



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

217 431

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 14 03 79
(21) (PV 1702 - 79)
(89) 135 726, DD
(32)(31)(33) Právo přednosti od 13 04 78
(WP C 07 D 204 771) DD

(51) Int. Cl.³ C 07 D 311/78

(40) Zveřejněno 26 03 82
(45) Vydáno 01 07 84

(75)

Autor vynálezu

LISCHEWSKI MANFRED, dr. dipl.-chem. HALLE-NEUSTADT, DD
GÜNTHER ADAM, dr. dipl.-chem. HALLE, DD

(54)

Způsob výroby C₁₉ - giberelin aldehydů

Cíl vynálezu spočívá v rozpracování obecně použitelného způsobu, jímž je možno vyrobit deriváty C₁₉ - giberelinu s aldehydickou skupinou na šestém atomu uhlíku s vysokými výtěžky a bez vedlejších produktů. Podle vynálezu se přeměňuje derivát C₁₉ giberelinu s hydroxymetylovou skupinou na šestém atomu uhlíku specificky na C₁₉-giberelin-7/-aldehyd a to v rozpouštědle s oxysličovadlem obsahujícím chrom, napří - klad kysličník chromový, pyridiniumchlorochroman nebo komplex peroxidu chromu a pyridinu vzorce CrO₅.C₅H₅N. Syntetizované sloučeniny mají praktický význam pro řízení procesu růstu a rozvoje rostlin. Kromě toho slouží tyto sloučeniny jako výchozí látky k syntéze ostatních strukturně modifikovaných giberelinů a rovněž jejich radioaktivně značených analogů.

217 431

НАЗВАНИЕ ИЗОВРЕТЕНИЯ

Способ получения C_{19} -гиббереллиновых альдегидов

Изобретение касается способа получения C_{19} -гиббереллин- /7/- альдегидов. Под этим понимают гиббереллиновые производные, которые имеют у шестого атома основного скелета 20-нор- ent гиббереллана альдегидную группу. При этом основной скелет 20-нор- ent гиббереллина не поврежден или малоизменен (напр. секо-, гомо- или нор- ent гиббереллан) и в данном случае по-разному занецем.

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОВРЕТЕНИЯ

Гиббереллины как фитогормоны с многосторонним действием имеют большое биологическое значение. Известно, что структурная модификация таких в природе существующих гиббереллинов ведет к соединениям с известной биологической активностью. Дезоксигиббереллин С, псевдогиббереллин A_1 , так же как определенные фротированные представители, например, показывают противоположные гибберелину свойства. Многочисленные другие модифицированные по структуре гиббереллины были получены или частично или полностью синтетическим путем и проверен их биологическая активность. Кроме того, так, например, для биотехнологических способов, для исследования биосинтеза, метаболизма, транспорта, распределения, механизма действия и анализа взаимосвязи между структурой и действием этих фитогормонов и их частично синтетических структурных аналогов, как основа для синтеза новых активных веществ.

ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗВЕСТНЫХ ТЕХНИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ

Известны C_{19} -гиббереллиновые производные с альдегидной функцией у шестого атома и могут быть синтезированы следующими способами.

1. Путем восстановления альгидридов C_{19} -гиббереллина с диатрий-тетракарбонил-ферратом /-11/ образуются C_{19} -гиббереллин-7/-альдегиды [M. Lischevski и G. Adam описание изобретения к патенту ГДР 112 753 от 22.5.1974; M. Lischevski i G. Adam, Tetrahedron Letters 2835 /1974/

2. Путем окисличения C_{19} -гиббереллиновых производных с карбоксильной группой, стоящей у шестого атома, при помощи определенных сульфениевых солей, особенно с N -хлорсук-цинурид-диметил-сульфид-комплексом, образуются C_{19} -гиббереллин-7/-альдегиды / M. Lischevski и G. Adam описанные изобретения к патенту ГДР 120 875 от 29.4.1975; M. Lischevski i G. Adam, Tetrahedron Letters 2569 /1975/ M. Lischewski G. Adam, Z. Chem 16, 486 /1976/.

Описанные способы имеют следующие недостатки:

к 1-ому: Образующиеся таким образом C_{19} -гиббереллин-7/-альдегиды получают только с малыми выходами и, кроме того, трудно их изолировать, так что при таком способе альдегиды восстанавливаются сразу до C_{19} -гиббереллин-7/-спиртов.

к 2-ому: При таком способе получается как побочный продукт 6в - [метилтио-метокси-метил] -7/-нор-гиббереллиновое производное.

ЦЕЛЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Целью изобретения является разработка общеприменимого способа, который позволяет получать C_{19} -гиббереллиновые производные с альдегидной группой у шестого атома с повышенными выходами и без побочных продуктов.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Задача изобретения заключается в том, чтобы специфически

окислять C_{19} -гиббереллиновые производные с гидроксиметильной группой у шестого атома в C_{19} -гиббереллин-7/-альдегиды.

Согласно изобретению. C_{19} -гиббереллиновое производное с гидроксиметильной группой у шестого атома превращают в C_{19} -гиббереллин-7/-альдегид при помощи окислителя, содержащего хром.

Применяемые в качестве исходных веществ C_{19} -гиббереллиновые производные с гидроксиметильной группой у шестого атома синтезируют по известным методам M.Lischewski i G.Adam, описание изобретения к патенту ГДР 112 753 от 22.5.1974; M.Lischewski и G.Adam описание изобретения к патенту ГДР 121 784 от 4.7.1975; M.Lischewski и G.Adam, Tetrahedron Letters 2835 /1974/; M. Lischewski G. Adam, Tetrahedron Letters 3691 /1975/; M. Lischewski G.Adam, Z. Chem. 16 /1976/. 486 .

Окисление проводят в растворителе, неокисляющемся при примененных условиях, например, дихлорметан или флороформ.

Как окислители применяются хромосодержащие средства, например, хром/VI/-окись, пиридинийхлорохромат или комплекс перекись хрома/пиридин/
Py/.

Кроме того температура реакции может колебаться в широких пределах, целесообразнее всего работают при комнатных температурах. При применении C_{19} -гиббереллиновых производных с другими чувствительными к окислению гидроксильными группами выгодно, перед окислением их защищать защитной группой. Как защитные группы могут применяться, например, ацильные группы как ацетил, пропионил или бензол, силильные группы как триметилсилил, или тетрагидропиранильная группа. Например, находящуюся у C-3 гидроксильную группу надо защищать таким образом в 6 в -гидроксиметил-7/-нор-гиббереллин- A_3 или в 6 в-гидроксиметил-7/-нор-гиббереллин- A_1 .

Обработка продуктов реакции производят по обычным способам, например, при помощи хроматографии на колонке с применением органических растворителей.

Способ, согласно изобретению, общеприменим и дает желаемые C_{19} -гибберелин-/7/-альдегиды с высокими выходами и без побочных продуктов.

Полученные соединения имеют, как активные вещества, которые регулируют рост, с частично противоположными гибберелину свойствами, биологический интерес и практическое значение для регуляции процессов роста и развития, регулируемых гибберелинами. Кроме того, они служат исходными веществами как для синтеза других модифицированных по структуре гибберелинов, так и радиоактивно меченых аналогов.

ПРИМЕРЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Пример 1:

К 431,2 мг /2ммол/ пиридинийхлорхромата в 5 мл сухого CH_2Cl_2 добавляют по каплям раствор из 416,5 мг (1 ммол) 0/3/, 0/13/-диацетил-6 в-гидроксиметил-/7/-нор-гибберелин- A_3 /1/ в 5 мл сухого CH_2Cl_2 при комнатной температуре, перемешивании и в атмосфере аргона. После двух часов смесь смешивают с 50 мл эфира. После отделения эфирной фазы остаток экстрагируют несколько раз со свежим эфиром. Объединенные эфирные экстракты моют несколько раз водой, сушат и выпаривают. Последовательная хроматография остатка на 20 г силикагеля (Woelm) дает при вымывании с n-гексаном/хлороформом 40:60 об/об. 338 мг = 87% от теории /выход рассчитан на превращенное спиртовое соединение 0/3/, 0/13/-диацетил-гибберелин- A_3 -/7/-альдегид (У1) [точка плавления: 162-164°C /эфир/ -гексан; $[d]_D^{25} +204,8^\circ$ /с = 0,542, абсолютный диоксан и с хлороформом 24 мг превращенного 0/3/, 0/13/-диацетил-6 в-гидроксиметил/7/-нор-гибберелин- A_3 .

217 431

Пример 2:

К 660 мг/3 ммол комплекса перекись хрома /пиридин $\text{CrO}_5 \cdot \text{Py}$ / в 20 мл CH_2Cl_2 добавляют при комнатной температуре 940 мг/2,5 ммол/ 6^B-гидроксиметил-/7/-нор-гиббеллин- A_5 /11/ в 50 мл CH_2Cl_2 . После 5 часов смесь взбалтывают с разбавленной HCl , насыщенным раствором NaHCO_3 и водой. Последующая сушка над Na_2SO_4 и последовательное выпаривание CH_2Cl_2 фазы дают остаток, который фроматографируют на 50 г силикагеля (Woelm). Вымывание с гексаном / CHCl_3 1:9 об/об. дает 787 мг/81% от теории/ гиббереллин- A_5 -/7/-альдегида /У/ [аморфный продукт, $[\alpha]_D^{25} -36,8^\circ /c = 0,53$, этанол и с CHCl_3 48 мг 6^B- гидроксиметил-/7/-нор-гиббеллин- A_5 /11/.

Пример 3:

30,2 мг /0,1 ммол/ 6 в-гидроксиметил-/7/-нор-гиббереллин- A_9 /111/ превращают при комнатной температуре в 3 мл гексаметил-фосфорнокислого триамида с 30 мг /0,3 ммол/ CrO_3 . После двух часов перемешивания смесь хроматографируют на 1 г силикагеля (Woelm). Вымывание с гексаном / CHCl_3 1:1 об/об дает 24 мг /80% от теории/ гиббереллин A_9 - /7/-альдегида /У1/ [аморфный продукт; $[\alpha]_D^{25} +17,3^\circ /c = 0,42$ этанол].

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

217 431

1. Способ получения C_{19} -гиббереллиновых альдегидов отличающихся тем, что C_{19} -гиббереллиновое производное с гидроксиметильной группой у 6-го атома превращают в растворителе с хромосодержащим окислителем в C_{19} -гиббереллин-/7/-альдегид.
2. Способ по пункту 1 отличающийся тем, что в качестве окислителя применяют пиридинийхлорохромат.
3. Способ по пункту 1, отличающийся тем, что в качестве окислителя принимают комплекс перекись хрома/пиридин / CrO_5 . PY /.
4. Способ по пункту 1, отличающийся тем, что в качестве окислителя применяют окись хрома (U_1).

217 431

АННОТАЦИЯ

Способ получения C_{19} -гиббереллиновых альдегидов

Цель изобретения заключается в разработке общеприменимого способа, с помощью которого возможно получать с высокими выходами и без побочных продуктов C_{19} -производные гиббереллинов с альдегидной группой у шестого атома. Согласно изобретению C_{19} -производное гиббереллина с гидроксиметильной группой у шестого атома специфически превращается в C_{19} -гиббереллин-7/-альдегид в растворителе с окислителем, содержащим хром, например, окись хрома (У1), пиридинийхлорохромат или комплекс перекись хрома /пиридин / $CrO_5 \cdot 5Y$.

Синтезированные соединения имеют практическое значение для регуляции процессов роста и развития в растениях.

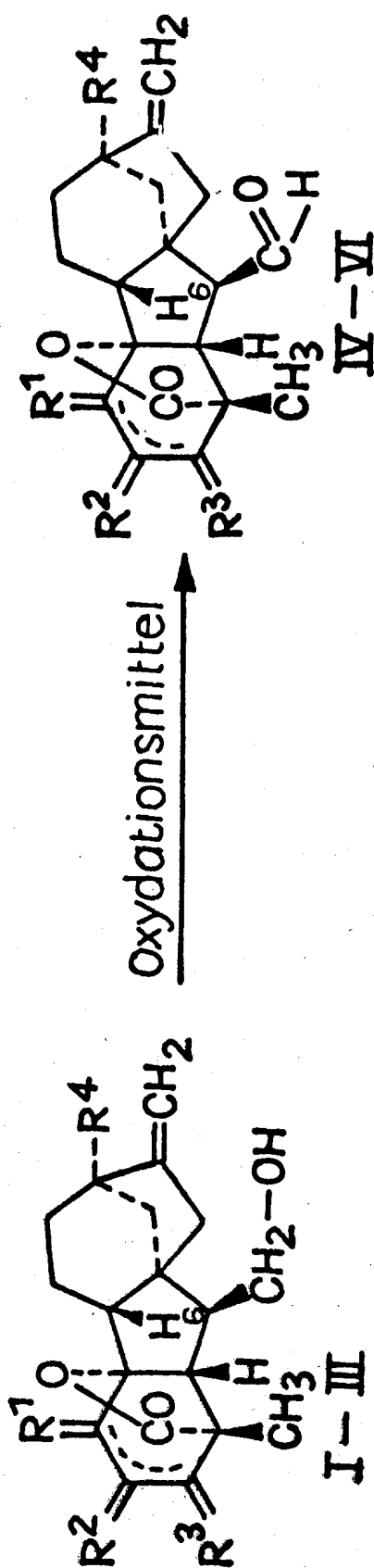
Кроме того, они служат исходными веществами для синтеза других модифицированных по структуре гибберелинов, а также радиоактивно меченных аналогов.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

217 431

1. Způsob výroby C_{19} - giberelin aldehydů, vyznačující se tím, že deriváty C_{19} - giberelinu s hydroxymetylovou skupinou na šestém atomu uhlíku se přeměňují v rozpouštědle s okysličovadly obsahujícími chrom v C_{19} -giberelin- (7)-aldehyd.
2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako okysličovadlo použije pyridiniumchlorchroman.
3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako okysličovadlo použije komplexní sloučenina peroxid dromu a pyridinu vzorce $CrO_5 \cdot C_5H_5N$.
4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako okysličovadlo použije kysličník chromový.

Uznáno vynálezem na základě výsledků expertizy, provedené Úřadem pro vynálezeectví a patentnictví, Berlín, DD



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