt.

Analyse:

berechnet: für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_{10}\text{Na}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

C: 39,447 %; H: 3,783 %

gefunden: C: 39,440 %; H: 3,780 %

E r f i n d u n g s a n s p r u c h :

1. Verfahren zur Herstellung neuer freie Carboxygruppen enthaltender Hexite der allgemeinen Formel II und Salzen davon, worin das Hexitgerüst Dulcit, Mannit oder Idit ist;
X für Halogen, insbesondere für Brom steht,
R eine 4-10 Kohlenstoffatome und eine freie Carboxygruppe enthaltende, gesättigte oder ungesättigte Alkylcarbonylgruppe ist;
R¹ Wasserstoff; eine 4 bis 10 Kohlenstoffatome und eine freie Carboxygruppe enthaltende, gesättigte oder ungesättigte Alkylcarbonylgruppe; eine 2 bis 10 Kohlenstoffatome enthaltende, gesättigte oder ungesättigte Alkylcarbonylgruppe; eine 4 bis 10 Kohlenstoffatome und eine Alkoxy-carbonylgruppe enthaltende, gesättigte oder ungesättigte Alkylcarbonylgruppe; oder eine 8 bis 10 Kohlenstoffatome enthaltende, gesättigte oder ungesättigte Aralkylcarbonylgruppe bedeutet, gekennzeichnet dadurch, daß man entweder
 - a) eine Verbindung der allgemeinen Formel IX, worin das Hexit-Gerüst Dulcit, Mannit oder Idit ist,
Q eine 11 bis 17 Kohlenstoffatome und eine Benzyloxy-carbonylgruppe enthaltende, gesättigte oder ungesättigte Alkylcarbonylgruppe bedeutet;
Q¹ Wasserstoff; eine 2 bis 10 Kohlenstoffatome enthaltende, gesättigte oder ungesättigte Alkylcarbonylgruppe, eine 4 bis 10 Kohlenstoffatome und eine Alkoxy-carbonylgruppe enthaltende gesättigte oder ungesättigte Alkylcarbonylgruppe, eine 11 bis 17 Kohlenstoffatome und Benzyloxy-carbonylgruppe enthaltende gesättigte oder ungesättigte Alkylcarbonylgruppe oder eine 8 bis 10 Kohlenstoffatome enthaltende gesättigte oder ungesättigte Aralkylcarbonylgruppe ist, in einem wasserfreien Lösungsmittel, in Gegenwart eines Palladium/Knochenkohle Katalysators

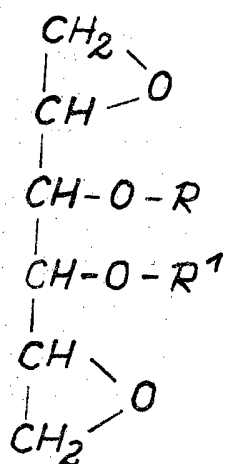
oder eines anderen, die Epoxidringe unverändert lassenden, schwach aktiven Katalysators hydriert; oder

- b) ein 1,2-5,6-Dianhydro-hexit der allgemeinen Formel X, worin das Hexit-Gerüst Dulcitol, Mannitol oder Iditol ist mit einem Dicarbonsäureanhydrid der allgemeinen Formel XI,

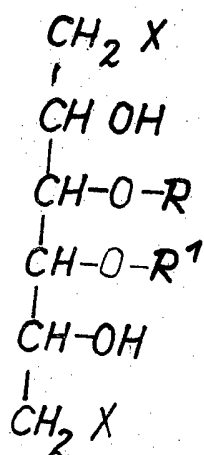
worin A eine 2 bis 10 Kohlenstoffatome enthaltende Alkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe ist, umgesetzt, wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel I entsteht, in der R und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben, die anschließend mit einem Alkalimetallhalogenid und/oder Halogenwasserstoff umgesetzt und erwünschtenfalls die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel II in ein Salz überführt.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Hydrierung mit ein oder zwei Mol-Äquivalenten Wasserstoffgas durchgeführt wird.
3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung mit dem Dicarbonsäureanhydrid in einem wasserfreien Medium in Gegenwart einer Base durchgeführt wird.

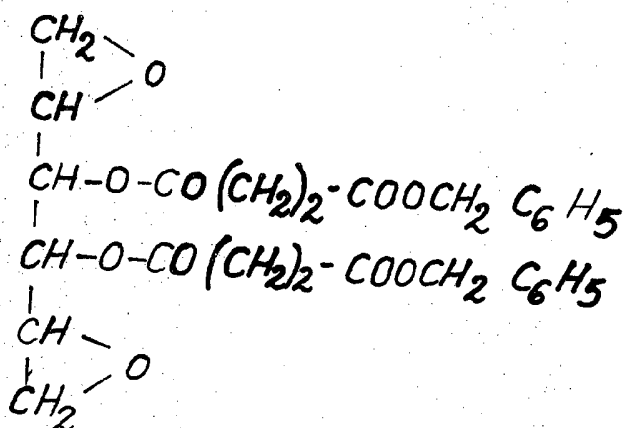
- Hierzu 3 Blatt Formeln -



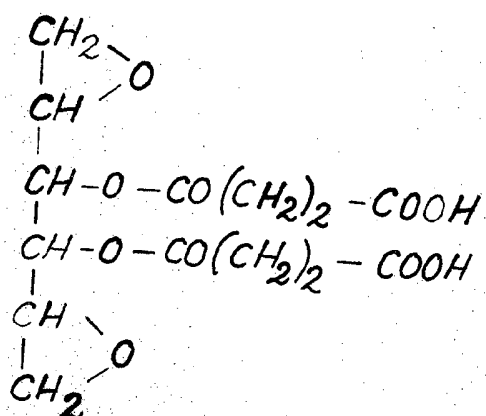
I



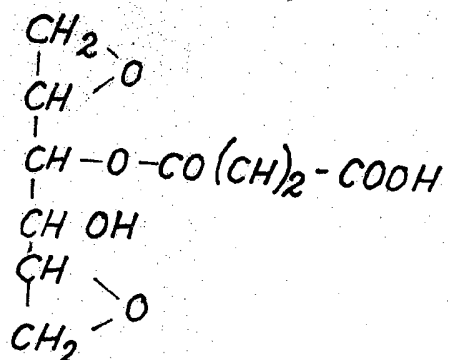
II



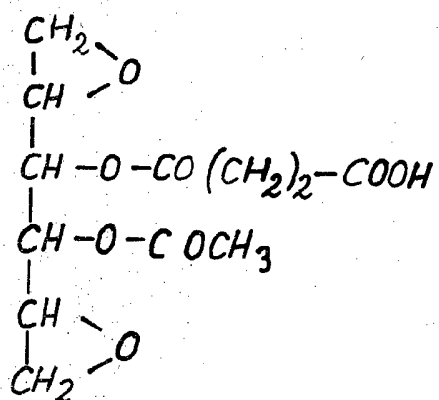
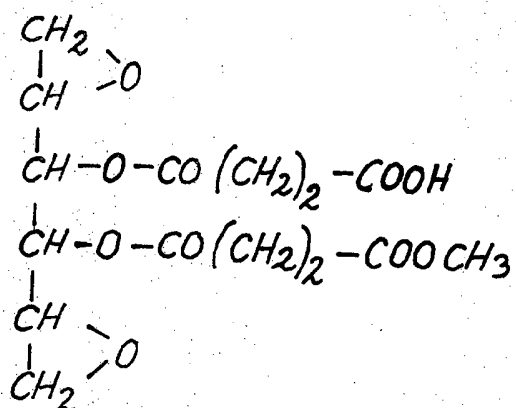
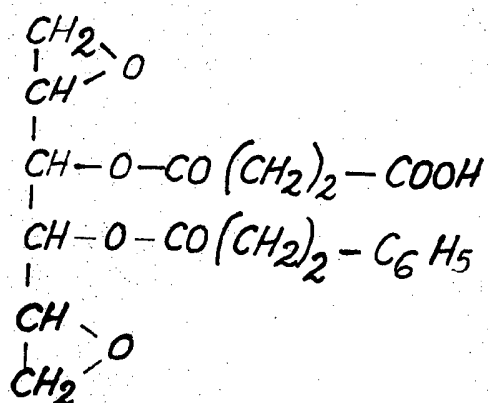
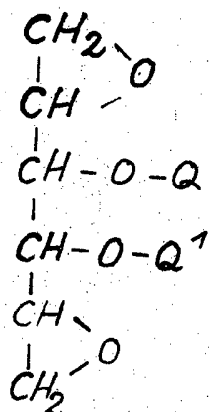
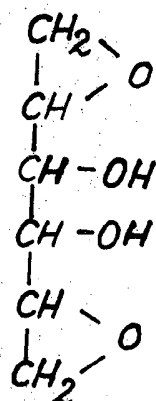
III



IV



V

VIVIIVIIIIXX

22

247073 7

