



Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 19.02.77 (P. 196146)

Pierwszeństwo: _____

Int. Cl.² C07H 3/10
//C12D 9/16

Zgłoszenie ogłoszono: 26.02.79

Opis patentowy opublikowano: 30.09.1981

Twórcy wynalazku: Tomasz Koźluk, Aleksander Zamojski

Uprawniony z patentu tymczasowego: Polska Akademia Nauk, Instytut Chemii Organicznej
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 3-dezoksy-DL-streptozy

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 3-dezoksy-DL-streptozy o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 jest rodnikiem alkilowym prostym lub rozgałęzionym względnie arylowym, hydroksymetylowym, alkoksymetylowym, acetoksymetylowym, karboalkoksylowym, a R_2 jest grupą aldehydową względnie hydroksymetylową.

Związki o ogólnym wzorze 1, są związkami nowymi i nie opisanymi w literaturze. Związki te mają zastosowanie jako półprodukty do syntezy nowych połączeń bakteriobójczych o spektrum działania podobnym do streptomycyny. Nadają się one na przykład do otrzymywania dihydrodezoksyestreptomycyny lub dezoksyestreptomycyny.

Sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy prosty lub rozgałęziony, aryłowy hydroksymetylowy, alkoksymetylowy, acetoksymetylowy albo karboalkoksyłowy, a R_2 jest grupą aldehydową lub hydroksymetylową, poddaje się hydroksylacji znanymi czynnikami hydroksylującymi, na przykład nadmanganianem potasu lub kwasem m-chloronadbenzoesowym. Hydroksylacja w przypadku użycia $KMnO_4$ prowadzi się korzystnie w środowisku np. wodno-acetonowym lub wodno-etanolowym, a w przypadku kwasu m-chloronadbenzoesowego w środowisku chlorku metylenu lub octanie etylu ewentualnie w układzie chlorek metylenu – woda. Reakcja hydroksylacji przebiega najskuteczniej w obniżonej temperaturze wynoszącej około $-5^{\circ}C$.

W wyniku hydroksylacji w związku o wzorze 2 podwójne wiązanie w pozycji 3, 4 ulega wysyceniu i prawdopodobnie tworzy się szereg różnych związków, które pozostają ze sobą w równowadze dynamicznej. Ze względu na powyższe oczywista jest niemożliwość wyodrębniania ich.

Z produktów hydroksylacji usuwa się następnie wodę, jak również rozpuszczalnik, np. na drodze destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem lub przez liofilizację.

Otrzymaną w wyniku takiego postępowania suchą pozostałość poddaje się izopropylidenowaniu w temperaturze pokojowej. Izopropylidenowanie prowadzi się za pomocą acetonu w obecności kwaśnego katalizatora jak np. kwas mineralny lub organiczny na przykład kwas siarkowy, kwas p-toluenosulfonowy.

Produkt izopropylidenowania po zubożeniu zasadą wyodrębnia się korzystnie na drodze destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się przy tym związek o wzorze 1 w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie a R_2 oznacza grupę aldehydową.

Według drugiego wariantu produkt izopropylidenowania poddaje się redukcji w celu przekształcenia grupy aldehydowej w grupę hydroksymetylową.

Redukcję prowadzi się w rozpuszczalnikach organicznych typu eterowego korzystnie za pomocą wodorów metali jako czynników redukujących. Po zakończeniu procesu redukcji rozkłada się nieprzereagowany wodorek za pomocą wody i wytrącony osad wodorotlenku metalu odsącza się zaś z przesączu oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem produkt w postaci związku o wzorze 2 gdzie R_1 ma wyżej podane znaczenie a R_2 oznacza grupę hydroksymetylową.

Przykład I. W kolbie o pojemności 1 l sporządzono roztwór 8,5 nadmanganianu potasowego w 800 ml mieszaniny woda aceton (1 : 1 v/v) i ochłodzono go do temperatury -5°C . Dodano 8 g siarczanu magnezowego i wkropiono do kolby 5 g 6-metylo-2,7-dioksa-bicyklo(3.2.0)-heptenu-3 w 50 ml acetonu. Po 2 godzinach odwirowano brunatny osad, klarowny przesącz zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując po wysuszeniu 3,5 g gęstej cieczy. Następnie dodano 350 ml absolutnego acetonu oraz 1 ml stężonego kwasu siarkowego. Po stwierdzeniu przereagowania substratu metodą chromatografii cienkowarstwowej roztwór zubożniono trójetyloaminą i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Z pozostałości destylowanej na łożni powietrznej w temperaturze $80-100^{\circ}\text{C}$ pod ciśnieniem 0,2 Tora otrzymano 2,95 g 3-dezoksy-1,2,0-izopropylideno- β -DL-streptozy. Wydajność 35,5%. Konfigurację produktu potwierdzono redukując go do znanej z literatury (J.M.J. Tronchet i R. Graf, Helv. Chim. Acta, t. 55, str. 1141-1150, 1972) 3,5-dwudezoksy-1,2,0-izopropylideno-3-C-metylo- β -D-L-arabinopentofuranoy. Widmo IR (film): 1720, 1685, 1460, 1395, 1255, 1160, 1060, 1020, 885 cm^{-1} . Widmo ^1H NMR w CDCl_3 - 9,30 /s, 1H, CHO/, 5,71/d, 1H, $J_{12} = 4,2\text{Hz}$, H-1/4,96/dd, 1H, $J_{23} = 2,0\text{Hz}$, H-2/, 4,39/dq 1H, $J_{45} = 6,3\text{Hz}$, $J_{34} = 4,7\text{Hz}$, H-4 2,96/m, 1H, $J_{33} = 1,2\text{Hz}$, H-3/1,57 i 1,36/dwa, s, 6H, grupa $\text{C}/\text{CH}_3/2/1,51/\text{d}$, 3H, CH_3 przy C-4/.

Analiza elementarna dla $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4$ (ciężar cząsteczkowy 186,2)

Obliczono: %C 58,05 %H 7,58

Otrzymano: %C 58,21 %H 7,77

Przykład II. Otrzymano związek zgodnie z przykładem I 3-dezoksy-1,2,0-izopropylideno- β -DL-streptozy. 440 mg tego związku rozpuszczono w 10 ml eteru w temperaturze 0° dodano 100 mg wodoru litowoglinowego w 20 ml absolutnego eteru. Po stwierdzeniu zaniku substratu metodą chromatografii cienkowarstwowej dodano porcjami ostrożnie cztery razy 0,1 ml wody w celu rozłożenia nieprzereagowanego wodoru. Po 1 godzinie mieszania odsączono biały osad i przemyto 200 ml eteru. Połączone przesącze odparowano. Bezbarwną pozostałość destylowano z łożni powietrznej w temperaturze $70-80^{\circ}\text{C}$ przy ciśnieniu 0,2 Tora otrzymując 430 mg 3-dezoksy-1,2,0-izopropylideno- β -DL-dihydrostreptozy. Wydajność 90,5%. Widmo IR (film): 3500, 1390, 1330, 1230, 1210, 1160, 1060, 1010, 880 cm^{-1} . Widmo ^1H NMR w CDCl_3 : 5,61/d, 1H, $J_{12} = 4,0\text{Hz}$, H-1, 4,53/ud, 1H, $J_{23} = 1,6\text{Hz}$, H-2/, 3,98/dq, 1H, $J_{34} = 4,3\text{Hz}$, $J_{45} = 6,2\text{Hz}$, H-4/, 3,56/d, 2H, $J_{33} = 6,2\text{Hz}$, H-3/2,18/m, 2H, -OH i H-3/, 1,58 i 1,35/ dwa s, 6H, grupa $\text{C}/\text{CH}_3/2/1,43/\text{d}$, 3H, CH_3 /. Analiza elementarna dla toksylanu 3-dezoksy-1,2,0-izopropylideno- β -DL-dihydrostreptozy (ciężar cząsteczkowy 326,41)

Obliczono: %C 58,87 %H 6,80

Otrzymano: %C 58,60 %H 6,87

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 3-dezoksy-DL-streptozy o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy prosty lub rozgałęziony, arylowy, hydroksymetylowy, alkoksymetylowy, acetoksymetylowy albo karboalkoksylowy, a R_2 jest grupą aldehydową lub hydroksymetylową, z n a m i e n n y t y m, że związki o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się hydroksylacji za pomocą znanych czynników hydroksylujących, jak np. nadmanganian potasu, kwas m-chloronadbenzoesowy, po czym mieszaninę reakcyjną po usunięciu z niej wody i rozpuszczalnika, poddaje się izopropylidenowaniu za pomocą acetonu w obecności kwaśnego katalizatora a uzyskany produkt w postaci związku o wzorze 1 w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie a R_2 oznacza grupę aldehydową, wyodrębnia się ze środowiska reakcyjnego korzystnie na drodze destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję hydroksylacji prowadzi się w temperaturze obniżonej korzystnie w temperaturze około -5°C .

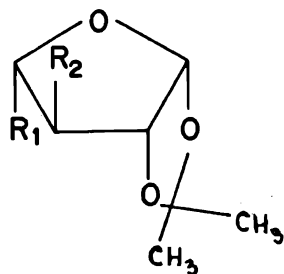
3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że proces izopropylidenowania prowadzi się w temperaturze pokojowej wobec katalizatora kwaśnego w postaci kwasu mineralnego lub organicznego.

4. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 3-dezoksy-DL-streptozy o ogólnym wzorze 1 w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy prosty lub rozgałęziony, arylowy, hydroksymetylowy, alkoksymetylowy, acetoksyme-

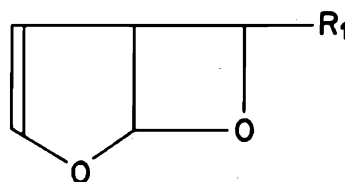
tylowy albo karboalkoksylowy, a R_2 jest grupą aldehydową lub hydroksymetylową, z n a m i e n n y t y m, że związki o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się hydroksylacji za pomocą znanych czynników hydroksylujących jak np. nadmanganian potasu, kwas m-chloronadbenzoesowy, po czym mieszaninę reakcyjną po usunięciu z niej wody i rozpuszczalnika poddaje się izopropylidenowaniu za pomocą acetonu w obecności kwaśnego katalizatora po czym produkt izopropylidenowania po wyodrębnieniu go ze środowiska reakcyjnego poddaje się redukcji korzystnie za pomocą wodorków metali w środowisku rozpuszczalnika organicznego, do związku o wzorze 1 w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a R_2 oznacza grupę hydroksymetylową.

5. Sposób według zastrz. 4, z n a m i e n n y t y m, że reakcję hydroksylacji prowadzi się w temperaturze obniżonej korzystnie w temperaturze około -5°C .

6. Sposób według zastrz. 4, z n a m i e n n y t y m, że proces izopropylidenowania prowadzi się w temperaturze pokojowej wobec katalizatora kwaśnego w postaci kwasu mineralnego lub organicznego.



Wzór 1



Wzór 2