



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 15.06.77 (P. 198 891)

Pierwszeństwo: 15.06.76 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 12.02.79

Opis patentowy opublikowano: 24.03.1983

Int. Cl.³
C07D 315/00

CZYTELNIKA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Beecham Group Limited, Brentford
(Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu monowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu monowego, wykazujących czynność przeciwbakteryjną w stosunku do pewnych organizmów Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, zwłaszcza *Haemophilis influenzae* i *Neisseria gonorrhoeae* oraz wysoką czynność przeciwmikoplazmatyczną. Powyższe związki nadają się do stosowania w leczeniu zakażeń bakteryjnych przenoszonych drogą płciową, zwłaszcza w leczeniu zapalenia oskrzeli i chorób wenerycznych u ludzi.

Rzeżączkę od wielu lat leczy się rutynowo antybiotykami penicylinowymi. Jednakże pewne szczepy gonokoków są mniej wrażliwe na penicyliny, a stopień takiej odporności stale wzrasta, co wymaga zwiększenia stosowanych dawek antybiotyków. Ponadto przedstawiono doniesienia o występowaniu szczepów wytwarzających penicylinazę i w związku z tym wysoce odpornych na penicylinę. W *British Medical Journal* (1976) na stronie 963 stwierdza się że obecnie perspektywy leczenia rzeżączki radykalnie pogorszyły się, gdyż stwierdzono istnienie szczepów całkowicie opornych, zawdzięczających swą odporność wytwarzaniu penicylinazy, enzymu niszczącego penicylinę, znajdowanego u wielu innych bakterii.

Obecnie stwierdzono, że pewna klasa związków wykazuje wysoką czynność w stosunku do wielu organizmów, w tym *N. gonorrhoeae*, a ponieważ związki te nie są pokrewne antybiotekom typu

2

β -laktamowego (t. j. penicylinom i cefalosporynom), nie ulegają one działaniu penicylinazy.

Kwas pseudomonowy o wzorze 1 opisany jest w brytyjskim opisie patentowym nr 1395 907 jako związek wykazujący czynność przeciwbakteryjną. Obecnie stwierdzono, że układ karboksylilowy kwasu pseudomonowego można estryfikować innymi rodnikami, uzyskując pochodne estrowe, które również wykazują czynność przeciwbakteryjną.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania związków o wzorze 2, w którym R oznacza atom wodoru, grupę C_{1-10} alkilową, benzylową, C_{1-6} alkoksycarbonylo C_{1-10} alkilową, fenylową, fenylową podstawioną w pozycji para grupą alkoksy C_{1-6} karbonylową, pirydylową, kumarylową, α -alkoksy C_{1-6} karbonylobenzylową, alkoksy C_{1-6} karbonylocykloheksylową, C_{2-6} alkenylową, C_{2-6} alkinylową, alkoksy C_{1-6} karbonyloalkenylową, 1-karbamoilometylową lub 2,3-epoksypropylową.

Związek o wzorze 2 zawiera trójpodstawiony układ podwójnego wiązania i w związku z tym może występować w postaci E (naturalnej) lub Z (izo). Należy rozumieć, że w zakresie wynalazku wchodzi sposób wytwarzania obu izomerów geometrycznych, jak również ich mieszanin. Izomery E związków o wzorze 2, w których R jest rodnikiem estrowym są korzystniejsze, ponieważ wykazują wyższą czynność.

Związek o wzorze 2, w którym R jest atomem wodoru, a podwójne wiązanie jest w konfiguracji E nazywa się w niniejszym opisie „kwasem monowym”. Odpowiedni izomer Z jest nazywany „kwasem izomonowym”. Przyjmuje się, że kwas monowy ma absolutną stereochemię przedstawioną wzorem 3 (we wzorze przedstawiono numerację pierścienia czterowodoropiranowego).

Według wynalazku, związek o wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, uzyskuje się przez reakcję związku o wzorze 4, w którym grupy hydroksylowe są ewentualnie chronione grupami siliłowymi, ze związkiem o wzorze 5, w którym Q oznacza grupę o wzorze 6 lub grupę o wzorze 7, w których Ra, Rb i Rc są takie same lub różne i oznaczają grupę C₁₋₆ alkilową, aryłową lub aryloalkilową, a R^{*} ma to samo znaczenie, co R lub oznacza grupę ochronną grupy karboksylowej taką, jak grupa 2,2,2-trójkloroetylowa, fenyłowa, pięcioklorofenyłowa, benzyłowa, III-rzęd.butylowa lub siliłowa, po czym usuwa się grupy siliłowe chroniące grupy hydroksylowe w łagodnym kwaśnym środowisku oraz usuwa się grupy chroniące grupy karboksylowe w środowisku obojętnym.

Reakcję prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku, jak dwumetyloformamid, heksan, benzen,

Surowice wiążące: ester etylowy i ester metylowy kwasu monowego wiąże ludzką surowicę proteinową tylko w 30%, podczas gdy kwas pseudomonowy w 95%. W związku z tak wysokim stopniem wiązania, aktywność antybakteryjna kwasu pseudomonowego jest w obecności surowicy w sposób znaczący obniżona, natomiast nie ma to wpływu na aktywność estru etylowego i metylowego kwasu monowego, jak to przedstawiono w tablicy 1.

Poziom we krwi: poziom we krwi estrów etylowego i metylowego kwasu monowego oraz kwasu pseudomonowego badano u gryzoni, psów, małą amerykańskich i świń. W większości przypadków, ester etylowy i metylowy kwasu monowego powoduje, że ich poziom we krwi jest wyższy i dłużej się utrzymuje niż w przypadku kwasu monowego. U myszy, z powodu gwałtownej deaktywacji metabolizmu nie stwierdzono żadnego poziomu kwasu pseudomonowego przy podawaniu doustnym. Poziom we krwi trzech związków, po ich doustnym zastosowaniu u myszy podano w tablicy 2, a u małą w tablicy 3.

Otrzymywane sposobem według wynalazku związki o właściwościach antybiotyku można stosować w medycynie lub weterynarii po przygotowaniu ich jakimkolwiek dogodnym sposobem, analogicznym

Tablica 1

Stopień wiązania z surowicą ludzką i wpływ surowicy na aktywność dla estru etylowego i metylowego kwasu monowego oraz kwasu pseudomonowego

Związek	% wiązania z surowicą ludzką	Aktywność (μg/ml) w obecności 0% lub 50% surowicy ludzkiej					
		S. aureus Oxford		S. aureus Russell		Str. pyogenes CN 10	
		0	50	0	50	0	50
ester etylowy kwasu monowego	30	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0	2,5
ester metylowy kwasu monowego	30	1,0	1,0	2,5	2,5	5,0	10
kwas pseudomonowy	95	0,12	1,0	0,25	5,0	0,05	0,5

czterowodorofuran, w temperaturze od około 10°C do około 100°C, korzystnie w atmosferze obojętnego gazu, takiego jak azot. W takich warunkach reakcja przebiega łatwo, w czasie od kilku minut do kilku godzin, a produkt można wyodrębnić jakimkolwiek z konwencjonalnych sposobów, np. przez odparowanie rozpuszczalnika lub wytrącenie z roztworu nierozpuszczalnikami, z następnym odsączeniem. W wielu przypadkach reakcję można przeprowadzić w środowisku, w którym produkt jest nierozpuszczalny, a produkt wyodrębnić przez sączenie. Produkt można oczyścić na drodze chromatografii lub krystalizacji.

Niżej podano dane biologiczne, uzyskane po przebadaniu działania związku o wzorze 2 w porównaniu z danymi uzyskanymi dla kwasu pseudomonowego.

do sposobów formowania innych antybiotyków. Kompozycje farmaceutyczne, zawierają związek o wzorze 2 łącznie z farmaceutycznym nośnikiem lub wypełniaczem.

Kompozycje można formować do podawania jakąkolwiek drogą, zależnie od leczonej choroby. Kompozycje mogą mieć postać tabletek, kapsulek, proszków, granulek, drażetek lub preparatów ciekłych, jak doustne lub sterylne, pozajelitowe roztwory i zawiesiny.

Tabletki i kapsułki do podawania doustnego mogą zawierać dawki jednostkowe składnika czynnego konwencjonalne wypełniacze, jak czynniki wiążące, np. syrop, gumę arabską, żelatynę, sorbit, tragakant lub poliwinylpirolidon, laktozę, sacharozę, skrobię kukurydzianą, fosforan wapnia lub glicynę, czynniki smarne, np. stearynian mag-

Tablica 2

Poziom we krwi u myszy po zastosowaniu doustnym w ilości 50 mg/kg

Związek	Stężenie w µg/ml w minutach po zastosowaniu						
	5	10	20	30	60	120	240
ester etylowy kwasu mono- wego	7,1	4,8	3,2	2,2	1,2	<0,4	<0,4
ester metylowy kwasu mono- wego	10,4	9,3	8,8	5,3	2,5	<0,6	<0,6
kwas pseudo- monowy *	—	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5

* poziom nie wykrywalny

Tablica 3

Poziom we krwi u małp amerykańskich po zastosowaniu doustnym w ilości 50 mg/kg

Związek	Stężenie w µg/ml w minutach po zastosowaniu						
	10	15	30	60	120	240	360
ester etylowy kwasu mono- wego	—	20,4	19,5	12,2	4,0	0,3	—
ester metylowy kwasu mono- wego	36,5	31,0	21,8	14,1	9,8	1,6	<0,8
kwas pseudo- monowy	—	13,7	7,2	1,8	0,1	<0,1	<0,1

nezu, talk, glikol polietylenowy lub krzemionkę, czynniki dezintegrujące, jak skrobia ziemniaczana lub dopuszczalne czynniki zwilżające, jak laurylosiarczan sodu. Tabletki mogą być powlekane sposobami dobrze znanymi w praktyce farmaceutycznej.

Ciekłe preparaty doustne mogą mieć postać np. wodnych lub oleistych zawiesin, roztworów, emulsji, syropów lub eliksirów lub produktu suchego, przed użyciem rozpuszczanego w wodzie lub innym odpowiednim nośniku. Takie ciekłe preparaty mogą zawierać konwencjonalne dodatki, jak czynniki zawieszinotwórcze, np. sorbit, syrop, metylocelulozę, syrop glukozowy, żelatynę, hydroksymetylocelulozę, karboksymetylocelulozę, żel stearynianu glinu lub uwodornione oleje jadalne, czynniki emulgujące np. lecytynę, monooleinian sorbitanu lub gumę arabską, nośniki niewodne (które mogą obejmować oleje jadalne), np. olej migdałowy, frakcjonowany olej kokosowy, estry oleiste, jak gliceryny glikolu propylenowego lub alkoholu etylowego, środki konserwujące, np. ester metylowy lub propylowy kwasu p-hydroksybenzoesowego lub kwas sorbowy i, jeżeli to jest również pożądane, konwencjonalne czynniki zapachowe lub barwiące.

Czopki będą zawierać konwencjonalne podstawy czopków, jak masło kakaowe lub inne glicerydy.

Do stosowania pozajelitowego sporządza się ciekłe dawki jednostkowe związku czynnego i sterylnego nośnika, korzystnie wody. Zależnie od nośnika i stężenia, związek może być w nośniku zawieszony lub rozpuszczony. Przy sporządzaniu roztworów związek można rozpuścić w wodzie i sterylizować przez sączenie, przed rozlaniem do odpowiednich fiolek lub ampulek i zamknięciem. Korzystnie w nośniku można rozpuścić także dodatki, jak czynniki znieczulające miejscowo, środki konserwujące i bufony. Dla zwiększenia trwałości, po rozlaniu do ampulek kompozycje można liofilizować. Ampułkę z suchym, liofilizowanym proszkiem zatapia się, a przed użyciem preparat ponownie rozpuszcza w wodzie. Pozajelitowe zawiesiny sporządza się w zasadniczo taki sam sposób, z tym, że związek zawieszają się w nośniku, a nie rozpuszcza, a sterylizacji nie można dokonywać przez sączenie. Związek można sterylizować przez wystawienie na działanie tlenu etylenowego, przed zawieszeniem go w sterylnym nośniku. Korzystnie, dla ułatwienia równomiernego rozprowadzenia związku do kompozycji dodaje się do środka powierzchniowo czynnego lub zwilżającego.

Kompozycje mogą zawierać, zależnie od sposobu podawania, 0,1—99 korzystnie 10—60% wagowych składnika czynnego. W przypadku kompozycji, zawierających dawki jednostkowe, ilość

składnika czynnego wynosi korzystnie — 50—500 mg. Dawki stosowane w leczeniu dorosłych ludzi wynoszą korzystnie 100—3000 mg dziennie, np. 1500 mg dziennie, zależnie od drogi i częstotliwości podawania.

Wynalazek jest ilustrowany poniższymi przykładami.

Przykład I. Wytwarzanie estru etylowego kwasu 3-/3R,4R-dwuhydroksy-5S-/2S,3S-epoksy-5S-hydroksy-4S-metyloheksylo-10/-2,3,5,6-czterowodoropiran-2S-ylo/-2-metylopropeno-1-karboksylowego-1 (ester etylowy kwasu monowego i ester etylowy kwasu izomonowego)

a) Wytwarzanie 2S-acetonylo-3R,4R-dwuhydroksy-5S-/2S,3S-epoksy-5S-hydroksy-4S-metyloheksylo/-2,3,5,6-czterowodoropiranu (związek o wzorze 8)

Przez roztwór 0,514 g estru metylowego kwasu pseudomonowego w 8 ml metanolu z dwiema kroplami pirydyny, utrzymywany w -78°C , przepuszcza się w ciągu 0,5 godziny ozonizowany tlen (zawartość ozonu około 1%), do pojawienia się niebieskiego zabarwienia. Nadmiar ozonu odpędza się suchym azotem w -78°C . Z kolei dodaje się 0,3 ml 80% fosforynu trójetylu i doprowadza mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej, pod zmniejszonym ciśnieniem odpędza się rozpuszczalnik, a pozostałość poddaje chromatografii na 20 g żelu krzemionkowego.

Elucję kolumny prowadzi się mieszaniną chloroform-metanol (93:7) z szybkością 2 ml/min, otrzymując 0,299 g związku tytułowego o temperaturze topnienia $85-86^{\circ}\text{C}$ (z chloroformu), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 11,9^{\circ}$ (c 1,0, CHCl_3), γ_{max} (CHCl_3) 1708, 1112, 1080 i 1050 cm^{-1} .

b) Kondensacja ketonu o wzorze 8x z fosfonooctanem trójetylu, z ochroną grup wodorotlenowych

Do roztworu 0,1 g (0,35 mmola) 2-acetonylo-3,4-dwuhydroksy-5-/2,3-epoksy-5-hydroksy-4-metyloheksylo/-2,3,5,6-czterowodoropiranu w 1 ml czterowodorofuranu dodaje się w 0°C 0,25 ml, (1 mmol) bistrójmetylosililoacetamidu i całość miesza w ciągu 0,5 godziny w temperaturze pokojowej. Pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze pokojowej odpędza się rozpuszczalnik, a pozostałość rozpuszcza w 1 ml czterowodorofuranu do użycia w następnej operacji.

Do mieszaniny zawiesiny 0,01 g (80% zawiesina w oleju) wodoru sodu w 2 ml czterowodorofuranu, utrzymywanej w 0°C , pod azotem, wkrapla się w ciągu 15 minut 0,075 g (0,33 mmola) fosfonooctanu trójetylu. Całość miesza się pod azotem, w temperaturze pokojowej, w ciągu godziny, po czym do utrzymywanej w 0°C mieszaniny reakcyjnej wkrapla w ciągu 15 minut roztwór sililowanego 2-acetonylo-3,4-dwuhydroksy-5-/5-hydroksy-2,3-epoksy-4-metyloheksylo/-2,3,5,6-czterowodoropiranu. Z kolei w ciągu 15 minut utrzymuje się mieszaninę w 60°C i wylewa do 3 g wody z lodem, zakwasza mieszaninę do pH i dodatkiem etanolu utrzymuje jednorodność roztworu. Po upływie 2 minut dodaje się 10 ml wodnego roztworu

wodorowęglanu sodu, wysyca mieszaninę chlorowodem sodu i wyczerpująco ekstrahuje eterem.

Eterowy ekstrakt suszy się i odparowuje, otrzymując mieszaninę, która w chromatografii cienkowarstwowej wykazuje obecność pewnej ilości materiału wyjściowego i dwóch produktów głównych. Preparatywną chromatografią cienkowarstwową, z trzykrotnym rozwinięciem mieszaniny chloroform-metanol (93:7) rozdziela się te produkty na dwa pasma, A ($R_f=0,45$) i B ($R_f=0,40$). Ekstrakcja pasma A 100 ml octanu etylu daje 0,021 izomeru z estru etylowego kwasu 3-/3,4-dwuhydroksy-5-/2,3-epoksy-5-hydroksy-4-metyloheksylo/-2,3,5,6-czterowodoropiran-2-ylo/-2-metylopropeno-1-karboksylowego-1, λ_{max} 221 nm (ϵ 9700), γ_{max} (CHCl_3) 1960, 1262, 1155, 1085 i 1060 cm^{-1} , δ H(CDCl_3) 5,93 (1H, m, $-\text{CH}=\text{}$), 4,25 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CHCH}_3$), 2,06 (3H, s, wzór 9), 1,30 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,25 (3H, d, $J=7\text{Hz}$, CH_3CH) i 0,95 (3H, d, $J=7\text{Hz}$, CH_3C), m/e (natężenie względne) 372 (H⁺, 0,5), 354(1), 336(2), 327(2), 309(4), 291(9), 227(100), 224(69) i 209 (23) (znaleziono: C 61,85, H 9,20%, obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_7$ C 61,25 H 8,65%).

Ekstrakcja pasma B octanem etylu daje 0,669 g izomeru E estru etylowego kwasu 3-/3,4-dwuhydroksy-5-/2,3-epoksy-5-hydroksy-4-metyloheksylo/-2,3,5,6-czterowodoropiran-2-metylo-propeno-1-karboksylowego-1/ $[\alpha]_{\text{D}} -1,44^{\circ}$ (c 1,8, CHCl_3), λ_{max} 220 nm (ϵ_{11100}), γ_{max} (CHCl_3) 1705, 1650, 1155 i 1050 cm^{-1} , δ H (CDCl_3) 5,86 (1H, m, $-\text{CH}=\text{}$), 4,23 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,70—2,90 (2H, m, wzór 10), 2,26 (3H, s, wzór 9), 1,30 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,25 (3H, d, $J=7\text{Hz}$, CH_3CH) i 0,95 (3H, d, $J=7\text{Hz}$, CH_3CH), m/e (natężenie względne) 372 (M⁺, 2), 354(2), 336(3), 327(6), 291(6), 270(11), 264(13), 245(10), 244(10), 227(100), 224(30) i 209(35) (znaleziono M⁺ 372, 2150, wartość obliczenia dla $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_7$: M⁺ 372, 2148).

Przykład II. Ester etylowy kwasu monowego i ester etylowy kwasu izomonowego. Kondensacja ketonu o wzorze 8 z fosfonooctanem trójetylu, z ochroną grup wodorotlenowych.

Do mieszaniny zawiesiny 0,086 g wodoru sodu (80% zawiesina w oleju) w 2 ml czterowodorofuranu, utrzymywanego w 0°C , pod azotem, w ciągu 15 minut wkrapla się roztwór 1,09 ml fosfonooctanu trójetylu w 3 ml czterowodorofuranu. Całość miesza się pod azotem, w temperaturze pokojowej, w ciągu godziny. Do utrzymywanej w 0°C mieszaniny reakcyjnej wkrapla się w ciągu 15 minut roztwór 0,271 g 2-acetonylo-3,4-dwuhydroksy-5-/5-hydroksy-2,3-epoksy-4-metyloheksylo/-2,3,5,6-czterowodoropiranu w 2 ml czterowodorofuranu. Z kolei mieszaninę utrzymuje się w ciągu 1,5 godziny w 60°C i wylewa do 20 ml wody z lodem. Roztwór wysyca się chlorkiem sodu, oddziela warstwę organiczną, a warstwę wodną przemycia octanem etylu (2×30 ml). Połączone ekstrakty organiczne przemycia się solanką (50 ml), suszy i odparowuje, otrzymując olej, który sacy się przez kolumnę z żelazem krzemionkowym (30 g).

Elucja kolumny kolejno 2% metanolem w chloroformie (200 ml) 4% metanolem w chloroformie (300 ml) z szybkością 1,5 ml/minutę daje 2 frakcje. Frakcja pierwsza jest złożoną mieszaniną, której

dalej oczyszcza się preparatywną chromatografią cienkowarstwową (trzykrotne rozwinięcie 8% metanolem w chloroformie), otrzymując 0,017 g izomeru z estru etylowego kwasu 3-/3,4-dwuhydroksy-5-/2,3-epoksy-5-hydroksy-4-metyloheksylo/-2,3,5,6-czterowodoropiran-2-ylo/-2-metylo-propeno-1-karboksyowego-1 (estru etylowego kwasu izomonowego).

Frakcja druga jest około 85% czystości (wysokociśnieniowa chromatografia cieczowa), a po oczyszczeniu w drodze preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej (trzykrotne rozwinięcie 8% metanolem w chloroformie) uzyskuje się z niej 0,047 g izomeru Estru etylowego kwasu 3-/3,4-dwuhydroksy-5-/2,3-epoksy-5-hydroksy-4-metyloheksylo/-2,3,5,6-czterowodoropiran-2-ylo/-2-metylopropeno-1-karboksyowego-1 (estru etylowego kwasu monowego).

Przykład III. Wytwarzanie estru metylowego kwasu 3-/3R,4R-dwuhydroksy-5S-/2S,3S-epoksy-5S-hydroksy-4S-metyloheksylo/-2,3,5,6-czterowodoropiran-2S-ylo/-2-metylopropeno-1-karboksyowego-1 (ester metylowy kwasu monowego i ester metylowy kwasu izomonowego).

Do utrzymywanego w temperaturze pokojowej roztworu 1,204 g 2-acetonylo-3,4-dwuhydroksy-5-/2,3-epoksy-5-hydroksy-4-metyloheksylo/-2,3,5,6-czterowodoropiranu w 25 ml acetonitrylu dodaje się 5,9 ml bis-trójmetylosililoacetamidu, po czym całość miesza w temperaturze pokojowej w ciągu godziny. Pod zmniejszonym ciśnieniem, w 40°C, odpędza się rozpuszczalnik, a pozostałość rozpuszcza w 3 ml N,N-dwumetyloformamidu, do użycia w następnej operacji.

Do utrzymywanej w 0°C, w atmosferze azotu, zawiesiny 0,45 g wodoru sodu (80% zawiesina w oleju) w 10 ml N,N-dwumetyloformamidu wkrapla się w ciągu 0,5 godziny roztwór 3 g fosfonooctanu trójmetylu w 10 ml N,N-dwumetyloformamidu. Całość, utrzymywaną w 0°C w atmosferze azotu, miesza się w ciągu godziny. Z kolei w ciągu 0,5 godziny wkrapla się roztwór sililowanego ketonu i kontynuuje mieszanie w ciągu 18 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną wylewa się do nasyconej solanki (50 ml) i ekstrahuje octanem etylu (3×50 ml).

Warstwę organiczną suszy się i odparowuje, otrzymując olej, który rozpuszcza się w 25 ml mieszaniny dioksan-woda (4:1) i zadaje dwiema kroplami 5 M kwasu solnego. Po upływie 10 minut dodaje się 20 ml wodnego roztworu wodorowęglanu sodu i ekstrahuje mieszaninę octanem etylu (3×30 ml).

Warstwę organiczną suszy się i odparowuje, otrzymując 1,2 g oleju, który poddaje się chromatografii na 35 g żelu krzemionkowego. Elucja kolumny mieszaniną chloroform-metanol (97:3) daje dwie frakcje. Frakcję pierwszą oczyszcza się dalej preparatywną chromatografią cienkowarstwową (rozwijanie w układzie chloroform-metanol (92:8), uzyskując 0,16 g estru metylowego kwasu izomerowego, izomeru Z, w postaci oleju: $\lambda_{\max}$ (EtOH) 222 nm (ϵ 9600), $\gamma_{\max}$ (CHCl₃) 1695, 1645, 1220 (szerokie), 1155, 1100, 1080, i 1050 cm⁻¹. Z frakcji drugiej uzyskuje się 0,4 g estru metylo-

wego kwasu monowego, izomeru E, temperatura topnienia 121–122°C (z mieszaniny octan metylu-heksan), $[\alpha]_D^{20}$ –11,07° (c 1,5 CHCl₃), $\lambda_{\max}$ (EtOH) 221 (ϵ 14700) nm, $\gamma_{\max}$ (CHCl₃) 1710, 1645, 1435, 1220 (szeroki), 1155, 1110 i 1050 cm⁻¹.

Przykład IV. Wytwarzanie kwasu monowego z ketonu o wzorze 8 w drodze kondensacji Wittiga

a) Karboksymetylenofosfonian dwuetylu

W 200 ml 1N wodorotlenku sodu rozpuszcza się 44,8 g fosfonooctanu trójetylu i miesza roztwór w ciągu nocy w temperaturze pokojowej. Rozcieńczonym kwasem solnym doprowadza się pH z wartości 9,0 do 1,0. Z kolei roztwór wysyca się chlorkiem sodu i ekstrahuje octanem etylu (3×100 ml). Ekstrakt przemywa się nasyconą solanką, suszy nad siarczanem magnezu i pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje do sucha, otrzymując lepki, bezbarwny olej, który po oziębieniu do temperatury pokojowej krystalizuje w ciało stałe barwy białej (37,4 g, 96%).

Chromatografia cienkowarstwowa w chloroformie, z wywołaniem parami jodu, wykazuje obecność jednego składnika, o wartości $R_f=0,02$ $n_D^{23}=1,3900$, δ (CDCl₃) 9,33 (1H, s, CO₂H), 4,07 (4H, oktet, Me–CH₂–O–P, $J_{HH}=6$ Hz, $J_{HP}=8$ Hz), 2,88 (2H, d, P–CH₂–CO₂H, $J_{HP}=22$ Hz) i 9,25 (6H, t CH₃–CH₂, $J=6$ Hz). Napromieniowanie przy δ 9,25 powoduje pojawienie się dubletu przy 4,07, z $J_{HP}=3$ Hz. $\gamma_{\max}$ (film) 1730 (C=O, rozciągające), 1230 (P=O, rozciągające), 1170 (P=C, wibracyjne) cm⁻¹. (Znaleziono: c 27,10, R 7,07, P 15,66%, wartości obliczone dla C₆H₁₃PO₅: C 36,74, H 6,69, P 15,79%).

b) Kwas monowy

Do roztworu 302 mg (1 mM) 2-acetonylo-3,4-dwuhydroksy-5-/5-hydroksy-2,3-epoksy-4-metyloheksylo/-2,3,5,6-czterowodoropiranu w 6 ml suchego acetonitrylu dodaje się 1,52 ml (6mM) N,O-bis-trójmetylosililoacetamidu. Roztwór miesza się w ciągu godziny w temperaturze pokojowej, po czym pod zmniejszonym ciśnieniem w 40°C, odparowuje do sucha. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 6 ml suchego dwumetyloformamidu, do użycia w następnej operacji.

Do roztworu 392 mg (2mM) karboksymetylenofosfonianu dwumetylu w 5 ml suchego dwumetyloformamidu, utrzymywanego w 0°, pod suchym azotem, dodaje się 114 mg (80% czystości, 3,8 mM) wodoru sodu. Całość miesza się w 0°C w ciągu dalszych 2 godzin. Do powyższej mieszaniny, utrzymywanej w 0°C, pod azotem, dodaje się roztwór sililowanego ketonu, a otrzymaną mieszaninę reakcyjną miesza w ciągu nocy w temperaturze pokojowej.

Z kolei odparowuje się ją do sucha, a ciemną pozostałość rozpuszcza w 10 ml wody i 10 ml etanolu, doprowadzając pH roztworu do 1,8. Po 5 minutach w temperaturze pokojowej roztwór rozcieńcza się 15 ml wody wysyconej chlorkiem sodu i ekstrahuje octanem etylu (4×10 ml). Ekstrakt przemywa się solanką, suszy nad siarczanem magnezu, przesącza i pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje do sucha, otrzymując kwas monowy.

Próbkę otrzymanej mieszaniny oleju rozpuszcza się w octanie etylu i zadaje dwuazotanem, prze-

prorowadzając w ten sposób kwas monowy w jego ester metylowy. Obecność tego estru potwierdza się czterema analitycznymi porównaniami z czystym estrem metylowym kwasu monowego, w drodze wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej.

Przykład V. Wytwarzanie estru benzyłowego kwasu 4-/3R, 4R-dwuhydroksy-5S-/2S,3S-epoksy-5S-hydroksy-4S-metyloheksylo/-2,3,5,6-czterowodoropiran-2S-ylo/-2-metylopropeno-1E-karboksylowego-1 (ester benzyłowy kwasu monowego)

Do roztworu 0,604 g (2mM) 2-acetonylo-3,4-dwuhydroksy-5-/2,3-epoksy-5-hydroksy-4-metyloheksylo/-2,3,5,6-czterowodoropiranu w 10 ml suchego acetonitrylu dodaje się 3 ml bis-trójmetylsililoacetamidu, a całość miesza w ciągu godziny w temperaturze pokojowej. Pod zmniejszonym ciśnieniem, w 40°C, odpędza się rozpuszczalnik, a pozostałość rozpuszcza w 5 ml dwumetyloformamidu, do użycia w następnej operacji.

Do zawiesiny 0,240 g (80% zawiesina w oleju, 8mM) wodoru sodu w 5 ml suchego dwumetyloformamidu, utrzymywanej w 0°C, pod azotem, wkrapla się 2,30 g (8mM) benzoksykarbonylometylenofosfonianu dwumetylu. Utrzymywany pod azotem, w temperaturze pokojowej roztwór miesza się w ciągu godziny. Z kolei w 0°C, pod azotem, wkrapla się w ciągu 0,5 godziny roztwór silylowanego ketonu i kontynuuje mieszanie w ciągu 18 godzin w temperaturze pokojowej. Roztwór odparowuje się do sucha, a pozostały olej barwy żółtej rozpuszcza w octanie etylu, przemycia solanką i odparowuje do oleju, który rozpuszcza się w 10 ml mieszaniny dioksan-woda (4:1); do roztworu dodaje się stężonego kwasu solnego do pH 1,5 i miesza w ciągu 10 minut w temperaturze pokojowej.

Następnie dodaje się nadmiar roztworu wodorowęglanu sodu i ekstrahuje mieszaninę octanem etylu. Ekstrakt przemycia się solanką, suszy nad siarczanem magnezu, sączy i odparowuje do oleju (1,615 g). Powyższy olej poddaje się chromatografii na żelu krzemionkowym (40 g), eluując gradientem metanol/chloroform 1% do 3%. Frakcje zawierające czysty ester benzyłowy kwasu monowego (czystość wykazana wysokociśnieniową chromatografią cieczową i chromatografią cienkowarstwową) łączy się i odparowuje do oleju (0,150 g). $[\alpha]_D^{20}$ 5,0° (c, 1,0 CHCl₃), λ_{max} (EtOH) 219 nm (ϵ 14000), γ_{max} (CHCl₃) 3400 (szeroki, grupy CH), 1710 (szeroki, grupy C=O), 1645 cm⁻¹, δ H(CDCl₃) 7,26 (5H, s, rodnik fenyłowy), 5,75 (1H, s, CH=C), 5,08 (2H, s, PhCH₂), 2,70 (2H, m, wzór 11), 2,18 (3H, s), C(CH₃)=C, 1,17 (3H, d, J=7Hz, CH-CH₃) i 0,88 (3H, d, J=7Hz, CH-CH₃), m/e 506 (M⁺), 488, 444, 91 (znaleziono: M=434, 229970, wartość obliczona dla C₂₄H₃₄C₇: 434, 230435).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu monowego w ogólnym wzorze 2, w którym R oznacza atom wodoru, grupę C₁₋₁₀ alkilową, benzyłową, C₁₋₆ alkoksylkarbonylo C₁₋₁₀ alkilową, feny-

lową, fenyłową podstawioną w pozycji para grupą alkoksyl C₁₋₆ karbonyłową, pirydylową, kumaryłową, α -alkoksyl C₁₋₆ karbonylobenzyłową, alkoksyl C₁₋₆ karbonylocykloheksylową, C₂₋₆ alkenylową, C₂₋₆ alkinyłową, alkoksyl C₁₋₆ karbonyloalkenylową, 1-karbamoilometylową lub 2,3-epoksypropylową, **znamienny tym**, że związek o wzorze 4, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 5, w którym Q oznacza grupę o wzorze 6 lub grupę o wzorze 7, w których R_a, R_b i R_c są takie same lub różne i oznaczają grupę C₁₋₆ alkilową, aryłową lub aryloalkilową, a R^x ma to samo znaczenie, co R.

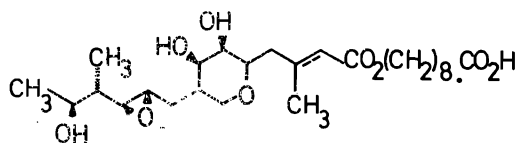
2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu monowego o ogólnym wzorze 2, w którym R oznacza atom wodoru, grupę C₁₋₁₀ alkilową, benzyłową, C₁₋₆ alkoksylkarbonylo C₁₋₁₀ alkilową, fenyłową, fenyłową podstawioną w pozycji para grupą alkoksyl C₁₋₆ karbonyłową, pirydylową, kumaryłową, α -alkoksyl C₁₋₆ karbonylobenzyłową, alkoksyl C₁₋₆ karbonylocykloheksylową, C₂₋₆ alkenylową, C₂₋₆ alkinyłową, alkoksyl C₁₋₆ karbonyloalkenylową, 1-karbamoilometylową lub 2,3-epoksypropylową, **znamienny tym**, że związek o wzorze 4, w którym grupę hydroksylową chroni się przez reakcję z czynnikiem silylującym, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 5, w którym Q oznacza grupę o wzorze 6 lub grupę o wzorze 7, w których R_a, R_b i R_c są takie same lub różne i oznaczają grupę C₁₋₆ alkilową, aryłową lub aryloalkilową, a R^x ma to samo znaczenie, co R, a następnie usuwa się grupę silylową chroniącą grupę hydroksylową w słabo kwaśnym środowisku.

3. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu monowego o ogólnym wzorze 2, w którym R oznacza atom wodoru, grupę C₁₋₁₀ alkilową, benzyłową, C₁₋₆ alkoksylkarbonylo C₁₋₁₀ alkilową, fenyłową, fenyłową podstawioną w pozycji para grupą alkoksyl C₁₋₆ karbonyłową, pirydylową, kumaryłową, α -alkoksyl C₁₋₆ karbonylobenzyłową, alkoksyl C₁₋₆ karbonylocykloheksylową, C₂₋₆ alkenylową, C₂₋₆ alkinyłową, alkoksyl C₁₋₆ karbonyloalkenylową, 1-karbamoilometylową lub 2,3-epoksypropylową, **znamienny tym**, że związek o wzorze 4, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 5, w którym Q oznacza grupę o wzorze 6 lub grupę o wzorze 7, w których R_a, R_b i R_c są takie same lub różne i oznaczają grupę C₁₋₆ alkilową, aryłową lub aryloalkilową, a R^x oznacza grupę ochronną grupy karboksylowej taką jak grupa 2,2,2-trójkloroetylowa, fenyłowa, pentachlorofenyłowa, benzyłowa, III-rzęd.butylowa lub silylowa, którą usuwa się następnie w środowisku obojętnym.

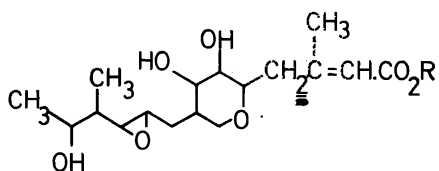
4. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu monowego o ogólnym wzorze 2, w którym R oznacza atom wodoru, grupę C₁₋₁₀ alkilową, benzyłową, C₁₋₆ alkoksylkarbonylo C₁₋₁₀ alkilową, fenyłową, fenyłową podstawioną w pozycji para grupą alkoksyl C₁₋₆ karbonyłową, pirydylową, kumaryłową, α -alkoksyl C₁₋₆ karbonylobenzyłową, alkoksyl C₁₋₆ karbonylocykloheksylową, C₂₋₆ alkenylową, C₂₋₆ alkinyłową, alkoksyl C₁₋₆ karbonyloalkenylową, 1-karbamoilometylową lub 2,3-epoksy-

13

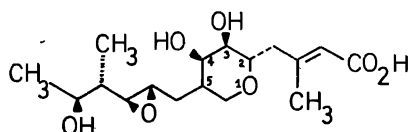
propylową, **znamienny tym**, że związek o wzorze 4, w którym grupę hydroksylową chroni się przez reakcję z czynnikiem silylującym, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 5, w którym Q oznacza grupę o wzorze 6 lub grupę o wzorze 7, w których R_a , R_b i R_c są takie same lub różne i oznaczają grupę C_{1-6} alkilową, arylową lub ary-



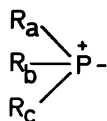
WZÓR 1



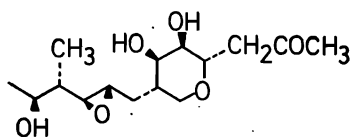
WZÓR 2



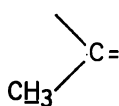
WZÓR 3



WZÓR 7



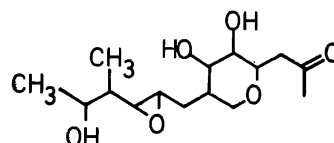
WZÓR 8



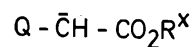
WZÓR 9

14

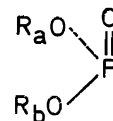
loalkilową, a R^x oznacza grupę ochronną grupy karboksylowej taką, jak grupa 2,2,2-trójkloroetylowa, fenylowa, pentachlorofenylowa, benzylowa, IIIrzed.-butylowa lub silylowa, którą usuwa się następnie w środowisku obojętnym, po czym usuwa się silylową grupę chroniącą grupę hydroksylową w słabo kwaśnym środowisku.



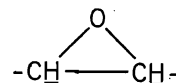
WZÓR 4



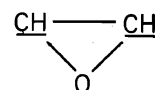
WZÓR 5



WZÓR 6



WZÓR 10



WZÓR 11