

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

240388

(11)

(51)



URAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 07 09 84

(21) (PV 6772-84)

(40) Zveřejněno 13 06 83

(45) Vydáno 15 08 87

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 103/19

(75)

Autor vynálezu

VONDRÁČEK MILOSLAV RNDr.; SVOBODA IVAN ing., PRAHA

(54) Způsob přípravy 6-methylen-5-hydroxytetracyklinu

1

2

Je popsán postup dvoustupňové syntézy antibiotika 6-methylen-5-hydroxytetracyklinu z výchozího 11a-chlor-5-hydroxytetracyklinu-6,12-hemiketalu bez izolace mezi-produktu, kterým je produkt dehydratace 11a-chlor-5-hydroxytetracyklin, dehydratací výchozí látky v kapalném bezvodém fluorovodíku a redukcí produktu dehydratace kovovým zinkem, popřípadě dithioničitanem sodným. Způsobem podle vynálezu odpadá nutnost izolace 11a-chlor-6-methylen-5-hydroxytetracyklinu a použití dalších chemikálií (například kyseliny toluensulfonové), tvořících s tímto produktem sůl vhodnou pro krystalizaci a je dosaženo cca o 15 % vyššího výtěžku.

promyt 10 ml methanolu do filtrátu a ve filtrátu bylo rozpuštěno 11 g kyseliny sulfosalicylové. Po naředění tohoto roztoku 440 ml destilované vody a 1hodinovým mícháním vykristaluje žlutý 6-methylen-5-hydroxytetracyklin sulfosalicylát (12 g). Po odfiltrování matečných louhů byl produkt promýván bezvodým acetonem, který uvolní barevné nečistoty, do té doby, dokud filtrát neteče bezbarvý. Výtěžek: sulfosalicylát 6-methylen-5-hydroxytetracyklinu (látka C).

Příklad 2

Průběh dehydratace je shodný s provedením podle příkladu 1, redukce je prováděna ve vodném prostředí. Reakční směs po anhydrizaci a zbarvení fluorovodíku je naředěna 440 ml destilované vody a 66 ml methanolu a za intenzivního míchání je přidáno 8 g aktivovaného prachového zinku. Pro průběh platí závislosti popsané v příkladě 1, pH reakční směsi je na hodnotě menší

než 1,5 udržována přidávkem koncentrované kyseliny chlorovodíkové (cca 4 ml 37% MCl). Po ukončení redukce a odfiltrování zinku je za míchání k filtrátu přidáno 11 g krystalické kyseliny sulfosalicylové a po 1-hodinovém míchání je vykrytalizovaný 6-methylen-5-hydroxytetracyklin sulfosalicylát zpracován stejně jako v příkladě 1.

Příklad 3

Průběh dehydratace je shodný s provedením podle příkladu 1, redukce je prováděna dithioničitanem sodným ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$). Reakční směs je po anhydrizaci a zbavení fluorovodíku naředěna podle příkladu 2, za míchání je potom přidáno 8 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, redukce je v tomto případě vzhledem k homogenitě reakční směsi velmi rychlá, obvykle postačuje 10 minut za mírného promíchávání. Průběh krystalizace a zpracování produktu je shodný s příkladem 2.

PREDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy 6-methylen-5-hydroxytetracyklinu dehydratací 11a-chlor-5-hydroxytetracyklinu-6,12-hemiketalu na 11a-chlor-6-methylen-5-hydroxytetracyklin v kapalném bezvodém fluorovodíku a redukcí po částečném nebo úplném odstranění de-

hydratačního činidla po dehydrataci 11a-chlor-5-hydroxytetracyklinu-6,12-hemiketalu, vyznačující se tím, že se reakční směs po dehydrataci přímo redukuje na 6-methylen-5-hydroxytetracyklin, který se izoluje.