



Patent dodatkowy

do patentu nr _____

Zgłoszono: 27.06.72 (P. 175159)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.01.74

Opis patentowy opublikowano: 16.05.1977

MKP C07d 21/00

Int. Cl.²

C07D 407/14

CZYTLIWNIA

Urząd Patentowy

Twórca wynalazku: Krzysztof Krowicki

Uprawniony z patentu: Polska Akademia Nauk Instytut Chemii
Organicznej, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania acylowych pochodnych cyklicznych monowęglanów 8-hydroksyerytromycyny A

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania acylowych pochodnych cyklicznych monowęglanów 8-hydroksyerytromycyny A o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru lub grupę acylową o liczbie węgla 2—7, przy czym R_1 i R_2 nie są jednocześnie atomami wodoru, jak też sposób wytwarzania soli tych związków, zwłaszcza laurylosiarczanów.

Acylowe pochodne cyklicznych węglanów 8-hydroksyerytromycyny A wytwarzane sposobem według wynalazku są związkami nowymi i wykazują działanie antybakteryjne.

Stwierdzono, że wytwarza się nowe acylowe pochodne cyklicznych monowęglanów 8-hydroksyerytromycyny A o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, jeśli monowęglan 8-hydroksyerytromycyny A acyluje się halogenkiem lub bezwodnikiem kwasu alifatycznego o liczbie atomów węgla 2—7, wobec substancji zasadowej, zwłaszcza pirydyny, a otrzymany związek w postaci wolnej przeprowadza się ewentualnie w sól rozpuszczalną w wodzie.

Acylowanie cyklicznego monowęglanu prowadzi się przy użyciu równomolowej ilości czynnika acylującego w stosunku do ilości produktu wyjściowego, ewentualnie z niewielkim nadmiarem tego czynnika od 20 do 30%.

Wytwarzanie soli acylowych pochodnych cyklicznych węglanów dokonuje się w znany sposób dzia-

2

lając na rozpuszczalną w wodzie sól acylowej pochodnej cyklicznego węglanu solą kwasu organicznego. Jako rozpuszczalną sól acylowej pochodnej cyklicznego węglanu stosuje się cytrynian zaś jako sól kwasu organicznego, stosuje się laurylosiarczan sodowy. Cykliczny monowęglan 8-hydroksyerytromycyny A jest łatwo dostępny przez reakcję 8-hydroksyerytromycyny A z węglanem etylenu.

Poniższe przykłady bliżej wyjaśniają wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Monowęglan 8-hydroksyerytromycyny A (150 mg) rozpuszczono w 0,5 ml mieszaniny bezwodnika octowego i pirydyny 1 : 1. Po 1 dniu w temperaturze pokojowej odparowano rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zalano wodą (1 ml) zalkalizowano przy pomocy NaHCO_3 . Odsączono wytrącony osad w ilości 120 mg (72% wyd. teor.), który stanowił 2',4"-dwuocian monowęglanu 8-hydroksyerytromycyny A o stałej dysocjacji pK_a 6,50 (66% octanol). Widmo w podczerwieni (CHCl_3): 3579 (OH), 1800 (CO węglanowe), 1735 (CO laktonowe i octanowe), 1249 cm^{-1} (CH_3COO). Widmo mrj CDCl_3 : 1,65 δ (s, 3H) — CH_3 , przy C8, 2,10 δ (s, 3H) i 2,21 δ (s, 3H) — $2\text{CH}_3\text{COO}$, 2,34 δ (s, CH) — $\text{N}/\text{CH}_2/2$, 3,40 δ (s, 3H) — CH_3O .

Analiza dla związku $\text{C}_{48}\text{H}_{88}\text{NO}_{17}$ (c. cz. 859,98) — obliczono: C 58,65, N 8,09, N 1,53%; znaleziono: C 58,36, N 8,06, N 1,56%.

Przykład II. Do monowęglanu 8-hydroksyerytromycyny A (114 mg) w 1 ml bezwonnej pirydyny

dodano 18 mg bezwodnika octowego. Po 1 dniu w temperaturze pokojowej rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość zadano wodą (2 ml) i zalkalizowano przy pomocy NaHCO_3 . Mieszaninę ekstrahowano chlorkiem metylenu dwa razy po 5 ml. Po odparowaniu ekstraktów dodano 1 ml etanolu, po czym wykrystalizował się 2'-octan moonwęglanu 8-hydroksyerytromycyny A w ilości 90 mg (75% wydajności teoretycznej, o tt. 152—153°, o stałej dysocjacji pK_a 6,50 (66% metanol). Widmo w podczerwieni (CHCl_3): 3550(CH), 1800 (CO węglanowe), 1735 (CO laktonowe i octanowe), 1240 cm^{-1} (CH_3COO).

Widmo mrj (CDCl_3): 1,63 δ (s,3H) — CH_3 przy C8, 2,12 δ (s,3H) — CH_3COO , 2,32 δ (s,CH) — N/CH_2 : 3,36 δ (s, 3H) — CH_3O .

Analiza dla związku $\text{C}_{40}\text{H}_{67}\text{NO}_{16}$ (c. cz. 817,94) — obliczono: C 58,73, H 8,26, N 1,71%; znaleziono: C 58,80, H 8,20, N 1,70%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania acylowych pochodnych cyklicznych monowęglanów 8-hydroksyerytromycyny A o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru lub grupę acylową o liczbie węgli 2—7, przy czym R_1 i R_2 nie są jednocześnie atomami wodoru, jak też sposób wytwarzania soli tych związków, zwłaszcza laurylosiarczanów, **znamienny tym**, że cykliczny monowęglan 8-hydroksyerytromycyny A acyluje się halogenkiem lub bezwodnikiem kwasu alifatycznego o liczbie atomów 2—7, wobec substancji zasadowej, zwłaszcza pirydyny, a otrzymany związek w postaci wolnej przeprowadza się ewentualnie w sól rozpuszczalną w wodzie.

