



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY
PATENTU TYMCZASOWEGO

148 349

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr ———

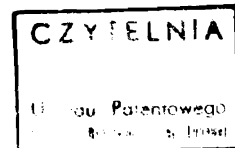
Int. Cl.⁴ C07D 205/08

Zgłoszono: 87 04 01 (P. 264941)

Pierwszeństwo ———

Zgłoszenie ogłoszono: 88 09 01

Opis patentowy opublikowano: 1990 03 31



Twórcy wynalazku: Czesław Bełżecki, Marek Chmielewski, Zbigniew Kałuża,
Jerzy Szymański, Zbigniew Ruczaj

Uprawniony z patentu tymczasowego: Polska Akademia Nauk-
Instytut Chemii Organicznej, Warszawa;
Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania pochodnych 3-hydroksymetylo-4-alkoksy-azetidinonu-2

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych 3-hydroksymetylo-4-alkoksy-azetidinonu-2 o wzorze 1, w którym podstawnik R^1 oznacza atom wodoru, grupę alkilową lub podstawioną grupę alkilową, zwłaszcza metylową, chlorowcometylową, hydroksymetylową lub hydroksymetylową zabezpieczoną dowolną grupą alkilową, acylową, benzylową, silylową, węglanową, a podstawnik R^2 oznacza grupę alkilową, benzylową, a także podstawioną grupę alkilową lub benzylową, zwłaszcza grupę alkoksykarbonylową, aryloksykarbonylową lub benzyloksykarbonylową.

Związki o wzorze 1, w którym podstawniki R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, stanowią nowe szkielety β -laktamowe, użyteczne jako materiały wyjściowe do wytwarzania antybiotyków z grupy oksapenamu bądź oksacefemu o znacznej aktywności biologicznej, np. kwas klawulanowy, 1-oksacefalosporynowy, klawalanina itp.

Nowe związki wytwarza się poprzez utlenianie pochodnej 2-deoksy-2-karboksyglikozyloaminolaktamu o wzorze ogólnym 2, w którym R^1 i R^2 mają takie samo znaczenie jak we wzorze 1, dowolnym nadjodanem lub kwasem nadjodowym w roztworze wodnym lub alkoholowo-wodnym zwłaszcza metanolowo - lub etanolowo-wodnym, powstały dialdehyd poddaje się redukcji, korzystnie borowodorkiem sodowym, następnie produkt redukcji wyodrębnia się i oczyszcza w dowolny sposób znany.

Proces według wynalazku prowadzi się w temperaturze pokojowej lub niższej w ciągu kilku minut lub kilku godzin w zależności od reaktywności związku 2. Jeżeli reakcję utleniania nadjodanem prowadzi się w roztworze buforowym utrzymującym pH 5-7 uzyskuje się związki o wzorze 1 i o cis konfiguracji podstawników przy atomach C-3 i C-4 pierścienia azetidinowego. Jeżeli reakcję utleniania prowadzi się utrzymując pH 7-9 uzyskuje się produkt o wzorze 1 i o trans konfiguracji podstawników.

Jako materiał wyjściowy stosuje się związki o wzorze 2, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, uzyskane w znany sposób opisany w polskim zgłoszeniu patentowym P-260 791 (BUP

nr 18/88). Związki 2 otrzymywane są z substratów cukrowych, są enancjomerycznie czyste i mają zdefiniowaną absolutną konfigurację, co gwarantuje również enancjomeryczną czystość i określoną konfigurację związków 1 otrzymanych sposobem według wynalazku.

Następujące przykłady ilustrują sposób według wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

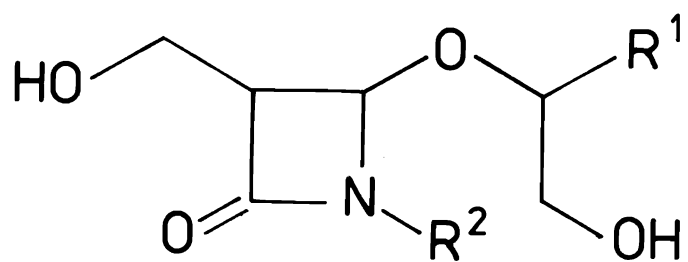
Przykład I. 1,0 g N-benzylo-2-karboksy- β -D-arabinopento-piranozyloaminolaktamu rozpuszczono w 30 ml wody i dodano 30 ml metanolu. Następnie dodano 1,6 g siarczanu amonowego rozpuszczonego w 10 ml wody, po czym całość ochłodzono do -5°C . Utrzymując temperaturę wkroplono roztwór 0,9 g nadjodanu sodowego w 10 ml wody. Po 15 minutach mieszania wkroplono roztwór 0,3 g borowodorku sodowego w 5 ml wody. Następnie osadzono osad jodanu sodowego, a pozostałość zateżono na wyparce rotacyjnej do objętości 50 ml nie przekraczając temperatury łaźni 30°C . Dodano 5 g siarczanu amonowego, ekstrahowano octanem etylowym (6 porcji po 10 ml). Połączone ekstrakty osuszono i odparowano. Surowy produkt oczyszczono filtrując przez żel krzemionkowy. Otrzymano 0,82 g (82%) (3S, 4R) N-benzylo-3-hydroksymetylo-4-(2'-hydroksy)etoksy-azetidinonu-2, $[\alpha]_{\text{D}} + 52,9^{\circ}$ (c 1,7, CHCl_3); IR (CHCl_3): 1755 cm^{-1} . $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): 3,2-4,8 (m, 7 H, H-4, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, CH_2O), 4,95 (d, 1H, $J_{3,4} = 3,9$, H-4).

Przykład II. 0,75 g N-benzylo-2-deoksy-2-karboksy- β -D-arabinopentopiranozyloaminolaktamu rozpuszczono w 15 ml wody i 20 ml metanolu. Następnie dodano 15 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodowego, po czym całość ochłodzono do -5°C . Utrzymując temperaturę wkroplono w ciągu 5 minut 0,70 g nadjodanu sodowego w 15 ml wody. Po 30 minutach wkroplono 0,23 g boroworku sodowego w 4 ml wody. Odsączono osad jodanu sodowego, usunięto metanol odparowując roztwór na wyparce rotacyjnej, do pozostałości dodano 4 g siarczanu amonowego, a produkt ekstrahowano octanem etylowym (5 porcji po 10 ml). Połączone ekstrakty osuszono, odparowano i chromatografowano na kolumnie żelu krzemionkowego uzyskując 0,3 g (3R,4R)N-benzylo-3-hydroksymetylo-4-(2'-hydroksy)etoksy-azetidinonu-2; $[\alpha]_{\text{D}} + 35,0^{\circ}$ (c 1, MeOH); IR (film): 1750 cm^{-1} ; $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): 3,26 (m, 1H, H-3), 3,4-3,7 (m, 4H, CH_2CH_2), 3,78-3,93 (m, 2H, CH_2OAc), 4,23, 4,59 (2d, 2H, Bn), 4,91 (d, 1H, $J = 1,1\text{ Hz}$, H-4).

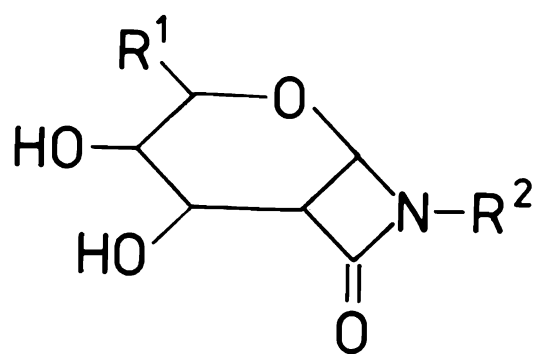
Przykład III 0,44 g N-benzylo-2-karboksy- α -D-galaktoheksopiranozyloaminolaktamu rozpuszczono w 3 ml wody i 1 ml metanolu, dodano 0,2 g siarczanu amonowego w 1 ml wody i ochłodzono do -5°C . Następnie utrzymując temperaturę wkroplono 0,11 g nadjodanu sodowego w 1 ml wody, po czym mieszano całość przez około 15 minut. Po tym czasie dodano 0,04 g borowodorku sodowego rozpuszczonego w 0,5 ml wody. Po 5 minutach roztwór przesączono, metanol odparowano i dodano 2 g siarczanu amonowego. Roztwór ekstrahowano octanem etylowym (6 porcji po 5 ml). Surowy produkt oczyszczono na kolumnie uzyskując 0,11 g (78%) (3R,4S) N-benzyno-3-hydroksy-metylo-4-/2'-(1',3'-dihydroksy)propoksy /-azetidinon-2; $[\alpha]_{\text{D}} - 33,0^{\circ}$ (c 1, MeOH); IR (CHCl_3) 1760 cm^{-1} ; $^1\text{HNMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 3,3-4,2 (m, 8H, H-3, 3 $\text{CH}_2\text{OH} =$), 5,23 (d, 1H, $J = 3,7\text{ Hz}$, H-4).

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania pochodnych 3-hydroksymetylo-4-alkoksy-azetidinonu-2 o wzorze ogólnym 1, w którym podstawnik R^1 oznacza atom wodoru, grupę alkilową, lub podstawioną grupę alkilową, zwłaszcza metylową, chlorowcometylową, hydroksymetylową, lub grupę hydroksymetylową zabezpieczoną grupą alkilową, arylową, benzylową, acylową, silylową, węglanową, zaś podstawnik R^2 oznacza grupę alkilową, benzylową, a także podstawioną grupę alkilową lub benzylową, zwłaszcza grupą alkoksycarbonylową, aryloksycarbonylową lub benzyloksycarbonylową, **znamienny tym**, że pochodną 2-deoksy-2-karboksyglikozyloaminolaktamu o wzorze ogólnym 2, w którym R^1 i R^2 mają takie samo znaczenie jak we wzorze 1, utlenia się dowolnym nadjodanem lub kwasem nadjodowym w roztworze wodnym lub alkoholowo-wodnym, takim zwłaszcza jak metanolowo- lub etanolowo-wodnym, a powstały dialdehyd poddaje się redukcji korzystnie borowodorkiem sodowym, następnie produkt reakcji wyodrębnia się i oczyszcza w dowolny znany sposób.



WZÓr 1



WZÓr 2