

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

66 876

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12q,25

Zgłoszono: 21.XII.1968 (P 130 789)

Pierwszeństwo: 22.XII.1967 Stany
Zjednoczone
Ameryki

MKP C07d 27/04

Opublikowano: 15.III.1973

UKD

Właściciel patentu: The Upjohn Company, Kalamazoo (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania pochodnych linkomycyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych linkomycyny o ogólnym wzorze 1 w którym R oznacza grupę alkilową o nie więcej niż 20 atomach węgla, Halo oznacza atom chloru, bromu lub jodu, Ac oznacza atom wodoru lub resztę podstawionego w pozycji 4 kwasu L-2-pirolidynokarboksylowego o wzorach ogólnych A, B, C, D, E w których R_1 i R_2 oznaczają grupy alkilidenowe o nie więcej niż 20 atomach węgla, grupy cykloalkilidenowe o 3—8 atomach węgla lub grupy aralkilidenowe o nie więcej niż 12 atomach węgla, Z oznacza grupę ochronną, którą można usunąć przez uwodornienie lub solwolizę, taką jak grupa hydrokarbyloksykarbonylowa, trytylowa, dwufenylo-/p-metoksyfenylo/-metylowa, dwu-/p-metoksyfenylo/-fenylometylowa, benzylo- lub p-nitrobenzylo- a R_3 oznacza atom wodoru lub grupę HR_2 , w której R_2 ma wyżej podane znaczenie.

Znany sposób wytwarzania 7-chloro lub 7-bromo-7-dezoksylinkomycyny polega na tym, że linkomycynę poddaje się reakcji z odczynnikiem Rydon'a, to jest dwuhalogenkiem trójfenylofosfiny, otrzymywanym na przykład przez reakcję chloru lub bromu z trójfenylofosfiną. Metodą tą nie można jednak podstawić jodu w miejsce chloru lub bromu, a więc nie można wytwarzać 7-jodo-7-dezoksylinkomycyny. W odróżnieniu od tego, sposób według wynalazku umożliwia wytwarzanie wiele nowych związków wspomnianej gru-

2

py, a w zastosowaniu do wytwarzania 7-chloro- oraz 7-bromo-7-dezoksylinkomycyny umożliwia uzyskiwanie produktów z wydajnością wyższą niż w przypadku podanego wyżej sposobu znanego.

Sposób według wynalazku polega na tym, że w związku o ogólnym wzorze 2, w którym Ac i R mają wyżej podane znaczenie, grupę wodorotlenową w pozycji 7 zastępuje się atomem chlorowca, na przykład chloru, bromu lub jodu. Reakcję tę prowadzi się mieszając w obojętnym rozpuszczalniku związek wyjściowy o wzorze 2 z trójfenylofosfiną i czterohalogenkiem węgla. Korzystnie jest stosować takie związki o wzorze 2, których podstawniki Ac i R nie reagują z trójfenylofosfiną i czterohalogenkiem węgla. Rodnik tioalkoholu R oznacza korzystnie rodnik alkilowy o nie więcej niż 20, zwłaszcza o nie więcej niż 8 atomach węgla, rodnik cykloalkilowy o 3—8 atomach węgla lub rodnik aralkilowy o nie więcej niż 12, a zwłaszcza o nie więcej niż 8 atomach węgla. Podstawnik Ac jako rodnik kwasowy oznacza korzystnie rodnik arylo- kwasu L-2-pirolidynokarboksylowego podstawionego w pozycji 4, o wzorze A, w którym R_1 i R_2 oznaczają rodniki alkilidenowe o nie więcej niż 20, a zwłaszcza o nie więcej niż 8 atomach węgla, również i rodnik metylenowy, cykloalkilidenowe o 3—8 atomach węgla, aralkilidenowe o nie więcej niż 12, a korzystnie o nie więcej niż 8 atomach węgla, albo o wzorze B, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a R_3 oznacza atom wodo-

ru lub resztę o wzorze HR_2 —, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie. Podstawnik Ac oznacza również rodnik podstawionego w pozycji 4 kwasu L-2-pirolidynokarboksylowego o wzorze C, D lub E, w których to wzorach Z oznacza grupę ochronną, która może być usunięta za pomocą hydrolizy lub solwolizy, a R_1 we wzorach D i E ma wyżej podane znaczenie.

Przykładami rodników alkilowych R , HR_1 i HR_2 są następujące rodniki: metylowy, propylowy, butylowy, pentylowy, heksylowy, heptylowy, oktylowy, nonylowy, decylowy, undecylowy, dodecylowy, tridecylowy, tetradecylowy, pentadecylowy, heksadecylowy, heptadecylowy, oktadecylowy, nonadecylowy oraz ejkozyłowy i jego odmiany izomeryczne. Przykładami rodników cykloalkilowych są następujące rodniki: cyklopropylowy, cyklobutyłowy, cyklopentylowy, cykloheksylowy, cykloheptylowy, cyklooktylowy, 2-metylocyklopentylowy, 2,3-dwumetylocyklobutyłowy, 2-metylocyklobutyłowy i 3-cyklopentylpropylowy. Przykładami rodników aralkilowych są: rodnik benzylowy, fenetylowy, 3-fenylpropylowy i 1-naftylmetyłowy zaś przykładami grup alkilidenowych, cykloalkilidenowych, aralkilidenowych, oznaczonych symbolami R_1 i R_2 , są następujące grupy: metylenowa, etyldenowa, propyldenowa, butyldenowa, pentyldenowa, heksyldenowa, heptyldenowa, oktyldenowa, nonyldenowa, decyldenowa, undecyldenowa, dodecyldenowa, tridecyldenowa, tetradecyldenowa, pentadecyldenowa, heksadecyldenowa, heptadecyldenowa, oktadecyldenowa, nonadecyldenowa, ejkozyldenowa i jej odmiany izomeryczne, cyklopropyldenowa, cyklobutyldenowa, cyklopentyldenowa, cykloheksyldenowa, cykloheptyldenowa, cyklooktyldenowa, 2-cyklopropyloetyldenowa, 3-cyklopentylpropyldenowa, benzylidenowa, 2-fenylloetyldenowa, 3-fenylpropyldenowa i 1-naftylmetylenowa.

Grupa HR_1 znajduje się w pozycji cis lub trans, jak to uwidaczniają wzory 3 i 4, w których symbole R , R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie. W razie potrzeby izomery cis i trans mogą być rozdzielone metodą przeciwprądową lub chromatograficznie, zarówno przed jak i po wymianie grupy wodorotlenowej w pozycji 7 na chlorowicę.

Związki o wzorach 1 i 2, w których Ac oznacza rodnik kwasowy o wzorze B, oznaczono wzorami 1B i 2B. Jeżeli podstawnik R_2 we wzorach B, 1B i 2B oznacza atom wodoru, to wodór ten można łatwo wymienić przez alkilowanie lub w podobny sposób. Proces ten prowadzi się korzystnie poddając związek o wzorze B, 1B lub 2B reakcji z aldehydem lub ketonem i uwodorniając katalitycznie otrzymany produkt przyłączenia, w celu nasycenia wiązania olefinowego. Jako katalizator stosuje się platynę lub pallad, a jako związki ketonowe nadają się tu związki o wzorze R_4R_5CO , w którym grupa $R_4R_5C=$ ma znaczenie podane wyżej w odniesieniu do podstawnika R_2 . Przykładami tych związków są: aldehyd mrówkowy, aldehyd octowy, aldehyd propionowy, aldehyd masłowy, aceton, keton izobutylometyłowy, aldehyd benzoowy, aldehyd fenylometyłowy, aldehyd hydrocynamonowy, acetofenon, propiofenon, butyrofenon, 3-me-

tylo-4-fenylbutanon-2, 2-metylo-5-fenylpentanon-3, aldehyd 3-cyklopentanopropionowy, aldehyd cykloheksanoctowy, aldehyd cykloheptanokarboksylowy, aldehyd 2,2-dwumetylocyklopropyloctowy, keton 2,2-dwumetylocyklopropylometyłowy, keton cyklopentylometyłowy, keton cyklobutylometyłowy, cyklobutanon, cykloheksanon, 4-metylocykloheksanon itp.

Związki wyjściowe o wzorze 2, w którym Ac oznacza rodnik kwasowy, a R ma wyżej podane znaczenie, wytwarza się przez acylowanie związków o wzorze 5, w którym R ma wyżej podane znaczenie, za pomocą podstawionego w pozycji 4 kwasu L-2-pirolidynokarboksylowego o wzorze A, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, lub o wzorze B, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie. Ten proces acylowania, jak i inne wzmiankowane reakcje acylowania, prowadzi się w sposób znany w odniesieniu do acylowania aminocukrów.

Związek wyjściowy o wzorze A wytwarza się przez reakcję związku o wzorze C, w którym Z ma wyżej podane znaczenie, z odczynnikiem Wittiga, na przykład z alkilidenotrójfenylofosfiną (patrz na przykład Wittig i in. Ber., 87, 1348 (1954) lub Trippett, Quarterly Reviews, XVII, nr 4, str. 406 (1963)). Odpowiednimi grupami ochronnymi Z są na przykład grupy: trójfenylometyłowa, dwufenylo-/p-metoksyfenylo-/metyłowa, bis-/p-metoksyfenylo-/fenylometyłowa, benzylowa lub p-nitrobenzylowa oraz grupy hydrokarbonyloksykarbonyłowe, na przykład grupa III-rzęd. butoksykarbonyłowa lub grupy benzyloksykarbonyłowe o wzorze 6, w którym X oznacza atom wodoru, grupę nitrową, grupę metoksyłową, atom chloru lub bromu, to jest na przykład grupa karbonezoksyłowa, p-nitrokarbobenzoksyłowa, p-bromo- i p-chlorokarbobenzoksyłowa oraz grupy fenylloksykarbonyłowe o wzorze 7, w którym X_1 oznacza atom wodoru, grupę allylową lub grupę alkilową o nie więcej niż 4 atomach węgla, na przykład grupę fenylloksykarbonyłową, p-toliloksykarbonyłową, p-etylofenylloksykarbonyłową, p-allylofenylloksykarbonyłową itp.

Proces prowadzi się w ten sposób, że kwas 4-keto-L-2-pirolidynokarboksylowy o wzorze C, w którym Z ma wyżej podane znaczenie, dodaje się do świeżo otrzymanego odczynnika Wittiga o ogólnym wzorze $R_1 = P/C_6H_5/3$, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie. Odczynniki te wytwarza się na drodze reakcji halogenku alkilo-, cykloalkilo- lub aralkilotrójfenylofosfoniowego z zasadą, na przykład z amidkiem sodowym, wodorotlenkiem lub metanolanem sodowym albo potasowym lub z sulfotlenkiem dwumetylu itp. Na przykład przez usunięcie chlorowcowodoru z halogenku alkilotrójfenylofosfoniowego otrzymuje się alkilidenotrójfenylofosfinę (wytwarzanie fosfin omawia szczegółowo Trippett, Quart. Rev. XVII, nr 4, str. 406 (1963)). Reakcję prowadzi się przeważnie w rozpuszczalniku organicznym, na przykład w benzenie, toluenie, eterze, sulfotlenku dwumetylu, czterowodorofuranie itp., w temperaturze od 10°C do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną.

Otrzymaną jako produkt reakcji 4-alkilideno-, 4-cykloalkilideno- lub 4-aralkilideno-L-proline, chronioną w pozycji 1, o wzorze D, w którym Z i R₁ mają wyżej podane znaczenie, wyosabia się z mieszaniny reakcyjnej w znany sposób, zazwyczaj przez ekstrahowanie z wodnych roztworów mieszaniny reakcyjnej. Surowy produkt można oczyszczać znanymi metodami, na przykład przez ponowną krystalizację, chromatograficznie lub przez wytwarzanie i przekrystalizowywanie łatwo powstających pochodnych, takich jak sole aminowe aminokwasu, na przykład sole dwucykloheksyloaminy i uwalnianie aminokwasów z tych związków.

W wyniku uwodorniania kwasu o wzorze D w obecności katalizatora, który powoduje wysycanie wiązania podwójnego ale nie wywołuje hydrogenolizy, na przykład w obecności platyny, otrzymuje się związek o wzorze E, w którym Z i R₁ mają wyżej podane znaczenie. Jako katalizator nadaje się tu platyna na nośniku, na przykład na węglu lub żywiczny wymiennicz jonowy, taki jak Dowex-1, albo sieciowana w przemianie wodorotlenowej żywica polistyrenowotrójmetylobenzyloamonio-wa.

W razie potrzeby związek o wzorze 5 acyluje się za pomocą kwasu o wzorze C, D lub E, wytwarzając odpowiednie związki o wzorze 2C, 2D lub 2E. Związek o wzorze 2C można przekształcać w związek o wzorze 2D, poddając go reakcji z odczynnikiem Wittiga, a związek o wzorze 2D uwodornia się wyżej podaną metodą, otrzymując związek o wzorze 2E. W wyniku uwodorniania zarówno kwasu o wzorze D, jak i acylowanego związku o wzorze 2D, otrzymuje się mieszaninę izomerów cis i trans, którą w razie potrzeby rozdziela się metodą przeciwprądową lub chromatograficznie. Stosowane jako produkty wyjściowe kwasy o wzorze B, w którym R₃ oznacza atom wodoru, otrzymuje się przez hydrogenolizę kwasu o wzorze D lub E w obecności katalizatora palladowego, na przykład palladu na węglu. W analogiczny sposób związki o wzorach 2D i 2E przeprowadza się w związki o wzorze 2B, w którym R₃ oznacza atom wodoru.

Wyjściowe kwasy o wzorze B, w którym R₃ oznacza atom wodoru, jak również związki o wzorze 2B, w których R₃ oznacza atom wodoru, można podanymi wyżej sposobami przeprowadzać w odpowiadające im związki o wzorach B lub 2B, w których R₃ oznacza grupę o wzorze HR₂, w którym R₂ ma wyżej podane znaczenie. Stosowane jako produkty wyjściowe kwasy o wzorze A lub B wytwarza się traktując kwas o wzorze D lub E bromowodorem w kwasie octowym, w celu usunięcia grupy Z, po czym atom wodoru przy azocie zastępuje się w podany wyżej sposób grupą o wzorze HR₂. W podobny sposób przekształca się związki o wzorach 2D i 2E w związki o wzorach 2A i 2B.

Niektóre związki wyjściowe o wzorze 2 wytwarza się na drodze biosyntezy. Linkomycynę, to jest 6,8-dwudezoksy-6-/trans-1-metylo-4-propylo-L-2-pirolidynokarboksyamido/-1-tio-D-erytro-α-D-galakto-oktopiranozyd metylowy o wzorze 8, w któ-

rym R i R₃ oznaczają grupy metylowe, a -R₁H oznacza grupę propylową, wytwarzają niektóre szczepy *Actinomyces* (opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 086 912).

W podobny sposób te same mikroorganizmy wytwarzają również linkomycynę B, to jest 6,8-dwudezoksy-6-/trans-1-metylo-4-etylo-L-2-pirolidynokarboksyamido/-1-tio-D-erytro-α-D-galakto-oktopiranozyd metylowy o wzorze 8, w którym R i R₃ oznaczają grupy metylowe, a -R₁H oznacza grupę etylową (opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 086 912). Linkomycynę C, to jest S-etylo-S-dwudemetylolinkomycynę, czyli 6,8-dwudezoksy-6-/trans-1-metylo-4-propylo-L-2-pirolidynokarboksyamido/-1-tio-D-erytro-α-D-galakto-oktopiranozyd etylowy o wzorze 8, w którym R oznacza grupę etylową, -R₁H oznacza grupę propylową, a R₃ oznacza grupę metylową, otrzymuje się wówczas, gdy proces podany we wspomnianym wyżej opisie patentowym prowadzi się w obecności etioniny. Linkomycynę D, to jest 6,8-dwudezoksy-6-/trans-4-propylo-L-2-pirolidynokarboksyamido/-1-tio-D-erytro-α-D-galakto-oktopiranozyd metylowy o wzorze 8, w którym R oznacza grupę metylową, -R₁H oznacza grupę propylową, a R₃ oznacza atom wodoru, otrzymuje się metodą podaną w powołanym wyżej opisie patentowym, prowadzoną w obecności α-tiolinkozaminidu metylu, czyli 6-amino-6,8-dwudezoksy-D-erytro-1-tio-α-D-galakto-oktopiranozydu, zwanego dalej w skróceniu α-MTL, będącego związkiem otrzymywanym przez hydrazynolizę linkomycyny sposobem podanym w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 179 595. Jeżeli do środowiska poddawanego fermentacji w sposób podany w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 086 912 doda się α-MTL, wówczas powstaje również N-dwudemetylolinkomycyna B, to jest 6,8-dwudezoksy-6-/trans-4-etylo-L-2-pirolidynokarboksyamido/-1-tio-D-erytro-α-D-galakto-oktopiranozyd metylowy o wzorze 8, w którym R oznacza grupę metylową, -R₁H oznacza grupę etylową, a R₃ oznacza atom wodoru.

W podobny sposób, prowadząc fermentację w sposób podany w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 086 912, lecz z dodatkiem α-tiolinkozaminidu etylowego, to jest 6-amino-6,8-dwudezoksy-1-tio-D-erytro-α-D-galakto-oktopiranozydu etylowego, zwanego dalej w skrócie α-ETL, a wytwarzanego przez hydrazynolizę linkomycyny C, otrzymuje się linkomycynę K, czyli 6,8-dwudezoksy-6-/trans-4-propylo-L-2-pirolidynokarboksyamido/-1-tio-D-erytro-α-D-galakto-oktopiranozyd etylowy o wzorze 8, w którym R oznacza grupę etylową, -R₁H oznacza grupę propylową, a R₃ oznacza atom wodoru. Prowadząc ten proces fermentacji z dodatkiem α-ETL otrzymuje się również S-etylo-S,N-dwudemetylolinkomycynę B, to jest 6,8-dwudezoksy-6-/trans-4-etylo-L-2-pirolidynokarboksyamido/-1-trio-D-erytro-α-D-galakto-oktopiranozyd o wzorze 2, w którym R oznacza grupę etylową, -R₁H oznacza także grupę etylową, a R₃ oznacza atom wodoru. Wspomniane wyżej produkty N-dwudemetylowe, otrzymywane przy prowadzeniu procesu fermentacji według opisu paten-

towego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 086 912 z dodatkiem α -MTL lub α -ETL, są przykładami związków o wzorze 2B, w którym R_3 oznacza atom wodoru. Przy stosowaniu opisanego wyżej procesu zastępowania wodoru przy azocie otrzymuje się związki o wzorze 2B, w którym R_3 oznacza grupę o wzorze HR_2 . W ten sposób otrzymuje się na przykład następujące związki: 6,8-dwudezoksy-6-/trans-1-etylo-4-propylo-L-2-pirolidynokarboksyamido/-1-tio-D-erytro- α -D-galakto-oktopiranozyd metylowy, 6,8-dwudezoksy-6-/trans-1-metylo-4-etylo-L-2-pirolidynokarboksyamido/-1-tio-D-erytro- α -D-galakto-oktopiranozyd etylowy, 6,8-dwudezoksy-6-/trans-1-etylo-4-etylo-L-2-pirolidynokarboksyamido/-1-tio-D-erytro- α -D-galakto-oktopiranozyd metylowy i 6,8-dwudezoksy-6-/trans-1-etylo-4-etylo-L-2-pirolidynokarboksyamido/-1-tio-D-erytro- α -D-galakto-oktopiranozyd metylowy.

Linkomycynę oraz dowolny związek wyjściowy o wzorze 2, mający konfigurację D-erytro, można przekształcić w związek o konfiguracji L-treo, utleniając grupę wodorotlenową w pozycji 7 na grupę ketonową i następnie redukując ją na grupę wodorotlenową w pozycji 7. Podstawniki R i Ac, występujące we wzorach 9, 10, 11 i 12, umieszczonych w tym schemacie, mają wyżej podane znaczenie. Na przykład, przez traktowanie acetonem w obecności kwasu p-toluenosulfonowego przekształca się linkomycynę w 3,4,0-izopropylidenolinkomycynę, która w wyniku utleniania za pomocą tlenku chromowego daje 7-dezhydro-3,4,0-izopropylidenolinkomycynę, czyli 6,8-dwudezoksy-3,4,0-izopropylideno-6-/trans-1-metylo-4-propylo-L-2-pirolidynokarboksyamido/-1-tio-D-glicero- α -D-galakto-oktapirano-7-ulozyd metylowy, który pod działaniem borowodoru sodowego przekształca się w 7-epilinkomycynę, czyli 6,8-dwudezoksy-6-/trans-1-metylo-4-propylo-L-2-pirolidynokarboksyamido/-1-tio-L-treo- α -D-galakto-oktopiranozyd metylowy. W ten sposób każdy ze związków wyjściowych o wzorze 2, mający konfigurację D-erytro, można przekształcić w odpowiadający mu związek o konfiguracji L-treo.

Ponieważ linkomycyny wytwarzane na drodze biosyntezy, jak również wyprowadzane z nich aminocukry, są tioglikozydami metylowymi lub etylowymi, przeto niekiedy zachodzi potrzeba przekształcania ich w wyższe lub niższe glikozydy. Również czasami jest pożądane przekształcać związki o wzorach 1, 2 lub 5 w niższe lub wyższe glikozydy. Przeprowadza się to w ten sposób, że związek, który ma być przekształcany, poddaje się reakcji z merkaptanem o wzorze R_6SH , w którym R_6 oznacza grupę alkilową o nie więcej niż 20 atomach węgla, ale różną od grupy alkilowej R, po czym zamyka się pierścień w otrzymanym dwutioacetalu. Na przykład przez reakcję związku o wzorze 1 lub 2 z merkaptanem o wzorze R_6SH otrzymuje się dwutioacetal o wzorze 13 lub 14. We wzorach tych X oznacza grupę wodorotlenową lub atom chloru, a Ac, R i R_6 mają wyżej podane znaczenie. Związki te, poddane działaniu kwasu lub ogrzane, ewentualnie w obecności kwasu, ulegają ponownej cyklizacji, dając związek

o wzorze 15, w którym Ac, X i R_6 mają wyżej podane znaczenie.

Proces ten może być stosowany bezpośrednio do dowolnego związku wyjściowego o wzorze 2, to jest do związków o wzorach 2A, 2B, 2C, 2D lub 2E. Otrzymywane produkty poddane hydrazynolizie tworzą związki o wzorze 16, w którym R_6 ma wyżej podane znaczenie, a te można acylować przy azocie w sposób opisany wyżej w odniesieniu do związków o wzorach A, B, C, D i E, otrzymując związki o wzorze 15, w którym X oznacza grupę wodorotlenową. Proces ten można też stosować do związków wyjściowych o wzorze 5. Na przykład związek α -MTL, poddany działaniu merkaptanu etylowego i następnie opisanej wyżej cyklizacji, ulega przekształceniu w związek α -ETL.

Odmiana sposobu wytwarzania związków o wzorze 15 i 16 polega na bromowaniu związku wyjściowego o wzorze 1, 2 lub 5 i reakcji powstałego produktu z merkaptanem, w sposób przedstawiony na schemacie 2. Proces ten prowadzi się w ten sposób, że związek o wzorze 17 w postaci rozpuszczalnej w wodzie soli, na przykład chlorowodoru, rozpuszcza się w wodzie i do roztworu dodaje bromu, korzystnie chłodząc do temperatury -10 do 20°C . Jeżeli brom dodaje się kroplami, wówczas wystarcza chłodzenie roztworu do temperatury około 0°C . Stosuje się w przybliżeniu 1 mol bromu na 1 mol związku wyjściowego, ale korzystnie jest, gdy nadmiar bromu wynosi około 5–20% w stosunku do ilości obliczonej stechiometrycznie. Początkowo brom zastępuje grupę $RS-$, po czym powstały produkt pośredni ulega hydrolizie na cukier, w którym piranoza o wzorze 18a jest w równowadze z aldozą o wzorze 18b. W obecności kwasu, na przykład kwasu chlorowodorowego lub innego mocnego kwasu nie działającego utleniająco, na przykład kwasu p-toluenosulfonowego lub wymienianych żywicznych o anionie typu kwasu sulfonowego, merkaptan o wzorze R_6SH reaguje z cukrem o wzorze 18, tworząc tioglikozyd o wzorze 19. Równocześnie może tworzyć się pewna ilość dwuacetalu, który po oddzieleniu poddaje się wyżej opisanej cyklizacji, otrzymując dalszą partiężądanego tioglikozydu o wzorze 19.

Mechanizm wpływu związku trójfenylofosfiny z czterohalogenkiem węgla na proces podstawiania grupy wodorotlenowej w pozycji 7 przez chlorowec nie został dokładnie zbadany, ale wiadomo, że wynikiem tego procesu jest zmiana konfiguracji. Tak też związek o konfiguracji D-erytro, mający grupę wodorotlenową w pozycji 7, daje w wyniku tego procesu 7/S/-chloropochodną o konfiguracji L-treo. Na przykład z linkomycyny mającej konfigurację D-erytro otrzymuje się 7/S/-chloro-7-dezoksylinkomycynę o konfiguracji L-treo.

Proces ten przebiega w sposób prosty, gdyż wystarczy zmieszać reagenty w obojętnym rozpuszczalniku w temperaturze pokojowej lub korzystnie podwyższonej do temperatury wrzenia pod chłodnicą zwrotną, to jest do temperatury około 50 – 60°C . W niektórych przypadkach jako rozpuszczalnik stosuje się użyty w nadmiarze czterochlorek lub czterobromek węgla, będący reagentem. W innych przypadkach, na przykład

przy zastosowaniu czterojodku węgla lub gdy materiałem wyjściowym są addycyjne sole związków linkomycyny z kwasami, korzystnie jest stosować rozpuszczalnik bardziej polarny, na przykład acetonitryl lub nitrobenzen. Trójfenylofosfinę i czterohalogenek węgla najkorzystniej stosuje się w ilościach równomolowych, chociaż w razie potrzeby można stosować nadmiar czterohalogenku węgla. Korzystnie jest natomiast stosować nadmiar reagentu w postaci związku trójfenylofosfiny z czterohalogenkiem węgla, a zwłaszcza 4 mole trójfenylofosfiny i 4 lub więcej moli czterohalogenku węgla na 1 mol związku wyjściowego.

Dowolną grupę wodorotlenową w pozycji 2, 3 i 4 lub też wszystkie te grupy można przed lub po chlorowaniu estryfikować za pomocą kwasów hydrokarboksylowych, korzystnie zawierających nie więcej niż 18 atomów węgla, ewentualnie podstawionych atomami chlorowców lub grupami nitrowymi, wodorotlenowymi, aminowymi, cyjanowymi, siarkocyjanowymi lub alkoksylowymi.

Przykładami rodników kwasowych kwasów karboksylowych są rodniki następujących kwasów:

(a) nasyconych lub nienasyconych alifatycznych kwasów karboksylowych o łańcuchach prostych lub rozgałęzionych, takich jak kwas octowy, propionowy, masłowy, izomasłowy, III-rzęd. butylooctowy, walerianowy, izowalerianowy, kapronowy, kaprylowy, nonanokarboksylowy, undekanokarboksylowy, laurynowy, duodekanokarboksylowy, mirystynowy, tetradekanokarboksylowy, palmitynowy, margarowy, stearynowy, akrylowy, krotonowy, undecylenowy, oleinowy, heksynowy, heptynowy, oktynowy itp.;

(b) nasyconych lub nienasyconych alicyklicznych kwasów karboksylowych, takich jak kwas cyklobutanokarboksylowy, cyklopentanokarboksylowy, cyklopentenokarboksylowy, metylocyklopentenokarboksylowy, cykloheksanokarboksylowy, dwumetylocykloheksenokarboksylowy, dwupropylocykloheksanokarboksylowy itp.;

(c) nasyconych lub nienasyconych alicyklicznych alifatycznych kwasów karboksylowych, takich jak kwas cyklopentanooctowy, cyklopentanopropionowy, cyklopentenooctowy, cykloheksanomasyłowy, metylocykloheksanooctowy itp.;

(d) aromatycznych kwasów karboksylowych, takich jak kwas benzoowy, metylobenzoowy, naftoesowy, etylobenzoowy, izobutylobenzoowy, metylobutylobenzoowy itp. oraz

(e) aromatycznoalifatycznych kwasów karboksylowych, takich jak kwas fenylloctowy, fenylpropionowy, fenylwalerianowy, cynamonowy, fenylpropiolowy, naftylloctowy itp.

Odpowiednimi kwasami podstawionymi są jak wyżej podano kwasy o nie więcej niż 18 atomach węgla, zawierające jeden lub kilka podstawników, takich jak atomy chlorowca, grupy nitrowe, wodorotlenowe, aminowe, cyjanowe lub siarkocyjanowe, albo alkoksywęglowodorowe kwasy karboksylowe o nie więcej niż 18 atomach węgla. Odpowiednimi grupami alkoksylowymi są grupy metoksylowe, etoksylowe, propoksylowe, butoksylowe, amyloksylowe, heksyloksylowe, dodecyloksylowe, heksadecyloksylowe i ich izomeryczne odmiany.

Przykładami takich kwasów są: kwas mono-, dwu- i trójchlorooctowy, kwas α — i β -chloropropionowy, kwas α — i γ -bromomasłowy, α — i β -jodowalerianowy, mewalonowy, 2- i 4-chlorocykloheksanokarboksylowy, szkimowy, 2-nitro-1-metylocyklobutanokarboksylowy, 1, 2, 3, 4, 5, 6-sześcioclorocykloheksanokarboksylowy, 3-bromo-2-metylocykloheksanokarboksylowy, 4- i 5-bromo-2-metylocykloheksanokarboksylowy, 5- i 6-bromo-2-metylocykloheksanokarboksylowy, 2,3-dwubromo-2-metylocykloheksanokarboksylowy, 2,5-dwubromo-2-metylocykloheksanokarboksylowy, 4,5-dwubromo-2-metylocykloheksanokarboksylowy, 5,6-dwubromo-2-metylocykloheksanokarboksylowy, 3-bromo-3-metylocykloheksanokarboksylowy, 6-bromo-3-metylocykloheksanokarboksylowy, 1,6-dwubromo-3-metylocykloheksanokarboksylowy, 2-bromo-4-metylocykloheksanokarboksylowy, 1,2-dwubromo-4-metylocykloheksanokarboksylowy, 3-bromo-2, 2, 3-trójmetylocyklopentanokarboksylowy, 1-bromo-3,5-dwumetylocykloheksanokarboksylowy, homogentyzowy, o-, m- i p-chlorobenzoowy, anyżowy, salicylowy, p-hydroksybenzoowy, β -rezorcylowy, galusowy, weratrowy, trójmetoksybenzoowy, trójmetoksycynamonowy, 4, 4'-dwuchlorodwufenyloglikolowy, o-, m- i p-nitrobenzoowy, cyjanooctowy, 3,4- i 3,5-dwunitrobenzoowy, 2,4,6-trójnitrobenzoowy, tiocyjanooctowy, cyjanopropionowy i mlekowy. Przykładami kwasów alkoksywęglowodorokarboksylowych są takie kwasy, jak kwas etoksymrówkowy, butyloksymrówkowy, pentyloksymrówkowy, heksyloksymrówkowy, dodecyloksymrówkowy, heksadecyloksymrówkowy itp.

Dowolną grupę wodorotlenową w pozycji 2, 3 i 4, lub wszystkie te grupy, można również eteryfikować, na przykład za pomocą grupy alkilowej, korzystnie zawierającej nie więcej niż 20 atomów węgla, grupy cykloalkilowej, korzystnie o 3—8 atomach węgla, grupy aralkilowej, zwłaszcza zawierającej nie więcej niż 12 atomów węgla, albo grupy ilidenowej, na przykład grupy 3,4-0-ilidenowej, takiej jak grupy alkilidenowe, korzystnie o nie więcej niż 20 atomach węgla i grupy arametylidenowe i ich pochodne winylowe, korzystnie o nie więcej niż 12 atomach węgla.

Przykłady takich grup alkilidenowych podano wyżej, a przykładami grup arametylidenowych są następujące grupy: furfurylidenowa, 5-metylofurfurylidenowa, benzylidenowa, m-tolilidenowa, o-tolilidenowa, p-tolilidenowa, o-chlorobenzylidenowa, m-chlorobenzylidenowa, m-bromobenzylidenowa, p-bromobenzylidenowa, p-metoksybenzylidenowa, m-metoksybenzylidenowa, o-metoksybenzylidenowa, 3,4-dwumetoksybenzylidenowa, salicylilidenowa, p-hydroksybenzylidenowa, 3, 4, 5-trójmetoksybenzylidenowa, piperonylidenowa, o-nitrobenzylidenowa, p-chlorobenzylidenowa, m-nitrobenzylidenowa, p-nitrobenzylidenowa, β -naftylidenowa, p-bromobenzylidenowa, o-bromobenzylidenowa, 2, 4-dwuchlorobenzylidenowa, 3-metoksy-4-hydroksybenzylidenowa, tereftylidenowa, 3, 4-dezhydroksybenzylidenowa i cynamylidenowa.

Związki o wzorach ogólnych 1A, 1B, 2A, 2B i 5 występują w zależności od wartości pH ich śro-

dowiska w odmianach zawierających protony lub nie zawierających ich. W pierwszym przypadku są to sole addycyjne z kwasami, a w drugim — wolne zasady. Te ostatnie można przeprowadzać w trwałe sole addycyjne, zobojętniając wolną zasadę odpowiednim kwasem do wartości pH poniżej około 7,0, a korzystnie do wartości około 2—6.

Do tego celu nadają się kwasy takie, jak kwas chlorowodorowy, siarkowy, fosforowy, siarkocyjanowy, fluorokrzemowy, sześćfluoroarsenowy, sześćfluorofosforowy, octowy, bursztynowy, cytrynowy, mlekowy, maleinowy, fumarowy, pamojowy, cholowy, palmitynowy, śluzowy, kamforowy, glutarowy, glikolowy, ftalowy, winowy, laurynowy, stearynowy, salicylowy, 3-fenylosalicylowy, 5-fenylosalicylowy, 3-metyloglutarowy, ortosulfobenzoesowy, cyklopentanopropionowy, 1, 2-cykloheksanodwukarboksylowy, 4-cykloheksanokarboksylowy, oktadecenylbursztynowy, oktenylbursztynowy, metanosulfonowy, benzenosulfonowy, heliantowy, kwas Reinecke'go, kwas dwumetylodwutiokarbaminowy, cykloheksyloamidomiosulfonowy, heksadecyloamidomiosulfonowy, oktadecyloamidomiosulfonowy, sorbowy, monochlorooctowy, undecylenowy, 4'-hydroksyazobenzeno-4-sulfonowy, oktodecylosiarkowy, pikrynowy, benzoosowy, cynamonowy itp.

Kwasowe sole addycyjne związków o wzorach 1A, 1B, 2A, 2B i 5 mogą być stosowane do tych samych celów jako odpowiadające im wolne zasady, albo też w celu oczyszczania tych zasad. Na przykład można przeprowadzić wolną zasadę w rozpuszczalną w wodzie sól, taką jak sól kwasu pikrynowego i roztwór tej soli poddawać procesom oczyszczania, na przykład przez ekstrakcję rozpuszczalnikami i przemycanie, metodami chromatograficznymi, frakcjonowaną ekstrakcję cieczy — cieczy i krystalizację, po czym wolną zasadę odzyskuje się działając alkaliem lub przeprowadza w inną sól za pomocą reakcji wymiany. Można też przeprowadzać wolną zasadę w sól rozpuszczalną w wodzie, na przykład w chlorowodorek lub siarczan i ekstrahować wodny roztwór soli różnymi rozpuszczalnikami nie mieszącymi się z wodą, przed regenerowaniem wolnej zasady i następnie kwaśny roztwór soli poddawać reakcji przemiany w inną sól.

Związki o wzorach 1A, 1B, 2A, 2B i 5 w postaci wolnych zasad mogą być stosowane jako substancje buforowe lub jako środki zobojętniające kwasy. Związki o wzorach 1, 2 i 5 reagują z izocyanianami dając uretany i mogą być stosowane do modyfikowania żywicy poliuretanowych. Związki o długim łańcuchu, to jest takie, w których podstawnik o wzorze HR_2 oznacza grupę alkilową o co najmniej 8 atomach węgla, mają właściwości powierzchniowo czynne i mogą być stosowane jako środki zwilżające i emulgatory. Ich sole addycyjne z kwasem tiocyjanowym poddawane kondensacji z aldehydem mrówkowym tworzą produkty żywiczne, stanowiące inhibitory w procesach piklowania, jak to omówiono w opisach patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2 425 320 i 2 606 155. Wolne zasady stanowią też

dogodne nośniki dla toksycznych kwasów. Na przykład addycyjne sole tych zasad z kwasem fluorokrzemowym nadają się jako środki przeciwmolowe (opisy patentowe Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 1 915 334 i nr 2 075 359), a sole addycyjne z kwasem sześćfluoroarsenowym lub sześćfluorofosforowym są skuteczne jako środki do zwalczania pasożytów (opisy patentowe Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 122 536 i nr 3 122 552).

Bliskie analogi 7-chlorowco-7-dezoksylinkomycyny, a mianowicie te, w których grupa o wzorze $-R_1H$ oznacza grupę alkilową o nie więcej niż 8 atomach węgla, znajdującą się w położeniu cis lub trans, R_2 oznacza grupę metylową lub etylową, a R oznacza grupę alkilową o nie więcej niż 8 atomach węgla, mają właściwości przeciwbakteryjne i niektóre z nich dorównują linkomycynie lub nawet przewyższają ją pod tym względem, toteż można je stosować do tych samych celów co linkomycynę. Odpowiadające im związki, w których R_2 oznacza atom wodoru, mają podobne właściwości przeciwbakteryjne, a poza tym przejawiają większą aktywność w stosunku do bakterii Gramujemnych. Inne analogi i izomery mają podobne właściwości przeciwbakteryjne ale w mniejszym stopniu i mogą być stosowane do tych samych celów co linkomycyna, o ile dopuszczalne jest ich użycie w dużych ilościach.

Niżej podane przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku, nie ograniczając jego zakresu. O ile inaczej nie zaznaczono, części i procenty oznaczają części i procenty wagowe, a rozpuszczalniki są podane w stosunku objętościowym.

Przykład I. Chlorowodorek 7/S/-chloro-7-dezoksylinkomycyny. Proces wytwarzania tego związku prowadzi się według schematu 3, w którym O_3P oznacza trójfenylofosfinę. W kolbie o pojemności 3 litry, wyposażonej w mieszałkę, chłodzi się w kąpeli lodowej mieszaninę 50 g chlorowodoru linkomycyny, 120 g trójfenylofosfiny i 500 ml acetonitrylu i następnie dodaje w jednej porcji 500 ml czterochloru węgla. Mieszaninę reakcyjną miesza się dalej w ciągu 18 godzin, nie dodając lodu do kąpeli chłodzącej, po czym odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, ogrzewając na łaźni wodnej o temperaturze 50—60°C. Do otrzymanego przezroczystego, jasnożółtego, lepkiego oleju dodaje się taką samą objętość wody i wytrząsa aż do całkowitego rozpuszczenia się oleju. Otrzymaną zawiesinę białego ciała stałego O_3PO przesącza się przez szklany spiek i osad odrzuca, a do przesączu dodaje 6n roztworu wodnego wodorotlenku sodowego aż do uzyskania wartości pH 11, przy czym wytrąca się osad. Powstałą zawiesinę ekstrahuje się 4 porcjami po 300 ml chloroformu, łączy wyciągi chloroformowe, a fazę wodną odrzuca.

Połączony wyciąg przemycza się 100 ml nasyczonego roztworu wodnego chlorku sodowego, odrzuca popłuczyny, a roztwór chloroformowy odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50—60°C na łaźni wodnej, do pozostałości dodaje taką samą objętość metanolu

i utrzymuje we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Roztwór metanolowy odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50–60°C na łaźni wodnej, otrzymując przezroczysty, jasnożółty, lepki olej. Do oleju tego dodaje się taką samą objętość wody i 10 ml 37% roztworu wodnego HCl, a następnie wytrząsa aż do całkowitego rozpuszczenia się oleju, przy czym w zawieszynie pozostaje białe ciało stałe (dalsza ilość O_2PO). Zawieszinę przesącza się przez szklany spiek przy wartości pH 1–2 i osad odrzuca, a przesącz ekstrahuje dwukrotnie 100 ml czterochlorku węgla. Roztwór w czterochlorku węgla odrzuca się, a do fazy wodnej dodaje 6n roztworu wodnego wodorotlenku sodowego aż do uzyskania wartości pH 11 i ekstrahuje 4 porcjami po 300 ml chloroformu. Połączone wyciągi chloroformowe przemywa się trzykrotnie 100 ml nasyconego roztworu wodnego chlorku sodowego, odrzuca popłuczyny, a roztwór chloroformowy suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym, przesącza i przesącz odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50–60°C na łaźni wodnej. Otrzymuje się 45 g przezroczystej, bezbarwnej, szklistej pozostałości, która według analizy zawiera około 95% 7/S/-chloro-7-dezoksylinkomycyny.

Do tego surowego produktu dodaje się 100 ml etanolu i ogrzewa aż do otrzymania przezroczystego roztworu, do którego następnie dodaje się 150 ml octanu etylu i przesącza przez szklany spiek. Do przesącza dodaje się nasyconego roztworu HCl w etanolu aż do uzyskania wartości pH 1, przy czym szybko następuje krystalizacja. Całość pozostawia się w temperaturze 0°C na okres 18 godzin, po czym przesącza przez szklany spiek. Osad suszy się pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 60°C w ciągu 18 godzin, otrzymując 35 g chlorowodoru 7/S/-chloro-7-dezoksylinkomycyny w postaci solwatu etanolowego. Wydajność procesu wynosi 67% wydajności teoretycznej. Produkt ten przekrystalizowuje się z mieszaniny acetonu z wodą (300 ml acetonu i 7 ml wody), otrzymując czysty produkt, którego wyniki analizy są podane niżej, przy obliczeniach dokonanych dla wzoru: $C_{18}H_{38}ClN_2O_5S \cdot HCl \cdot H_2O$:

obliczono: 45,18%C, 7,37%H, 6,70%S, 3,77% H_2O

znaleziono: 45,09%C, 7,47%H, 6,45%S, 4,24% H_2O .

$H_2O + 145$, aktywność 4–8 razy większa od aktywności linkomycyny, a zakres działania przeciwbakteryjnego taki jak linkomycyny.

Przykład II. Chlorowodorek 7/S/-jodo-7-dezoksylinkomycyny. Proces wytwarzania tego związku przedstawia schemat 4. Roztwór 20 g (0,045 mola) chlorowodoru linkomycyny, 200 ml acetonitrylu, 100 g (0,192 mola) czterojodku węgla i 51 g (0,195 mola) trójfenylofosfiny miesza się w temperaturze 25°C w ciągu 18 godzin, odsącza i przesącz odparowuje do sucha. Otrzymany olej wytrząsa się dokładnie z 1 litrem czterochlorku węgla, do którego dodano 1 litr 0,1n wodnego roztworu chlorowodoru. Fazę wodną ekstrahuje się czterochlorkiem węgla, odsącza, alkalizuje 4n roztworem wodnym wodorotlenku sodowego do

wartości pH 11 i ekstrahuje chloroformem. Wyciągi chloroformowe łączy się i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 12,5 g chlorowodoru 7/S/-jodo-7-dezoksylinkomycyny w postaci białego ciała stałego. Produkt ten oczyszcza się parokrotnie metodą chromatograficzną na żelu krzemionkowym, stosując układ rozpuszczalnika złożony z chloroformu i metanolu w stosunku objętościowym 7:1. Otrzymany produkt przekształca się w chlorowodorek i przekrystalizowuje z etanolu, otrzymując 100 mg (0,5% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 7/S/-jodo-7-dezoksylinkomycyny w postaci białych kryształków, których aktywność jest 4–16 razy większa od aktywności linkomycyny.

Przykład III. Postępując w sposób opisany w przykładzie I, lecz stosując zamiast czterochlorku węgla czterobromek węgla, otrzymuje się bromowodorek 7/S/-bromo-7-dezoksylinkomycyny, który jest identyczny z oryginalną próbką tego związku.

Przykład IV. 6-amino-7/S/-chloro-6,7,8-trójdzezoksy-1-tio-L-treo- α -D-galakto-oktopiranozyd metylowy.

Związek ten wytwarza się według reakcji uwi-docznionej na schemacie 5. Mieszaninę 1,0 g 6-amino-6, 8-dwudezoksy-1-tio -D-erytro- α -D-galakto-oktopiranozydu metylowego, 3,0 g trójfenylofosfiny, 10 ml czterochlorku węgla i 100 ml acetonitrylu utrzymuje się we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się następnie do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość oczyszcza chromatograficznie na 500 g żelu krzemionkowego, stosując rozpuszczalnik zawierający chloroform i metanol w stosunku 4:1. Zbiera się frakcje oznaczane za pomocą chromatografii cienkowarstwowej i odparowuje je, otrzymując białe ciało stałe. Po przekrystalizowaniu tego produktu z etanolu otrzymuje się 250 mg (23,3% wydajności teoretycznej) 6-amino-7/S/-chloro- 6,7,8-trójdzezoksy-1-treo- α -D-galakto-oktopiranozydu metylowego o temperaturze topnienia 169–172°C.

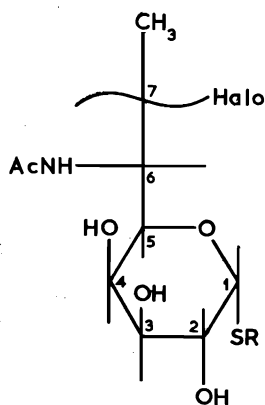
Stosując zamiast czterochlorku węgla czterobromek węgla lub czterojodek węgla, otrzymuje się odpowiednio 6-amino-7/S/-bromo lub 6-amino-7/S/-jodo-6, 7, 8-trójdzezoksy-1-tio-L-treo- α -D-galakto-oktopiranozyd.

Stosując zamiast 6-amino-6, 8-dwudezoksy-1-tio-D-erytro- α -D-galakto-oktopiranozydu metylowego odpowiedni oktopiranozyd etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy lub inne 6-amino-6, 8-dwudezoksy-1-tio-D-erytro- α -D-galakto-oktopiranozydy alkilowe (opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 316 243), otrzymuje się odpowiednio 6-amino-7/S/-chloro-6-amino-7/S/-bromo- i 6-amino-7/S/-jodo-6, 7, 8-trójdzezoksy-1-tio-L-treo- α -D-galakto-oktopiranozydy etylowe, propylowe, izopropylowe, butylowe lub innych grup alkilowych.

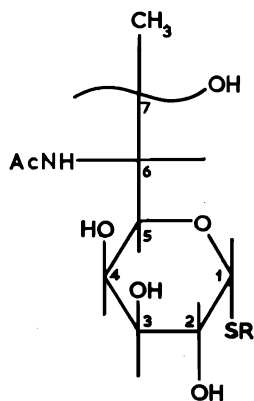
Postępując w sposób podany w przykładach I, II i III, lecz zastępując linkomycynę 6,8-dwudezoksy- 6-/4- alkilo -L- 2-pirolidynokarboksamid-/-D-erytro- α -D-galakto-oktopiranozydem metylowym (belgijski opis patentowy nr 667948, opis pa-

tentowy Unii Południowo Afrykańskiej nr 65/3544), otrzymuje się 7-chloro-, 7-bromo- i 7-jodo-6,7,8-trójdoksy-6-/4- alkilo -L-2-pirolidynokarboksy-amido/ -D- erytro- α -D-galakto-oktopiranozydy metylowe, w których grupę alkilową stanowi grupa metylowa, etylowa, propylowa, butylowa, pentylowa, heksylowa, heptylowa, lub oktylowa, jak również izomeryczne odmiany tych związków. Przez alkilowanie azotu pirolidynowego przed lub po chlorowcowaniu sposobami podanymi w wymienionych wyżej opisach patentowych — belgijskim nr 667948 i Unii Południowo Afrykańskiej nr 65/3544, otrzymuje się związki, w których grupę alkilową w pozycji 1 stanowi grupa metylowa, etylowa propylowa, butylowa, pentylowa, heksylowa, heptylowa lub aetylowa, jak również odmiany izomeryczne tych związków.

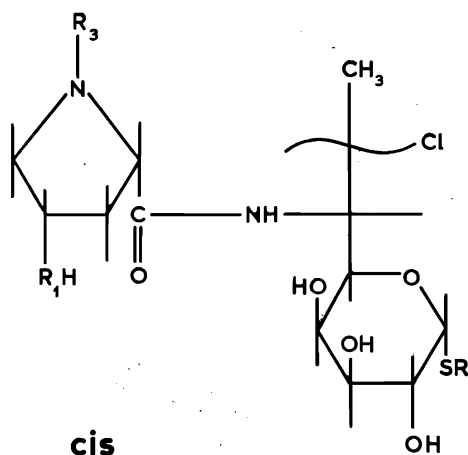
Wszystkie wymienione wyżej związki można otrzymać w odmianie 7/R/, stosując zamiast D-erytro-związków odpowiadające im L-treo-związki. Wytwarzanie tych ostatnich jest omówione w belgijskim opisie patentowym nr 667948 i w opisie patentowym Unii Południowo Afrykańskiej nr 65/3544.



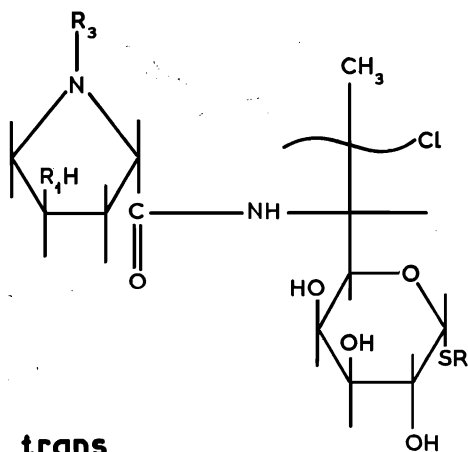
WZÓR 1



WZÓR 2

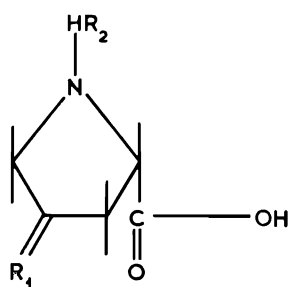


WZÓR 3

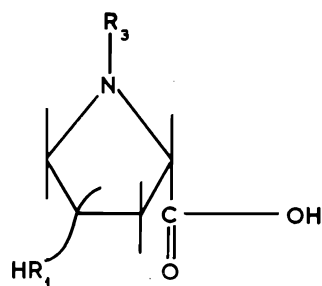


WZÓR 4

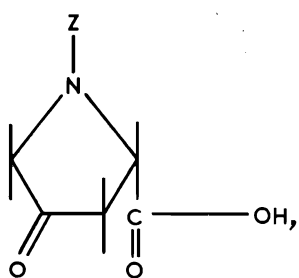
Sposób wytwarzania pochodnych linkomycyny o ogólnym wzorze 1 w którym R oznacza grupę alkilową o nie więcej niż 20 atomach węgla, Halo oznacza atom chloru, bromu lub jodu, Ac oznacza atom wodoru lub resztę podstawionego w pozycji 4 kwasu L-2-pirolidynokarboksyłowego o wzorach ogólnych A, B, C, D, E w których R₁ i R₂ oznaczają grupy alkilidynowe o nie więcej niż 20 atomach węgla, grupy cykloalkilidynowe o 3—8 atomach węgla lub grupy aralkilidynowe o nie więcej niż 12 atomach węgla, Z oznacza grupę ochronną, którą można usunąć przez uwodornienie lub solwizę, taką jak grupa hydrokarbyloksykarbonyłowa, trityłowa, dwufenylo-/p-metoksyfenylo-/metyłowa, dwu-/p-metoksyfenylo-/fenyłometyłowa, benzylowa lub p-nitrobenzylowa a R₃ oznacza atom wodoru lub grupę HR₂ w której R₂ ma wyżej podane znaczenie, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym Ac i R mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z trójfenylofosfiną i czterohalogenkiem węgla w obojętnym rozpuszczalniku.



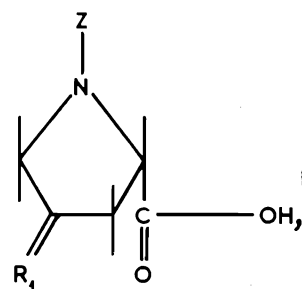
WZÓR A



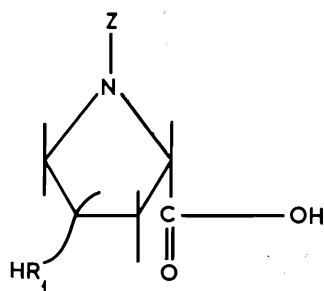
WZÓR B



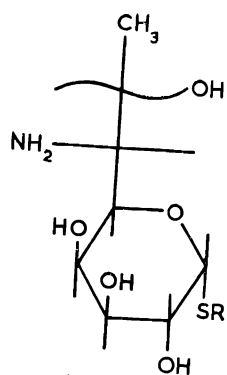
WZÓR C



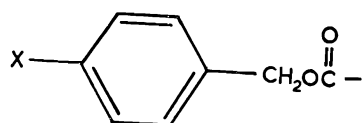
WZÓR D



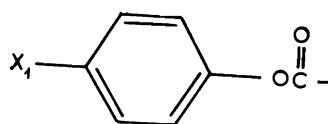
WZÓR E



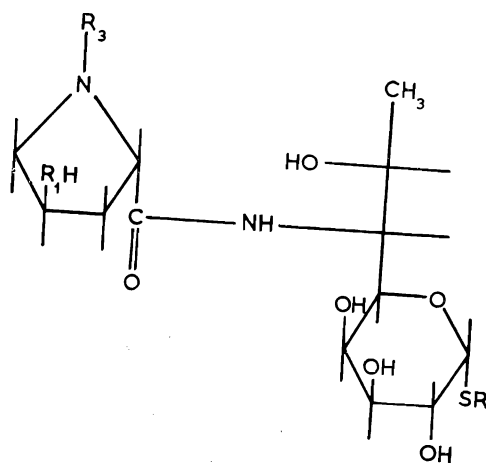
WZÓR 5



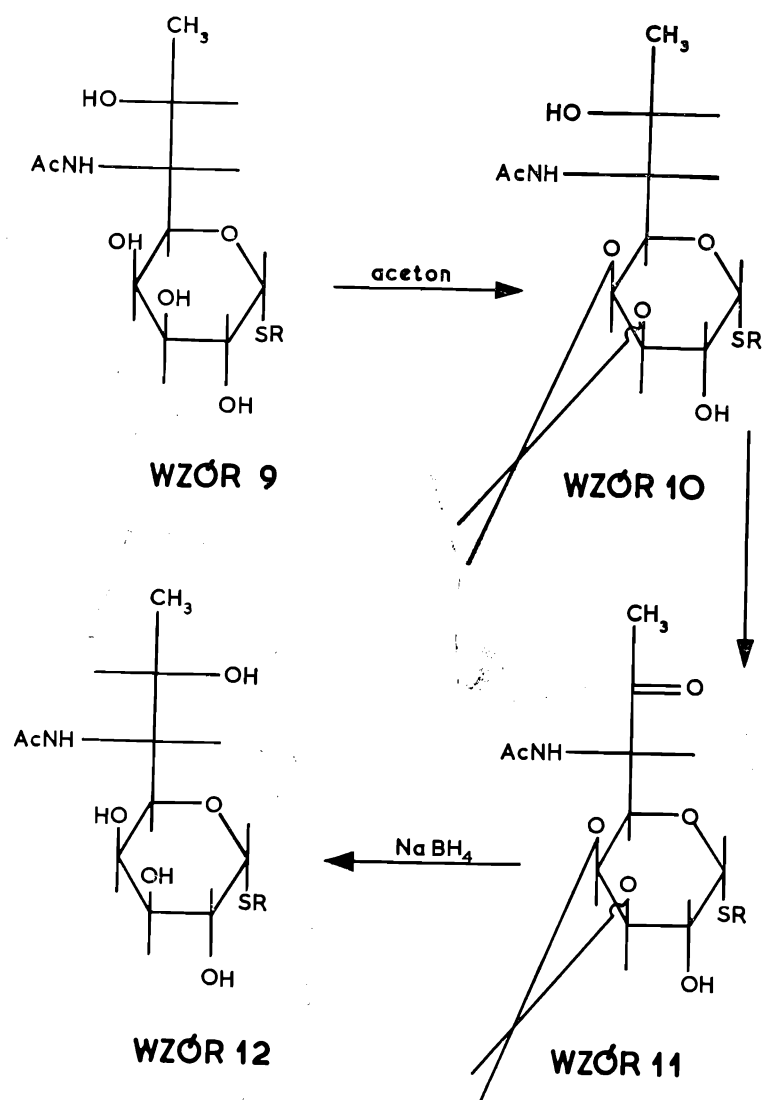
WZÓR 6



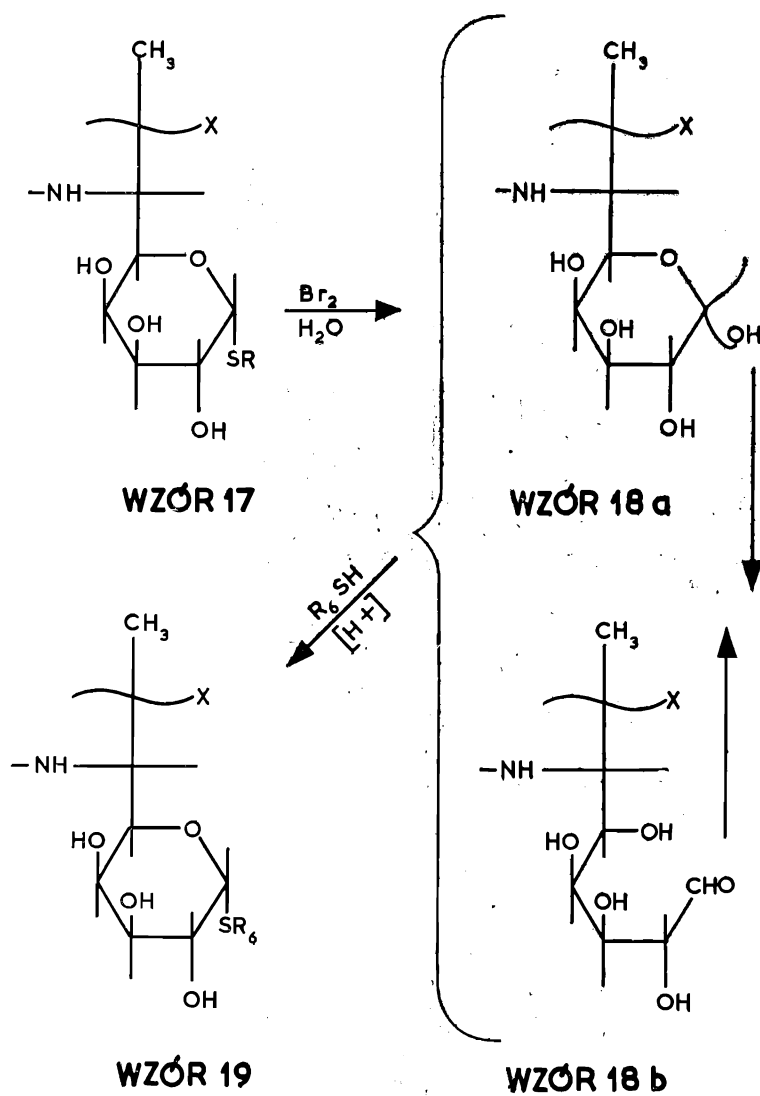
WZÓR 7



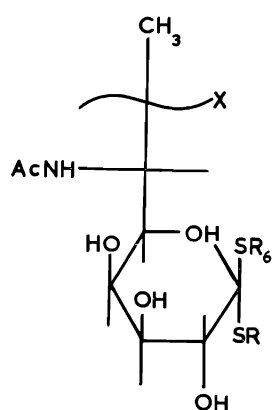
WZÓR 8



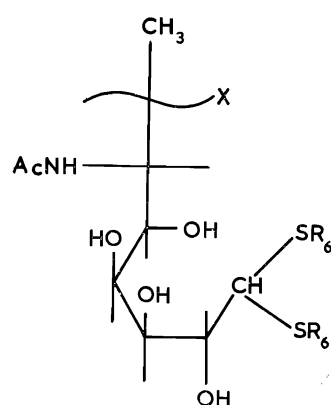
SCHEMAT 1



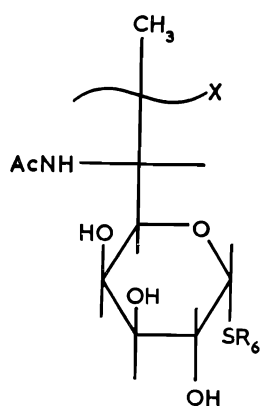
SCHEMAT 2



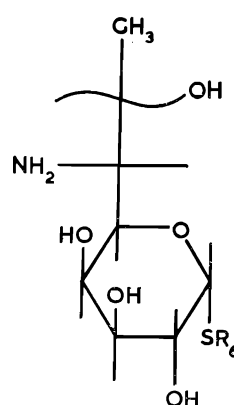
WZÓR 13



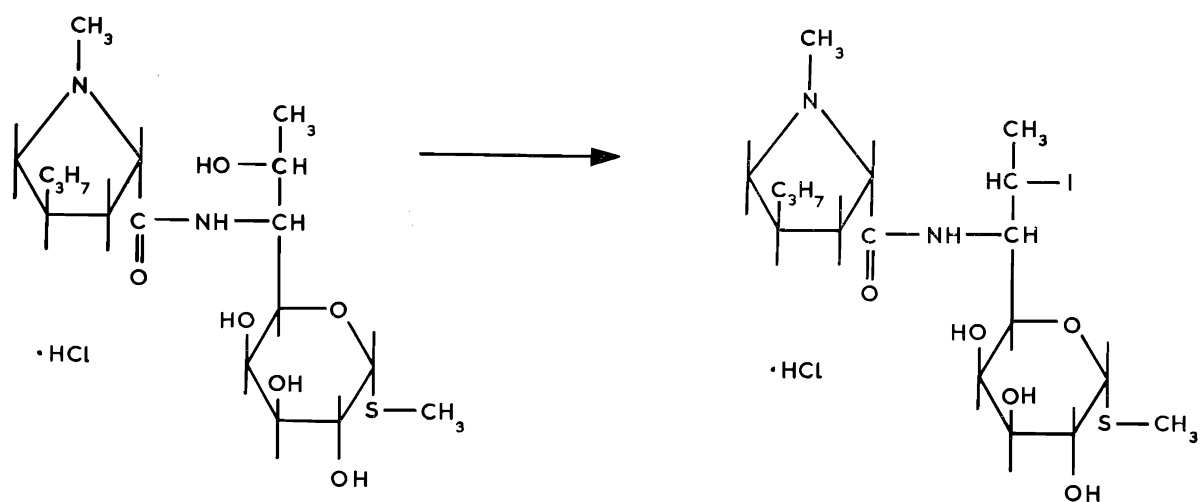
WZÓR 14



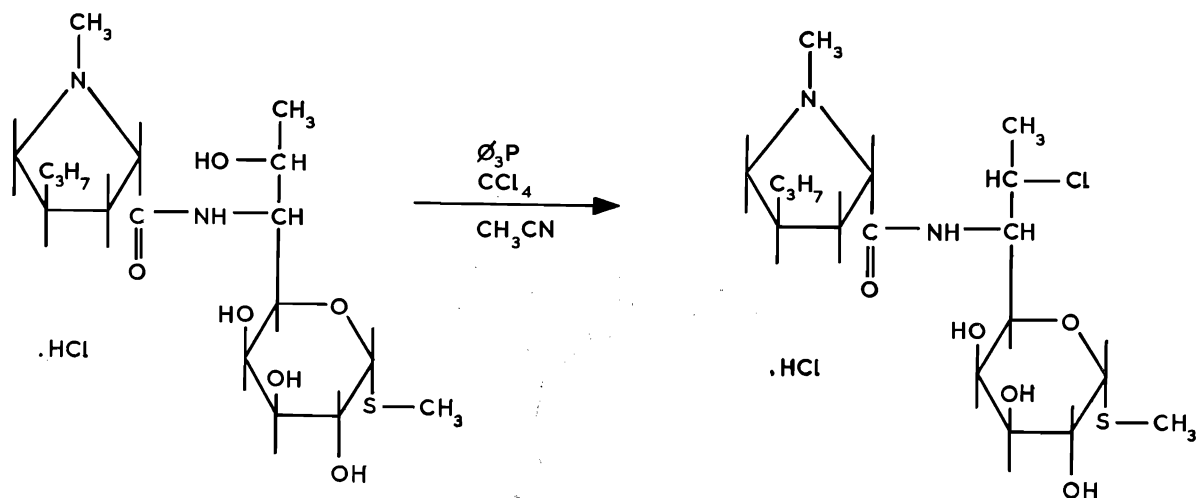
WZÓR 15



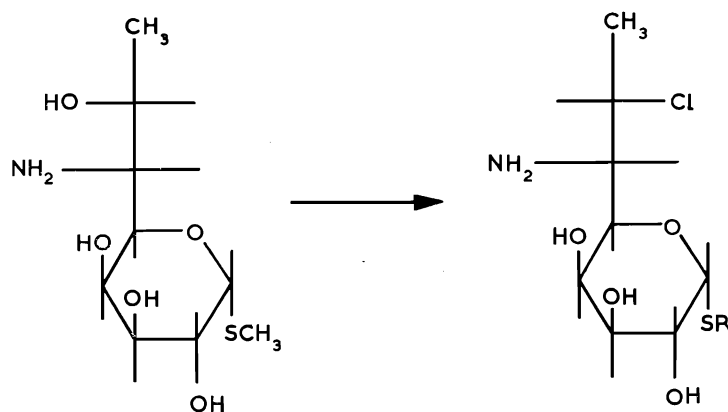
WZÓR 16



SCHEMAT 4



SCHEMAT 3



SCHEMAT 5

ERRATA

Łam 15, wiersz 16
 jest: lowa lub aetylowa, rów również
 powinno być: lowa lub oktylowa, jak również
 Łam 16, wiersz 15
 jest: nie lub solwizę, taką
 powinno być: nie lub solwolizę, taką