

ORSZÁGOS
TALÁLTMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGALATI TALÁLTMÁNY

Bejelentés napja: (22) 1979. V. 9. (21) (TO—1107)

Elsőbbsége: (33) 1978. (32) V. 10. (31) (53—55 876),
1979. IV. 12. (54—44 590)
Japán

Közzététel napja: (41) 1982. (42) XII. 28.

Megjelent: (45) 1986. VI. 30.

(11)
181973

Nemzetközi osztályozás:

(51) NSZO₃
C 07 H 17/08



Feltalálók: (72)

Sakakibara Hideo vegyész, Mishima,
Okegawa Osamu vegyész, Ohito,
Watanabe Toshiyuki vegyész, Ohito,
Fujiwara Tatsuro vegyész, Kannami,
Watanabe Susumu vegyész, Nirayama Japán

Szabadalmas: (73)

Toyo Jozo Kabushiki Kaisha,
Mifuku, Japán

(54) Eljárás 3''-helyzetben acilezett makrolid antibiotikumok előállítására

1

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új, 3''-helyzetben acilezett makrolid antibiotikumok — ebben a képletben

R₁ jelentése hidrogénatom vagy 2—3 szénatomos alkanoilcsoport;

R₂ jelentése hidrogénatom vagy 2—4 szénatomos alkanoilcsoport;

R₁ és R₂ közül legalább egyik hidrogénatomot jelent; R' és R'' közül az egyik R₃ csoportot, a másik R₄ csoportot jelent, ahol

R₃ jelentése 2—6 szénatomos alkanoilcsoport,

R₄ jelentése 2—5 szénatomos alkanoilcsoport — vagy sóik előállítására.

A són a találmány leírása során valamilyen fiziológiásan elfogadható só értünk. Erre előnyös példák szervesen, így hidrokloridok, szulfátok vagy foszfátok, vagy szerves sók, így acetátok, propionátok, tartarátok, citrátok, szukcinátok, maleátok, aszpartátok vagy glutamátok. Más nem toxikus sók is számításba vehetők.

Az új (I) általános képletű vegyületek érzékeny vagy ellenálló törzsekkel szemben fokozottabb antibakteriális hatással rendelkeznek, mint a már ismert 16-tagú makrolid antibiotikumok, például a leukomicin csoportba tartozó antibiotikumok, így a josamicin, az SF—837 csoportba tartozó antibiotikumok és az espinomicin csoportba tartozó antibiotikumok. Az említett új vegyületek különösen hatásosak más makrolid típusú antibiotikumokkal, így oleandromicinnel, eritromicinnel, karbomicinnel és spiramicinnel szemben ellenálló tör-

2

zsek ellen. Továbbá a 4''-helyzetben végbemenő dezacileződés, a 16-tagú makrolid típusú antibiotikumok inaktiválódásának egyik oka nem következhet be könnyen, és ennél fogva a vérben fenntartott szint magasabb.

5 Ezenkívül a makrolid típusú antibiotikumok általános jellemzője, az állandó keserű íz is csökken, és így csecsemők részére, akiknek nem adható be tablettá vagy kapszula, előnyösen szirupok készíthetők. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek klinikai vizsgá-

10 latokban fertőzések ellen kiváló gyógyító hatásokat mutatnak.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek érzékeny vagy ellenálló törzsekkel szemben fokozottabb antibakteriális hatással rendelkeznek, mint az eddig ismert 16-tagú makrolid-antibiotikumok, így a leukomicin csoportba tartozó antibiotikumok, például a josamicin, az SF—837 csoportba tartozó antibiotikumok, az YL—704 csoportba tartozó antibiotikumok és az espinomicin csoportba tartozó antibiotikumok.

20 A találmány szerinti új vegyületek különösen hatásosak más makrolid-antibiotikumokkal, így oleandromicinnel, eritromicinnel, karbomicinnel és spiramicinnel szemben ellenálló törzsek ellen. Továbbá a 4''-helyzetben végbemenő dezacileződés, a 16-tagú makrolid-antibiotikumok inaktiválódásának egyik oka, nem fordulhat elő könnyen, és ennél fogva a vérben fenntartott szint megnövekedik. Ezenkívül a makrolid-antibiotikumokra általános jellemző, tartósan erős keserű íz csökken, így csecsemők részére, akiknek nem lehet beadni tablettát vagy kapszulát, szirupok is készíthetők. A talál-

mány szerinti (I) általános képletű antibiotikumok ki-
tűnnek klinikai fertőzések esetén tapasztalt kiváló gyó-
gyító hatásukkal.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek
nomenklatúrájában az (I) általános képlet 3-helyzeté-
ben vagy a 3"- és 4"-helyzetében levő szubsztituens
játszik fontos szerepet. Ennélfogva, ha a 3"-helyzet acile-
lezve van, és a 4"-helyzetben levő eredeti acilcsoport
nem megy át a 3"-helyzetbe acil-átrendeződéssel, azaz
az (I') általános képletű vegyületek esetében — ahol
R₃ jelentése 2—6 szénatomos alkanoilcsoport; R₄ jelen-
tése 2—5 szénatomos alkanoilcsoport; R₁ és R₂ az előb-
bivel azonos jelentésűek — a nomenklátúra a (II) általá-
nános képletű ismert antibiotikum kiindulási anyagokon
alapul.

Ha az eredeti 4"-helyzetben levő acilcsoport acil-
átrendeződés folytán átkerül 3"-helyzetbe, azaz az (I'')
általános képletű vegyületek esetében — ahol R₁, R₂,
R₃ és R₄ jelentése az előbb megadottakkal azonos —
úgy a nomenklátúra a leukomicin U-n alapul, egy olyan
(II) általános képletű antibiotikumon — ahol R₁ jelen-
tése acetilcsoport és R₄ jelentése hidrogénatom — és
a leukomicin V-n, egy olyan (II) általános képletű anti-
biotikumon — ahol R₁ és R₄ jelentése hidrogénatom.

[Lásd 48—4555 sz. közzétett japán szabadalmi leírás
és „Progress in Antimicrobial and Anticancer Chemo-
therapy” Vol II. 1043—1049 (1970)].

Az említett (II) általános képletű ismert antibiotiku-
mok közé — ahol R₁ és R₄ jelentése az előbbiekkal azo-
nos — a következő antibiotikumok tartoznak:

Antibiotikumok	R ₁	R ₄
Leukomicin A ₁	hidrogénatom	3-metil-butiril-
Leukomicin A ₅	hidrogénatom	butiril-
Leukomicin A ₇	hidrogénatom	propionil-
Leukomicin A ₉	hidrogénatom	acetil-
Leukomicin A ₃	acetil-	3-metil-butiril-
Josamicin (=Leu- komicin A ₃)	acetil-	3-metil-butiril-
YL — 704 A ₄	acetil-	3-metil-butiril-
Leukomicin A ₄	acetil-	butiril-
Leukomicin A ₆	acetil-	propionil-
YL — 704 B ₃	acetil-	propionil-
Leukomicin A ₈	acetil-	acetil-
YL — 704 A ₁	propionil-	3-metil-butiril-
SF — 837 A ₂	propionil-	butiril-
Espinomicin A ₂	propionil-	2-metil-propionil-
SF — 837	propionil-	propionil-
SF — 837 A ₁	propionil-	propionil-
YL — 704 B ₁	propionil-	propionil-
Espinomicin A ₁	propionil-	propionil-
YL — 704 C ₂	propionil-	acetil-
Espinomicin A ₃	propionil-	acetil-

Az olyan (II) általános képletű antibiotikumban
— ahol R₁ jelentése hidrogénatom — 4 hidroxilcsoport
van, mégpedig a 3-, 9-, 2'- és 3"-helyzetben, és az olyan
(II) általános képletű antibiotikumban — ahol R₁
jelentése acetil- vagy propionil-csoport — 3 hidroxil-
csoport van, mégpedig a 9-, 2'- és 3"-helyzetben.

Ezek közül a csoportok közül a 3-, 9- és 2'-helyzetű
hidroxilcsoportok könnyen acilezhetők, és ennélfogva
számos acilezett származékukat közölték már. A 3"-
helyzetű hidroxilcsoportról azonban azt közölték, hogy
inaktív.

Közölték már a 3"-helyzetű hidroxilcsoporton acile-
zett származékokat is 49—124 087, 51—26 887 és
54—32 493 sz. nyilvánosságra hozott japán szabadalmi
bejelentés, illetve 2 273 818 számú nyilvánosságra hozott
francia szabadalmi bejelentés, 2 537 375 és 2 835 547
számú német szövetségi köztársasági nyilvánosságra-
hozatali irat]. Ezekben a vegyületekben a közlések
szerint eredetileg -0-acilcsoport (acetil- vagy propionil-
csoport) volt a 3-helyzetben, és a 9-, 2'- és 3"-helyzetek-
ben triacileznek, majd a 2'-acilcsoportot eltávolítják.
Olyan 3"-helyzetben acilezett származékokat előállítani
(a továbbiakban 3"-acilszármazékokat), amelyekben
3- és 9-helyzetben legalább egy hidroxilcsoport van, to-
vábbá a 3"- és 9-acilcsoportok különbözőek, vagy külö-
nösen az előbb említett ismert antibiotikumokba egye-
dül a 3"-helyzetbe acilcsoportot bevinni az ismert acile-
zési módszerekkel gyakorlatilag lehetetlen volt a
3"-helyzetű hidroxilcsoporton kívül jelenlevő nagyon
reakcióképes hidroxilcsoportok miatt.

Azt találtuk, hogy a 3'-tól eltérő helyzetű hidroxil-
csoport, különösen a 3- és/vagy 9-helyzetű hidroxil-
csoport, védhető olyan védőcsoporttal, amely könnyen
eltávolítható 3"-dezacileződés nélkül a 3"-helyzetű hid-
roxilcsoport acilezését követően.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek
az alább leírt eljárásokkal állíthatók elő.

[A] eljárás:

Eljárás (I') általános képletű vegyület — ahol R₁
jelentése 2—3 szénatomos alkanoilcsoport; és R₂ jelen-
tése hidrogénatom — azaz olyan (Ia) általános képletű
vegyület előállítására — ahol R₁₁ jelentése 2—3 szén-
atomos alkanoilcsoport; és R₃ és R₄ jelentése az előb-
biekkel azonos.

A (III) általános képletű vegyületet — ahol R₅ jelen-
tése halogénezett acetilcsoport, p-nitro-benzoil- vagy
szilil-csoport; R₆ jelentése hidrogénatom vagy R₆₁
csoport, ahol R₆₁ jelentése 2—4 szénatomos alkanoil-
csoport; és R₁ és R₄ jelentése az előbb megadottakkal
azonos — acilezzük egy 2—6 szénatomos alifás karbon-
sav-halogeniddel melegítés közben valamilyen szerves
oldószer és szerves terciér amin jelenlétében, így egy
(IV) általános képletű vegyület — ahol R₈ jelentése R₆₁
csoport vagy R₃ csoport és R₁₁, R₃, R₄, R₅ és R₆₁
jelentése az előbb megadottakkal azonos — és egy (IV')
általános képletű vegyület — ahol R₁₁, R₃, R₄, R₅ és
R₈ jelentése az előbbiekkal azonos — keverékét kapjuk.

Az említett elegyet, ha R₅ jelentése halogénezett
acetil- vagy p-nitro-benzoil-csoport, metanolban vagy
etanolban ammóniával reagáltatjuk, így hasítjuk le a
9-helyzetű védőcsoportot, majd metanolban melegítve
lehasítjuk a 2'-helyzetű acilcsoportot. Abban az esetben,
ha R₅ jelentése szililcsoport, akkor az említett keverék
a szililcsoport és a 18- és 2'-helyzetű acilcsoportok el-
távolítása céljából a következő eljárások valamelyike
szerint reagáltatjuk:

a) a szililcsoportot és a 18- és 2'-helyzetű acilcsopor-
tot vizes rövidszénláncú alkanolban melegítve távolítjuk
el, amely a bázist is tartalmazhatja;

b) a szililcsoportot és a 18-helyzetű acilcsoportot me-
legítés nélkül reagáltatjuk vizes rövidszénláncú alkanol-

lal a bázis jelenlétében, majd ezt követően távolítjuk el a 2'-helyzetű acilcsoportot metanolban melegítve, amely vizet is tartalmazhat;

c) a 18-helyzetű acilcsoportot ammóniát tartalmazó metanollal reagáltatva távolítjuk el, és ezután távolítjuk el a szililcsoportot és a 2'-helyzetű acilcsoportot vizes rövidszénláncú alkanolban végzett melegítéssel; vagy

d) a 18-helyzetű acilcsoportot ammóniát tartalmazó metanollal reagáltatva távolítjuk el, ezután a 2'-helyzetű acilcsoportot metanollal melegítve és a szililcsoportot vizes savval reagáltatva távolítjuk el.

Az előbbi (III) általános képletű vegyület olyan vegyület, amelyben a (II) általános képletű antibiotikum 9-helyzetű hidroxilcsoportját valamilyen előnyös védőcsoport bevitelével védjük, hogy meggátoljuk a 9-helyzetű hidroxilcsoport acilezését a 3"-acilezési reakció során. Az említett védőcsoport olyan csoport, amely szelektíve könnyen eltávolítható enyhe körülmények között a 3"-acilezés után a kémiai szerkezet károsítása nélkül; például halogénezett acetilcsoport, így klór-acetil-, diklór-acetil-, triklór-acetil- vagy trifluor-acetilcsoport, p-nitro-benzoil-csoport vagy szililcsoport. Ezek közül a védőcsoportok közül a klórozott acetilcsoport, így klór-acetil- vagy diklór-acetil-csoport bevitelét közlik az 50—96 584 sz. nyilvánosságra hozott japán szabadalmi bejelentésben. A többi védőcsoport bevitelére az említett szabadalmi leírás módszerei szerint végezhető, azaz karbonsav-halogeniddel, előnyösen karbonsav-kloriddal reagáltatva valamilyen tercier szerves amin jelenlétében inert szerves oldószerben.

Szililcsoport bevitelére a (II) általános képletű antibiotikum vagy 2'-acilszármazékának alkalmas szililező reagenssel, így triszubsztituált halogén-szilánnal vagy hexaszubsztituált szilazánnal végzett szililezésével történhet. Triszubsztituált halogén-szilánnak példák a rövidszénláncú trialkil-szilil-halogenidek, például a trimetil-szilil-klorid. Hexaszubsztituált szilazánokra példák a rövidszénláncú hexaalkil-szilazánok, például a hexametil-szilazán. Bármely szililező reagens használható, ha a bevezetett szililcsoport vízzel nem távolítható el.

A fenti szililezési reakciót általában valamilyen inert szerves oldószerben, például diklór-metánban, kloroformban vagy metil-izobutil-ketonban végezzük, szobahőfokon vagy ennél alacsonyabb hőmérsékleten. A szililező reagens mennyisége körülbelül 1—1,8 mólekivalens. Triszubsztituált szilil-halogeniddel végzett szililezési reakcióban előnyösen szerves tercier amint használunk dehidrohalogénező reagensként. Példaként piridin, kinolin, N-metil-morfolin vagy dimetil-anilin említhető.

A (III) általános képletű szililezett terméket a reakcióelegy vízre öntésével és vízzel nem elegyedő alkalmas szerves oldószerrel végzett extrahálásával nyerhetjük ki. A (III) általános képletű vegyület szililcsoportja vízzel szemben stabil, és vízzel nem távolítható el.

Amint az előbbiekben említettük, a (II) általános képletű antibiotikum 9-helyzetű hidroxilcsoportjának védésénél a 2'-helyzetű hidroxilcsoportot tetszés szerint védőcsoporttal lehet védeni. Az illető védőcsoportra például valamilyen 2—4 szénatomos alkanoilcsoport, így előnyösen az acetilcsoport. A 2'-acetilezést az 53—7434 sz. közzétett japán szabadalmi leírásban leírt eljárás szerint végezhetjük.

Az előbbi (III) általános képletű vegyületeket alifás karbonsav-halogenidekkel 3"-acilezzük. A reakciót ter-

cier szerves amin jelenlétében inert szerves oldószerben melegítés közben végezzük. Inert szerves oldószerre például acetone, metil-etil-keton, etil-acetát, dimetoxi-etán, tetrahidrofuran, dioxán, benzol vagy toluol. Tercier szerves aminokra például piridin, pikolin vagy kollidin. A többi ismert szerves amin, így trietil-amin, dimetil-anilin, tribenzil-amin, N-metil-piperidin, N-metil-morfolin, kinolin vagy izokinolin is használható. Alifás karbonsav-halogenidekre példák 2—6 szénatomos alifás karbonsav-halogenidek, így acetil-klorid, propionil-klorid, butiril-klorid, izobutiril-klorid, izovaleril-klorid vagy kaproil-klorid. A reakcióhőmérséklet 50—120 °C lehet. A reakcióidő a reakcióhőmérséklettől függően változhat, és miután a reakció előrehaladását szilikagélén végzett vékonyréteg-kromatográfiával követhetjük, az idő 1—150 óra közötti tartományban határozható meg.

A fenti acilezési reakcióban a 3"-helyzetben levő hidroxilcsoportot acilezzük, és melléktermékként a 17- és 18-helyzetben $[-\overset{17}{\text{CH}}=\overset{18}{\text{CHOR}}_3]$ szerkezeti részletet tartalmazó vegyület keletkezik a $[-\overset{17}{\text{CH}}_2-\overset{18}{\text{CHO}}]$ szerkezeti részletet tartalmazó vegyület helyett. Abban az esetben, ha hidroxilcsoport van 3-helyzetben, és előzetesen nem védett hidroxilcsoport 2'-helyzetben, ezek a hidroxilcsoportok is acileződnek. Ennélfogva az alifás karbonsav-halogenid mennyisége az acilezendő hidroxilcsoportok számától függően változhat.

Az olyan reakcióban, amelyben egy (III) általános képletű vegyületet — ahol R_1 jelentése hidrogénatom — használunk kiindulási anyagként, és különböző acilcsoportokat viszünk be 3- és 3"-helyzetbe, másszóval olyan (IV) általános képletű vegyületet állítunk elő — ahol R_{11} és R_3 jelentése egymástól eltérő acilcsoport — az acilcsoportot, így acetil- vagy propionil-csoportot, előbb a (III) általános képletű vegyület 3-helyzetű hidroxilcsoportjára visszük be, utána acilezzük 3"-helyzetben.

Az így kapott (IV) és (IV') általános képletű vegyületek elegyét úgy választjuk szét, ha a reakcióelegy pH-ját vízben 8—10 közé állítjuk lúggal, és a csapadéként kivált anyagot kiszűrjük, vagy ha a reakcióelegy oldószerre vízzel nem elegyedő szerves oldószer, a reakcióelegyet vízbe öntjük, a pH-t 8—10 közé állítjuk, utána vízzel nem elegyedő szerves oldószerrel extraháljuk. További tisztítás szilikagélén, aktív alumínium-oxidon vagy adszorpciós gyantán történő kromatográfiával végezhető például benzol/acetone eleggyel eluálva.

A (IV) és (IV') általános képletű vegyületek elegyének 9-, 18- és 2"-helyzeteiből a védőcsoport eltávolítása a 9-helyzetű védőcsoporttól függ. Abban az esetben, ha R_3 jelentése halogénezett acetil- vagy p-nitro-benzil-csoport, a 9-helyzetű védőcsoportot metanolban vagy etanolban ammóniával kezelve szobahőfokon távolítjuk el. A reakció lefolyása szilikagélén végzett vékonyréteg-kromatográfiával követhető, és a reakció befejezhető, ha a (IV) és (IV') általános képletű vegyület feltja már nem jelentkezik.

Ezzel a reakcióval a IV' általános képletű vegyület $[-\overset{17}{\text{CH}}=\overset{18}{\text{CHOR}}_3]$ csoportja az eredeti $[-\overset{17}{\text{CH}}_2-\overset{18}{\text{CHO}}]$ csoporttá alakul. Az ammóniát és alkoholt kidesztilláljuk a reakcióelegyből, így olyan vegyületet kapunk, ahol a 9- és 19-helyzetű védőcsoportokat eltávolítottuk. Az illető vegyületet vizet tartalmazó metanolban melegítve

távolítjuk el a 2'-helyzetű acilsoportot. A melegítést metanolban visszafolytatás közben forralva végezzük. A reakció szilikagélen végzett vékonyréteg-kromatográfiával követhető.

Abban az esetben, ha R_5 jelentése szililsoport, a 9-, 18- és 2'-helyzetű védőcsoportokat a következőképp távolítjuk el.

A) A 18- és 2'-helyzetű szililsoportot és acilsoportot bázis tartalmazó vizes alkanolban végzett melegítéssel távolítjuk el.

B) A 18-helyzetű szililsoportot és acilsoportot melegítés nélkül vizes rövidszénláncú alkanolban bázis jelenlétében reagáltatva távolítjuk el, míg a 2'-helyzetű acilsoportot vizet tartalmazó metanolban történő melegítéssel távolítjuk el.

C) A 18-helyzetű acilsoportot ammóniát tartalmazó metanolban történő kezeléssel távolítjuk el, míg a 2'-helyzetű szililsoportot és acilsoportot vizes rövidszénláncú alkanolban végzett melegítéssel távolítjuk el.

D) A 18-helyzetű acilsoportot ammóniát tartalmazó metanolban reagáltatva távolítjuk el, a 2'-helyzetű acilsoportot metanolban melegítve, és a szililsoportot vizes savval végzett kezeléssel.

A fentiekben említett rövidszénláncú alkanol előnyösen metanol vagy etanol. Az A) és B) módszernél a bázis tercier szerves amin, alkálifém-karbonát vagy bázisos ioncserélő gyanta. A melegítést a szerves oldószerben visszafolytatás közben történő forralással végezzük. A B) módszernél például a melegítés nélkül vagy a hőmérséklet meghatározása nélkül végzett reakció szobahőmérsékleten vagy annál alacsonyabb hőmérsékleten történő reagáltatást jelent. A reakció végpontját szilikagélen végzett vékonyréteg-kromatográfiával állapíthatjuk meg.

A kívánt (Ia) általános képletű vegyület az így előállított vegyületből az alább megadott eljárással kapható.

[B] eljárás Eljárás (I') általános képletű vegyület — ahol R_1 jelentése hidrogénatom, és R_2 jelentése 2—4 szénatomos alkanoilcsoport — azaz olyan (Ib) általános képletű vegyület előállítására — ahol R_{21} jelentése 2—4 szénatomos alkanoilcsoport, és R_3 és R_4 jelentése az előbb megadottakkal azonos.

Az (Ib) általános képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy egy (V) általános képletű vegyületet — ahol R_6 jelentése hidrogénatom vagy olyan R_{61} csoport, amelyben R_{61} jelentése 2—4 szénatomos alkanoilcsoport; R_2 és R_4 jelentése az előbb megadottakkal azonos — szerves bázis jelenlétében egy 2—4 szénatomos alifás karbonsavanhidriddel reagáltatva egy (VI) általános képletű vegyületté alakítunk — ahol R_7 jelentése R_{61} vagy R_{21} csoport, és R_{21} , R_4 és R_{61} jelentése az előbb megadottakkal azonos — majd a (VI) általános képletű vegyületet egy 2—6 szénatomos alifás karbonsav-halogeniddel tercier szerves amin jelenlétében inert szerves oldószerben melegítve (VII) általános képletű vegyületté alakítjuk — ahol R_{21} , R_3 , R_4 és R_7 jelentése az előbb megadottakkal azonos — és eltávolítjuk a 18-helyzetű védőcsoportot metanolos ammóniaoldattal vagy etanolos vizes alkálifém-karbonát oldattal kezelve, majd a 2'-helyzetű acilsoportot metanolban végzett melegítéssel.

A fenti (V) általános képletű vegyület olyan (II) általános képletű antibiotikum — ahol R_1 jelentése hidrogénatom — így leukomicin- A_1 , - A_5 , - A_7 , - A_9 vagy ezek

acilszármazékai. Acilszármazék 9-acil-, 2'-acil- vagy 9,2'-diacil-származék.

A védőcsoportnak a fenti (V) általános képletű vegyület 3- és 18-helyzetébe való bevitelét úgy végezzük, hogy a megfelelő karbonsavanhidriddel reagáltatjuk szervesen bázis jelenlétében.

Szervetlen bázisra példa valamilyen alkálifém-hidroxid, így kálium-hidroxid vagy nátrium-hidroxid, valamilyen alkálifém-karbonát, így kálium-karbonát vagy nátrium-karbonát, és valamilyen alkálifém-hidrogén-karbonát, így nátrium-hidrogén-karbonát. Előnyösek alkálifém-karbonátok vagy alkálifém-hidrogén-karbonátok. Megfelelő karbonsavanhidridek 2—4 szénatomos karbonsavanhidridek, így ecetsavanhidrid, propionsavanhidrid vagy tejsavanhidrid.

A védőcsoportot 30—100 °C hőmérsékleten, előnyösen 40—60 °C hőmérsékleten visszük be.

Ha olyan (V) általános képletű antibiotikumot használunk, amely előzőleg 9-helyzetben acilezve lett, az (V) általános képletű antibiotikum foltját figyeljük a vékonyréteg-kromatogramon, és ha olyan (V) általános képletű antibiotikumot használunk, amelyben 9-helyzetben hidroxilcsoport van, akkor az említett hidroxilcsoportnál acilezett származék foltját figyeljük a reakció befejeződésének megállapítása céljából.

A fenti reakcióval a 18-helyzetű aldehidcsoportot acilezzük és a 3-helyzetű hidroxilcsoportot védjük a 18-helyzetű szénatom és a 3-helyzetű oxigénatom közötti gyűrűzárás létrehozásával. Abban az esetben, ha a 9-helyzetű hidroxilcsoport előzetesen nincs acilezve, és/vagy a 2-helyzetű hidroxilcsoport előzetesen nincs acilcsoporttal, előnyösen acetilcsoporttal acilezve, úgy ezek a hidroxilcsoportok acileződhetnek.

Mivel a 3- és 18-helyzet ilyen véde a legelőnyösebb a szelektív reakció szempontjából, és nagyon stabil is, ez a véde nagyon kiváló és alkalmas a 3-helyzetű hidroxilcsoport részére.

A (VI) általános képletű terméknek a reakcióelegyből való elkülönítése a (IV) általános képletű vegyületnek az előbbi [A] eljárásnál leírt elkülönítéséhez és tisztításához hasonlóan végezhető.

A (VI) általános képletű vegyület 3"-helyzetű acilezése hasonló eljárással végezhető, mint a (III) általános képletű vegyület 3"-acilezése az előbbi [A] eljárásnál. Az így kapott (VII) általános képletű vegyület hasonló módszerrel különíthető el tisztítható, mint a (IV) általános képletű vegyület az előbbi [A] eljárásban.

A (VII) általános képletű vegyület 3- és 18-helyzetű védőcsoportjainak eltávolítása kvantitatíve elvégezhető, ha szobahőmérsékleten ammóniát tartalmazó metanolos oldatban vagy vizes alkálifém-karbonát oldatot tartalmazó etanolos oldatban hagyjuk állni. A reakció szilikagélen végzett vékonyréteg-kromatográfiával követhető, mikoris a (VII) általános képletű vegyület foltjának eltűnése jelzi a reakció befejeződését.

A 9, 2', 3"-triacil-származékból, amely a reakcióelegy vákuumban végzett bepárlásával nyerhető, a 2'-acilcsoportot vizet tartalmazó metanolban végzett melegítéssel távolítjuk el. A melegítést metanolban visszafolytatás közben végzett forralással végezzük. A reakciót szilikagélen végzett vékonyréteg-kromatográfiával követjük, befejezhető akkor, amikor az előbbi 9,2',3"-triacil-származék foltja már nem mutatható ki.

A metanol eldesztillálásával kapott terméket az előb-

biekben az (Ib) általános képletű vegyületnél leírtak szerint különítjük el, és tisztítjuk.

[C] eljárás: Eljárás (I') általános képletű vegyület — ahol R_1 és R_2 jelentése hidrogénatom — azaz (Ic) általános képletű vegyület előállítására — ahol R_3 és R_4 jelentése az előbb megadottakkal azonos.

Az (Ic) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy (VIII) általános képletű vegyületet — ahol R_{51} jelentése klórozott acetilcsoport; R_6 jelentése hidrogénatom vagy R_{61} csoport, ahol R_{61} jelentése 2—4 szénatomos alkanoilcsoport; és R_4 jelentése az előbbivel azonos — reagáltatunk egy 2—4 szénatomos alifás karbonsavanhidriddel valamilyen szerves bázis jelenlétében egy (IX) általános képletű vegyülettel — ahol R_7 jelentése R_{61} csoport vagy R_{21} csoport, ahol R_{21} jelentése 2—4 szénatomos alkanoilcsoport; és R_{51} , R_{61} és R_4 jelentése az előbb megadottakkal azonos — és a (IX) általános képletű vegyületet 3"-helyzetben egy 2—6 szénatomos alifás karbonsav-halogeniddel acilezzük tercier szerves amin jelenlétében valamilyen inert szerves oldószerben.

Az (Ic) általános képletű vegyületet a következőképp is előállíthatjuk:

A (X) általános képletű 2'-acil-antibiotikumot — ahol R_4 és R_{61} jelentése az előbbiekkal azonos — 3- és 9-helyzetben védjük klórozott acetyl-halogeniddel tercier szerves amin jelenlétében valamilyen inert szerves oldószerben (XI) általános képletű vegyülettel alakítva — ahol R_4 , R_{51} és R_{61} jelentése az előbb megadottakkal azonos.

Az illető (XI) általános képletű vegyületet 3"-helyzetben valamilyen 2—6 szénatomos alifás karbonsav-halogeniddel tercier szerves amin jelenlétében valamilyen inert szerves oldószerben acilezve (XII) általános képletű vegyületet — ahol R_{21} , R_3 , R_4 , R_5 és R_7 jelentése az előbb megadottakkal azonos — vagy (XIII) általános képletű vegyületet kapunk — ahol R_3 , R_4 , R_{51} és R_{61} jelentése az előbb megadottakkal azonos.

Az illető (XII) vagy (XIII) általános képletű vegyületet metanolban vagy etanolban ammóniával reagáltatva (XIV) általános képletű vegyületet kapunk — ahol R_3 , R_4 és R_6 jelentése az előbb megadottakkal azonos — és az illető (XIV) általános képletű vegyületről vizet tartalmazó metanollal melegítve távolítjuk el a 2'-helyzetű acilcsoportot.

Az előbbieken említett (VIII) általános képletű vegyület olyan (II) általános képletű antibiotikum, amelyben a 9-helyzetű hidroxilcsoportra előzőleg védőcsoportot vittek fel a 3- és 9-helyzetű hidroxilcsoportok acileződésének meggátolására az ezt követő 3"-acilezési reakcióban. Az illető védőcsoport olyan csoport, amely könnyen eltávolítható a 3"-acilezést követően kialakult kémiai szerkezet károsodása nélkül. Ilyen előnyösen valamilyen klórozott acetilcsoport, például klór-acetil-, diklór-acetil- vagy triklór-acetil-csoport.

Ebben a 9-helyzetben védett vegyületben szükség esetén előzőleg vagy utólag védve lehet a 2'-helyzetű hidroxilcsoport. Előnyös védőcsoport valamilyen 2—4 szénatomos alkanoilcsoport, például acetilcsoport.

A (VIII) általános képletű vegyület 3-helyzetű hidroxilcsoportját a megfelelő karbonsavanhidriddel, előnyösen ecetsavanhidriddel valamilyen szerves bázis jelenlétében reagáltatva védhetjük, így a 3- és 18-helyzeteket védjük. A védőcsoport bevétele az előbb a [B] eljárásban leírt módszerhez hasonlóan végezhető. A szilikagélén készített vékonyréteg-kromatogramon a (VIII)

általános képletű vegyület foltjainak eltűnése jelzi a reakció végbemenetelét. A (IX) általános képletű vegyület az [A] eljárásban leírtakhoz hasonló módszerrel különíthető el.

5 Ebben az eljárásban a (XI) általános képletű vegyület használható a (IV) általános képletű vegyület helyett az (Ic) általános képletű vegyület előállításához.

A (XI) általános képletű vegyület olyan vegyület, amelyben a 3- és 9-helyzetű hidroxilcsoportra védőcsoport van felvéve az acileződés meggátolására az ezt követő 3"-acilezésnél. A 2'-helyzetű hidroxilcsoport előnyösen más védőcsoporttal védendő. Előnyös az acetilcsoport. A (X) általános képletű 2'-acilezett antibiotikum 3- és 9-helyzetű hidroxilcsoportját alkalmas védőcsoporttal védjük. Előnyös példa valamilyen klórozott acetilcsoport, így klór-acetil-, diklór-acetil- vagy triklór-acetil-csoport. A védőcsoport felvitelét 2—3-szoros feleslegű klórozott acetyl-halogeniddel végezzük.

20 Az [A] eljárásnál a (IV) általános képletű vegyület elkülönítésére leírt módszer alkalmazható a (IX) vagy (XI) általános képletű vegyület 3"-acilezésével nyert (XII) vagy (XIII) általános képletű vegyületek kinyerésére is.

A (XII) általános képletű vegyület 9-, 3- és 18-helyzetű vagy a (XIII) általános képletű vegyület 3- vagy 9-helyzetű védőcsoportjainak eltávolítása ammóniát tartalmazó metanolos vagy etanolos oldattal történő kezeléssel végezhető. A reakciót szobahőmérsékleten végezhetjük. A reakció befejeződését a szilikagélén készített vékonyréteg-kromatogramon a (XII) vagy (XIII) általános képletű vegyület foltjának eltűnése jelzi.

A reakcióelegyből az ammónia és a metanol eldesztillálásával kapott (XIV) általános képletű vegyületet vizet tartalmazó metanolban melegítjük a 2'-acetilcsoport eltávolítása céljából. A melegítést a metanol visszafolytatás közben történő forralásával végezzük. A metanol eldesztillálásával nyert terméket megtisztítva kapjuk az (Ic) általános képletű vegyületet.

Az (Ic) általános képletű vegyület még a következőképp is előállítható:

40 A (XXI) általános képletű vegyületet — ahol R_{53} jelentése szililcsoport; R_4 és R_6 jelentése az előbb megadottakkal azonos — valamilyen 2—6 szénatomos alifás karbonsav-halogeniddel melegítés közben valamilyen inert szerves oldószerben acilezve a (XXII) általános képletű vegyület — ahol R_8 jelentése R_6 vagy R_3 csoport; és R_3 , R_4 , R_{53} és R_{61} jelentése az előbb megadottakkal azonos — és a (XXII') általános képletű vegyület — ahol R_3 , R_4 , R_{53} és R_8 jelentése az előbb megadottakkal azonos — keverékét kapjuk.

A keveréket a következőképp dolgozzuk fel:

55 A) a szililcsoportot és a 18- és 2'-helyzetű acilcsoportot bázist tartalmazó vizes rövidszénláncú alkanolban melegítve eltávolítjuk;

B) a szililcsoportot és a 18-helyzetű acilcsoportot melegítés nélkül vizes rövidszénláncú alkanolban bázis jelenlétében reagáltatva távolítjuk el, a 2'-helyzetű acilcsoportot pedig vizet tartalmazó metanolban melegítve;

60 C) a 18-helyzetű acilcsoportot ammóniát tartalmazó metanollal reagáltatva távolítjuk el, utána a szililcsoportot és a 2'-helyzetű acilcsoportot vizes rövidszénláncú alkanollal melegítve; vagy

65 D) a 18-helyzetű acilcsoportot ammóniát tartalmazó metanollal kezelve távolítjuk el, ezután a 2'-helyzetű

acilcsoportot metanollal melegítve hasítjuk, és a szililcsoportot vizes savval kezelve távolítjuk el.

A (XXI) általános képletű vegyület az [A] eljárásnál előbb leírtak szerint a (III) általános képletű vegyület — ahol R_5 jelentése szililcsoport — előállításához hasonló módszerrel állítható elő, és előnyösen a (II) általános képletű antibiotikumra vagy 2'-acil-származékára számítva 2—5 mol feleslegű szililező reagenst használunk.

A (XXI) általános képletű vegyület 3"-acilezésével előállított (XXII) és (XXII') általános képletű vegyületek az előbb az [A] eljárásnál a (III) általános képletű vegyület 3"-helyzetben végzett acilezésével előállított (IV) és (IV') általános képletű vegyületek keverékének kinyerésére alkalmazott módszerhez hasonló módszerrel nyerhetők ki.

A szililcsoport és a 18- és 2'-acilcsoport a (XXII) és (XXII') általános képletű vegyületkeverékről eltávolítható továbbá az előbb [A] eljárásnál leírtakhoz hasonló módszerrel is, ahol a szililcsoportot és a 18- és 2'-acilcsoportot távolítottuk el a (IV) és (IV') általános képletű vegyületkeverékről, amelyek képletében R_5 jelentése szililcsoport.

[D] eljárás: Eljárás (I'') általános képletű vegyület — ahol R_1 jelentése 2—3 szénatomos alkanoilcsoport; és R_2 jelentése hidrogénatom — azaz olyan (Id) általános képletű vegyület előállítására — ahol R_{11} jelentése 2—3 szénatomos alkanoilcsoport; és R_3 és R_4 jelentése az előbb megadottakkal azonos.

A fenti (Id) általános képletű vegyületet a következőképp állíthatjuk elő:

Egy (XV) általános képletű 2'-acil-antibiotikumot — ahol R_{61} jelentése 2—4 szénatomos alkanoilcsoport, és R_1 és R_4 jelentése az előbb megadottakkal azonos — p-nitro-benzoil-halogeniddel reagáltatunk valamilyen tercier szerves amin jelenlétében valamilyen inert szerves oldószerben, így egy (XVI) általános képletű vegyületet kapunk — ahol R_{52} jelentése p-nitro-benzoilcsoport; és R_1 , R_4 és R_{61} jelentése az előbb megadottakkal azonos — majd ezt a (XVI) általános képletű vegyületet valamilyen 2—6 szénatomos alifás karbonsavanhidriddel alkálifém-karbonát vagy tercier szerves bázis jelenlétében melegítve acilezzük, így a (XVII) általános képletű vegyület — ahol R_{11} , R_3 , R_4 , R_{52} és R_8 jelentése az előbb megadottakkal azonos — és a (XVIII) általános képletű vegyület — ahol R_{11} , R_3 , R_4 , R_{52} és R_8 jelentése az előbbivel azonos — keverékéhez jutunk. Az illető keveréket etanolban ammóniával kezelve eltávolítjuk a 9-helyzetű védőcsoportot és a 18-helyzetű acilcsoportot, majd vizet tartalmazó metanolban melegítve távolítjuk el a 2'-acilcsoportot.

A fenti (XV) általános képletű 2'-acil-antibiotikum ismert módszerrel előállítható az 53—7434 sz. közzétett japán szabadalmi leírásban és a J. Med. Chem. 20 (5), 732—736 (1977)-ben közzétett eljárás szerint.

A (XV) általános képletű 2'-acil-antibiotikum 9-helyzetű hidroxilcsoportjának védelme p-nitro-benzoil-halogeniddel, előnyösen p-nitro-benzoil-kloriddal tercier szerves aminnal valamilyen iners szerves oldószerben reagáltatva valósítható meg. Iners szerves oldószerre példaként acetone, 2-butanon, diklór-metán, etil-acetát, dimetoxi-etán, tetrahidrofuran és dioxán említhető. Tercier szerves aminként például piridin, pikolin vagy kol-

lidin, vagy egyéb ismert tercier szerves amin használható. A reakciót jeges hűtés közben vagy szobahőmérsékleten hajtjuk végre.

5 Ha klórozott acetilcsoportot, például monoklór-acetil- vagy diklór-acetil-csoportot használunk p-nitro-benzoilcsoport helyett védőcsoportként a 9-helyzet részére, úgy a 3-helyzetű acilcsoport az ezt követő eljárás során az illető védőcsoport eltávolításakor egyidejűleg szintén lehasad, ennél fogva a p-nitro-benzoilcsoport az előnyös védőcsoport a 9-helyzet részére.

Az így kapott (XVI) általános képletű vegyület úgy nyerhető ki, hogy vízzel elegyedő szerves oldószer reakcióközeg esetén a közeg pH-ját 8—10-re állítva a csapadékot kiszűrjük. A vegyület extrakcióval is kinyerhető abban az esetben, ha a reakcióközeg vízzel nem elegyedő szerves oldószer. Ekkor a reakcióelegyet vízbe öntjük, és a pH 8—10-re állítása után vízzel nem elegyedő szerves oldószerrel extraháljuk. További tisztítás szükség esetén szilikagélén, alumínium-oxidon vagy adszorpciós gyantán végzett kromatografálással történhet.

A (XV) általános képletű vegyület — ahol R_1^1 jelentése hidrogénatom — 3- és 3"-helyzeteibe különböző acilcsoportok bevitelére, nevezetesen (XVII) és (XVIII) általános képletű vegyületek — ahol R_1^1 és R_3 egymástól eltérő acilcsoportokat jelentenek — előállítására esetén a kívánt acilcsoportot, így acetil- vagy propionil-csoportot előbb visszük be a (XVI) általános képletű vegyület 3-helyzetébe.

A (XVI) általános képletű vegyület megfelelő alifás karbonsavanhidriddel való acilezését bázis jelenlétében történő melegítéssel végezzük. A bázisra példák alkálifém-karbonátok, így kálium-karbonát vagy nátrium-karbonát, és tercier szerves aminok, így piridin, pikolin vagy kollidin. A piridinszármazékokon kívül más ismert tercier szerves amin is használható. A reakcióhőmérséklet általában 50—120 °C, előnyösen 80—100 °C. A reakcióidő a reakcióhőmérséklettől függően változhat, a reakció előrehaladása ugyanis szilikagélén végzett vékonyréteg-kromatográfiával követhető, a kromatogramon a (XVI) általános képletű vegyület foltjának eltűnése jelzi a reakció befejeződését, ami általában 1—100 óra.

A fenti reakció eredményeképp az eredeti 4"-acilcsoport átvándorol 3"-helyzetbe, és a 2—6 szénatomos alkanoilcsoport, nevezetesen acetil- vagy propionil-csoport lép be 4"-helyzetbe. Továbbá (XV) általános képletű 2'-acil-antibiotikum esetében — ahol R_1 jelentése hidrogénatom — acileződik a 3-helyzetű hidroxilcsoport. Ezenkívül bizonyos mértékben a 18-helyzetű aldehidcsoport is acileződik, és így a (XVII) és (XVIII) általános képletű vegyületeket kapjuk.

A (XVII) és (XVIII) általános képletű vegyületek így előállított elegye kívánt esetben szétválasztható, és tisztítható, azonban maga a keverék felhasználható a következő reakcióhoz.

A (XVII) és (XVIII) általános képletű vegyületek 9-helyzetű védőcsoportjának eltávolítása szobahőmérsékleten metanolban vagy etanolban ammóniával kezelve végezhető. Ezzel a reakcióval a (XVII) általános képletű vegyület 18-helyzetű acilcsoportját is eltávolítjuk.

A reakció végbemenetele szilikagélén végzett vékonyréteg-kromatográfiával követhető, és befejezettnek tekinthető, ha a (XVII) és (XVIII) általános képletű vegyületeknek megfelelő foltok eltűnnek a vékonyréteg-kromatogramon.

A vegyületet, amelyben a 9-helyzetű védőcsoportot eltávolítottuk, úgy nyerjük ki, hogy a reakcióelegyből eldesztilláljuk az ammóniát és az alkoholt, és az illető vegyület 2'-helyzetű acilcsoportjának eltávolítását víz tartalmazó metanollal visszafolyás közben forralva végzzük.

Az (Id) általános képletű vegyületet a metanol eldesztillálása és tisztítás után kapjuk.

[E] eljárás: Eljárás (I'') általános képletű vegyület — ahol R_1 jelentése hidrogénatom; és R_2 jelentése 2—4 szénatomos alkanolcsoport — azaz olyan (Ie) általános képletű vegyület előállítására — ahol R_{21} jelentése 2—4 szénatomos alkanolcsoport; és R_3 és R_4 jelentése az előbb megadottakkal azonos.

Az (Ie) általános képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy egy (V) általános képletű vegyületet szerves bázis jelenlétében valamilyen 2—4 szénatomos alifás karbonsavanhidriddel reagáltatva (VI) általános képletű vegyületté alakítunk, amely (VI) általános képletű vegyületet valamilyen 2—6 szénatomos alifás karbonsavanhidriddel alkálifém-karbonát vagy tercier szerves amin jelenlétében melegítve (XIX) általános képletű vegyületté acilezzük — ahol R_{21} , R_3 , R_4 és R_7 jelentése az előbb megadottakkal azonos — és a (XIX) általános képletű vegyület 18-helyzetű védőcsoportját metanolban ammóniával vagy etanolban vizes alkálifém-karbonáttal reagáltatva eltávolítjuk, majd a 2'-acilcsoportot metanollal melegítve hasítjuk.

Az (V) és (VI) általános képletű vegyületek előállítását az előbbieken a [B] eljárásnál írjuk le.

A (VI) általános képletű vegyület megfelelő karbonsavanhidriddel (XIX) általános képletű vegyületté történő acilezését a (XVII) és (XVIII) általános képletű vegyületeknek a (XVI) általános képletű vegyületből történő előállítására az előbbieken a [D] eljárásban leírt módszer szerint végezhetjük.

A (XIX) általános képletű vegyület 3- és 18-helyzetű védőcsoportjának eltávolítását a (XIX) általános képletű vegyület ammóniát tartalmazó metanollal vagy vizes alkálifém-karbonátot tartalmazó etanollal szobahőmérsékleten vagy szükség esetén melegítés közben történő kezelésével végezhetjük. Ennél a reakciónál a 18-helyzetű acilcsoport lehasadásával visszaalakul az eredeti aldehidszoport. A reakció szilikagélén végzett vékonyréteg-kromatográfiával követhető, befejeződését a (XIX) általános képletű vegyületnek megfelelő folt eltűnése jelzi.

A 9-, 2'-, 3"-triacilszarmazékot, amely az ammóniának és a metanolnak vagy etanolnak a reakcióelegyből való eldesztillálásával nyerhető, a [D] eljárásban leírtakhoz hasonló módszerrel kezeljük, amelynek során metanollal (amely vizet is tartalmazhat) melegítve 2'-dezacileződést érünk el, így távolítjuk el a 2'-helyzetű acil-

csoportot. A metanol eldesztillálása és tisztítás után kapjuk az (Ie) általános képletű vegyületet.

[F] eljárás: Eljárás (I''') általános képletű vegyület — ahol R_1 és R_2 jelentése hidrogénatom — azaz olyan (If) általános képletű vegyület előállítására — ahol R_3 és R_4 jelentése az előbb megadottakkal azonos.

Az (If) általános képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy a (VIII) általános képletű vegyületet szerves bázis jelenlétében valamilyen 2—4 szénatomos alifás karbonsavanhidriddel reagáltatva (IX) általános képletű vegyületté alakítjuk, a (IX) általános képletű vegyületet valamilyen 2—6 szénatomos alifás karbonsavanhidriddel valamilyen alkálifém-karbonát vagy tercier szerves amin jelenlétében melegítve a (XX) általános képletű vegyületté acilezzük — ahol R_{51} jelentése klórozott acilcsoport; R_7 jelentése R_{61} csoport vagy R_{21} csoport; és R_{21} , R_{51} , R_3 és R_4 jelentése az előbb megadottakkal azonos — majd eltávolítjuk a 9-helyzetű és a 3-, 18-helyzetű védőcsoportokat metanolban ammóniával reagáltatva, utána metanollal melegítve eltávolítjuk a 2'-acilcsoportot.

A (VIII) és (IX) általános képletű vegyületek előállítását az előbbieken a [C] eljárásnál írjuk le.

A (IX) általános képletű vegyület karbonsavanhidriddel (XX) általános képletű vegyületté történő acilezése hasonló módszerrel végezhető, mint a (XVII) és (XVIII) általános képletű vegyületek (XVI) általános képletű vegyületből történő előállítása a [D] eljárásban.

A 9-helyzetű és a 3,18-helyzetű védőcsoportok eltávolítása a (XX) általános képletű vegyület metanolban ammóniával szobahőmérsékleten történő kezelésével végezhető. A reakció során a 18-helyzetű acilcsoport lehasad, és visszaalakul az eredeti aldehidszoport. A reakciót szilikagélén készített vékonyréteg-kromatogramon a (XX) általános képletű vegyületnek megfelelő folt eltűnésével követjük.

A reakcióelegyből az ammónia és a metanol eldesztillálásával kapott 2',3"-diacilszarmazékot metanolban (amely vizet is tartalmazhat) melegítjük az előbbi [D] eljárásban a 2'-dezacilezés módszeréhez hasonlóan, így lehasítjuk a 2'-helyzetű acilcsoportot. A metanol eldesztillálásával kapott terméket megtisztítjuk, így jutunk az (If) általános képletű vegyülethez.

Az (I) általános képletű vegyületeket a makrolid-típusú antibiotikumok elkülönítésére és tisztítására ismert módszerekkel, így bepárlással, extrakcióval, mosással, ismételt átxtrahálással és átkristályosítással, illetve szilikagélén, aktivált alumínium-oxidon, adszorpció gyantán vagy ioncserélő gyantán végzett kromatográfiával nyerjük ki.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek antimikrobiális spektruma az I. táblázatban látható. Az adatok azt mutatják, hogy a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek az ismert antibiotikumokhoz viszonyítva fokozott antimikrobiális hatást fejtenek ki nemcsak érzékeny, hanem ellenálló törzsekkel szemben is.

I. táblázat
Minimális inhibíciós koncentráció (MIC) $\mu\text{g/ml}$

Anyag Vizsgált organizmus	3"-acetil LM ⁺ -A ₅	3"-propionil LM-A ₅	3"-butiril LM-A ₅	3,3"-diacetil LM-A ₅	9,3"-diacetil LM-A ₅	3"-acetil LM-A ₅	4"-acetil- 3"-butiril LM-A ₅	LM-A ₅	LM-A ₃
Staph. aureus 6538P	1,6	0,8	0,8	1,6	0,8	1,6	1,6	1,6	3,1
Staph. aureus MS353	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	3,1
Staph. aureus MS353 C36	0,4	0,8	0,4	0,8	0,8	1,6	0,8	1,6	1,6
Strept. faecalis 1501	0,8	0,8	0,8	1,6	1,6	1,6	0,8	1,6	3,1
Staph. aureus MS353A0*	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	100	25	> 100	> 100
Staph. aureus 0116*	6,3	12,5	50	50	12,5	12,5	50	> 100	> 100
Staph. aureus 0119*	100	> 100	100	> 100	100	> 100	> 100	> 100	> 100
Strept. pyogenes 1022*	0,4	0,4	0,8	1,6	0,4	0,8	6,3	> 100	> 100

* Eritromicinnel, oleandromicinnel, 16 tagú makrolidokkal szemben ellenálló klinikailag izolált törzsek (A-csoportú makrolid-rezisztens törzsek); inokulum $10^6/\text{ml}$, táptalaj hígításos módszer.

** LM=Leukomicin.

A találmányt a következő példákkal szemléltetjük.

A példákban feltüntetett R_f -értékek mért értékek, melyeket — ha másképp nem adjuk meg — az alábbi vékonyréteg-kromatográfiás körülmények között kapunk:

hordozó: Silica Gel 60 (Art. 5721, Merck Co.),
futtatószerek:

A: n-hexán: benzol: acetone: etil-acetát: metanol
(90: 80: 25: 60: 30);

B: benzol: acetone (3: 1);

C: benzol: acetone (5: 1).

1. példa

3,3"-Diacetil-leukomicin A₅:

10 g 9-(diklór-acetil)-leukomicin A₅ ($R_{fA}=0,55$, $R_{fB}=0,11$) 250 ml vízmentes acetonnal készült oldathoz hozzáadunk 11,5 ml vízmentes piridint majd 9,5 ml acetil-kloridot, és 50 °C-on 18 órát reagáltatjuk. A reakcióelegyet 250 ml jeges vízbe öntjük, a pH-t vizes ammóniaoldattal 9,5-re állítjuk, és kétszer extraháljuk 250 ml kloroformmal. A kloroformos fázist vízmentes nátrium-szulfáttal vízmentesítjük, és vákuumban szárazra párolva 9,82 g barnás színű port kapunk, amelynek fő komponense 3,2',3"-triacetil-9-(diklór-acetil)-leukomicin A₅ ($R_{fB}=0,62$; $R_{fC}=0,35$).

Ezt a port feloldjuk 300 ml ammóniával telített metanolban, 1 órán át szobahőmérsékleten hagyjuk állni, és vákuumban szárazra párolva fő komponensként 3,2',3"-triacetil-leukomicin A₅-öt ($R_{fA}=0,67$; $R_{fB}=0,27$; $R_{fC}=0,09$) tartalmazó port kapunk.

A port feloldjuk 300 ml metanolban, 20 órán át visszafolyatás közben forraljuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon benzol: acetone (7: 1) eleggyel eluálva kromatografáljuk. Az $R_{fA}=0,58$ -as foltokat tartalmazó frakciókat egyesítjük, és vákuumban bepárolva 875 mg terméket kapunk. $R_{fA}=0,58$; $R_{fB}=0,15$.

Tömegspektrum adatok (m/e): 855 (M^+), 796 (M^+-59), 768 (M^+-87).

A magmágneses rezonanciaspektrum adatai (CDCl_3 , 100 MHz):

1,43 (3"-helyzet: CH_3); 2,02 (3"-helyzet: acetoxi-); 2,29 (3-helyzet: acetoxi-); 9,79 (formil-) ppm.

A fenti 9-(diklór-acetil)-leukomicin A₅-öt az 50—96 584 sz. japán szabadalmi leírásban közölt eljárással nyerjük ki.

2. példa

3"-Acetil-leukomicin A₃:

2 g 2'-acetil-leukomicin A₃-t feloldunk 10 ml diklór-metánban, majd hozzáadunk 0,7 ml vízmentes piridint és 0,7 ml diklór-acetil-kloridot keverés és jeges hűtés közben, végül 1 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyhez 10 ml vizet adunk, majd 1 n sósav-oldattal 2-re állítjuk a pH-t. A vizes réteg elválasztása után a diklórmetános réteget egymás után vízzel és telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. Vízmentes nátrium-szulfáttal végzett szárítás után az oldatot vákuumban szárazra párolva 2'-acetil-9-(diklór-acetil)-leukomicin A₃-t kapunk.

Ezt feloldjuk 10 ml vízmentes acetoneban, és utána hozzáadunk 2 ml vízmentes piridint. Keverés és hűtés közben hozzáadunk 1,4 ml acetil-kloridot, utána 20 órán át keverjük 50 °C-on. A reakcióelegyet 100 ml jeges vízbe öntjük, és az elegy pH-ját tömény vizes ammónium-hidroxid oldattal 9,5-re állítjuk, a kivált csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk, és megszáritjuk. A megszáritott anyagot szilikagéllal töltött oszlopon benzol: acetone (18: 1) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A fő komponens tartalmazó frakciókat vákuumban szárazra párolva 460 mg 2',3"-diacetil-9-(diklór-acetil)-leukomicin A₃-t kapunk. ($R_{fB}=0,62$; $R_{fC}=0,36$).

A fenti terméket 10 ml ammóniával telített metanolban feloldjuk, és 2 órán át állni hagyjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson eldesztilláljuk. A maradékot 20 ml metanolban feloldjuk, és 17 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk, és a maradékot szilikagéllal töltött

oszlopon benzol: aceton (6: 1) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A 0,62 R_{fA} értékű anyagot tartalmazó frakciókat egyesítjük, és vákuumban szárazra párolva 310 mg terméket kapunk. $R_{fA}=0,62$; $R_{fB}=0,17$.

Tömegspektrum adatok (m/e): 869 (M^+), 810 (M^+-59), 768 (M^+-101).

A fenti 2'-acetil-leukomicin A_3 -t az 53—7434 sz. köz-zétett japán szabadalmi leírásban leírtak szerint állítottuk elő.

3. példa

9,3"-Diacetil-leukomicin A_5 :

20 g leukomicin A_5 ($R_{fA}=0,38$; $R_{fB}=0,04$; $R_{fC}=0,01$) 40 ml ecetsavanhidriddel készült oldatához hozzáadunk 17,4 g nátrium-hidrogén-szulfátot, majd 1 órán át szobahőmérsékleten és 5 órán át 60 °C-on kevertetjük. A reakcióelegyet 400 ml jeges vízbe öntjük, és vizes ammónium-hidroxid oldattal 9,5-re állítjuk a pH-t. A csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk, és megszárítva 22,4 g port kapunk. Ezt szilikagéllel töltött oszlopon benzol: aceton (9: 1) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A 0,76 R_{fA} -értékű anyagot tartalmazó frakciókat egyesítjük, és vákuumban megszárítva 15,8 g 9,18,2'-triacetil-3,18-O-ciklo-leukomicin A_5 -öt kapunk. $R_{fA}=0,76$; $R_{fB}=0,50$; $R_{fC}=0,22$.

Tömegspektrum adatok (m/e): 897 (M^+), 810 (M^+-87), 750 (M^+-87 , -60).

A magmágneses rezonanciaspektrum adatai ($CDCl_3$, 100 MHz): 2,06 (2'-OAc), 2,10 (18-OAc), 2,20 (9-OAc) ppm.

Olvadáspont: 106—111 °C (nincs éles olvadáspontja).

Az ultraibolya spektrum adatai:

$$\lambda_{\max}^{\text{etanol}} = 235,2 \text{ m}\mu \quad (\epsilon = 2,6 \times 10^4).$$

A fenti termékből 5 g-ot feloldunk 50 ml vízmentes etil-acetátban, hozzáadunk 5 ml vízmentes piridint, és keverés és jeges hűtés közben belecsepegtetünk 4,0 ml acetil-kloridot. 10 perc eltelté után 45 órán át 60 °C-on reagáltatjuk. A reakcióelegyet 500 ml jeges vízbe öntjük, a pH-t vizes ammónium-hidroxid oldattal 9,5-re állítjuk, és kétszer extraháljuk 300 ml kloroformmal. A kloroformos fázist vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, és vákuumban szárazra párolva 5,06 g port kapunk, amely 9,18,2',3"-tetraacetil-3,18-O-ciklo-leukomicin A_5 -öt tartalmaz ($R_{fB}=0,71$; $R_{fC}=0,46$).

A port feloldjuk 150 ml etanolban, az oldathoz 11,5 ml 5%-os vizes nátrium-karbonát oldatot adunk, és szobahőmérsékleten 48 órát kevertetjük. Az etanolt csökkentett nyomáson eldesztilláljuk, és a maradékot kloroformban oldjuk. Az oldatot vízzel mossuk, a kloroformot eldesztilláljuk. A maradékot 50 ml metanolban oldjuk, 18 órán át visszafolytatás közben forraljuk, és a reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk. Az így kapott maradékot szilikagéllel töltött oszlopon benzol: aceton (10: 1) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A 0,67 R_{fA} -értékű anyagot tartalmazó frakciókat vákuumban bepárolva 1,26 g terméket kapunk. $R_{fA}=0,67$; $R_{fB}=0,28$.

Tömegspektrum adatok (m/e): 855 (M^+), 796 (M^+-59), 768 (M^+-87).

A magmágneses rezonanciaspektrum adatai ($CDCl_3$, 100 MHz):

1,43 (3"-CH₃), 2,03 (3"-OAc), 2,03 (9-OAc), 9,91 (CHO) ppm.

4. példa

3"-Acetil-leukomicin A_3 :

A 3. példa szerinti eljárásban kiindulási anyagként leukomicin A_5 helyett 9-(diklór-acetil)-leukomicin A_5 -öt használva 14,7 g 18,2'-diacetil-9-(diklór-acetil)-3,18-O-ciklo-leukomicin A_5 -öt kapunk. $R_{fA}=0,79$; $R_{fB}=0,51$; $R_{fC}=0,22$.

A magmágneses rezonanciaspektrum adatai ($CDCl_3$, 100 MHz):

2,06 (2'-OAc); 2,11 (18-OAc); 6,38 (9-COCHCl₂) ppm.

1 g fenti vegyületet feloldunk 10 ml vízmentes etil-acetátban, hozzáadunk 1,5 ml γ -kollidint, majd keverés és jeges hűtés közben belecsepegtetünk 0,72 ml acetil-kloridot. Ezután tovább kevertetjük 60 °C-on 20 órát majd 70 °C-on 24 órát. A reakcióterméket 60 ml kloroformban oldjuk, és 0,1 n sósavoldattal, vízzel, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és újból vízzel mossuk. Az oldatot vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 20 g szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk benzol: aceton (15: 1) eleggyel eluálva. A 0,74 R_{fB} -értékű frakciókat szárazra párolva 604 mg 18,2',3"-triacetil-3,18-O-ciklo-9-(diklór-acetil)-leukomicin A_5 -öt kapunk. ($R_{fB}=0,74$; $R_{fC}=0,51$).

A fenti vegyületet feloldjuk 10 ml ammóniával telített metanolban, 20 órán át állni hagyjuk, és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot feloldjuk 20 ml metanolban, 15 órán át visszafolytatás közben forraljuk, majd vákuumban szárazra pároljuk. Az így kapott maradékot 10 g szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk benzol: aceton (3: 1) eleggyel. A 0,45 R_{fA} -értékű frakciókat vákuumban bepárolva 450 mg terméket kapunk. $R_{fA}=0,45$; $R_{fB}=0,10$.

A tömegspektrum adatai (m/e): 813 (M^+), 754 (M^+-59), 726 (M^+-87).

A magmágneses rezonanciaspektrum adatai ($CDCl_3$, 100 MHz):

1,43 (3"-CH₃); 2,02 (3"-OAc); 9,88 (CHO) ppm.

5. példa

3,4"-Diacetil-3"-butil-leukomicin V:

2 g 2'-acetil-leukomicin A_5 -öt feloldunk 20 ml vízmentes diklór-metánban, hozzáadunk 0,46 ml vízmentes piridint és 960 mg p-nitro-benzoil-kloridot, majd szobahőmérsékleten 15 órát reagáltatjuk. A reakcióelegyet 10 ml vízbe öntjük és 1 n sósavoldattal pH 2-re állítjuk a vizes réteget elválasztjuk, és a diklór-metános réteget egymás után vízzel és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. Az oldatot vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, utána vákuumban szárazra pároljuk, így csaknem kvantitatíve 2'-acetil-9-(p-nitro-benzoil)-leukomicin A_5 -öt kapunk. Ezt feloldjuk 20 ml vízmentes piridinben, hozzáadunk 2,5 ml ecetsavanhid-

ridet, és 3 napig 100 °C-on reagáltatjuk. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot 20 ml kloroformban feloldjuk. Hozzáadunk 10 ml vizet, a pH-t 1 n sósavoldattal 2-re állítjuk, és az elválasztott kloroformos réteget vízzel és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékhoz 50 ml ammóniával telített metanolt adunk, éjszakán át állni hagyjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot 50 ml metanolban oldjuk, éjszakán át visszafolyatás közben forraljuk, és vákuumban szárazra pároljuk. Az így kapott maradékot szilikagéllal töltött oszlopon benzol:aceton (6:1) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A 0,58 R_{fA} -értékű eluátumokat vákuumban bepárolva 225 mg terméket kapunk. $R_{fA}=0,58$; $R_{fB}=0,17$.

A tömegspektrum adatai (m/e): 855 (M^+), 796 (M^+-59), 768 (M^+-87).

A fenti 2'-acetil-leukomicin A_5 -öt az 53–7434 sz. közzétett japán szabadalmi leírásban leírt eljárással állítottuk elő.

6. példa

4"-Acetil-3"-izovaleril-leukomicin U:

2 g 2'-acetil-leukomicin A_3 -t feloldunk 20 ml vízmentes diklór-metánban, hozzáadunk 0,43 ml vízmentes piridint és 896 mg p-nitro-benzoil-kloridot, és 3 napig szobahőmérsékleten reagáltatjuk. A reakcióelegyhez 10 ml vizet adunk, a pH-t 1 n sósavoldattal 2-re állítjuk, a vizes réteget elválasztjuk, a diklór-metános réteget sorjában vízzel, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vízzel mossuk. Nátrium-szulfáttal való szárítás után az oldatot szárazra párolva 2'-acetil-9-(p-nitro-benzoil)-leukomicin A_3 -t kapunk. Ezt feloldjuk 20 ml vízmentes piridinben, hozzáadunk 2,5 ml ecetsavanhidridet, és 3 napig 100 °C-on reagáltatjuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, hozzáadunk 20 ml kloroformot és 20 ml vizet, a vizes réteg pH-ját 2-re állítjuk, és a vizes réteget elválasztjuk. A kloroformos réteget vízzel és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot 50 ml ammóniával telített metanolban oldjuk, szobahőmérsékleten 3 napig állni hagyjuk, majd vákuumban bepároljuk. Az így kapott maradékot feloldjuk 50 ml metanolban, 20 órán át visszafolyatás közben forraljuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon benzol:aceton (7:1) eleggyel eluálva kromatografáljuk, és a 0,60 R_{fA} -értékű frakciót egyesítjük, és vákuumban szárazra párolva 190 mg terméket kapunk. $R_{fA}=0,60$; $R_{fB}=0,16$.

Tömegspektrum adatok (m/e): 896 (M^+), 810 (M^+-59), 768 (M^+-101).

7. példa

9,4"-Diacetil-3"-butiril-leukomicin V:

A 3. példa szerint kapott 5 g 9,18,2'-triacetil-3,18-O-ciklo-leukomicin A_5 -öt feloldunk 30 ml vízmentes piridinben, hozzáadunk 15 ml ecetsavanhidridet, és 100 °C-on 39 órát reagáltatjuk. A reakcióelegyet 500 ml

vízbe öntjük, amely ammónium-hidroxidot tartalmaz (pH 9,5), vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban szárazra párolva 5,05 g port kapunk, amely fő komponensként 9,18,2',4"-tetraacetil-3"-butiril-3,18-O-ciklo-leukomicin V-t tartalmaz. $R_{fB}=0,73$; $R_{fC}=0,50$.

Tömegspektrum adatok (m/e): 939 (M^+), 880 (M^+-59), 852 (M^+-87).

Ezt a port feloldjuk 150 ml etanolban, hozzáadunk 11,5 ml 5%-os vizes nátrium-karbonát oldatot, 45 órán át szobahőmérsékleten és 12 órán át 70 °C-on hagyjuk állni. Az etanolt csökkentett nyomáson eldesztilláljuk, és a maradékot feloldjuk 150 ml kloroformban, az oldatot kétszer mossuk 100 ml vízzel, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, és vákuumban bepárolva 4,73 g port kapunk. A port 50 ml metanolban oldjuk, 17 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon benzol:aceton (10:1) eleggyel eluálva kromatografáljuk, és a 0,66 R_{fA} -értékű frakciót egyesítjük, és vákuumban bepárolva 2,12 g terméket kapunk. $R_{fA}=0,66$; $R_{fB}=0,28$.

Tömegspektrum adatok (m/e): 855 (M^+), 796 (M^+-59), 768 (M^+-87).

A magmágneses rezonanciaspektrum adatai ($CDCl_3$, 100 MHz):

1,44 (3"- CH_3); 2,02 (9-OAc); 2,15 (4"-OAc); 9,90 (CHO) ppm.

8. példa

4"-Acetil-3"-butiril-leukomicin V:

A 3. példa szerinti eljárásban kiindulási anyagként leukomicin A_3 helyett 9-(klór-acetil)-leukomicin A_5 -öt használva 18,2'-diacetil-9-(klór-acetil)-3,18-O-ciklo-leukomicin A_5 -öt kapunk. Kitermelés: 74%. $R_{fA}=0,78$; $R_{fB}=0,50$; $R_{fC}=0,22$.

A magmágneses rezonanciaspektrum adatai ($CDCl_3$, 100 MHz):

2,07 (3H, 2'-OAc); 2,12 (3H, 18-OAc); 4,31 (2H, 9-COCH₂Cl₂) ppm.

5 g fenti anyagot feloldunk 15 ml ecetsavanhidridben, hozzáadunk 3,5 g kálium-karbonátot, 26 órán át 90 °C-on és 6 órán át 100 °C-on reagáltatjuk. A reakcióelegyet 200 ml vízbe öntjük, a pH-t vizes ammónium-hidroxid oldattal pH 9,5-re állítjuk, és kétszer extraháljuk 200 ml kloroformmal. Az extraktumot vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban szárazra pároljuk, így 5,07 g port kapunk. A port szilikagéllal töltött oszlopon benzol:aceton (16:1) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A 0,72 R_{fB} -értékű eluátumokat egyesítjük, és vákuumban bepároljuk, így 2,47 g 18,2',4"-triacetil-3"-butiril-9-(klór-acetil)-3,18-O-ciklo-leukomicin V-t kapunk ($R_{fB}=0,72$; $R_{fC}=0,47$). Ezt feloldjuk 60 ml ammóniával telített metanolban, 17 órán át szobahőmérsékleten hagyjuk állni, majd vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot 60 ml metanolban feloldjuk, és 20 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk, és szilikagéllal töltött oszlopon benzol:aceton (4:1) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A 0,45 R_{fA} -értékű frakciót egyesítjük, és vákuumban szárazra pároljuk. Így 1,72 g terméket kapunk. $R_{fA}=0,45$; $R_{fB}=0,10$.

Tömegspektrum adatok (m/e): 813 (M^+); 754 (M^+-59); 726 (M^+-87).

A magmágneses rezonanciaspektrum adatai ($CDCl_3$, 100 MHz):

1,44 ($3''-CH_3$); 2,16 ($4''-OAc$); 9,93 (CHO) ppm.

9. példa

3''-Acetil-SF-837:

40 ml acetonban feloldunk 4,0 g SF-837 anyagot, hozzáadunk 2,5 ml ecetsavanhidridet, és 3 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet 400 ml jeges vízbe öntjük, a pH-t 7%-os vizes ammónium-hidroxid oldattal 8,5-re állítjuk, és kétszer extraháljuk 200 ml benzollal. A benzolos réteget vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, és vákuumban szárazra párolva 4,15 g 2'-acetil-SF-837-et kapunk. ($R_{fA}=0,66$; $R_{fB}=0,33$). (Kitermelés: 98,6%.)

Az anyagot feloldjuk 40 ml acetonban, hozzáadunk 1,34 ml vízmentes piridint, és hűtés közben belecsepegtetünk 1,07 ml diklór-acetil-kloridot, majd hűtés közben 1 óra 20 percig kevertetjük. A reakcióelegyet 400 ml jeges vízbe öntjük, és a pH-t 7%-os vizes ammónium-oldattal 9,5-re állítjuk. A csapadékot szűrjük, mossuk és vákuumban megszáritva 4,13 g 2'-acetil-9-(diklór-acetil)-SF-837-et kapunk porszerű anyaggként. ($R_{fA}=0,83$; $R_{fB}=0,71$; $R_{fC}=0,45$).

1 g 2'-acetil-9-(diklór-acetil)-SF-837-et feloldunk 10 ml vízmentes etil-acetátban, hozzáadunk 1,5 ml γ -kollidint, és jeges hűtés közben belecsepegtetünk 0,73 ml acetil-kloridot. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten, majd 48 órán át 70 °C-on keverjük. A reakcióelegyet 50 ml jeges vízbe öntjük, a pH-t 7%-os vizes ammóniumoldattal 5,7-re állítjuk, és kétszer extraháljuk 50 ml kloroformmal.

Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot feloldjuk 10 ml acetonban, 100 ml jeges vízbe öntjük, és a pH-t vizes ammóniumoldattal 9,5-re állítjuk. A csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk, és megszáritva 850 mg terméket kapunk. Ezt szilikagéllal töltött oszlopon benzol : aceton (20 : 1) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A 0,71 R_{fC} -értékű anyagot tartalmazó eluátumokat vákuumban bepárolva 550 mg 2',3''-diacetil-9-(diklór-acetil)-SF-837-et kapunk. ($R_{fB}=0,87$; $R_{fC}=0,71$).

A vegyületet feloldjuk 10 ml ammóniával telített metanolban, szobahőmérsékleten 2 órán át állni hagyjuk, vákuumban szárazra pároljuk, feloldjuk 20 ml metanolban, és éjszakán át 70 °C-on melegítjük. A reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk, és a maradékot szilikagéllal töltött oszlopon benzol : aceton (5 : 1) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A 0,58 R_{fA} -értékű anyagot tartalmazó eluátumokat vákuumban bepárolva 420 mg terméket kapunk. $R_{fA}=0,58$; $R_{fB}=0,22$.

Tömegspektrum adatok (m/e): 855 (M^+), 796 (M^+-59), 782 (M^+-73).

A magmágneses rezonanciaspektrum adatai ($CDCl_3$, 100 MHz):

1,43 ($3''-OCH_3$); 2,01 ($3''-OAc$); 2,57 [$3'-N(CH_3)_2$]; 3,58 ($4-OCH_3$); 9,72 (CHO) ppm.

10. példa

3-Acetil-3''-propionil-leukomicin A_5 :

5 A 2. példa szerinti eljárásban kiindulási anyaggként leukomicin A_3 helyett 2'-acetil-leukomicin A_5 -t használva 2'-acetil-9-(diklór-acetil)-leukomicin A_5 -öt állítunk elő.

10 2 g 2'-acetil-9-(diklór-acetil)-leukomicin A_5 -öt feloldunk 10 ml acetonban, hozzáadunk 1,6 ml vízmentes piridint, majd jeges hűtés közben 1,3 ml acetil-kloridot, és 2,5 órán át 45 °C-on reagáltatjuk. A reakcióelegyet 100 ml jeges vízbe öntjük, a pH-t vizes ammóniumoldattal 9,5-re állítjuk, és kétszer extraháljuk 50 ml kloroformmal. A kloroformos réteget vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és szárazra párolva 2,02 g 3,2''-diacetil-9-(diklór-acetil)-leukomicin A_5 -öt kapunk. $R_{fA}=0,84$; $R_{fB}=0,67$; $R_{fC}=0,36$.

15 1,5 g 3,2''-diacetil-9-(diklór-acetil)-leukomicin A_5 -öt feloldunk 15 ml dioxánban, hozzáadunk 2,26 ml γ -kollidint, majd hűtés közben 1,39 ml propionil-kloridot, és 100 °C-on 44 órát reagáltatjuk. A reakcióelegyet 150 ml jeges vízbe öntjük, és 150 ml benzollal extraháljuk. A benzolos réteget híg vizes ammóniumoldattal mossuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot kevés benzolban feloldjuk, és szilikagéllal töltött oszlopon benzol : aceton (25 : 1) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A 0,74 R_{fC} -értékű anyagot tartalmazó eluátumot szárazra párolva 562 mg 3,2''-diacetil-9-(diklór-acetil)-3''-propionil-leukomicin A_5 -öt kapunk. $R_{fB}=0,83$; $R_{fC}=0,74$.

30 A mágneses rezonanciaspektrum adatai ($CDCl_3$, 100 MHz): 1,43 ($3''-CH_3$); 2,03 (2'-Ac); 2,29 (3-Ac); 2,46 [$3'-N(CH_3)_2$]; 3,52 ($4-OCH_3$); 6,04 ($9-COCHCl_2$); 9,76 (CHO) ppm.

35 A fenti terméket feloldjuk 10 ml ammóniával telített metanolban, és 1 órán át állni hagyjuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot 20 ml metanolban oldjuk, 16 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot kevés benzolban feloldjuk, és szilikagéllal töltött oszlopon benzol : aceton (10 : 1) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A 0,57 R_{fA} -értékű anyagot tartalmazó frakciókat vákuumban bepárolva 420 mg terméket kapunk. $R_{fA}=0,57$; $R_{fB}=0,19$.

45 Tömegspektrum adatok (m/e): 869 (M^+), 796 (M^+-73), 782 (M^+-87).

A magmágneses rezonanciaspektrum adatai ($CDCl_3$, 100 MHz): 1,44 ($3''-CH_3$); 2,30 (3-Ac); 2,60 [$3'-N(CH_3)_2$]; 3,59 ($4-OCH_3$); 9,75 (CHO) ppm.

50

11. példa

55 3-Acetil-3''-propionil-leukomicin A_5 :

A 10. példa szerinti eljárásban 2'-acetil-9-(diklór-acetil)-leukomicin A_5 helyett kiindulási anyaggként 2'-acetil-9-(klór-acetil)-leukomicin A_5 -öt használva 400 mg terméket kapunk.

60 A fenti 2'-acetil-9-(klór-acetil)-leukomicin A_5 -öt az 50—96 584 sz. közzétett japán szabadalmi leírásban közzétett eljárás szerint kapott 9-(klór-acetil)-leukomicin acetilezésével, az 53—7434 sz. közzétett japán szabadalmi leírásban közzétett 2'-acetilezéssel állítjuk elő.

65

12. példa

9-Acetil-3"-propionil-leukomicin A₅:

A 3. példában leírt eljárás szerint kapott 10 g 9,18,2'-triacetil-3,18-O-ciklo-leukomicin A₅-öt feloldunk 100 ml etil-acetátban, hozzáadunk 16 ml γ-kollidint, majd hűtés és keverés közben 9,69 ml propionil-kloridot, és 70 °C-on 4 napig kevertetjük. A reakcióelegyhez 200 ml kloroformot adunk, és kétszer mossuk 200 ml vízzel, majd egyszer 200 ml híg vizes ammónium-hidroxid oldattal. A kloroformos réteget vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot kevés benzolban feloldjuk, és szilikagéllel töltött oszlopon benzol : acetone (17 : 1) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A 0,75 R_{FB}-értékű anyagot tartalmazó frakciókat vákuumban szárazra pároljuk, így 4,02 g 9,18,2'-triacetil-3,18-O-ciklo-3"-propionil-leukomicin A₅-öt kapunk. (R_{FB}=0,75; R_{FC}=0,56).

A kapott anyagot 40 ml ammóniával telített metanolban feloldjuk, 17 órán át állni hagyjuk, és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot feloldjuk 50 ml metanolban, 17 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd vákuumban szárazra pároljuk.

A maradékot szilikagéllel töltött oszlopon benzol : acetone (7 : 1) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A 0,67 R_{FA}-értékű anyagot tartalmazó frakciókat egyesítjük, és vákuumban szárazra párolva 3,1 g terméket kapunk. R_{FA}=0,67; R_{FB}=0,33; R_{FC}=0,13.

Tömegspektrum adatok (m/e): 869 (M⁺), 796 (M⁺-73), 783 (M⁺-87).

A magmágneses rezonanciaspektrum adatai (CDCl₃, 100 MHz): 1,42 (3"-CH₃); 2,00 (9-Ac); 2,54 [3'-N(CH₃)₂]; 3,53 (4-OCH₃); 9,84 (CHO) ppm.

13. példa

3"-Propionil-leukomicin A₅:

5 g 4. példa szerint kapott 18,2'-diacetil-9-(diklór-acetil)-3,18-O-ciklo-leukomicin A₅-öt feloldunk 50 ml vízmentes dioxánban, hozzáadunk 7,5 ml vízmentes γ-kollidint, majd jeges hűtés közben hozzásepegetünk 4,5 ml propionil-kloridot, és 90 °C-on 20 órát kevertetjük. Hozzáadunk 500 ml benzolt, kétszer mossuk 50 ml vízzel, és egyszer 500 ml híg vizes ammónium-hidroxid oldattal. A benzolos réteget vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, és vákuumban szárazra párolva 5,1 g port kapunk. Ezt a port szilikagéllel töltött oszlopon benzol : acetone (18 : 1) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A 0,78 R_{FB}-értékű anyagot tartalmazó frakciókat szárazra párolva 2,8 g 18,2'-diacetil-9-(diklór-acetil)-3,18-O-ciklo-3"-propionil-leukomicin A₃-t kapunk.

Benzol/n-hexán elegyből végzett átkristályosítással szintelen kristályokat kapunk, amelyek olvadáspontja 177—179 °C.

A fenti kristályokat feloldjuk 50 ml ammóniával telített metanolban, 4 órán át szobahőmérsékleten hagyjuk állni, és vákuumban szárazra pároljuk.

A maradékot 50 ml metanolban oldjuk, 16 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot kevés benzolban feloldjuk, és szilikagéllel töltött oszlopon benzol : acetone (6 : 1) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A 0,47 R_{FA}-értékű

anyagot tartalmazó frakciókat szárazra párolva 2,1 g terméket kapunk. R_{FA}=0,47; R_{FB}=0,14.

Tömegspektrum adatok (m/e): 827 (M⁺), 754 (M⁺-73), 740 (M⁺-87).

5 A magmágneses rezonanciaspektrum adatai (CDCl₃, 100 MHz): 1,44 (3'-CH₃); 2,57 [3'-N(CH₃)₂]; 3,56 (4-OCH₃); 9,86 (CHO) ppm.

10 14. példa

3"-Butiril-leukomicin A₅:

15 5 g 4. példában kapott 18,2'-diacetil-3,18-O-ciklo-9-(diklór-acetil)-leukomicin A₅-öt feloldunk 50 ml vízmentes dioxánban, hozzáadunk 7,51 ml vízmentes γ-kollidint, majd jeges hűtés közben 5,37 ml butiril-kloridot, és 90 °C-on 16 órát kevertetjük. A reakcióelegyhez 500 ml benzolt adunk, kétszer vízzel és egyszer 500 ml híg vizes ammónium-hidroxid oldattal mossuk. A benzolos réteget vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, és szárazra pároljuk. A maradékot szilikagéllel töltött oszlopon benzol : acetone (20 : 1) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A 0,65 R_{FC}-értékű anyagot tartalmazó frakciókat vákuumban szárazra párolva 2,72 g 18,2'-diacetil-3,18-O-ciklo-9-(diklór-acetil)-3"-butiril-leukomicin A₅-öt kapunk. R_{FB}=0,80; R_{FC}=0,65.

25 A magmágneses rezonanciaspektrum adatai (CDCl₃, 100 MHz): 1,43 (3"-CH₃); 2,06 (2'-Ac); 2,11 (18-Ac); 2,48 [3'-N(CH₃)₂]; 3,46 (4-OCH₃); 6,36 (9-COCHCl₂). Olvadáspont: 196—198 °C. (Szintelen kristályok benzol : n-hexán elegyből átkristályosítva.)

35 A fenti terméket 20 ml ammóniával telített metanolban oldjuk, 16 órán át állni hagyjuk, és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot 50 ml metanolban oldjuk, 16 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot szilikagéllel töltött oszlopon benzol : acetone (6 : 1) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A 0,48 R_{FA}-értékű anyagot tartalmazó frakciókat szárazra pároljuk, így 1,7 g terméket kapunk. R_{FA}=0,48; R_{FB}=0,15.

40 Tömegspektrum adatok (m/e): 841 (M⁺), 754 (M⁺-87).

45 A magmágneses rezonanciaspektrum adatai (CDCl₃, 100 MHz): 1,42 (3"-CH₃); 2,57 [3'-N(CH₃)₂]; 3,55 (4-OCH₃); 9,84 (CHO) ppm.

50 15. példa

4"-Acetil-3,3"-dipropionil-leukomicin V:

55 A 9. példa szerint kapott 1 g 2'-acetil-SF-837-et feloldunk 10 ml vízmentes diklór-metánban, hozzáadunk 0,23 ml vízmentes piridint és 480 mg p-nitro-benzoil-kloridot, majd szobahőmérsékleten 17 órát kevertetjük. A reakcióelegyhez egyenlő mennyiségű vizet adunk, alaposan összekeverjük, és az elválasztott diklór-metános réteget 10 ml vízzel és 10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. Vízmentes nátrium-szulfáttal végzett szárítás után az oldatot szárazra pároljuk, így 2'-acetil-9-(p-nitro-benzoil)-SF-837-et kapunk (R_{FB}=0,72; R_{FC}=0,44). Az anyagot feloldjuk 65 vízmentes piridinben, hozzáadunk 1,2 ml ecetsavan-

hidridet, és 90 °C-on 3 napig reagáltatjuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és feloldjuk 10 ml kloroformban, majd 10 ml híg sósavoldattal, 10 ml vízzel és 10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. A maradékot kevés benzolban oldjuk, és szilikagéllel töltött oszlopon benzol : acetone (20 : 1) eleggyel kromatografáljuk. A fő eluátumot vákuumban bepároljuk, és 15 ml ammóniával telített metanolban oldjuk, 2 napig szobahőmérsékleten állni hagyjuk, vákuumban bepároljuk, hozzáadunk 20 ml metanolt, és 18 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk, és szilikagéllel töltött oszlopon benzol : acetone (7 : 1) eleggyel eluáljuk. A 0,56 R_{fA} -értékű anyagot tartalmazó eluátumokat szárazra párolva 280 mg terméket kapunk. $R_{fA}=0,56$; $R_{fB}=0,18$.

Tömegspektrum adatok (m/e): 855 (M^+), 796 (M^+-59), 782 (M^+-73).

16. példa

3"-Butiril-4"-propionil-leukomicin V:

A 4. példában kapott 5 g 18,2'-diacetil-9-(diklór-acetil)-3,18-O-ciklo-leukomicin A_5 -öt feloldunk 30 ml vízmentes piridinben, hozzáadunk 15 ml propionsav-hidridet, és 100 °C-on 40 órát reagáltatjuk. A reakcióelegyet 500 ml jeges vízbe öntjük, a pH-t vizes ammónium-hidroxid oldattal 9,5-re állítjuk, és kétszer extraháljuk 300 ml kloroformmal. A kloroformos réteget vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban szárazra párolva 5,13 g port kapunk. A port szilikagéllel töltött oszlopon benzol : acetone (18 : 1) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A 0,63 R_{fC} -értékű anyagot tartalmazó eluátumot szárazra párolva 1,5 g 18,2'-diacetil-3"-butiril-3,18-O-ciklo-9-(diklór-acetil)-4"-propionil-leukomicin V-t kapunk.

Ezt az anyagot feloldjuk 30 ml ammóniával telített metanolban, 16 órán át állni hagyjuk, és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot 50 ml metanolban oldjuk, 20 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd vákuumban szárazra pároljuk. A kapott maradékot szilikagéllel töltött oszlopon benzol : acetone (6 : 1) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A 0,46 R_{fA} -értékű anyagot tartalmazó eluátumot vákuumban szárazra párolva 1,2 g terméket kapunk. $R_{fA}=0,46$; $R_{fB}=0,11$.

Tömegspektrum adatok (m/e): 827 (M^+), 754 (M^+-73), 740 (M^+-87).

A magmágneses rezonanciaspektrum adatai ($CDCl_3$, 100 MHz): 1,43 (3"- CH_3); 2,57 [3'-N(CH_3)₂]; 3,54 (4-O CH_3); 9,87 (CHO) ppm.

17. példa

3"-Izovaleril-leukomicin A_5 :

5 g 2'-acetil-leukomicin A_5 -öt feloldunk 25 ml vízmentes diklór-metánban, hozzáadunk 1,64 ml vízmentes piridint, majd jeges hűtés közben belecsepegtetünk 1,77 ml diklór-acetil-kloridot, és 1 órán át kevertetjük. A reakcióelegyhez hideg vizet adunk, és 25 ml diklór-metánnal extraháljuk. A diklór-metános réteget vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, vákuumban

szárazra párolva kvantitatív kitermeléssel 2'-acetil-3,9-(diklór-acetil)-leukomicin A_5 -öt kapunk.

5 g fenti terméket feloldunk 50 ml vízmentes dioxánban, hozzáadunk 7,87 ml γ -kollidint, majd hűtés közben belecsepegtetünk 6,62 ml izovaleril-kloridot, és 90 °C-on 80 órát kevertetjük. A reakcióelegyet 500 ml hideg vízbe öntjük, és kétszer extraháljuk 400 ml benzollal. A benzolos réteget vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot 20 ml metanolban oldjuk, hozzáadunk 20 ml ammóniával telített metanolt, és szobahőmérsékleten 30 percig kevertetjük. A reakcióelegyet 500 ml hideg vízbe öntjük, kétszer extraháljuk 400 ml benzollal, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk benzol : acetone (15 : 1; 7 : 1 és 5 : 1) eleggyel végzett gradiens elúcióval. A fő frakciókat egyesítjük, és vákuumban szárazra párolva 1,25 g nyers 2'-acetil-3"-izovaleril-leukomicin A_5 -öt kapunk. Ezt feloldjuk 20 ml metanolban, 20 órán át visszafolyatás közben forraljuk, és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot újra kromatografáljuk szilikagéllel töltött oszlopon benzol : acetone (9 : 1) eleggyel eluálva. A 0,48 R_{fA} -értékű anyagot tartalmazó frakciókat bepároljuk, így 830 mg terméket kapunk. $R_{fA}=0,48$.

Tömegspektrum adatok (m/e): 855 (M^+), 768 (M^+-87), 754 (M^+-101).

A magmágneses rezonanciaspektrum adatai ($CDCl_3$, 100 MHz): 1,42 (3"- CH_3); 9,89 (CHO) ppm.

18. példa

3"-Acetil-leukomicin A_1 :

5 g 2'-acetil-leukomicin A_1 -et feloldunk 25 ml vízmentes diklór-metánban, hozzáadunk 1,64 ml vízmentes piridint, jeges hűtés közben belecsepegtetünk 1,77 ml diklór-acetil-kloridot, és 1 órát kevertetjük. A reakcióelegyhez 25 ml hideg vizet adunk, és 25 ml diklór-metánnal extraháljuk. A diklór-metános réteget vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, és vákuumban szárazra párolva kvantitatív kitermeléssel 2'-acetil-3,9-(diklór-acetil)-leukomicin A_1 -et kapunk.

5 g fenti termék 50 ml vízmentes etil-acetáttal készített oldatához hozzáadunk 9,4 ml γ -kollidint, és jeges hűtés közben belecsepegtetünk 4,6 ml acetil-kloridot, majd 72 órán át 70 °C-on kevertetjük.

A reakcióelegyet 250 ml jeges vízbe öntjük, és kétszer extraháljuk 150 ml kloroformmal. A kloroformos réteget híg vizes sósavoldattal (pH 2), vízzel és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot 10 ml metanolban oldjuk, hozzáadunk 10 ml ammóniával telített metanolt, majd szobahőmérsékleten 30 percig kevertetjük. A reakcióelegyet 250 ml jeges vízbe öntjük, és kloroformmal kétszer extraháljuk. A kloroformos réteget vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot szilikagéllel töltött oszlopon benzol : acetone (8 : 1) eleggyel eluálva kromatografáljuk, az eluátumot bepárolva 1,4 g nyers 2,3"-diacetil-leukomicin A_1 -et kapunk porként. A porszerű nyersterméket feloldjuk 20 ml metanolban, 20 órán át visszafolyatás

közben forraljuk, és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot ismét kromatografáljuk szilikagél oszlopon benzol:acetón (6:1) eleggyel eluálva. A 0,46 R_{fA} -értékű anyagot tartalmazó eluátumot vákuumban szárazra párolva 716 mg terméket kapunk. $R_{fA}=0,46$.

Tömegspektrum adatok (m/e): 827 (M^+), 768 (M^+-59), 726 (M^+-101).

A magmágneses rezonanciaspektrum adatai ($CDCl_3$, 100 MHz): 1,43 ($3''-CH_3$); 2,00 ($3''-OAc$); 9,89 (CHO) ppm.

19. példa

3''-Acetil-leukomicin A_5 :

65 g 2'-acetil-leukomicin A_5 -öt feloldunk 300 ml vízmentes diklór-metánban, hozzáadunk 44 ml vízmentes piridint és 39 ml trimetil-szilil-kloridot, majd 1 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet 2 liter vízbe öntjük, és 500 ml kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot 0,1 n sósavoldattal, vízzel és 3%-os vizes ammónium-hidroxid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, és vákuumban szárazra pároljuk, így 69 g nyers 2'-acetil-3,9-bisz(trimetil-szilil)-leukomicin A_5 -öt kapunk.

A fenti anyagot feloldjuk 200 ml vízmentes etil-acetátban, hozzáadunk 227 g tribenzil-amint, majd jeges hűtés közben 51 ml acetil-kloridot, és 70 °C-on 40 órát kevertetjük. A reakcióelegyet 2 liter vízbe öntjük, vizes ammónium-hidroxid oldattal 9,5-re állítjuk a pH-t, és 1 liter kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, és vákuumban bepárolva 2',3''-diacetil-3,9-bisz(trimetil-szilil)-leukomicin A_5 -öt kapunk, amely kismennyiségű 18,2,3''-triacetil-3,9-bisz(trimetil-szilil)-17-dehidro-leukomicin A_5 -öt és nagymennyiségű tribenzil-amint tartalmaz. Ehhez jeges hűtés közben 250 ml ammóniával telített metanolt adunk, és 1,5 órát kevertetjük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet 2 liter vízbe öntjük, és 1 liter kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot 600 ml hideg metanolban oldjuk, és kiszűrjük az oldatlan tribenzil-amint. A szűrletet 20 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd vákuumban szárazra pároljuk, így 69 g nyers 3''-acetil-3,9-bisz(trimetil-szilil)-leukomicin A_5 -öt kapunk.

Az anyagot feloldjuk 250 ml ecetsav: tetrahydrofuran: víz (3:1:1) elegyben, és 1 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyhez 1 liter kloroformot adunk, és 3%-os vizes ammónium-hidroxid oldattal mossuk. A kloroformos réteget vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, és vákuumban szárazra párolva 64 g nyers 3''-acetil-leukomicin A_5 -öt kapunk, amelyet kevés benzolban feloldunk, és szilikagéllel töltött oszlopra öntjük. Az elúciót gradiens módszerrel benzol: acetón (10:1 — 8:1 — 6:1) eleggyel végezzük. Az egyes frakciókat szilikagél rétegen vékonyréteg-kromatográfiával vizsgáljuk, és a 0,45 R_{fA} -értékű anyagot tartalmazó frakciókat egyesítjük, és vákuumban szárazra párolva 45,5 g tisztított terméket kapunk. (Kitermelés: 70,0%). $R_{fA}=0,45$; $R_{fB}=0,10$.

14

Tömegspektrum adatok (m/e): 813 (M^+), 754 (M^+-59), 726 (M^+-87).

Hatásosság: 2850 γ /mg (standard leukomicinhez viszonyítva).

20. példa

3''-Propionil-leukomicin A_5 :

65 g 2'-acetil-leukomicin A_5 -öt feloldunk 300 ml diklór-metánban, hozzáadunk 44 ml vízmentes piridint és 39 ml trimetil-szilil-kloridot, majd 1 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet 2 liter vízbe öntjük, és 300 ml kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot 0,1 n sósavoldattal, vízzel és 3%-os vizes ammónium-hidroxid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, és vákuumban szárazra párolva 70 g nyers 2'-acetil-3,9-bisz(trimetil-szilil)-leukomicin A_5 -öt kapunk.

A fenti nyersterméket feloldjuk 200 ml dioxánban, hozzáadunk 230 g tribenzil-amint, majd jeges hűtés közben 65 ml propionil-kloridot, és 90 °C-on 24 órát kevertetjük. A reakcióelegyet 2 liter vízbe öntjük, a pH-t vizes ammónium-hidroxid oldattal 9,5-re állítjuk, és 1 liter kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, és szárazra párolva 2'-acetil-3,9-bisz(trimetil-szilil)-3''-propionil-leukomicin A_5 -öt kapunk, amely kismennyiségű 2'-acetil-3,9-bisz(trimetil-szilil)-18,3''-dipropionil-17-dehidro-leukomicin A_5 -öt és nagymennyiségű tribenzil-amint tartalmaz. Ehhez hozzáadunk 250 ml ammóniával telített metanolt, és szobahőmérsékleten 1,5 órát kevertetjük. A reakcióelegyet 2 liter vízbe öntjük, és 1 liter kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot hideg metanolban oldjuk, és kiszűrjük az oldatlan tribenzil-amint. A szűrletet 20 órán át visszafolyatás közben forraljuk, és vákuumban szárazra párolva nyers 3,9-bisz(trimetil-szilil)-3''-propionil-leukomicin A_5 -öt kapunk. Az anyagot 250 ml ecetsav: tetrahydrofuran: víz (3:1:1) elegyben oldjuk, és 1 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyhez 1 liter kloroformot adunk, és 3%-os vizes ammónium-hidroxid oldattal mossuk. A kloroformos réteget vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, és vákuumban szárazra párolva 60 g nyers 3''-propionil-leukomicin A_5 -öt kapunk, amelyet kevés benzolban feloldunk, és szilikagéllel töltött oszlopra öntjük. Az eluálást gradiens módszerrel benzol: acetón (15:1 — 10:1 — 8:1) elegyekkel végezzük. Az egyes frakciókat szilikagélén vékonyréteg-kromatográfiával vizsgáljuk, és a 0,57 R_{fA} -értékű anyagot tartalmazó frakciókat egyesítjük, majd vákuumban szárazra párolva 52,5 g tisztított terméket kapunk. (Kitermelés: 79,4%). $R_{fA}=0,57$; $R_{fB}=0,14$.

Tömegspektrum adatok (m/e): 827 (M^+), 754 (M^+-73), 740 (M^+-87).

Hatásosság: 2850 γ /mg (standard leukomicinnel összehasonlítva).

65 Citrátjának olvadáspontja 122—127 °C.

21. példa

3"-Acetil-leukomicin A₄ (3,3"-diacetil-leukomicin A₅):

30 g 2'-acetil-leukomicin A₅ 150 ml vízmentes diklór-metánnal készült oldatához jeges hűtés közben 6 ml vízmentes piridint és 5,69 ml trimetil-szilil-kloridot adunk, majd 1 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet 0,1 n sósavoldattal, vízzel és 3%-os vizes ammónium-hidroxid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, és vákuumban szárazra párolva 30,2 g nyers 2'-acetil-9-(trimetil-szilil)-leukomicin A₅-öt kapunk.

A fenti nyerstermék 50 ml vízmentes dioxánban oldjuk, hozzáadunk 113 g tribenzil-amint és 25 ml acetil-kloridot, majd 40 órán át 80 °C-on kevertetjük. A reakcióelegyet 1 liter vízbe öntjük, a pH-t vizes ammónium-hidroxid oldattal 9,5-re állítjuk, és 500 ml kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékhoz 50 ml ammóniával telített metanolt adunk, és 2 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet 1,5 liter vízbe öntjük, és 500 ml kloroformmal extraháljuk. A kloroformos réteget vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot 200 ml hideg metanolban oldjuk, és kiszűrjük az oldatlan tribenzil-amint. A szűrletet 20 órán át visszafolytatás közben forraljuk, és szárazra párolva nyers 3,3"-diacetil-9-(trimetil-szilil)-leukomicin A₅-öt kapunk.

A nyerstermék 125 ml ecetsav : tetrahidrofurán : víz (3 : 1 : 1) elegyben feloldjuk, és szobahőmérsékleten 2 órát kevertetjük. A reakcióelegyhez 500 ml kloroformot adunk, és 3%-os vizes ammónium-hidroxid oldattal mossuk. A kloroformos réteget vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, és vákuumban szárazra párolva 29,8 g nyers 3,3"-diacetil-leukomicin A₅-öt kapunk. Ezt az anyagot kevés benzolban feloldjuk, szilikagéllel töltött oszlopra öntjük, és gradiens módszerrel benzol : acetone (10 : 1 — 8 : 1 — 6 : 1) eleggyel eluáljuk. A frakciókat szilikagélén vékonyréteg-kromatográfiával vizsgáljuk, a 0,58 R_{fA}-értékű anyagot tartalmazó frakciókat egyesítjük, vákuumban szárazra pároljuk, így 21,2 g tisztított terméket kapunk. (Kitermelés : 67,2%. R_{fA} = 0,58; R_{fB} = 0,15.

Tömegspektrum adatok (m/e): 855 (M⁺), 796 (M⁺-59), 768 (M⁺-87).

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű új, 3"-acilezett makrolid antibiotikumok és sóik előállítására — ebben a képletben

R₁ hidrogénatomot vagy 2—3 szénatomos alkanoil-csoportot,

R₂ hidrogénatomot vagy 2—4 szénatomos alkanoil-csoportot jelent, és R₁ és R₂ közül legalább az egyik hidrogénatom,

R' és R'' közül az egyik R₃ jelű csoport és a másik R₄ jelű csoport, és

R₃ 2—6 szénatomos alkanoilcsoportot és

R₄ 2—5 szénatomos alkanoilcsoportot jelent — azzal jellemezve, hogy

a) az (Ia) általános képletű vegyületek előállítására — ebben a képletben R₃ és R₄ a tárgyi körben megadott jelentésű, R₁₁ 2—3 szénatomos alkanoilcsoportot jelent — egy (III) általános képletű vegyületet — ebben a képletben R₅ védőcsoportot, előnyösen halogénezett acetil-, p-nitro-benzoil- vagy szililcsoportot jelent, R₆ hidrogénatomot vagy R₆₁ jelű csoportot jelent, ahol R₆₁ 2—4 szénatomos alkanoilcsoport és R₁ és R₄ a tárgyi körben megadott jelentésű — 2—6 szénatomos alifás karbonsav-származékkal, előnyösen savhalogeniddel acilezünk, majd a kapott (IV) és (IV') általános képletű vegyületekről — a képletekben R₈ jelentése R₆₁ vagy R₃ jelű csoport, R₁₁, R₃, R₄, R₅ és R₆₁ a fenti jelentésű — kívánt esetben szétválasztás után a jelenlevő védőcsoportokat szelektíven eltávolítjuk, vagy

b) az (Ib) általános képletű vegyületek előállítására — ebben a képletben R₂₁ 2—4 szénatomos alkanoil-csoportot jelent és R₃ és R₄ a tárgyi körben megadott jelentésű — egy (V) általános képletű vegyületet — ebben a képletben R₆ hidrogénatomot vagy R₆₁ jelű csoportot jelent, ahol R₆₁ 2—4 szénatomos alkanoilcsoport és R₂ és R₄ a tárgyi körben megadott jelentésű — 2—4 szénatomos alifás karbonsav-származékkal, előnyösen anhidriddel reagáltatunk, majd a kapott (VI) általános képletű vegyületet — ebben a képletben R₇ jelentése R₆₁ vagy R₂₁ jelű csoport és R₂₁, R₄ és R₆₁ a fenti jelentésű — egy 2—6 szénatomos alifás karbonsav-származékkal, előnyösen halogeniddel reagáltatjuk, majd a kapott (VII) általános képletű vegyületről — ebben a képletben R₂₁, R₃, R₄ és R₇ a fenti jelentésű — a jelenlevő védőcsoportokat szelektíven lehasítjuk, vagy

c) az (Ic) általános képletű vegyületek előállítására — ebben a képletben R₃ és R₄ a tárgyi körben megadott jelentésű —

c₁) egy (VIII) általános képletű vegyületet — ebben a képletben R₅₁ védőcsoport, előnyösen klórozott acetilcsoport, R₆ hidrogénatom vagy R₆₁ jelű csoport, ahol R₆₁ 2—4 szénatomos alkanoilcsoport és R₄ a fenti jelentésű — 2—4 szénatomos alifás karbonsav-származékkal, előnyösen anhidriddel acilezünk, majd a (IX) általános képletű vegyületet — ebben a képletben R₇ jelentése R₆₁ vagy R₂₁ jelű csoport és R₂₁ 2—4 szénatomos alkanoil-csoport és R₅₁, R₆₁ és R₄ a fenti jelentésű — a 3"-helyzetben alifás karbonsav-származékkal, előnyösen halogennel acilezzük, vagy

c₂) egy (IX) általános képletű vegyületet — ebben a képletben R₄, R₅₁ és R₆₁ a fenti jelentésű — 2—6 szénatomos alifás karbonsav-származékkal, előnyösen halogennel a 3"-helyzetben acilezünk, majd a kapott (XII) vagy (XIII) általános képletű vegyületről — ebben a két képletben R₂₁, R₅₁, R₆₁, R₃, R₄, R₅ és R₇ a fenti jelentésű — a jelenlevő védőcsoportokat szelektíven lehasítjuk, és a kapott (XIV) általános képletű vegyületről — ebben a képletben R₃, R₄ és R₆ a fenti jelentésű — a 2'-helyzetű acilcsoportot eltávolítjuk, vagy

c₃) egy (XXI) általános képletű vegyületet — ebben a képletben R₅₃ védőcsoportot, előnyösen szililcsoportot jelent és R₄ és R₆ a fenti jelentésű — 2—6 szénatomos alifás karbonsav-származékkal, előnyösen halogennel reagáltatunk, és a kapott (XXII) és (XXII') általános képletű vegyületekről — ebben a képletben R₈, R₆ vagy R₃ jelű csoportot jelent és R₃, R₄, R₅₃ és R₆₁ a fenti jelentésű — adott esetben szétválasztásuk után a jelenlevő védőcsoportokat szelektíven lehasítjuk, vagy

d) az (Id) általános képletű vegyületek előállítására — ebben a képletben R_{11} 2—3 szénatomos alkanoilcsoportot jelent, R_3 és R_4 a tárgyi körben megadott jelentésű — egy (XVI) általános képletű vegyületet — ebben a képletben R_{52} védőcsoportot, előnyösen p-nitro-benzoilcsoportot jelent, és R_1 , R_4 és R_{61} a fenti jelentésű — 2—6 szénatomos alifás karbonsav-származékkal, előnyösen anhidriddel acilezünk, majd a kapott (XVII) és (XVIII) általános képletű vegyületekről — ezekben a képletekben R_{11} , R_3 , R_4 , R_{52} és R_8 a fenti jelentésű — adott esetben szétválasztás után a jelenlevő védőcsoportokat szelektíven lehasítjuk; vagy

e) az (Ie) általános képletű vegyületek előállítására — ebben a képletben R_{21} 2—4 szénatomos alkanoilcsoportot jelent és R_3 és R_4 a tárgyi körben megadott jelentésű — egy (VI) általános képletű vegyületet — ebben a képletben R_4 , R_7 , R_{21} és R_{61} a b) eljárásnál megadott jelentésű — 2—6 szénatomos alifás karbonsav-származékkal, előnyösen anhidriddel acilezünk, majd a kapott (XIX) általános képletű vegyületről — R_3 , R_4 , R_7 és R_{21} a fenti jelentésű — a 18-helyzetű védőcsoportot és a 2'-acilcsoportot szelektíven lehasítjuk, vagy

f) az (If) általános képletű vegyületek előállítására — ebben a képletben R_3 és R_4 a tárgyi körben megadott — egy (IX) általános képletű vegyületet — R_4 , R_7 , R_{21} , R_{51} és R_{61} a c) eljárásnál megadott jelentésű — 2—6 szénatomos alifás karbonsav-származékkal, előnyösen anhidriddel acilezünk, majd a kapott (XX) általános képletű vegyületről — R_3 , R_4 , R_7 , R_{21} , R_{51} és R_{61} a fenti jelentésű — a 9-, valamint 3,18-helyzetű védőcsoportokat és a 2'-acilcsoportot szelektíven lehasítjuk, és kívánt esetben az a)–f) eljárások bármelyikével kapott (I) általános képletű vegyületet sójává átalakítjuk. (Elsőbbsége: 1978. V. 10.)

2. Eljárás az (I') általános képletű új, 3"-acilezett makrolid antibiotikum előállítására — ebben a képletben R_1 hidrogénatomot vagy R'_{11} csoportot képvisel és R'_{11} 2—3 szénatomos alkanoilcsoport, R_3 2—5 szénatomos

alkanoilcsoportot és R_4 2—6 szénatomos alkanoilcsoportot jelent — azzal jellemezve, hogy egy (III) általános képletű vegyületet — ebben a képletben R_4 a tárgyi körben megadott, R_5 valamilyen szililcsoport, R_1 a fenti jelentésű vagy szililcsoport, R_6 hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkanoilcsoport — 2—5 szénatomos alifás karbonsav-halogeniddel acilezünk, majd a kapott (IV) és (IV') általános képletű vegyület keverékét — ebben a két képletben R_3 , R_4 és R_5 a fenti jelentésű, R_8 2—5 szénatomos alkanoilcsoport, R_{11} 2—3 szénatomos alkanoilcsoport vagy valamilyen szililcsoport —

a) a 9- és — adott esetben — 3-helyzetű szililcsoport és a 18- és 2'-helyzetű acilcsoport eltávolítására adott esetben bázist tartalmazó vizes, kevés szénatomos alkanolban melegítjük, vagy

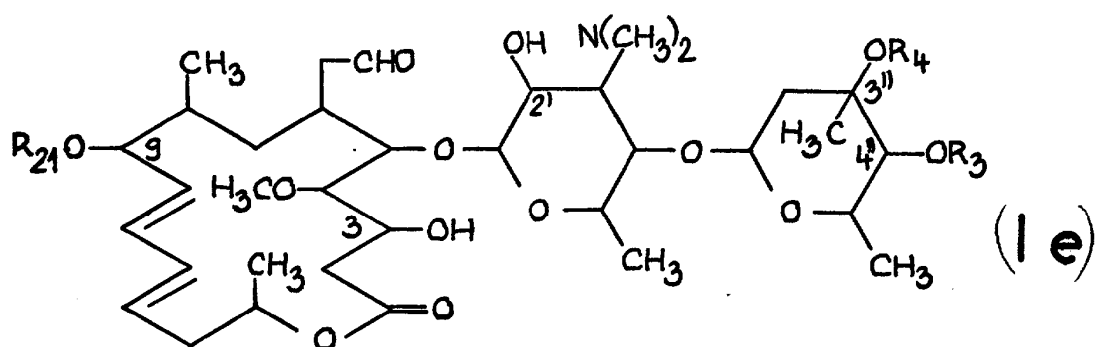
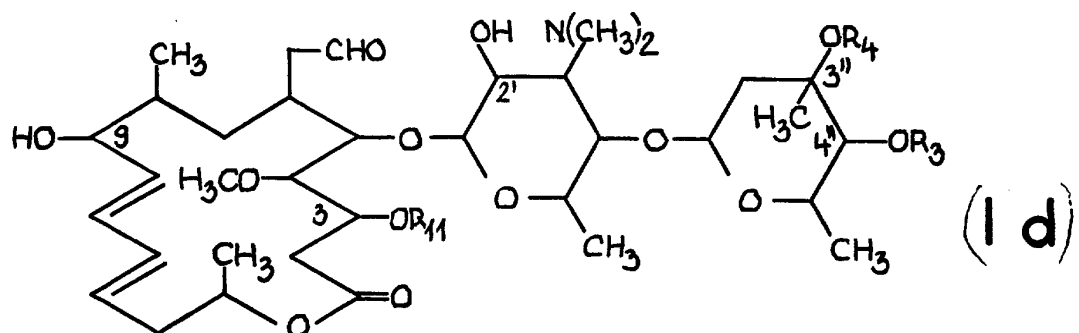
b) a 9- és — adott esetben — 3-helyzetű szililcsoport és a 18-helyzetű acilcsoport eltávolítására bázis jelenlétében vizes, kevés szénatomos alkanollal, majd a 2'-helyzetű acilcsoport eltávolítására adott esetben vizet tartalmazó metanolban melegítve kezeljük;

c) a 18-helyzetű acilcsoport eltávolítására ammóniát tartalmazó metanollal, a 9- és — adott esetben — 3-helyzetű szililcsoport és a 2'-helyzetű acilcsoport eltávolítására vizes, kevés szénatomos alkanolban melegítve kezeljük;

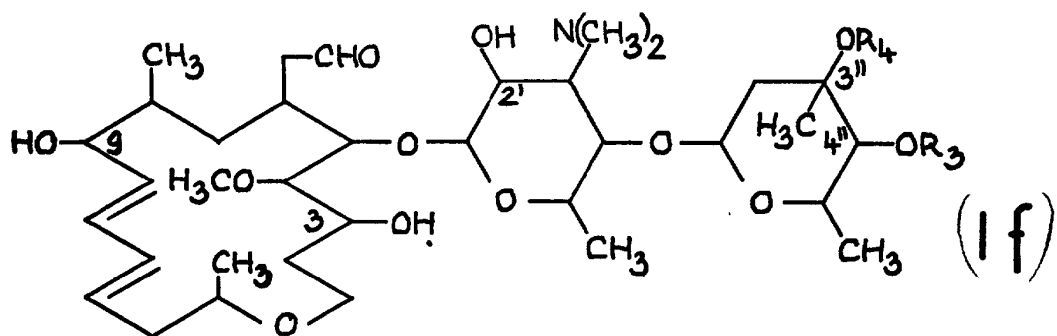
d) a 18-helyzetű acilcsoport eltávolítására ammóniát tartalmazó metanollal, a 2'-helyzetű acilcsoport eltávolítására metanollal melegítve, a 9- és — adott esetben — 3-helyzetű acilcsoport eltávolítására vizes savval kezeljük. (Elsőbbsége: 1979. IV. 12.)

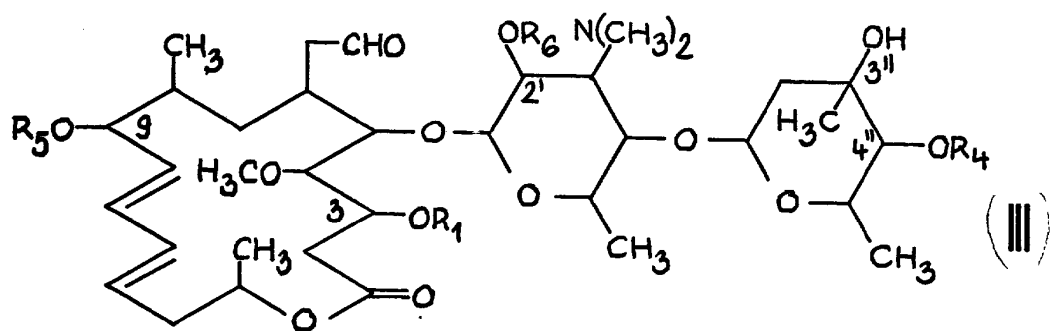
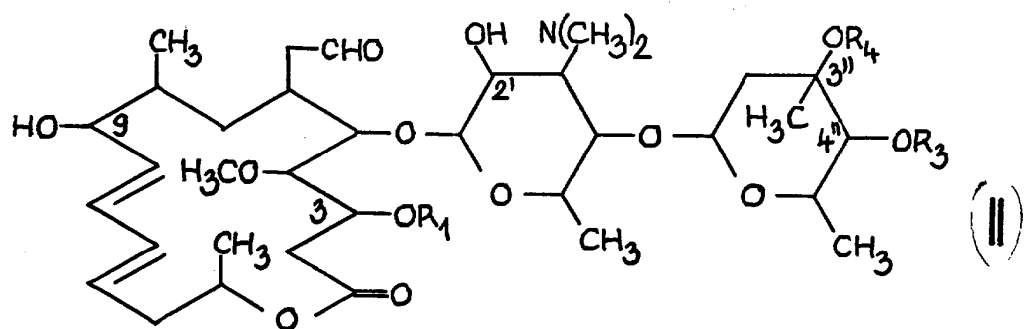
3. Eljárás hatóanyagként (I) általános képletű makrolid antibiotikumot vagy gyógyszeratlag elfogadható sóját — R_1 , R_2 , R' és R'' az 1. igénypont tárgyi körében megadott — tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti bármely eljárással előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítésben szokásos hordozó-, hígító- és/vagy egyéb segédanyaggal kikészítjük. (Elsőbbsége: 1978. V. 10.)

11 db ábraoldal

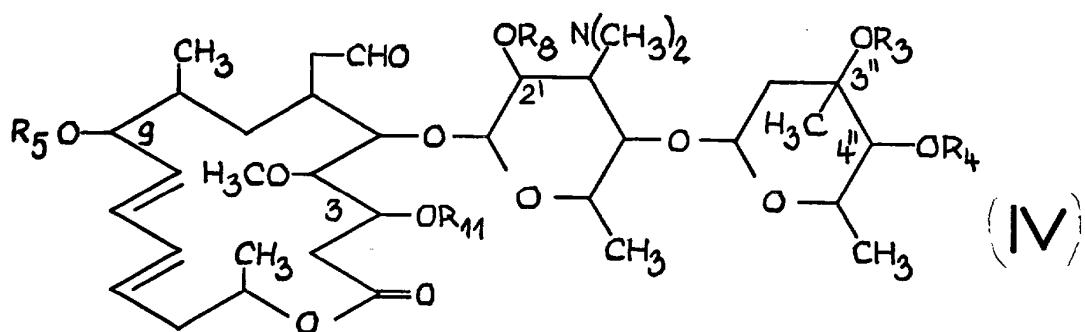


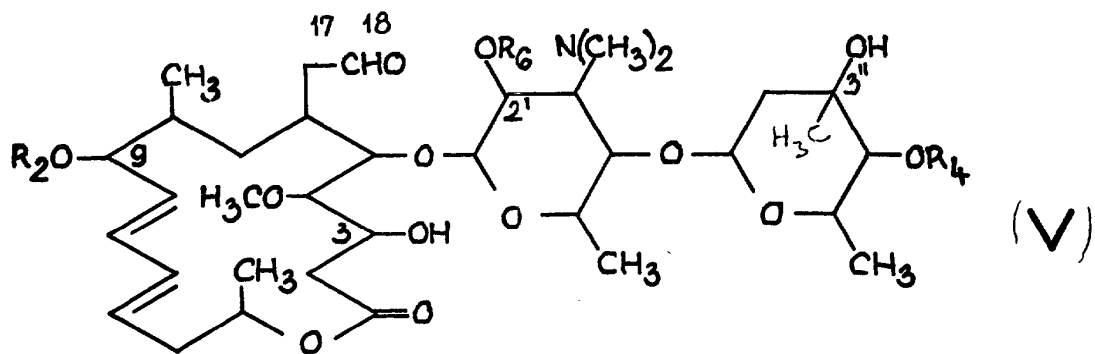
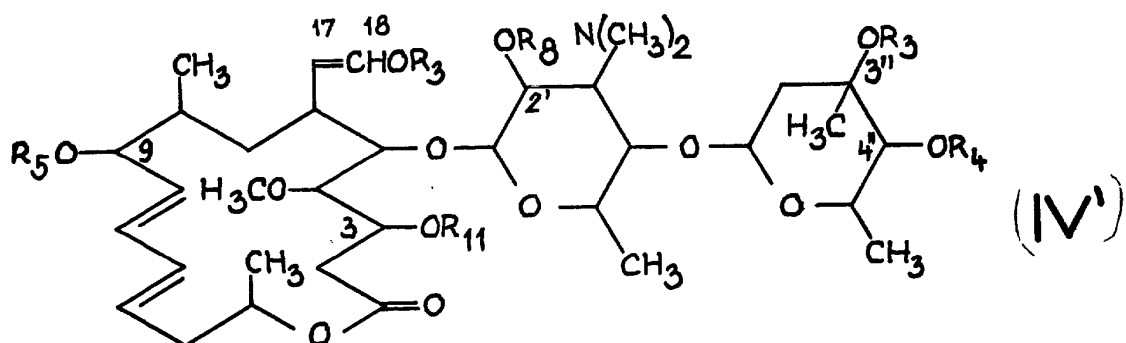
181973
Nemzetközi osztályozás:
C 07 H 17/08



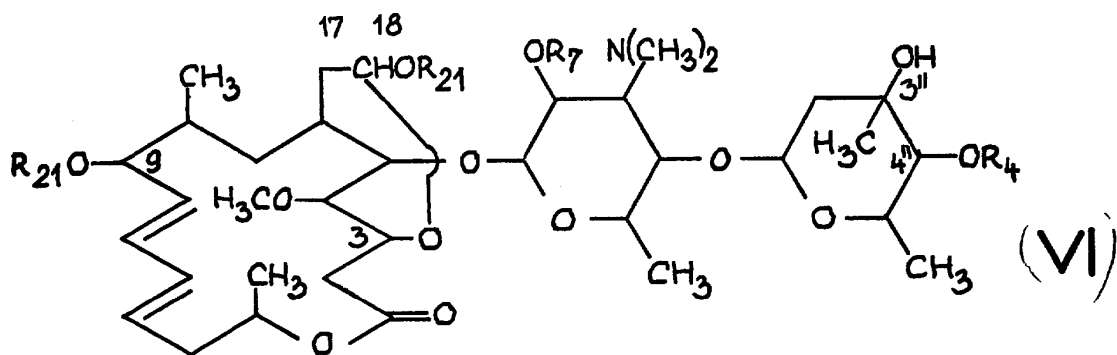


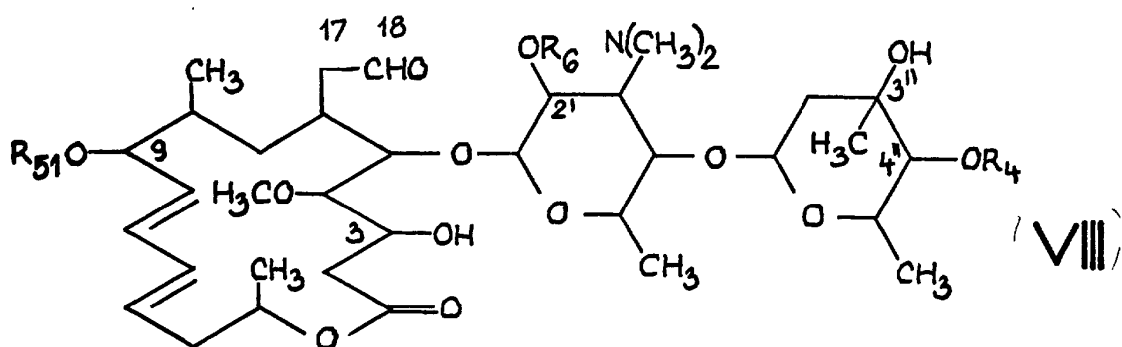
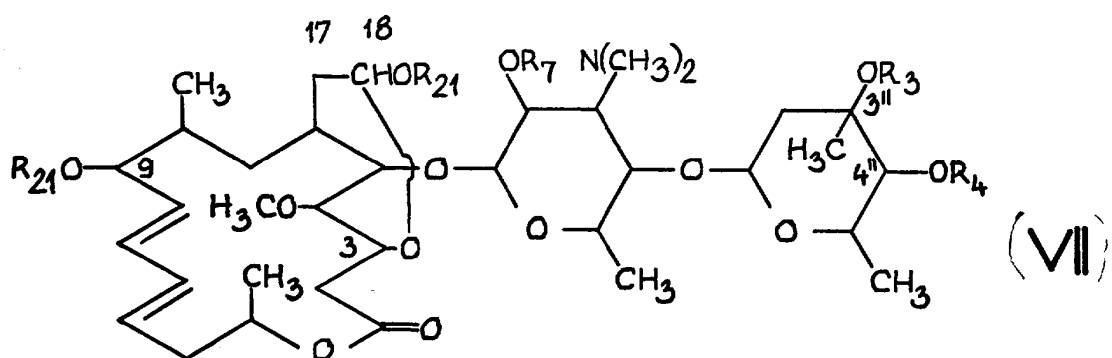
181973
Nemzetközi osztályozás:
C 07 H 17/08



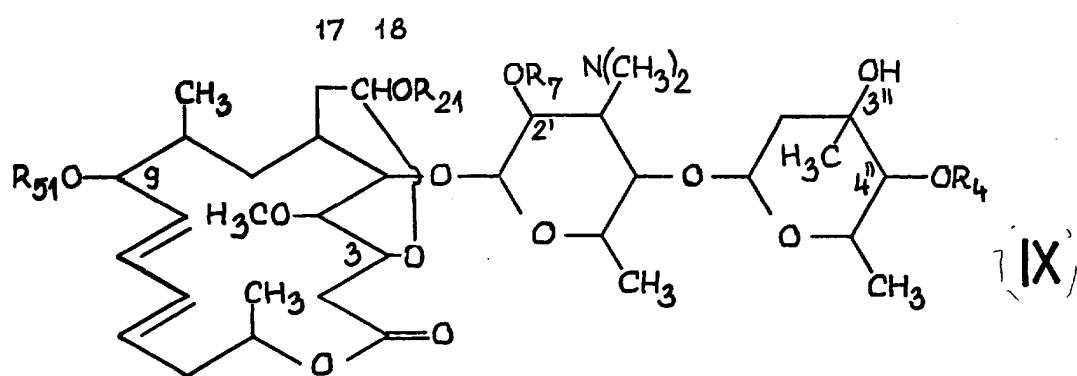


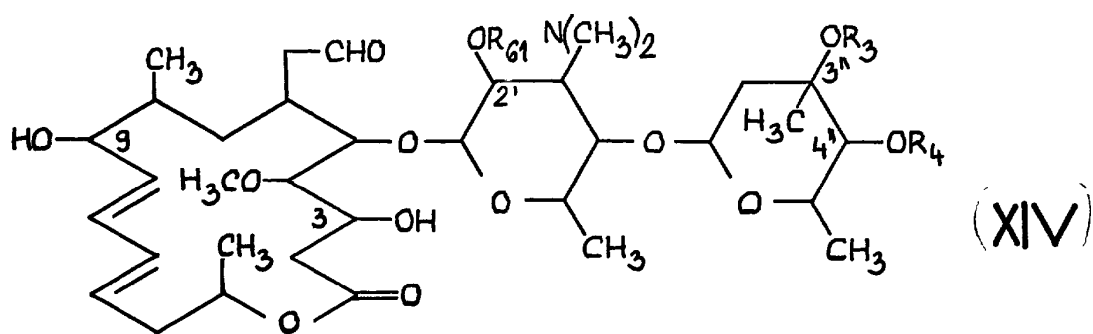
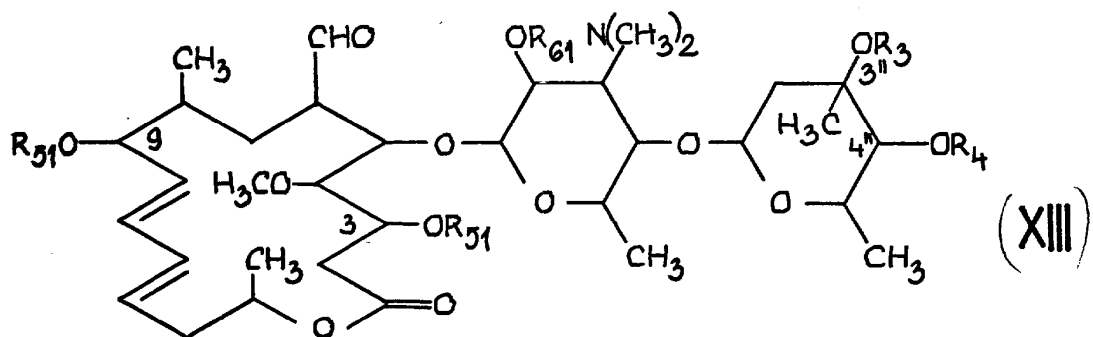
181973
Nemzetközi osztályozás:
C 07 H 17/08



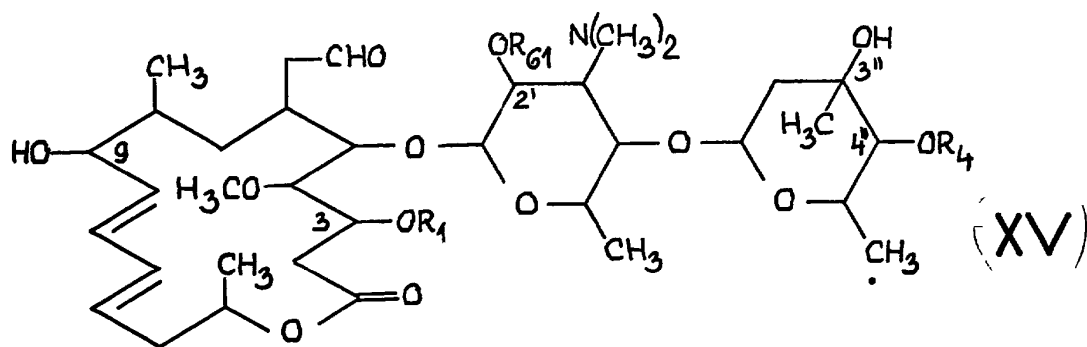


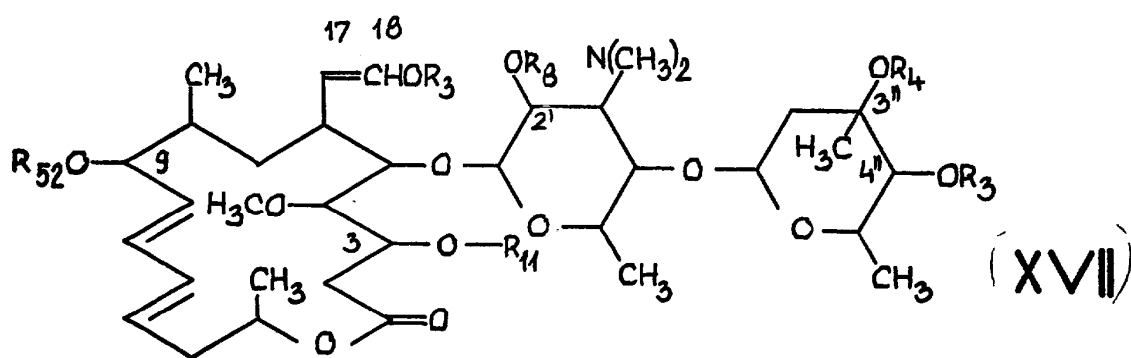
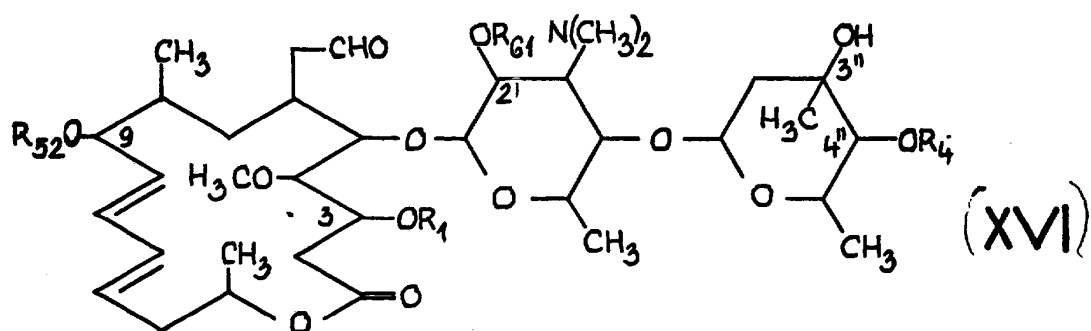
181973
Nemzetközi osztályozás:
C 07 H 17/08



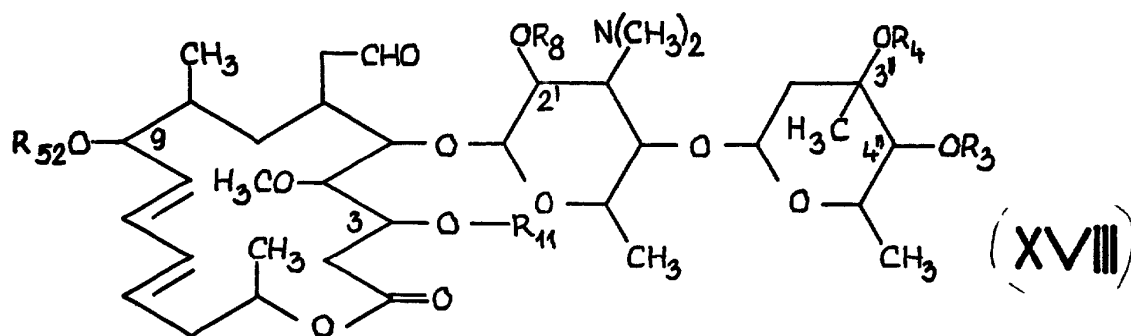


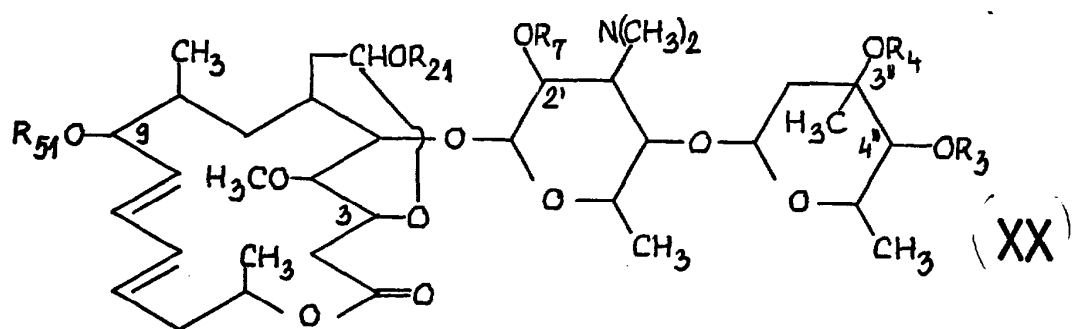
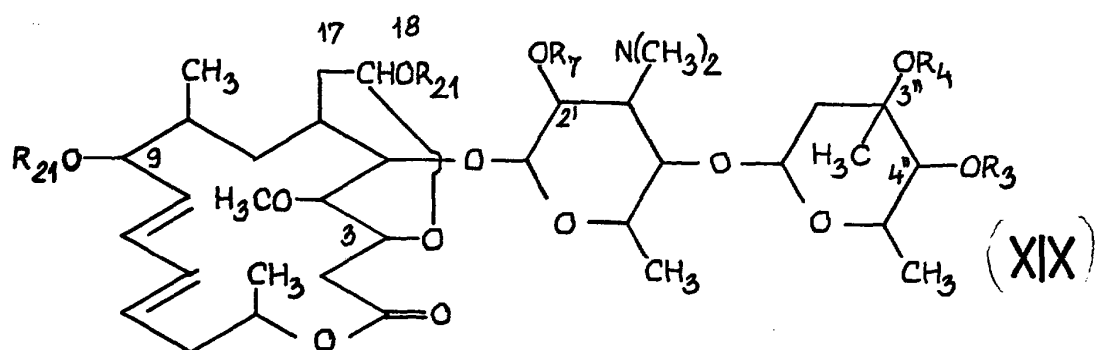
181973
Nemzetközi osztályozás:
C 07 H 17/08



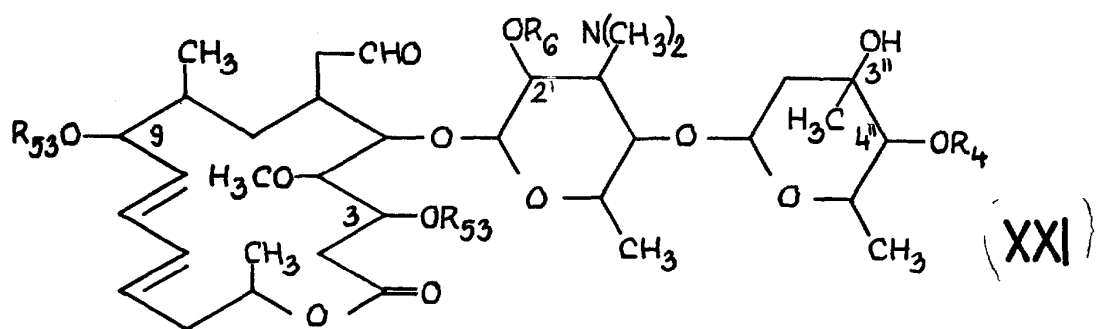


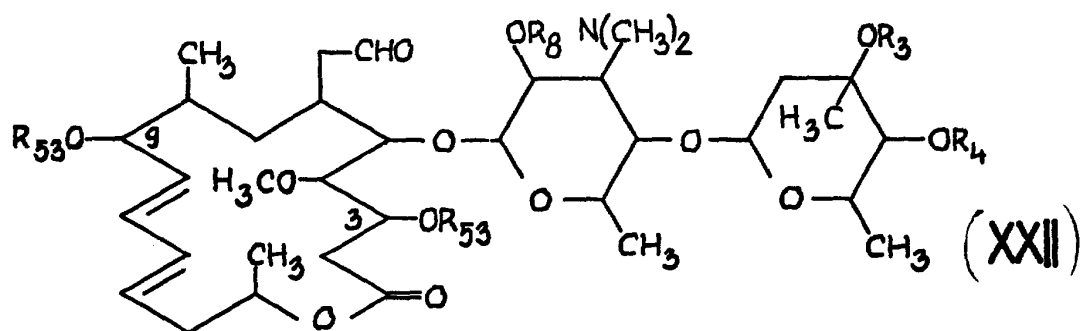
181973
Nemzetközi osztályozás:
C 07 H 17/08



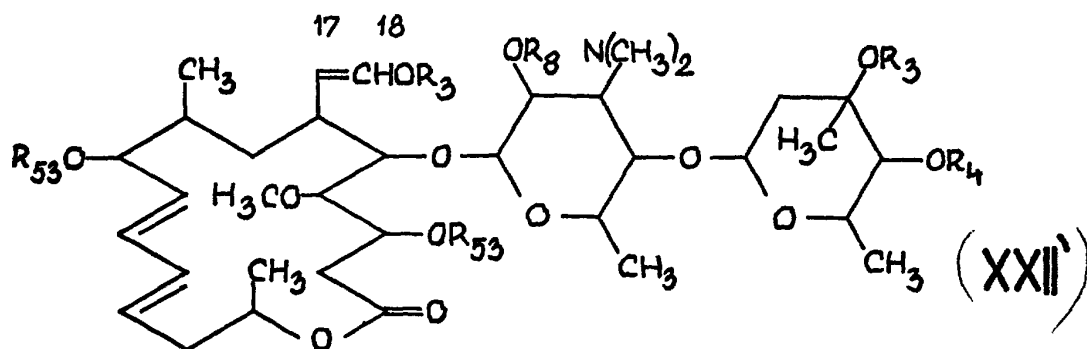


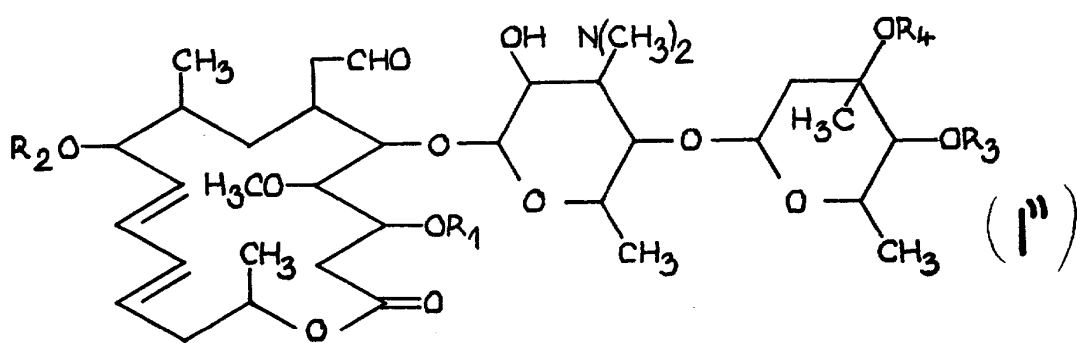
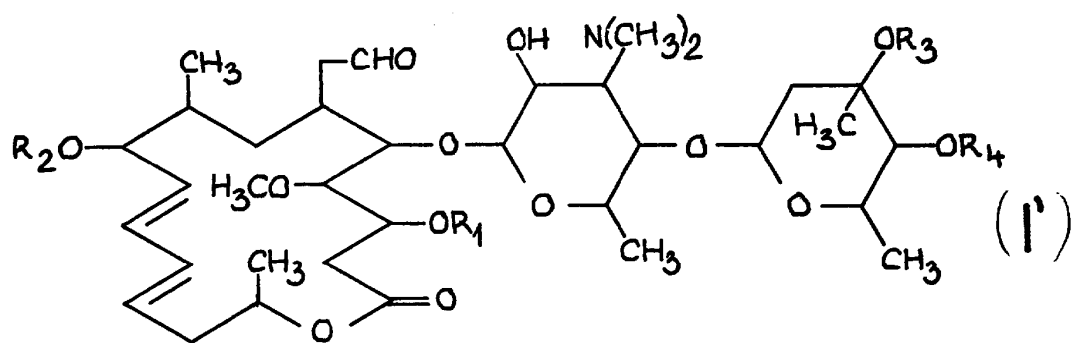
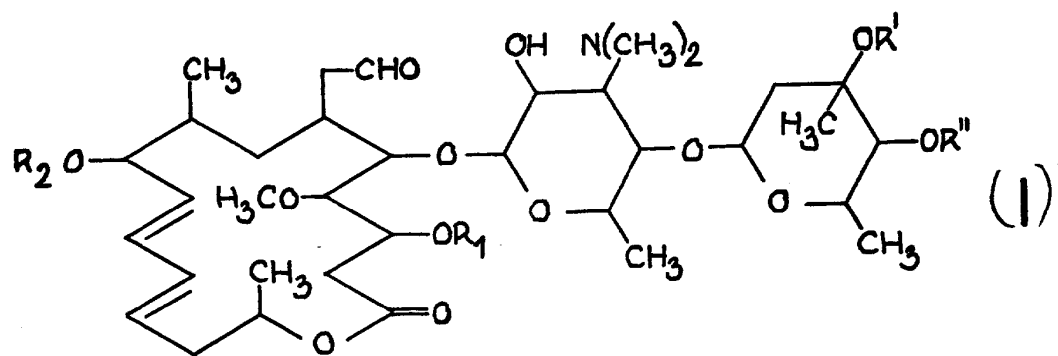
181973
Nemzetközi osztályozás:
C 07 H 17/08



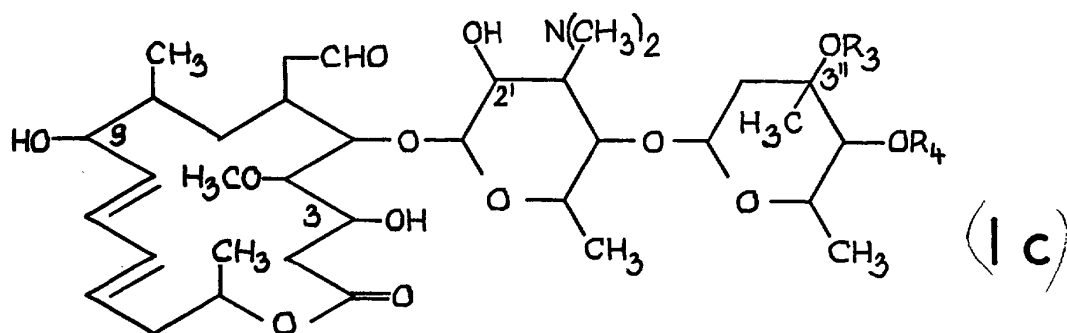
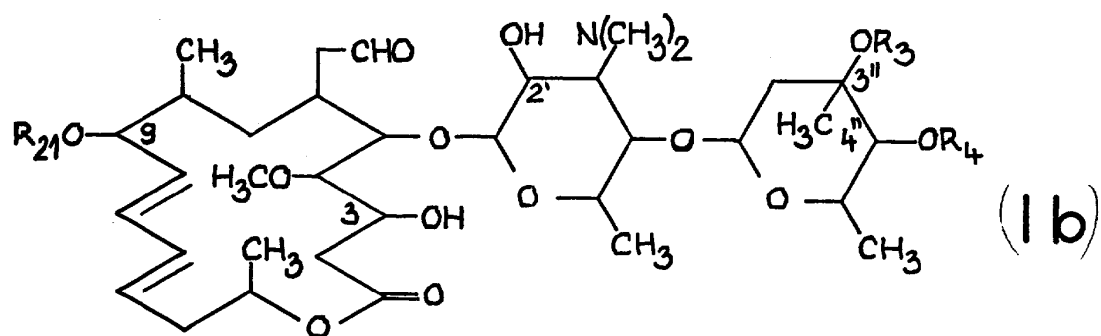
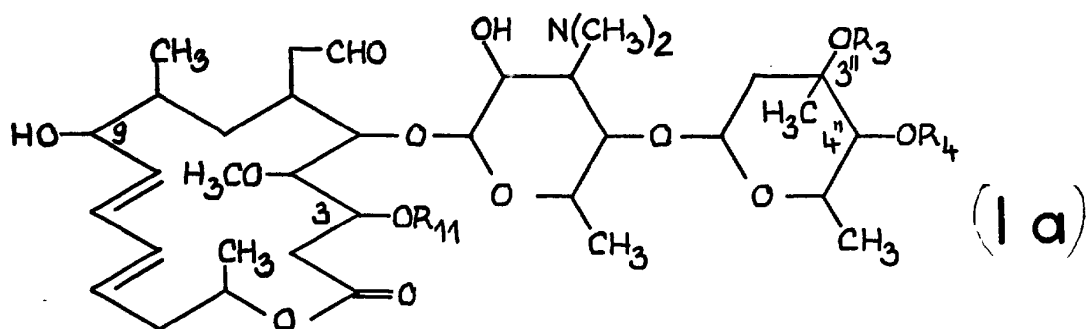


181973
Nemzetközi osztályozás:
C 07 H 17/08





181973
Nemzetközi osztályozás:
C 07 H 17/08



181973
Nemzetközi osztályozás:
C 07 H 17/08