



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 02.02.73 (P. 160546)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.09.74

Opis patentowy opublikowano: 15.04.1977

MKP C07d 5/16

Int.Cl.² C07D 307/38

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: Grzegorz Gryniewicz

Uprawniony z patentu: Polska Akademia Nauk, Instytut Chemii Orga-
nicznej, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania diastereoizomerów 1-/2-furylo/2-acetamidobutanolu-1

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania czystych diastereoizomerów 1-/2-furylo/-2-acetamidobutanolu-1, tj. erytro 1-/2-furylo/-2-acetamidobutanolu-1 o wzorze 1 lub treo 1-/2-furylo/-2-acetamidobutanolu-1 o wzorze 2.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku są nowymi związkami nie opisanymi dotychczas w literaturze. Związki te stanowią półprodukty do syntezy fragmentów cukrowych zmodyfikowanych antybiotyków.

Stwierdzono, że izomery 1-/2-furylo/-2-acetamidobutanolu-1 otrzymuje się, jeżeli 1-/2-furylo/-2-nitrobutanol-1 z zabezpieczoną w postaci eteru grupą hydroksylową redukuje się korzystnie wodorkami metalicznymi, acetyluje powstałą grupę aminową, a następnie odszczepia drogą hydrolizy grupę eterową, po czym tak otrzymany izomer erytro o wzorze 1 ewentualnie poddaje się działaniu katalizatorów kwasowych zwłaszcza chlorku tionylu i kwasu mineralnego otrzymując izomer treo o wzorze 2.

Konfigurację obydwu izomerów ustalono na podstawie analizy widm m.r.j. cyklicznych węglanów otrzymanych z obu izomerycznych aminoalkoholi.

Według wynalazku grupę hydroksylową w 1-/2-furylo/-2-nitrobutanolu-1 zabezpiecza się korzystnie za pomocą dwuhydropiranu, który tworzy połączenie eterowe z tą grupą.

Redukcję grupy nitrowej prowadzi się według

2

wynalazku w rozpuszczalniku organicznym, zwłaszcza typu eterowego, za pomocą wodorków metalicznych, korzystnie wodorku litowo-glinowego.

Grupę aminową acetyluje się w znany sposób za pomocą bezwodnika octowego.

Hydroliza grupy eterowej zachodzi najlepiej w roztworze alkoholowym lub alkoholu-wodnym bądź eterowo-wodnym takim jak czterohydrofuran-woda, dioksan-woda, wobec katalizatorów kwaśnych, zwłaszcza kwasów mineralnych, takich jak kwas chlorowodorowy, siarkowy lub fosforowy.

Przekształcenie izomeru erytro w izomer treo następuje według wynalazku wobec katalizatorów kwasowych, zwłaszcza wobec chlorku tionylu i rozcieńczonego kwasu mineralnego. Reakcja ta zachodzi ilościowo ze 100%-ową wydajnością.

Następujące przykłady bliżej wyjaśniają sposób według wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 18,5 g furylonitrobutanolu rozpuszczono w 150 ml eteru absolutnego, dodano 10 g dwuhydropiranu i 0,5 g kwasu p-toluenosulfonowego. Mieszaninę reakcyjną pozostawiono przez 20 godzin w temperaturze pokojowej a następnie przemywano roztworem NaHCO_3 , suszono nad bezwodnym MgSO_4 i odparowano rozpuszczalnik. Otrzymano 24 g (89%) eteru czterohydrofuranowego 1-/2-furylo/-2-nitrobutanolu-1 w postaci oleju, który destylowano (130—140° 0,2 mm Hg) lub krystalizowano z benzyny (t.t. 74—6°).

Analiza: dla $C_{15}H_{19}O_3N$

obliczono: C-57,98 H-7,11 N-5,20%

znaleziono: C-58,05 H-7,48 N-5,12

IR: 1560, 1350 cm^{-1} (NO_2) 890 cm^{-1} (furan)

Roztwór 10 g eteru czterohydropiranowego 1-/2-furylo/-2-nitrobutanolu-1 w absolutnym eterze wkraplano mieszając do zawiesiny 5 g wodoru litowo-glinowego w 300 ml eteru.

Nadmiar wodoru rozłożono wodą i roztworem NaOH. Po odsączeniu warstwę organiczną suszono $MgSO_4$ i odparowano eter. Surowy produkt redukcji (7,1 g; 80%) rozpuszczono w 5 ml pirydyny i dodano 5 ml bezwodnika octowego. Po upływie godziny mieszaninę reakcyjną wylano do wody i ekstrahowano chlorkiem metylenu. Po osuszeniu i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano 7,5 g (90%) częściowo krystalicznego 1-/2-furylo/-1-czterohydropiranoksy-2-acetamidobutanu.

Analiza: dla $C_{15}H_{23}O_4N$

obliczono: C-64,03 H-8,24 N-4,98%

znaleziono: C-63,95 H-8,05 N-4,88

IR: 3350, 1660, 1555 cm^{-1} (amid) 1120, 1080 cm^{-1} (eter)

10 g 1-/2-furylo/-1-czterohydropiranoksy-2-acetamidobutanu rozpuszczono w 50 ml metanolu, zawierającego 5% chlorowodoru. Po dwu godzinach zobojętniono stałym Na_2CO_3 , przesączono i odparowano. Częściowo krystaliczną pozostałość rozcieńczono acetonem i pozostawiono do krystalizacji. Po odsączeniu produkt przekrystalizowano z acetonu. Otrzymano 4,0 g (57%) erytro 1-/2-furylo/-2-acetamidobutanolu-1 o temperaturze topnienia 124–6°, pochodna 0-acetylowa topi się w temperaturze 79–80°C.

Analiza: dla $C_{16}H_{19}O_3N$

obliczono: C-60,89 H-7,67 N-7,10

znaleziono: C-60,97 H-7,47 N-7,19

IR: 3360 cm^{-1} (OH) 3250, 1650, 1560 cm^{-1} (amid) 885 cm^{-1} (furan)

Przykład II. 0,36 g izomeru erytro rozpuszczono mieszając w 15 ml suchego chloroformu, ochłodzonego do -10° i wkroplono 0,5 ml chlorku tionylu w 2 ml chloroformu, po czym usunięto łaźnię chłodzącą. Po 1/2 godziny opdarowano rozpuszczalnik a pozostałość rozpuszczono w 5 ml czterohydrofuranu i dodano 0,5 ml rozcieńczonego (1:10) kwasu solnego. Po godzinie roztwór zobojętniono przez dodanie stałego $NaHCO_3$, suszono $MgSO_4$, przesączono i odparowano. Otrzymano 0,36 g (100%) treo 1-/2-furylo/-2-acetamidobutanolu-1 o temperaturze topnienia 113–5°, pochodna 0-acetylowa topi się w temperaturze 101°C.

Analiza: dla $C_{16}H_{19}O_3N$

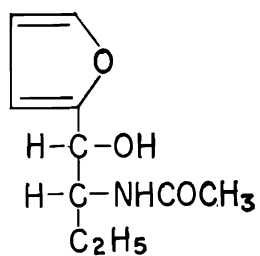
obliczono: C-60,89 H-7,67 N-7,10%

znaleziono: C-60,99 H-7,50 N-7,15

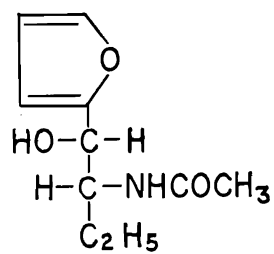
IR: 3350 cm^{-1} (OH,NH) 1640, 1555 cm^{-1} (amid) 885 cm^{-1} (furan)

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania diastereoizomerów 1-/2-furylo/-2-acetamidobutanolu-1, **znamienny tym**, że 1-/2-furylo/-2-nitrobutanol-1 z zabezpieczoną w postaci eteru grupą hydroksylową redukuje się wodorokami metalicznymi, acetyluje powstałą grupę aminową, a następnie odszczepia drogą hydrolizy grupę eterową, po czym tak otrzymany izomer erytro o wzorze 1 ewentualnie poddaje się działaniu katalizatorów kwasowych, zwłaszcza chlorku tionylu i kwasu mineralnego, otrzymując izomer treo o wzorze 2.



wzór 1



wzór 2

