



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 41179

Kl. 30 h, 6

Société des Usines Chimiques Rhône — Poulenc

Paryż, Francja

Sposób wytwarzania nowych antybiotyków

Patent trwa od dnia 19 stycznia 1956 r.

Pierwszeństwo: 13 kwietnia 1955 r. dla zastrz. 1 i 3; 1 grudnia 1955 r. dla zastrz. 2 (Francja).

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania produktów sterowanego uwodorniania różnych spiramycyn i ich mieszanin, które posiadają właściwości antybiotyków.

Wiadomo, że spiramycyna jest antybiotykiem wykazującym znaczną aktywność wobec bakterii Gram-dodatnich, a zwłaszcza zarodków anaerobów. Wytwarza się ją z aerobów ze szczepu *Streptomyces*, *Streptomyces ambofaciens* (NRRL 2420), przy czym otrzymany produkt jest mieszaniną składającą się z trzech składników I, II i III. Rozdzielenie tych trzech składników, które posiadają różną temperaturę topnienia, różną zdolność polaryzacji, różne widmo podczerwone i różne wartości r_f w chromatografii na papierze, może nastąpić na przykład w przeciwnie. Obecnie stwierdzono, że produkty otrzymane przez sterowane uwodornienie spiramycyny, jak i jej poszczególnych składników, spiramycyny I, II i III lub ich mieszanin, wykazują niższą aktywność antybakteryjną od spiramycyny lub jej poszczególnych składników. Produktami tymi

są spiramycyny, uwodornione do tego stopnia, że zawierają najwyżej cztery atomy wodoru na cząsteczkę spiramycyny (ciężar cząsteczkowy 800—900). Silniejsze uwodornienie prowadzi do otrzymania produktu praktycznie przeciwbakteryjnie nieczynnego.

Uwodornieniu można poddawać wolną zasadę lub jedną z jej soli. W ostatnim przypadku otrzymuje się bezpośrednio sól dwu- lub czterowodorospiramycyny. Uwodornienie można prowadzić w środowisku różnych rozpuszczalników pod warunkiem, że nie będą one absorbowały wodoru w czasie reakcji. Najodpowiedniejszymi rozpuszczalnikami są niższe alkohole (metanol, etanol, izopropanol). Można również stosować etery (eter dwuetylowy, dioksan), estry (octan etylowy).

Uwodornienie przeprowadza się najlepiej w temperaturze pokojowej i pod normalnym ciśnieniem w obecności zwykłych katalizatorów uwodornienia takich jak nikiel Raney'a, platyna lub pallad. Stwierdzono, że stosując jako kataliza-

tor pallad osadzony na tlenku glinu, węgla lub siarczanie baru, uwodornienie ustaje po przyłączeniu czterech atomów wodoru do cząsteczki spiramycyny. W przypadku spiramycyny I absorpcja zostaje zahamowana po przyłączeniu dwóch atomów wodoru, tak że udało się oddzielić dwuwodorospiramycynę I.

Niżej przytoczone przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku.

W przykładach i zastrzeżeniach „spiramycyna” będzie oznaczała produkt otrzymany bezpośrednio przez fermentację *Streptomyces ambofaciens*'a, „czterowodorospiramycyna” produkt uwodornienia tej „spiramycyny”.

Przykład I. Roztwór 5 g spiramycyny w 100 cm³ etanolu z zawieszoną 1 g katalizatora z palladu osadzonego na tlenku glinu z 5% palladu miesza się dokładnie w atmosferze wodoru. Po upływie 30 minut uwodornienie nie przebiega dalej. Ilość zaabsorbowanego wodoru wynosi 275 cm³. Następnie katalizator odwadnia się i odparowuje rozpuszczalnik pod próżnią w zwykłej temperaturze. Otrzymuje się 4,8 g czterowodorospiramycyny w postaci białego proszku, nierozpuszczalnego w wodzie, bardzo dobrze rozpuszczalnego w rozpuszczalnikach organicznych, z wyjątkiem eteru naftowego.

Przykład II. Uwodornieniu poddaje się roztwór 5 g siarczany spiramycyny w 100 cm³ wody z 1 g palladu osadzonego na tlenku glinu. Gdy reakcja uwodornienia jest zakończona, wówczas osusza się katalizator i oddziela siarczany czterowodorospiramycyny, odparowując wodę pod próżnią w temperaturze zwykłej.

Przykład III. Uwodornieniu poddaje się roztwór 1 g spiramycyny I w 20 cm³ alkoholu etylowego w obecności 0,2 g katalizatora z palladu, przy czym uwodornienie przerywa się po zaabsorbowaniu 27 cm³ wodoru.

Otrzymuje się w ten sposób 0,9 g dwuwodorospiramycyny I, o temperaturze topnienia 128—132°C i skręcalności

$$[\alpha]_D^{27} = -83^\circ (c = 1, \text{metanol}).$$

Przykład IV. Postępuje się jak w przykładzie III z tą jednak różnicą, że uwodornienie prowadzi się do końca. Ilość zaabsorbowanego wodoru wynosi 52 cm³. Otrzymuje się 0,8 g czterowodorospiramycyny I, o temperaturze topnienia 132—135°C i skręcalności

$$[\alpha]_D^{27} = -79^\circ (c = 1, \text{metanol}).$$

Przykład V. Uwodornieniu poddaje się 1 g spiramycyny II w 20 cm³ alkoholu etylowego,

w obecności 0,2 g tlenku glinu z 5% palladu. Po skończonym uwodornieniu, ilość zaabsorbowanego wodoru wynosi 52 cm³.

Otrzymuje się w ten sposób 0,8 g czterowodorospiramycyny II, o temperaturze topnienia 125—128°C i skręcalności

$$[\alpha]_D^{27} = -63^\circ (c = 1, \text{metanol}).$$

Przykład VI. Spiramycynę III uwodornia się. W wyniku reakcji otrzymuje się czterowodorospiramycynę III, o temperaturze topnienia 135—140°C i skręcalności

$$[\alpha]_D^{27} = -71^\circ (c = 1, \text{metanol}).$$

Przykład VII. Uwodornia się 10 g mieszaniny spiramycyny II i III (zawierającej około 50% każdego składnika) w 35 cm³ alkoholu etylowego w obecności 2 g katalizatora z 5% palladu. Uwodornienie jest zakończone po zaabsorbowaniu 540 cm³ wodoru. Katalizator osusza się, a alkohol odparowuje się pod próżnią. Otrzymuje się 9 g mieszaniny czterowodorospiramycyny II i III, którą można przekrystalizować z mieszaniny cykloheksanu i eteru naftowego. Temperatura topnienia otrzymanego produktu wynosi 110—115°C, a skręcalność

$$[\alpha]_D^{26} = -63^\circ (c = 1, \text{metanol}).$$

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych antybiotyków, znamienny tym, że spiramycynę poddaje się sterowanemu uwodornieniu w temperaturze pokojowej pod normalnym ciśnieniem w obecności katalizatora, przy czym stosuje się ją w postaci wolnej zasady lub jej soli.
2. Sposób wytwarzania nowych antybiotyków według zastrz. 1, znamienny tym, że sterowanemu uwodornieniu w temperaturze pokojowej, pod normalnym ciśnieniem i w obecności katalizatora poddaje się poszczególne składniki spiramycyny tj. spiramycynę I, II, III pojedynczo lub w mieszaninie, przy czym substraty stosuje się w postaci wolnych zasad lub ich soli.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamienny tym, że jako katalizator stosuje się pallad, osadzony na nośniku z tlenku glinu, węgla lub siarczany baru.

Société des Usines Chimiques
Rhône-Poulenc

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych