



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 264 923 A1

 4(51) C 07 H 17/00
 C 07 D 263/58
 C 07 D 277/74

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WF C 07 H / 309 396 1

(22) 25.11.87

(44) 15.02.89

(71) Wilhelm-Pieck-Universität Rostock, Universitätsplatz 1, Rostock, 2500, DD

(72) Peseko, Klaus, Doz. Dr. sc.; Pöhler, Karina, Dipl.-Chem.; Bohn, Inge, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von substituierten Desoxyheptulosen

(55) C-Nucleosidanaloga, Benzoxazolderivate, Benzothiazolderivate, Heptulosederivate, Bromdesoxymonosaccharide

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten Desoxyheptulosen. Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren für die Herstellung von acetylierten 1-(Benzoxazol- bzw. Benzothiazol-2-ylthio)-1-desoxy-D-gluc- bzw. D-galacto-heptulosen zu entwickeln. Diese substituierten Desoxyheptulosen können als organische Zwischenprodukte für die Herstellung potentiell biologisch aktiver Verbindungen eingesetzt werden.

Erfindungsgemäß können die substituierten Desoxyheptulosen der allgemeinen Formel III, in der X für ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom steht und der Pentakisacetoxyrest die D-gluco- bzw. D-galacto-Konfiguration aufweist, durch Umsetzung der Benzazolderivate der allgemeinen Formel I, in der X die obige Bedeutung besitzt, mit der acetylierten 1-Brom-1-desoxy D-gluco- bzw. galacto-heptulose der allgemeinen Formel II, in Gegenwart von Basen hergestellt werden.

Erfindungsansprüche:

Verfahren zur Herstellung von substituierten Desoxyheptulosen der allgemeinen Formel III, in der X für ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom steht und der Pentakisacetoxyrest die D-gluco- bzw. D-galacto-Konfiguration aufweist, **gekennzeichnet dadurch**, daß Benzazolderivate der allgemeinen Formel I, in der X die obige Bedeutung besitzt, mit der acetylierten 1-Brom-1-desoxy-D-gluco- bzw. galactoheptulose der allgemeinen Formel II, in Gegenwart von Basen umgesetzt werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von acetylierten 1-(Benzoxazol- bzw. Benzothiazol-2-ylthio)-1-desoxy-D-gluco- bzw. D-galacto-heptulosen.
Diese substituierten Desoxyheptulosen können als organische Zwischenprodukte für die Herstellung potential biologisch aktiver Verbindungen eingesetzt werden.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Acetylierte 1-(Benzoxazol- bzw. Benzothiazol-2-ylthio)-1-desoxy-D-gluco- bzw. D-galacto-heptulosen sind bisher noch nicht bekannt.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Entwicklung eines Verfahrens für die Herstellung neuer pharmazeutischer Wirkstoffe.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren für die Herstellung von acetylierten 1-(Benzoxazol- bzw. Benzothiazol-2-ylthio)-1-desoxy-D-gluco- bzw. D-galacto-heptulosen zu entwickeln. Erfindungsgemäß können die substituierten Desoxyheptulosen der allgemeinen Formel III, in der X für ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom steht und der Pentakisacetoxyrest die D-gluco- bzw. D-galacto-Konfiguration aufweist, durch Umsetzung der Benzazolderivate der allgemeinen Formel I, in der X die obige Bedeutung besitzt, mit der acetylierten 1-Brom-1-desoxy-D-gluco- bzw. galactoheptulose der allgemeinen Formel II, in Gegenwart von Basen hergestellt werden.

Die Umsetzungen werden in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel, vorzugsweise in Alkoholen, durchgeführt. Die Benzazolderivate I und die acetylierten 1-Brom-1-desoxy-heptulosen II werden im Molverhältnis 1:1 in Gegenwart einer äquimolaren Menge Base, vorzugsweise Natriumalkoholat, umgesetzt. Zweckmäßigerweise stellt man zunächst die alkoholische Lösung der Natriumalkoholate her und löst dann in dieser Mischung nacheinander die Benzazolderivate I und die acetylierten 1-Brom-1-desoxy-heptulosen II auf.

Die Reaktionstemperaturen reichen von 5–30°C. Die Reaktionszeiten betragen in Abhängigkeit von den Reaktionstemperaturen 2–36 Stunden. In der Regel kristallisieren die substituierten Desoxyheptulosen III aus den Reaktionsmischungen aus. Durch Einengen der Mutterlaugen im Vakuum oder durch Ausfällen mit Wasser können die Ausbeuten erhöht werden.

Ausführungsbeispiele**Ausführungsbeispiel 1****3,4,5,6,7-Penta-O-acetyl-1-(benzoxazol-2-ylthio)-1-desoxy-D-galacto-heptulose**

Man löst nacheinander 0,01 mol Natrium und 0,01 mol 2,3-Dihydro-benzoxazol-2-thion unter Umschütteln in 15 ml absolutem Ethanol. Die erhaltene Lösung wird nach Zugabe von 0,01 mol 3,4,5,6,7-Penta-O-acetyl-1-brom-1-desoxy-D-galacto-heptulose so lange geschüttelt, bis eine Auflösung des Heptulosederivates erfolgt ist. Dabei kristallisiert schon das neue Produkt aus. Man läßt die Mischung 24 Stunden bei 20°C stehen, filtriert den Niederschlag ab, wäscht ihn mit wenig Ethanol. Aus der Mutterlauge wird durch Ausfällen mit Wasser eine weitere Menge des Produktes erhalten. Die vereinigten Rohprodukte werden mehrmals aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 39% d. Th. Schmelzpunkt: 137–138°C
[α]_D²⁵: –118° (C = 0,90 in Chloroform)

C ₂₄ H ₇ NO ₁₅ S (553,55)	Ber.	C 52,07	H 4,92	N 2,53
	Gef.	C 52,25	H 4,91	N 2,60

Ausführungsbeispiel 2

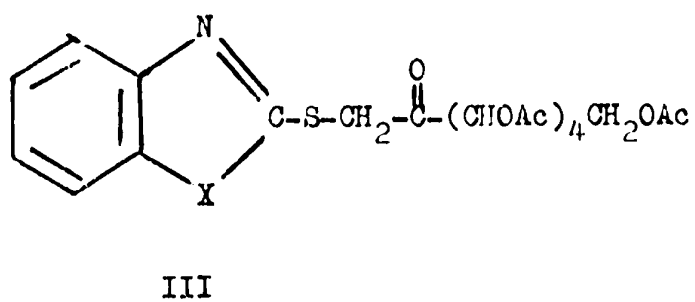
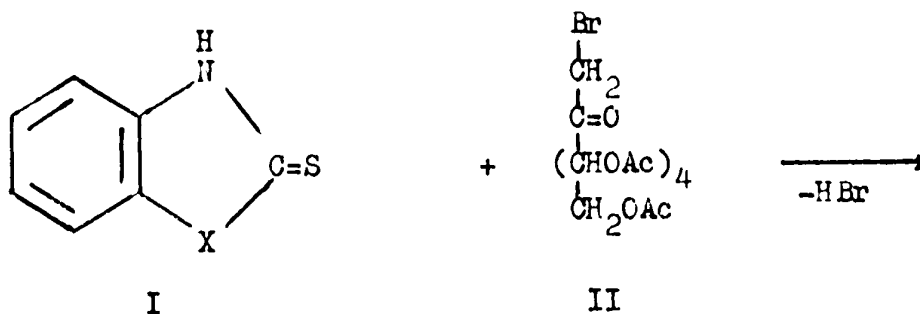
3,4,5,6,7-Penta-O-acetyl-1-(benzothiazol-2-ylthio)-1-desoxy-D-galacto-heptulose

0,01 mol 2,3-Dihydro-benzothiazol-2-thion und 0,01 mol 3,4,5,6,7-Penta-O-acetyl-1-brom-1-desoxy-D-galacto-heptulose werden umgesetzt, wie unter Ausführungsbeispiel 1 beschrieben.

Ausbeute: 41% d. Th. Schmelzpunkt: 100–102°C

$[\alpha]_D^{25}$: -180° (C = 0,75 in Chloroform)

C ₂₄ H ₂₈ NO ₁₁ S ₂ (570,62)	Ber.	C 50,51	H 4,94	N 2,46
	Gef.	C 50,83	H 4,90	N 2,90



Ac= Acetyl