



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 16. V. 1961 (P 96 508)

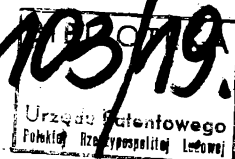
Pierwszeństwo: 23. V. 1960 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Opublikowano: 2. XI. 1965

Kl. 12 o, 25

MKP C 07 *C*

UKD



Współtwórcy wynalazku: Robert Keith Blackwoord, Hans Heinrich Rennhard,
John Joseph Beerboom, Charles Robert Stephens Jr.

Właściciel patentu: Chas. Pfizer Co., Inc., Brooklyn (Stany
Zjednoczone Ameryki).

Sposób wytwarzania 6-metylenotetracyklin

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych tetracykliny bezpośrednio z chlorowanych tetracyklin. Antybiotyki z grupy tetracykliny obejmują grupę aktywnych biologicznie pochodnych nadhydronaftacenu, o wzorze ogólnym 1, w którym zastosowano numerację podaną w „Chemical Abstracts”.

Stwierdzono, że 6-metylenotetracykliny o wzorach 2 i 3, w których Z oznacza wodór lub atom chlorowca, S oznacza wodór lub grupę aminową, K oznacza wodór, Cl, Br, J, a T — oznacza wodór, grupę aminową lub chlor, brom lub jod, otrzymuje się przez usunięcie chlorowca z pozycji 11a ze 11a-chlorowco-6-metylenotetracyklin przedstawionych we wzorze 4 i 5, w których Z ma wyżej podane znaczenie, X oznacza chlor lub fluor, M oznacza wodór lub grupę nitrową, L i R oznaczają wodór, chlor, brom, jod lub grupę nitrową, pod warunkiem, że tylko jeden z symboli L lub R może oznaczać grupę nitrową.

Aczkolwiek prawdopodobnie budowa niektórych z tych związków jest izomeryczna ze znanymi 5a-6-anhydrotetracyklinami, różnią się one znacznie od tych ostatnich zwłaszcza szerszym zakresem aktywności wobec rozmaitych mikroorganizmów, wyższą aktywnością wobec poszczególnych organizmów, zwłaszcza wobec odpornych na antybiotyki. Następnie związki te chronią zwierzęta przed wywołującymi choroby organizmami, co nie jest udziałem znanych 5a, 6-anhydro-związków.

2

Reakcję odchlorowcowywania można prowadzić różnymi metodami stosowanymi do usuwania chlorowca, włącznie z chemiczną i katalityczną redukcją. Katalityczną redukcję prowadzi się przez traktowanie wodorem nad szlachetnym metalem jako katalizatorem np. palladem, pod ciśnieniem od atmosferycznego do 1000 atm. w temperaturze 0 — 100° C. Można stosować różne metody chemiczne np. redukcję podsiarczynem metalu alkalicznego.

5 Związek wyjściowy dodaje się do wodnego roztworu wybranego podsiarczyny i pozostawia w temperaturze pokojowej, jak stwierdzono najodpowiedniejszej dla tej reakcji. Inne metody usuwania 11a-chlorowca polegają na: traktowaniu rozcieńczonym
10 wodnym kwasem jodowodorowym, traktowaniu metalicznym cynkiem w obecności donatora protonów, takiego jak kwas octowy, traktowaniu pyłem cynkowym w obojętnym rozpuszczalniku, traktowaniu jodkiem sodowym w rozpuszczalniku organicznym, a następnie traktowaniu utworzonego
15 związku jodowego metalicznym cynkiem.

Stwierdzono, że ten ostatni sposób jest niewydajny, ponieważ pierwsze stadium w najlepszym razie nie jest zakończone. Stwierdzono również, że
20 11a-chlorowcotetracykliny można łatwo odchlorowcowywać przez jednoczesne traktowanie cynkiem i jodkiem sodowym w obojętnym rozpuszczalniku (korzystnie w niższych alkanonach np. acetonie) w temperaturze od pokojowej do temperatury wrze-
25 nia, stosując od równoważnych ilości do nadmiaru

1000% — molowych i więcej, reagentów. W temperaturze wrzenia reakcja jest zakończona już po 30 minutach. Po zakończeniu reakcji produkt wyosobnia się przez odsączenie i stężenie mieszaniny reakcyjnej. W wyżej opisanych warunkach redukcynowego usuwania chlorowca z pozycji 11a, redukuje się grupy nitrowe w odpowiednich pochodnych do aminowych, wytwarzając odpowiednie pochodne 6-metylenotetracykliny.

W konwersji 11a-chlorowcotetracyklinohemiketalu do 11a-chlorowco-6-metylenotetracyklin i następnie do 6-metylenotetracyklin, najkorzystniejsze są 11a-chlorotetracyklinohemiketale, ponieważ są na ogół bardzo trwałe i łatwo ulegają odchlorowcowaniu. Związki 11a-fluorowe gorzej się odchlorowcowują.

6-metylenotetracykliny wykazują nieoczekiwanie wysoką aktywność wyższego rzędu w badaniu *in vitro* wobec różnych chorobotwórczych organizmów i stwierdzono, że są szczególnie skuteczne wobec odpornych na antybiotyki szczepów mikroorganizmów.

Następująca tablica przedstawia aktywność 6-metylenotetracyklin wobec różnych chorobotwórczych mikroorganizmów obejmujących odporne na antybiotyki szczepy. Minimum stężenia inhibitującego (MIC) oznacza się znanymi metodami seryjnego rozcieńczania. W tablicy zamieszczono MIC dla 11a-chloro-6-metylenotetracykliny i 6-deoksy-tetracykliny, przy czym wartość MIC dla 6-metylenotetracykliny są na ogół niższe niż dla 6-deoksy-tetracykliny wykazującej wyższą aktywność, zwłaszcza wobec *Micrococcus pyogenes* var. aureus 400, organizmów odpornych wobec tetracykliny.

Tablica 1

1. 6-metylenotetracyklina
 2. 6-deoksy-tetracyklina
 3. 11a-chloro-6-metylenotetracyklina
- (p) — oznacza częściowe działanie inhibitujące.

Organizm	MIC (mcg/ml)		
	1	2	3
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. aureus	<0,19	0,78	50 (25 p)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<0,19	0,39	12,5
<i>Streptococcus faecalis</i>	<0,19	0,78	25
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	<0,19	3,12	25
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	<0,19	0,39	—
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0,78	3,12	>100
<i>Listeria monocytogenes</i> (częściowo)	0,19	6,25	25
<i>Bacillus subtilis</i>	<0,19	0,01	3,12
<i>Lactobacillus casei</i>	0,78	25	100 (50 p)
<i>Bacterium ammoniagenes</i>	<0,19	0,78	12,5
<i>Aerobacter aerogenes</i>	3,12	6,3	>100
<i>Escherichia coli</i>	1,56	6,3	>100
<i>Proteus vulgaris</i>	12,5	100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25,0	100	>100
<i>Salmonella gallinarum</i>	3,12	12,5	>100
<i>Salmonella pullorum</i>	0,78	3,12	100 (p)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1,56	6,3	>100
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<0,19	0,78	12,5

	<i>Hemophilus influenzae</i>	<0,19	0,09	6,25
	<i>Shigella sonnei</i>	3,12	3,12	—
	<i>Brucella bronchiseptica</i>	<0,19	0,19	6,25
	<i>Malleomyces mallei</i>	0,39	3,12	25
5	<i>Vibrio comma</i>	<0,19	0,19	6,25
	<i>Pasteurella multocida</i>	<0,19	0,39	25
	<i>Streptococcus adalactiae</i>	<0,19	—	12,5
	<i>Mycobacterium berolinense</i>	<0,19	100	0,39
	<i>Mycobacterium 607</i>	<0,19	0,19	0,78
10	<i>Candida albicans</i>	50	100	100
	<i>Sarcina lutea</i>	<0,19	—	100

Odporne na antybiotyki szczepy	<i>Micrococcus pyogenes</i> var. aureus		
--------------------------------	---	--	--

15	376 *)	6,25	6,3	>100
	400 **)	0,78	3,12	50
	*) odporny na tetracyklinę w stężeniu poniżej 100 mcg/ml.			
20	**) odporny na tetracyklinę w stężeniu poniżej 50 mcg/ml.			

Tablica II

- 25 1. 6-deoksy- 6- demetylo-6- metyleno-5-oksy-tetracyklina.
2. 7-chloro- 6-deoksy-6- demetylo- 6-metyleno-5-oksy-tetracyklina
- (p) — oznacza częściowe działanie inhibitujące

Organizm	MIC (mcg/ml)	
	1	2
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. aureus 5	0,78	0,25
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,78	0,03
35 <i>Streptococcus faecalis</i>	0,39	0,6
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	0,39	0,06
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	0,39	0,125
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	3,12	1,0
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,19	0,19
40 <i>Bacillus subtilis</i>	0,09	0,01
<i>Lactobacillus casei</i>	0,78	—
<i>Bacterium Ammoniagenes</i>	0,39	0,19
<i>Streptococcus pyogenes</i> 98	0,09	0,01
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. aureus 209 p	0,25	0,25
45 <i>Aerobacter aerogenes</i>	6,3	1,56
<i>Escherichia coli</i>	3,12	0,78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100	3,12
<i>Salmonella gallinarum</i>	12,5	1,56
50 <i>Salmonella pullorum</i>	3,15(p)	0,78
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3,15(p)	0,78
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,19	0,06
<i>Hemophilus influenzae</i>	0,19	0,03
<i>Shigella sonnei</i>	3,12	0,39
55 <i>Brucella bronchiseptica</i>	0,39	0,25
<i>Malleomyces mallei</i>	1,56	0,25
<i>Vibrio comma</i>	0,78	3,12
<i>Pasteurella multocida</i>	0,19	0,5
<i>Sarcina lutea</i>	0,78	—
60 <i>Streptococcus agalactiae</i>	0,39	—
Odporne na antybiotyki szczepy	<i>Micrococcus pyogenes</i> var. aureus	
376	100	100
400	50	100

Gdy badania *in vitro* zostały powtórzone w obecności surowicy ludzkiej, otrzymano podobne wyniki. W następującej tabelicy III podana jest aktywność związków wymienionych w tabelicy II, badanych w 20% -owej surowicy ludzkiej:

Tabela III

Organizm	MIC ((mcg/ml)	
	1	2
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. <i>aureus</i> 5	0,78	0,39
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,78	0,09
<i>Streptococcus pyogenes</i> 98	—	0,19
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. <i>aureus</i> 209 p	—	0,39

Należy podkreślić, że 7-chloro-6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksy-tetracyklina ma większą aktywność *in vitro* wobec wielu organizmów, niż 6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksy-tetracyklina.

Gdy 6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksy-tetracyklinę badano *in vitro* zarówno drogą doustną jak i pozajelitową, wykazywała ona aktywność większą niż tetracyklina lub 5-oksy-tetracyklina wobec zakażenia wywołanego mikroorganizmami wrażliwymi na tetracyklinę. PD_{50} (dawka ochronna = PD) dla nowych związków wobec infekcji wytworzonej przez *Micrococcus pyogenes* var. *aureus* 5 wynosi 3,2 mg/kg (doustnie) i 0,34 mg/kg (pozajelitowo). Odpowiednie PD_{50} dla tetracykliny wynosi 6,4 mg/kg (doustnie) i 0,78 mg/kg (pozajelitowo).

Nowe związki 6-metylenotetracykliny o wzorze 2 i 3 w których symbole S, Z, T i K mają uprzednio podane znaczenie mogą wchodzić w skład różnych preparatów farmaceutycznych analogicznych dla związków pokrewnych i znajdują zastosowanie w terapii ludzkiej oraz w praktyce weterynaryjnej i w rolnictwie jako środki pobudzające wzrost.

Zazwyczaj stosowana w terapii ludzkiej dawka doustna nowych związków wynosi 0,1 — 2 g dziennie dla dorosłych. Produkty stosuje się w kapsułkach lub tabletkach zawierających 25 — 250 mg antybiotyku, w zależności od aktywności. Zawiesiny lub roztwory w różnych nośnikach stężenia 5 — 125 mg/ml. Do podawania pozajelitowego, domięśniowego lub dożylnego dawka dzienna jest zmniejszona do 0,1 — 1,0 g. Preparaty domięśniowe zawierają roztwory antybiotyku o stężeniach 50 — 100 mg/ml. Podawanie dożylne przeprowadza się za pomocą izotonicznych roztworów, mających stężenie antybiotyku około 10 mg/ml. Do obydwóch rodzajów pozajelitowego traktowania można stosować preparaty w postaci stałej, którą rozpuszcza się bezpośrednio przed podawaniem. We wszystkich przypadkach naturalnie lekarz powinien wskazać dawkę potrzebną dla poszczególnego pacjenta. Dzieciom stosuje się zwykle mniejsze dawki.

Nowe amfoteryczne pochodne tetracyklin można przeprowadzać w sole kwasów i zasad.

Sole terapeutycznie czynnych pochodnych tetracyklin utworzone z farmaceutycznie dopuszczalnymi kwasami i zasadami nadają się rów-

nież do stosowania w odpowiednich dawkach. Sole utworzone z farmaceutycznie niedopuszczalnymi kwasami i zasadami stanowią produkty pośrednie w procesie wyosobniania i oczyszczania nowych tetracyklin jak również wytwarzania farmaceutycznie dopuszczalnych soli.

11a-chlorowcotetracykliny wytwarza się przez reakcję odpowiedniej tetracykliny z czynnikiem łagodnie chlorowującym w obojętnym dla reakcji rozpuszczalniku. Oczywiście jest ze wzoru strukturalnego, że atom chlorowca w pozycji 11 w nowych związkach ma zarówno w odmianie *trans* jak i *cis* powinowactwo chemiczne do wodoru w pozycji 5 rdzenia tetracykliny. Uważa się, że w związkach, w których chlorowiec jest *cis* dominuje budowa zawierająca mostek tlenowy pomiędzy 6 i 12 pozycją rdzenia tetracykliny, otrzymana z utworzenia się hemiketalu pomiędzy grupą karbonylową w pozycji 12 i grupą hydroksylową w pozycji 6. W stanie krystalicznym dominują związki o budowie hemiketalu, co uwidocznia się brakiem absorpcji grupy karbonylowej w analizie w podczerwieni (nie występują pasma w obszarze 5 — 6 mikronów). Naturalnie takie budowy znajdują się w równowadze z postacią nie-ketalową, zwłaszcza w roztworze, a co się tyczy związków hemiketalowych, to obejmują one *cis*-11-chlorowco-nieketalizowane związki oraz hemiketale. Takimi związkami są 11a-chlorowco-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 11a, 12, 12a-dekahydro-3, 10, 12, 12a-tetrahydroksy-1, 11-dwuketo-2-karboksyaminonaftaceno-6, 12-epoksy-alkany. Dla uproszczenia te nowe związki chlorowcowe będą omawiane jako tetracyklino-6, 12-hemiketale.

Jak już wspomniano, chlorowcowanie prowadzi się przez traktowanie odpowiedniej tetracykliny czynnikiem łagodnie chlorowującym, w obojętnym dla reakcji rozpuszczalniku.

Odpowiednimi związkami wyjściowymi są tetracyklina, oksytetracyklina, chlorotetracyklina, 6-dwumetylotetracyklina i 6-demetylochlorotetracyklina. Naturalnie tetracyklina jako związek wyjściowy, powinna posiadać jako podstawnik grupę hydroksylową w pozycji 6, w celu utworzenia budowy hemiketalowej. Do wytwarzania 11a-chlorowcotetracyklin, w których chlorowcem jest Cl, Br lub J można stosować różne czynniki chlorowcowe w obojętnym środowisku reakcji. Odpowiednimi czynnikami chlorowującymi są: chlor, chlorek jodu, bromek jodu; N-chloro-, N-jodo- i N-bromoamid niższego kwasu alkanowego, np. N-chloro- i N-bromo-acetamid; imidy węglowodorowego kwasu dwukarboksylowego, np. N-chloro-, N-bromo- i N-jodosukcynimid, ftalimid i tym podobne i N-niższe alkanoilowe anilidy, np. N-bromoacetoanilid, propionanilid i tym podobne; 3-chloro-3-bromo-; 3,5-dwuchloro- i 3,5-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoina; nadbromek pirydyniowy, chlorowodorek nadchlorku, np. bromowodorek nadbromku pirydyniowego, chlorowodorek nadchlorku pirydyniowego i podchloryny niższego alkilu, np. podchloryn III-rzęd. butylu. Oczywiście każdy na ogół czynnik chlorowcowy można stosować, ale wyżej wy-

mienione są najkorzystniejsze. Na ogół korzystnie jest stosować 1-1,2 mola czynnika chlorowcujuącego na 1 mol wyjściowej pochodnej tetracykliny.

Jako obojętne dla reakcji rozpuszczalnik rozumie się taki rozpuszczalnik, który w warunkach reakcji, nie reaguje w niepożądany sposób ani z produktami wyjściowymi, ani z produktami końcowymi. Na przykład takimi rozpuszczalnikami są: dioksan, czterohydrofuran, eter metylowy glikolu dwuetylenowego (diglyme) i eter metylowy glikolu etylenowego (monoglyme). Zazwyczaj korzystnie jest, lecz nie konieczne, wyeliminować wodę z mieszaniny reakcyjnej, gdy związkiem wyjściowym są 11a-bromo- lub jodopochodne, które są nieco wrażliwe na wodę. Jeżeli woda znajduje się w mieszaninie reakcyjnej, należy unikać dłuższego narażania 11a-bromo- lub jodopochodnych na działanie wody, żeby uniknąć obniżenia wydajności pożądanego produktu. Temperatura nie jest krytyczna w tym procesie, chociaż stwierdzono, że temperatury 0 — 50°C są najodpowiedniejsze. Temperatury powyżej 50°C należy unikać, wskutek możliwości tworzenia się 5a, 6-anhydrozwiązków, które zmniejszają wydajność procesu. Dobór najkorzystniejszych warunków reakcji np. temperatury, rozpuszczalnika, czynnika chlorowcujuącego jest kwestią doświadczenia. Korzystnie jest dobrać rozpuszczalnik taki, z którego 11a-chlorowcowa pochodna podczas tworzenia się krystalizuje, zwłaszcza, w przypadku bromowych i jodowych związków. Na przykład benzen i eter dwumetylowy glikolu etylenowego w stosunku 1:1 stanowią najkorzystniejszy rozpuszczalnik dla oksytetracykliny bromowanej w pozycji 11a. Produkt łatwo wyosobnia się z mieszaniny poreakcyjnej. Jeżeli produkt ten pozostaje w roztworze w ciągu dłuższego okresu czasu, występuje wyraźny rozkład z zasadniczym obniżeniem wydajności produktu. Jak poprzednio wspomniano 11a-bromo- i jodopochodne są bardzo wrażliwe na wodę. Bromowodorek 11a-bromo-5-hydroksytetracyklino-6, 12-hemiketalu rozpuszcza się w wodzie, tworząc roztwór o wartości pH około 2. Po około 1,5 godzinie produktu nie wykrywa się, wskutek rozkładu do substancji, którą przypuszczalnie jest lakton.

Ogrzewanie do wrzenia 11a-chlorowcopochodnej z acetonem prowadzi do regeneracji 5-hydroksytetracykliny, produktu wyjściowego. Traktując podsiarczynem sodowym otrzymuje się z 11a-bromo-hemiketalu także produkt wyjściowy. Zazwyczaj korzystnie jest wytwarzać pochodne chlorohemiketalu w rozpuszczalniku mieszącym się z wodą takim jak tetrahydrofuran, dioksan, aceton, etery niższego dwualkilu glikolu etylenowego, glikolu propylenowego itd. Produkt otrzymuje się wyłącznie przez rozpuszczanie mieszaniny reakcyjnej w wodzie, wytrącając przy tym 11a-chlorotetracyklino-6, 12-hemiketal.

11a-chloropochodne nie są tak wysoko aktywne jak odpowiednie 11a-bromopochodne. Są one dość trwałe w roztworach wodnych, nawet przy

niskich wartościach pH. Na przykład chlorowodorek 11a-chlorotetracyklino-6, 12-hemiketalu pozostawiony w wodzie o wartości pH około 1, w ciągu 18 godzin nie wykazuje dającego się zauważyć rozkładu.

Wytwarzanie 11a-fluorotetracykliny prowadzi się przez zetknięcie wyjściowej pochodnej tetracykliny ze związkiem o wzorze ClO_4F w obecności mocnej zasady, korzystnie wodorotlenku metalu alkalicznego lub alkoholanu. Reakcję zazwyczaj prowadzi się przez rozpuszczenie związku wyjściowego w dobranym rozpuszczalniku, korzystnie niższym alkanolu, np. posiadającym do 3 atomów węgla, zawierającym co najmniej molowy równoważnik zasady i wprowadzenie ClO_4F w stanie gazowym w temperaturze pokojowej. Gdy reakcja zachodzi wartość pH roztworu spada z zakresu alkalicznego do prawie obojętnego. Produkt zazwyczaj zaczyna się wydziełać przy wartości pH około 8. Krystaliczny produkt oddziela się w zwykły sposób i suszy.

Oprócz 11a-chlorowcotetracyklino-6, 12 hemiketalu otrzymuje się 11a-chlorowcotetracykliny, w których tworzenie się hemiketalu nie zachodzi i w których przypuszczalnie atom chlorowca w 11a pozycji jest po stronie przeciwnej dla atomu węgla w 11a pozycji, niż chlorowiec hemiketalu. Uważa się, że powinowactwo stereochemiczne zapobiega tworzeniu się budowy hemiketalu. Związki otrzymuje się głównie przez odparowanie mieszaniny reakcyjnej po wytrąceniu związków 6,12-hemiketalowych.

Przykład I. 11a-fluorotetracyklino-6,12-hemiketal. Do zawiesiny 20 g zasady tetracykliny w 800 ml wody, oziębionej do temperatury 0°C dodaje się 45 ml (2 równoważniki) 2 n wodorotlenku sodowego. Tetracyklina rozpuszcza się dając roztwór o wartości pH około 11. Przez roztwór stale mieszany utrzymywany w atmosferze azotu, przepuszcza się ClO_4F aż wartość pH mieszaniny wyniesie około 7. Zaczyna powstawać ciężki osad przy pH = 8 — 8,5. Nadmiar ClO_4F wypłukuje się strumieniem azotu i prawie biały, krystaliczny osad odsącza się, przemywa wodą i suszy w próżni w temperaturze pokojowej. Otrzymuje się 7,9 — 8,5 g produktu. Absorpcja w nadfiolecie wykazuje maksima przy 267 i 340 mμ; podczerwień nie wykazuje grupy karbonylowej poniżej 6 mikronów. Badanie biologiczne wobec *K. pneumoniae* wykazuje aktywność 8 mcg/mg w skali tetracyklinowej. Analiza elementarna daje następujące wyniki:

Wyliczono dla $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_8\text{F}\cdot\text{H}_2\text{O}$;
C 54,95; H 5,20 N 5,83;
Znaleziono: C 54,97; H 5,19; N 5,83;

Przykład II. 11a-fluoro-5-hydroksytetracyklino-6,12-hemiketal.

Do mieszaniny 6,9 g bezwodnej zasady oksytetracykliny rozpuszczonej w 185 ml metanolu oziębionej w łaźni wodnej z lodem, dodaje się 1 równoważnik 1 n roztworu metanolowego metanolanu sodowego. Wytrąca się żółta sól sodowa. Przepuszcza się ClO_4F i sól sodowa rozpuszcza

się z powrotem. Gdy mieszanina jest prawie obojętna wytrąca się ciężki osad.

Nadmiar ClO_4F unosi z sobą strumień azotu, produkt odsąca się, przemywa zimnym metanolem, suszy w próżni w temperaturze pokojowej. Otrzymuje się 5,1 g jasnożółtych kryształów. Absorpcja w podczerwieni nie wykazuje absorpcji grupy karbonylowej poniżej 6 mikronów. Badanie biologiczne wobec *K. pneumoniae* wykazuje aktywność 4 mcg/mg w skali tetracyklinowej. Absorpcja w nadfiolecie wykazuje maksima przy 265 i 336 m μ . Analiza elementarna daje następujące wyniki po przekrystalizowaniu z wody.

Wyliczono dla: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_9\text{N}_2\text{F}_2\text{H}_2\text{O}$;

C 51,4; H 5,25; N 5,5.

Znaleziono: C 51,2; H 5,3; N 5,7.

Przykład III. 11a-chlorowcotetracyklino-6,12-hemiketal.

Do roztworu 2,2 g bezwodnej tetracykliny w 25 ml estru dwumetylowego glikolu etylenowego dodaje się podczas mieszania 800 mg N-chlorosukcynimidu, w celu rozpuszczenia reagenta. Mieszaninę pozostawia się na 7 minut, po czym rozcieńcza wodą (25 ml). Produkt w ilości 873 mg krystalizuje w postaci białych igieł. Badanie biologiczne wykazuje aktywność tetracyklinową około 4 mcg/mg wobec *K. pneumoniae*. Analiza w podczerwieni nie wykazuje pasm grup karbonylowych pomiędzy 5 i 6 mikronami. Absorpcja w nadfiolecie wykazuje maksima przy 267 i 340-342 m μ .

Traktując produkt podsiarczynem sodowym w wodnym dwumetyloformamidzie w temperaturze pokojowej, odzyskuje się tetracyklinę. Badanie biologiczne mieszaniny reakcyjnej wykazuje aktywność tetracykliny 520 — 665 mcg/mg (*K. pneumoniae*).

Krystaliczny chlorowodorek tego produktu otrzymuje się przez rozpuszczenie w nadmiarze wodnego HCl przy pH = około 1 i wysuszenie przez wymrożenie mieszaniny.

Przykład IV. 7,11a-dwuchlorotetracyklino-6,12-hemiketal.

Mieszaninę 2,4 bezwodnej 7-chlorotetracykliny, 800 mg N-chlorosukcynimidu i 25 ml 1,2-dwumetoksyetanu miesza się w ciągu 2,5 minuty, po czym dodaje 100 ml eteru a następnie 300 ml heksanu. Wytworzony osad odsąca się, przemywa heksanem i suszy.

W podobny sposób wytwarza się 7-bromo-11a-chlorotetracyklino-6,12-hemiketal z 7-bromotetracykliny.

Przykład V. 11a-chloro-5-hydroksytetracyklino-6,12-hemiketal.

23 g bezwodnej oksytetracykliny rozpuszcza się w 250 ml 1,2-dwumetoksyetanu i dodaje 8 g N-chlorosukcynimidu. Mieszaninę miesza się w ciągu 2 minut, po czym wlewa do 1 litra wody mieszając. Wydzielony produkt odsąca się, przemywa wodą i suszy. Analiza w podczerwieni produktu (KBr w 1%-owym stężeniu) nie wykazuje absorpcji karbonyłu w zakresie 5 — 6 mikronów lecz wykazuje następujące główne wierzchołki: 6,12; 6,35; 6,66; 6,85; 7,22; 7,55; 7,77; 7,92; 8,14; 8,36;

8,78; 9,18; i 9,43 mikronów. Badanie biologiczne produktu wykazuje aktywność tetracykliny 4 mcg/mg.

Przykład VI. 11a-bromo-5-hydroksytetracyklino-6,12-hemiketal.

Bezwodną oksytetracyklinę, 2350 mg, rozpuszcza się w 10,2 ml gorącej mieszaniny w równych objętościach benzenu i eteru dwuetylowego glikolu etylenowego. Następnie mieszaninę oziębia się w łaźni z lodem i dodaje mieszając 0,5 ml 1 n roztworu bromu w benzenie. Wykrystalizowany produkt odsąca się i przemywa świeżym rozpuszczalnikiem. Ogrzewanie produktu w acetonie lub wrzenia lub traktowanie wodnym podsiarczynem umożliwia odzyskiwanie oksytetracykliny w wysokim stopniu.

Przykład VII. 11a-bromotetracyklino-6,12-hemiketal.

Powtarza się postępowanie z przykładu IV, stosując bromosukcynimid jako czynnik chlorowujący, w celu otrzymania powyższego produktu z tetracykliny. Sposób ten stosuje się również do wytwarzania 7-chloro-11a-bromo i 7, 11a-dwubromotetracyklino-6,12-hemiketalu.

Przykład VIII. Sposób postępowania z przykładu IV powtarza się stosując N-jodosukcynimid jako czynnik chlorowujący w celu wytwarzania następujących związków z odpowiednich tetracyklin:

7-chloro -11a-jodotetracyklino -6,12-hemiketal;
7-bromo -11a-jodotetracyklino -6,12-hemiketal;
11a-jodo- 5-hydroksytetracyklino-6,12-hemiketal;
11a-jodotetracyklino-6,12-hemiketal.

Przykład IX. Sole 11a-chlorowcotetracyklino-6,12-hemiketalu z kwasami.

Sole chlorowodorowe wyżej opisanych 11a-chlorowcowych związków wytwarza się przez rozpuszczenie wolnej zasady w wodzie, zawierającej równoważnikową ilość chlorowodoru i osuszenie przez wyżarzanie utworzonego roztworu.

W podobny sposób wytwarza się sole z kwasem siarkowym bromowodorowym i fosforowym.

Przykład X. 11a-chloro-6-deoksy-6-demetylo-6-metylenotetracyklina.

11a-chlorotetracyklino-6,12-hemiketal rozpuszcza się w ciekłym fluorowodorze (w stosunku 2 g/15 ml) w temperaturze 0°C w ciągu 10 — 15 minut, po czym fluorowodor odparowuje się. Pozostałość roztwarza się w eterze, w celu otrzymania stałej 11a-chloro-6-deoksy-6-demetylo-6-metylenotetracykliny, w postaci soli kwasu fluorowodorowego, którą przekrystalizowuje się w metanolu.

Albo surową sól kwasu fluorowodorowego (10 g) rozpuszcza się w 350 ml H_2O przez ogrzewanie i mieszanie. Dodaje się taką samą objętość stężonego HCl ażeby sklarować roztwór i produkt krystalizuje jako sól kwasu chlorowodorowego. Elementarna analiza otrzymanej soli daje następujące wyniki:

Wyliczono dla: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{N}_2\text{Cl}_2$;
C 53,11; H 4,56; N 5,63;
chlorek 7,13
Znaleziono: C 52,62; H 4,63; N 5,54;
chlorek 6,84

Analiza w podczerwieni produktu w postaci soli kwasu chlorowodorowego w 1%-owym roztworze KBr wykazuje absorpcję karbonylową przy 5,70 μ m oraz następujące charakterystyczne wierzchołki 6,1; 6,23; 6,36; 6,45 przegięcie 6,91; 7,85; 8,14; 8,55; 10,22; 10,55 i 10,89. Badanie biologiczne produktu (*K.pneumoniae*) wykazuje aktywność oksytetracyklinową 50—100 mcg/mg. Analiza w nadfiolecie próbki w 0,01 n HCl metanolowym wykazuje maksima 376, 278, i 242 μ m. Produkt wykazuje wartość $R_f = 0,2 - 0,3$ w następującym składzie rozpuszczalników:

Faza ruchoma	Faza nieruchoma
20:3 toluen-pirydyna	bufor (wodny) o
nasycona buforem o wartości	o wartości pH =
pH = 4,2	4,2

W analizie bibułowej w promieniach nadfioletowych plama z produktu nie wykazuje mocnej fluorescencji. Jednakże, przy spryskiwaniu wodnym podsiarczonym sodowym wykazuje mocną fluorescencję.

Gdy produkt ogrzewa się do wrzenia w stężonym metanolowym roztworze HCl, uzyskuje się niezmienny produkt. W tych samych warunkach, związek wyjściowy przeprowadza się w związek który przypuszczalnie jest 11a-chloroizotetracykliną, która traktowana wodnym podsiarczonym sodowym daje izotetracyklinę.

Przykład XI. 11a-fluoro-6-deoksy-6-demetylo-6-metylenotetracyklina.

11a-fluorotetracyklino-6,12-hemiketal, 250 mg miesza się w 2 ml 63%-owego kwasu nadchlorowego. Stały produkt rozpuszcza się przy ogrzewaniu do temperatury 60—65°C w ciągu 15 minut po czym mieszaninę oziębia się i dodaje wody. Otrzymuje się 11a-fluoro-6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-tetracyklinę w postaci soli nadchloranowej. Produkt wykazuje taką samą absorpcję w nadfiolecie i w podczerwieni jak w przykładzie I.

Przykład XII. 11a-chloro-6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksytetracyklina.

5g 11a-chloro-5-oksytetracyklino-6,12-hemiketalu dodaje się do 15 ml suchego, ciekłego fluorowodoru i mieszaninę miesza się w ciągu 3,5 godzin w temperaturze łaźni z lodem. Fluorowódor odparowuje się przez ogrzewanie w strumieniu azotu i otrzymuje produkt w postaci soli kwasu fluorowodorowego.

Surowy produkt rozpuszcza się w wodzie i stężonym HCl lub kwas nadchlorowy (70%-owy) dodaje się kroplami ażeby wytrącić odpowiednią sól chlorowodorową lub nadchlorową. Sól jodowodorowa wytrąca się z roztworu acetonowego surowej soli fluorowodorowej przez dodanie 47%-owego kwasu jodowodorowego.

Ewentualnie pierwotną mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 6-7 objętościami wody i lodu i dodaje kwas nadchlorowy lub naftalenosulfonowy (stężony), ażeby wytrącić odpowiednią sól. Rozcieńczenie acetonem pierwotnej mieszaniny reakcyjnej a następnie dodanie HJ powoduje wytrącenie soli kwasu jodowodorowego.

Sól kwasu jodowodorowego poddana elemen-

tarnej analizie wykazuje następujące wartości: Wyliczono dla: $C_{22}H_{21}N_2O_8Cl.HJ$;

C 43,7; H 3,7; N 4,6; Cl 5,8

Znaleziono: C 44,0; H 4,0; N 4,2; Cl 5,5.

Analiza w nadfiolecie wykazuje następujące maksima: 222, 270 i 372 μ m.

Analiza w podczerwieni wykazuje główne wierzchołki: przy 3,05; 3,2; 5,7; 6,03; 6,22; 6,4; 6,88; 7,4; 7,8 8,1; 8,9 i 9,1 mikronach. Sól nadchlorowa w ultrafiolecie wykazuje maksima przy 237, 270 i 372 μ m.

Przykład XIII. 11a-fluoro-6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksytetracyklinę wytwarza się w ten sam sposób jak w przykładzie XII, stosując 11a-fluoro-5-oksytetracyklino-6,12-hemiketal jako związek wyjściowy.

Przykład XIV. Następujące związki wytwarza się z odpowiednich 11a-chlorowcotetracyklino-6,12-hemiketalu, 11a-fluorozwiązek sposobem z przykładu XI, a pozostałe 11a-chlorowcozwiązki sposobem z przykładu X; 7, 11a-dwuchloro-6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-tetracyklina.

6-demetylo-11a-chlorowcotetracyklinę przeprowadza się w odpowiednie 11a-chlorowco-6-demetylo-5a, 6-anhydrotetracykliny przez traktowanie roztworem kwasu siarkowego. 11a-chlorowiec usuwa się przez odchlorowcowanie w sposób opisany w następnych przykładach, w celu wytworzenia 5a, 6-anhydro-6-demetylotetracyklin np. 5a, 6-demetylotetracyklino-6, 12-hemiketal przeprowadza się w 5a, 6-anhydro-6-demetylotetracyklinę.

Przykład XV. 11a-chloro-6-metyleno-tetracyklina.

Związek wyjściowy z przykładu X rozpuszcza się w 94%-owym kwasie siarkowym (1 g w 10 ml) i mieszaninę pozostawia na 2 godziny w temperaturze 10°C. Produkt otrzymuje się w postaci soli kwasu siarkowego przez wlanie mieszaniny do kilku objętości eteru etylowego i odsączenie.

Przykład XVI. 11a-chloro-6-metyleno-tetracyklina.

Produkt z przykładu XV otrzymuje się jako sól fosforanową, stosując 85%-owy kwas fosforowy zamiast kwasu siarkowego w takich samych warunkach jak opisano w przykładzie.

Przykład XVII. Wytwarzanie soli 11a-chlorowco-6-metyleno-tetracyklin z kwasami mineralnymi.

Fluorowodorek 11a-chloro-6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-tetracykliny rozpuszcza się w wodzie i roztwór nastawia na wartość pH = 5. Utworzony amfoteryczny związek wytrąca się, przesącza i suszy. Następnie rozpuszcza się w metanolu zawierającym molowy równoważnik chlorowodoru i wytrąca utworzoną sól chlorowodorową przez dodanie eteru. Sól tę wytwarza się sposobem z przykładu X. Można stosować w tych procesach zamiast kwasu chlorowodorowego inne kwasy mineralne w celu wytworzenia odpowiedniej soli.

Stosując podobne procesy, wytwarza się sole 11a-chlorowco-6-metylenotetracyklin z poprzednich przykładów i kwasu chlorowodorowego,

bromowodorowego i fosforowego, siarkowego i jodowodorowego.

W podobny sposób wytwarza się inne sole stosując różne kwasy np. organiczne kwasy karboksylowe takie jak winowy, cytrynowy, maleinowy, benzenowy, glikolowy, glukonowy, gulonowy, bursztynowy, octowy itd. Sole utworzone z farmaceutycznie dopuszczalnymi kwasami można stosować w terapii; utworzone z farmaceutycznie niedopuszczalnymi kwasami są użyteczne w oczyszczaniu produktów i wytwarzaniu farmaceutycznie dopuszczalnych soli.

Przykład XVIII. Odchlorowcowywanie produktu z przykładu X.

Produkt z przykładu X rozpuszcza się w 3 ml metanolu i dodaje się świeżo przygotowany roztwór podsiarczynu sodowego (20 mg w 2 ml wody). Mieszaninę pozostawia się na 15 minut w temperaturze pokojowej, po czym oddziela od metanolu i ekstrahuje butanolem. Wyciąg butanolowy stęży się, ażeby otrzymać 6-deoksy-6-demetylo-6-metylenotetracyklinę. Produkt krystalizuje się w acetonitrylu lub jako sól kwasu chlorowodorowego z wody, przez dodanie stężonego HCl.

Badany wobec K. pneumoniae wykazuje aktywność oksytetracykliny co najmniej 1100 mcg/mg. Produkt wykazuje wartość R_f 0,6 w takim samym układzie rozpuszczalników jak opisany w przykładzie X.

Faza ruchoma

20:10:3 nitrometan:
chloroform: pirydyna

Faza nieruchoma

bufor wodny
pH = 3,5

Przykład XIX. Powtarza się postępowanie z przykładu XVIII w celu odchlorowania 11a-chloro-6-metylenotetracykliny z poprzednich przykładów. Otrzymuje się produkty, które odpowiadają produktom z przykładu XVIII w badaniu w nadfiolecie i podczerwieni (badanie w podczerwieni wykazuje brak absorpcji karbonylowej przy około 5,7 mikronów).

7-bromo-6-deoksy-6-demetylo-6-metylenotetracyklina

7-chloro-6-deoksy-6-demetylo-6-metylenotetracyklina

5-hydroksy-6-deoksy-6-demetylo-6-metylenotetracyklina

Przykład XX. 6-metylenotetracyklina.

Mieszaninę 250 mg chlorowodorku 11a-chloro-6-metylenotetracykliny i 100 mg cynku w 10 ml acetonu miesza się 15 minut w temperaturze pokojowej, po czym dodaje 5 ml 5%-owego HCl. Mieszaninę sączy się i odpędza aceton. Wytrącony chlorowodorek 6-metylenotetracykliny ze stężonej mieszaniny poreakcyjnej odsącza się.

Proces ten powtarzano, stosując jako układ rozpuszczalników 5 ml HCl i 5 ml acetonu z porównywalnymi wynikami.

Przykład XXI. 6-metylenotetracyklina.

250 mg chlorowodorku 11a-chloro-6-metylenotetracykliny i 250 mg jodku sodowego w 25 ml acetonu ogrzewano do wrzenia 2 godziny. Mieszaninę reakcyjną oziębiono, odsączono i stężono w celu otrzymania produktu końcowego.

Przykład XXII. 6-metylenotetracyklina

250 mg chlorowodorku 11a-chloro-6-metyleno-

notetracykliny ogrzewa się do wrzenia w 50 ml acetonu w ciągu 24 godzin. Mieszaninę oziębia się, suszy i stęży pod zmniejszonym ciśnieniem w celu otrzymania produktu w postaci soli kwasu chlorowodorowego.

Przykład XXIII. 6-metylenotetracyklina.

Do 1 g bromowodorku 11a-bromo-6-metylenotetracykliny w 20 ml wody dodaje się mieszając 320 g siarczynu potasu rozpuszczonego w 5 ml wody. Po mieszanii przesącza mieszaninę reakcyjnej w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej otrzymuje się pożądaný produkt.

Przykład XXIV. Sole 6-metylenotetracykliny i kwasu chlorowodorowego, bromowodorowego, siarkowego, jodowodorowego i fosforowego, wytwarza się w sposób opisany w przykładzie XVII.

Przykład XXV. Sól sodową 6-metylenotetracykliny wytwarza się przez rozpuszczenie pochodnej tetracykliny w wodzie zawierającej równoważną ilość wodorotlenku sodowego. Roztwór suszy się przez wymrażanie, w celu otrzymania soli sodowej.

Podobnie wytwarza się sole innych metali alkalicznych lub ziem alkalicznych pochodnych 6-metylenowych, takie jak potasowa, barowa, wapniowa, strontowa i magnezowa.

W podobny sposób wytwarza się inne sole stosując różne kwasy i zasady np. organiczne kwasy karboksylowe, takie jak winowy, cytrynowy, maleinowy, benzenowy, glikolowy glukonowy, gulonowy, bursztynowy, octowy itd. oraz zasady organiczne (aminy) lub nieorganiczne.

Przykład XXVI. 6-deoksy-6-demetylo-6-metylenotetracyklina.

Roztwór 50 g chlorowodorku 11a-chloro-6-deoksy-6-demetylo-6-metylenotetracykliny w 500 ml eteru monometylowego glikolu etylenowego oziębia się do temperatury do 4°C w łaźni z lodem i energicznie mieszany roztwór traktuje 50 g metalicznego pyłu cynkowego z stopniowo zwiększającą się szybkością, w ciągu około 10 minut. Podczas dodawania cynku temperatura podnosi się do 12°C. Po zakończeniu reakcji trwającej 15 minut cynk usuwa się przez szybkie odsączenie i przemycie rozpuszczalnikami. Stopniowo dodaje się 1 litr wody do przesącza. W ciągu około 10 minut tworzy się żółta papka związku kompleksowego z cynkiem. pH roztworu doprowadza się do 6,8, 10%-owym wodorotlenkiem sodowym.

Utworzoną papkę pozostawia w ciągu 1,5 godziny w łaźni z lodem i odsącza. Mokre ciasto rozprawdza się do 750 ml wody i dodaje stężonego HCl kroplami aż do otrzymania przezroczystego roztworu. Mały nadmiar stężonego HCl powoduje szybką krystalizację chlorowodorku 6-deoksy-6-demetylo-6-metylenotetracykliny w postaci błyszczących igieł. Po 1 godzinie produkt sączy się i suszy. Otrzymuje się 213,8-214,2°C z rozkładem.

Przykład XXVII. 6-deoksy-6-demetylo-6-metylenotetracyklina.

11a-6-chloro-6-deoksy-6-demetylo-6-metylenotetracyklinę odchlorowuje się także, tworząc od-

powiednio 6-deoksy-6-demetylo-6-metylenotetracyklinę z następującymi reagentami:

wodny octan fenylohydrazyny
 wodny siarczan żelaza
 formaldehydosulfoszczawian sodowy
 kwas hiposforowy i czerń palladowa
 sproszkowane żelazo w dwumetyloformamidzie
 nikiel Raney'a w 50%-owym kwasie octowym.

Zrozumiałe jest dla fachowca, że 6-metylenotetracykliny i 11a-chlorowco-6-metylenotetracykliny można częściowo przekształcać w ich C 4 epimery w różnych warunkach, zwłaszcza przy wartości pH = 2—6 i w takich rozpuszczalnikach jak lodowaty kwas octowy. W praktyce 6-metylenotetracyklina i 11a-chlorowco-6-metylenotetracyklina wyosobnione opisanymi sposobami mogą zawierać małe ilości to znaczy mniej niż 20% C 4 epimerów, 5-hydroksymetylenotetracykliny są bardziej odporne na C. 4 epimeryzację.

C. 4 epimery związków według wynalazku można wyosobnić z mieszanin stosując znane metody takie jak chromatografia bibułowa lub metody rozdzielania w przeciwnym kierunku. Zasadniczo czyste C.4 epizwiązki można przeprowadzać z powrotem w zwykłe bardziej aktywne formy, znanymi metodami, np. przez traktowanie lodowatym kwasem octowym.

Przykład XXVIII. 6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksy-tetracyklina.

Metoda A. Do roztworu 5 g produktu z przykładu XII (jako jodowodoru) i 125 ml rozcieńczonego kwasu solnego (1 część stężonego HCl w 55 częściach wody) w temperaturze 20°C dodaje się 2 g pyłu cynkowego. Po mieszanii w ciągu 10 minut cynk odsącza się, przesącz doprowadza do wartości pH = 0,8 i ekstrahuje butanolem. Wyciąg butanolewy stęży się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozciiera się eterem. Nierozpuszczalną w eterze pozostałość krystalizuje się z metanolu -acetonu-stężonego HCl — eteru i otrzymuje się produkt w postaci chlorowodoru monometanolanu (2,5 g), o temperaturze topnienia 205°C z rozkładem. Analiza w nadfiolecie w 0,01 n HCl i metanolu wykazuje

1%
 252 m, E, 450 i 345 m,
 λ maks. 1 cm λ maks.
 1%
 E, w 0,01 n NaOH w metan. 235mμ E
 1 cm λ maks. 1 cm
 1%
 442, 254 mμ, E, 408; 385mμ E
 λ maks. 1 cm λ maks. 1 cm
 280mμ 1%
 329, inf, E, 461, 277mμ E 326;
 1 cm λ maks. 1 cm
 240mμ 1%
 E, 461; λ maks. E 326;
 λ maks. 1 cm
 351 mμ 1%
 E, 282. Analiza w poczerwieni
 λ maks. 1 cm

wykazuje główne wierzchołki przy 6,03; 6,2; 6,37

i 6,37 mikronach. Badanie biologiczne wykazuje wartość 2000 — 2400 mcg, mg/K.pneumoniae, turbimetryczne badanie z oksytetracykliną jako wzorcem. Analiza elementarna produktu daje następujące wartości: C 55,0; H 5,2; N 5,5; Cl 7,0; OCH₃, 3,4. Produkt wykazuje wartość R_f 0 i 0,35 odpowiednio do następujących układów rozpuszczalników.

10 **Faza ruchoma** **Faza nieruchoma**
 (1) 20:3 toluen:pirydyna bufor o pH = 4,2
 nasycona buforem o pH = 4,2 (wodny)

(2) 20:10:3 bufor o pH = 3,5
 15 nitrometan:chloroform:pirydyna (wodny)
 nasycone buforem o pH = 3,5

Metoda B. Mieszanina 1g 11a-chlorowego produktu z przykładu XII w 10 ml metanolu, zawierającego 200 mg 5% rodu na węglu uwodornia się w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem 1 atm. wodoru aż do pobrania równoważnikowej ilości (2 — godziny). Katalizator odsącza się, przesącz odparowuje do sucha i pozostałość krystalizuje jak w metodzie A.

25 Metoda C. Mieszaninę 1 g 11a-chlorowego produktu z przykładu XII w 70 ml wody zawierającej 1 g podsiarczyny sodowej miesza się z butanolem i butanolewy wyciąg odparowuje do sucha. Produkt krystalizuje się z pozostałości jak w metodzie A.

30 Metoda D. Postępując jak w metodzie A, nadchloran 11a-fluoro-6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksy-tetracykliny redukuje się do 6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksy-tetracykliny.

35 Krystaliczny produkt można krystalizować z izopropanolu jako chlorowodorek 6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksy-tetracykliny. Przekrystalizowany produkt wykazuje następujące wierzchołki w podczerwieni: 3,1; 3,75; 6,02; 6,23; 6,36; 6,55; 6,9; 7,35; 7,6; 7,8; 8,15; 8,26; 8,5; 9,27; 9,95; 10,55; 10,8; 11,53; 11,93; i 12,15 mikronów.

Przykład XXIX. 7,11a-dwuchloro-6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-hydroksytetracyklina.

Metoda A. Do 5 g jodowodoru 11a-chloro-6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksy-tetracykliny w 15 ml ciekłego kwasu jodowodorowego, oziębianego do temperatury łaźni z lodem dodaje się 1,5 g N-chlorosukcynimidu. Roztwór miesza się w temperaturze łaźni w ciągu 1,5 godziny. Surowy produkt wytrąca się przez dodanie 500 ml eteru i odsącza.

50 Surowy produkt rozpuszcza się w metanolu w temperaturze pokojowej, części nierozpuszczalne odsącza się, przesącz traktuje aktywowanym węglem, sączy i stęży pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w rozcieńczonym HCl z którego produkt krystalizuje w postaci chlorowodoru. Analiza w nadfiolecie w 0,01 n HCl w metanolu wykazuje

1%
 239 mμ, E, 352;
 λ maks. 1 cm λ maks.
 1%
 378mμ E, 60; ugięcie 258 mμ, E, 324.
 1 cm 1 cm

Analiza w podczerwieni wykazuje główne pasma przy 5,6; i 6,9 mikronach.

Metoda B. 5 g 11a-chloro-5-oksytetracyklina-6,12-hemiketalu dodaje się do 15 ml ciekłego kwasu fluorowodorowego w temperaturze łaźni z lodem. Po wymieszaniu w ciągu 3,5 godzin w temperaturze łaźni z lodem postępuje się jak w metodzie A po dodaniu takiej samej ilości wagiowo N-chlorosukcynimidu.

Odmienna lecz nieco bardziej dogodna metoda polega na usunięciu większej części ciekłego kwasu fluorowodorowego, dodaniu 100 ml wody, a następnie 5 g kwasu β -naftalenosulfonowego. Produkt wytrąca się w postaci soli kwasu β -naftalenosulfonowego i odsącza się.

Inna metoda obróbki polega na rozcieńczaniu pierwotnej mieszaniny reakcyjnej 6—7 objętościami wody i dodawaniu kroplami stężonego kwasu do celu wytrącenia soli nadchloranowej i naftalenosulfonowej. Surowa sól nadchloranowa krystalizuje w długich igłach z izopropanolu, analiza w nadfiolecie wykazuje maksima w 260 i 377 m μ , a przebieg przy 260 m μ . Analiza w podczerwieni wykazuje wierzchołki przy 5,7; 6,0; 6,25; 6,55; 6,88; 7,2; 7,85 i 8,35 mikronach.

Przykład XXX. 7-chloro-6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksytetracyklina.

Metoda A. Do roztworu 0,5 g nadchloranu 7, 11a-dwuchloro-6-deoksy -6-demetylo-6-metyleno-5-oksytetracykliny w 7,5 ml wody dodaje się 0,45 g podsiarczynu sodowego i utworzoną mieszaninę miesza 12 minut. Wytrącony produkt odsącza się. Badanie biologiczne produktu daje wartość 3400 mcg/ml. (K.pneumoniae, badanie turbimetryczne z oksytetracykliną (1000 mcg/ml) jako wzorcem).

Metoda B. 20 g soli β -naftalenosulfonowej z poprzedniego przykładu zawieszają się w 500 ml metanolu zawierającego 5 g 5%-owego rodu na węglu i mieszaninę uwodornia się w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem 1 atm. wodorem. Po pobraniu 700 ml wodoru, mieszaninę reakcyjną sączy się, przesącz odparowuje do suchości i otrzymuje 15,4 g pozostałości.

Roztwór metanolowy 11a tej pozostałości doprowadza się trójetyloaminą do wartości pH = 6,5 i przepuszcza przez kolumnę 8x100 cm zawierającą 2 kg sproszkowanej celulozy stosując wodę jako fazę nieruchomą. Kolumnę eluuje się nasyconym wodą octanem etylu i otrzymuje się 45 ml frakcji. Eluat poddaje się chromatografii bibułowej i zbiera się frakcje 132 do 260, odparowuje do sucha, rozcieńcza eterem i odsącza. Otrzymuje się 2,74 g czystego bezpostaciowego amfoterycznego produktu.

Produkt krystalizuje się przez odsączenie 1,6 g w 40 ml gorącego metanolu i drapanie ścian naczyń. Po przesączeniu otrzymuje się 800 mg produktu w postaci amfoterycznej zasady. Analiza w podczerwieni wykazuje następujące wierzchołki: 2,96; 3,29; 3,42; 6,06; 6,18; 6,30; 6,58; 6,88; 7,19; 7,43; 7,70; 8,23; 9,06; 9,88; 10,63; 10,92; 11,55 i 11,76 mikronów.

Analiza w nadfiolecie wykazuje następujące wyniki: w 0,01 n HCl w metanolu, maksima

przy 247 m μ (log ϵ 4,28); 346 m μ (log ϵ 4,02) i przebieg przy 370 m μ (log ϵ 3,98), w 0,01 n NaOH w metanolu maksima przy 234 m μ (log ϵ 4,24), 253 m μ (log ϵ 4,22) i 389 m μ (log ϵ 4,12) i ugięcie przy 284 m μ (log ϵ 4,07); w 0,01 n MgCl₂ w metanolu, maksima przy 241 m μ (log ϵ 4,04); i 372 m μ (ramię) log ϵ 4,02).

Produkt wykazuje następujące wartości R_f w niżej podanych układach rozpuszczalników:

Układ rozpuszczalników

Wartość R_f	Faza ruchoma	Faza nieruchoma
0,35	octan etylu nasycony bufor z wodnego	roztworu (pH = 4,2)
0,33	octan etylu nasycony bufor Mc Ilvaine's'a	wodą (pH = 4,2)

Badanie biologiczne (K. pneumoniae, oksyte-tracyklina jako wzorzec) daje wartość 6000 mcg/mg.

Krystaliczną sól nadchloranową produktu z poprzedniego przykładu uwodornia się i produkt reakcji krystalizuje z metanolu i 70%-owego kwasu solnego. Sól nadchloranowa produktu wykazuje identyczne widma w nadfiolecie jak amfoteryczna zasada.

Metoda C. Produkt ten otrzymuje się również przez redukcję związku wyjściowego z metody 30 A, cynkiem i kwasem zgodnie ze sposobem z przykładu XXVIII.

Przykład XXXI. 7-bromo-11a-chloro-6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksytetracyklinę wytwarza się sposobem z metody A i B z przykładu XXIX, stosując równoważną ilość N-bromosukcynimidu zamiast N-chlorosukcynimidu.

Przykład XXXII. 7-bromo-6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksytetracyklinę otrzymuje się z produktu z przykładu XXXI, przez traktowanie podsiarczynem jak w przykładzie XXX.

Następujące związki wytwarza się w odpowiednich 11a-chlorowco-związków sposobami z poprzednich przykładów:

45 7-chloro-11a-fluoro- 6-demetylo- 6-metyleno-5-oksytetracyklinę.
7-jodo-11a-chloro -6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksytetracyklinę,
7-bromo-11a-fluoro-6- deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksytetracyklinę.

50 Związki te przeprowadza się w odpowiednie 11a-deschlorowcozwiązki wyżej podanymi sposobami.

Przykład XXXIII. 11a-chloro-9-nitro-6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksytetracyklina.

Do 11a-chloro-6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksytetracykliny w 20 ml kwasu octowego, dodaje się 1 ml stężonego NH₃. Mieszaninę pozostawia się na 12 godzin po czym odparowuje do 1/4 objętości pierwotnej i dodaje 200 ml eteru. Produkt wydziela się w postaci soli azotanowej, którą odsącza się.

Podobnie wytwarza się 11a-fluorozwiązek.
Przykład XXXIV. 9-amino-6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksytetracyklina.

Produkt z poprzedniego przykładu uwodarnia się według poprzednio opisanych sposobów redukcowania i otrzymuje pożądaną produkt.

Przykład XXXV. 7, 11a-dwuchloro-9-nitro-6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksytracyklina.

1 g chlorowodoru 7,11a-dwuchloro-6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksytracykliny rozpuszcza się w 20 ml kwasu octowego i dodaje 1 ml stężonego HNO_3 . Mieszaninę pozostawia się na 12 godzin, po czym stęży do 1/4 pierwotnej objętości. Dodaje się kroplami do 200 ml eteru mieszając w temperaturze łaźni z lodem. Mieszaninę kontynuuje się w ciągu 30 godzin, po czym wytrącony produkt odsącza się. Stały produkt wymywa kilka razy eterem, po czym suszy. Otrzymuje się chlorowodorek produktu.

Stosując to samo postępowanie, następujące produkty otrzymuje się z odpowiednich związków wyjściowych:

7-chloro-11a-fluoro-9-nitro-6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksytracyklinę;

7-bromo-11a-chloro-9-nitro-6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksytracyklinę;

7-chloro-11a-fluoro-9-nitro-6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksytracyklinę;

Produkty te przeprowadza się w 7-bromo- i 7-chloro-9-amino-6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksytracyklinę przez reakcję w sposób poprzednio opisany.

Związki te redukuje się chemicznie (Zn w rozcieńczonej HCl) lub katalitycznie (rod) do 7-chloro-, 7-jodo- i 7-bromo-9-amino-6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksytracykliny.

Przykład XXXVI. 7-chloro-9-nitro-6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksytracyklina.

Do roztworu 1,0 g zasady 7-chloro-6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksytracykliny w 8 ml bezwodnego ciekłego kwasu fluorowodorowego (HF) w temperaturze 0°C dodaje się 200 mg KNO_3 . Mieszaninę miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze 0°C i odparowuje HF w atmosferze azotu. Pozostałość przeprowadza się w papkę z eterem, sączy i suszy. Produkt wykazuje następujące wartości R_f we wskazanych układach rozpuszczalników.

Układ rozpuszczalników

R_f	Faza ruchoma	Faza nieruchoma
0,2	octan etylu nasycony wodą	bufor z wodnego fosforanu ($\text{pH} = 3$)
0,55	nitrometan, toulen pirydyna (20:10:3)	bufor Mc Ilvaine'a ($\text{pH} = 3,5$)

Analiza w nadfiolecie w 0,01 M NaOH — MeOH wykazuje maksima przy 248, 341 i 447 $\text{m}\mu$, przegięcie przy 275 $\text{m}\mu$.

Badanie biologiczne wykazuje wartość mniejszą o 100 mcg/mg (*K. pneumoniae* turbimetryczne badanie z oksytracykliną jako wzorcem).

Przykład XXXVII. 9-nitro-7, 11a-dwuchloro-6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksytracyklina.

Do roztworu 600 mg nadchloranu 7, 11a-dwuchloro-6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksyte-

tracykliny w 1,5 ml bezwodnego ciekłego kwasu fluorowodorowego dodaje się 100 mg KNO_3 . Mieszaninę miesza się w temperaturze 5°C w ciągu 15 minut po czym wlewa do 75 ml wody z lodem i sączy. Przesącz odparowuje się do sucha w celu otrzymania produktu.

Przykład XXXVIII. 9-nitro-6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksytracyklina.

Do mieszaniny 500 mg 6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksytracykliny w 1,5 ml bezwodnego ciekłego fluorowodoru dodaje się 100 mg KNO_3 . Mieszaninę miesza się w temperaturze 15°C w ciągu 30 minut, po czym odparowuje do suchości. Pozostałość rozтворя się w eterze i sączy. Otrzymuje surowy produkt, który rozтворя się 5%-owym wodnym HCl , sączy i ekstrahuje butanolem. Wyciąg butanolowy stęży się i otrzymuje produkt, który krystalizuje się w wodzie z kwasem chlorowodorowym.

Przykład XXXIX. Nitrowanie 11a-chloro-6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksytracykliny.

Roztwór 11a-chlorotetracyklino-6,12-hemiketalu pozostawia się na 15 minut, po czym dodaje 1,2 g KNO_3 mieszając. Mieszaninę kontynuuje się w ciągu 1 godziny w temperaturze łaźni z lodem i mieszaninę dodaje się do 200 ml suchego eteru, sączy, przemywa eterem. Otrzymuje się 6,1 surowego produktu.

4 g surowego produktu, rozтворя się w 60 ml wody i dodaje się mieszając 4 ml stężonego HCl . (Część osadu rozpuszcza się). Nierozpuszczalny w wodzie produkt (1,9 g) jest chlorowodorkiem 11a-chloro-6-deoksy-6-demetylo-6-nitrometylenotetracykliny. Wodę z przemycia stęży się i otrzymuje 1,5 g nitro związku izomerycznego z wyżej wymienionym produktem.

Przykład XL. 7-chloro-9-amino-6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-6-oksytracyklina

Do roztworu 1,42 g 7-chloro-9-nitro-6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-6-oksytracykliny w 50 ml wody i 2 ml stężonego HCl dodaje się 1,3 g pyłu węglowego. Po 15 minutach mieszaninę sączy się. Wartość pH doprowadza do 2,5 i mieszaninę ekstrahuje (5 x 30 ml) butanolem. Wyciąg butanolowy stęży się i otrzymuje 760 mg produktu (jako chlorowodoru). Badanie biologiczne (*K. pneumoniae*) daje wartość 1680 mcg/mg . Badanie w nadfiolecie w 0,01 n MeOH — HCl wykazuje maksima przy 262 i 348 $\text{m}\mu$; w 0,01 n MeOH — NaOH 264 i 380 $\text{m}\mu$.

Produkt wykazuje następujące wartości R_f :

Układ rozpuszczalników

R_f	Faza ruchoma	Faza nieruchoma
0,2	Octan etylu nasycony wodą	Wodny bufor ($\text{pH} = 3,0$)
0,35	nitrometan, chloroform, pirydyna (20:10:3)	bufor Mc Ilvaine'a ($\text{pH} = 3,5$)

Produkt ten można także otrzymywać przez redukcję (wodnym podsiarczynem sodowym) 5-nitro-7, 11a-dwuchloro-6-deoksy-6-demetylo-5-oksytracykliny

Przykład XLI. 9-amino-6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksy-tetracyklina.

Produkt ten otrzymuje się przez reakcję odpowiedniego 9-nitro-związku podsiarczynem sodowym lub SnCl_2 w kwasie solnym.

Przykład XLII. 11a-chloro-6-deoksy-6-demetylo-6-chloro-metylenotetracyklina.

Do mieszaniny 1,2 g produktu z przykładu X, w 15 ml kwasu trójfluorooctowego dodaje się 350 mg N-chlorosukcynimidu i mieszaninę ogrzewa do temperatury 60°C . Po około 3 godzinach mieszanina daje ujemną próbę na KJ/skrobia.

Oziębioną mieszaninę wkrapla się do 500 ml zimnego eteru mieszając w temperaturze łaźni z lodem. Po mieszanii w ciągu 3 godzin, wytrącony produkt odsącza się, dwa razy przemycia eterem i suszy. Otrzymuje się 1 g produktu.

Produkt rozpuszcza się w 300 ml gorącego metanolu, odsącza usuwając małe ilości nierozpuszczalnych substancji, stęża do objętości 100 ml. Dodaje się 3 ml kwasu p-tolueno-sulfonowego rozpuszczonego w metanolu i mieszaninę pozostawia w temperaturze pokojowej aż do zakończenia krystalizacji, po czym odsącza się, przemycia metanolem i suszy.

Analiza produktu w podczerwieni wykazuje ostrą krzywą z pasmem 5,69 μm .

Analiza w nadfiolecie w 0,01 metanolem HCl wykazuje maksima przy 245 i 378 $\text{m}\mu$.

Analiza elementarna daje następujące wyniki: Wyliczono dla: $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_{10}\text{N}_2\text{Cl}_2\text{S}$ (jako sól p-toluenosulfonowa)

C 52,48; H 4,2; N 4,2; Cl 10,6;

S 4,8

Znaleziono: C 51,8; H 4,3; N 4,3; Cl 10,3;

S 4,8

Przykład XLIII. 11a-chloro-6-deoksy-6-demetylo-6-bromometylenotetracyklina.

Do mieszaniny 4,8 g produktu chlorowodoru 11a-chloro-6-metylenotetracykliny w 40 ml kwasu trójfluorooctowego dodaje się roztworu 0,54 ml bromu w 10 ml kwasu octowego. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury $40 - 60^\circ\text{C}$ w ciągu 1 godziny i pozostawia na 12 godzin w atmosferze pokojowej. Surowy produkt otrzymuje się przez traktowanie jak w poprzednim przykładzie. Krystalizuje się go z metanolu w postaci soli p-toluenosulfonowej (3,54 g).

Analiza w nadfiolecie wykazuje w 0,01 metanolem HCl maksima przy 249 i 379 $\text{m}\mu$.

Przykład XLIV. 11a-chloro-9-bromo-6-deoksy-6-demetylo-6-bromometylenotetracyklina.

Do mieszaniny 280 mg produktu z przykładu X w 5 ml kwasu trójfluorowodorowego dodaje się 1,05 ml roztworu 0,53 ml bromu w 10 ml kwasu octowego. Powstaje ciężki pomarańczowy osad w mieszaninie, którą miesza się i ogrzewa do temperatury 60°C w ciągu 24 godzin. Następnie mieszaninę pozostawia się na 48 godzin i wytrącony produkt (287 mg) poddaje się wyżej opisanej obróbce z eterem. Produkt krystalizuje jako sól siarczanowa przez rozpuszczenie w 5 ml metanolu i wkroplenie 6 kropli stężonego kwasu siarkowego.

Analiza w nadfiolecie produktu w 0,01 metanolem HCl wykazuje maksima 251 i 384 $\text{m}\mu$;

Przykład XLV. 9, 11a-dwuchloro-6-deoksy-6-demetylo-6-chlorometylenotetracyklina.

Produkt ten wytwarza się sposobem z przykładu XLII stosując 2 molowe równoważniki N-chlorosukcynimidu.

Przykład XLVI. Stosując sposoby z poprzednich przykładów wytwarza się następujące związki z odpowiednich 11a-chlorowco-7-chloro- (lub bromo-6-deoksy-6-demetylenotetracyklin jako związków wyjściowych).

7, 11a-dwuchloro-6-deoksy-6-demetylo-6-chlorometylenotetracyklinę;

7-bromo-11a-chloro-6-deoksy-6-demetylo-6-chlorometylenotetracyklinę;

7, 11a-dwuchloro-6-deoksy-6-demetylo-6-bromometylenotetracyklinę;

7-chloro-11a-fluoro-6-deoksy-6-demetylo-6-chlorometylenotetracyklinę.

7-bromo-11a-chloro-6-deoksy-6-demetylo-6-jodometylenotetracyklinę.

Przykład XLVII. 11a-chloro-9-nitro-6-deoksy-6-demetylo-6-metylenotetracyklinę.

Mieszaninę 1 g chlorowodoru 11a-chloro-6-metylenotetracykliny w 20 ml kwasu octowego, zawierającego 1 ml stężonego HNO_3 , pozostawia się na 12 godzin. Po dodaniu 20 ml H_2O produkt krystalizuje jako sól azotanowa. Produkt odsącza się, przemycia wodą i suszy.

Przykład XLVIII. 11a-chloro-6-deoksy-6-demetylo-6-nitrometylenotetracyklina.

1 g produktu z przykładu X zmieszany z 20 ml 5%-owego wodnego kwasu azotowego ogrzewa się do temperatury 60°C , mieszając. Produkt krystalizuje z roztworu reakcyjnego jako sól azotanowa, którą odsącza się, przemycia wodą i suszy.

Przykład XLIX. 9, 11a-dwuchloro-6-deoksy-6-demetylo-6-nitrometylenotetracyklinę otrzymuje się z produktu z poprzedniego przykładu przez chlorowanie, stosując sposób z przykładu XLII.

Przykład L. 11a-chloro-9-nitro-6-deoksy-6-demetylo-6-chlorometylenotetracyklinę otrzymuje się z produktu z przykładu XLVII przez chlorowanie sposobem z przykładu XLII.

Przykład LI. Stosując sposoby z przykładów XLIX i L otrzymuje się następujące produkty z odpowiednich 11a-chlorowco-nitrozwiązków sposobem z przykładu XVIII.

9-bromo-11a-chloro-6-deoksy-6-demetylo-6-nitrometylenotetracyklinę.

9-nitro-11a-fluoro-6-deoksy-6-demetylo-6-bromometylenotetracyklinę.

7, 11a-dwuchloro-6-deoksy-6-demetylo-6-nitrometylenotetracyklinę.

Przykład LII. 6-deoksy-6-demetylo-6-chlorometylenotetracyklina.

Do 1 mola produktu z przykładu XLI w 25 ml metanolu dodaje się 100 mg 5%-owego rodu na węglu. Mieszaninę uwodornia się wytrącając w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem 1 atm. z wodorem aż do pobrania 1 mola wodoru. Po

odsączeniu, katalizatora roztwór odparowuje się do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość roztwarza się w eterze, odsącza i suszy.

Stosując ten sposób wytwarza się następujące związki z odpowiednich 11a-chlorowcozwiązków opisanych w poprzednich przykładach. Oczywiście jest, że nitrozwiązki redukuje się do związków aminowych, stosując w tej reakcji więcej niż 1 mol wodoru.

6-deoksy-6-demetylo-6 -bromametylenotetracyklina;

9-bromo-6-deoksy -6-demetylo-6-bromometylenotetracyklina;

9-chloro-6-deoksy-6-demetylo-6 -chlorometylenotetracyklina;

7-chloro-6-deoksy-6-demetylo-6 -chlorometylenotetracyklina;

7-bromo-6-deoksy-6-demetylo- 6-chlorometylenotetracyklina;

7-chloro-6-deoksy-6-demetylo -6 -bromoetylenotetracyklina;

9-amino-6-deoksy-6-demetylo-6- metylenotetracyklina;

9-chloro-6-deoksy-6-demetylo-6- aminoetylenotetracyklina;

9-amino-6-deoksy-6-demetylo-6- chlorometylenotetracyklina;

9-bromo-6-deoksy- -6-demetylo-6- aminoetylenotetracyklina;

9-amino-6-deoksy-6- demetylo-6-bromoetylenotetracyklina;

7-chloro-6-deoksy-6 -demetylo-6-aminoetylenotetracyklina.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 6-metylenotetracyklin o wzorach 2 i 3, w których Z oznacza wodór lub atom chlorowca, S oznacza wodór lub

grupe aminową, K oznacza wodór, Cl, Br i J, a T oznacza wodór lub grupę aminową lub chlor, brom lub jod, **znamienny tym**, że 11a-chlorowco-6-metylenotetracyklinę o wzorze 4 lub 5, w których to wzorach Z ma wyżej podane znaczenie, X oznacza chlor lub fluor M oznacza wodór lub grupę nitrową, a L i R oznaczają wodór, chlor, brom, jod lub grupę nitrową, pod warunkiem że tylko jeden z symboli L i R może oznaczać grupę nitrową poddaje się odchlorowcowaniu, po czym otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza się w pożądaną sól.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że chlorowiec usuwa się przez traktowanie 11a-chlorowco-6-metylenotetracykliny wodnym roztworem podsiarczyny metalu alkalicznego albo metalicznym cynkiem.

3. Sposób według zastrz. 1 lub 2, **znamienny tym**, że chlorowiec usuwa się przez traktowanie cynkiem w obecności kwasu zwłaszcza kwasu mineralnego.

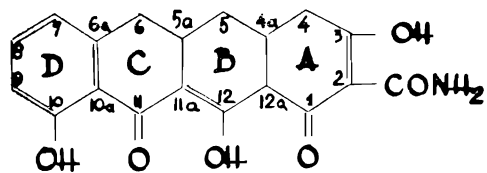
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że chlorowiec usuwa się na drodze hydrogenolizy katalitycznej.

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że chlorowiec usuwa się przez wprowadzenie w zetknięcie związku wyjściowego z wodorem lub platyną jako katalizatorem.

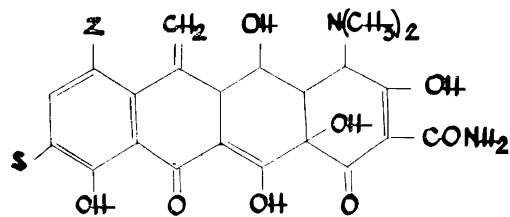
6. Sposób według zastrz. 4 lub 5, **znamienny tym**, że uwodornianie prowadzi się w temperaturze w granicach od 0°C do 100°C i pod ciśnieniem w granicach od ciśnienia atmosferycznego do nadciśnienia wodoru.

Dokonano dwóch poprawek

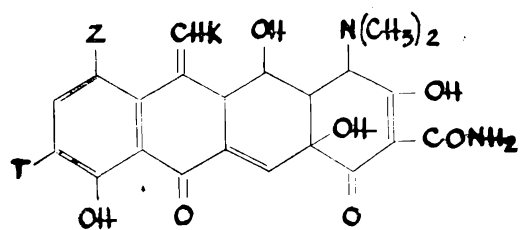




WZOR 1.

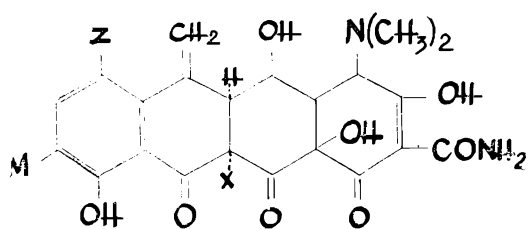


WZOR 2.

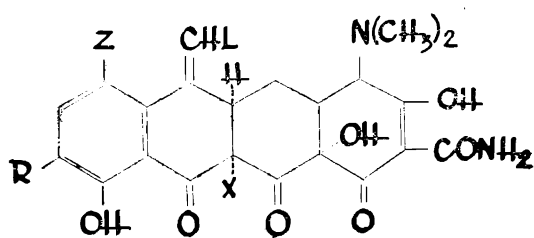


WZOR 3

49803



WZÓR 4



WZÓR 5