

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

99979

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 02.02.72 (P. 153242)

Pierwszeństwo: 03.02.71
Stany Zjednoczone Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.73

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1978

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.²
C07D 417/02

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Eli Lilly and Company,
Indianapolis (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych tiazolidynoazetydynonów

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych tiazolidynoazetydynonów o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę alkilową o 1–3 atomach węgla.

W związku z wykryciem silnego antybiotycznego działania związków cefalosporynowych prowadzono wiele prób mających na celu opracowanie nowej syntezy związków należących do tej rodziny. Niektóre dane dotyczące syntezy Woodwarda i współpracowników są podane w brytyjskich opisach patentowych nr 1155017–1155030 oraz w niemieckich opisach patentowych nr 1935459, 1935638 i 1935970. Syntezy Sheehena zostały przedstawione w opisach patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3487070–3487072, 3487074, 3487079, 3487090. W opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3487074 przedstawiono syntezę pochodnych penicyliny i cefalosporyny na drodze reakcji azetydynonów z wybranymi estrami, a w brytyjskim opisie patentowym nr 1155024 opisano wytwarzanie kwasów 7-acyloaminocefalosporanowych z tiazolidynoazetydynonów. W wymienionych brytyjskich opisach patentowych zastrzeżono różne etapy związane z syntezą tiazolidynoazetydynonów i ich przekształceniem w kwasy cefalosporanowe.

Stwierdzono, że w procesie syntezy penicylin i cefalosporyn metodami podanymi w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3487074 i w brytyjskim opisie patentowym nr 1155024 znajdują zastosowanie nowe tiazolidynoazetydynony o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę alkilową o 1–3 atomach węgla.

Sposób wytwarzania nowych tiazolidynoazetydynonów o ogólnym wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie polega według wynalazku na tym, że tiazolinoazetydynon o ogólnym wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z amalgamatem glinowym lub borowodorkiem sodowym w temperaturze 0–50°C. W reakcji tej zachodzi redukcja podwójnego wiązania w pierścieniu tiazoliny i odszczepienie grupy fenoksylowej.

Redukcję podwójnego wiązania w pierścieniu tiazoliny przeprowadza się za pomocą amalgamatu glinowego lub borowodorku sodowego w temperaturze 0–50°C. Reakcję prowadzi się w rozpuszczalnikach eterowych za-

wierających wodę, znanymi metodami redukowania amalgamatem glinowym lub borowodorkiem sodowym. Jako odpowiednie rozpuszczalniki stosuje się eter etylowy, czterowodorofuran i dioksan.

W wyniku redukcji otrzymuje się tiazolidynę zawierającą atom wodoru związany z atomem azotu z pierścienia. Atom wodoru może być zastąpiony inną grupą, jak w przypadku innych drugorzędowych amin. Wymiana atomu wodoru jest określona jako „acylowanie” azotu, przy czym określenie to oznacza każde podstawienie przy atomie azotu. Termin „acylowanie” stosuje się dla wygody, ponieważ najpospolitszymi są reakcje acylowania.

Największe znaczenie ma podstawienie przy atomie azotu grupą acylową, stosowaną do acylowania grupy 6-aminowej penicylin. Ważne jest także zabezpieczenie atomu azotu ogólnie stosowanymi grupami ochraniającymi grupę aminową, takimi jak grupa trójmetylosililowa, tróchloroetoksykarbonylowa, IIIrz.-butoksykarbonylowa i benzyloksykarbonylowa. Tak więc tiazolidynę poddaje się działaniu środka, który wymienia atom wodoru związany z atomem azotu pierścienia tiazolidynowego na grupę o wzorze $R-CO$, grupę trójmetylosililową, tróchloroetoksykarbonylową, IIIrz.-butoksykarbonylową lub benzyloksykarbonylową.

Te reakcje wymiany są znane. Polegają one na działaniu w temperaturze $0-50^{\circ}C$ środkiem takim, jak halogenek kwasowy o wzorze $R-CO-Z$, w którym Z oznacza atom chlorowca albo bezwodnik kwasu o wzorze $(R-CO)_2O$. Na ogół korzystniejsze są chlorki kwasowe. Halogenki kwasowe stosuje się zwykle w warunkach reakcji Schotten-Baumanna. Reakcje acylowania przeprowadza się także w szerokim zakresie stosując dwucykloheksylokarbodwuimid lub mieszany bezwodnik. Grupę tróchloroetoksykarbonylową, IIIrz.-butoksykarbonylową i benzyloksykarbonylową wprowadza się za pomocą odpowiednich chloromrówczanów.

Tiazolidynoazetydynony wytwarzane sposobem według wynalazku można przekształcać w antybiotyki penicylinowe i cefalosporynowe sposobem podanym w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3487074. Azetydynony z wymienionego opisu patentowego zastępuje się nowymi tiazolidynoazetydynonami. Proces przekształcania w penicyliny i cefalosporyny przedstawia schemat 1 i 2.

Cefalosporyny można także otrzymać sposobem opisanym w brytyjskim opisie patentowym nr 1155024 przedstawionym na schemacie 3.

Ze schematów tych widać, że podstawnik R' tiazolidynoazetydynonu przechodzi do penicyliny i cefalosporyny, o ile w końcowym etapie nie oznacza grupy, która zostaje usunięta działaniem kwasu. Jeżeli R' oznacza atom wodoru, wówczas otrzymuje się 6-aminopenicylinę lub 7-aminocefalosporynę. Wolną grupę aminową można następnie zacylować znanymi metodami otrzymując biologicznie czynny związek. Tiazolidynoazetydynon można także acylować przed przekształceniem go w penicylinę lub cefalosporynę. Niżej podane przykłady ilustrują sposób według wynalazku.

Przykłady I–III, dotyczą wytwarzania związków wyjściowych, natomiast przykłady IV i V ilustrują sposób wytwarzania produktów o wzorze 1.

Przykład I. Roztwór 470 mg tiazolinoazetydynonu o wzorze 3, w którym R oznacza grupę fenoksymetylową a R'' oznacza grupę tróchloroetylową, w 50 ml metanolu, chłodzi się do temperatury $-78^{\circ}C$ i wprowadza do niego za pomocą bełkotki ozon, w ciągu 10 minut, do powstania niebieskiego zabarwienia. Niebieskie zabarwienie znika po wprowadzeniu do roztworu azotu. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się roztwór 200 mg fosforynu trójmetylu w 5 ml chlorku metylenu i mieszaninę miesza się pozwalając jej ogrzać się do temperatury pokojowej. Roztwór odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem a pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu. Roztwór octanowy przemywa się dobrze wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 370 mg białej piany. Po przekrystalizowaniu z metanolu otrzymuje się 72 mg tiazolinoazetydynonu o wzorze 2, w którym R oznacza grupę metylową.

Przykład II. Roztwór 4,64 g amidu o wzorze 4, w którym R oznacza grupę fenoksymetylową a R'' oznacza grupę tróchloroetylową, w 300 ml metanolu zawierającego 100 mg metanolanu sodowego, ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Następnie roztwór zagęszcza się do połowy jego objętości i oziębia. Kryształy usuwa się przez odsączenie a przesącz zagęszcza się do objętości 70 ml i nadal oziębia. Otrzymuje się drugi rzut kryształów, które oddziela się przez odsączenie. Otrzymuje się 2,04 g krystalicznej substancji o temperaturze topnienia $157-158^{\circ}C$, zidentyfikowanej za pomocą widma magnetycznego rezonansu jądrowego jako azetydynon o wzorze 2, w którym R oznacza grupę metylową.

Przykład III. Roztwór 800 mg związku o wzorze 3, w którym R oznacza grupę α,α -dwumetylofenoksymetylową, a R'' oznacza grupę metylową i 10 mg metanolanu sodowego w 50 ml metanolu oziębia się w suchej kąpeli lodowoacetonowej. Do zimnego roztworu wprowadza się za pomocą bełkotki ozon aż do powstania bladoniebieskiego zabarwienia. Nadmiar ozonu wydychuje się tlenem a otrzymany roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut. Metanol odpędza się pod zmniejszonym ciśnieniem, a syropowatą pozostałość rozpuszcza w octanie etylu. Roztwór octanowy przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem

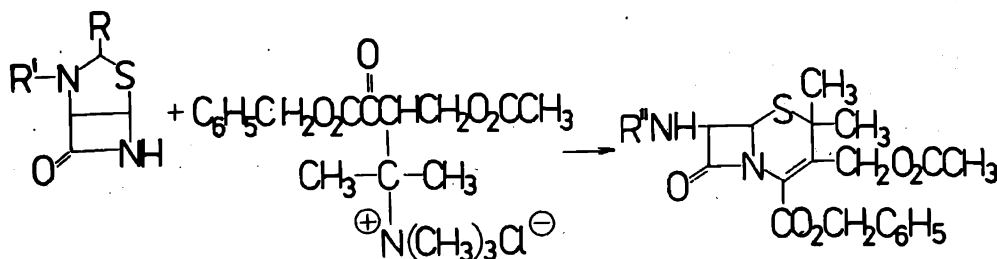
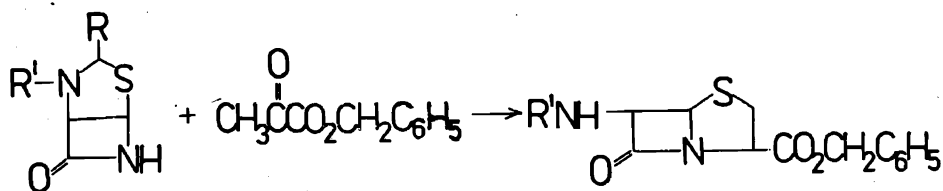
magnezowym, przesącza i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały gęsty syrop, który nie krystalizuje, waży 501 mg. Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego wykazało, że jest to związek o wzorze 2, w którym R oznacza grupę izopropylową.

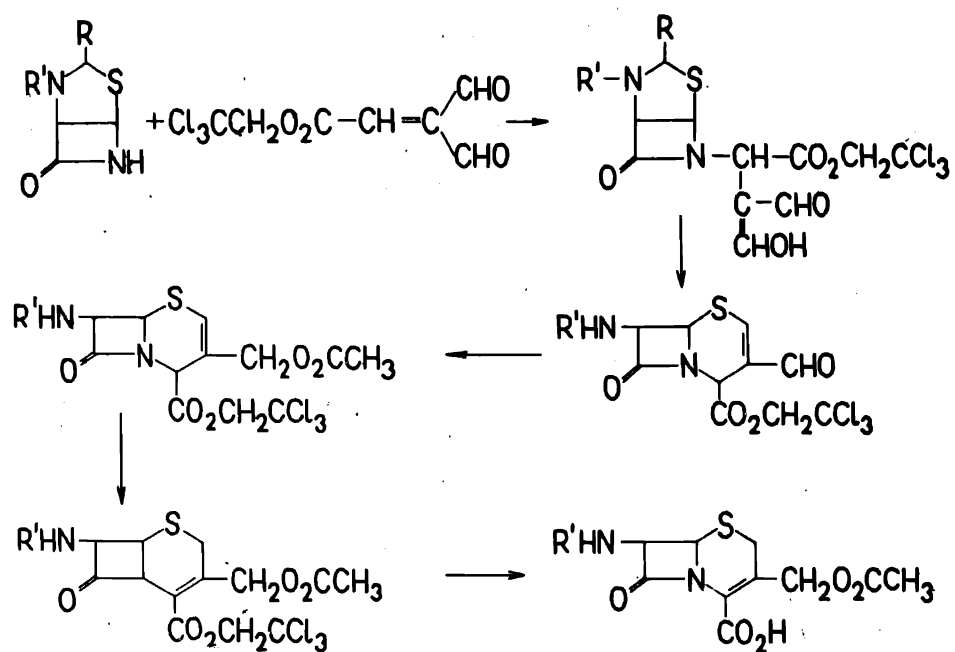
Przykład IV. Roztwór 1,5 g związku o wzorze 2, w którym R oznacza grupę metylową w 250 ml czterowodorofuranu zawierającego kilka kropli wody miesza się ze świeżo wytworzonym amalgamatem glinowym. Cienkowarstwowa chromatografia wykazała, że po 2,5 godzinach nie ma już substancji wyjściowej. Mieszaninę przesącza się przez warstwę filtrującą i siarczan magnezowy, a przesącz odparowuje. Pozostałość wytrząsa się z eterem i odparowuje eter. Otrzymaną pozostałość przemywa się następnie kilkakrotnie eterem. Następnie dodaje się 10 ml eteru i oddziela kryształy przez odsączenie. Otrzymane 546 mg produktu przemywa się wielokrotnie eterem do momentu, gdy cienkowarstwowa chromatografia nie wykaże obecności fenolu. Produkt ten został zidentyfikowany za pomocą widma magnetycznego rezonansu jądrowego i analizy elementarnej jako 3-metylo-4-tia-7-keto-2,6-dwuazabicyklo[3,2,0] heptan o wzorze 1, w którym R oznacza grupę metylową. Eterowe wiązanie w grupie fenoksymetylowej zostało rozerwane w procesie redukcji. Temperatura topnienia produktu wynosi 147°C.

Przykład V. 500 mg produktu otrzymanego sposobem opisanym w przykładzie III rozpuszcza się w 100 ml czterowodorofuranu zawierającego kilka kropel wody. Do roztworu dodaje się, mieszając w temperaturze pokojowej, świeżo przygotowany amalgamat glinowy w celu zredukowania związku wyjściowego. Reakcję śledzi się za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Gdy cały związek wyjściowy zostanie zredukowany, gęstą szarą zawiesinę przesącza się przez sącze. Przezroczysty przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 300 mg białych kryształów, które przemywa się eterem i suszy. Temperatura topnienia produktu wynosi 150°C. Produkt ten został zidentyfikowany za pomocą widma magnetycznego rezonansu jądrowego jako 3-izopropyl-4-tia-7-keto-2,6-dwuazabicyklo[3,2,0] heptan o wzorze 1, w którym R oznacza grupę izopropylową.

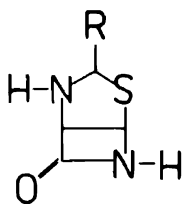
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych tiazolidynoazetydynonów o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę alkilową o 1–3 atomach węgla, z n a m i e n n y t y m, że tiazolinoazetydynon o ogólnym wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z amalgamatem glinowym lub borowodorkiem sodowym, w temperaturze 0–50°C, do zredukowania podwójnego wiązania w pierścieniu tiazoliny i odszczepienia grupy fenoksylowej.

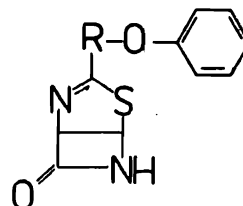




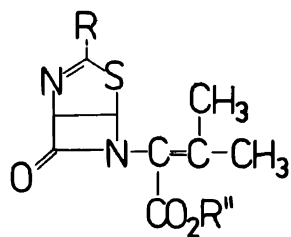
Schemat 3



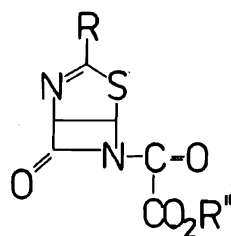
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4