



Nederland

⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8101094**

⑲ NL

- ⑤4 **Werkwijze ter bereiding van N-benzoyl-L-ristosamine en tussenprodukten, die voor de bereiding daarvan gebruikt worden.**
- ⑤1 Int.Cl³: C07H 15/12, C07H 5/04, C07H 15/26.
- ⑦1 Aanvrager: Purdue Research Foundation te Lafayette, Indiana, Ver.St.v.Am.
- ⑦4 Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU
Joh. de Wittlaan 15
2517 JR 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8101094.
- ②2 Ingediend 6 maart 1981.
- ③2 Voorrang vanaf 7 maart 1980.
- ③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 128298 .
- ⑥2 - -

-
- ④3 Ter inzage gelegd 1 oktober 1981.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Werkwijze ter bereiding van N-benzoyl-L-ristosamine en tussenprodukten, die voor de bereiding daarvan gebruikt worden.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een techniek voor de bereiding van N-benzoyl-L-ristosamine en tussenprodukten, die tot N-benzoyl-L-ristosamine kunnen worden omgezet. De onderhavige uitvinding heeft eveneens betrekking op bepaalde nieuwe tussenprodukten, 5 die geschikt zijn voor de bereiding van N-benzoyl-L-ristosamine.

Daunomycine, een bekend antracyclisch antibioticum, is een anti-neoplastisch middel van gevestigde klinische bruikbaarheid. Daunomycine bestaat uit het aglycon, daunomycinon en de aminosuiker, daunosamine. Een werkwijze ter bereiding van daunosaminehydrochloride, 10 alsmede bepaalde nieuwe tussenprodukten, is beschreven in de Amerikaanse octrooiaanvraag 128.299, ingediend 7 maart 1980.

3',4'-Epidaunomycine bestaat uit het aglycon, daunomycinon en de aminosuiker, ristosamine. 3',4'-Epidaunomycine heeft formule 12.

3',4'-Epidaunomycine vertoont evenals daunomycine een antitumoractiviteit. Zie Arcamone c.s., Synthesis of a Configurational Analog of Daunorubicin, Carbohydrate Research, 46, (1976) c3; Bargiotti c.s., Synthesis of Derivatives of 3-Amino-2,3-dideoxy-L-hexoses Related tot Daunosamine (3-Amino-2,3,6-Trideoxy-L-lyxohexose), Carbohydrate Research, 58, (1977) 353. 3',4'-Epidaunomycine 20 is in het bijzonder werkzaam tegen P-388 leukemie bij muizen (zie Amerikaans octrooischrift 4.112.076).

Aangezien de aminosuiker, ristosamine, een belangrijk deel van 3',4'-epidaunomycine levert, zijn technieken voor de bereiding van ristosamine en verwante verbindingen, zeer gewenst als deel van een 25 techniek voor de totale synthese van 3',4'-epidaunomycine.

Technieken voor de bereiding van L-ristosamine en verwante verbindingen zijn bekend. Zie bijvoorbeeld Lee c.s., Confirmation by Synthesis of Ristosamine as 3-Amino-2,3,6-trideoxy-L-ribohexose, Journal of Medicinal Chemistry, 18, nr. 7, (1975) 767; Sztaricskai 30 c.s., The Synthesis of N-Benzoylristosamine, Tetrahedron Letters, nr. 13, bladz. 1111 (1975). Bovendien zijn ook technieken voor de bereiding van D-ristosamine, een enantiomeer van L-ristosamine, bekend. Zie bijvoorbeeld Pelyvas c.s., A New Synthesis of D-ristosamine Derivatives, Carbohydrate Research, 53, (1977) c17; Baer c.s., 35 A Synthesis of 3-Amino-2,3,6-trideoxy-D-ribo-hexose (D-ristosamine) hydrochloride, Carbohydrate Research, 55, (1977) 253.

De technieken ter bereiding van L-ristosamine beschreven door

8101094

Lee c.s. en Sztaricskai c.s. omvatten beide de potentieel gevaarlijke trap voor de bereiding van een azidederivaat met natriumazide. Bovendien geeft bij Sztaricskai c.s. de reductie van de azidegroep tot de aminogroep een opbrengst van slechts 36%.

5 De onderhavige uitvinding verschaft een praktische techniek voor de bereiding van N-benzoyl-L-ristosamine. Bovendien verschaft de onderhavige uitvinding nieuwe tussenprodukten en werkwijzen ter bereiding ervan, geschikt voor de bereiding van N-benzoyl-L-ristosamine.

10 Volgens de onderhavige uitvinding worden de bekende verbindingen, L-rhamnal of 6-deoxy-L-allal, gebruikt als uitgangsprogramten voor de bereiding van alkyl L-ristosaminiden. Deze laatste verbindingen kunnen worden omgezet tot de bekende verbinding N-benzoyl-L-ristosamine.

15 De werkwijze van de onderhavige uitvinding voor de bereiding van alkyl L-ristosaminiden omvat:

a. oxydatie van hetzij L-rhamnal hetzij 6-deoxy-L-allal;
b. omzetting van het verkregen 1,5-anhydro-3-oxo-2,3,6-trideoxy-L-erythro-hex-1-enitol met een blokkeringsmiddel ter bereiding van een
20 verbinding met formule 4, waarin R een blokkeringsgroep is,

c. onderwerping van de verkregen verbinding aan alkyloxymercurering ter bereiding van een ketose met de formule 5, waarin R' alkyl met 1 - 6 koolstofatomen is,

d. onderwerping van de verkregen ketose aan oximevorming ter
25 bereiding van een oxime met de formule 6,

e. verwijdering van kwik uit het oxime tot een verbinding met formule 7, en

f. reductie van de verkregen verbinding met gelijktijdige verwijdering van de blokkeringsgroep ter bereiding van alkyl L-ristosaminiden.
30 miniden.

Het L-rhamnal, dat bij trap (a) gebruikt wordt, kan bereid worden door deacetylering van 3,4-di-O-acetyl-L-rhamnal.

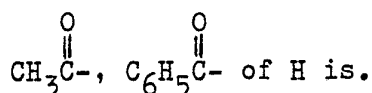
Terwijl de bij trap (e) bereide verbinding direkt gereduceerd kan worden met gelijktijdige verwijdering van de blokkeringsgroep
35 verdient het de voorkeur deze eerst om te zetten met een blokkeringsmiddel ter bereiding van een verbinding met formule 8, waarin R een blokkeringsgroep voorstelt en daarna de verkregen verbinding te reduceren met gelijktijdige verwijdering van de blokkeringsgroep ter bereiding van alkyl L-ristosaminiden.

40 De alkyl L-ristosaminiden, bereid volgens de hiervoor beschre-

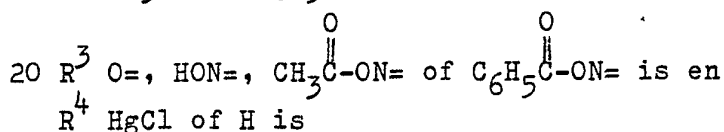
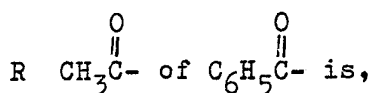
8101094

ven werkwijze, kunnen worden omgezet tot N-benzoyl-L-ristosamine door alkyl L-ristosaminiden te benzoyleren en de verkregen alkyl N-benzoyl-L-ristosaminiden aan een zure hydrolyse te onderwerpen. Als alternatief kunnen de alkyl L-ristosaminiden gehydrolyseerd worden tot L-ristosaminehydrochloride volgens de door Lee c.s. beschreven werkwijze.

De onderhavige uitvinding heeft eveneens betrekking op nieuwe tussenprodukten en werkwijzen ter bereiding ervan, welke tussenprodukten geschikt zijn voor de bereiding van N-benzoyl-L-ristosamine. 10 Onder deze tussenprodukten zijn die met formule 13, waarin R^2



De onderhavige uitvinding verschaft bovendien waardevolle tussenprodukten en werkwijzen ter bereiding ervan, die geschikt zijn 15 voor de bereiding van N-benzoyl-L-ristosamine met inbegrip van die met de formule 14, waarin



met dien verstande, dat wanneer $R^4 \text{ } HgCl$ is, $R^3 \text{ } O=$ of $HON=$ moet zijn; wanneer $R^4 \text{ } H$ is kan R^3 geen $O=$ zijn.

Bij de bereidingstechniek van de onderhavige uitvinding kan de 25 bekende verbinding 3,4-di-O-acetyl-L-rhamnal gebruikt worden als uitgangsprодукt. De bereiding daarvan is beschreven in Iselin c.s., Krystallisierte 2-Desoxy-L-rhamnose (2-Desoxy-L-chinovose), Helvetica Chimica Acta, 27, (1944) 1146.

De verbinding 3,4-di-O-acetyl-L-rhamnal heeft formule 1.

30 Opgemerkt wordt, dat in de betreffende structuurformule, alsmede de andere structuurformules, sommige waterstofatomen duidelijkheidshalve zijn weggelaten en dat Ac gebruikt wordt voor het voorstellen van de acetylgroep, dat wil zeggen $CH_3\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$. De verbinding met

35 formule 1 wordt gedeacetyleerd ter bereiding van L-rhamnal met formule 2. De deacetylering wordt bij voorkeur uitgevoerd door de verbinding met formule 1 in methanol op te lossen en de pH op 8,9 in te stellen door de toevoeging van natriummethanolaat in methanol. De oplossing wordt geneutraliseerd en het oplosmiddel wordt onder een ver- 40 minderde druk verwijderd. De verkregen doorzichtige siroop wordt te-

zamen met tolueen enkele malen verdampt en de siroop kristalliseert tijdens deze verdampingen.

Hetzij de verbinding met formule 2 hetzij 6-deoxy-L-allal, dat bereid is volgens de methode van F. Michael, Chem. Ber., 63 (1930), 5 347 (beschrijft de bereiding van het overeenkomstige D-isomeer) en dat de formule 2' heeft, wordt geoxydeerd tot 1,5-anhydro-3-oxo-2,3,6-trideoxy-L-erythro-hex-1-enitol met formule 3. De oxydatie wordt bij voorkeur uitgevoerd door hetzij de verbinding met formule 2 hetzij met de formule 2' in benzeen op te lossen en vervolgens 10 zilvercarbonaat op celite (reagens volgens Fetizon) toe te voegen. Het mengsel wordt gedestilleerd om een deel van het oplosmiddel te verwijderen en vervolgens onder terugvloeiing gekookt. Het mengsel wordt daarna door celite gefiltreerd en het filtraat wordt verdampt, waarbij de onzuivere kristallijne verbinding met formule 3 verkregen 15 wordt. Deze verbinding kan van eventueel niet-omgezette verbinding met formule 2 of 2' bevrijd worden door herkristallisatie of door het mengsel te scheiden tussen chloroform en water.

Het reagens volgens Fetizon, dat bij de hiervoor vermelde oxydatietrap wordt gebruikt, wordt bereid door zilvernitraat in gedestil- 20 leerd water op te lossen, celite toe te voegen en vervolgens een oplossing van kaliumwaterstofcarbonaat in gedestilleerd water toe te voegen. De goed geroerde suspensie wordt gefiltreerd om het reagens te verzamelen, welk reagens wordt opgeslagen in een bruine glazen fles bij kamertemperatuur.

25 Als een alternatieve oxydatietrap, die de voorkeur verdient, kan de verbinding met formule 2 of formule 2' worden omgezet met een speciaal bereide suspensie van mangaandioxide in tetrahydrofuran. Het bij deze trap gebruikte mangaandioxide wordt bereid door kaliumpermanganaat in gedestilleerd water op te lossen, te verwarmen en 30 gelijktijdig mangaansulfaatmonohydraat in water en een oplossing van natriumhydroxide toe te voegen. De suspensie wordt geroerd, gefiltreerd en gewassen. De verkregen chocoladebruine vaste stof wordt vervolgens gedroogd voor het verkrijgen van een mangaandioxide, dat voor gebruik bij de oxydatietrap bevredigend is.

35 Als een verdere andere oxydatietrap, die de voorkeur verdient, kan de verbinding met formule 2 of met formule 2' worden omgezet met chroomtrioxide:pyridinecomplex in dichloormethaan gekatalyseerd met azijnzuuranhydride.

De verbinding met formule 3 wordt vervolgens omgezet met een 40 blokkeringsmiddel voor het verkrijgen van een verbinding met formule

8101094

4, waarin R een blokkeringsgroep voorstelt.

Voorbeelden van geschikte blokkeringsgroepen, die gebruikt kunnen worden bij de onderhavige synthesesetechniek omvatten acetyl- en benzoylgroepen. Deze groepen kunnen worden ingevoerd door de verbinding met formule 3 respectievelijk te laten reageren met verbindingen zoals azijnzuuranhydride of benzoylchloride. De reactie wordt bij voorkeur uitgevoerd in een oplosmiddel, dat een goed zuurbindend middel is, zoals pyridine, een natriumhydroxide-oplossing of chinoline. Het oplosmiddel wordt vervolgens verdampt en het residu wordt tezamen met tolueen enkele malen verdampt. Wanneer het voorkeurs-reagens, azijnzuuranhydride, wordt omgezet met de verbinding met formule 3 wordt 1,5-anhydro-3-oxo-4-O-acetyl-2,3,6-trideoxy-L-erythro-hex-1-enol voortgebracht.

De verbinding met formule 4 wordt vervolgens onderworpen aan een alkyloxymercurering ter bereiding van een ketose met formule 5, waarin R een blokkeringsgroep is, zoals hiervoor gedefinieerd en R' alkyl met 1 - 6 koolstofatomen is. Wanneer R de voorkeurs-acetyl-groep is en R' is methyl, zal deze verbinding methyl-2-chloormercuri-3-oxo-4-O-acetyl-2,3,6-trideoxy-L-ribo, arabino-hexopyranoside zijn. De methoxymercurering wordt bij voorkeur uitgevoerd door mercuriaceaataat en mercurichloride in methanol op te lossen, het mengsel onder terugvloeiing te koken en tot kamertemperatuur te koelen. De verbinding met formule 4 wordt als een oplossing in methanol vervolgens toegevoegd aan het onder terugvloeiing kokende mengsel. Het mengsel wordt bij kamertemperatuur geroerd en vervolgens wordt het oplosmiddel onder een verminderde druk verdampt. Het residu wordt tezamen met tolueen verdampt ter verwijdering van bij de reactie gevormd azijnzuur en het achterblijvende residu wordt in chloroform opgelost en gefiltreerd om eventueel in chloroform onoplosbaar produkt te verwijderen. Verdamping van het filtraat geeft de verbinding met formule 5 als een mengsel van stereoïsomeren.

De ketose met formule 5 wordt vervolgens onderworpen aan een oximevormingsreactie ter bereiding van een oxime met formule 6, waarin R en R' zoals hiervoor beschreven gedefinieerd zijn. Wanneer R de voorkeurs-acetyl-groep is en R' is methyl, zal deze verbinding methyl-2-chloormercuri-3-oximino-4-O-acetyl-2,3,6-trideoxy-L-ribo, arabino-hexopyranoside zijn. De oximevorming kan worden uitgevoerd door reactie van de ketose met formule 5 met hydroxylamine.

De verbinding met formule 6 wordt vervolgens onderworpen aan demercurering ter bereiding van een verbinding met formule 7, waarin

R en R' zoals hiervoor beschreven zijn. Wanneer R de voorkeurs-ace-
tylgroep is en R' is methyl, zal de verbinding methyl 3-oximino-4-
O-acetyl-2,3,6-trideoxy-L-erytrohexopyranoside zijn. Bij voorkeur
wordt de demercurering uitgevoerd door de verbinding met formule 6
5 in methanol op te lossen en triëthylamine gevolgd door natriumboor-
hydride toe te voegen. De suspensie wordt door celite gefiltreerd
ter verwijdering van elementair kwik en het filtraat wordt vervol-
gens verdampt. Het residu wordt gesuspenseerd in warme dimethylether
en gefiltreerd ter verwijdering van triëthylammoniumchloride. Het
10 filtraat wordt verdampt ter bereiding van de verbinding met formule
7 in de vorm van een siroop.

Terwijl het oxime met formule 7 direkt gereduceerd kan worden
met gelijktijdige verwijdering van de blokkeringsgroep ter bereiding
van alkyl L-ristosaminiden, verdient het de voorkeur de verbinding
15 eerst om te zetten met een blokkeringsmiddel ter bereiding van een
verbinding met formule 8, waarin R en R' zoals hiervoor beschreven
zijn. Het blokkeringsmiddel kan hetzelfde zijn als dat, dat gereaa-
geerd heeft met de verbinding met formule 3, namelijk azijnzuuranhy-
dride of benzoylchloride. Evenals de hiervoor beschreven reactie
20 waarbij de verbinding met formule 3 betrokken is, kan de reactie,
waarbij het oxime met formule 7 betrokken is, bij voorkeur worden
uitgevoerd in een oplosmiddel, dat een goed zuur bindend middel is,
zoals pyridine, een natriumhydroxide-oplossing of chinoline. Het op-
losmiddel wordt vervolgens verdampt en het residu wordt tezamen met
25 tolueen enkele malen verdampt. Wanneer het voorkeurs-reagens, azijn-
zuuranhydride, wordt omgezet met het voorkeurs-oxime met formule 7,
en wanneer R' methyl is, wordt methyl 3-acetyloximino-4-O-acetyl-
2,3,6-trideoxy-L-erytro-hexopyranoside voortgebracht.

De verbinding met formule 8 wordt vervolgens gereduceerd met
30 gelijktijdige verwijdering van het blokkeringsmiddel ter bereiding
van alkyl L-ristosaminiden met formule 9. Wanneer R' methyl is, is
deze verbinding methyl L-ristosaminide. De reductie wordt bij voor-
keur uitgevoerd door de verbinding met formule 8 in tetrahydrofuran
op te lossen en daarna als reductiemiddel lithiumaluminiumhydride
35 toe te voegen, gevolgd door koken onder terugvloeiing. De oplossing
wordt vervolgens tot kamertemperatuur gekoeld en de overmaat hydri-
de wordt met water en 1N natriumhydroxide vernietigd. Het onoplosba-
re produkt wordt gefiltreerd en het filtraat wordt verdampt ter be-
reiding van de verbinding met formule 9 in de vorm van een siroop.

40 De verbinding met formule 9 kan desgewenst worden omgezet tot

N-benzoyl-L-ristosamine. Deze omzetting wordt in twee trappen uitgevoerd. Eerst wordt de verbinding met formule 9 omgezet tot een alkyl N-benzoyl-L-ristosaminide met formule 10. In deze formule wordt Bz evenals elders gebruikt om de benzoylgroep voor te stellen. De omzetting kan worden uitgevoerd door de verbinding met formule 9 in water op te lossen, kaliumwaterstofcarbonaat toe te voegen, de oplossing te koelen en vervolgens een oplossing van benzoylchloride in aceton toe te voegen. Na de reactie wordt de aceton verdampt en wordt de overblijvende water bevattende suspensie met chloroform gewassen. De gecombineerde chloroformextracten worden gedroogd, gefiltreerd en verdampt, waarbij de verbinding met formule 10 verkregen wordt in de vorm van een siroop.

De tweede trap in de omzetting van alkyl L-ristosaminiden tot N-benzoyl-L-ristosamine omvat de zure hydrolyse van de verbinding met formule 10 ter bereiding van N-benzoyl-L-ristosamine met formule 11. De zure hydrolyse wordt uitgevoerd door de verbinding met formule 10 op te lossen in een mengsel van water en ijsazijn, onder terugvloeiing te koken en het oplosmiddel te verdampen. Het residu wordt vervolgens met tolueen enkele malen tezamen verdampt voor het verkrijgen van de onzuivere verbinding met formule 11. Partiële zuivering wordt uitgevoerd door een extractie met heet water van het onzuivere produkt.

De alkyl L-ristosaminiden kunnen gebruikt worden bij een werkwijze ter bereiding van 3',4'-epidaunomycine. In het bijzonder wordt methyl L-ristosaminide omgezet met trifluorazijnzuuranhydride op de wijze zoals beschreven door Sztaricskai c.s., A Synthesis of L-ristosamine and a Derivative of its C-4 Epimer, Carbohydrate Research, 65, (1978) 193, ter bereiding van methyl N,O-ditrifluoracetyl-L-ristosaminide, waarbij de trifluoracetylgroep vervolgens selectief verwijderd wordt van de 4-plaats. Dit produkt wordt vervolgens omgezet met p-nitrobenzoylchloride zoals beschreven door Arcamone c.s., Synthesis of a Configurational Analog of Daunorubicin, zie hierna. Zure hydrolyse gevolgd door p-nitrobenzoylering van de verkregen vrije suiker en daarop volgende behandeling met droog waterstofchloride geeft 4-O-p-nitrobenzoyl-3-N-trifluoracetyl-2,3,6-trideoxy-L-ribo-hexopyranosylchloride. De laatstgenoemde kan vervolgens gecondenseerd worden met het aglycon, daunomycinon, waarbij na verwijdering van de blokkeringsgroepen 3',4'-epidaunomycine verkregen wordt.

De volgende voorbeelden lichten voorkeurs-uitvoeringsvormen van

8101094

de uitvinding toe. De voorbeelden dienen geenszins als beperkend te worden beschouwd maar alleen illustratief voor de verschillende kenmerken van de onderhavige uitvinding.

Voorbeeld I.

5 10 g 3,4-di-O-acetyl-L-rhamnal worden opgelost in 100 ml methanol en de pH wordt op 8 tot 9 ingesteld door de druppelsgewijze toevoeging van een pas bereide oplossing van natriummethanolaat in methanol. De kolf wordt afgedicht en één nacht bij 0 - 5°C bewaard, na welke tijd de deacetylering volledig is. De oplossing wordt ge-
10 neutraliseerd door de voorzichtige druppelsgewijze toevoeging van ijsazijn en vervolgens wordt het oplosmiddel onder verminderde druk verwijderd. De verkregen doorzichtige siroop wordt enkele malen tezamen met tolueen verdampt ter verwijdering van eventuele overmaat azijnzuur en de siroop kristalliseert tijdens deze verdamping, waar-
15 bij L-rhamnal verkregen wordt. De opbrengst van deze verbinding is 6 g.

Voorbeeld II.

In een kolf, die is toegerust voor destillatie wordt 1 g L-rhamnal (produkt van voorbeeld I) opgelost in 100 ml benzeen. Aan
20 deze oplossing worden 20 - 25 g zilvercarbonaat op celite (reagens volgens Fetizon), bereid zoals hierna beschreven, toegevoegd. Het mengsel wordt gedestilleerd ter verwijdering van 20 - 25 ml van het oplosmiddel en vervolgens wordt de donkerbruine suspensie 1 - 2 uren onder terugvloeiing verhit. Het mengsel wordt daarna door celite ge-
25 filtreerd en het oplosmiddel wordt verdampt. Onzuiver 1,5-anhydro-3-oxo-2,3,6-trideoxy-L-erythro-hex-1-enitol kristalliseert op de wanden van de kolf en kan van een kleine hoeveelheid niet-omgezet L-rhamnal worden vrijgemaakt door herkristallisatie of door scheiding van het mengsel tussen chloroform en water. De opbrengst van het
30 produkt is 0,9 g.

Bereiding van het reagens volgens Fetizon.

In 200 ml gedestilleerd water worden 34 g zilvernitraat, gevolgd door 30 g celite opgelost. Vervolgens wordt voorzichtig en in verschillende porties een oplossing toegevoegd van 21 g kaliumwater-
35 stofcarbonaat in 300 ml gedestilleerd water. 10 Minuten na de laatste toevoeging van de waterstofcarbonaatoplossing wordt de goed geroerde suspensie gefiltreerd om het reagens te verzamelen. Het reagens wordt 15 - 30 minuten aan de lucht gedroogd en vervolgens overgebracht naar een kolf van 1 liter en enkele uren op een roterende
40 verdamper gebracht om het grootste deel van het water te verwijderen.

8101094

De opbrengst aan het reagens volgens Fetizon was 58 g. Het reagens wordt bewaard in een bruine glazen fles om het tegen licht te beschermen en wordt bij kamertemperatuur bewaard.

Voorbeeld III.

- 5 Als een alternatief voor de werkwijze van voorbeeld II kan 1 g L-rhamnal geoxydeerd worden door 15 - 20 g speciaal bereid mangaandioxide (hierna beschreven) in tetrahydrofuran bij kamertemperatuur. Evenals met de werkwijze van voorbeeld II is het produkt 1,5-anhydro-3-oxo-2,3,6-trideoxy-L-erytro-hex-1-enitol.

10 Bereiding van geactiveerd mangaandioxide.

- 48 g Kaliumpermanganaat in 300 ml gedestilleerd water werden tot 90°C verwarmd. Aan deze oplossing werden gelijktijdig 42 g mangaan-sulfaatmonohydraat in 75 ml water en 60 ml 40% natriumhydroxide in een periode van 15 - 20 minuten toegevoegd. De suspensie werd één
15 uur bij 85 - 90°C geroerd, gefiltreerd en met water gewassen tot de wasvloeistoffen doorzichtig waren. De chocoladebruine vaste stof wordt één nacht bij 160°C gedroogd, waarbij 41 g mangaandioxide verkregen worden.

Voorbeeld IV.

- 20 Als een tweede alternatief voor de werkwijze van voorbeeld II worden 4 g chroomtrioxide toegevoegd aan een oplossing van dichloormethaan, die 1,61 ml pyridine bevat en het mengsel wordt 15 minuten bij 25°C geroerd. Aan deze oplossing worden 1,3 g L-rhamnal toegevoegd, onmiddellijk gevolgd door de toevoeging van 0,95 ml azijn-
25 zuuranhydride, waarbij de reactie door dunne-laag-chromatografie gevolgd wordt. De reactie is in het algemeen in 5 - 10 minuten volledig. Het reactiemengsel wordt vervolgens op een silicagelkolom gegoten, die een hoeveelheid ethylacetaat daarboven heeft om de chroomverbindingen neer te slaan en het produkt wordt als één fraktie ge-
30 elueerd. Het verkregen 1,5-anhydro-3-oxo-2,3,6-trideoxy-L-erytro-hex-1-enitol wordt gezuiverd door herkristallisatie.

Voorbeeld V.

- De methode, die identiek is aan die beschreven in de voorbeelden II, III of IV kan gevolgd worden, behalve dat 6-deoxy-L-allal ge-
35 substitueerd wordt voor L-rhamnal. Hetzelfde produkt (1,5-anhydro-3-oxo-2,3,6-trideoxy-L-erytro-hex-1-enitol) wordt gevormd.

Voorbeeld VI.

- 0,9 g Van de in de voorbeelden II - V voortgebrachte verbinding (1,5-anhydro-3-oxo-2,3,6-trideoxy-L-erytro-hex-1-enitol) wordt
40 opgelost in 20 ml azijnzuuranhydride:pyridine (1:1) en het mengsel

wordt één nacht geschud. Het oplosmiddel wordt daarna verdampt en het residu wordt enkele malen tezamen met tolueen verdampt ter verwijdering van de laatste sporen azijnzuuranhydride, pyridine en/of water. De opbrengst van het produkt 1,5-anhydro-3-oxo-4-O-acetyl-5 2,3,6-trideoxy-L-erythro-hex-1-enitol is 1,1 g.

Voorbeeld VII.

1,5 g Mercuri-acetaat, pas gekristalliseerd uit water, en 1,2 g mercurichloride worden opgelost/gesuspendeerd in 200 ml methanol en het mengsel wordt 1 - 1,5 uren onder terugvloeiing verhit. De oplossing wordt tot kamertemperatuur gekoeld en 1,1 g van de in voorbeeld VI voortgebrachte verbinding worden als een methanolische oplossing toegevoegd. Dit mengsel wordt 1,5 - 2 uren bij kamertemperatuur geroerd en het oplosmiddel wordt vervolgens onder verminderde druk verdampt. Het residu wordt tezamen met tolueen verdampt ter verwijdering 15 van bij de reactie gevormd azijnzuur. Onzuiver methyl 2-chloormercuri-3-oxo-4-O-acetyl-2,3,6-trideoxy-L-erythro-hexopyranoside vormt een schuim na verdamping. Het residu wordt in chloroform opgelost en gefiltreerd ter verwijdering van eventueel in chloroform onoplosbaar produkt. Verdamping van het filtraat leidt tot, als een mengsel van 20 isomeren, methyl 2-chloormercuri-3-oxo-4-O-acetyl-2,3,6-trideoxy-L-ribo, arabino-hexopyranoside. De opbrengst van dit produkt is 3,1 g.

Voorbeeld VIII.

3,2 g Hydroxylaminehydrochloride, pas herkristalliseerd uit methanol en 2,6 g kaliumhydroxide worden in 200 ml absolute ethanol 25 omgezet. Na 30 minuten wordt het neergeslagen kaliumchloride gefiltreerd en wordt de verbinding, voortgebracht in voorbeeld VII, toegevoegd aan de hydroxylamine-oplossing als een oplossing in absolute ethanol. De kolf wordt gesloten en het mengsel wordt één nacht geroerd. De ethanol wordt daarna onder verminderde druk verdampt en 30 de poederachtige witte vaste stof wordt tezamen met tolueen verdampt ter verwijdering van overmaat oplosmiddel, water, enz. De opbrengst van het produkt, methyl 2-chloormercuri-3-oximino-4-O-acetyl-2,3,6-trideoxy-L-ribo, arabino-hexopyranoside is 3,4 g.

Voorbeeld IX.

35 De in voorbeeld VIII voortgebrachte verbinding werd in methanol gesuspendeerd en tot 0°C gekoeld. Snel daarna worden 3,7 ml triëthylamine toegevoegd, onmiddellijk gevolgd door 150 mg natriumboorhydride, toegevoegd in verschillende porties. Onmiddellijke demercurering en waterstofontwikkeling werden vastgesteld. De oplossing werd 1,5 uren 40 geroerd terwijl deze langzaam op kamertemperatuur kwam. De suspensie

werd door celite gefiltreerd ter verwijdering van kwik en het filtraat werd onder verminderde druk verdampt. Het residu werd in warme diëthylether gesuspenderd en gefiltreerd ter verwijdering van onoplosbaar triëthylammoniumchloride. Het filtraat werd onder verminderde druk verdampt, waarbij 1,2 g methyl 3-oximino-4-O-acetyl-2,3,6-trideoxy-L-erythro-hexopyranoside verkregen werden.

Voorbeeld X.

1,2 g Van de in voorbeeld IX voortgebrachte verbinding worden in 20 ml azijnzuuranhydride:pyridine (1:1) opgelost en één nacht bij kamertemperatuur geroerd. Vervolgens werd het oplosmiddel verdampt en werd het residu tezamen met tolueen verdampt ter verwijdering van de laatste sporen azijnzuuranhydride en pyridine. De opbrengst van het produkt, methyl 3-acetyloximino-4-O-acetyl-2,3,6-trideoxy-L-erythro-hexopyranoside is nagenoeg kwantitatief. Dit produkt zal kristalliseren als lange naalden uit een langzaam verdampende chloroformoplossing.

Voorbeeld XI.

De in voorbeeld X voortgebrachte verbinding wordt in 100 ml tetrahydrofuran bij 0°C opgelost en de oplossing wordt ontgast door droge stikstof gedurende 10 - 15 minuten erdoor te borrelen. 0,55 g Lithiumaluminiumhydride wordt vervolgens zorgvuldig in verschillende porties toegevoegd. De reactie wordt langzaam onder stikstof bij 0°C gedurende 30 minuten uitgevoerd en wordt vervolgens onder stikstof onder terugvloeiing verhit. De terugvloeiing wordt 1,5 - 2 uren gehandhaafd, waarna de oplossing tot kamertemperatuur wordt gekoeld en de overmaat hydride zorgvuldig wordt vernietigd met water en 1N natriumhydroxide. Het onoplosbare bestanddeel wordt gefiltreerd en het filtraat wordt onder verminderde druk verdampt, waarbij 0,85 g methyl-L-ristosaminide als een siroop verkregen wordt.

30 Voorbeeld XII.

0,85 g Methyl L-ristosaminide (verbinding van voorbeeld XI) werd opgelost in 30 - 40 ml water en aan deze oplossing werden 4 g kaliumwaterstofcarbonaat toegevoegd. De oplossing werd tot 0°C gekoeld en daaraan werd een oplossing van 1,5 ml benzoylchloride in 20 ml aceton toegevoegd. De reactie werd 2 - 3 uren bij 0°C uitgevoerd en vervolgens werd 16 - 18 uren bij kamertemperatuur gereageerd. Aan het einde van deze periode werd de aceton uit het mengsel verdampt en werd de achterblijvende waterige suspensie met drie gescheiden porties van 50 ml chloroform gewassen. De gecombineerde chloroformextracten werden boven magnesiumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en

onder verminderde druk verdampt, waarbij 0,95 g methyl N-benzoyl-L-ristosaminide als een siroop werd verkregen.

Voorbeeld XIII.

0,95 g Van de in voorbeeld XII voortgebrachte verbinding werd
5 opgelost/gesuspendeerd in een mengsel van 30 ml water en 6 ml ijs-
azijn. Het mengsel werd 45 minuten onder terugvloeiing verhit en het
oplosmiddel werd vervolgens verdampt en het residu werd enkele malen
tezamen met tolueen verdampt. Partiële zuivering van dit produkt werd
uitgevoerd door een extraktie met warm water van het residu, waarbij
10 N-benzoyl-L-ristosamine verkregen werd. Hoewel enige moeilijkheden
worden ontmoet kan dit produkt in kristallijne vorm verkregen worden.

8101094

C O N C L U S I E S

1. Werkwijze ter bereiding van alkyl L-ristosaminiden, m e t
h e t k e n m e r k , dat men
 - a. hetzij L-rhamnal hetzij 6-deoxy-L-allal oxydeert;
 - 5 b. het verkregen 1,5-anhydro-3-oxo-2,3,6-trideoxy-L-erytro-hex-1-enitol omzet met een blokkeringsmiddel ter bereiding van een ver-
binding met formule 4, waarin R een blokkerende groep is;
 - c. de verkregen verbinding onderwerpt aan een alkyloxymercure-
ring ter bereiding van een ketose met formule 5, waarin R' alkyl met
10 1 - 6 koolstofatomen voorstelt;
 - d. de verkregen ketose onderwerpt aan oxime-vorming ter berei-
ding van een oxime met formule 6;
 - e. het oxime demercureert tot een verbinding met formule 7; en
 - f. de verkregen verbinding reduceert met gelijktijdige verwij-
15 dering van de blokkerende groep.
2. Werkwijze volgens conclusie 1, m e t h e t k e n m e r k ,
dat trap (f) de reactie omvat van de bij trap (e) voortgebrachte
verbinding met een blokkeringsmiddel ter bereiding van een verbin-
ding met formule 8, waarin R een blokkeringsgroep voorstelt en ver-
20 volgens de verkregen verbinding wordt ^{gereduceerd} / met gelijktijdige verwij-
dering van de blokkeringsgroepen ter bereiding van alkyl L-ristosa-
miniden.
3. Werkwijze volgens conclusie 2, m e t h e t k e n m e r k ,
dat men L-rhamnal bereidt door deacetylering van 3,4-di-O-acetyl-L-
25 rhamnal.
4. Werkwijze volgens conclusie 2, m e t h e t k e n m e r k ,
dat men alkyl L-ristosaminiden omzet tot N-benzoyl-L-ristosamine vol-
gens een werkwijze, die de benzoylering omvat van alkyl L-ristosa-
miniden en het verkregen alkyl N-benzoyl-L-ristosaminide onderwerpt
30 aan zure hydrolyse ter bereiding van N-benzoyl-L-ristosamine.
5. Werkwijze ter bereiding van 1,5-anhydro-3-oxo-2,3,6-tride-
oxy-L-erytro-hex-1-enitol, m e t h e t k e n m e r k , dat men
L-rhamnal of 6-deoxy-L-allal oxydeert.
6. Werkwijze ter bereiding van 1,5-anhydro-3-oxo-4-O-acetyl-
35 2,3,6-trideoxy-L-erytro-hex-1-enitol, m e t h e t k e n m e r k ,
dat men 1,5-anhydro-3-oxo-2,3,6-trideoxy-L-erytro-hex-1-enitol ace-
tyleert.
7. Werkwijze ter bereiding van methyl 2-chloormercuri-3-oxo-4-
O-acetyl-2,3,6-trideoxy-L-ribo, arabino-hexopyranoside, m e t
40 h e t k e n m e r k , dat men 1,5-anhydro-3-oxo-4-O-acetyl-2,3,6-

trideoxy-L-ribo, arabino-hex-1-enitol aan een mercurering onderwerpt.

8. Werkwijze ter bereiding van methyl 2-chloormercuri-3-oximino-4-O-acetyl-2,3,6-trideoxy-L-ribo, arabino-hexopyranoside, met het kenmerk, dat men methyl 2-chloormercuri-3-oxo-4-O-acetyl-2,3,6-trideoxy-L-ribo, arabino-hexopyranoside aan oximevorming onderwerpt.

9. Werkwijze ter bereiding van methyl 3-oximino-4-O-acetyl-2,3,6-trideoxy-L-erythro-hexopyranoside, met het kenmerk, dat men methyl 2-chloormercuri-3-oximino-4-O-acetyl-2,3,6-trideoxy-L-ribo, arabino-hexopyranoside aan een demercurering onderwerpt.

10. Werkwijze ter bereiding van methyl 3-acetyloximino-4-O-acetyl-2,3,6-trideoxy-L-erythro-hexopyranoside, met het kenmerk, dat men methyl 3-oximino-4-O-acetyl-2,3,6-trideoxy-L-erythro-hexopyranoside acetyleert.

11. Werkwijze ter bereiding van methyl L-ristosaminide, met het kenmerk, dat men methyl 3-acetyloximino-4-O-acetyl-2,3,5-trideoxy-L-erythro-hexopyranoside reduceert met gelijktijdige deacetylering.

12. Verbinding met formule 13, waarin $R^2 \text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$, $\text{C}_6\text{H}_5\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$ of H is.

13. Verbinding volgens conclusie 12, waarin $R^2 \text{H}$ is.

14. Verbinding volgens conclusie 12, waarin R^2

$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$ of $\text{C}_6\text{H}_5\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$ is.

15. Verbinding met formule 14, waarin $R \text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$ of $\text{C}_6\text{H}_5\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$ is.

16. Verbinding met formule 15, waarin $R^3 \text{O}=\text{, HON}=\text{, CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{ON}=\text{ of } \text{C}_6\text{H}_5\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{ON}=\text{ is en } R^4 \text{HgCl of H is,}$

met dien verstande, dat wanneer $R^4 \text{HgCl}$ is, $R^3 \text{O}=\text{ of HON}=\text{ is;}$
wanneer $R^4 \text{H}$ is, R^3 geen $\text{O}=\text{ kan zijn.}$

17. Verbinding volgens conclusie 15, met het kenmerk, dat $R^3 \text{O}=\text{ is en } R^4 \text{HgCl}$ is.

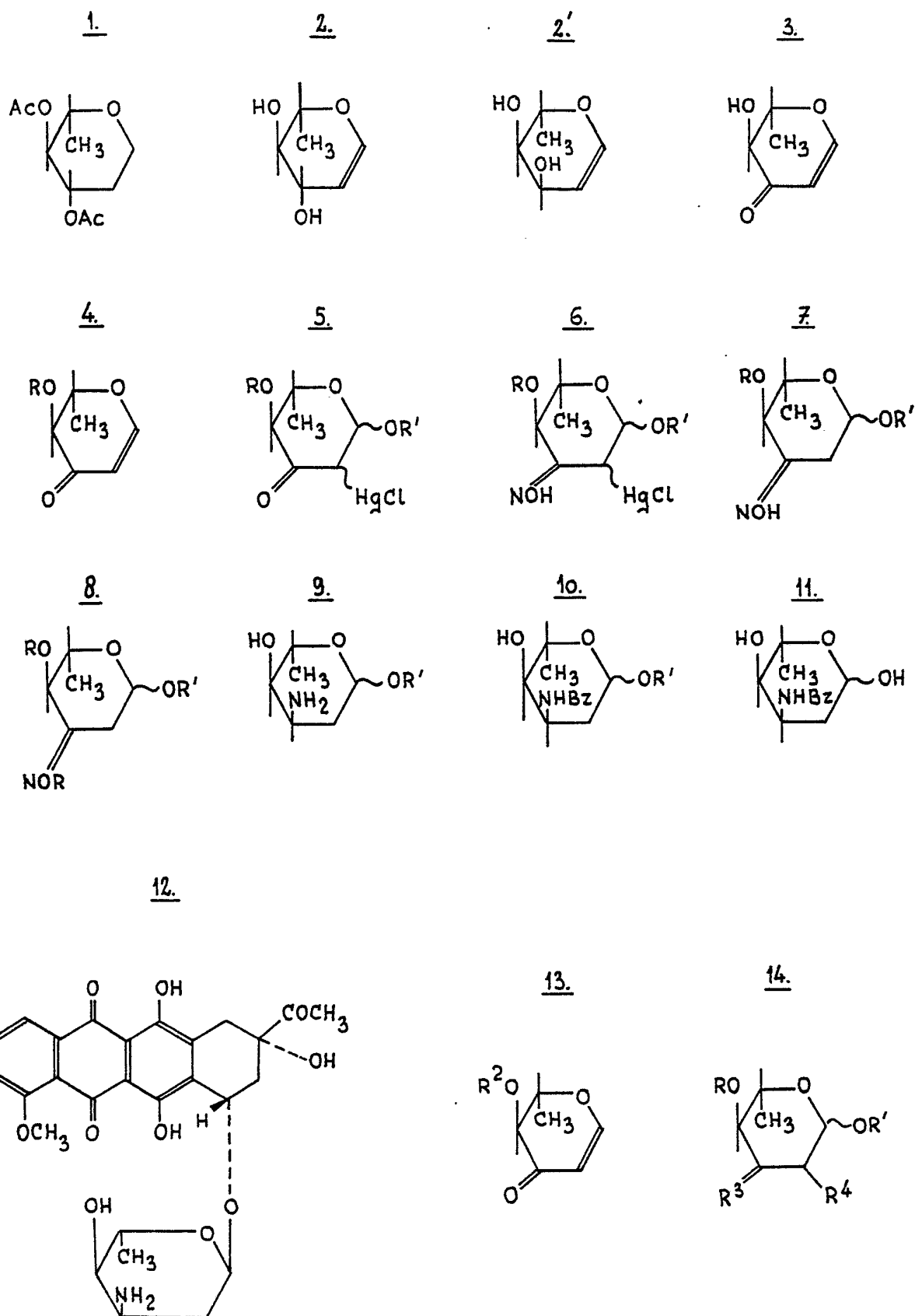
18. Verbinding volgens conclusie 15, met het kenmerk, dat $R^3 \text{HON}=\text{ is en } R^4 \text{HgCl}$ is.

19. Verbinding volgens conclusie 15, met het kenmerk, dat $R^3 \text{HON}=\text{ is en } R^4 \text{H}$ is.

20. Verbinding volgens conclusie 15, met het kenmerk, dat $R^3 \text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{ON}=\text{ of } \text{C}_6\text{H}_5\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{ON}=\text{ is en } R^4 \text{H}$ is.

21. Verbinding volgens conclusie 15, met het kenmerk, dat $R^3 \text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{ON}=\text{ of } \text{C}_6\text{H}_5\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{ON}=\text{ is en } R^4 \text{H}$ is.

8101094



8101094