RZECZPOSPOLITA POLSKA

Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **187757**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **328850**

(51) IntCl[7] **C07H 15/04**

(22) Data zgłoszenia: **23.09.1998**

(54) **Sposób otrzymywania złożonych glikozydów w serii 2,6 dideoksy i 2,3,6-trideoksy piranoz**

CZYTELNIA OGÓLNA

(43) **Zgłoszenie ogłoszono:**
27.03.2000 BUP 06/00

(45) **O udzieleniu patentu ogłoszono:**
29.10.2004 WUP 10/04

(73) **Uprawniony z patentu:**
Politechnika Śląska, Gliwice, PL

(72) **Twórcy wynalazku:**
Wiesław Szeja, Gliwice, PL
Ilona Wandzik, Gliwice, PL
Grzegorz Grynkiewicz, Komianki, PL
Jan Ramza, Warszawa, PL

(74) **Pełnomocnik:**
Ziółkowska Urszula, Politechnika Sląska

(57) 1. Sposób otrzymywania złożonych glikozydów w serii 2,6-dideoksy i 2,3,6--trideoksy piranoz, **znamienny tym**, że donory glikozylowe o charakterze ditiokarbonianów traktuje się związkiem hydroksylowym jako akceptorem glikozylowym wobec związków zawierających „pozytywny" halogen jako aktywatorów.

PL 187757 B1

Sposób otrzymywania złożonych glikozydów w serii 2,6-dideoksy i 2,3,6-trideoksy piranoz

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania złożonych glikozydów w serii 2,6-dideoksy i 2,3,6-trideoksy piranoz, **znamienny tym**, że donory glikozylowe o charakterze ditiokarbonianów traktuje się związkiem hydroksylowym jako akceptorem glikozylowym wobec związków zawierających „pozytywny" halogen jako aktywatorów.

2. Sposób otrzymywania glikozydow według zastrz. 1, **znamienny tym**, że donoremglikozylowym jest N,N-dietyloditiokarbaminian.

3. Sposób otrzymywania glikozydow pochodnych deoksycukrów, **znamienny tym**, że aktywatorem są N-bromo, N-jodobursztynimid, nadchloran N-jodokolidyny.

* * *

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania złożonych glikozydów w serii 2,6--dideoksy i 2,3,6-trideoksy piranoz.

2-Deoksypiranozy i odpowiadające im 2-deoksyglikozydy stanowią ważną grupę chiralnych syntonów użytecznych dla otrzymywania różnorodnych związków naturalnych. Szczególnie ważne pochodne w tej grupie stanowią złożone glikozydy pochodzenia naturalnego o charakterystycznej aktywności biologicznej, znajdujące zastosowanie jako leki (np. antybiotyki antracyklinowe o działaniu przeciwnowotworowym, antybiotyki makrolidowe o czynności przeciwgrzybiczej, glikozydy nasercowe stosowane w chorobach układu krążenia itp.). Wspólną cechą strukturalną determinującą aktywność biologiczną tych związków jest konfiguracja centrum anomerycznego: α - w serii konfiguracyjnej L i β - w przypadku cukrów szeregu D. Tymczasem, znane metody chemicznej syntezy 2-deoksypiranozydów oznaczają się na ogół niską stereoselektywnością, a często także niskimi wydajnościami chemicznymi, zwłaszcza gdy w grę wchodzi alkohol (receptor reszty glikozylowej) o charakterze złożonego związku wielopierścieniowego, charakteryzujący się niską reaktywnością w klasycznych reakcjach glikozydowania. Systematycznego przeglądu metod syntezy 2-deoksy glikozydów dokonali J. Thiem i W. Klaffke (Topics in Current Chemistry, t. 154, str. 285-334, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1990). Znane sposoby syntezy można podzielić na dwie grupy: jedną grupę stanowi addycja alkoholi do glikali (hex-2-enitoli), często wobec reagentów tworzących jednocześnie wiązanie kowalencyjne w poz. 2, co wymaga dodatkowego etapu usuwania niepożądanego podstawnika; a drugą wymiana podstawnika anomerycznego w układzie 2-deoksy-piranozy; w tym przypadku znane i stosowane dotychczas grupy opuszczające nie gwarantują ani odpowiedniej kontroli warunków reakcji (np. możliwości powiększania skali) ani jej stereoselektywnego przebiegu. Poszukując stabilnych donorów 2-deoksyglikozylowych, ulegających łatwo glikozydacji w łagodnych warunkach opracowano syntezę ditiokarbonianów w reakcji cukrów redukujących z solami kwasów ditiokarbonowych wobec estrów kwasu fosforowego. [I. Wandzik, W. Szeja, Polish J. Chem.,72 (1998) 703].

Stwierdzono nieoczekiwanie, że otrzymane związki mogą być zastosowane w reakcji glikozydacji z użyciem związków wodorotlenowych, zawierających mało reaktywne, osłonięte przestrzennie grupy wodorotlenowe oraz kwasolabilne grupy ochronne. Szczególnie dogodne jako aktywatory glikozydacji są połączenia zawierające tzw. „pozytywny" halogen. Dobre wyniki uzyskano stosując N-bromoamidy, N-bromo-, N-jodoimidy, sole N-jodokolidyny, brom, jod.

Sposób według wynalazku polega na tym, że donory glikozylowe o charakterze ditiokarbonianów, traktuje się związkiem hydroksylowym jako akceptorem glikozylowym wobec związków zawierających „pozytywny" halogen jako aktywatorów. Donorem glikozydowym jest N,N-dietyloditiokarbaminian.

Sposób otrzymywania glikozydów pochodnych deoksycukrów polega na zastosowaniu jako aktywatora N-bromo, N-jodobursztynimidu, nadchloranu N-jodokolidyny.

Reakcje prowadzono w warunkach neutralnych lub w obecności katalitycznych ilości kwasów. Stwierdzono, że w tych warunkach związki kwasolabilne są stabilne.

Przykład 1

W kolbie trójszyjnej umieszczono donor glikozylowy N,N-dietyloditiokarbonian S-(3,4,6-tri-O-acetylo-2-deoksy-D-arabinoheksopiranozylowy (0,5 mmola) i akceptor glikozylowy, 1,2:3,4-di-O-izopropylideno-α-D-galaktopiranozę (1 mmol) rozpuszczone w chlorku metylenu (10 ml) i mieszano przez 30 minut w obecności sit molekularnych 4A (1 g). Następnie dodano N-jodobursztynimid (0,5 mmola) i kontynuowano mieszanie w temperaturze pokojowej przez 60 minut, do całkowitego przereagowania donora glikozylowego. Przesączono mieszaninę reakcyjną, przesącz rozcieńczono chlorkiem metylenu (5 ml), przemywano 10% roztworem tiosiarczanu sodowego (15 ml), wodą (2 x 10 ml), suszono bezwodnym siarczanem sodowym. Po zatężeniu uzyskany syrop chromatografowano. Frakcję glikozydów wydzielono z wydajnością 62%. Analizując produkt metodą 1H NMR stwierdzono, że jest to mieszanina glikozydów α:β w stosunku 3:1.

Przykład 2

Prowadzono glikozydację jak w przykładzie 1 stosując nadchloran N-jodokolidyny (0,5 mmola) jako aktywator. Otrzymano produkt z wydajnością 72%, o składzie jak w przykładzie 1.

Przykład 3

Postępowano jak w przykładzie 1 stosując jako donor glikozylowy N,N-dietyloditiokarbaminian S-(3,4-di-O-benzylo-2,6-dideoksy-α-L-arabinoheksopiranozylowy (0,5 mmola), cholesterol (1 mmol) jako akceptor glikozylowy oraz nadchloran N-jodokolidyny (0,5 mmola) jako aktywator. Otrzymano glikozyd z wydajnością76%, α:β = 6,5:1.

Przykład 4

Postępowano jak w przykładzie 1 stosując jako donor glikozylowy N,N-dietyloditiokarbaminian S-(3-azydo-4-O-benzoilo-2,3,6-trideoksy-α-L-ryboheksopiranozylowy (0,5 mmola), 1,2-O-izopropylidenoglicerynę (1 mmol) jako akceptor glikozylowy oraz układ N-bromobursztynimid (0,5 mmola) - kwas trifluorometanosulfonowy (0,05 mmola) jako aktywator. Glikozyd o konfiguracji β otrzymano z wydajnością 63%.

Przykład 5

Postępowano jak w przykładzie 1 stosując jako donor glikozylowy N,N-dietyloditiokarbaminian S-(4-O-acetylo-3-N-trifluoroacetylo-2,3,6-trideoksy-α-L-arabinoheksopiranozylowy) (0,5 mmola), cholesterol (1 mmol) jako akceptor glikozylowy oraz układ N-jodobursztynimid (0,5 mmola) - kwas trifluorometanosulfonowy (0,0025 mmola) jako aktywator. Glikozyd o konfiguracji α otrzymano z wydajnością 60%.

Przykład 6

Postępowano jak w przykładzie 1 stosując jako donor glikozylowy N,N-dietyloditiokarbaminian S-(4-O-acetylo-3-N-trifluoroacetylo-2,3,6-trideoksy-α-L-arabinoheksopiranozylowy) (1,0 mmola), daunomycynon (0,5 mmola) jako akceptor oraz układ N-jodobursztynimid (0,5 mmola) - kwas trifluorometanosulfonowy (0,05 mmola) jako aktywator, reakcję prowadzono w temp. -15°C. Glikozyd o konfiguracji α otrzymano z wydajnością 75%.

Departament Wydawnictw UP RP. Nakład 50 egz.
Cena 2,00 zł.