

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 143852 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

- (21) Ansøgning nr. 2202/76 (51) Int.Cl.³ C 07 D 498/18
(22) Indleveringsdag 19. maj 1976
(24) Løbedag 19. maj 1976
(41) Alm. tilgængelig 21. nov. 1976
(44) Fremlagt 19. okt. 1981
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 20. maj 1975, 5157/75, IT

(71) Ansøger FARMITALIA CARLO ERBA S.P.A., Milano, IT.

(72) Opfinder Leonardo Marsili, IT: Carmine Pasqualucci, IT: Vitto=
rio Rossetti, IT.

(74) Fuldmægtig Internationalt Patent-Bureau.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstil=
ling af imidazo-rifamycinforbin=
delser.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte rifamycinforbindelser med høj antibiotisk virkning og med den almene formel I (se kravet), hvori X betegner en alkyl-, cycloalkyl- eller cycloalkenylgruppe med op til 6 carbonatomer, en 2,6-dimethyl-6-hydroxyheptylgruppe, en 2-thienyl- eller 2-thianaphthylgruppe, en phenylgruppe eller en med ét eller to halogenatomer, med en hydroxy-, nitro- eller C₁-C₆-alkylgruppe eller med en 3,4-methylenedioxy- eller 3,4,5-trimethoxygruppe substitueret phenylgruppe, eller 16,17,18,19-tetrahydroderivater eller 16,17,18,19,28,29-hexahydroderivater deraf eller tilsvarende oxiderede forbindelser med den almene formel II (se kravet), hvor X har den ovenfor anførte betydning, eller 16,17,18,19-tetrahydroderivater eller 16,17,18,19,28,29-hexahydroderivater deraf.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er kendetegnet ved,

DK 143852 B

a) at man omsætter en forbindelse med formelen III (se kravet) eller dens 16,17,18,19-tetrahydroderivat eller 16,17,18,19,28,29-hexahydroderivat, i nærværelse af eddikesyre og et metal valgt blandt zink og jern, med et aldehyd med formelen



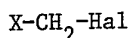
hvor X har den ovenfor anførte betydning, til dannelse af en forbindelse med den almene formel I eller dens 16,17,18,19-tetrahydroderivat eller 16,17,18,19,28,29-hexahydroderivat, eller

b) at 3-amino-rifamycin S med formelen IV (se kravet), eller dets 16,17,18,19-tetrahydroderivat eller 16,17,18,19,28,29-hexahydroderivat, omsættes i et opløsningsmiddel valgt blandt ethere og aromatiske carbonhydrider med ammoniakgas og et aldehyd med formelen



hvor X har den ovenfor anførte betydning, til dannelse af en forbindelse med den almene formel I eller dens 16,17,18,19-tetrahydroderivat eller 16,17,18,19,28,29-hexahydroderivat, eller

c) at man omsætter en forbindelse med den ovenfor angivne formel III, dens 16,17,18,19-tetrahydroderivat eller 16,17,18,19,28,29-hexahydroderivat, i nærværelse af zink og eddikesyre med et halogenderivat med formelen



hvor X har den ovenfor anførte betydning, til dannelse af en forbindelse med den almene formel I eller dens 16,17,18,19-tetrahydroderivat eller 16,17,18,19,28,29-hexahydroderivat,

hvorpå man om ønsket oxiderer en dannet forbindelse med formelen I, dens 16,17,18,19-tetrahydroderivat eller 16,17,18,19,28,29-hexahydroderivat, i et indifferent organisk opløsningsmiddel med et oxidationsmiddel valgt blandt kaliumferricyanid, kaliumpersulfat, mangandioxid og salpetersyring til dannelse af en forbindelse med formelen II eller dens 16,17,18,19-tetrahydroderivat eller 16,17,18,19,28,29-hexahydroderivat.

De omhandlede rifamycinforbindelser har høj antibakterial virkning mod gram-positive og gram-negative bakterier og navnlig mod *Mycobacterium tuberculosis*.

De omhandlede forbindelser fremtræder i pulverform med en farve fra gulorange til rødviolet, og de er opløselige i de fleste organiske opløsningsmidler, såsom chlorerede opløsningsmidler, alkoholer, estere og ethere, og delvis opløselige i aromatiske carbonhydrider. Forbindelserne med formelen I er almindeligvis opløselige i vandige opløsninger ved en pH-værdi på mellem 7 og 7,8, hvorimod de oxiderede derivater heraf er uopløselige i vand.

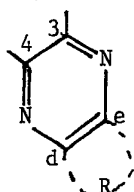
Udgangsforbindelserne med formelen III og deres 16,17,18,19-tetrahydroderivater og 16,17,18,19,28,29-hexahydroderivater er beskrevet i beskrivelsen til

dansk patentansøgning nr. 2156/76.

Udgangsforbindelserne med formelen IV og deres 16,17,18,19-tetrahydroderivater og 16,17,18,19,28,29-hexahydroderivater er beskrevet i tysk patent-skrift nr. 1.670.377, og en fremgangsmåde til fremstilling af disse forbindelser er beskrevet i tysk offentliggørelsesskrift nr. 2.548.148.

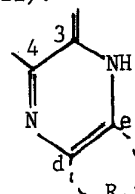
Fra USA-patentskrift nr. 3.338.888 og dansk fremlæggeskrift nr. 129.198 kendes med de her omhandlede forbindelser nært beslægtede forbindelser med antibakteriel virkning. Fra USA-patentskrift nr. 3.338.888 kendes således rifamycinderivater svarende til ovenstående formler I og II, idet de dog i stedet for den i 3,4-stillingerne tilkondenserede X-substituerede imidazolring, der er en femledet ring, indeholder en seksleddet ring med henholdsvis formelen

(svarende til I):



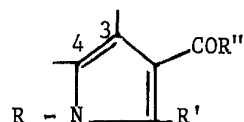
eller

(svarende til II):



hvor i R sammen med carbonatomerne d og e danner en aromatisk eller heteroaromatisk gruppe.

Fra dansk fremlæggeskrift nr. 129.198 kendes derivater af rifamycin SV svarende til ovenstående formel I, idet de dog i stedet for den i 3,4-stillingerne tilkondenserede X-substituerede imidazolring, som er en femleddet ring med to nitrogenatomer, indeholder en substitueret femleddet ring med kun ét nitrogenatom, nemlig en substitueret pyrrolring med formelen



hvor i R betegner hydrogen, C_{1-4} -alkyl eller aralkyl med 1-4 carbonatomer i alkyl-delen, R' betegner hydrogen eller C_{1-4} -alkyl, og R'' betegner C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy, en aminogruppe, en C_{1-4} -alkylamino- eller di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-aminogruppe eller en arylaminogruppe. De her omhandlede forbindelser er imidlertid de nævnte kendte forbindelser virkningsmæssigt overlegne, som det vil fremgå af de nedenfor anførte forsøgsdata vedrørende in-vitro-virkning mod en typisk gram-positiv mikroorganisme (Staphylococcus aureus), mod en typisk gram-negativ mikroorganisme (Escherichia coli) og mod Mycobacterium tuberculosis, en vigtig mikroorganisme, som rifamycinforbindelser vides at være virksomme over for. Der er benyttet den mest virksomme af de fra nævnte USA-patentskrift kendte forbindelser, rifamycin PH (edR = phenylen) (og sammenligningsforbindelsen i dette USA-patentskrift, rifamycin SV), samt repræsentative forbindelser blandt de her omhandlede og blandt de i dansk fremlæggeskrift nr. 129.198 omhandlede, angivet ved eksempelnumrene.

Minimal hæmningskoncentration ($\mu\text{g/ml}$)

Forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen	S. aureus	E. coli	M. tuberculosis
Eksempel 1	0,009	10	0,0022
" 2	0,0005	20	0,002
" 4	0,002	10	0,019
" 7	0,002	10	0,001
" 9	0,001	10	0,0005
" 17	0,0005	10	0,001
" 19	0,002	5	0,002
Forbindelse kendt fra USA-patentskrift nr. 3.338.888			
Rifamycin PH (Rifamycin SV)	0,06(0,008) 0,06-0,008	15-30 125-250	0,03 0,03
Forbindelser kendt fra dansk fremlæggelses-skrift nr. 129.198			
Eksempel 4	0,005	10	0,5
" 6	0,02	20	5
" 7	0,01	5	0,2
" 8	0,01	5	0,5
" 9	0,02	5	0,5
" 10	0,2	20	1

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved hjælp af de efterfølgende eksempler.

Eksempel 1

8 g 3-amino-4-deoxo-4-imino-rifamycin S opløses i 15 ml tetrahydrofuran, 5 ml benzaldehyd og 25 ml eddikesyre. Der tilsættes 1 g zink, og opløsningen omrøres i 10 minutter. Det uomsatte zink frafiltreres, og reaktionsopløsningen sættes dråbevis til en opløsning af 20 g natriumsulfit i 300 ml vand. Det opnåede bundfald frafiltreres, vaskes med vand og tørres i vakuum ved 40°C. Produktet omkrystalliseres af chloroform, hvorved man opnår 6,5 g af et produkt med formlen I, hvori Y er $-\text{COCH}_3$, og X er phenyl. Det kernemagnetiske resonansspektrum i CDCl_3 viser de mest signifikante maksima ved δ : 0,81, 0,92, 1,00, 1,9, 1,97, 2,14, 2,26, 3,02, 3,33, 3,47, 3,59, 3,77, 4,65, 4,75, 4,82, 4,93, 5,06, 5,15, 5,27, 6,22, 6,42, 6,58 og 7,31 ppm, og uopdelte signaler mellem 7,47 og 8,25 ppm, under anvendelse af tetramethylsilan som interenstandard. IR-spektrum i KBr viser de mest signifikante maksima ved 3460, 3360, 3190, 2970, 2930, 2880, 2830, 1710, 1670, 1640, 1600, 1575, 1550, 1528, 1460, 1410, 1370, 1320, 1255, 1242, 1215, 1192, 1160, 1150(sh), 1125, 1095, 1060, 1050(sh), 1020, 975, 945, 920, 880, 798, 780 og 695 cm^{-1} . (sh = skulder).

Elektronabsorptionsspektret i methanolopløsning viser maksima ved 435, 320 og 265 nm.

Eksempel 2

8 g 3-amino-4-deoxo-4-imino-rifamycin S omsættes med 1 g zink, 7 ml 2-chlor-benzaldehyd og 30 ml 96%'s eddikesyre. Efter omrøring i 10 minutter ved stuetemperatur frafiltreres overskuddet af zink, og filtratet sættes dråbevis til 300 ml vand, der indeholder 20 g natriumsulfat og holdes under kraftig omrøring. Opløsningen filtreres, og produktet vaskes med vand og ovntørres ved 40°C. Produktet tages op i 100 ml xylol ved 80°C, filtreres varm og filtreres igen efter 3 timer ved stuetemperatur. Filtratet koncentrerer til det halve rumfang, og man henstiller det til krystallisation i et køleskab. Efter filtrering og ovntørring opnås der 6,1 g af et produkt med formlen I, hvori Y er $-\text{COCH}_3$, og X er 2-chlorphenyl. Elektronabsorptionsspektrum i methanolopløsning viser maksima ved 435 nm ($\epsilon_{\text{mol}} = 12.900$); 320(sh) nm og 317 nm ($\epsilon_{\text{mol}} = 41.700$). IR-spektrret i nujol viser de mest signifikante maksima ved 3375, 3225, 1730(sh), 1715, 1685, 1640, 1605, 1570, 1555, 1530, 1315, 1255, 1235, 1210, 1165, 1100, 1045, 1015, 970, 945, 920, 895, 880, 820, 795, 780, 725 og 685 cm^{-1} .

Eksempel 3

8 g 3-amino-4-deoxo-4-imino-rifamycin S omsættes med 3 g jern, 9 ml 2-thiophencarboxaldehyd og 30 ml eddikesyre. Efter omrøring i 15 minutter ved 35°C frafiltreres overskuddet af jern, og resten sættes dråbevis til en opløsning af 20 g natriumsulfit i 300 ml vand under omrøring. Det opnåede bundfald frafiltreres, vaskes med vand og tørres, hvorefter det omkrystalliseres af isopropylether til opnåelse af 5,1 g af et produkt med formlen I, hvori Y er $-\text{COCH}_3$, og X er 2-thienyl. Det kernemagnetiske resonansspektrum i CDCl_3 viser de mest signifikante maksima ved δ : 0,87, 1,00, 1,10, 1,20, 1,87, 1,98, 2,12, 2,27, 3,02, 6,22, 6,42, 6,61, 8,81, 12,50, 12,76 og 13,95 ppm, under anvendelse af tetramethylsilan som intern reference. De sidste fire maksima forsvinder i nærværelse af deutereret vand.

IR-spektret i KBr viser de mest signifikante maksima ved 3500, 3460, 3350, 3180, 3120, 2970, 2930, 2880, 2830, 1715, 1670, 1640, 1600, 1560, 1525, 1480, 1460, 1410, 1370, 1315, 1255, 1240, 1230, 1210, 1185, 1165, 1145, 1125(sh), 1100, 1050, 1018, 973, 942, 900, 875, 850, 830, 798, 755, 742, 722 og 698 cm^{-1} .

Elektronabsorptionsspektret i methanolopløsning viser maksima ved 440 og 322 nm og en skulder (sh) ved 335 nm.

Eksempel 4

8 g 3-amino-4-deoxo-4-imino-rifamycin S omsættes med 1 g zink, 6 g heliotropin opløst i 10 ml isopropylalkohol og 25 ml eddikesyre ved stuetemperatur i 10 minutter. Overskuddet af zink frafiltreres, og opløsningen hældes ud i 300 ml vand indeholdende 18 g natriumsulfit. Det opnåede bundfald frafiltreres, vaskes med vand og ovntørres ved 50°C. Produktet omkrystalliseres af chloroform, hvorved der opnås 4,9 g af et produkt med formlen I, hvori Y er $-\text{COCH}_3$, og X er 3,4-methyldioxyphenyl. Elektronabsorptionsspektret i methanolopløsning viser maksima ved 435 nm ($\epsilon_{\text{mol}} = 12.900$), 320 nm ($\epsilon_{\text{mol}} = 41.900$) og 225 nm ($\epsilon_{\text{mol}} = 42.400$).

Eksempel 5

1,2 g af det i eksempel 1 opnåede produkt opløses i 20 ml dichlormethan. Opløsningen tilsættes 0,5 mangandioxid og omrøres derefter i 30 minutter ved stuetemperatur. Mangandioxidet frafiltreres, og opløsningsmidlet afdampes. Der opnås 0,8 g af et produkt med formlen II, hvori Y er $-\text{COCH}_3$, og X er phenyl. IR-spektret i KBr viser de mest signifikante maksima ved 3460, 3180, 2970, 2930, 2180, 1710, 1665, 1635, 1595, 1525, 1500, 1470, 1455, 1420, 1370, 1305, 1255, 1195, 1180, 1150(sh), 1120, 1075, 1060, 1035, 975, 950(sh), 905, 835, 795, 780, 760, 705, 690 og 660 cm^{-1} .

Eksempel 6

8 g 3-amino-4-deoxo-4-imino-rifamycin S omsættes med 1 g zink, 15 ml tetrahydrofuran, 30 ml eddikesyre og 5,3 ml heptanal. Efter omrøring i 10 minutter frafiltreres uomsat zink, og den opnåede opløsning sættes dråbevis til en opløsning af 15 g natriumsulfit i 350 ml vand. Efter tørring i vakuum ved 40°C omkrystalliseres produktet af ethylether, hvorved der opnås 3,5 g af et produkt med formlen I, hvori Y er $-\text{COCH}_3$, og X er 1-hexyl. Elektronabsorptionsspektret i methanolopløsning viser maksima ved 228, 304 og 415 nm.

Eksempel 7

8 g 3-amino-4-deoxo-4-imino-rifamycin S omsættes med 1 g zink, 5 ml cyclohexanaldehyd, 30 ml eddikesyre og 15 ml tetrahydrofuran. Efter omrøring i 30 minutter frafiltreres uomsat zink, og opløsningen hældes ud i 600 ml vand indeholdende 15 g natriumsulfit. Det opnåede bundfald frafiltreres, vaskes med vand, tørres i vakuum ved 40°C og suspenderes i 100 ml ethylether. Efter omrøring i 30 minutter filtreres ethyletheren, og det faste stof opløses i 70 ml methylalkohol. Der tilsættes 0,5 g natriumascorbat, og pH-værdien indstilles på 7,2 med 1%’s natriumhydroxidopløsning, hvorefter der foretages udfældning i 300 ml vand. Produktet frafiltreres, vaskes med vand og tørres i vakuum ved 40°C. Udbytte: 6 g af en forbindelse med formlen I, hvori Y er $-\text{COCH}_3$, og X er cyclohexyl. Elektronabsorptionsspektret i methanolopløsning viser maksima ved 415 og 300 nm.

Eksempel 8

8 g 3-amino-4-deoxo-4-imino-rifamycin S omsættes med 1 g zink, 15 ml tetrahydrofuran, 6,5 g 3,4,5-trimethoxybenzaldehyd og 30 ml eddikesyre. Reaktionen fuldendes ved opvarmning til 50°C i 20 minutter. Opløsningen filtreres og sættes dråbevis til en opløsning af 15 g natriumsulfit i 400 ml vand. Det opnåede bundfald frafiltreres, vaskes med vand og tørres i vakuum ved 40°C. Produktet opløses i det mindst mulige rumfang methylalkohol, fortyndes med 200 ml ethylether og ekstraheres med en phosphatpufferopløsning med pH 7,5. Den vandige fase syrnes med fortyndet saltsyre til pH 4 og ekstraheres med chloroform, opløsningsmidlet afdampes, og produktet omkrystalliseres af xylen. Udbytte: 2,7 g af et produkt med formlen I, hvori Y er $-\text{COCH}_3$, og X er 3,4,5-trimethoxyphenyl. Tyndtlagschromatografi på silicagelplade, elueringsmiddel chloroform: methanol (9:1), giver R_f 0,52.

Eksempel 9

8 g 3-amino-4-deoxo-4-imino-rifamycin S omsættes med 1 g zink, 15 ml tetrahydrofuran, 5 g 2-formylthianaphten og 25 ml eddikesyre. Efter omrøring i 30 minutter ved stuetemperatur frafiltreres uomsat zink, og opløsningen sættes dråbevis til 500 ml vand indeholdende 15 g natriumsulfit. Det opnåede bundfald frafiltreres, vaskes med vand og tørres i vakuum ved 40°C. Produktet opløses derefter i ethylether, og etheropløsningen ekstraheres med en phosphatpufferopløsning med pH 7,5. Den vandige fase syrnes derefter til pH 3 og ekstraheres derpå med chloroform. Chloroformfasen vaskes med vand og tørres, og opløsningsmidlet afdampes. Remanensen omkrystalliseres af cyclohexan, hvorved der opnås 3,2 g af en forbindelse med formlen I, hvori Y er $-\text{COCH}_3$, og X er 2-thianaphtyl. Elektronabsorptionsspektret i methanoloopløsning viser maksima ved 330, 345 og 445 nm.

Eksempel 10

8 g 3-amino-4-deoxo-4-imino-rifamycin S omsættes med 1 g zink, 15 ml tetrahydrofuran, 4,5 g 2-fluor-6-chlorbenzaldehyd og 25 ml eddikesyre. Efter omrøring i 30 minutter ved stuetemperatur frafiltreres uomsat zink, og den filtrerede opløsning sættes dråbevis til 500 ml vandig opløsning af 15 g natriumsulfit. Det opnåede bundfald frafiltreres, vaskes med vand og tørres i vakuum ved 40°C. Der foretages kontinuerlig ekstraktion med ethylether, og etheropløsningen vaskes med phosphatpufferopløsning med pH 7,5. Den vandige fase syrnes derefter til pH 3 og ekstraheres med dichlormethan. Efter vaskning med vand og tørring over natriumsulfat afdampes opløsningsmidlet, hvorved der opnås 3,5 g af en forbindelse med formlen I, hvori Y er $-\text{COCH}_3$, og X er 2-fluor-6-chlorphenyl. Elektronabsorptionsspektret i methanoloopløsning viser maksima ved 312 og 425 nm.

Eksempel 11

8 g 3-amino-4-deoxo-4-imino-rifamycin S omsættes med 1 g zink, 15 ml tetrahydrofuran, 3,5 ml 3-cyclohexenaldehyd og 25 ml eddikesyre.

Efter omrøring i 3 timer ved stuetemperatur frafiltreres zinket, den filtrerede opløsning hældes ud i 700 ml vand indeholdende 10 g natriumsulfit, og det opnåede bundfald isoleres ved filtrering, vaskes med vand og oparbejdes derpå videre som angivet fra linie 5 i eksempel 7. Herved opnås der 3,3 g af et produkt med formlen I, hvori Y er $-\text{COCH}_3$, og X er 3-cyclohexenyl. Elektronabsorptionsspektret viser maksima ved 307 og 417 nm.

Eksempel 12

8 g 3-amino-4-deoxo-4-imino-rifamycin S omsættes med 1 g zink, 15 ml tetrahydrofuran, 5 ml salicylaldehyd og 25 ml eddikesyre.

Efter omrøring i 1 time ved stuetemperatur behandles reaktionsblandingen med 200 ml chloroform, uomsat zink frafiltreres, og chloroformfasen vaskes med vandig natriumsulfitopløsning og derefter med vand. Efter tørring over natriumsulfat afdampes opløsningsmidlet, hvorved der opnås 3,6 g af et produkt med formlen I, hvori Y er -COCH_3 , og X er 2-hydroxyphenyl. Elektronabsorptionsspektret i methanolopløsning viser maksima ved 333 og 435 nm.

Eksempel 13

7 g 3-amino-rifamycin S opløses i 20 ml tetrahydrofuran, hvorefter man tilsætter 4 ml benzaldehyd og bobler ammoniakgas igennem i 45 minutter. Der tilsættes yderligere 2 ml benzaldehyd, hvorefter gennemboblingen af ammoniakgas fortsættes i yderligere 60 minutter. Reaktionsblandingen fortyndes med 50 ml chloroform, og opløsningen vaskes med fortyndet eddikesyre, derefter med en mættet natriumpyrosulfitopløsning og til sidst med vand. Efter tørring over natriumsulfat koncentrerer chloroformopløsningen til det halve rumfang og henstilles til krystallisation natten over ved $+5^{\circ}\text{C}$. Produktet frafiltreres og tørres i vakuum ved 40°C , hvorved der opnås 5,5 g af et produkt, som er identisk med det i eksempel 1 beskrevne.

Eksempel 14

8 g 3-amino-4-deoxo-4-imino-rifamycin S omsættes med 1 g zink, 50 ml dimethylsulfoxid, 3,5 ml benzylbromid og 20 ml eddikesyre. Reaktionsblandingen opvarmes i 2 timer til 60°C og hældes ud i en blanding af 400 ml ethylether og 100 ml methylalkohol. Blandingen vaskes med vand og derefter med phosphatpufferopløsning med pH 7,5. Den vandige fase syres til pH 3 og ekstraheres derefter igen med ethylether. Opløsningsmidlet afdampes, og remanensen omkrystalliseres af chloroform. Der opnås 1,2 g af et produkt, der er identisk med det i eksempel 1 opnåede.

Eksempel 15

8 g 3-amino-4-deoxo-4-imino-rifamycin S omsættes med 1 g zink, 25 ml dioxan, 5 g p-nitro-benzaldehyd og 35 ml eddikesyre. Reaktionsblandingen omrøres i 30 minutter ved 70°C , det uomsatte zink frafiltreres, og opløsningen sættes dråbevis til 300 ml vand indeholdende 15 g natriumsulfit og 2 g natriumascorbat.

Det opnåede bundfald frafiltreres, tørres i vakuum ved 40°C og omkrystalliseres af xylen. Udbytte: 3,9 g af et produkt med formlen I, hvori Y er $-\text{COCH}_3$, og X er 4-nitrophenyl. Elektronabsorptionsspektret i methanolopløsning viser maksima ved 315, 370 og 460 nm.

Eksempel 16

8 g 3-amino-4-deoxy-4-imino-rifamycin S omsættes med 1 g zink, 15 ml tetrahydrofuran, 3,2 ml 2-methylbutanal og 25 ml eddikesyre. Efter omrøring i 1 time ved 40°C frafiltreres uomsat zink, og opløsningen hældes ud i 400 ml ethylether og ekstraheres med phosphatpufferopløsning med pH 7,5. Den vandige opløsning syrnes til pH 3 og ekstraheres med chloroform. Chloroformopløsningen vaskes med vand, tørres over natriumsulfat og indampes derpå, og den opnåede remanens omkrystalliseres af ethylether. Udbytte: 3,3 g af et produkt med formelen I, hvori Y er $-\text{COCH}_3$, og X er 2-butyl. Elektronabsorptionsspektret i methanolopløsning viser maxima ved 306 og 416 nm.

Eksempel 17

8 g 3-amino-4-deoxy-4-imino-rifamycin S omsættes med 1 g zink, 15 ml tetrahydrofuran, 4,5 ml 4-isopropyl-benzaldehyd og 25 ml eddikesyre ved stuetemperatur i 30 minutter. Uomsat zink frafiltreres, og opløsningen hældes ud i 500 ml vand indeholdende 15 g natriumsulfit og 0,5 g natriumascorbat. Det opnåede bundfald frafiltreres, vaskes med vand og tørres i vakuum ved 40°C. Remanensen omkrystalliseres af en 1:1-blanding af xylen og cyclohexan, hvorved der opnås 2,9 g af et produkt med formlen I, hvori Y er $-\text{COCH}_3$, og X er 4-isopropylphenyl. Elektronabsorptionsspektret i methanolopløsning viser maksima ved 315 og 425 nm.

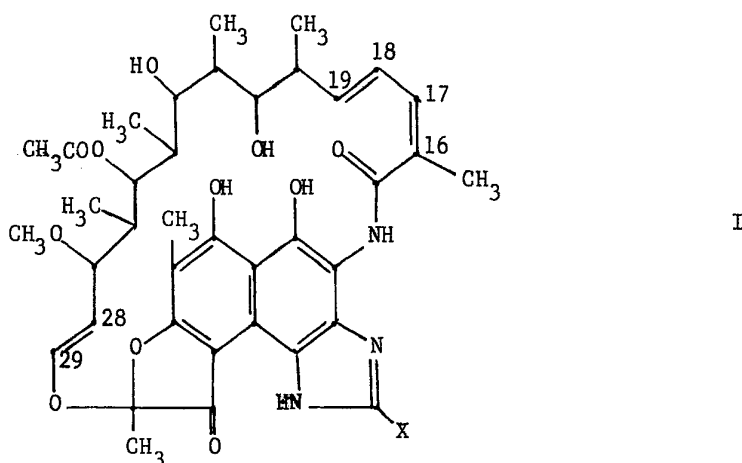
Eksempel 18

8 g 3-amino-4-deoxy-4-imino-rifamycin S omsættes med 1 g zink, 15 ml tetrahydrofuran, 3,5 g 2-fluorbenzaldehyd og 25 ml eddikesyre. Efter omrøring i 10 minutter frafiltreres det uomsatte zink, og opløsningen hældes ud i 500 ml vand indeholdende 15 g natriumsulfit og 1 g natriumascorbat. Det opnåede bundfald frafiltreres, vaskes med vand og tørres i vakuum ved 40°C. Ved omkrystallisation af ethylether opnås der 3,6 g af et produkt med formlen I, hvori Y er $-\text{COCH}_3$, og X er 2-fluorphenyl. Elektronabsorptionsspektret i methanolopløsning viser maksima ved 260, 315 og 420 nm.

8 g 3-amino-4-deoxy-4-imino-rifamycin S omsættes med 1 g zink, 15 ml tetrahydrofuran, 4,6 g 7-hydroxy-citronellal og 25 ml eddikesyre i 1 time ved stuetemperatur. Umsat zink frafiltreres, opløsningen sættes dråbevis til 600 ml vand indeholdende 10 g natriumsulfit, og det opnåede bundfald frafiltreres. Efter vaskning med vand tørres produktet i vakuum ved 40°C og omrøres i ethylether i 30 minutter, hvorefter det frafiltreres og tørres. Udbytte: 6,2 g af et produkt med formlen I, hvori Y er -C(=O)CH₃, og X er 2,6-dimethyl-6-hydroxy-heptyl. Tyndtlagschromatografi på silicagelplade, elueringsmiddel chloroform:methanol (9:1), giver R_f 0.48.

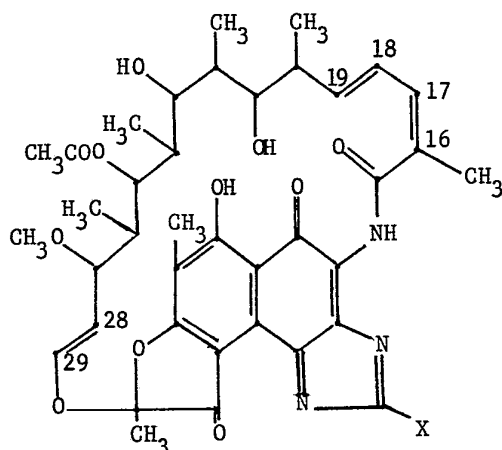
8 g 3-amino-2-deoxy-4-imino-rifamycin S omsættes med 1 g zink, 15 ml tetrahydrofuran, 3,5 ml 2-ethyl-butanal og 25 ml eddikesyre i 30 minutter ved stuetemperatur. Zinket frafiltreres, og opløsningen hældes ud i 500 ml vand indeholdende 15 g natriumsulfit og 1 g ascorbinsyre. Det opnåede bundfald frafiltreres, vaskes med vand og tørres i vakuum ved 40°C. Remanensen omkrystalliseres af ethylether. Udbytte: 3,8 g af et produkt med formlen I, hvori Y er -COCH₃, og X er 3-pentyl. Elektronabsorptionsspektret i methanolopløsning viser maxima ved 306 og 417 nm.

Analogifremgangsmåde til fremstilling af imidazo-rifamycinforbindelser med den almene formel



hvor X betegner en alkyl-, cycloalkyl- eller cycloalkenylgruppe med op til 6 carbonatomer, en 2,6-dimethyl-6-hydroxyheptylgruppe, en 2-thienyl- eller 2-thianaphthylgruppe, en phenylgruppe eller en med ét eller to halogenatomer, med

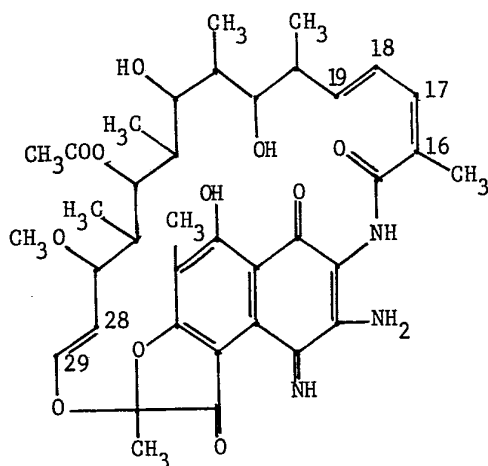
en hydroxy-, nitro- eller C_1 - C_6 -alkylgruppe eller med en 3,4-methylenedioxy- eller 3,4,5-trimethoxygruppe substitueret phenylgruppe, eller 16,17,18,19-tetrahydroderivater eller 16,17,18,19,28,29-hexahydroderivater deraf eller tilsvarende oxiderede forbindelser med den almene formel



II

hvor X har den ovenfor anførte betydning, eller 16,17,18,19-tetrahydroderivater eller 16,17,18,19,28,29-hexahydroderivater deraf, k e n d e t e g n e t ved,

a) at man omsætter en forbindelse med formlen



III

eller dens 16,17,18,19-tetrahydroderivat eller 16,17,18,19,28,29-hexahydroderivat, i nærværelse af eddikesyre og et metal valgt blandt zink og jern, med et aldehyd med formlen



hvori X har den ovenfor anførte betydning, til dannelsen af en forbindelse med den almene formel I eller dens 16,17,18,19-tetrahydroderivat eller 16,17,18,19,28,29-hexahydroderivat, eller

The chemical structure shows a complex polycyclic molecule, likely a steroid derivative. It features a central fused ring system with multiple substituents. Key features include:

- A central fused ring system with a ketone group at position 16 and an amide group at position 17.
- Substituents include methyl groups (CH₃), hydroxyl groups (OH), and an amide group (NH).
- Numbered positions (16-29) indicate specific atoms or groups within the structure.
- A side chain on the left includes a methyl ester group (CH₃COO) and a methyl group (H₃C).
- A side chain on the right includes a methyl group (CH₃) and a hydroxyl group (OH).

IV

$$X-CHO$$
$$\text{X-CH}_2\text{-Hal}$$

Fremdragne publikationer:

Dansk fremlæggelsesskrift nr. 129198 (patent nr. 129198)
USA patent nr. 3338888.