



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

231154

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 123/00

(22) Přihlášeno 22 06 72
(21) (PV 4408-72)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 15 11 71
(198 990) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 15 02 84

(45) Vydáno 15 06 86

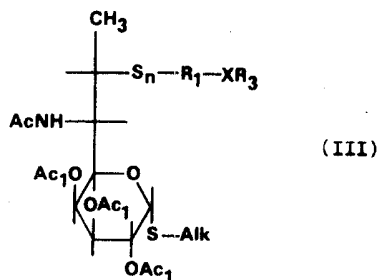
(72) (73)

Autor vynálezu
a současně
majitel patentu

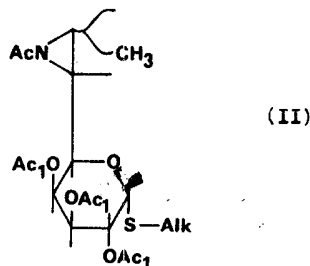
BANNISTER BRIAN, KALAMAZOO, MICHIGAN (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby acylderivátů alkyl-7-desoxy-7-RS_n-α-thiolinkosaminidů

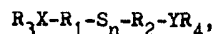
Způsob výroby acylderivátů alkyl-7-desoxy-7-RS_n-α-thiolinkosaminidů obecného vzorce III



spočívající v zahřívání alkyl-N-acyl-6,7-aziridino-6-desamino-7-desoxy-α-thiolinkosaminidu obecného vzorce II

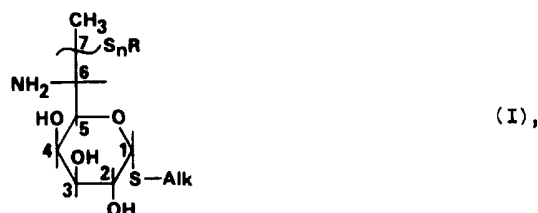


se sulfidem obecného vzorce



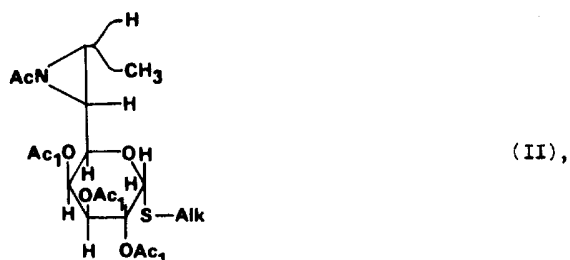
příčemž substituenty Ac, Ac₁, Alk, n, R₁, R₂, R₃X a YR₄ mají význam uvedený v bodě 1 předmětu vynálezu, při molárním poměru obou látek při teplotě 70 až 140 °C, s výhodou při teplotě refluxu, je-li teplota varu sulfidu taková, že směs vře pod 110 °C, v ledové kyselině octové nebo v jiných bezvodých nižších alkanových kyselinách nebo v bezvodé kyselině benzoové a v jiných arenových kyselinách obsahujících nejvýše 12 atomů uhlíku za atmosférického tlaku a v případě, použije-li se sulfid o nízké teplotě varu, že poskytne reakční směs, která refluxuje při teplotě pod 70 °C, je nutné reakci provést při vyšším tlaku než atmosférickém.

Vynález se týká způsobu výroby acylderivátů alkyl-7-desoxy-7-RS_n-alfa-thiolinkosaminidů obecného vzorce I

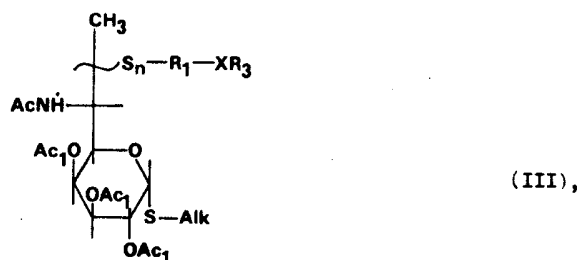


kde n značí celé číslo 1 až 4, Alk znamená alkyl mající nejvýše 4 atomy uhlíku, například methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sek. butyl, isobutyl a terc. butyl, anebo 2-hydroxyethyl; R znamená radikál -R₁-XR₃, ve kterém R₁ jest zbytek nasyceného alifatického uhlovodíku obsahující nejvýše 18 atomů uhlíku, zbytek nenasyceného alifatického uhlovodíku obsahující nejvýše 10 atomů uhlíku, zbytek aromatického uhlovodíku obsahující nejvýše 11 atomů uhlíku, anebo zbytek oxakarbocyklického aromatického či thiakarbocyklického aromatického uhlovodíku obsahující nejvýše 8 atomů uhlíku; XR₃ představuje vodík anebo 1 nebo 2 substituenty, přičemž X jest kyslík nebo síra a R₃ znamená vodík, alkyl, alkenyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, alkoxyalkyl, alkylthioalkyl, všechny mající nejvýše 6 atomů uhlíku, fenyl, benzyl, furyl, furfuryl, thienyl nebo thenyl; a v případě, že R₁ a R₃ jsou alkyly, mohou být navzájem vázány a tvořit oxacykloalkyl mající nejvýše 5 atomů uhlíku a mající 3 až 6 členů v cyklu.

Sloučeniny obecného vzorce I se podle vynálezu připraví tak, že se alkyl-N-acyl-6,7-aziridino-6-desamino-7-desoxy-alfa-thiolinkosaminid obecného vzorce II



ve kterém Ac a Ac₁ představují karboxacyl mající nejvýše 18 atomů uhlíku a Alk má shora definovaný význam, zahrnuje v přítomnosti ledové kyseliny octové nebo v přítomnosti jiných bezvodých nižších alkanových kyselin, bezvodé kyseliny benzoové nebo jiných arenových kyselin obsahujících nejvýše 12 atomů uhlíku, se sulfidem obecného vzorce R₃X-R₁-S_n-R₂-YR₄, ve kterém n jest 1, 2, 3 nebo 4; R₁ a R₂, které mohou být stejné nebo různé, značí zbytky nasycených alifatických uhlovodíků obsahující nejvýše 18 atomů uhlíku, zbytky nenasycených alifatických uhlovodíků obsahující nejvýše 10 atomů uhlíku, zbytky cykloalifatických uhlovodíků obsahující nejvýše 10 atomů uhlíku, zbytky aromatických uhlovodíků obsahující nejvýše 11 atomů uhlíku, anebo zbytky oxakarbocyklických či thiakarbocyklických aromatických uhlovodíků obsahující nejvýše 8 atomů uhlíku; R₃X a YR₄ představují vodík nebo dohromady nejvýše tři substituenty, přičemž X a Y, které mohou být stejné nebo rozdílné, značí kyslík nebo síru a R₃ a R₄, které mohou být stejné nebo rozdílné, značí vodík, karboxacyl (Ac₁), alkyl, alkenyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, alkoxyalkyl, alkylthioalkyl, všechny mající nejvýše 6 atomů uhlíku, fenyl, benzyl, furyl, furfuryl, thienyl nebo thenyl; a přičemž R₃ a R₁ v případě, že X jest kyslík a R₃ jest alkyl, mohou být navzájem vázány a tvořit oxacykloalkyl mající nejvýše 5 atomů uhlíku a mající 3 až 6 členů v cyklu. Je-li třeba, aby v konečném produktu obecného vzorce I bylo n větší než 1, musí -R₂-YR₄ být radikál, který snadno tvoří karboniový ion, například terciární butyl nebo allyl. Otevřením aziridinového kruhu vznikne acylovaný alkyl-7-desoxy-7-RS_n-alfa-thiolinkosaminid obecného vzorce III



ve kterém n , Ac , Ac_1 , X , R_1 , R_3 a Alk mají shora definovaný význam.

Acylové skupiny se poté odstraní hydrazinolýzou způsobem o sobě dobře známém (viz US patent číslo 3 179 565), přičemž se získá alkyl-7-desoxy-7- RS_n -alfa-thiolinkosaminid obecného vzorce I.

Sloučenin podle vynálezu (obecného vzorce I) lze použít ke stejným účelům jako methyl-alfa-thiolinkosaminidu (= methyl-6-amino-6,8-didesoxy-1-thio-D-erythro-alfa-D-galakto-oktopyranosid, alfa-MTL), jak jest uvedeno v US patentu číslo 3 380 992, a jako methyl-6-amino-7-chlor-6,7,8-tridesoxy-1-thio-L-threo- a D-erythro-alfa-D-galakto-oktopyranosidů (US patenty číslo 3 496 163 a 3 502 648), a dále je lze acylovat kyselinou trans-1-methyl-4-propyl-L-2-pyrrolidinkarboxylovou jak je uvedeno ve zmíněných patentech, anebo kyselinou N-(2-hydroxyethyl)-L-2-pyrrolidinkarboxylovou, přičemž vzniknou sloučeniny obecného vzorce IV

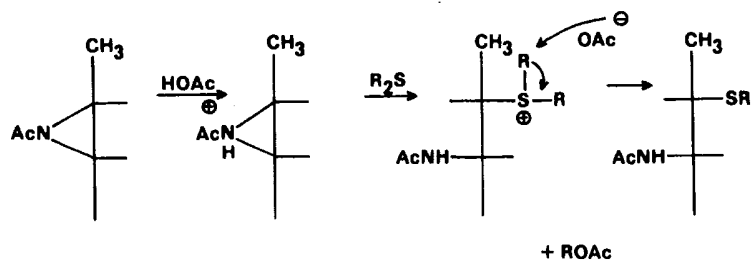


ve kterém R , n a Alk mají shora definovaný význam a Ac jest acylový zbytek kyseliny L-2-pyrrolidinkarboxylové nebo kyseliny N-methyl-, N-ethyl- nebo N-(2-hydroxyethyl)-L-2-pyrrolidinkarboxylové, přičemž každá z uvedených kyselin může být substituována v poloze 4 nižším alkylem nebo nižším alkylidenem.

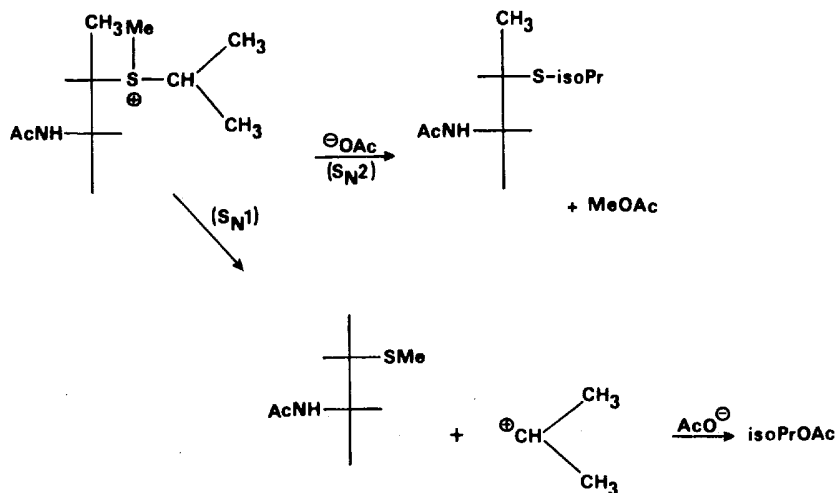
Jest známo, že 7-SH analoga lze připravit zahříváním aziridinosloučeniny obecného vzorce II, ve kterém Ac a Ac_1 značí atomy vodíku, se sirovodíkem (US patent č. 3 544 551). Až dosud však se nepodařilo nahradit vodík vázaný na síru v těchto sloučeninách, ať přímo nebo nepřímo. Sloučeniny podle vynálezu jsou však podstatně účinnější než odpovídající 7-SH sloučeniny. Tak například hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(methylthio)-linkomycinu jest in vitro několikanásobně účinnější vůči gram pozitivním bakteriím než linkomycin, zatím co hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-merkaptolinkomycinu jest méně účinný než linkomycin.

Rovněž jest známo, že 7-OR analoga lze připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce II s alkoholy v přítomnosti kyseliny. Pokusy o přípravu sirných analogů za užití merkaptanů místo alkoholů byly však neúspěšné.

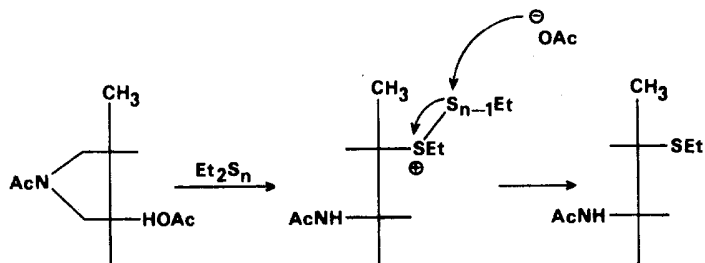
Nyní bylo nalezeno, že sloučeniny obecného vzorce II podléhají sulfidolýze při zahřívání se sulfidy (mono, di, tri nebo tetra) v ledové kyselině octové nebo v jiných bezvodých nižších alkanových kyselinách nebo v bezvodé kyselině benzoové nebo v jiných arenových kyselinách obsahujících nejvýše 12 atomů uhlíku. Reakce probíhá pravděpodobně následujícím způsobem:



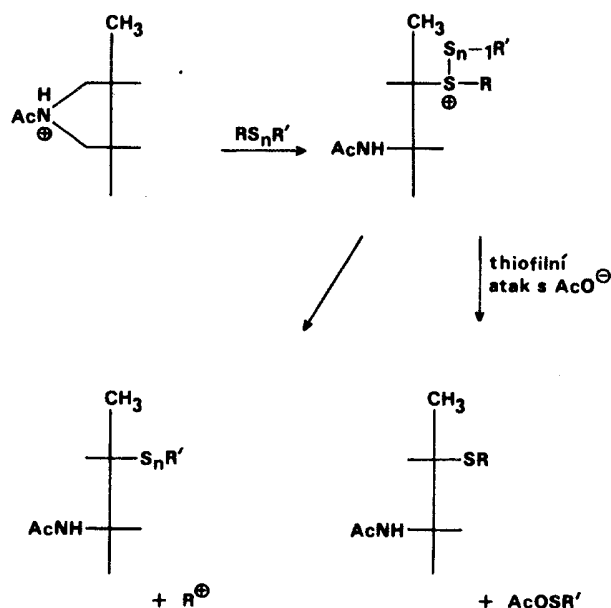
Při užití smíšených sulfidů lze předpokládat následující průběh reakce:



S polysulfidy probíhá reakce následujícím způsobem:



Při užití smíšených polysulfidů lze získat další sloučeninu, a to disulfid; například



Ke vzniku polysulfidu dochází tehdy, když R a/nebo R' jest radikál, který snadno tvoří karboniový ion, například terc. butyl nebo allyl. V případě terciárního butylu může karboniový ion odštěpit proton za vzniku isobutylenu.

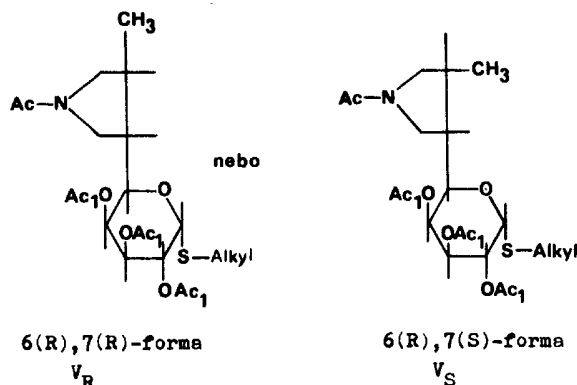
S kterýmkoliv shora uvedeným sulfidem se dosáhne žádaného výsledku, a to prostým zahříváním alkyl-N-acetyl-6,7-aziridino-6-desamino-7-desoxy-alfa-thiolinkosaminidu s příslušným sulfidem v ledové kyselině octové nebo v jiné bezvodé nižší alkanové kyselině nebo v bezvodé kyselině benzoové nebo v jiných arenových kyselinách obsahujících nejvýše 12 atomů uhlíku, například v kyselině propionové nebo v kyselině máselné.

Reakce se výhodně provede v rozpouštědle vroucím v rozmezí 70 až 110 °C, a obvykle se použije přebytku sulfidu. Je-li třeba, lze použít například dioxanu, tetrachlormethanu, benzenu nebo toluenu jako rozpouštědel, zvláště výhodně se sulfidy vroucími nad 110 °C.

Poměr reagujících složek není kritický pro průběh reakce, ale je kritický pro výtěžky. Optimálních výtěžků se dosáhne za užití asi 3 až 7 ekvivalentů kyseliny, současně s podstatným nadbytkem, nejméně dvojnásobným, sulfidu. Použije-li se sulfidu o nízkém bodu varu, například dimethylsulfidu, který má tak nízký bod varu, že poskytne reakční směs, která refluxuje při teplotě pod 70 °C, je nutné reakci provést při vyšším tlaku než atmosférickém; je-li bod varu sulfidu takový, že reakční směs vře nad 110 °C, je nutné teplotu regulovat. V ostatních případech jest účelné zahřívát reakční směs na teplotu refluxu.

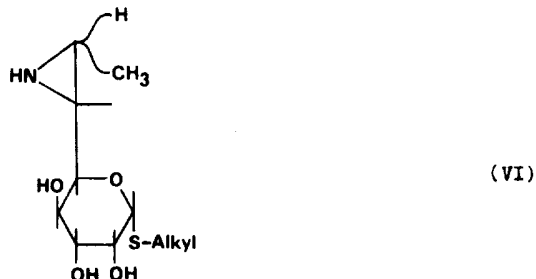
Reakční směs se zpracuje způsoby o sobě dobře známými, například protiproudým rozdělováním, chromatografií, extrakcí rozpouštědly nebo krystalizací.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce II existují ve dvou epimerních formách



Při reakci dochází k přesmyku. Tak například nechá-li se dimethylsulfid reagovat s methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6(R),7(R)-aziridino-6-desamino-7-desoxy-alfa-thiolinkosaminidem, získá se methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(methylthio)-alfa-thiolinkosaminid.

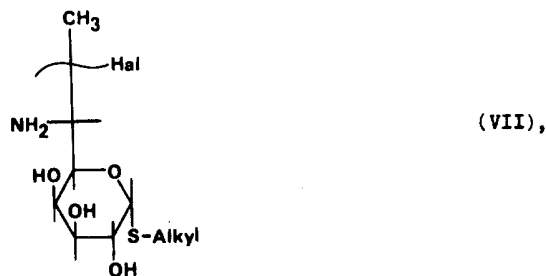
Výchozí sloučeniny obecného vzorce II se připraví způsobem o sobě známým acylací sloučeniny obecného vzorce VI



vhodným acylačním činidlem, například acetanhydridem nebo jiným anhydridem nižší alkanové kyseliny, nebo benzoylchloridem nebo podobným karboxacylhalogenidem. Vzhledem k tomu, že aminoskupina a hydroxyskupiny se acylují různou rychlostí, mohou být N-acyly (Ac) a O-acyly (Ac_1) stejné nebo různé.

Vzhledem k tomu, že zmíněné acylové skupiny (Ac a Ac_1) se nevyskytují v konečném produktu, neboť se při postupu podle vynálezu odstraní, jest nepodstatné jakého druhu jsou, pokud jsou to acyly karboxylových kyselin. Vhodnými karboxyly jsou acyly karboxylových kyselin mající nejvýše 18 atomů uhlíku, anebo acyly halogen-, nitro-, hydroxy-, amino-, kyan-, thiokyan- nebo alkoxy-substituovaných karboxylových kyselin majících nejvýše 18 atomů uhlíku. Výhodně lze použít acylů inertních karboxylových kyselin, to jest takových, které se při reakci neatakuji. Obvyklým jest acetyl nebo jiný nižší alkanoyl, anebo benzoyl nebo jiný aroyl, mající nejvýše 12 atomů uhlíku. Může se však použít jakéhokoliv karboxyly.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce VI se dají připravit dehydrohalogenací sloučenin obecného vzorce VII



kteře jsou popsane v US patentu č. 3 502 648. Dehydrohalogenace se provádí podle US patentu 3 544 551 zahříváním sloučeniny obecného vzorce VII v inertních rozpouštědlech v přítomnosti akceptoru kyseliny. Účelně se postupuje tak, že směs výchozí sloučeniny, bezvodého uhlíčitánu sodného a dimethylformamidu se zahřívá krátkou dobu pod refluxem, z reakční směsi se oddestiluje rozpouštědlo a odparek se krystalizuje z vhodného rozpouštědla, například z methanolu (viz belgický patent č. 732 352 z 30. října 1969).

Výchozí sulfidy obecného vzorce $R_3X-R_1-S_n-R_2-YR_4$ jsou známé sloučeniny. Substituent R v obecném vzorci I jest radikál R_3X-R_1- , jak bylo definováno výše.

Jako vhodných výchozích sulfidů (mono a poly) lze použít například sulfidy nasycených alifatických uhlovodíků, tj. alkylsulfidů, které mohou být symetrické nebo nesymetrické a ve kterých alkyl jest methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, oktyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl, tridecyl, tetradecyl, pentadecyl, hexadecyl, heptadecyl a oktadecyl a jejich isomerní formy, například dimethylsulfidu, ethylmethylsulfidu, diethylsulfidu, dibutylsulfidu, di-2-butylsulfidu, di-terc. butylsulfidu, methylpropyl sulfidu, isopropylmethylsulfidu, ethylpropylsulfidu, ethylisopropylsulfidu, butylmethylsulfidu, 2-butylmethylsulfidu, isobutylmethylsulfidu, terc. butylmethylsulfidu, methylpentylsulfidu, isopropylpropylsulfidu, 1-ethylpropyl-methylsulfidu, ethylisobutylsulfidu, terc. butylethylsulfidu, sek. butylethylsulfidu, butylethylsulfidu, dipropylsulfidu, diisopropylsulfidu, hexylmethylsulfidu, ethylpentylsulfidu, isobutylpropylsulfidu, sek. butylpropylsulfidu, butylpropylsulfidu, isopropylisobutylsulfidu, sek. butylisopropylsulfidu, terc. butylisopropylsulfidu, butylisopropylsulfidu, pentylpropylsulfidu, heptylmethylsulfidu, ethyl-1-methylpentylsulfidu, ethylhexylsulfidu, ethyl-1-ethylbutylsulfidu, ethyl-1,3-dimethylbutylsulfidu, butylisobutylsulfidu, butyl-sek. butylsulfidu, diisobutylsulfidu, methyl-oktylsulfidu, hexylpropylsulfidu, butylpentylsulfidu, butylisopentylsulfidu, diisopentylsulfidu, dipentylsulfidu, isopropyl-oktylsulfidu, isopropyl-1-methylheptylsulfidu, decylmethylsulfidu, nonylpropylsulfidu, butyl-1-propylpentylsulfidu, butyl-oktylsulfidu, butyl-1-methylheptylsulfidu, bis(1,3-dimethylbutyl)sulfidu, di(isohexyl)sulfidu, dihexylsulfidu, dodecylmethylsulfidu, propylundecylsulfidu, nonylpentylsulfidu, hexyl-oktylsulfidu, hexyl-1-methylheptylsulfidu, dodecylethylsulfidu, butyldecylsulfidu, bis(5-methylhexyl)sulfidu, bis(1,4-dimethylpentyl)sulfidu, diheptylsulfidu, methyltetradecylsulfidu, 2-ethylhexyl-1-methylheptylsulfidu, bis(isopropylpentyl)sulfidu, bis(2-ethylhexyl)sulfidu, di-oktylsulfidu, hexadecylmethylsulfidu, dinonylsulfidu, terc. butyl-1-ethyl-1-methylbutylsulfidu, butylheptylsulfidu, decylmethylsulfidu, ethylnonylsulfidu, oktylpropylsulfidu, hexylpentylsulfidu, didecylsulfidu, didecyldisulfidu, butylhexadecylsulfidu, dodecyl-oktylsulfidu, ethyl-oktadecylsulfidu, heptadecylpropylsulfidu, didodecylsulfidu, di(terc. dodecyl)sulfidu, di(terc. dodecyl)disulfidu, di(terc. dodecyl)trisulfidu, ditetradecyldisulfidu, ditetradecyltetrasulfidu, dodecyl-oktadecylsulfidu, dihexadecylsulfidu, dihexadecyldisulfidu, dihexadecyltrisulfidu, dihexadecyltetrasulfidu, di(terc. hexadecyl)tetrasulfidu, bis(1,1-dipentylhexyl)disulfidu, di-oktadecyldisulfidu, di-oktadecyltrisulfidu a di-oktadecyltetrasulfidu; sulfidy nenasycených alifatických uhlovodíků, například divinylsulfidu, divinylidisulfidu, methylvinylsulfidu, ethylvinylsulfidu, propylvinylsulfidu, isopropylvinylsulfidu, butylvinylsulfidu, diallylsulfidu, diallyldisulfidu, allylmethylsulfidu, allylmethylidisulfidu, allylethylsulfidu, allylethylidisulfidu, allylpropylsulfidu, allylpropyldisulfidu, propenylsulfidu, allyl-2-methylallylsulfidu, methylpropenylsulfidu, bis(2-methylallyl)sulfidu, ethylpropenylsulfidu, ethylisopropenylsulfidu, propenylpropylsulfidu, propenylpropyldisulfidu, methyl-1-methylallylsulfidu, ethylmethallylsulfidu, 2-butenylmethylsulfidu, 1-butenylethylsulfidu, 2-butenylethylsulfidu, methyl-1-methyl-2-butenylsulfidu, methyl-2-methyl-2-butenylsulfidu, methyl-3-methyl-3-butenylsulfidu, methyl-2-pentenyl-1-butenylsulfidu, methyl-3-pentenyl-1-butenylsulfidu, methyl-1-methylenallylsulfidu, ethyl-1-methylenallylsulfidu, 1,3-butadienylethylsulfidu, 2,3-butadienylethylsulfidu, ethinylmethylsulfidu, ethylethinylsulfidu, ethinylisopropylsulfidu, butylethinylsulfidu, terc. butylethinylsulfidu, ethyl-1-propinylsulfidu, ethyl-2-propinylsulfidu, 1-propinylvinylsulfidu, isopropylpropinylsulfidu, methyl-1-propinylsulfidu, 1-butenylmethylsulfidu, 3-butenylmethylsulfidu, 1-butenylethylsulfidu, 3-butenylethylsulfidu, 1-buten-3-ynylmethylsulfidu, 1-buten-3-ynyl-butylsulfidu, 3-buten-

-1-inyl-methylsulfidu, 3-buten-1-inyl-ethylsulfidu, bis(1-propinyl)sulfidu, bis(1-butylnyl)-sulfidu, 1-hexinylvinylsulfidu, nebo ethyl-1-heptinylsulfidu; sulfidů cykloalifatických uhlovodíků, například cyklopentylmethylsulfidu, cyklopentylethylsulfidu, cyklopentylpropylsulfidu, cyklopentylisopropylsulfidu, cyklopentylbutylsulfidu, cyklopentylisobutylsulfidu, cyklopentyl(sek. butyl)sulfidu, cyklopentyl(terc. butyl)sulfidu, cyklopentylpentylsulfidu, dicyklopentylsulfidu, dicyklopentyldisulfidu, cyklohexylmethylsulfidu, cyklohexylethylsulfidu, cyklohexylvinylsulfidu, cyklohexylbutylsulfidu, cyklohexyl(sek. butyl)sulfidu, cyklohexylpentylsulfidu, cyklohexylcyklopentylsulfidu, dicyklohexylsulfidu, dicyklohexyldisulfidu, bis(cyklohexylmethyl)sulfidu, 5-ethylthio-2-norbornenu, 5-(butylthio)-2-norbornenu, bis(4-methylcyklohexyl)sulfidu, 3-methyl-1-(4-methylcyklohexylthio)butanu, 1-cyklohexen-1-yl-oktylsulfidu, 3-cyklohexen-1-yl-3-vinylcyklohexylsulfidu, 3-cyklohexen-1-yl-4-vinylcyklohexylsulfidu, 1-cyklohexen-1-yl-vinylsulfidu, nebo 2,4,6-cykloheptatrien-1-yl-sulfidu; aromatických sulfidů, například methylfenylsulfidu, ethylfenylsulfidu, propylfenylsulfidu, isopropylfenylsulfidu, butylfenylsulfidu, sek. butylfenylsulfidu, isobutylfenylsulfidu, terc. butylfenylsulfidu, pentylfenylsulfidu, isopentylfenylsulfidu, hexylfenylsulfidu, isohexylfenylsulfidu, iso-sek. hexylfenylsulfidu, 1-ethyl-1-methylpropyl-fenylsulfidu, 1,1-dimethylbutyl-fenylsulfidu, 1,5-hexadienyl-fenylsulfidu, 1-ethyl-1-butenyl-fenylsulfidu, 1-terc. butylvinyl-fenylsulfidu, fenyl-1-vinyl-3-butenylsulfidu, cyklohexylfenylsulfidu, cyklohexylfenyldisulfidu, 1-cyklohexen-1-yl-fenylsulfidu, 2-cyklohexen-1-yl-fenylsulfidu, 3-cyklohexen-1-yl-fenylsulfidu, 1-methylcyklohexyl-fenylsulfidu, oktylfenylsulfidu, 1-ethyl-1-methylpentyl-fenylsulfidu, 1-methylheptyl-fenylsulfidu, fenyl-1,1,4-trimethyl-3-pentenylsulfid, 3,4-dimethyl-3-cyklohexen-1-yl-fenylsulfid, 3-(cyklookten-1-yl)fenylsulfid, 2-(cyklookten-1-yl)fenylsulfid, 4-(cyklookten-1-yl)fenylsulfid, 2-(3-cyklohexen-1-yl)ethyl-fenylsulfid, pentyl(p-tolyl)sulfid, hexyl(o-tolyl)sulfid, 1-ethyl-1-butenyl(p-tolyl)sulfid, di(m-tolyl)sulfid, di(o-tolyl)sulfid, di(p-tolyl)sulfid, di(m-tolyl)disulfid, di(o-tolyl)disulfid, di(p-tolyl)disulfid, o-tolyl-(p-tolyl)sulfid, butyl-3,4-xylylsulfid, fenyl-3,4-xylylsulfid, propyl(o-propylfenyl)sulfid, o-cymen-3-yl-isopropylsulfid, p-terc. butylfenyl-isopropylsulfid, isopropylthymylsulfid, terc. butyl(p-terc. butylfenyl)sulfid, sek. butyl(o-sek. butylfenyl)sulfid, terc. butyl-o-(2-methylallyl)fenylsulfid, (4-terc. butyl-o-tolyl)methylsulfid, 2-cyklopenten-1-yl-(p-tolyl)sulfid, 2,4,6-cykloheptatrien-1-yl-(p-tolyl)sulfid, 2-cyklopropylfenylsulfid, p-(2,4,6-cykloheptatrien-1-yl)fenyl-methylsulfid, butyl-1-naftylsulfid, butyl-2-naftylsulfid, 1-methyl-2-(methylthio)acenaftalen, 2-(methylthio)fluoren, benzylpentylsulfid, benzylhexylsulfid, benzyl-1-ethyl-2-methylpropylsulfid, benzyl-1,1-dimethylbutylsulfid, benzyl-1,3-dimethyl-2-butenylsulfid, benzyl-(2,4,6-cykloheptatrien-1-yl)sulfid, benzylcyklohexylsulfid, methyl-5-fenylpentylsulfid, benzyl-1,1-dimethyl-2-propinylsulfid, p-methylbenzyl-fenylsulfid, o-methylbenzyl-fenylsulfid, fenethyl-fenylsulfid, benzyl-(p-tolyl)tetrasulfid, benzyl-(p-tolyl)disulfid, benzyl-(m-tolyl)sulfid, benzyl-(p-tolyl)sulfid, dibenzyldisulfid, terc. butylstyrylsulfid, butylstyrylsulfid, butyl-1-fenylvinylsulfid, fenylstyrylsulfid, fenyl-1-fenylvinylsulfid, ethyl-1-isopropyl-3-fenylpropadienylsulfid, ethyl-1-methyl-3-fenylpropadienylsulfid, terc. butyl-fenylethinylsulfid, isobutyl-fenylethinylsulfid, 2-(methylthio)furan, 3-(methylthio)furan, 2-(ethylthio)furan, 2-[(methylthio)methyl]furan, 2-[(ethylthio)methyl]furan, 2-ethylthio-5-methylfuran, 2-ethyl-4-(ethylthio)furan, 2-ethyl-5-(ethylthio)furan, 2-(butylthio)-5-methylfuran, 2-[(isopropylthio)methyl]furan, 1-[(propylthio)methyl]furan, 2-[(butylthio)methyl]furan, 2-[(terc. butylthio)methyl]furan, 2-[(isobutylthio)methyl]furan, 2-(butylthio)-5-methylfuran, 2-(isobutylthio)-5-methylfuran, 2-[(isopentylthio)methyl]furan, 2-[(pentylthio)methyl]furan, 2-[(hexylthio)methyl]furan, 2-[(oktylthio)methyl]furan, 2-[(allylthio)methyl]furan, 2-(methylthio)thiofen, 3-(methylthio)thiofen, 2-ethylthiothiofen, 3-ethylthiothiofen, 2-(propylthio)thiofen, 2-(isopropylthio)thiofen, 2-(butylthio)thiofen, 2-(sek. butylthio)thiofen, 2-(terc. butylthio)thiofen, 3-(butylthio)thiofen, 3-(butylidithio)thiofen, 2-(pentylthio)thiofen, 2-(isopentylthio)thiofen, 2-(nonylthio)thiofen, 2-(decylthio)thiofen, 3-(decylthio)thiofen, 2-(undecylthio)thiofen, 2-(dodecylthio)thiofen, 2-(tetradecylthio)thiofen, 2-(vinylthiomethyl)thiofen, 2-(cyklopentylthio)thiofen, 2-(fenylidithio)thiofen, 2-methyl-5-(methylthio)thiofen, 3-methyl-2-(methylthio)thiofen, 2-(ethylthio)-5-methylthiofen, 3-(ethylthio)-2,5-dimethylthiofen, 2-(butylthio)-5-methylthiofen, 2-(terc. butylthio)-5-methylthiofen, 2-(benzylthio)-5-methylthiofen, 2-(benzylidithio)-5-

-ethylthiofen, 2-[(ethylthio)methyl]thiofen, 2-[(butylthio)methyl]thiofen, 2-[(isobutylthio)methyl]thiofen, 2-[(butylthio)methyl]-5-methylthiofen, 2-[(isobutylthio)methyl]-5-methylthiofen, 2-[(3-hexylthio)propyl]thiofen, 2-[o-methyl-alfa-(p-tolylthio)benzyl]furan, 2-[p-methyl-alfa-(p-tolylthio)benzyl]furan, 2-{[2-(butylthio)ethoxy]methyl}furan, 2,5-bis-(fenylthio)-3,4-bis(p-tolylthio)thiofen, a podobné sloučeniny ve kterých jedna nebo obě skupiny R^1 a R^2 jsou substituované jak uvedeno výše, například 3-(methylthio)-1-propanol, 1-(methylthio)-2-propanol, 2-(ethylthio)ethanol, 3-(ethylthio)-1-propanol, 1-(ethylthio)-2-propanol, 2-(isopropylthio)ethanol, 4-(methylthio)-1-butanol, 4-(methylthio)-2-butanol, 3-(isopropylthio)ethanol, 2-(butylthio)ethanol, 2-(terc. butylthio)ethanol, 3-(methylthio)-1-hexanol, 3-(terc. butylthio)-1-propanol, 2-(hexylthio)ethanol, 8-(methylthio)-1-oktanol, 9-(methylthio)-1-nonanol, 2-(oktylthio)ethanol, 2-(ethylhexylthio)ethanol, 1-(oktylthio)-2-butanol, 2-methyl-1-(oktylthio)-2-propanol, 3-methyl-1-(oktylthio)-2-butanol, 3-(methylthio)-1,2-propandiol, 2,2'-dithiodiethanol, 1-[(2-hydroxyethyl)thio]-2-propanol, 2-[(2-methoxyethyl)thio]ethanol, 2-[2-(ethylhexyloxy)ethylthio]ethanol, 2-[(1-methylheptyl)thio]-2-propanol, 1-(oktylthio)-2-propanol, 2-(decylthio)ethanol, 5-(heptylthio)-1-pentanol, 2-(methylthio)ethanthiol, 2-(ethylthio)ethanthiol, 2-(2-merkptoethylthio)ethanol, 1-(2-merkptoethylthio)-2-propanthiol, 1-(ethylthio)-2-propanthiol, 2-(isopropylthio)ethanthiol, 3-(oktylthio)-1-propanthiol, (methylthio)acetaldehyd, dimethylmerkaptal, methyl-2-(methylthio)ethylether, ethyl-2-(methylthio)ethylether, 1-(methoxymethoxy)-2-(methylthio)-ethan, bis(2-methoxyethyl)sulfid, bis(2-methoxypropyl)sulfid, bis(isopropoxymethyl)sulfid, butyl-2-ethoxyethylsulfid, 2-butoxyethylsulfid, 2-butoxyethylbutylsulfid, bis[2-(dodecyloxy)ethyl]sulfid, 1,2-bis(methylthio)ethan, 1,2-bis(methylthio)propan, 1-(ethylthio)-2-(methylthio)ethan, 1,2-bis(methylthio)propan, 1,3-bis(methylthio)propan, 1,2-bis(ethylthio)propan, 1,2-bis(butylthio)propan, 1,3-bis(butylthio)propan, 1,3-bis(terc. butylthio)propan, 1,10-bis(methylthio)dekan, 1,4-bis(butylthio)butan, 1,6-bis(butylthio)hexan, 1,2-bis(butylthio)-3,3-dimethylbutan, 1,2-bis(hexylthio)ethan, 1,3-bis(butylthio)-2,2-bis[(butylthio)-methyl]propan, 1,5-bis(decylthio)pentan, 1,4-bis(decylthio)butan, 1,2-bis(decylthio)ethan, 1,5-bis(dodecylthio)pentan, 1,4-bis(dodecylthio)butan, 1,3-bis(dodecylthio)propan, 1,2-bis(dodecylthio)ethan, 1,5-bis(tetradecylthio)pentan, 1,4-bis(tetradecylthio)butan, 1,3-bis(tetradecylthio)propan, 1,2-bis(tetradecylthio)ethan, bis(hexadecylthio)methan, 1,2-bis(hexadecylthio)ethan, 1,3-bis(hexadecylthio)propan, 1,4-bis(hexadecylthio)butan, 1,5-bis(hexadecylthio)pentan, 1,2-bis(oktadecylthio)ethan, 1-(hexadecylthio)-4-(oktadecylthio)-butan, 1-(hexadecylthio)-5-(oktadecylthio)pentan, 1-(oktadecylthio)-6-(pentadecylthio)-hexan, 2,3-bis(methylthio)propyl-methylether, 2,3-bis(ethylthio)-1-propanol, 3,4-bis(ethylthio)-2-methyl-2-butanol, 2-(2-ethoxyethyldithio)ethanthiol, 1-(allylthio)-2-propanthiol, 3-(allylthio)-1-propanthiol, 2-(1-propinylthio)ethanol, 2-(2-propinylthio)ethanol, 4-(methylthio)-2-buten-1-ol, 4-(methylthio)-2-buten, 2-ol, 4-(ethylthio)-4-buten-1-ol, 1-(ethylthio)-3-buten-1-ol, 2-methyl-1-(methylthio)-3-buten, 1-ol, 1-(vinylthio)-2-propanol, 1,2-bis(methylthio)ethylen, 1,2-bis(ethylthio)ethylen, bis(ethylthio)acetylen, 2-(cyklohexylthio)ethanol, 3-(cyklohexylthio)-1-propanol, beta-(ethylthio)- $\Delta^{1,\beta}$ -cyklopentanethanol, beta-(ethylthio)- $\Delta^{1,\beta}$ -cyklohexanethanol, beta-(ethylthio)-2-cyklohexylethanol, beta-(ethylthio)-3-cyklohexyl-1-propanol, 3-[(4-terc. butylcyklohexyl)thio]-1-propanol, 2-(methylthio)cyklopentanol, 2-(ethylthio)cyklopentanol, 1-[2-(ethylthio)vinyl]-cyklohexanol, 2-(butylthio)cyklohexanol, 2-(ethylthio)ethinylcyklohexanol, 2-(4-terc. butylcyklohexyl)thio-ethyl-ethylether, cyklohexyl-4-(ethylthio)-1,3-butadienylether, 1,6-bis(cyklopentylthio)-hexan, 1,2-bis(ethylthio)cyklohexan, 1-(ethylthio)-3-methylnonin-3-ol, 2-(hexylthio)ethinyl-vinylsulfid, 1-butenyl-2-(butylthio)ethylsulfid, butyl-4-(ethylthio)-1,3-butadienylsulfid, bis[4-(methylthio)butyl]ether, bis 2-(butylthio)ethyl ether, 2-(butylthio)ethyl-vinylether, 2-(butylthio)vinyl-ethylether, 2-(terc. butylthio)vinyl-ethylether, butyl-2-(vinylthio)-ethylether, sek. butyl-2-(vinylthio)ethylether, 2-(allylthio)ethyl-vinylether, 2-(methylthio)tetrahydropyran, 3-(methylthio)-3-oxetanmethanol, 2-(ethylthio)ethanol-acetát, 4-(methylthio)-1-butanol-benzoát, 3-(methylthio)-2-propen-1-ol-acetát, 2-(vinylthio)-2-propanol-acetát, a 1,2,4-tris(ethylsulfid)benzen, 1,3,5-tris(ethylsulfid)benzen, 2-(butylthio)-1-(p-tolylthio)propan, 1,2-bis(butylthio)benzen, 1-(methylthio)-2-(fenylthio)propan, 2-(methylthio)-1-(fenylthio)propan, 1,2-bis(fenylthio)ethylen, 1,2-bis(fenylthio)ethan, 1-(benzylthio)-2-(methylthio)benzen, p-(methylthio)-alfa-(fenylthio)toluen, 2-[[p-(1-methylpen-

tyl)fenyl]-thio}ethanol, 2-[(p-sek. butylfenyl)thio]ethanol, 2-[(p-terc. butylfenyl)thio]-ethanol, 3-[(p-terc. butylfenyl)thio]-1-propanol, 2-[(3-terc. butyl-5-methylsalicyl)thio]-ethanol, 5-(benzylthio)-1-pentanol, o-(benzylthio)benzylalkohol, p-(benzylthio)benzylalkohol, 5-(p-tolylthio)-1-pentanol, 1-(fenylthio)-2-hexanol, 2,3-dimethyl-1-(fenylthio)-3-buten-2-ol, 2-methyl-5-(fenylthio)-2-pentanol, 2-methyl-7-(fenylthio)-3,5-heptadiin-2-ol, 2-[(1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl)thio]ethanol, 3-(fenylthio)-2-norbornenmethanol, 2-methylen-5-(fenylthio)-2-norbornan, 2-methylen-6-(fenylthio)-2-norbornan, beta-(fenylthio)fenethylalkohol, m-(hexylthio)fenol, o-hexylthiofenol, o-(heptylthio)fenol, m-(oktylthio)fenol, o-(oktylthio)fenol, p-(oktylthio)fenol, 6-(ethylthio)thymol, 2,6-diisopropyl-4-(methylthio)fenol, 2,3,5,6-tetramethyl-4-[(methylthio)methyl]fenol, 3-methoxy-4-(fenylthio)-o-kresol, 3-(ethylthio)-4-(hexylthio)fenol, 1-(butylthio)-2-naftol, p-[(fenylthio)-methyl]anisol, p-(o-tolylthio)anisol, p-(p-tolylthio)anisol, p-(p-tolylidithio)anisol, p-[(2,2-dimethylpropyl)thio]anisol, 3-(butylthio)fenetol, 1,2-dimethoxy-4-(fenylthio)benzen, 2,4-dimethoxy-1-(fenylthio)benzen, benzyloxy-(fenylthio)methan, 2-[(2-methoxyethyl)-thio]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen, benzyl-p-(methylthio)fenylether, beta-(ethylthio)-2-isopropyl-4-methyl-fenetol, 3-methyl-4-(propylthio)benzyl-propylether, fenyl-2-(fenylthio)-vinylether, 2-(benzylthio)tetrahydropyran, 3-[(m-tolylthio)methyl]-3-oxetanmethanol, 3-[(o-tolylthio)methyl]-3-oxetanmethanol, 3-[(p-tolylthio)methyl]-3-oxetanmethanol, 1-(epoxyethyl)-4-(fenylthio)benzen, 2,5-bis(ethylthio)furan, 2-{1-[2-(butylthio)ethoxy]propyl}-furan, 2-{1-[2-(butylthio)ethoxy]butyl}furan, 2-{1-[2-(butylthio)ethoxy]pentyl}furan, 2,3-bis[(ethylthio)methyl]thiofen, 3,4-bis[(ethylthio)-methyl]thiofen, 2,5-bis[(propylthio)methyl]furan, 2-{[2-(butylthio)ethoxy]methyl}furan, 2,5-bis(butylthio)thiofen, 2,5-bis(terc. butylthio)thiofen, 2-(terc. butylthio)-5-(hexylthio)thiofen, 2-(terc. butylthio)-5-(isopentylthio)thiofen, 3,4-bis(cyklohexylthio)thiofen, 2,5-bis(fenylthio)thiofen, 2,5-bis(1-naftylthio)thiofen, 2-(methylthio)-3-thiofenthio, 5-(methylthio)-2-thiofenthio, 3-(methylthio)-4-thiofenthio, 3-(methylthio)-5-thiofenthio, 5-heptylthio-2-thiofenmethanol, 2-terc. butoxy-5-methylthiothiofen, 2-(terc. butylthio)-5-(hexylthio)thiofen, 2-(diethoxymethyl)-5-ethyl-3-(ethylthio)thiofen, 3-(diethoxymethyl)-5-ethyl-2-(ethylthio)thiofen, 2-(benzylthio)-3-(diethoxymethyl)-5-ethylthiofen, 2,5-bis-(2-thienylthio)thiofen, 2,5-bis(3-thienylthio)thiofen, 3,4-bis(2-thienylthio)thiofen, 3,4-bis(3-thienylthio)thiofen, 3,4-bis(cyklohexylthio)-2,5-bis(ethylthio)thiofen.

Kterýkoliv z výše uvedených sulfidů, který obsahuje jednu nebo více hydroxylových nebo sulfhydrylových skupin, může být esterifikován. K esterifikaci se obvykle používá kyseliny octové nebo kyseliny benzoové, ale z důvodů uvedených výše pro skupiny Ac a Ac₁ lze k esterifikaci použít kterékoliv karboxylové kyseliny. Jinými slovy, kterýkoliv vodík hydroxylové a sulfhydrylové skupiny může být nahrazen skupinou Ac₁, která může být stejná nebo rozdílná od skupin Ac₁ na kyslíku v poloze 2, 3 nebo 4.

Acylací sloučenin podle vynálezu (obecného vzorce I) kyselinou L-2-pyrrolidinkarboxylovou se získají sloučeniny obecného vzorce IV. V případě, že substituenty Alk a R jsou metyly a kyselina L-2-pyrrolidinkarboxylová jest kyselina trans-1-methyl-4-propyl-L-2-pyrrolidinkarboxylová a konfigurace v poloze 7 jest (S), jedná se o 7-desoxy-7(S)-(methylthio)linkomycin, který je antibakteriálně mnohonásobně účinnější než linkomycin. Tato sloučeniny a jejich analogů lze použít ke stejným účelům a stejným způsobem jako linkomycinu.

Sloučeniny podle vynálezu (obecného vzorce I), a rovněž jejich acyldeviráty s kyselinou L-2-pyrrolidinkarboxylovou, mohou existovat buď ve formě volné báze nebo ve formě adiční soli s kyselinou. Pokud není specifikováno jinak, nebo pokud nevyplývá jinak ze souvislosti, jsou vždy míněny obě formy, jak adiční sůl s kyselinou, tak volná báze. Zmíněné adiční soli s kyselinami lze připravit neutralizací volné báze příslušnou kyselinou na pH nižší než 7,0, výhodně asi na pH 2 až pH 6. Jako vhodné kyseliny lze pro uvedený účel použít například kyseliny chlorovodíkové, sírové, fosforečné, thiokyanaté, fluorokřemičité, hexafluorarseničné, hexafluorofosforečné, octové, jantarové, citrónové, mléčné, maleinové, fumarové, pamocové, cholové, palmitové, slizové, kafrové, glutarové, glykolové,

ftalové, vinné, laurové, stearové, salicylové, 3-fenylsalicylové, 5-fenylsalicylové, 3-methylglutarové, orthosulfobenzoové, cyklohexansulfamové, cyklopentanpropionové, 1,2-cyklohexandikarboxylové, 4-cyklohexankarboxylové, oktadecenyljantarové, oktenyljantarové, methansulfonové, benzensulfonové, helianthové, Reinekeho, dimethyldithiokarbamové, hexadecylsulfamové, oktadecylsulfamové, sorbové, monochloroctové, undecylenové, 4'-hydroxyazobenz-zen-4-sulfonové, oktyldecylsírové, pikrové, benzoové, skořicové, a podobných kyselin.

Adičních solí s kyselinami lze použít ke stejným účelům jako volných bází, ale v některých případech jsou výhodnější než báze. Tak například lze volnou bázi převést na nerozpustnou sůl, jako například na pikrát, kterou lze podrobit čistícím operacím, například extrakci a promývání rozpouštědly, chromatografií, frakční extrakci v systému kapalina-kapalina, nebo krystalizaci, a pak uvolnit volnou bázi působením alkálie nebo převést takto přečištěnou sůl na jinou sůl podvojným rozkladem. Anebo lze volnou bázi převést na sůl rozpustnou ve vodě, jako například na hydrochlorid nebo síran, a vodný roztok soli extrahovat různými rozpouštědly nemísitelnými s vodou a z takto přečištěného kyselého roztoku uvolnit volnou bázi anebo převést tuto sůl podvojným rozkladem na jinou sůl.

Volných bází lze použít jako pufrů anebo jako prostředků vázajících kyseliny. Reagují s isokyanáty za vzniku urethanů a lze jich použít k modifikování polyurethanových pryskyřic. Adiční sůl s kyselinou thiokyanatou lze zkontenzovat s formaldehydem, přičemž vznikne pryskyřice, které lze podle US patentů č. 2 425 320 a 2 606 155 použít jako inhibitoru korozivních účinků mořicích lázní. Volné báze jsou rovněž dobrými vehikuly toxických kyselin. Tak například podle US patentů 1 915 334 a 2 075 359 lze použít adiční soli s kyselinou fluorokřemičitou jako prostředku proti molům, a adičních solí s kyselinou hexafluorarseničnou a hexafluorfosforečnou lze podle US patentů č. 3 122 536 a 3 122 552 použít jako prostředků proti parazitům.

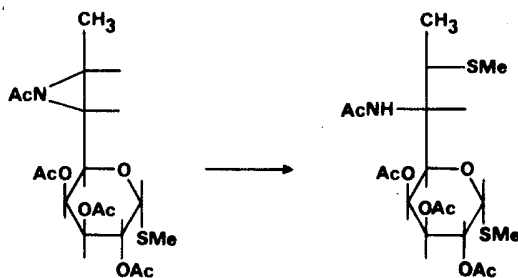
Podstata vynálezu jest blíže objasněna v následujících příkladech provedení, ve kterých jsou uvedeny hmotnostní díly s výjimkou objemů rozpouštědel a pokud není udáno jinak.

Příklady provedení

P ř í k l a d 1

Hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(methylthio)linkomycinu

Část A-1: Methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(methylthio)-alfa-thiolinkosaminid



Směs 5 g (1 molekv.) methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6(R),7(R)-aziridino-6-des-amino-7-desoxy-alfa-thiolinkosaminidu, 50 ml dimethylsulfidu a 5,25 g (7 molekv.) ledové kyseliny octové se zahřívá 20 hodin v zatavené Pyrexové trubici na vroucí vodní lázni. Z lehce růžově zbarvené reakční směsi se při 100 °C oddestilují těkavé podíly, odparek se rozpustí v methylenchloridu a roztok se rozmíchá s přebytečným nasyceným vodným roztokem kyselého uhlíčitanu sodného. Organický podíl se promyje vodou, vysuší bezvodým síranem

sodným a rozpouštědlo se oddestiluje na rotační vakuové odparce při 40 °C a 0,93 kPa. Získá se lehce růžově zbarvená pevná látka (5,92 g), která podle TLC (na silikagelu, v soustavě aceton-Skellysolve B 1 : 1) neobsahuje výchozí látku, ale obsahuje velkou zónu nové látky o nižším R_f . Zkratka TLC znamená "chromatografie na tenké vrstvě", a Skellysolve B je název technického hexanu.

Protiproudné roztřepání zmíněné surové látky v systému ethanol-voda-ethylacetát-cyklohexan v poměru 1 : 1 : 1 : 2 poskytne methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(methylthio)-alfa-thiolinkosaminid při hodnotě rozdělovacího koeficientu $K = 1,21$, který po překrystalizování ze směsi ethylacetátu se Skellysolvem B tvoří bezbarvé tyčinky s následujícími vlastnostmi:

Teplota tání 225 až 226 °C

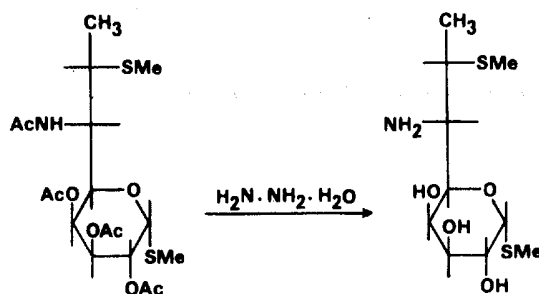
Specifická rotace $[\alpha]_D^{20} + 225$ °C (c 0,9876, chloroform)

Analýza pro $C_{18}H_{29}O_8NS_2$

Vypočteno: 47,88 % C, 6,47 % H, 3,10 % N, 14,20 % S;
mol. hmotnost 451,55

Nalezeno: 47,87 % C, 6,49 % H, 3,19 % N, 14,31 % S;
mol. hmotnost (hmotovou spektroskop., M^+) 451.

Část B-1: Methyl-7-desoxy-7(S)-methylthio-alfa-thiolinkosaminid



Směs 8,05 g methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-methylthio-alfa-thiolinkosaminidu (viz část A-1) a 100 ml hydrazinhydrátu se zahřívá na olejové lázni při 160 °C, za míchání magnetickým míchadlem, 22 hodin k varu pod zpětným chladičem. Z bezbarvého roztoku se oddestilují těkavé podíly z olejové lázně za sníženého tlaku (při 110 °C/0,93 kPa), a pevný odparek se překrystalizuje z methanolu. Získá se methyl-7-desoxy-7(S)-methylthio-alfa-thiolinkosaminid (B-1) ve formě bezbarvých jehličkovitých krystalků s následujícími vlastnostmi:

Teplota tání 174 až 175 °C

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 260$ °C (c 0,6790, voda)

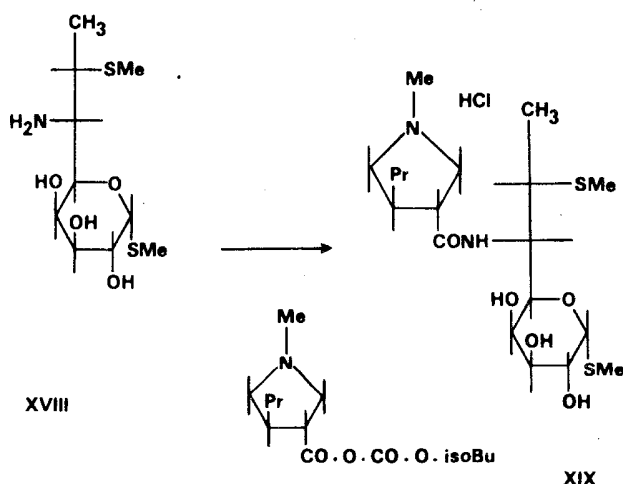
Analýza pro $C_{10}H_{21}O_4NS_2$:

Vypočteno: 42,38 % C, 7,47 % H, 4,94 % N, 22,63 % S;
mol. hmotnost 283,41

Nalezeno: 42,39 % C, 7,52 % H, 4,65 % N, 22,78 % S;
mol. hmotnost (hmotovou spektroskop., M^+) 283.

Část C-1: Hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(methylthio)linkomycinu

[Hydrochlorid methyl-6,7,8-tridesoxy-7-(methylthio)-6-trans-(1-methyl-4-propyl-L-2-pyrrolidinkarboxamido)-1-thio-L-threo-alfa-D-galaktotokopyranosidu]



K suspenzi 4,15 g (2 molekv.) hydrochloridu kyseliny trans-propyl-hygrové ve 150 ml bezvodého acetonitrilu se přidají 4,44 g (4,4 molekviv.) triethylaminu. Po rozpuštění pevné látky se roztok ochladí v lázni methanolu s ledem na -5°C , přičemž se vyloučí triethylammoniumchlorid. K roztoku se přidá 2,73 g (2 molekv.) chlormravenčanu isobutylatého takovou rychlostí, aby teplota nepřestoupila -3°C , a reakční směs se míchá 20 min. při -3°C až -5°C . Ke vzniklému smíšenému anhydridu se pak přidá roztok 2,83 g (1 molekv.) methyl-7-desoxy-7(S)-methylthio- α -thilinkosaminidu (B-1) ve směsi 20 ml methanolu s 20 ml vody, přičemž se vyloučený triethylammoniumchlorid rozpustí. Po 2 hodinách nelze v reakční směsi pomocí TLC (na silikagelu, v soustavě methanol-chloroform 1 : 10) dokázat přítomnost výchozího aminocukru a objeví se zóna nové látky o vyšší hodnotě R_f . Těkavé podíly se oddestilují na rotační odparce při $40^{\circ}\text{C}/0,93\text{ kPa}$ a sirupovitý odparek se rozpustí ve vodě za přidání zředěné vodné kyseliny chlorovodíkové (1-N) na pH 2. Kyselý roztok se vytřepe dvakrát methylenchloridem, organické extrakty se zlikvidují a pH vodného podílu se upraví přidáním vodného roztoku hydroxidu sodného (50%) na hodnotu 11. Mlékovitě zakalená reakční směs se vytřepe třikrát methylenchloridem, spojené extrakty se vysuší bezvodým síranem sodným a zbylý alkalický vodný podíl se zlikviduje.

Z methylenchloridového extraktu se oddestiluje rozpouštědlo na rotační odparce při $40^{\circ}\text{C}/0,93\text{ kPa}$ a zbylý světležlutý sirup se chromatografuje na sloupci silikagelu (1 200 g, kolona rozměrů 5,8 x 90 cm, objem náplně 2 000 ml), za užití směsi methanolu s chloroformem 1 : 15 k eluci látek. Po předku o objemu 1 800 ml se jímají frakce po 50 ml a postup eluce se sleduje pomocí TLC na silikagelu ve stejném rozpouštědlovém systému.

Frakce číslo 21 až 54 včetně se spojí a rozpouštědla se oddestilují. Získá se bezbarvý sirup, který se převede na hydrochlorid rozpuštěním ve vodě a přidáním zředěné vodné kyseliny chlorovodíkové (1-N) k roztoku až na pH asi 3. Tento roztok se vymrazí a lyofilizuje, čímž se získá hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(methylthio)linkomycinu (C-3) ve formě bezbarvé pevné látky s následujícími vlastnostmi:

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 125^{\circ}$ (c 0,8840, voda)

Analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{N}_2\text{S}_2 \cdot \text{HCl}$

Vypočteno: 48,23 % C, 7,88 % H, 5,92 % N, 13,56 % S, 7,50 % Cl;
mol. hmotnost 473,10 (mol. hmotnost volné báze 436,63)
Nalezeno: 48,84 % C, 7,71 % H, 5,90 % N, 12,96 % S, 7,25 % Cl;
mol. hmotnost (hmotovou spektroskop., M^+ volné báze) 436.

Biologická účinnost: in vitro asi osminásobek linkomycinu, se zlepšenou účinností vůči gramnegativním bakteriím.

Příklad 2

Hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(ethylthio)linkomycinu

Část A-2: Methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(ethylthio)-alfa-thiolinkosaminid

Způsobem podle příkladu 1, části A-1, ale za užití diethylsulfidu místo dimethylsulfidu a za zahřívání k varu pod zpětným chladičem po dobu 7 hodin, se získá methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(ethylthio)-alfa-thiolinkosaminid (A-2) mající následující vlastnosti:

Rozdělovací koeficient $K = 1,85$ (tentýž rozpouštědlový systém)

Teplota tání: 236 až 237 °C

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 215^\circ$ (c 0,95, chloroform)

Analýza pro $C_{19}H_{31}O_8NS_2$:

Vypočteno: 49,01 % C, 6,71 % H, 3,01 % N, 13,77 % S;

Nalezeno: 49,18 % C, 6,47 % H, 3,41 % N, 13,17 % S.

Tato sloučenina se rovněž získá při rozdělovacím koeficientu $K = 6,15$ při protiproudném roztřepávání podle příkladu 12.

Část B-2: Methyl-7-desoxy-7(S)-(ethylthio)-alfa-thiolinkosaminid

Způsobem podle příkladu 1, části B-1, se shora uvedená sloučenina (A-2) převede na methyl-7-desoxy-7(S)-(ethylthio)-alfa-thiolinkosaminid (B-2), který krystalizuje z methanolu ve formě bezbarvých hranolků, které mají následující vlastnosti:

Teplota tání: 192 až 194 °C

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 253^\circ$ (c 0,73, voda)

Analýza pro $C_{11}H_{23}O_4NS_2$:

Vypočteno: 44,42 % C, 7,79 % H, 4,71 % N, 21,56 % S;

Nalezeno: 44,16 % C, 7,78 % H, 4,72 % N, 21,78 % S.

Část C-2: Hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(ethylthio)linkomycinu

Způsobem podle příkladu 1, části C-1, se shora uvedená sloučenina (B-2) převede na hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(ethylthio)linkomycinu (C-2). Po lyofilizaci se získá ve formě bezbarvé pevné látky mající následující vlastnosti:

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 111^\circ$ (c 0,83, voda)

Analýza pro $C_{20}H_{38}O_5N_2S_2 \cdot HCl$:

Vypočteno: 49,31 % C, 8,07 % H, 5,75 % N, 7,28 % Cl, 13,17 % S;

mol. hmotnost 450,65 (pro volnou bázi)

Nalezeno: (přepočteno pro obsah 9,23 % H_2O)

49,52 % C, 7,99 % H, 5,61 % N, 7,55 % Cl, 13,46 % S;

mol. hmotnost (hmotovou spektrosk. pro volnou bázi) 450.

Biologická účinnost: asi 8násobek linkomycinu

Příklad 3

Alternativní postup k příkladu 2

Způsobem podle příkladu 1, části A-1, ale za užití diethyldisulfidu místo diethylsulfidu a za zahřívání na olejové lázni na 110 °C po dobu 20 hodin, se získá tatáž 7(S)-(ethylthio)sloučenina, ale ve vyšších výtěžcích.

Příklad 4

Hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(propylthio)linkomycinu

Část A-4: Methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(propylthio)-alfa-thiolinkosaminid

Způsobem podle příkladu 1, části A-1, ale za užití methylpropylsulfidu místo dimethylsulfidu, se získá methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(propylthio)-alfa-thiolinkosaminid (A-4), který po překrystalizování ze směsi ethylacetátu se Skellysolvem B tvoří bezbarvé jehličky mající následující vlastnosti:

Teplota tání: 259 až 261 °C

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 203^\circ$ (c 0,96, chloroform)

Analýza pro $C_{20}H_{33}O_8NS_2$:

Vypočteno: 50,08 % C, 6,93 % H, 2,92 % N, 13,37 % S;

Nalezeno: 49,89 % C, 6,96 % H, 3,02 % N, 13,41 % S.

Rozdělovací koeficient: $K = 3,10$ (stejný rozpouštědlový systém)

Současně se získá odpovídající 7(S)-(methylthio)sloučenina (A-1) při hodnotě $K = 1,32$, v poměru 1 díl na 3 díly 7(S)-(propylthio)sloučeniny (A-4).

Část B-4: Methyl-7-desoxy-7(S)-(propylthio)-alfa-thiolinkosaminid

Způsobem podle příkladu 1, části B-1, se shora uvedená sloučenina (A-4) převede na methyl-7-desoxy-7(S)-(propylthio)-alfa-thiolinkosaminid (B-4). Po překrystalizování z methanolu se získá ve formě bezbarvých destiček majících následující vlastnosti:

Teplota tání: 189 až 190 °C

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 257^\circ$ (c 0,71, pyridin)

Analýza pro $C_{12}H_{25}O_4NS_2$:

Vypočteno: 46,27 % C, 8,09 % H, 4,50 % N, 20,59 % S;

Nalezeno: 46,30 % C, 8,21 % H, 4,38 % N, 20,58 % S.

Část C-4: Hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(propylthio)linkomycinu

Způsobem podle příkladu 1, části C-1, se výše uvedená sloučenina (B-4) převede na hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(propylthio)linkomycinu (C-4), který po lyofilizaci tvoří bezbarvou amorní pevnou látku mající následující vlastnosti:

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 112^\circ$ (c 0,83, voda)

Analýza pro $C_{21}H_{40}O_5N_2S_2 \cdot HCl$:

Vypočteno: 50,33 % C, 8,25 % H, 5,59 % N, 7,08 % Cl, 12,80 % S;
mol. hmotnost volné báze 464,68

Nalezeno: (přepočteno na obsah vody 5,33 % H_2O)
50,12 % C, 8,03 % H, 5,74 % N, 6,94 % Cl, 12,57 % S;
mol. hmotnost (hmotovou spektroskop., M^+ volné báze) 464.

Biologická aktivita: asi 8násobek linkomycinu

P ř í k l a d 5

Alternativní postup k příkladu 4

Způsobem podle příkladu 2, části A-2, ale za užití dipropylsulfidu místo diethylsulfidu, se získá methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(propylthio)-alfa-thiolinkosaminid (A-4).

P ř í k l a d 6

Hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(isopropylthio)linkomycinu

Část A-6: Methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(isopropylthio)-alfa-thiolinkosaminid

Způsobem podle příkladu 2, části A-2, ale za užití methylisopropylsulfidu místo diethylsulfidu, se získá methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(isopropylthio)-alfa-thiolinkosaminid, který po překrystalizování z ethylacetátu tvoří bezbarvé jehličky mající následující vlastnosti (A-6):

Rozdělovací koeficient: $K = 2,94$ v systému ethanol-voda-ethylacetát-cyklohexan v poměru
1 : 1 : 1 : 2

Teplota tání: 274,5 až 275,5 °C

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 200^\circ$ (c 0,87, chloroform)

Analýza pro $C_{20}H_{33}O_8NS_2$:

Vypočteno: 50,08 % C, 6,93 % H, 2,92 % N, 13,37 % S;

Nalezeno: 49,79 % C, 6,95 % H, 2,78 % N, 13,60 % S.

Současně vzniká 7(S)-(methylthio)sloučenina ($K = 1,32$) v poměru 1,5 dílů methylthio k 1 dílu isopropylthio. Při užití diisopropyldisulfidu místo methylisopropylsulfidu se získá výhradně methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(isopropylthio)-alfa-thiolinkosaminid.

Část B-6: Methyl-7-desoxy-7(S)-(isopropylthio)-alfa-thiolinkosaminid

Způsobem podle příkladu 1, části B-1, se výše uvedeným způsobem získaná isopropylthio-sloučenina (A-6) převede na methyl-7-desoxy-7(S)-(isopropylthio)-alfa-thiolinkosaminid, který krystalizuje z methanolu ve formě bezbarvých destiček majících následující vlastnosti:

Teplota tání: 220 až 221 °C

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 269^\circ$ (c 0,85, pyridin)

Analýza pro $C_{12}H_{25}O_4NS_2$:

Vypočteno: 46,27 % C, 8,09 % H, 4,50 % N, 20,59 % S;

Nalezeno: 46,02 % C, 8,10 % H, 4,45 % N, 20,73 % S.

Část C-6: Hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(isopropylthio)linkomycinu

Způsobem podle příkladu 1, části C-1, se získá hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(isopropylthio)linkomycinu mající následující vlastnosti:

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 109^\circ$ (c 0,97, voda)

Analýza pro $C_{21}H_{40}O_5N_2S_2 \cdot HCl$:

Vypočteno: 50,33 % C, 8,25 % H, 5,59 % N, 7,08 % Cl, 12,80 % S;

mol. hmotnost volné báze 464,68

Nalezeno: (přepočteno na obsah 5,00 % H_2O)

50,74 % C, 8,50 % H, 5,36 % N, 6,74 % Cl, 12,67 % S;

mol. hmotnost (hmotovou spektroskop., M^+ volné báze) 464.

Příklad 7

Hydrochlorid 7(S)-(cyklohexylthio)-7-desoxylinkomycinu

Část A-7: Methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(cyklohexylthio)-alfa-thiolinkosaminidu

Způsobem podle příkladu 1, části A-1, ale za užití cyklohexylmethylsulfidu místo dimethylsulfidu a za zahřívání reakční směsi na olejové lázni na $115^\circ C$ po dobu 24 hodin, se získá methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(cyklohexylthio)-alfa-thiolinkosaminid ($K = 5,95$ za užití rozpouštědlového systému ethanol-voda-ethylacetát-cyklohexan v poměru 1 : 1 : 1 : 5), který krystalizuje z ethylacetátu ve formě bezbarvých hranolků majících následující vlastnosti:

Teplota tání: 248 až $250^\circ C$

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 184^\circ$ (c 0,86, chloroform)

Analýza pro $C_{23}H_{37}O_8NS_2$:

Vypočteno: 53,15 % C, 7,18 % H, 2,70 % N, 12,34 % S;

Nalezeno: 53,27 % C, 7,28 % H, 2,79 % N, 11,92 % S.

Současně se získá odpovídající 7(S)-(methylthio)sloučenina ($K = 0,57$), popsaná již v příkladu 1, části A-1, a to v poměru přibližně 1 díl methylthio ku 5 dílům 7(S)-cyklohexylthiosloučeniny.

Část B-7: Methyl-7-desoxy-7(S)-(cyklohexylthio)-alfa-thiolinkosaminid

Způsobem podle příkladu 1, části B-1, se získá methyl-7-desoxy-7(S)-(cyklohexylthio)-alfa-thiolinkosaminid, který krystalizuje z methanolu ve formě bezbarvých jehliček majících následující vlastnosti:

Teplota tání: 222 až $223^\circ C$

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 235^\circ$ (c 0,62, pyridin)

Analýza pro $C_{15}H_{29}O_4NS_2$:

Vypočteno: 51,25 % C, 8,32 % H, 3,99 % N, 18,24 % S;

Nalezeno: 50,94 % C, 8,46 % H, 3,69 % N, 18,47 % S.

Část C-7: Hydrochlorid 7(S)-(cyklohexylthio)-7-desoxylinkomycinu

Způsobem podle příkladu 1, části C-1, se získá hydrochlorid 7(S)-(cyklohexylthio)-7-desoxylinkomycinu, mající následující vlastnosti:

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 95^\circ$ (c 0,54, voda)

Analýza pro $C_{24}H_{44}O_5N_2S_2 \cdot HCl$:

Vypočteno: 53,26 % C, 8,38 % H, 5,18 % N, 11,85 % S, 6,55 % Cl;
mol. hmotnost volné báze 504,74

Nalezeno: (přepočteno na obsah 4,42 % H_2O)
53,50 % C, 8,43 % H, 5,16 % N, 11,96 % S, 6,33 % Cl;
mol. hmotnost (hmotovou spektroskop., M^+ volné báze) 504.

P ř í k l a d 8

Část A-8: Methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(cyklopentylthio)-alfa-thiolinkosaminid

Způsobem podle příkladu 1, části A-1, ale za užití methylcyklopentylsulfidu místo dimethylsulfidu a za zahřívání reakční směsi na olejové lázni na $100^\circ C$ po dobu 16 hodin, se získá methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(cyklopentylthio)-alfa-thiolinkosaminid (A-8) při hodnotě $K = 4,0$ v systému ethanol-voda-ethylacetát-cyklohexan v poměru 1 : 1 : 1 : 3. Po překrystalizování z ethylacetátu se získá ve formě bezbarvých jehliček majících následující vlastnosti:

Teplota tání: 265 až $265,5^\circ C$

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 187^\circ$ (c 0,99, chloroform)

Analýza pro $C_{22}H_{35}O_8NS_2$:

Vypočteno: 52,25 % C, 6,98 % H, 2,77 % N, 12,68 % S;
mol. hmotnost 505,64

Nalezeno: 52,07 % C, 6,88 % H, 2,68 % N, 12,62 % S;
mol. hmotnost (hmotovou spektroskop., M^+) 505.

Nahradí-li se methylcyklopentylsulfid dicyklopentyldisulfidem, získá se tatáž sloučenina.

P ř í k l a d 9

Hydrochlorid 7(S)-(butylthio)-7-desoxylinkomycinu

Část A-9: Methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7(S)-(butylthio)-7-desoxy-alfa-thiolinkosaminid

Způsobem podle příkladu 3, ale za užití dibutylsulfidu místo diethylsulfidu, se získá methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7(S)-(butylthio)-7-desoxy-alfa-thiolinkosaminid ($K = 3,35$ v systému ethanol-voda-ethylacetát-cyklohexan 1 : 1 : 1 : 3), který krystalizuje z ethylacetátu ve formě bezbarvých jehliček majících následující vlastnosti:

Teplota tání: 234 až $235^\circ C$

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 197^\circ$ (c 0,51, chloroform)

Analýza pro $C_{21}H_{35}O_8NS_2$:

Vypočteno: 51,09 % C, 7,15 % H, 2,84 % N, 12,99 % S;

Nalezeno: 51,05 % C, 7,21 % H, 2,63 % N, 12,76 % S.

Část B-9: Methyl-7(S)-(butylthio)-7-desoxy-alfa-thiolinkoseminid

Způsobem podle příkladu 1, části B-1, se získá methyl-7(S)-(butylthio)-7-desoxy-alfa-

-thiolinkosaminid, který po překrystalizování z methanolu tvoří bezbarvé destičky mající následující vlastnosti:

Teplota tání: 188 až 190 °C

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 250^\circ$ (c 1,00, pyridin)

Analýza pro $C_{13}H_{27}O_4NS_2$:

Vypočteno: 47,97 % C, 8,36 % H, 4,30 % N, 19,70 % S;

Nalezeno: 47,88 % C, 8,33 % H, 4,37 % N, 19,69 % S.

Část C-9: Hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(butylthio)linkomycinu

Způsobem podle příkladu 1, části C-1, se získá 7-desoxy-7(S)-(butylthio)linkomycin hydrochlorid mající následující vlastnosti:

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 106^\circ$ (c 0,65, voda)

Analýza pro $C_{22}H_{44}O_5N_2S_2 \cdot HCl$:

Vypočteno: 51,29 % C, 8,41 % H, 5,44 % N, 12,45 % S, 6,88 % Cl;

mol. hmotnost volné báze 478,70;

Nalezeno: (přepočteno na obsah 3,82 % H_2O)

51,05 % C, 8,70 % H, 5,13 % N, 12,28 % S, 6,69 % Cl;

mol. hmotnost (hmotovou spektroskop., M^+ volné báze) 478.

Příklad 10

Hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(2-hydroxyethylthio)linkomycinu

Část A-10a: Methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(2-hydroxyethylthio)-alfa-thiolinkosaminid

Způsobem podle příkladu 1, části A-1, ale za užití 2-hydroxyethyl-methylsulfidu místo dimethylsulfidu a za zahřívání reakční směsi na vodní lázni na 100 °C po dobu 5 hodin, se získá methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(2-hydroxyethylthio)-alfa-thiolinkosaminid ($K = 0,97$ v systému ethanol-voda-ethylacetát-cyklohexan 1 : 1 : 1 : 0,5), který krystalizuje ze směsi ethylacetátu se Skellysolvem B ve formě bezbarvých jehliček majících následující vlastnosti:

Teplota tání: 226 až 228 °C

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 185^\circ$ (c 1,00, chloroform)

Analýza pro $C_{19}H_{31}O_9NS_2$:

Vypočteno: 47,38 % C, 6,49 % H, 2,91 % N, 13,32 % S;

Nalezeno: 47,18 % C, 6,79 % H, 2,86 % N, 12,73 % S.

Část A-10b: Methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(2-acetoxyethylthio)-alfa-thiolinkosaminid

Způsobem podle příkladu 1, části A-1, ale za užití 2-acetoxyethyl-methylsulfidu místo dimethylsulfidu a za zahřívání reakční směsi na vodní lázni na 100 °C po dobu 5 hodin, se získá methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(2-acetoxyethylthio)-alfa-thiolinkosaminid ($K = 0,53$ v systému ethanol-voda-ethylacetát-cyklohexan 1 : 1 : 1 : 3), který po překrystalizování ze směsi ethylacetátu se Skellysolvem B tvoří bezbarvé jehličky mající

následující vlastnosti:

Teplota tání: 206 až 207 °C

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 180^\circ$ (c 0,79, chloroform)

Analýza pro $C_{21}H_{33}O_{10}NS_2$:

Vypočteno: 48,17 % C, 6,35 % H, 2,68 % N, 12,25 % S;

Nalezeno: 48,12 % C, 6,37 % H, 2,58 % N, 11,95 % S.

Část B-10: Methyl-7(S)-(2-hydroxyethylthio)-7-desoxy-alfa-thiolinkosaminid

Způsobem podle příkladu 1, části B-1, se ze sloučeniny A-10a nebo A-10b získá 7-desoxy-7(S)-(2-hydroxyethylthio)-alfa-thiolinkosaminid, který po překrystalizování ze směsi acetonitrilu s ethanolom tvoří bezbarvé destičky mající následující vlastnosti:

Teplota tání: 175 až 176 °C

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 234^\circ$ (c 0,52, voda)

Analýza pro $C_{11}H_{23}O_5NS_2$:

Vypočteno: 42,15 % C, 7,40 % H, 4,47 % N, 20,46 % S;

Nalezeno: 42,05 % C, 7,55 % H, 4,43 % N, 20,36 % S.

Část C-10: Hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(2-hydroxyethylthio)linkomycinu

Způsobem podle příkladu 1, části C-1, se získá hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(2-hydroxyethylthio)linkomycinu ve formě bezbarvé amorfní látky po lyofilizaci z vodného roztoku, mající následující vlastnosti:

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 114^\circ$ (c 0,91, voda)

Analýza pro $C_{20}H_{38}O_6N_2S_2 \cdot HCl$:

Vypočteno: 47,74 % C, 7,81 % H, 5,57 % N, 7,05 % Cl, 12,75 % S;

mol. hmotnost volné báze 466,65

Nalezeno: (přepočteno na obsah 6,75 % H_2O)

48,05 % C, 7,70 % H, 5,10 % N, 6,96 % Cl, 12,50 % S;

mol. hmotnost (hmotovou spektrosk., M^+ volné báze) 466.

Tato sloučenina jest asi 8krát účinnější než linkomycin, jest účinnější vůči gramnegativním bakteriím in vivo, a jest méně toxická než hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-chlorlinkomycinu.

P ř í k l a d 11

Hydrochlorid 7(S)-(terc. butylthio)-7-desoxylinkomycinu

Část A-11: Methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7(S)-(terc. butylthio)-7-desoxy-alfa-thiolinkosaminid

Způsobem podle příkladu 1, části A-1, ale za užití terc. butyl-2-merkptoethylsulfidu místo dimethylsulfidu a za zahřívání na olejové lázni na 100 °C po dobu 16 hodin, se získá surový methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7(S)-(terc. butylthio)-7-desoxy-alfa-thiolinkosaminid.

Protiproudým roztřepáváním v systému ethanol-voda-ethylacetát-cyklohexan v poměru 1 : 1 : 1 : 3 se získá methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7(S)-(terc. butylthio)-7-desoxy- α -thiolinkosaminid při hodnotě $K = 2,38$. Po překrystalizování z ethylacetátu se získá ve formě drobných bezbarvých jehliček, majících následující vlastnosti:

Teplota tání: 272 až 273 °C

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 187^\circ$ (c 0,64, chloroform)

Analýza pro $C_{21}H_{35}O_8NS_2$:

Vypočteno: 51,09 % C, 7,15 % H, 2,84 % N, 12,99 % S;
mol. hmotnost 493,63

Nalezeno: 51,19 % C, 7,28 % H, 2,95 % N, 13,13 % S;
mol. hmotnost (hmotovou spektrosk., M^+) 493.

Tatáž sloučenina se získá, ale v nižších výtěžcích, použije-li se při postupu podle příkladu 1, části A-1, di(terc. butyl)sulfidu místo dimethylsulfidu.

Část B-11: 7(S)-(terc. butylthio)-7-desoxy- α -thiolinkosaminid

Způsobem podle příkladu 1, části B-1, se získá methyl-7(S)-(terc. butylthio)-7-desoxy- α -thiolinkosaminid.

Část C-11: Hydrochlorid 7(S)-(terc. butylthio)-7-desoxy-linkomycinu

Způsobem podle příkladu 1, části C-1, se získá hydrochlorid 7(S)-(terc. butylthio)-7-desoxylinkomycinu, který tvoří po lyofilizaci vodného roztoku amorfni pevnou látku.

Část D-11: Methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7(S)-[2-(terc. butylthio)ethylthio]-7-desoxy- α -thiolinkosaminid

Při výše uvedeném protiproudém roztřepávání surového produktu (viz část A-11) se získá rovněž methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7(S)-[2-(terc. butylthio)ethylthio]-7-desoxy- α -thiolinkosaminid při hodnotě rozdělovacího koeficientu $K = 7,95$. Po překrystalizování ze směsi ethylacetátu se Skellysolvem B se získá ve formě bezbarvých, nepravidelných destiček majících následující vlastnosti:

Teplota tání: 164 až 165 °C

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 164^\circ$ (c 0,58, chloroform)

Analýza pro $C_{23}H_{39}O_8NS_3$:

Vypočteno: 49,88 % C, 7,10 % H, 2,53 % N, 17,37 % S;
mol. hmotnost 553,75

Nalezeno: 49,76 % C, 7,03 % H, 2,63 % N, 17,39 % S;
mol. hmotnost (hmotovou spektrosk., M^+) 553.

Terc. butyl-2-merkaptoethylsulfid se získá reakcí terc. butylmerkaptidu sodného s diethylen-sulfidem v ethalickém prostředí.

Způsobem podle příkladu 1, částí B-1 a C-1, se z výše uvedeného methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7(S)-[2-(terc. butylthio)ethylthio]-7-desoxy- α -thiolinkosaminidu připraví methyl-7(S)-[2-(terc. butylthio)ethylthio]-7-desoxy- α -thiolinkosaminid a 7(S)-[2-(terc. butylthio)ethylthio]-7-desoxylinkomycin hydrochlorid.

P ř í k l a d 12

Část A-12: Methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(ethyldithio)- α -thiolinkosaminid

Způsobem podle příkladu 1, části A-1, ale za užití terc. butyl-ethyldisulfidu místo

dimethylsulfidu a za zahřívání reakční směsi na olejové lázni na 100 °C po dobu 16 hodin, se připraví surový produkt obsahující methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(ethyldithio)-alfa-thiolinkosaminid. Protiproudým roztřepáním tohoto surového produktu v systému ethanol-voda-ethylacetát-cyklohexan 1 : 1 : 1 : 3 se získá směs methyl-4-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(ethylthio)-alfa-thiolinkosaminidu (A-12) a methyl-4-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7(S)-(terc. butylthio)-7-desoxy-alfa-thiolinkosaminidu (A-11) v poměru 30 ku 70. Rozdělovací koeficient K této směsi má hodnotu 2,57. Oba produkty se dají rozdělit plynovou chromatografií a dají se rozlišit tím, že první sloučenina (A-12) vykazuje absorpci v UV oblasti spektra při 245 nm (ϵ 546), zatím co druhá sloučenina (A-11) nevykazuje žádnou absorpci v UV oblasti. První látka (A-12) dává při hmotové spektroskopii molekulární ion m/e 497 (vypočtená molekulová hmotnost je 497,65). Druhá sloučenina (A-11) jest identická s produktem získaným v příkladu 11, části A-11.

Část B-12:

Roztok 600 mg směsi sloučenin (A-11 a A-12), získané v předchozí části A-12, v 60 ml benzenu a 2,72 g trisdiethylamidofosfinu se zahřívá pod zpětným chladičem k mírnému varu po dobu 10 hodin. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a zbývající sirupovitý odparek se chromatografuje na silikagelu za užití směsi ethylacetátu se Skellysolvem B (1 : 1) k eluci látek, přičemž se ze surového produktu oddělí přebytek reakčního činidla a vzniklý trisdiethylaminofosfinsulfid, který má R_f 0,51 až 0,54. Protiproudě roztřepání takto přečištěného produktu v systému ethanol-voda-ethylacetát-cyklohexan (1 : 1 : 1 : 3) poskytne methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(ethylthio)-alfa-thiolinkosaminidu (A-2) při hodnotě $K = 1,43$ a příslušný terc. butylanalog (A-11) při $K = 2,57$.

Způsobem podle příkladu 1, částí B-1 a C-1, se z výše uvedené směsi ethyldithio- a terc. butylthioderivátů v poměru 30 : 70 (viz část A-12) získá 1. odpovídající směs methyl-7-desoxy-7(S)-(ethyldithio)-alfa-thiolinkosaminidu a methyl-7(S)-(terc. butylthio)-7-desoxy-alfa-thiolinkosaminidu, a 2. odpovídající směs hydrochloridu 7-desoxy-7(S)-(ethyldithio)linkomycinu a hydrochloridu 7(S)-(terc. butylthio)linkomycinu.

Příklad 13

Hydrochlorid 7(S)-(terc. butyldithio)-7-desoxy-linkomycinu

Část A-13: Methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7(S)-(terc. butyldithio)-7-desoxy-alfa-thiolinkosaminid

Způsobem podle příkladu 3, ale za užití di(terc. butyl)disulfidu místo diethyldisulfidu, se získá methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7(S)-(terc. butyldithio)-7-desoxy-alfa-thiolinkosaminid, který po překrystalizování ze směsi ethylacetátu se Skellysolvem B tvoří drobné bezbarvé tyčinky mající následující vlastnosti:

Teplota tání: 241 až 242 °C

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 220^\circ$ (c 0,56, chloroform)

Rozdělovací koeficient $K = 7,35$ v systému voda-ethanol-ethylacetát-cyklohexan 1 : 1 : 1 : 3

Analýza pro $C_{21}H_{35}O_8NS_3$:

Vypočteno: 47,98 % C, 6,71 % H, 2,67 % N, 18,30 % S;

Nalezeno: 48,03 % C, 6,65 % H, 2,65 % N, 18,65 % S;

mol. hmotnost: vypočteno

525,70

nalezeno (hmotovou spektrosk., M^+) 525

Tato sloučenina byla rovněž získána při hodnotě $K = 1,43$ při protiproudém roztřepávání ní produktů z příkladu 12.

P ř í k l a d 14

Alternativní postup k příkladu 1

Způsobem podle příkladu 3, ale za užití methyl(terc. butyl)sulfidu místo diethyldisulfidu se získá methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(methylthio)-alfa-thiolinkosaminid, který je identický se sloučeninou připravenou v příkladu 1, části A-1. Výhodou tohoto alternativního postupu jsou vyšší výtěžky žádaného produktu.

P ř í k l a d 15

Alternativní postup k příkladu 1

Způsobem podle příkladu 3, ale za užití 1,2-bis(methylthio)ethanu místo diethyldisulfidu se získá methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(methylthio)-alfa-thiolinkosaminid, který je identický s produktem připraveným podle příkladu 1, části A-1. Při tomto postupu, který rovněž dává lepší výtěžky 7(S)-methylthioderivátu, nevzniká proti očekávání žádná 7(S)-[2-(methylthio)ethylthio]-sloučenina.

P ř í k l a d 16

Hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-[2-(methylthio)ethylthio]-linkomycinu a alternativní postup k příkladu 1

Část A-16:

Způsobem podle příkladu 3, ale za užití 2-(methylthio)ethanthiolu místo diethyldisulfidu se získá methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(methylthio)-alfa-thiolinkosaminid, který je totožný se sloučeninou připravenou podle příkladu 1, a methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-[2-(methylthio)ethylthio]-alfa-thiolinkosaminid v poměru 80 dílů první sloučeniny ke 20 dílům druhé. Při protiproudém roztřepávání uvedené směsi v systému ethanol-voda-ethylacetát-cyklohexan 1 : 1 : 1 : 3 se získá druhá sloučenina při hodnotě $K = 1,84$. Po překrystalizování ze směsi ethylacetátu se Skellysolvem B tvoří bezbarvé jehličky mající následující vlastnosti:

Teplota tání: 236 až 237 °C

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 183^\circ$ (c 0,93, chloroform)

Analýza pro $C_{20}H_{33}O_8NS_2$:

Vypočteno: 46,94 % C, 6,50 % H, 2,74 % N, 18,80 % S;
mol. hmotnost 511,67

Nalezeno: 46,96 % C, 6,92 % H, 2,49 % N, 18,38 % S;
mol. hmotnost (hmotovou spektrosk., M^+) 511.

Část B-16: Methyl-7-desoxy-7(S)-[2-(methylthio)ethylthio]-alfa-thiolinkosaminid

Způsobem podle příkladu 1, části B-1, za užití výše uvedeným způsobem připravené sloučeniny (A-16) jako výchozí látky, se získá methyl-7-desoxy-7(S)-[2-(methylthio)ethylthio]-alfa-thiolinkosaminidu.

Část C-16: Hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-[2-(methylthio)ethylthio]linkomycinu

Způsobem podle příkladu 1, části C-1, za užití shora uvedené sloučeniny (B-16) jako výchozí látky, se získá 7-desoxy-7(S)-[2-(methylthio)ethylthio]linkomycin hydrochlorid.

P ř í k l a d 17

Alternativní postup k příkladu 1

Způsobem podle příkladu 3, ale za užití 4-(methylthio)butanthiolu místo diethyldisulfidu, se získá methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-methylthio-alfa-thiolinkosaminid, který je identický se sloučeninou připravenou podle příkladu 1, části A-1.

Výchozí 4-(methylthio)butanthiol se připraví mono-S-methylací 1,4-butandithiolu za užití ekvivalentu hydroxidu sodného a methyljodidu v ethylalkoholu.

P ř í k l a d 18

Alternativní postup k příkladu 3

Způsobem podle příkladu 3, ale za užití diethyltrisulfidu místo diethyldisulfidu a za zahřívání reakční směsi na olejové lázni na 100 °C po dobu 16 hodin, se získá tatáž 7(S)-ethylthiosloučenina v dobrých výtěžcích.

P ř í k l a d 19

Hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-[3-(methylthio)propylthio]linkomycinu

Část A-19: Methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-[3-(methylthio)propylthio]-alfa-thiolinkosaminid

Způsobem podle příkladu 15, ale za užití 1,3-bis(methylthio)propanu místo 1,2-bis(methylthio)ethanu, se získá methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-[3-(methylthio)propylthio]-alfa-thiolinkosaminid.

Při izolaci protiproudým roztřepáváním za užití stejného rozpouštědlového systému jako v příkladu 16 se výše sloučenin získá při hodnotě $K = 2,24$. Krystalizuje z ethylacetátu ve formě bezbarvých jehliček majících následující vlastnosti:

Teplota tání: 211 až 212 °C

Specifická rotace: $[\alpha]_D^{20} + 181^\circ$ (c 1,1, chloroform)

Analýza pro $C_{21}H_{35}O_8NS_3$:

Vypočteno:	47,98 % C, 6,71 % H, 2,67 % N, 18,30 % S;
	mol. hmotnost 525,70
Nalezeno:	47,97 % C, 6,78 % H, 2,62 % N, 17,73 % S;
	mol. hmotnost (hmotovou spektroskop., M^+) 525

Způsobem podle příkladu 1, částí B-1 a C-1, za užití výše uvedené sloučeniny (A-19) jako výchozí látky, se získá methyl-7-desoxy-7(S)-[3-(methylthio)propylthio]-alfa-thiolinkosaminid a hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-[3-(methylthio)propylthio]linkomycinu. Při uvedeném postupu nevzniká methylthioderivát, produktem reakce jest výhradně 3-(methylthio)propylthiosloučenina.

P ř í k l a d 20

Část A-20:

Způsobem podle příkladu 16, ale za užití 2-(methylthio)ethanthiol-acetátu místo 2-(methylthio)ethanthiolu, se získá methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7(S)-(2-acetylthio-

ethylthio)-7-desoxy-alfa-thiolinkosaminid; protiproudým roztřepáním surového produktu za užití stejného rozpouštědlového systému jako v příkladu 16 se uvedená sloučenina získá při hodnotě $K = 1,55$. Po překrytalizování z ethylacetátu se získá ve formě drobných bezbarvých tyčinek majících následující vlastnosti:

Teplota tání: 198 až 199 °C

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 168^\circ$ (c 1,0, chloroform)

Analýza pro $C_{21}H_{33}O_9NS_3$:

Vypočteno: 46,73 % C, 6,16 % H, 2,60 % N, 17,63 % S;
mol. hmotnost 539,68

Nalezeno: 46,84 % C, 6,05 % H, 2,56 % N, 17,52 % S;
mol. hmotnost (hmotovou spektroskop., M^+ - HCHS) 493.

Způsobem podle příkladu 1, částí B-1 a C-1, za užití výše uvedené sloučeniny (A-20) jako výchozí látky, se získá methyl-7-desoxy-7(S)-(2-merkptoethylthio)-alfa-thiolinkosaminid a hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(2-merkptoethylthio)linkomycinu.

P ř í k l a d 21

Část A-21:

Způsobem podle příkladu 1, části A-1, ale za užití 2-methoxyethylmethylsulfidu místo dimethylsulfidu a za zahřívání reakční směsi na olejové lázni na 100 °C po dobu 16 hodin, se získá methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(2-methoxyethylthio)-alfa-thiolinkosaminid. Protiproudým roztřepáním surového produktu v rozpouštědlovém systému ethanol-voda-ethylacetát-cyklohexan v poměru 1 : 1 : 1 : 2 se získá čistá sloučenina při hodnotě $K = 0,88$. Po překrytalizování z ethylacetátu tvoří bezbarvé tyčinky mající následující vlastnosti:

Teplota tání: 225 až 227 °C

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 171^\circ$ (c 0,90, chloroform)

Analýza pro $C_{20}H_{33}O_9NS_2$:

Vypočteno: 48,47 % C, 6,71 % H, 2,83 % N, 12,94 % S;
mol. hmotnost 495,60

Nalezeno: 48,72 % C, 6,82 % H, 2,79 % N, 12,77 % S;
mol. hmotnost (hmotovou spektroskop., M^+) 495

Část B-21: Methyl-7-desoxy-7(S)-(2-methoxyethylthio)-alfa-thiolinkosaminid

Způsobem podle příkladu 1, části B-1, se získá methyl-7-desoxy-7(S)-(2-methoxyethylthio)-alfa-thiolinkosaminid, který krystalizuje z acetonitrilu ve formě bezbarvých jehliček majících následující vlastnosti:

Teplota tání: 169 až 170 °C

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 223^\circ$ (c 0,93, voda)

Analýza pro $C_{12}H_{25}O_5NS_2$:

Vypočteno: 44,01 % C, 7,70 % H, 4,28 % N, 19,58 % S;
mol. hmotnost 327,46

Nalezeno: 44,31 % C, 7,35 % H, 4,20 % N, 19,42 % S;
mol. hmotnost (hmotovou spektroskop., M^+) 327.

Část C-21: Hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(2-methoxyethylthio)linkomycinu

Způsobem podle příkladu 1, části C-1, se získá hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(2-methoxyethylthio)linkomycinu, který po liofilizaci tvoří bezbarvou amorfni pevnou látku mající následující vlastnosti:

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 106^\circ$ (c 0,70, voda)

Analýza pro $C_{21}H_{40}O_6N_2S_2 \cdot HCl$:

Vypočteno: 48,77 % C, 7,99 % H, 5,42 % N, 6,86 % Cl, 12,40 % S;
mol. hmotnost (volné báze) 480,68

Nalezeno: (přepočteno pro obsah 4,94 % vody)
48,90 % C, 7,95 % H, 5,51 % N, 6,60 % Cl, 12,23 % S;
mol. hmotnost (hmotovou spektrosk., M^+ volné báze) 480.

Příklad 22

Část A-22: Methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(vinylthio)-alfa-thiolinkosaminid

Způsobem podle příkladu 1, části A-1, ale za užití divinylsulfidu místo dimethylsulfidu a za zahřívání reakční směsi na $100^\circ C$ po dobu 16 hodin, se získá methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(vinylthio)-alfa-thiolinkosaminid. Protiproudým roztřepáním surového produktu v rozpouštědlovém systému ethanol-voda-ethylacetát-cyklohexan 1 : 1 : 1 : 3 se získá čistá sloučenina při hodnotě $K = 1,57$. Po překrytalizování ze směsi ethylacetátu se Skellysolvem B se získá ve formě bezbarvých jehliček majících následující vlastnosti:

Teplota tání: $215,5$ až $216^\circ C$

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 168^\circ$ (c 0,79, chloroform)

Analýza pro $C_{19}H_{29}O_8NS_2$:

Vypočteno: 49,23 % C, 6,31 % H, 3,02 % N, 13,83 % S;
mol. hmotnost 463,56

Nalezeno: 49,06 % C, 6,39 % H, 3,13 % N, 13,33 % S;
mol. hmotnost (hmotovou spektrosk., M^+) 463.

Způsobem podle příkladu 1, částí B-1 a C-1, za užití výše uvedené sloučeniny (A-22) jako výchozí látky, se získá methyl-7-desoxy-7(S)-(vinylthio)-alfa-thiolinkosaminid a hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(vinylthio)linkomycinu.

Příklad 23

Část A-23: Methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(allylthio)-alfa-thiolinkosaminid a methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(propenylthio)-alfa-thiolinkosaminid

Způsobem podle příkladu 1, části A-1, ale za užití diallylsulfidu místo dimethylsulfidu a za zahřívání reakční směsi na $100^\circ C$ po dobu 16 hodin, se získá směs methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7(S)-(allylthio)-7-desoxy-alfa-thiolinkosaminidu a methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(propenylthio)-alfa-thiolinkosaminidu. Protiproudým roztřepáním směsi za použití rozpouštědlového systému ethanol-voda-ethylacetát-cyklohexan 1 : 1 : 1 : 2 se získá allylsloučenina při hodnotě $K = 1,76$ a propenylsloučenina při hodnotě $K = 3,30$. Allylsloučenina krystalizuje ze směsi ethylacetátu se Skellysolvem B ve

formě bezbarvých jehliček majících následující vlastnosti:

Teplota tání: 235 až 237 °C

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 194^\circ$ (c 0,63, chloroform)

Analýza pro $C_{20}H_{31}O_8NS_2$:

Vypočteno: 50,29 % C, 6,54 % H, 2,93 % N, 13,43 % S;
mol. hmotnost 477,59

Nalezeno: 50,10 % C, 6,67 % H, 2,79 % N, 13,00 % S;
mol. hmotnost (hmotovou spektrosk., M^+) 477.

Propenylsloučenina krystalizuje ze směsi ethylacetátu se Skellysolvem B ve formě bezbarvých jehliček majících následující vlastnosti:

Teplota tání: 273 až 275 °C

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 157^\circ$ (c 1,05, chloroform)

Analýza pro $C_{20}H_{31}O_8NS_2$:

Vypočteno: jako shora

Nalezeno: 50,43 % C, 6,45 % H, 2,96 % N, 13,37 % S;
mol. hmotnost (hmotovou spektrosk., M^+) 477

Způsobem podle příkladu 1, částí B-1 a C-1, za užití výše uvedených sloučenin (A-23 allyl a A-23 propenyl) jako výchozích látek, se získá methyl-7(S)-(allylthio)-7-desoxy- α -thiolinkosaminid, methyl-7-desoxy-7(S)-(propenylthio)- α -thiolinkosaminid, hydrochlorid 7(S)-(allylthio)-7-desoxy-linkomycinu a hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(propenylthio)-linkomycinu.

P ř í k l a d 24

Část A-24: Methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7(S)-(allyldithio)-7-desoxy- α -thiolinkosaminid

Způsobem podle příkladu 1, části A-1, ale za užití diallyldisulfidu místo dimethylsulfidu a za zahřívání reakční směsi na 100 °C po dobu 16 hodin se získá surový produkt, který se chromatografuje na silikagelu; za užití směsi ethylacetátu se Skellysolvem B (1 : 1) se eluuje přebytek reagentu (o nižší polaritě) a poté se samotným ethylacetátem eluuje polárnější žádaný produkt. Protiproudým roztřepáním takto přečištěného produktu za užití rozpouštědlového systému ethanol-ether-ethylacetát-cyklohexan 1 : 1 : 1 : 3 se získá čistý methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7(S)-(allyldithio)- α -thiolinkosaminid (A-24) při hodnotě K = 5,66. Krystalizuje z ethylacetátu ve formě masivních bezbarvých hranolků majících následující vlastnosti:

Teplota tání: 211 až 213 °C

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 251^\circ$ (c 1,00, chloroform)

Analýza pro $C_{20}H_{31}O_8NS_3$:

Vypočteno: 47,13 % C, 6,13 % H, 2,75 % N, 18,88 % S;
mol. hmotnost 509,66

Nalezeno: 47,03 % C, 6,16 % H, 2,56 % N, 18,68 % S;
mol. hmotnost (hmotovou spektrosk., M^+) 509

Současně se získá allylthioanalog (A-21 allyl) při hodnotě K = 2,03.

Způsobem podle příkladu 1, částí B-1 a C-1, se z výše uvedené allyldithiosloučeniny (A-24) získá methyl-7(S)-(allyldithio)-7-desoxy-alfa-thiolinkosaminid a hydrochlorid 7(S)-(allyldithio)-7-desoxylinkomycinu.

P ř í k l a d 25

Část A-25: Methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(2,3-dihydroxypropylthio)-alfa-thiolinkosaminid

Způsobem podle příkladu 1, částí A-1, ale za užití 2,3-dihydroxypropylmethylsulfidu místo dimethylsulfidu, se získá methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(2,3-dihydroxypropylthio)-alfa-thiolinkosaminidu. Protiproudým roztřepáním surové látky v systému ethanol-voda-ethylacetát-cyklohexan 1 : 1 : 1,5 : 0,5 se získá čistá látka při hodnotě $K = 0,91$. Po překrytalizování z ethylacetátu tvoří bezbarvé destičky mající následující vlastnosti:

Teplota tání: 255 až 257 °C

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 164^\circ$ (c 0,67, chloroform)

Analýza pro $C_{20}H_{33}O_{10}NS_2$:

Vypočteno: 46,95 % C, 6,50 % H, 2,74 % N, 12,54 % S;

mol. hmotnost 511,60

Nalezeno: 46,64 % C, 6,67 % H, 2,73 % N, 12,59 % S;

mol. hmotnost (hmotovou spektroskop., M^+) 511

Způsobem podle příkladu 1, částí B-1 a C-1, za užití výše uvedené sloučeniny (A-25) jako výchozí látky, se získá methyl-7-desoxy-7(S)-(2,3-dihydroxypropylthio)-alfa-thiolinkosaminid a hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(2,3-dihydroxypropylthio)linkomycinu.

Výchozí 2,3-dihydroxypropyl-methylsulfid se získá reakcí 1-chlor-2,3-dihydroxypropanu s methanoličným roztokem methylmerkaptidu sodného.

P ř í k l a d 26

Hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(fenylthio)linkomycinu

Část A-26a: Methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(fenylthio)-alfa-thiolinkosaminid

Způsobem podle příkladu 1, částí A-1, ale za užití methylfenylsulfidu místo dimethylsulfidu, se získá methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(fenylthio)-alfa-thiolinkosaminid, který krystalizuje z ethylacetátu ve formě jemných bezbarvých jehliček majících následující vlastnosti:

Teplota tání: 275 až 276 °C

Rozdělovací koeficient: $K = 3,17$ v systému ethanol-voda-ethylacetát-cyklohexan 1 : 1 : 1 : 3

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 164^\circ$ (c 0,53, chloroform)

Analýza pro $C_{23}H_{31}O_8NS_2$:

Vypočteno: 53,78 % C, 6,08 % H, 2,73 % N, 12,49 % S;

Nalezeno: 53,87 % C, 6,07 % H, 2,48 % N, 12,51 % S.

Část A-26b: Alternativní postup

Způsobem podle části A-26a, ale za užití benzylfenylsulfidu místo methylfenylsulfidu se získá tatáž sloučenina jako v předchozí části A-26a. Výhodou tohoto postupu jest, že poskytuje žádaný produkt ve vyšších výtěžcích.

Část B-26: Methyl-7-desoxy-7(S)-(fenylthio)-alfa-thiolinkosaminid

Způsobem podle příkladu 1, části B-1, se získá methyl-7-desoxy-7(S)-(fenylthio)-alfa-thiolinkosaminid, který krystalizuje z methanolu ve formě v bezbarvých plochých jehličkách majících následující vlastnosti:

Teplota tání: 193 až 194 °C

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 201^\circ$ (c 0,88, pyridin)

Analýza pro $C_{15}H_{23}O_4NS_2$:

Vypočteno: 52,15 % C, 6,71 % H, 4,06 % N, 18,56 % S;

Nalezeno: 52,50 % C, 6,78 % H, 4,24 % N, 18,33 % S.

Část C-26: Hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(fenylthio)linkomycinu

Způsobem podle příkladu 1, části C-1, se získá hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(fenylthio)-linkomycinu ve formě bezbarvé amorfni pevné látky mající následující vlastnosti:

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 81^\circ$ (c 0,63, voda)

Analýza pro $C_{24}H_{38}O_5N_2S_2 \cdot HCl$:

Vypočteno: 53,86 % C, 7,35 % H, 5,24 % N, 11,98 % S, 6,63 % Cl;

mol. hmotnost volné báze 498,69

Nalezeno: (přepočteno na obsah 4,64 % H_2O)

54,08 % C, 7,71 % H, 5,55 % N, 11,86 % S, 6,49 % Cl;

mol. hmotnost (hmotovou spektr., M^+ volné báze) 498.

P ř í k l a d 27

Hydrochlorid 7(S)-(benzylthio)-7-desoxylinkomycinu

Část A-27: Methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7(S)-(benzylthio)-7-desoxy-alfa-thiolinkosaminid

Způsobem podle příkladu 18, ale za užití dibenzylsulfidu místo diethyltrisulfidu, se získá methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7(S)-(benzylthio)-7-desoxy-alfa-thiolinkosaminid.

Protiproudým roztřepáním v rozpouštědlovém systému ethanol-voda-ethylacetát-cyklohexan 1 : 1 : 0,5 : 3 se získá tato sloučenina při hodnotě $K = 1,38$. Po překrystalizování ze směsi ethylacetátu se Skellysolvem B se získá ve formě zploštělých hranolků majících následující vlastnosti:

Teplota tání: 216 až 218 °C

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 161^\circ$ (c 1,07, chloroform)

Analýza pro $C_{24}H_{33}O_8NS_2$:

Vypočteno: 54,63 % C, 6,30 % H, 2,66 % N, 12,15 % S;
 Nalezeno: 55,02 % C, 6,44 % H, 2,94 % N, 12,19 % S;
 mol. hmotnost: vypočteno 527,64
 nalezeno (hmotovou spektr., M^+) 527.

Část B-27:

Způsobem podle příkladu 1, části B-1, za užití výše uvedené sloučeniny (A-27) jako výchozí látky, se získá methyl-7(S)-(benzylthio)-7-desoxy-alfa-thiolinkosaminid, který po překrystalizování z methanolu tvoří bezbarvé destičky mající následující vlastnosti:

Teplota tání: 215 až 216 °C
 Specifická rotace: $[\alpha]_D + 219^\circ$ (c 0,97, pyridin)

Analýza pro $C_{16}H_{25}O_4NS_2$:

Vypočteno: 53,45 % C, 7,01 % H, 3,90 % N, 17,84 % S;
 mol. hmotnost 359,50
 Nalezeno: 53,37 % C, 7,07 % H, 4,12 % N, 18,07 % S;
 mol. hmotnost (hmotovou spektr., M^+) 359.

Část C-27:

Způsobem podle příkladu 1, části C-1, za užití výše uvedené sloučeniny (B-27) jako výchozí látky, se získá hydrochlorid 7(S)-(benzylthio)-7-desoxylinkomycinu ve formě bezbarvé amorfni pevné látky mající následující vlastnosti:

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 96,5^\circ$ (c 0,80, voda)

Analýza pro $C_{25}H_{40}O_5N_2S_2 \cdot HCl$:

Vypočteno: 54,67 % C, 7,53 % H, 5,10 % N, 6,46 % Cl, 11,68 % S;
 mol. hmotnost (volná báze) 512,72
 Nalezeno: (přepočteno na obsah 2,74 % vody)
 54,89 % C, 7,72 % H, 4,83 % N, 6,28 % Cl, 11,86 % S;
 mol. hmotnost (hmotovou spektr., M^+) 512

P ř í k l a d 28

Hydrochlorid 1'-demethyl-1'-(2-hydroxyethyl)-4'-depropyl-4'-cis-trans-pentyl-7-deoxy-7(S)-(methylthio)linkomycin /hydrochlorid methyl-6,7,8-tri-desoxy-7-(methylthio)-6-cis-trans-1-(2-hydroxyethyl)-4-pentyl-L-2-pyrrolidinkarboxamido)-1-thio-L-threo-alfa-D-galakto-oktopyranosidu/

Část A-28: Hydrochlorid 1'-demethyl-1'-karbobenzoxo-4'-depropyl-4'-cis-trans-pentyl-7-desoxy-7(S)-(methylthio)linkomycinu

Způsobem podle příkladu 1, části C-1, ale za užití kyseliny cis-trans-1-karbobenzoxo-4-pentyl-L-2-pyrrolidinkarboxylové místo kyseliny trans-propylhygrové a za užití 2,2 mol. ekviv. triethylaminu, se získá hydrochlorid 1'-demethyl-1'-karbobenzoxo-4'-depropyl-4'-cis-trans-pentyl-7-desoxy-7(S)-(methylthio)linkomycinu. Látka krystalizuje z ethylacetátu v jemných jehličkách o teplotě tání 158 až 159 °C, majících následující vlastnosti:

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 118^\circ$ (c 0,84, chloroform)

Analýza pro $C_{28}H_{44}O_7N_2S_2$:

Vypočteno: 57,51 % C, 7,58 % H, 4,79 % N, 10,97 % S;
mol. hmotnost 584,78
Nalezeno: 57,47 % C, 7,51 % H, 4,73 % N, 11,19 % S;
mol. hmotnost (hmotovou spektr., M^+) 584

Část B-28: Hydrochlorid 1'-demethyl-4'-depropyl-4'-cis-trans-pentyl-7-desoxy-7(S)-(methylthio)linkomycinu

Roztok výše uvedené karbobenzoxysloučeniny (A-28) v ethanolu se hydrogenuje v přítomnosti 10% palladia na aktivním uhlí vodíkem při tlaku 0,47 kPa. Po skončení hydrogenace se katalyzátor odfiltruje, rozpouštědlo se odpaří do sucha, odparek se vyjme do acetonu a přidá se stechiometrické množství vodné 6 N kyseliny chlorovodíkové. Po přidání etheru vykryštalizuje hydrochlorid 1'-demethyl-4'-depropyl-4'-cis-trans-pentyl-7-desoxy-7(S)-(methylthio)linkomycinu (B-28) ve formě drobných bezbarvých jehliček o teplotě tání 183 až 184 °C (za rozkladu), které mají následující vlastnosti:

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 139^\circ$ (c 0,36, pyridin)

Analýza pro $C_{20}H_{38}O_5N_2S_2 \cdot HCl$:

Vypočteno: 49,31 % C, 8,07 % H, 5,75 % N, 7,28 % Cl, 13,17 % S;
mol. hmotnost (volná báze) 450,65
Nalezeno: (přepočteno na obsah 4,31 % vody)
48,96 % C, 8,15 % H, 5,78 % N, 7,34 % Cl, 12,91 % S;
mol. hmotnost (hmotovou spektr.) 450

Část C-28: Hydrochlorid 1'-demethyl-1'-(2-hydroxyethyl)-4'-depropyl-4'-cis-trans-pentyl-7-desoxy-7(S)-(methylthio)linkomycinu

Výše uvedeným způsobem připravený hydrochlorid N-demethylované sloučeniny (viz B-28) se rozpustí v ethylalkoholu, roztok se ochladí na 0 °C, přidá se přebytek ethylenoxidu a směs se zahřívá 2 hodiny na 100 °C v zatavené trubici. Po skončení reakce se oddestilují těkavé podíly, získaný světležlutý sirupovitý odparek se rozpustí ve směsi chloroformu s vodou a pH směsi se upraví 50% vodným roztokem hydroxidu sodného na hodnotu 10. Organický podíl se oddělí, vysuší bezvodým síranem sodným chloroform se oddestiluje a odparek se chromatografuje na silikagelu za užití směsi methanolu s chloroformem v poměru 1 : 10 k eluci látek. Frakce obsahující látku o R_F 0,31 se spojí a odpaří k suchu. Odparek se rozmíchá s vodou a suspenze se okyslí normálním roztokem kyseliny chlorovodíkové na pH 4, přičemž se pevná látka rozpustí. Lyofilizací roztoku se získá žádaný produkt ve formě pevné amorfni látky, která má následující vlastnosti:

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 88^\circ$ (c 0,82, voda)

Analýza pro $C_{22}H_{42}O_6N_2S_2 \cdot HCl$:

Vypočteno: 49,74 % C, 8,16 % H, 5,28 % N, 6,68 % Cl, 12,07 % S;
mol. hmotnost (volná báze) 494,70
Nalezeno: (po přepočtení na obsah 4,23 % vody)
49,76 % C, 7,99 % H, 4,95 % N, 6,76 % Cl, 12,31 % S;
mol. hmotnost (hmotovou spektr., M^+ volné báze) 494.

P ř í k l a d 29

Část A-29: Methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(2-hydroxyfenylthio)-alfa-thiolinkoseminid

Způsobem podle příkladu 18, část A-18, ale za užití allyl-2-hydroxyfenylsulfidu místo diethyltrisulfidu, se získá methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(2-hydroxyfenylthio)-alfa-thiolinkoseminid. Protiproudým roztřepáním surového produktu se získá v systému ethanol-voda-ethylacetát-cyklohexan 1 : 1 : 1 : 2 čistá látka při hodnotě $K = 1,54$. Po překrystalizování z ethylacetátu tvoří bezbarvé tyčinky mající následující vlastnosti:

Teplota tání: 240 až 241 °C

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 154^\circ$ (c 0,83, chloroform)

Analýza pro $C_{23}H_{31}O_9NS_2$:

Vypočteno: 52,16 % C, 5,90 % H, 2,65 % N, 12,11 % S;
mol. hmotnost 529,62

Nalezeno: 52,23 % C, 5,92 % H, 2,72 % N, 11,99 % S;
mol. hmotnost (hmotovou spektr., M^+) 529.

Způsobem podle příkladu 1, částí B-1 a C-1, se z výše uvedené sloučeniny připraví methyl-7-desoxy-7(S)-(2-hydroxyfenylthio)-alfa-thiolinkoseminid a hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(2-hydroxyfenylthio)linkomycinu.

P ř í k l a d 30

Methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(2-hydroxy-2-methylethylthio)-alfa-thiolinkoseminid

Způsobem podle příkladu 1, části A-1, ale za užití 2-hydroxy-2-methylethyl-methylsulfidu místo dimethylsulfidu a za zahřívání reakční směsi na olejové lázni na 100 °C po dobu 24 hodin, se získá methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(2-hydroxy-2-methylethylthio)-alfa-thiolinkoseminid ($K = 1,0$ v systému ethanol-voda-ethylacetát-cyklohexan 1 : 1 : 1 : 0,75). Po překrystalizování z ethylacetátu tvoří bezbarvé hranolky s následujícími vlastnostmi:

Teplota tání: 246 až 251 °C

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 171^\circ$ (c 0,88, chloroform)

Analýza:

Vypočteno: 48,47 % C, 6,71 % H, 2,83 % N, 12,94 % S;
mol. hmotnost 495,60

Nalezeno: 48,51 % C, 6,71 % H, 2,77 % N, 12,72 % S;
mol. hmotnost (hmotovou spektr., M^+) 495.

Výchozí 2-hydroxy-2-methylethyl-methylsulfid se připraví zahříváním 2-hydroxy-2-methylethylbromidu nebo 2-hydroxy-1-methylethylbromidu anebo směsí obou s methylmerkaptidem sodným v ethanolu.

Použije-li se k reakci 2-acetoxy-2-methylethyl-methylsulfidu místo 2-hydroxy-2-methylethyl-methylsulfidu, získá se methyl-7(S)-(2-acetoxy-2-methylethylthio)-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-alfa-thiolinkoseminid o teplotě tání 199 až 200 °C.

Způsobem podle příkladu 1, částí B-1 a C-1, se methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-7(S)-(2-hydroxy-2-methylethylthio)-alfa-thiolinkosaminid a methyl-7(S)-(2-acetoxy-2-methylethylthio)-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7-desoxy-alfa-thiolinkosaminid převedou na methyl-7-desoxy-7(S)-(2-hydroxy-2-methylethylthio)-alfa-thiolinkosaminid a na 7-desoxy-7(S)-(2-hydroxy-2-methylethylthio)linkomycin.

P ř í k l a d 31

Hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(3-hydroxypropylthio)linkomycinu

Část A-31: Methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7(S)-(3-acetoxypropylthio)-7-desoxy-alfa-thiolinkosaminid

Způsobem podle příkladu 1, částí A-1, ale za užití 3-acetoxypropyl-methylsulfidu místo dimethylsulfidu, se získá methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7(S)-(3-acetoxypropylthio)-7-desoxy-alfa-thiolinkosaminid ($K = 1,0$ v systému ethanol-voda-ethylacetát-cyklohexan 1 : 1 : 1 : 2), který krystalizuje ze směsi ethylacetátu se Skellysolvem B v bezbarvých jehličkách majících následující vlastnosti:

Teplota tání: 172,5 až 174 °C

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 178^\circ$ (c 0,94, chloroform)

Analýza pro $C_{22}H_{35}ONS_2$:

Vypočteno: 49,15 % C, 6,56 % H, 2,61 % N, 11,93 % S;

Nalezeno: 49,31 % C, 6,58 % H, 2,68 % N, 11,83 % S.

Část B-31: Methyl-7-desoxy-7(S)-(3-hydroxypropylthio)-alfa-thiolinkosaminid

Způsobem podle příkladu 1, částí B-1, ale za užití methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7(S)-(3-acetoxypropylthio)-7-desoxy-alfa-thiolinkosaminidu místo methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7(S)-(methylthio)-alfa-thiolinkosaminidu, se získá methyl-7-desoxy-7(S)-(3-hydroxypropylthio)-alfa-thiolinkosaminid, který po překrystalizování z vody tvoří bezbarvé jehličky mající následující vlastnosti:

Teplota tání: 194 až 196 °C

Optická rotace: $[\alpha]_D + 234^\circ$ (c 0,79, pyridin)

Analýza pro $C_{12}H_{25}O_5NS_2$:

Vypočteno: 44,01 % C, 7,70 % H, 4,28 % N, 19,58 % S;

Nalezeno: 43,93 % C, 7,81 % H, 4,45 % N, 19,55 % S.

Část C-31: Hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(3-hydroxypropylthio)linkomycinu

Způsobem podle příkladu 1, částí C-1, ale za užití methyl-7-desoxy-7(S)-(3-hydroxypropylthio)-alfa-thiolinkosaminidu místo methyl-7-desoxy-7(S)-(methylthio)-alfa-thiolinkosaminidu, se získá hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(3-hydroxypropylthio)linkomycinu ve formě amorfni pevné látky mající následující vlastnosti:

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 110^\circ$ (c 0,82, voda)

Analýza pro $C_{21}H_{40}O_6N_2S_2 \cdot HCl$:

Vypočteno: 48,77 % C, 7,99 % H, 5,42 % N, 6,86 % Cl, 12,40 % S;
mol. hmotnost volné báze 480,68

Nalezeno: (přepočteno na obsah 2,86 % vody)
49,11 % C, 8,10 % H, 5,88 % N, 6,82 % Cl, 12,15 % S;
mol. hmotnost (hmotovou spektr., M^+) 480.

Příklad 32

Hydrochlorid 7(S)-(4-hydroxybutylthio)-7-desoxy-linkomycinu

Část A-32: Methyl-7(S)-(4-acetoxybutylthio)-7-desoxy-alfa-thiolinkosaminid

Způsobem podle příkladu 1, části A-1, ale za užití 4-acetoxybutyl-methylsulfidu místo dimethylsulfidu a za zahřívání reakční směsi na 110 °C po dobu 20 hodin, se získá methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7(S)-(4-acetoxybutylthio)-7-desoxy-alfa-thiolinkosaminid ($K = 1,32$ v systému ethanol-voda-ethylacetát-cyklohexan 1 : 1 : 1 : 2). Po překrystalizování ze směsi ethylacetátu se Skellysolvem B se získá ve formě růžicovitě uspořádaných jemných jehliček majících následující vlastnosti:

Teplota tání: 149 až 150 °C
Specifická rotace: $[\alpha]_D + 171^\circ$ (c 0,88, chloroform)

Analýza pro $C_{23}H_{37}O_{10}NS_2$:

Vypočteno: 50,07 % C, 6,76 % H, 2,54 % N, 11,62 % S;
Nalezeno: 49,97 % C, 6,86 % H, 2,50 % N, 11,35 % S.

Část B-32: Methyl-7-desoxy-7(S)-(4-hydroxybutyl)-alfa-thiolinkosaminid

Způsobem podle příkladu 1, části B-1, se z výše uvedené sloučeniny získá methyl-7-desoxy-7(S)-(4-hydroxybutylthio)-alfa-thiolinkosaminid, který krystalizuje z methanolu ve formě mikrokrytalických jehliček majících následující vlastnosti:

Teplota tání: 164 až 165 °C
Specifická rotace: $[\alpha]_D + 218^\circ$ (c 0,41, voda)

Analýza pro $C_{13}H_{27}O_5NS_2$:

Vypočteno: 45,72 % C, 7,97 % H, 4,10 % N, 18,78 % S;
Nalezeno: 45,73 % C, 8,13 % H, 4,22 % N, 18,33 % S.

Část C-32: Hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(4-hydroxybutylthio)linkomycinu

Způsobem podle příkladu 1, části C-1, se z výše uvedené sloučeniny získá hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(4-hydroxybutylthio)linkomycinu ve formě amorfni pevné látky mající následující vlastnosti:

Specifická rotace: $[\alpha]_D + 105^\circ$ (c 0,96, voda)

Analýza pro $C_{22}H_{42}O_6N_2S_2 \cdot HCl$:

Vypočteno: 49,74 % C, 8,16 % H, 5,28 % N, 12,07 % S, 6,68 % Cl;
mol. hmotnost volné báze 494,70
Nalezeno: (přepočteno na obsah 3,70 % H_2O)
49,58 % C, 8,19 % H, 5,23 % N, 12,10 % S, 6,48 % Cl;
mol. hmotnost (hmotovou spektr., M^+ volné báze) 494.

P ř í k l a d 33

Methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7(S)-(5-acetoxypentylthio)-7-desoxy-alfa-thiolinkosaminid

Způsobem podle příkladu 1, části A-1, ale za užití 5-acetoxypentyl-methylsulfidu místo dimethylsulfidu a za zahřívání reakční směsi na 100 °C po dobu 16 hodin, se získá methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7(S)-(5-acetoxypentylthio)-7-desoxy-alfa-thiolinkosaminid, mající hodnotu $K = 1,94$ v systému ethanol-voda-ethylacetát-cyklohexan 1 : 1 : 1 : 2. Po překrystalizování ze směsi ethylacetátu se Skellysolvem B má následující vlastnosti:

Teplota tání: 158 až 159 °C (jehličky)
Specifická rotace: $[\alpha]_D + 169^\circ$ (c 0,60, chloroform)

Analýza pro $C_{24}H_{39}O_{10}NS_2$:

Vypočteno: 50,95 % C, 6,95 % H, 2,48 % N, 11,34 % S;
Nalezeno: 50,88 % C, 6,98 % H, 2,41 % N, 11,22 % S.

Způsobem podle příkladu 1, části B-1 a příkladu 2, části C-2, se z výše uvedené sloučeniny získá methyl-7-desoxy-7(S)-(5-hydroxypentylthio)-alfa-thiolinkosaminid a hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-(5-hydroxypentylthio)linkomycinu.

P ř í k l a d 34

Methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7(S)-(2-acetoxycyklohexylthio)-7-desoxy-alfa-thiolinkosaminid

Způsobem podle příkladu 1, části A-1, ale za užití 2-acetoxycyklohexyl-methylsulfidu místo dimethylsulfidu a za zahřívání reakční směsi na 100 °C po dobu 16 hodin, se získá methyl-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-7(S)-(2-acetoxycyklohexylthio)-7-desoxy-alfa-thiolinkosaminid. Protiproudým roztřepáním surové látky v rozpouštědlovém systému ethanol-voda-ethylacetát-cyklohexan 1 : 1 : 0,5 : 3 se získá čistá sloučenina při hodnotě $K = 0,80$. Po překrystalizování z ethylacetátu tvoří bezbarvé jehličky mající následující vlastnosti:

Teplota tání: 205 až 206 °C
Specifická rotace: $[\alpha]_D + 153^\circ$ (c 0,64, chloroform)

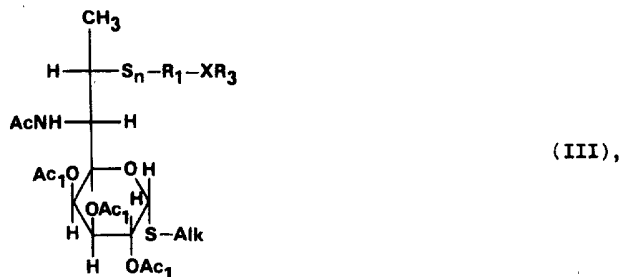
Analýza pro $C_{25}H_{39}O_{10}NS_2$:

Vypočteno: 51,97 % C, 6,80 % H, 2,43 % N, 11,10 % S;
mol. hmotnost 577,70
Nalezeno: 51,82 % C, 6,87 % H, 2,29 % N, 11,12 % S;
mol. hmotnost (hmotovou spektr., M^+) 577.

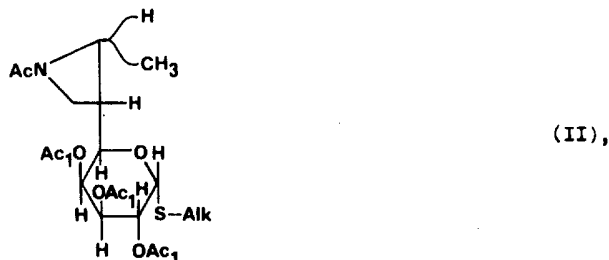
Způsobem podle příkladu 1, částí B-1 a C-1, se z výše uvedené sloučeniny získá methyl-7-desoxy-7(S)-[(2-hydroxycyklohexyl)thio]-alfa-thiolinkosaminid a hydrochlorid 7-desoxy-7(S)-[(2-hydroxycyklohexyl)thio]-linkomycinu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

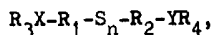
1. Způsob výroby acylderivátů alkyl-7-desoxy-7-R_n-alfa-thiolinkosaminidů obecného vzorce III



vyznačující se tím, že se alkyl-N-acyl-6,7-aziridino-6-desamino-7-desoxy-alfa-thiolinkosaminid obecného vzorce II



zahřívá se sulfidem obecného vzorce



přičemž ve výše uvedených vzorcích Ac a Ac₁ znamená acylový zbytek karboxylové kyseliny mající nejvýše 18 atomů uhlíku, Alk znamená alkyl mající nejvýše 4 atomy uhlíku anebo skupinu Ac₁COH₂CH₂-; n je 1, 2, 3 nebo 4; R₁ a R₂, které mohou být stejné nebo rozdílné, značí zbytky nasycených alifatických uhlovodíků obsahující nejvýše 18 atomů uhlíku, zbytky nenasycených alifatických uhlovodíků obsahující nejvýše 10 atomů uhlíku, zbytky cykloalifatických uhlovodíků obsahující nejvýše 10 atomů uhlíku, zbytky aromatických uhlovodíků obsahující nejvýše 11 atomů uhlíku, anebo zbytky oxakarbocyklických aromatických či thiakarbocyklických aromatických uhlovodíků obsahující nejvýše 8 atomů uhlíku, R₃X a YR₄ představují vodík anebo dohromady nejvýše tři substituenty, přičemž X a Y, které mohou být stejné nebo rozdílné, značí kyslík nebo síru a R₃ a R₄ značí vodík, acylový zbytek karboxylové kyseliny mající nejvýše 18 atomů uhlíku, alkyl, alkenyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, alkoxyalkyl, a alkylthioalkyl všechny mající nejvýše 6 atomů uhlíku, fenyl, benzyl, furyl, furfuryl, thienyl nebo thenyl a přičemž R₃ a R₁ v případě, že X je kyslík a R₃ je alkyl, mohou být navzájem vázány a tvořit oxacykloalkyl mající nejvýše 5 atomů uhlíku a mající 3 až 6 členů v cyklu, při molárním poměru obou látek při teplotě 70 až 140 °C, s výhodou při teplotě refluxu, je-li teplota varu sulfidu taková, že směs vře pod 110 °C, v ledové kyselině octové nebo v jiných bezvodých nižších alkanových kyselinách nebo v bezvodé kyselině benzoové a v jiných arenových kyselinách obsahujících nejvýše 12 atomů uhlíku za atmosférického tlaku a v případě, použije-li se sulfid o nízké teplotě varu, že poskytne reakční směs, která refluxuje při teplotě pod 70 °C, je nutné reakci provést při vyšším tlaku než atmosférickém.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provede se sulfidem obecného vzorce $R_3X-R_1-S_n-R_2-YR_4$, ve kterém n se rovná 1.

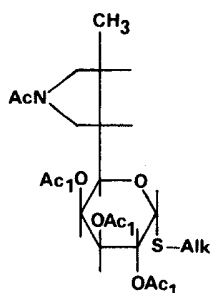
3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provede se sulfidem obecného vzorce $R_3X-R_1-S_n-R_2-YR_4$, ve kterém n se rovná 2.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provede se sulfidem obecného vzorce $R_3X-R_1-S_n-R_2-YR_4$, ve kterém skupina $-R_2-YR_4$ je terc. butyl nebo allyl.

5. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se reakce provede se sulfidem obecného vzorce $R_3X-R_1-S_n-R_2-YR_4$, ve kterém skupina $-R_2-YR_4$ je terc. butyl nebo allyl.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provede se sulfidem obecného vzorce $R_3X-R_1-S_n-R_2-YR_4$, ve kterém skupina $-R_1-XR_3$ je 2-hydroxyethyl.

7. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako výchozí látky se použije epimerní formy 6(R), 7(R) obecného vzorce II



(II),

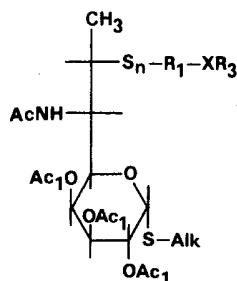
8. Způsob podle bodu 7, vyznačující se tím, že se reakce provede se sulfidem obecného vzorce $R_3X-R_1-S_n-R_2-YR_4$, ve kterém n se rovná 1.

9. Způsob podle bodu 7, vyznačující se tím, že se reakce provede se sulfidem obecného vzorce $R_3X-R_1-S_n-R_2-YR_4$, ve kterém n se rovná 2.

10. Způsob podle bodu 7, vyznačující se tím, že se reakce provede se sulfidem obecného vzorce $R_3X-R_1-S_n-R_2-YR_4$, ve kterém skupina $-R_2-YR_4$ je terc. butyl nebo allyl.

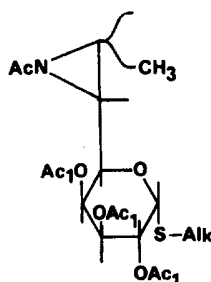
11. Způsob podle bodu 9, vyznačující se tím, že se reakce provede se sulfidem obecného vzorce $R_3X-R_1-S_n-R_2-YR_4$, ve kterém skupina $-R_2-YR_4$ je terc. butyl nebo allyl.

12. Způsob výroby obou forem 7(R) a 7(S) sloučenin podle bodu 1 obecného vzorce III



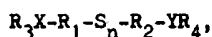
(III),

vyznačující se tím, že se zahrývá sloučenina obecného vzorce II



(II)

kde Ac a Ac₁ značí acylový zbytek karboxylové kyseliny mající nejvýše 18 atomů uhlíku a Alk znamená alkyl mající nejvýše 4 atomy uhlíku nebo skupinu Ac₁OCH₂CH₂, se sulfidem obecného vzorce



kde n je 1, R₁ a R₂, které mohou být stejné nebo rozdílné, značí zbytky nasycených alifatických uhlovodíků obsahující nejvýše 18 atomů uhlíku, zbytky nenasycených alifatických uhlovodíků obsahující nejvýše 10 atomů uhlíku, zbytky cykloalifatických uhlovodíků obsahující nejvýše 10 atomů uhlíku, zbytky aromatických uhlovodíků obsahující nejvýše 11 atomů uhlíku anebo zbytky oxakarbocyklických aromatických nebo thiokarbocyklických aromatických uhlovodíků obsahující nejvýše 8 atomů uhlíku, R₃X a YR₄ představují vodík anebo dohromady nejvýše tři substituenty, přičemž X a Y, které mohou být stejné nebo rozdílné, značí kyslík nebo síru a R₃ a R₄ značí vodík, acylový zbytek karboxylové kyseliny mající nejvýše 18 atomů uhlíku, alkyl, alkenyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, alkoxyalkyl, a alkylthioalkyl všechny mající nejvýše 6 atomů uhlíku, fenyl, benzyl, furyl, furfuryl, thienyl nebo thenyl a přičemž R₃ a R₁ v případě, že X je kyslík a R₃ je alkyl, mohou být navzájem vázány a tvořit oxacykloalkyl mající nejvýše 5 atomů uhlíku a mající 3 až 6 členů v cyklu s výhradou, že obsahuje-li R₁XR₃ více než 4 atomy uhlíku, R₂YR₄ značí terc. butyl, benzyl, allyl nebo má stejný význam jako R₁XR₃.

13. Způsob podle bodu 12, vyznačující se tím, že R₂YR₄ je terc. butyl nebo allyl.

14. Způsob podle bodu 12, vyznačující se tím, že R₁XR₃ je 2-hydroxyethyl a R₂YR₄ je zvolen ze skupiny zahrnující alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenyl s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl s 5 až 6 atomy uhlíku a CH₂O alkyl mající 1 až 6 atomů uhlíku.