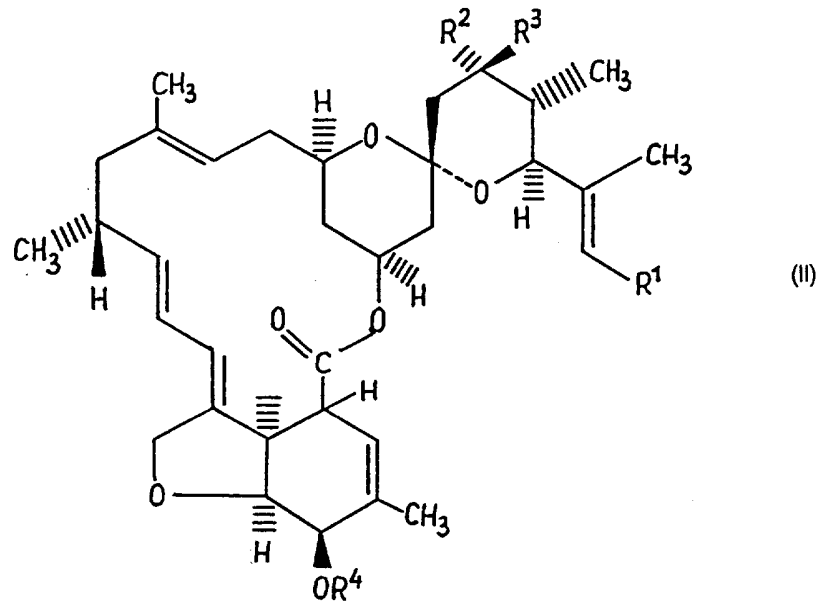


(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

---

- (11) Patento numeris: **3684**
- (21) Paraiškos numeris: **IP1075**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1993 09 22**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 04 25**
- (45) Patento paskelbimo data: **1996 01 25**
- (60) SU duomenys: **SU 4027456, 1986 04 29**
- (31,32,33) Prioritetas: **8510942, 1985 04 30, GB 8510943, 1985 04 30, GB 8606103, 1986 03 12, GB8510944, 1985 04 30, GB**
- (51) Int.Cl.<sup>5</sup>: **C07D 407/14, A61K 31/335, A01N 43/02, C12P 17/02**
- (72) Išradėjas:  
**John B. Ward, GB**  
**Hazel M. Noble, GB**  
**Neil Porter, GB**  
**Richard A. Fletton, GB**  
**David Noble, GB**  
**Derek R. Sutherland, GB**  
**Michael V.J. Ramsay, GB**
- (73) Patento savininkas:  
**AMERICAN CYANAMID COMPANY, One Cyanamid Plaza, Wayne, New Jersey 07470, US**
- (74) Patentinis patikėtinis:  
**Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT**
- 
- (54) Pavadinimas:  
**Makrolidiniai antibiotikai ir jų gavimo būdas**
- (57) Referatas:  
Junginiai bei jų druskos yra atvaizduoti (II) formule,



kurioje

$R^1$  žymi metilo, etilo ar izopropilo grupę:

$R^2$  žymi vandenilio atomą ar  $OR^5$  grupę (kur  $OR^5$  yra hidroksilo grupė ar pakeista hidroksilo grupė, turinti iki 25 anglies atomų) ir  $R^3$  žymi vandenilio atomą, arba  $R^2$  ir  $R^3$  kartu su anglies atomu, prie kurio jos prisijungusios, žymi  $C=O$  grupę; ir

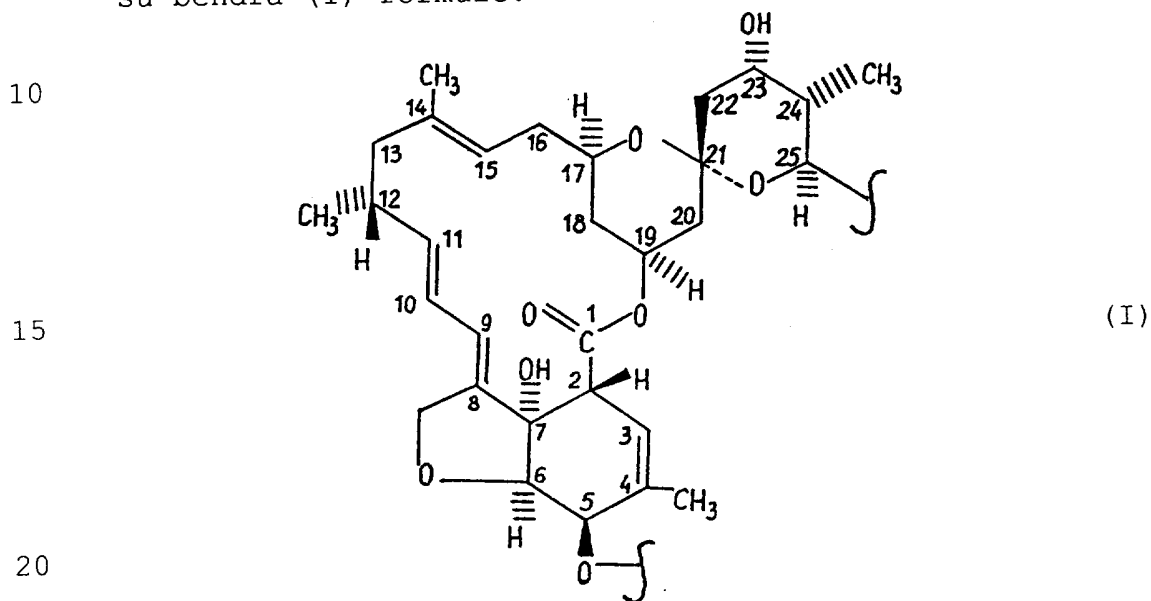
$OR^4$  žymi  $OR^5$ , apibrėžtą aukščiau;

su sąlyga, kad, kai  $R^2$  žymi hidroksilo grupę,  $OR^4$  yra pakeista hidroksilo grupė, bet ne metoksilo grupė.

Šie junginiai gali būti naudojami kovojant su vabzdžiais, erkėmis, nematodomis ir kitais kenkėjais.

Šis išradimas yra apie antibiotikų junginius bei jų gavimo būdus.

Jungtinės Karalystės patentinėje paraiškoje Nr. 8522699 mes aprašome S541 antibiotikų, kurie gali būti išskirti iš naujos Streptomyces rūšies fermentavimo produkto, gaminimą. S541 antibiotikai yra panašių junginių grupė su bendra (I) formule.



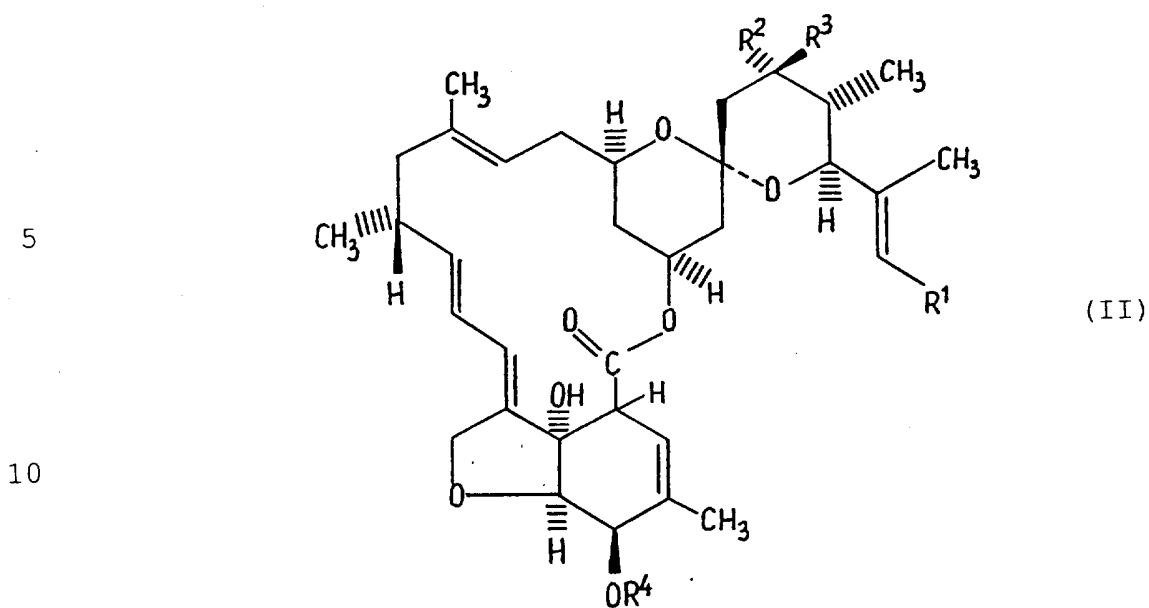
Čia pateikiami dar vienos, antibiotiniu veikimu pasi-  
 žyminčios grupės junginiai, kurie gali būti gaunami  
 modifikuojant S541 antibiotikus, arba išskiriant juos  
 25 iš Streptomyces genties mikroorganizmų kultūros. Nau-  
 jieji išradime pateikti junginiai pasižymi antibiotiniu  
 veikimu ir/arba yra naudojami kaip tarpiniai junginiai,  
 gaunant kitus aktyvius junginius ir/arba išskiriant bei  
 gryninant S541 antibiotikų junginius.

30

Pateikti išradime junginiai yra 23-ketono, 23-deoksi ir  
 23-hidroksilo ar pakeisto hidroksilo S541 antibiotikų  
 analogai, turintys hidroksilą ar pakeistą hidroksilo  
 grupę 5-padėtyje.

35

Tuo būdu, pagal vieną išradimo aspektą daugiausia yra  
 gaunami junginiai, vaizduojami (II) formule,



15 kurioje  $R^1$  yra metilo, etilo ar izopropilo grupė;  $R^2$  yra vandenilio atomas ar  $OR^5$  grupė (kur  $OR^5$  yra hidroksilo grupė arba pakeista hidroksilo grupė, turinti iki 23 anglies atomų), ir  $R^3$  yra vandenilio atomas, arba  $R^2$  ir  $R^3$  kartu su anglies atomu, prie kurio jos prisijungia, sudaro  $>C=O$  grupę;  $OR^4$  atitinka  $OR^5$  grupę, apibrėžta aukščiau, ir jų druskos su išlyga, kad, kai  $R^2$  esti hidroksilo grupė, tuomet  $OR^4$  būna pakeista hidroksilo grupė, tačiau ne metoksilo grupė.

25 Kai (I) formulės junginiai yra naudojami kaip tarpiniai junginiai, viena ar abi  $R^2$  ir  $-OR^4$  grupės dažniausia bus apsaugota hidroksilo grupė, ir išradimas yra būtent apie tokius apsaugotus junginius.

30 Kai (I) formulės junginių  $R^2$  ar  $OR^4$  grupės yra pakeistos hidroksilo grupės, jos gali būti tokios pačios ar skirtis ir būti aciloksilo grupės [pvz., grupė formulėje  $-OCOR^6$ ,  $-OCO_2R^6$  ar  $-OCSOR^6$  (kur  $R^6$  yra alifatinė, arailfatinė ar aromatinė grupė, pvz., alkilo, alkinilo, cikloalkilo, arilalkilo ar arilo grupė)]. formiloksilo grupė,  $-OR^7$  grupė (kur  $R^7$  atitinka  $R^6$  apibrėžimą),  $-OSO_2R^8$  grupė (kur  $R^8$  yra  $C_{1-4}$  alkilo ar  $C_{6-10}$  arilo grupė), sililoksilo grupė, ciklinė ar aciklinė acetal-

35

oksi grupė arba grupė  $\text{OCO}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^9$  (kur  $\text{R}^9$  yra vandensilio atomas ar grupė, tokia kaip apibrėžta aukščiau  $\text{R}^6$ , o  $n$  gali turėti reikšmės 0, 1 ir 2).

5 Kai  $\text{R}^6$  ar  $\text{R}^7$  yra alkilo grupės, pvz.,  $\text{C}_{1-8}$  alkilo grupės, kaip antai, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo ar n-heptilo, šios alkilo grupės taipgi gali būti pakeistos. Jei  $\text{R}^6$  yra pakeista  
 10 alkilo grupė, ji gali būti keičiama, pvz., vienu ar daugiau, t.y. dviem ar trimis halogenoatomais (pvz., chloro ar bromo atomais), arba karboksilo,  $\text{C}_{1-4}$  alkoksilo (pvz., metoksilo, etoksilo, fenoksilo ar sililoksilo) grupe. Jei  $\text{R}^7$  yra pakeista alkilo grupė, ji gali būti keičiama  $\text{C}_{3-7}$  cikloalkilo, pvz., ciklopropilo grupe.

15 Kai  $\text{R}^6$  ar  $\text{R}^7$  yra alkenilo arba alkinilo grupės, jomis gali būti, pvz.,  $\text{C}_{2-8}$  alkenilo, kaip antai alilo, arba  $\text{C}_{2-8}$  alkinilo grupės.

20 Kai  $\text{R}^6$  ar  $\text{R}^7$  yra cikloalkilo grupės, jomis gali būti, pvz.,  $\text{C}_{3-12}$  cikloalkilas, toks kaip  $\text{C}_{3-7}$  cikloalkilas. Taigi  $\text{R}^6$  gali būti, pvz., ciklopropilo, ciklobutilo, ciklopentilo, ar cikloheksilo grupė.  $\text{R}^7$  gali būti, pvz., ciklopentilo grupė.

25 Kai  $\text{R}^6$  ar  $\text{R}^7$  yra arilalkilo grupės, jos dažniausiai turi nuo 1 iki 6 anglies atomų alkilinėje srityje, o arilo grupė(s) gali būti karbociklinė ar heterociklinė ir dažniausia sudaryta iš 4-15 anglies atomų, kaip antai,  
 30 fenilo. Tokių grupių pavyzdžiai yra fenil  $\text{C}_{1-6}$  alkilas, kaip antai, benzilo ar fenilo grupės.

Kai  $\text{R}^6$  ar  $\text{R}^7$  yra arilo grupės, jomis gali būti karbociklinės ar heterociklinės ir dažniausia turi 4-15  
 35 anglies atomų, kaip antai, fenilo grupė.

Kuomet  $R^2$  ar  $-OR^4$  yra  $-OSO_2R^8$  grupė, ja gali būti, pvz., metilsulfoniloksilo ar p-toluensulfoniloksilo grupė.

5 Kai  $R^2$  ar  $-OR^4$  atstovauja ciklinę acetiloksilo grupę, ji gali turėti, pvz., 5-7 žiedinius narius ir būti, pvz., tetrahidropiranioksilo grupė.

10 Kuomet  $R^2$  ar  $OR^4$  atstovauja sililoksilo grupę, arba  $R^6$  turi sililoksi pakaitalą, sililo grupė gali jungti tris grupes, kurios gali būti tokios pačios ar skirtingos iš alkilo, alkenilo, alkoksilo, cikloalkilo, aralalkilo, arilo ir ariloksilo grupių. Tokios pačios gali būti apibrėžiamos kaip ir  $R^6$  ir dažniausia sudaro metilo, t-butilo ir fenilo grupes. Konkretūs sililoksilo grupės  
15 pavyzdžiai yra trimetilsililoksilo ir t-butildimetilsililoksilo grupės.

20 Kai  $R^2$  ar  $-OR^4$  atstovauja  $OCO(CH_2)_nCO_2R^9$  grupę, ja gali būti, pvz.,  $OCOCO_2R^9$  ar  $OCOCH_2CO_2R^9$ , kur  $R^9$  yra vandenilio atomas ar  $C_{1-4}$  alkilo (pvz., metilo ar etilo) grupė.

(II) formulės junginiai, turintys rūgštinę grupę gali sudaryti druskas ir atitinkamas bazes. Iš tokių druskų yra šarminių metalų druskos, kaip antai, natrio ir kalio druskos.  
25

Svarbi (II) formulės junginių grupė yra ta, kurioje  $R^1$  atstovauja metilo, etilo ar izopropilo grupę,  $R^2$  ir  $R^4$ , kurios gali būti tokios pačios ar skirtingos, kiekviena atstovauja  $OR^5$  (kur  $OR^5$  yra hidroksilo grupė arba pakeista hidroksilo grupė, turinti iki 25 anglies atomų),  
30 ir  $R^3$  yra vandenilio atomas, ir druskos su išlyga, kad, kai  $R^2$  esti hidroksi grupė, tuomet  $OR^4$  būna pakeista hidroksilo grupė, tačiau ne metoksilo grupė.

35

Kita svarbi (II) formulės junginių grupė yra ta, kurioje  $R^1$  atstovauja metilo, etilo ar izopropilo grupę,

$R^2$  ir  $R^3$  kartu su anglies atomu, prie kurio jos yra prisijungusios, sudaro  $>C=O$  grupę bei  $OR^4$  esti  $OR^5$  hidroksilo grupė arba pakeista hidroksilo grupė, turinti iki 25 anglies atomų), ir jų druskos.

5

Dar viena svarbi (II) formulės junginių grupė yra ta, kurioje  $R^1$  atstovauja metilo, etilo ar izopropilo grupę, abi,  $R^2$  ir  $R^3$  grupės, yra vandenilio atomai, o  $OR^4$  esti  $OR^5$  (kur  $OR^5$  yra hidroksilo grupė arba pakeista hidroksilo grupė, turinti iki 25 anglies atomų), ir jų druskos.

10

(II) formulės junginiuose  $R^1$  grupė pirmiausia būna izopropilo grupė.

15

Grupė  $R^2$  pirmiausia yra vandenilio atomas ar hidroksilo grupė ar formulės  $-OCOR^6$  grupė [kur  $R^6$  yra  $C_{1-8}$  alkilo grupė (laisvai keičiama  $C_{1-4}$  alkoksilo grupe) ar  $fenC_{1-6}$  alkilo grupė],  $-OCO_2R^6$  (kur  $R^6$  yra  $C_{1-8}$  alkilo grupė, laisvai keičiama nuo vieno iki trijų halogeno atomais, pvz., trichloretilas),  $-OCOCO_2H$ ,  $-OR^8$  (kur  $R^8$  yra  $C_{1-8}$  alkilo,  $C_{3-7}$  cikloalkilo, alilo ar ciklopropilmetilo grupė) bei  $R^2$  ir  $R^3$  kartu su anglies atomu, prie kurio jos yra prisijungusios, sudaro  $>C=O$  grupę. Svarbu, kad  $R^2$  pirmiausia yra vandenilio atomas ar etoksilo, n-propoksilo, ciklopropilmetoksilo, acetoksilo, fenacetoksilo, propionoksilo, izobutirionoksilo ar ciklopropankarboniloksilo grupė arba  $R^2$  ir  $R^3$  kartu su anglies atomu, prie kurios jos yra prisijungusios, sudaro  $>C=O$  grupę.

20

25

30

(II) formulės junginiuose  $-OR^4$  grupė yra pirmiausia hidroksilo, metoksilo, acetoksilo ar metiloksikarboniloksilogrupė.

35

Pagal išradimą svarbūs aktyvūs (II) formulės junginiai yra tie, kuriuose  $R^1$  esti metilo, etilo, o ypatingai

5 izopropilo grupė,  $R^2$  yra vandenilio atomas arba etilok-  
silo, n-propoksilo, acetoksilo, arba propionoksilo  
grupė,  $R^3$  yra vandenilio atomas arba  $R^2$  ir  $R^3$  kartu su  
anglies atomu, prie kurio jos yra prisijungusios,  
sudaro  $>C=O$  grupę, ir  $OR^4$  hidroksilo, acetoksilo, arba  
metoksikarboniloksilo grupė.

Ypatingai svarbūs yra tie išradimo (II) formulės akty-  
vūs junginiai, kuriuose:

10  $R^1$  yra izopropilo grupė,  $R^2$  yra vandenilio atomas,  $R^3$   
yra vandenilio atomas, ir  $OR^4$  yra hidroksilo grupė;

15  $R^1$  yra izopropilo grupė,  $R^2$  yra propionoksilo grupė,  $R^3$   
vandenilio atomas, ir  $OR^4$  yra hidroksilo grupė;

$R^1$  yra izopropilo grupė,  $R^2$  ir  $R^3$  kartu su anglies  
atomu, prie kurios jos yra prisijungusios, sudaro  $>C=O$   
grupę, ir  $-OR^4$  yra hidroksilo grupė;

20  $R^1$  yra izopropilo grupė,  $R^2$  yra etoksilo grupė,  $R^3$  yra  
vandenilio atomas, ir  $-OR^4$  yra hidroksilo grupė; bei

25  $R^1$  yra izopropilo grupė,  $R^2$  n-propoksilo grupė,  $R^3$  yra  
vandenilio atomas, ir  $-OR^4$  yra hidroksilo grupė.

$R^1$  yra metilo grupė,  $R^2$  yra acetoksilo grupė,  $R^3$  yra  
vandenilio atomas, ir  $OR^4$  yra hidroksilo grupė.

30  $R^1$  yra etilo grupė,  $R^2$  yra acetoksilo grupė,  $R^3$  yra  
vandenilio atomas, ir  $OR^4$  yra hidroksilo grupė.

$R^1$  yra izopropilo grupė,  $R^2$  yra acetoksilo grupė,  $R^3$  yra  
vandenilio atomas, ir  $OR^4$  yra hidroksilo grupė.

35 Kaip pažymėta anksčiau, išradime pateikti junginiai ga-  
li būti naudojami kaip antibiotikai ir/arba kaip tar-

piniai junginiai gaunant kitus aktyvius junginius ir/arba išskiriant bei gryninant S541 antibiotikų junginius. Tuo atveju kai išradimo junginiai yra numatomi naudoti kaip tarpiniai junginiai,  $R^2$  ir/arba  $-OR^4$  grupės gali būti apsaugotos hidroksilo grupės. Suprantama, jog tokia grupė privalėtų turėti minimalų skaičių papildomų funkcinių grupių tam, kad galėtų išvengti kitų reakcijos grandžių, o taipogi turėtų būti tokia, kad iš jos būtų galima selektyviai regeneruoti hidroksilo grupę. Apsaugotų hidroksilo grupių pavyzdžiai yra gerai žinomi ir aprašyti, pvz., Theodora W. Greene leidinyje "Protective Groups in Organic Synthesis" (Wiley-Interscience, New York 1981) ir J. F. W. McOmie leidinyje "Protective Groups in Organic Chemistry" (Plenum Press, London, 1973),  $R^2$  ir  $OR^4$  pavyzdžiai su apsaugotomis hidroksi grupėmis yra fenoksiacetoksilo, sililoksiacetoksilo, (pvz., trimetilsililoksiacetoksilo ir t-butildimetilsililoksiacetoksilo), ir sililoksilo, kaip antai trimetilsililoksio ir t-butildimetilsililoksilo. Išradimo junginiai, turintys tokių grupių, visų pirma, yra naudojami kaip tarpiniai junginiai. Kitos grupės, tokios kaip acetoksilo, gali atstoti apsaugotą hidroksilo grupę, nors taip pat gali būti ir galutinuose aktyviuose junginiuose.

Kiti aktyvūs išradimo junginiai, tinkantys kaip intermediatai, yra (II) formulės junginiai, kuriuose  $R^2$  yra  $-OCOCO_2H$  grupė. Jie ypač tinka, kai yra išskiriami bei gryninami S541 antibiotikų junginiai. Šiuo požiūriu itin naudingas yra (II) formulės junginys, kuriame  $R^1$  esti izopropilo grupė,  $R^2$  yra  $-OCOCO_2H$  grupė,  $R^3$  yra vandenilio atomas ir  $OR^4$  yra hidroksilo grupė, kuri gali būti sėkmingai naudojama išskiriant ir gryninant S541 antibiotikų junginį pagal žemiau pateikiamą (V) formulę, kur  $R^1$  yra izopropilo grupė, o R yra vandenilio atomas. Iš neišgryninto (V) formulės junginio galima gauti atitinkamą (II) formulės junginį, kuriame

R<sup>2</sup> yra -OCOCO<sub>2</sub>H, ir ją išskirti, pvz., kristaline forma. Tuomet (V) formulės junginys gali būti regeneruotas iš esmės išgryninta forma iš pastarojo junginio, taikant čia aprašomus metodus, kurių išskyrimo ir gryninimo me-  
5 todai sudaro šio išradimo požymius.

Išradimo junginiai pasižymi antibiotiniu veikimu, kaip antai, antihelmintiniu veikimu, pvz., prieš nematodas, o ypač anti-endoparazitiniu ir anti-ektoparazitiniu  
10 veikimu.

Ektoparazitai ir endoparazitai užkrečia žmones ir daugelį gyvūnų ir yra ypatingai paplitę tarp gyvulių, kaip antai, kiaulių, avių, stambiujų raguočių, ožkų ir  
15 paukščių, arklių ir naminių gyvūnų, kaip antai, šunų ir kačių. Parazitinės naminių gyvulių infekcijos, sukeliančios mažakraujystę, blogą mitybą ir svorio sumažėjimą, yra pagrindinė ekonominių nuostolių priežastis visame pasaulyje.

20 Endoparazitų, užkrečiančių šiuos gyvūnus ir/ar žmones, gentims priklauso Ancylostoma, Ascaridia, Ascaris, Aspicularis, Brugia, Bunostomum, Capilliara, Chabertia, Cooperia, Dictyocaulus, Dirofilaria, Dracunculus,  
25 Enterobius, Haemonchus, Heterakis, Loa, Necator, Nematodirus, Nematospiroides (Heligomoroides), Nippostrongylus, Oesophagostomum, Onchocerca, Ostertagia, Oxyuris, Parascaris, Strongylus, Strongyloides, Syphacia, Toxascaris, Toxocara,  
30 Trichonema, Trichostrongylus, Trichinella, Trichuris, Uncinaria ir Vuchareria.

Tarp ektoparazitų, užkrečiančių gyvulius ir/ar žmones, yra nariuotakojų ektoparazitai, kuriems priklauso ge-  
35 liantys vabzdžiai, mėsinė musė, blusos, utėlės, erkės, siurbiantys vabzdžiai, iksodinės erkės ir kiti dvi-  
sparniai kenkėjai.

- Ektoparazitų, užkrečiančių šiuos gyvūnus ir/ar žmones, gentims priklauso Ambylomma, Boophilus, Chorioptes, Culliphore, Demodex, Demallenia, Dermatobia, Gastrophilus, Haematobia, Haematopinus, Haemophysalis,  
5 Hyalomma, Hyperderma, Ixodes, Linognathus, Lucilia, Melophagus, Oestrus, Otobius, Otodectes, Psorergates, Psoroptes, Rhipicephalus, Sarcoptes, Stomoxys, ir Tabanus.
- 10 Nustatyta, kad išradime pateikti junginiai tiek in vitro, tiek in vivo yra efektyvūs prieš daugelį endoparazitų ir ektoparazitų. Buvo nustatyta, kad išradimo junginiai yra itin veiklūs prieš nematodų parazitus, kuriems priklauso Haemonchus contortus,  
15 Ostertagia circumcincta, Trichostrongylus colubiformis, Dictyocaulus viviparis, Cooperia oncophora, Ostertagia ostertagi, Nematospiroides dubius ir Nippostrongylus braziliensis, bei parazitinės erkės, kaip antai, Sarcoptes sp. ir Psoroptes sp.
- 20 Tuo būdu, išradimo junginiai yra tinkami gydant gyvulius ir žmones su endoparazitinėmis ir/ar ektoparazitinėmis infekcijomis.
- 25 Parazitų rūšys kinta priklausomai nuo šeimininko ir vyraujančios infekcijos vietos. Todėl, pvz., Haemonchus contortus, Ostertagia circumcincta ir Trichostrongylus colubiformis paprastai užkrečia avis ir dažniausiai lokalizuojasi skrandyje ir plonajame žarnyne, o  
30 Dictyocaulus viviparis, Cooperia oncophora ir Ostertagia ostertagi paprastai užkrečia stambiuosius raguočius ir dažniausiai lokalizuojasi plaučiuose, žarnyne ar skrandyje, atitinkamai.
- 35 Antibiotinis išradimo junginių veikiamas in vitro gali būti pademonstruotas, pvz., jų veikime prieš laisvai gyvenančias nematodas, kaip antai, Caenorhabditis elegans.

Be to, išradimo junginiai yra naudotini kaip anti-grybiniai, pvz., prieš Candida sp. kamienus, kaip antai, Candida albicans ir Candida glabrata ir prieš mieles, kaip antai, Saccharomyces carlsbergensis.

5

Išradimo junginiai yra taipgi naudingi kovoje su kenkėjais, vabzdžiais, erkėmis ir nematodomis, žemės ūkyje, sodininkystėje, miškininkystėje, visuomenės sveikatingumo ir produktų išlaikymo srityse. Dirvožemio kenkėjai ir pasėliai, kaip antai, javai (pvz., kviečiai, miežiai, kukurūzai ir ryžiai), daržovės (pvz., soja), vaisiai (pvz., obuoliai, vynuogės ir citrusai), o taip pat šakniavaisiai (pvz., burokai, bulvės) gali būti sėkmingai apdoroti. Būdingi tokių kenkėjų atstovai yra vaisinės erkės ir amarai, kaip antai, Aphis fabae, Aulacorthum circumflexum, Myzus persicae, Nephotettix cincticeps, Nilparvata lugens, Panonychus ulmi, Phorodon humuli, Phyllocoptruta oleivora, Tetranychus urticae ir Trialeuroides genties nariai: nematodos, kaip antai, nariai genčių Aphelenoides, Globodera, Heterodera, Meloidogyne ir Panagrellus; drugiai, kaip antai, Heliothis, Plutella ir Spodoptera; grūdiniai straubliukai, kaip antai, Anthonomus grandis ir Sitophilus granarius; miltvabaliai, kaip antai, Tribolium castaneum; musės, kaip antai, Musca domestica; Richterio skruzdėlės; kandys-minininės siaurasparnės; Pear psylla; Thrips tabaci; tarakonai, kaip antai, Blatella germanica ir Periplaneta americana bei moskitai, kaip antai, Aedes aegypti.

30

Tuo būdu, pagal išradimą yra gaunami aukščiau apibūdintos (II) formulės junginiai, kurie gali būti naudojami kaip antibiotikai. Ypatingai, jie gali būti taikomi gyvūnų ir žmonių su endoparazitinėmis, ekto-parazitinėmis ir/ar grybelinėmis injekcijomis gydymui bei naudojami kaip pesticidai naikinant kenkėjus - vabzdžius, erkes ir nematodas žemės ūkyje, sodinin-

35

kystėje ar miškininkystėje. Jie taipgi gali būti vartojami kaip pesticidai kovai su kenkėjais ir kitomis aplinkybėmis, pvz., sandėliuose, pastatuose ar kitose visuomenės vietose ar kenkėjų židiniuose. Apskritai, 5 šie junginiai gali būti taikomi arba šeimininkams (gyvūnams ar žmonėms, kultūriniais augalams ar kitai augmenijai), arba patiems kenkėjams bei jų židiniams.

Išradimo junginiai gali būti parengti įvedimui bet kuriuo tinkamu veterinarijoje ar žmonių terapijoje būdu, 10 todėl išradimas ir apima farmacinius mišinius, turinčius pagal išradimą gaunamą junginį ir pritaikytus vartoti veterinarijoje ir žmonių terapijoje. Tokie mišiniai gali būti pateikti vartojimui įprastu būdu, 15 kartu su tinkamais nešikliais ar užpildais. Išradime siūlomi mišiniai yra specialiai parengti parenteraliniam (tame tarpe įvedimui į pieno liaukas), oraliniam, rektaliniam, vietiniam naudojimui ar implanta-

20 vimo. Tinkami metodai ir agentai parengiant išradimo junginius naudojimui veterinarijoje ar žmonių gydyme yra aprašyti Pietų Afrikos patente Nr. 85/7049 apie S541 antibiotikų junginius.

Išradimo junginiai gali būti įvedami derinant su kitomis 25 farmaciškai veikliomis sudėtinėmis dalimis.

Bendras dieni skirtas išradimo junginių kiekis, naudojamas tiek veterinarijos, tiek žmonių terapijoje bus 30 intervale 1-2000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  svorio, geriau 10-1000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , o dar geriau 100-500  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , ir šie kiekiai gali būti duodami dalimis, pvz. 104 kartus per dieną.

Išradimo junginiai gali būti parengti naudojimui bet kuriuo tinkamu būdu sodininkystėje ar žemės ūkyje, 35 todėl išradimas apima mišinius, turinčius pagal išradimą gaunamą junginį ir pritaikytas vartoti sodininkystėje ar žemės ūkyje. Tokios receptūros yra sauso ar skysto

tipo, pvz., dustai, kuriems priklauso dulkių pavidalo substratai ar koncentratai, milteliai, kuriems priklauso tirpūs ar drėkinami milteliai, granulės, kurioms priklauso mikrogranulės ir dispersinės granulės, tabletės, lakios medžiagos, emulsijos, kaip antai, tirpios emulsijos ar emulguojami koncentratai, dezinfekuojantys skysčiai, pvz., šaknims ir sėkloms, trąšos sėkloms, tabletės sėkloms, aliejiniai koncentratai, aliejiniai tirpalai, išvirkščiamasis skystis, pvz., stiebams, pulverizuojami skysčiai, dūmai ir miglos.

Tinkami metodai ir agentai parengiant išradimo junginius naudojimui sodininkystės ar žemės ūkyje yra aprašyti Pietų Afrikos patente Nr. 85/7049 apie S541 antibiotikus.

Receptūrose veikliosios medžiagos koncentracija, paprastai, sudaro nuo 0,01 iki 99%, o dar geriau tarp 0,01 ir 40% pagal svorį.

Komerciniai produktai, paprastai, tiekiami koncentruotų mišinių pavidalu, kurie prieš naudojant yra praskiedžiami iki reikiamos koncentracijos, pvz., nuo 0,001 iki 0,0001% pagal svorį.

Naudojant veterinarijoje ar sodininkystėje ir žemės ūkyje bei tuomet, kai išradimo junginiai yra gaunami iš fermentavimo produktų, pageidautina naudoti visą fermentavimo buljoną, kaip veikliųjų junginių šaltinį. Taipgi tinka naudoti sausą buljoną (su miceliu) arba micelį, atskirtą nuo buljono ir pasterizuotą, o dar geriau, išdžiovintą. Jei reikia, buljonas ar micelis gali būti paruošti mišiniuose kartu su inertiškais nešikliais, užpildais ar skiedikliais, kaip aprašyta aukščiau.

Antibiotiniai išradimo junginiai gali būti įvedami ar naudojami kartu su kitomis veikliosiomis sudėtinėmis dalimis.

5 Be to, antibiotiniai išradimo junginiai gali būti naudojami kartu su S541 antibiotikų junginiais ar su kitais išradimo antibiotiniais junginiais. Tai įvyksta, kai, pvz., neišgryninti fermentavimo produktai yra veikiami išradime siūlomą būdu, neatliekant išankstinio ar  
10 vélesnio išskyrimo; tai gali būti priimtina žemės ūkyje, kai svarbu palaikyti žemas gamybos kainas.

Išradimo junginiai gali būti gaunami pagal būdus, aptariamus žemiau. Keliuose iš tų būdų gali tekti apsaugoti pradinės medžiagos hidroksilo grupę 5- ar 23-  
15 padėtyje, prieš pradedant aprašytas reakcijas. Tais atvejais, kai reakcijos yra vykdomos norint gauti reikiamą išradimo junginį, būtina hidroksilo grupę atpalaiduoti nuo apsaugos. Apsaugai ar jos nuėmimui galima  
20 naudoti įprastinius metodus, išdėstytus, pvz., prieš tai minėtose Greene ir McOmie knygose.

Tuo būdu, pvz., acilo grupė, kaip antai, acetilo grupė gali būti atjungta bazinės hidrolizės metu, pvz., naudojant natrio ar kalio hidroksidus alkoholio vandeniame tirpale, ar rūgštinės hidrolizės metu, pvz.,  
25 naudojant koncentruotos sieros rūgšties metanolio tirpalą. Acetilo grupės, kaip antai, tetrahidropirano, gali būti atjungta, pvz., rūgštinės hidrolizės metu  
30 (naudojant šias, acto ar trifluoracto rūgštis arba atskiestą mineralinę rūgštį). Sililo grupės gali būti atskeltos naudojant fluorida jonus (pvz., iš tetralkilamonio fluorida, kaip antai, tetra-n-butilamonio fluorida), vandenilio fluorida acetitrilo vandens tirpale  
35 ar rūgštį, kaip antai, p-toluensulfonrūgštį (pvz., metanolyje). Arilmetilo grupės gali būti atskeltos paveikiant, pvz., Liuiso rūgštimi (pvz., boro trifluorida

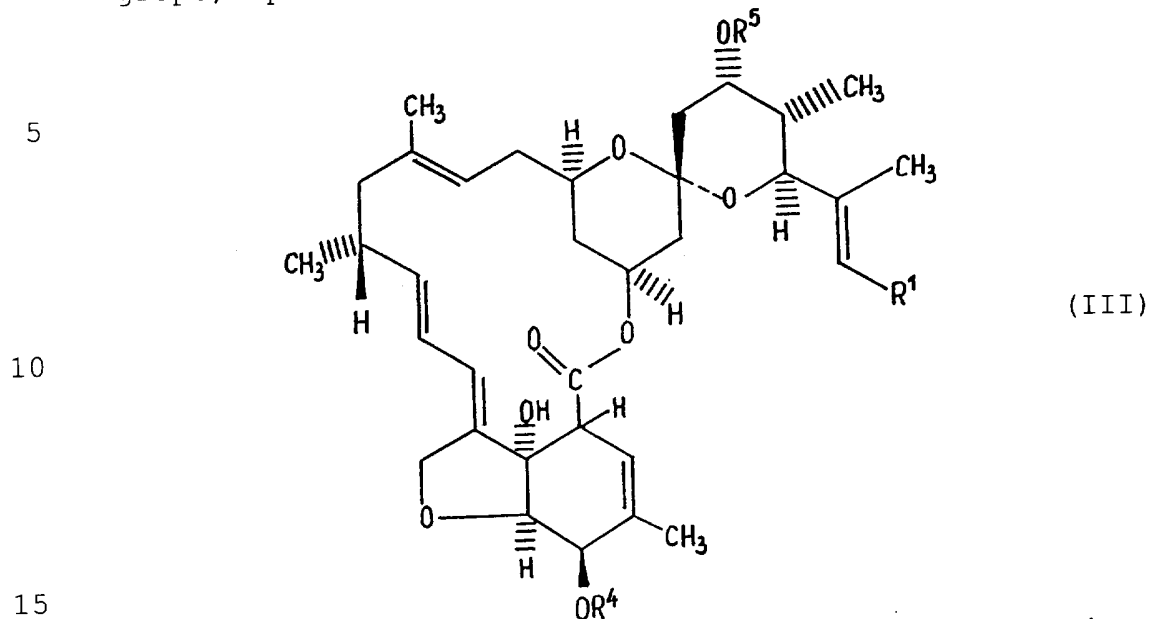
eteriu), kai yra tiolo (pvz., etantiolo) atitinkamame tirpiklyje, pvz., dichlormetane, pvz., kambario temperatūroje. Selektyvus apsaugos 5-padėtyje nuėmimas išradime siūlomas 5,23-disililo junginyje gali būti atliktas naudojant tetra-n-butilamino fluoridą, o selektyvus apsaugos 5-padėtyje nuėmimas 5,23-diacetoksi-junginyje gali būti atliktas naudojant natrio hidroksidą metanolio vandens tirpale.

10 Išradimo junginius, kuriuose  $R^2$  ir/ar  $-OR^4$  yra pakeista hidroksilo grupė, paprastai galima gauti sąveikaujant S541 antibiotikų junginiams (pvz., žemiau pateiktos (V) formulės junginiai) arba jų 5- ar 23-O-monodariniams su reagentais, naudojamais pakeistos hidroksilo grupės sudarymui. Apskritai, 5-hidroksilo grupė yra aktyvesnė už 23-hidroksilo grupę.

Hidroksilo grupės 5-padėtyje apsauga lengviau panaikinama, negu 23-padėtyje. Bendrai paėmus, 5-mono-pakeisti išradimo junginiai yra gaunami 5,23-nepakeistą S541 antibiotikų junginių veikiant ribotu reagentų kiekiu ir švelnesnėse sąlygose, o 5,23-nepakeistų junginių gavimo sąlygos nėra tokios švelnios bei naudojami didesni kiekiai reagentų ir/ar katalizatorius. 23-Mono-pakeisti išradimo junginiai yra gaunami, pirmiausia sudarant 5,23-pakeistą junginį ir selektyviai panaikinant apsaugą 5-padėtyje. 5-23-Dipakeisti šio išradimo junginiai, turintys skirtingus pakaitalus 5- ir 23-padėtyje gali būti gauti sąveikaujant mono-pakeistam arba 5- arba 23-padėtyje junginiui su reagentu, naudojamu sudaryti skirtingą pakeistą hidroksilo grupę kitoje padėtyje.

35 Pagal sekantį išradimo aspektą yra siūlomas (II) formulės junginių gavimo būdas, kuriuose viena iš  $R^2$  ir  $OR^4$  yra pakeista hidroksilo grupė, o kita yra hidroksilo ar

pagal aukščiau pateiktą aprašymą pakeista hidroksilo grupė, apimantis (III) formulės junginį.



(kurioje  $R^1$  yra apibrėžtas anksčiau, viena iš  $-OR^4$  ir  $-OR^5$  yra hidroksilo grupė, o kita yra hidroksilo ar pakeista hidroksilo grupė) sąveika su reagentu, turinčiu paversti hidroksilo grupę pakeista hidroksilo grupe, ir, jei reikia, su po to einančiu selektyviu apsaugos nuėmimu (II) formulės junginyje, kuriame abi  $R^2$  ir  $OR^4$  yra pakeistos hidroksilo grupės, tam, kad būtų gautas (II) formulės junginys, kuriame  $OR^4$  esti hidroksilo grupė, o  $R^2$  yra pakeista hidroksilo grupė.

25

Apskritai, vyks acilinimo, formilinimo, sulfonilinimo, eterifikacijos, sililinimo reakcijos ar acetalio susidarymas.

30

Tuo būdu, pvz., acilinimas gali būti atliekamas naudojant acilinanti agentą, kaip antai,  $R^6COOH$  formulės rūgštį ar jos veiklųjį darinį, kaip antai, halogenanhidridas (pvz., chloranhidridas), anhidridas, aktyvuotas esteris, veiklusis monokarboninės rūgšties  $R^6COOH$  ar tiokarboninės rūgšties  $R^6CSOH$  darinys.

35

Acilinimas, naudojant halogenanhidridus ar anhidridus, gali būti atliekamas, jei reikia, kai yra rūgštį rišantis agentas, kaip antai, trigubas aminas (pvz., trietilaminas, dimetilinas ar piridinas), neorganinės bazės (pvz., kalcio karbonatas ar natrio bikarbonatas), ir oksiranai, kaip antai, žemesnieji 1,2-alkileno oksidai (pvz., etileno ar propileno oksidas), kurie suriša vandenilio halogeną, atpalaiduotą vykstant acilinimo reakcijai.

10

Acilinimas, naudojant stipriai elektrofilinius chloranhidridus (pvz., oksalilchloridą, metoksiacetylchloridą, chloracetichloridą ar bromacetylchloridą), geriau, kai yra rūgštis surišiklis, kaip antai, kalcio karbonatas, gali būti panaudotas selektyviam 23-padėties pakeitimui, kad būtų gautas (II) formulės junginys, kuriame  $R^2$  yra  $OR^5$  grupė, kur  $R^5$  yra pakeista hidroksilo grupė, o  $OR^4$  yra hidroksilo grupė.

15

Pageidautina, kad acilinimas, naudojant rūgštis, vyktų, kai yra kondensuojantis agentas, pvz., karbodiimidai, kaip antai, N,N'-dicikloheksilkarbodiimidai ar N-etil-N'- $\gamma$ -dimetilaminpropilkarbodiimidai; karbonilo junginys, kaip antai, karbonildiimidazolas; ar izoksazolo druska, kaip antai, N-etil-5-fenilizoksazolo perchloratas.

20

Aktyvuotas esteris gali būti įprastai gautas in situ naudojant, pvz., 1-hidroksibenzotriazolį, kai yra, kaip pažymėta aukščiau, kondensuojantis agentas. Kitu atveju aktyvuotas esteris gali būti briketuojamas.

30

Acilinimo reakcija gali vykti vandeninėje ar nevandeninge reakcijos terpėje, paprastai temperatūroje nuo  $-20^\circ$  iki  $+100^\circ\text{C}$ , kaip antai, nuo  $-10^\circ$  iki  $+50^\circ\text{C}$ .

35

Formilinimas gali būti vykdomas naudojant aktyvuotą skruzdžių rūgštis darinį, kaip antai, N-formilo imi-

dazolą ar skruzdžių rūgšties anhidridą, esant standartinėms reakcijos sąlygoms.

5 Sulfoninimas gali vykti, kai esama aktyvaus sulfoninės rūgšties  $R^8SO_3H$  gali vykti, sulfonilo halogenido, pvz., chlorido  $R^8SO_2Cl$  ar sulfoninio anhidrido. Sulfonilinimas geriau vyksta, kai yra, kaip aprašyta aukščiau, atitinkamas kiekis rūgštį rišančios medžiagos.

10 Eterifikacija gali būti atliekama naudojant formulės  $R^7Y$  reagentą (kur  $R^7$  yra anksčiau apibrėžta, o  $Y$  pažymėta atskeliama grupė, kaip antai, chloro, bromo ar jodo atomas arba hidrokarbilsulfoniloksigrupė, kaip antai, meziloksi ar toziloksi, arba halogenalkaniloksigrupė, kaip antai, dichloroacetoksi). Reakcija  
15 gali vykti susidarant magnio alkoholiatui, kai naudojamas Grinjaro reagentas, kaip antai, metilmagnio halogenidas, pvz., metilmagnio jodidas, arba trialkilsililmagnio halogenidas, pvz., trimetilsililmagnio chloridas, po to veikiant  $R^7Y$  reagentu.  
20

Kitu atveju, reakcija gali vykti, kai yra sidabro druska, kaip antai, sidabro oksidas, sidabro perchloratas, sidabro karbonatas ar sidabro salicilatas arba jų  
25 mišiniai, ir tokios sistemos tinkamumas ypač išryškėja, kuomet eterifikacija atliekama naudojant alkilhalogenidą (pvz., metiljodidą).

Eterifikacija gali būti įprastai atliekama tirpaluose,  
30 kaip antai, eteriuose, pvz., dietilo eteryje.

Acetalis gali susidaryti vykstant reakcijai su cikliniu ar acikliniu vinilo eteriu. Šis metodas yra itin geras tetrahydropirano eterių gamyboje, kai naudojamas di-  
35 hidropirano reagentas, ar 1-alkoksialkilo eterių, kaip antai, 1-etoksialkilo eteris, kai naudojamas alkilvinilo eterio reagentas. Pageidautina, kad reakcija vyktų

esant stipriam rūgštiniam katalizatoriui, pvz., mineralinei rūgščiai, kaip antai, sieros rūgščiai, ar organicinei sulforūgščiai, kaip antai, p-toluensulforūgščiai, nehidroksiliniame, iš esmės bevandeniame tirpiklyje.

5

Aukščiau minėtoms reakcijoms gali būti naudojami bevandeniai tirpikliai, kaip antai, ketonai (pvz., acetonas), amidai, (pvz., N,N-dimetilformamidas, N,N-dimetilacetamidas ar heksametilfosforamidas), eteriai  
10 (pvz., cikliniai eteriai, kaip antai, tetrahidrofuranas ar dioksanas, ir cikliniai eteriai, kaip antai, dimetoksietanas ar dietileteris), nitrilai (pvz., acetonitrilas), angliavandeniliai, kaip antai, angliavandenilių halogenidai (pvz., metileno chloridas), ir  
15 esteriai, kaip antai, etilo acetatas, o taip pat mišiniai iš dviejų ar daugiau tokių tirpiklių.

Sililimas gali būti atliekamas, vykstant reakcijai su sililo halogenidu (pvz., chloridu), geriausia, kai yra  
20 bazė, kaip antai, imidazolo trietilaminas ar piridinas, naudojant, pvz., dimetilformamido tirpiklį.

Daugeliu atveju, pvz., kuomet (III) formulės 5,23-dihidroksi junginys naudojamas kaip pradinė medžiaga, bus  
25 gaunamas galutinių produktų mišinys, pvz., 5-monopakeistų ir 5,23-dipakeistų darinių mišinys. Jie gali būti atskirti taikant įprastines metodikas, pvz., chromatografija, kaip antai, silicio oksido chromatografija ar didelio efektyvumo skysčių chromatografija.

30

Pagal dar vieną išradimo būdą (II) formulės junginys, kuriame  $R^2$  ir  $R^3$  žymi po vieną vandenilio atomą, gali būti gautas saveikaujant (III) formulės junginiui, kuriame  $R^1$  yra anksčiau apibrėžtas, ir  $OR^4$  yra pakeista  
35 hidroksilo grupė, o  $R^5$  yra hidroksilo grupė, gauta pakeičiant 23-hidroksilo grupę vandenilio atomu ir nuimant apsaugą nuo  $OR^4$  grupės, jei reikalingas jun-

ginsys, kuriame  $OR^4$  yra hidroksilo grupė, ir, toliau einančių pakartotiniu pakeitimu, jei norima gauti (II) formulės junginį, kuriame  $OR^4$  yra pakeista hidroksilo grupė.

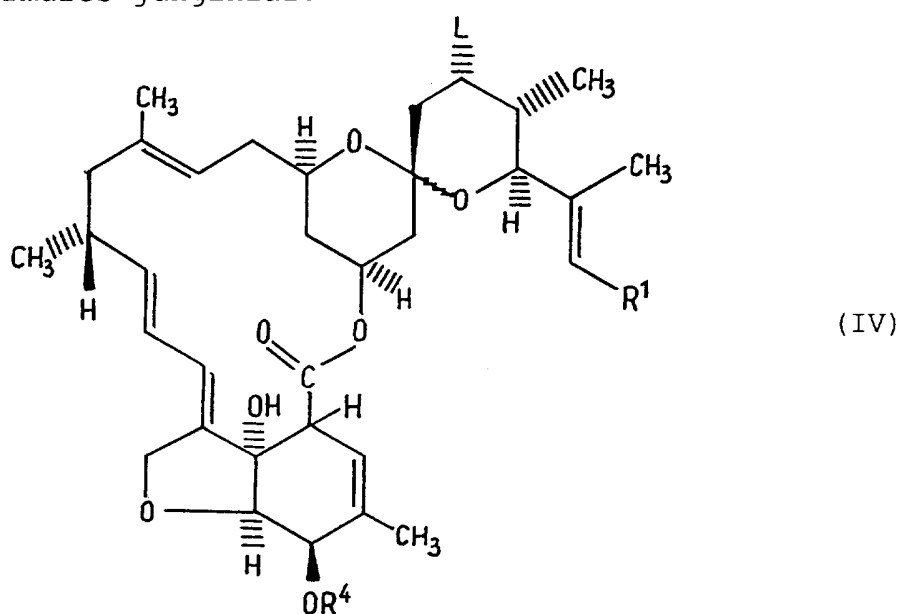
5

Taigi, pradinės (III) formulės medžiagos, kuriose  $OR^4$  yra pakeista hidroksilo grupė, o  $OR^5$  yra hidroksilo grupė, gali sąveikauti su reagentu, turinčiu hidroksilo grupę pakeisti atskeliama grupe tam, kad būtų gauti (IV) formulės junginiai:

10

15

20



25

[kur  $R^1$  ir  $OR^4$  yra ką tik apibrėžti, o L yra atomas ar grupė, atskeliama redukuojant, pvz., homolitinės redukcijos metu, kaip antai,  $R^{11}OCSO-$  [kur  $R^{11}$  yra  $C_{1-6}$  alkilo, arilo, kaip antai, fenilo arba ( $C_{1-6}$  alkil)arilo, kaip antai, p-toluenoksitiokarboniloksilo grupė]].

30

Tinkami reagentai, kurie gali būti naudojami fragmento L įvedimui, yra, pvz., arilo halogentioformiatai, kaip antai, p-tolilo chlortioformiatas. Reakcija gali vykti, esant bazei, pvz. aminui, kaip antai, piridinui, kai tirpiklis yra angliavandenilio halogenidas, pvz., dichlormetanas.

35

Jei reikia, (IV) formulės tarpiniai junginiai gali būti išskirti.

5 Tada (IV) formulės tarpiniai junginiai gali būti redukuojami iki reikalingų (II) formulės junginių, naudojant redukuojantį agentą, kaip antai, alkilo alavo hidridą (pvz., tri-n-butilo alavo hidridą), kai yra radikalus inicijuojanti medžiaga, kaip antai, peroksidai, azobisisobutirnitrilas ar šviesa.

10

Reakcija, paprastai, gali vykti, parinkus tirpiklį tarp ketono, pvz., acetono; eterio, pvz., dioksano, angliavandenilio, pvz., heksano ar tolueno; angliavandenilių halogenido, pvz., trichlorbenzeno; arba esterio, pvz., etilo acetato. Taipgi gali būti naudojami kelių tirpiklių mišiniai, vieni ar su vandeniu.

15

Reakcija gali būti vykdoma, kai temperatūra yra  $0^{\circ}$ - $200^{\circ}\text{C}$ , geriau  $20^{\circ}$ - $130^{\circ}\text{C}$ .

20

Pagal dar vieną išradimo būdą (II) formulės junginys, kuriame  $R^2$  ir  $R^3$  kartu su anglies atomu, prie kurio jos yra prisijungusios, sudaro  $>\text{C}=\text{O}$  grupę, gali būti gaunamas oksiduojuantis (III) formulės junginys, kuriame  $\text{OR}^5$  yra hidroksilo grupė, o  $\text{OR}^4$  yra pakeista hidroksilo grupė, ir po to nuimant  $\text{OR}^4$  grupės apsaugą, jei reikalingas junginys, kuriame  $\text{OR}^4$  būtų hidroksilo grupė, ir esant poreikiui, atliekant pakartotiną pakeitimą tam, kad būtų gautas (II) formulės junginys, kuriame  $\text{OR}^4$  yra pakeista hidroksilo grupė. Reakcija gali vykti, esant oksiduojančiam agentui, kuris turi pakeisti antrąją hidroksilo grupę į okso grupę, dėl ko ir yra gaunamas (II) formulės junginys.

25

30

35

Tinkami oksiduojuantieji agentai yra chinonai, esant vandeniui, pvz., 2,3-dichloro-5,6-diciano-1,4-benzochino-

nas ar 2,3,5,6-tetrachloro-1,4-benzochinonas; chromo (VI) oksiduojantis agentas, pvz. piridino dichromatas ar chromo trioksidas piridine; mangano oksiduojantis agentas, pvz., mangano dioksidas dichlormetane; N-halogenosucinimidas, pvz., N-chlorsukcinimidas ar N-bromosucinimidas; dialkilsulfoksidas, pvz., dimetilsulfoksidas, kuomet yra aktyvuojantis agentai, N,N'-d cikloheksilcarbodiimidas ar acilo halogenidas, pvz., oksalilo chloridas; ar sieros-piridino trioksido kompleksas.

Reakcija gali sėkmingai vykti, parinkus tirpiklį tarp ketono, pvz., acetono; eterio, pvz., dietilo eterio, dioksano ar tetrahidrofurano; angliavandenilio, pvz., heksano ar tolueno; angliavandenilių halogenido, pvz., chloroformo ar metileno chlorido; ar esterio, pvz., etilo acetato arba pakeisto amido, pvz., dimetilformamido. Taipgi gali būti naudojami kelių tirpiklių mišiniai, vieni ar su vandeniu.

Reakcija gali būti vykdoma, kai temperatūra yra nuo  $-80^{\circ}\text{C}$  iki  $+50^{\circ}\text{C}$ .

Pagal dar vieną išradimo aspektą yra siūlomas gavimo būdas (II) formulės junginio, kuriame  $\text{R}^2$  ir  $\text{R}^3$  kartu su anglies atomu, prie kurio jos yra prisijungusios, sudaro  $>\text{C}=\text{O}$  grupę, o  $\text{OR}^4$  yra hidroksilo ar metoksi grupė, kuris apima Streptomyces genties organizmo, gebančio gaminti bent vieną išradimo junginį, kultivavimo etapą, ir, jei reikia, minėto junginio išskyrimą, o taip pat, jei reikia,  $\text{OR}^4$  grupės modifikavimą aukščiau aprašytais metodais.

Siūlomi mikroorganizmai, gebantys gaminti aukščiau minėtas medžiagas, yra Streptomyces genties naujų rūšių kamienai, kurie buvo pavadinti Streptomyces thermoarchaensis. Šio mikroorganizmo pavyzdys, esantis

dirvožemio izoliatas, buvo atiduotas (1984-jų rugsėjo 10-ąją) į pastovią kultūrų kolekciją Nacionalinėje pramoninių ir jūrinių bakterijų Kolekcijoje, Torry Research Station, Aberdeen, United Kingdom, ir jam buvo

5 suteiktas registracijos numeris NCIB 12015. Streptomyces thermoarchaensis NCIB 12015 mutantai taipgi gali būti sėkmingai naudojami, ir 4 mutantiniai kamienai buvo atiduoti saugoti (1985-ųjų birželio 26-ąją) į pastovią kultūrų kolekciją Nacionalinėje pramoninių ir jūrinių

10 bakterijų Kolekcijoje, suteikiant registracijos numerius NCIB 12111, NCIB 12112, NCIB 12113 ir NCIB 12114.

Išradimo junginiai gali būti gaminami tinkamų

15 Streptomyces organizmų, taikant įprastinius metodus, t.y. kultivuojant Streptomyces organizmas, kai terpėje yra asimiliuojami anglies, azoto ir mineralinių druskų šaltiniai.

20 Asimiliuojami anglies, azoto ir mineralinių druskų šaltiniai gali būti arba paprastos, arba kompleksinės medžiagos. Anglies šaltinius paprastai sudarys gliukozė, maltozė, krakmolas, glicerolas, melasa, dekstrinas, laktozė, sacharozė, fruktozė, karboksirūgštys, amino-

25 rūgštys, gliceridai, alkoholiai, alkanai ir augaliniai aliejai. Anglies šaltiniai, kaip taisyklė, sudarys nuo 0,5 iki 10% svorį nuo fermentavimo terpės.

Azoto šaltinius paprastai sudarys sojos miltai, užpiltų kviečių skysčiai, distiliatų tirpalai, mielių ekstraktai, medvilnės sėklų miltai, peptonai, žemės riešutų miltai, salyklo ekstraktas, melasa, kazeinas, amino rūgščių mišiniai, amoniakas (dujos ar skystis), amonio druskos ar nitratai. Be to gali būti naudojamas

30 karbamidas ir kiti amidai. Azoto šaltiniai, kaip taisyklė, sudarys nuo 0,1 iki 10% pagal svorį nuo fermentavimo terpės.

35

Maistingąsias mineralines druskas, kurios gali būti  
ištrauktos iš kultivavimo terpę, sudarys įprastinės  
druskos, atiduodančios natrio, kalio, amonio, geležies,  
magnio, nikelio, kobalto, mangano, vanadžio, chromo,  
5 kalcio, vario, molibdeno, boro, fosforo, sulfato chloro  
ir karbonato jonus.

Streptomyces organizmai yra kultivuojami paprastai tem-  
peratūroje nuo 20 iki 50°C, geriau nuo 25 iki 40°C, o  
10 geriausia apie 34°C, ir pageidautina aeruoti bei su-  
plakti, pvz., kratant ar maišant. Iš pradžių į terpę  
gali būti persėtas nedidelis kiekis sporuliuotos mikro-  
organizmų suspensijos, tačiau vengiant augimo užlaiky-  
mo, auganti organizmų pasėli galima paruošti persėjant  
15 organizmus, esančius sporų formoje, iš nedidelį kiekį  
mitybinės terpės, o gautas augantis pasėlis gali būti  
perkeltas į fermentavimo terpę, o dar geriau, leidžiant  
toliau augti, vieną ar kelis kartus persėti prieš per-  
nešant į pagrindinę fermentavimo terpę. Fermentacija  
20 paprastai vyksta, esant pH intervalui nuo 5,5 iki 8,5,  
geriau nuo 5,5 iki 7,5.

Fermentavimas gali būti vykdomas 2-10 dienų, pvz., apie  
5 dienas.

25 Jei iš viso fermentavimo buljono norima atskirti me-  
džiagą su junginiais, kurie siūlomi išradimo, arba  
išskirti bet kuri atskirą junginį, tuomet taikomos  
įprastinės atskyrimo ir išskyrimo metodikos. Išradimo  
30 junginiai pagrindinai yra ląstelių micelyje, bet gali  
būti aptikti ir fermentavimo buljone, taigi, atskyrimo  
metodikos gali būti taikomos ir fermentavimo buljonui  
po nuskaidrinimo. Suprantama, kad gali būti pasirinkti  
gana skirtingi atskyrimo metodai.

35 Išradimo junginių atskyrimui ir išskyrimui gali būti  
taikomi skirtingi frakcionavimo metodai, pvz., adsor-

bcija-eliucija, precipitacija, dalinė kristalizacija ir tirpiklio ekstrakcija, kurie gali būti įvairiai derinami.

- 5 Nustatyta, kad tirpiklio ekstrakcija ir chromatografija labiausiai tinka išradimo junginių atskyrimui ir išskyrimui.

10 Po fermentavimo micelis gali būti surinktas įprastais metodais pvz., filtruojant ir centrifuguojant. Vėliau junginių ekstrahavimui iš micelio gali būti naudojamas atitinkamas organinis tirpiklis, kaip antai, ketonai, pvz., acetonas, metileno ketonas ar metilizobutilo ketonas; angliavandenilis, pvz. heksanas; angliavandenilio halogenidai, pvz., chloroformas, anglies tetra-

15 rachloridas ar metileno chloridas; alkoholiai, pvz., metanolis ar etanolis; arba esteriai, pvz., metilacetatas ar etilacetatas. Suprantama, jei micelis yra vandeningas, geriau vartoti vandeninius tirpiklius.

20 Apskritai, siekiant optimalaus junginių išgavimo ekstrahuojama daugiau nei vieną kartą. Pirmos ekstrakcijos metu geriau naudoti su vandeniu susimaišančius tirpiklius, kaip antai, metanolį ar acetoną. Antibiotikai

25 gali būti išgauti kaip nevalyti ekstraktai, pašalinus tirpiklį. Tirpiklio ekstraktus, savo ruožtu, galima ekstrahuoti, sumažinus tirpiklio tūrį, pvz., garinant. Šiame etape yra tinkamesni su vandeniu nesimaišantys tirpikliai, kaip antai, heksanas, chloroformas, metileno chloridas ar etilo acetatas arba jų mišiniai, be

30 to, kad būtų geresnis medžiagų susiskirstymas yra papildoma reikiamu vandens kiekiu. Pašalinus su vandeniu nesimaišančią fazę, gaunamas produktas, turintis vieną ar daugiau išradimo junginių, greičiausiai ir

35 S541 antibiotikų junginių.

Gryninimas ir/ar išradimo junginių atskyrimas gali būti atliekamas įprastų metodų pagalba, kaip antai, chromatografijos (tame tarpe didelio efektyvumo skysčių chromatografijos, "hplc") su atitinkamu sorbentu, kaip  
5 antai, silicio oksidu, nefunkcine stambiatinkle adsorbuojančia derva, pvz., derva iš polistireno su skersiniais ryšiais, kaip antai, Amberlite XAD-2, XAD-4 ar XAD-1180 (Rohm & Haas Ltd) dervos, arba S112 derva (Kastell Ltd ar besimaišantis su organiniu tirpikliu  
10 skersaryšis dekstranas, kaip antai, Sephadex LH20 (Pharmacia UK Ltd), ar, hplc atveju, reversinės fazės sorbentai, kaip antai, angliavandeniliu surištas silicio oksidas, pvz., C<sub>18</sub>-surištas silicio oksidas. Sorbentas gali būti lovelio formos, o dar geriau - užpildomas kolonėlėje. Nefunkcinės stambiatinklės dervos,  
15 kaip antai, XAD-1180 ar S112, atveju išplovimui tinka organiniai tirpikliai, kaip antai, acetonitrilas su vandeniu.

20 Silicio oksido ir sefdekso kolonėlės paprastai yra užpildomos tirpalu su junginiais ir atitinkamu tirpikliu ir, jei reikia, prieš tai sumažinus tirpiklio tūrį. Kolonėlė gali būti pasirinktinai skalaujama ir vėliau išplaunama reikalingo poliaringumo tirpikliu.  
25 Silicio oksido ir sefdekso atveju galima naudoti tirpiklius, kaip antai, alkoholius, pvz., metanolį; angliavandenilius, kaip antai, heksaną, acetonitrilą; angliavandenilių halogenidus, kaip antai, chloroformą ar metileno chloridą; ar esterius, kaip antai, etilo  
30 acetatą. Taipgi gali būti naudojami tirpiklių deriniai, vienų ar su vandeniu.

Išradimo junginių išplovimas ir išskyrimas/gryninimas gali būti valdomas taikant įprastus metodus, kaip  
35 antai, plonasluoksnę chromatografiją ir didelio efektyvumo skysčių chromatografiją arba panaudojant aprašytųjų junginių savybes.

Išradimo junginiai pirmiausia gali būti gryninami sili-  
cio oksido chromatografijos būdu, geriausia naudojant  
panašų į chloroformą eliuentą: etilo acetatą, po to  
pasirenkant, pvz., didelio efektyvumo skysčių chromato-  
5 grafiją. Tada gautoji išgryninta medžiaga gali būti  
chromatografuojama sefadekso kolonėlėje su eliuentu,  
kaip antai, acetonitrilu, ir tuomet išradimo junginiai  
gali būti išskirti taikant didelio efektyvumo skysčių  
chromatografiją.

10

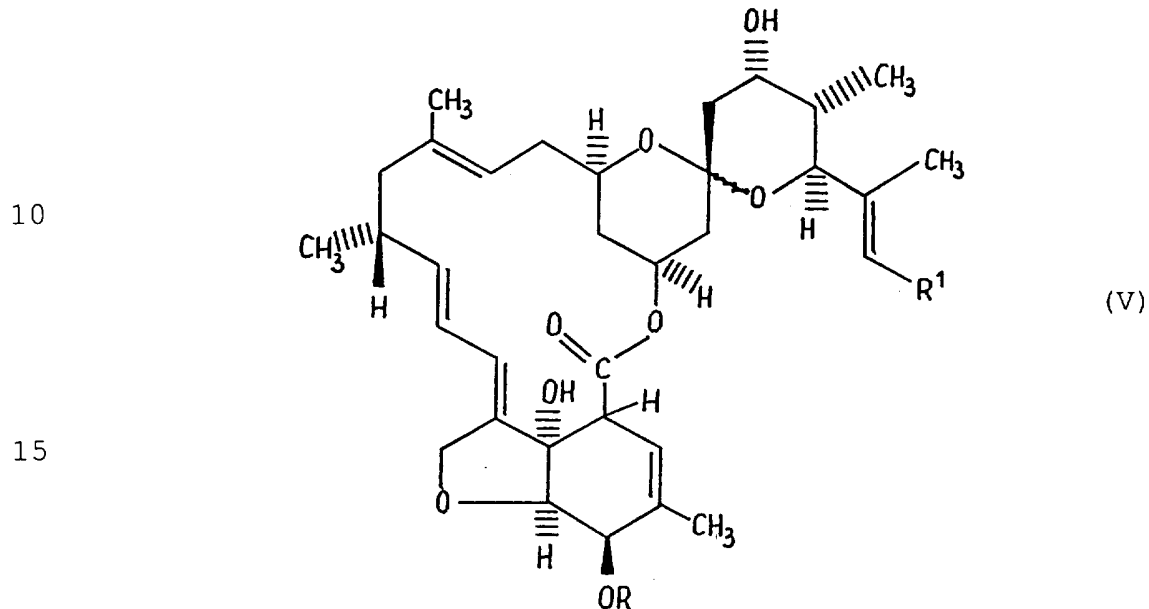
Po to, kai junginys gautas iš esmės gryna forma, jis  
yra toliau gryninamas kristalizuojant, pvz., iš meta-  
nolio, izopropanolio ar metanolio/vandens mišinio; iš-  
radimas apima ir tuos siūlomus išradime junginius,  
15 kurie yra kristalinėje formoje.

Tinkamai suderinus procedūrų eigą (II) formulės jun-  
giniai, ką tik aukščiau apibrėžti, buvo išskirti kietu  
pavidalu. Suprantama, kad gryninimo etapų seka, jų  
20 pasirinkimas, o taip pat siekiamas išgryninimo mastas  
gali stipriai skirtis. Kaip yra aprašyta aukščiau, gali  
būti naudojami junginiai, kurių grynumo laipsnis ati-  
tinka vartojimo tikslus. Naudojant žmonių terapijai,  
yra pageidautinas nemažesnis, negu 90%, o geriau dides-  
25 nis už 95%, junginių grynumas. Veterinarijai ar kitiems  
tikslams bus tinkamas ir mažesnis grynumas, pvz., 50%  
ar mažesnis.

S541 antibiotikų (III) formulės tarpiniai junginiai,  
30 kuriuose  $OR^5$  yra hidroksido grupė ir  $OR^4$  yra hidroksilo  
ar metoksilo grupė, gali taipgi būti gaunami, naudojant  
aukščiau aprašytus fermentavimo ir atskyrimo metodus,  
kaip yra aprašyta, pvz., Pietų Afrikos patente  
Nr. 85/7049 . Kiti (III) formulės tarpiniai junginiai  
35 gali būti gauti iš šių junginių, naudojant aukščiau  
aprašytus metodus (II) formulės junginių gavimui.

Toliau išradimą iliustruoja šios procedūros ir pavyzdžiai. Temperatūra visur nurodyta °C.

Junginiai yra pavadinti nurodant šaltinį "Faktoriai",  
5 kurie yra žemiau išvardinti (V) formulės junginiai



Faktorius	R	R <sup>1</sup>
A	-H	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
B	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
C	-H	-CH <sub>3</sub>
D	-H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
E	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
F	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

20 Faktoriai A, B, C, D, E, F, ir E gali gūti gauti pagal Pietų Afrikos patentą Nr. 85/7049.

### 1 pavyzdys

25 **5-Fenoksiacetoksi ir 5,23-Difenoksiacetoksi Faktorius A**

Faktorius A (2,0 g), dichlormetane (25 ml) ir piridine (0,35 ml), buvo paveiktas fenoksiacetilchlorido (0,5 ml)

tirpalu dichlormetane 0° temperatūroje. Po 18 val., esant 3°, tirpalas buvo paveiktas piridinu (1,0 ml) ir fenoksiacetilchloridu (1,0 ml) dichlormetane (5 ml). Prieš supilant į vandenį su ledu, tirpalas buvo maišomas 30 min. 0-5° temperatūroje. Papildžius eteriu (100 ml), mišinys buvo maišomas 20 min. Vandens sluoksnis ekstrahuotas eteriu. Eterio sluoksniai buvo sumaišyti, perplauti paeiliui vandeniu ir druskos tirpalu, išdžiovinti ir išgarinti. Nuosėdas išgryninus chromatografijos būdu silicio oksido kolonėlėje, naudojant dichlormetaną: acetoną (40:1), buvo gautas titulinių junginių mišinys (1,8 g, monoacilas:diacilas = 6:1), kuris, pritaikius, atvirkščių fazių preparatyvinę hplc, buvo išskaidytas ir gauti 5-fenoksiacetoksi Faktorius A,  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) turi būti 6,8 iki 7,4 (m; 5H) ir 4,66 (s; 2H); m/z turi 746, 728, 710, 594 ir 576, ir 5,23-difenoksiacetoksi Faktorius A,  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) turi nuo 6,8 iki 7,4 (m, 10H), 4,60 (s, 2H) ir 4,70 (s, 2H).

## 20 2 pavyzdys

### 5-Fenoksiacetoksi-23-(4-metilfenoksitionkarboniloksi) Faktorius A

25 5-Fenoksiacetoksi Faktorius A (747 mg), esantis dichlormetane (10 ml), 0°C temperatūroje ir azoto atmosferoje buvo paveiktas piridinu (0,81 ml), o po to 4-metilfenilo chlortionformiatu (0,75 g), esančiu dichlormetane (2 ml). Gautas tamsus tirpalas buvo maišomas 15 min. 0°C temperatūroje, o vėliau 22 val, be šaldymo. Tirpalas supiltas į šaltą vandenį ir druskos tirpalą, po to ekstrahuotas eteriu. Sujungti eterio sluoksniai buvo perplauti vandeniu ir druskos tirpalu, išdžiovinti ir išgarinti. Nuosėdas išgryninus chromatografijos silicio dioksido ir atvirkščių fazių preparatyvinės hplc pagalba, buvo gautas titulinis junginys (430 mg),  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) turi 3,34 (m; 1H), 3,58 (m,

1H), 3,97 (d10; 1H), 4,72 (s; 2H), 5,4 (m; 1H), 5,59 (d6; 1H) ir nuo 6,9 iki 7,4 (m; 9H) m/z turi 728, 616, 576, 466, 464, 448, 354, 297, 247, 219 ir 151.

### 5 3 pavyzdys

#### 5-Tret-butildimetilsililoksi Faktorius A

Faktorius A (2,144 g), esantis sausame eteryje (25 ml) ir piridine (2,5 ml), 0°C temperatūroje ir azoto atmosferoje buvo paveiktas, lašinant, t-butildimetilsililoksiacetilchloridu (1,2 g) eteryje (10 ml). Mišinys buvo maišomas 90 min. 0° temperatūroje, po to į jį vėl buvo lašinamas rūgšties chloranhidridas (1,10 g) eteryje. Mišinys buvo maišomas 60 min. 0° temperatūroje ir supiltas į šaltą vandenį ir eterį. Vandens sluoksnis išplautas eteriu. Susimaišę organiniai sluoksniai buvo perplauti vandeniu ir druskos tirpalu, išdžiovinti ir nugarinti. Nuosėdas išgryninus chromatografijos būdu silicio oksido kolonėlėje, naudojant dichlormetaną:acetoną (25:1), buvo gautas titulinis junginys  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) turi 0,09 (s; 6H), 0,78 (d6; 3H), 0,90 (s; 9H), 0,93 (d6; 3H), 0,97 (d6; 3H), 1,03 (d6; 3H), 1,51 (s; 3H), 1,59 (s; 3H), 1,74 (s, 3H), 3,32 (m; 1H), 3,52 (d10; 1H), 3,64 (m; 1H), 3,74 (d10; 1H), 3,82 (m; 1H), 4,32 (s; 2H), 5,75 (d5; 1H), m/z turi 784, 766, 748, 595, 577, 484, 466, 354, 314, 297, 265, 247, 237, 219, ir 151.

### 30 4 pavyzdys

#### 5-Tret-butildimetilsililoksi Faktorius A

Faktorius A (250 mg) ir imidazolas (163 mg) valygame dimetilformamide (10 ml) buvo paveikti t-butilsimetilsililo chloridu (197 mg). Tirpalas buvo maišomas 2 val. ir supiltas į šaltą vandenį. Mišinys kruopščiai iš-

ekstrahuotas eteriu, o eterinių ekstraktų mišinys buvo išdžiovintas ir išgarintas. Nuosėdas išgryninus chromatografijos būdu silicio oksido kolonėlėje, naudojant dichlormetano:acetono (10:1) eliuentą, buvo gautas tulinis junginys (235 mg),  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) turi 0,13 (s; 6H), 0,80 (d<sub>6</sub>; 3H), 0,92 (s; 9H), 0,96 (d<sub>6</sub>; 3H), 1,00 (d<sub>6</sub>; 3H), 1,03 (d<sub>6</sub>; 3H), 1,53 (s; 3H), 1,60 (s; 3H), 1,80 (s; 3H), 3,37 (m; 1H), 3,56 (d<sub>10</sub>; 1H), 3,64 (m; 1H), 3,75 (d<sub>10</sub>; 1H) ir 4,43 (d<sub>5</sub>; 1H), m/z turi 726, 708, 691, 651, 633, 466 448, 354, 314, 297, 265, 247, 219, ir 151.

### 5 pavyzdys

#### 15 5-Acetoksi ir 5,23-Diacetoksi Faktorius A

Faktorius A (3,0 g) piridine (20 ml), esant -5°, buvo paveiktas acto rūgšties anhidridu (8 ml) ir gautas tirpalas paliktas 3° temperatūroje 20 val. Pridėjus benzeno (100 ml), tirpalas buvo koncentruojamas vakuume. Gautą aliejų išgryninus chromatografijos būdu silicio oksido kolonėlėje, naudojant dichlormetano:acetono (40:1) eliuentą, buvo gautas Faktorius A 5-acetatas (2,06 g), turintis 5,23-diacetata (10%). Junginius atskyrus atvirkščių fazių preparatyvinės hplc metodo pagalba, buvo gautas 5-acetoksi Faktorius A (79% išeiga),  $\lambda_{\max}$  (EtOH) 244,5 nm ( $E_1^1$  462),  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) turi 2,14 (s; 3H), m/z turi 654, 594 ir 576, bei 5,23-diacetoksi Faktorius A (6,5% išeiga),  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) turi 2,01 (s; 3H) ir 2,13 (s; 3H), m/z turi 696 ir 636.

### 6 pavyzdys

#### 35 5,23-Diacetoksi Faktorius A

Faktoriaus A (600 mg) valytame piridine tirpalas (1,0 ml) buvo paveiktas pertekliniu rūgšties anhidridu (0,50 ml)

ir keliais 4-N,N-dimetilaminpiridino kristalais. Po 24 val. kambario temperatūroje mišinys buvo supiltas į eterį ir po to organinė fazė paeiliui buvo plaunama 2N chloro rūgštimi, sočiu natrio bikarbonato tirpalu ir, pabaigoje, druskos tirpalu. Po sausos organinės fazės garinimo gauta derva buvo išgryninta naudojant chromatografijai Merck Kieselgel 60, 230-400 silicio oksido mišini (45 g). Praleidus pro kolonėlę su dichlormetanu:eteriu (9:1), buvo gautas titulinis junginys bespalvių putų pavidalu (560 mg),  $[\alpha]_D^{26} + 169^\circ$  (c 0,48, CHCl<sub>3</sub>).

7 pavyzdžio junginys gautas panašiu būdu:

#### 15 7 pavyzdys

##### 5,23-Diacetoksi Faktorius C

1. t. 211-213°,  $[\alpha]_D^{22} + 200^\circ$  (c, 0,40 CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  238,5 (30,400 ir 245 nm ( $\epsilon_{\max}$  32,500);  $\nu_{\max}$  3440 (OH) ir 1781 cm<sup>-1</sup> (acetoksi ir esteris);  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) turi 4,90 (m, 1H), 4,04 (d, 6Hz, 1H), 3,96 (d, 10Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,67 (d 6Hz, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 0,99 (d, 6Hz, 3H), ir 0,71 (d 7Hz, 3H). m/z=668 (M+), iš Faktoriaus C (312 mg). Reakcijos mišini geriau pilti į etilo acetatą, negu į eterį, ir, pabaigoje, kristalinti, trinant su diizopropilo eteriu.

#### 30 8 pavyzdys

##### 23-Acetoksi Faktorius A

Į išmaišytą ir atšaldytą (0-5°) 6 pavyzdžio junginio (530 mg), esančio metanolyje (10 ml), tirpalą buvo įlašintas natrio hidroksido (30 mg) vandeninis tirpalas (1 ml). Po 1,3 val. mišinys buvo supiltas į etilo ace-

tatą ir po to organinė fazė paeiliui buvo plaunama 2N vandenilio chlorido rūgštimi, vandeniu ir, pabaigoje, druskos tirpalu. Nugarinus sausą organinę fazę buvo gauta geltona derva, kuri, ištirpinta dichlormetane, buvo praleidžiama pro Merck Kieselgel 60 kolonėlę su 230-400 mešų silicio oksidu (50 g), pagamintu tokiame pačiame tirpiklyje. Praleidus pro kolonėlę su dichlormetanu:eteriu (9:1), buvo gautas titulinis junginys, kuris, išgarinus n-pentano tirpalą, įgavo beveik bespalvės kietos medžiagos pavidalą. Ši medžiaga (330 mg) turėjo  $[\alpha]_D^{23} + 166^\circ$  ( $c$  0,64 CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  239 (26,500 ir 245 nm ( $\epsilon_{\max}$  29,300);  $\nu_{\max}$  (CHBr<sub>3</sub>) 3540, 3460 (OH) ir 1712 cm<sup>-1</sup> (esteris);  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) turi 4,89 (m, 1H), 4,27 (t, 6Hz, 1H), 3,93 (d, 6Hz, 1H), 3,91 (d 10 Hz, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,03 (d, 6Hz, 3H), 0,98 (d 6Hz, 3H), 0,94 (d 6Hz, 3H), ir 0,69 (d 7Hz, 3H). m/z = 654 (M<sup>+</sup>).

9 pavyzdžio junginys buvo gautas panašiu būdu

## 9 pavyzdys

### 23-Acetoksi Faktorius C

$[\alpha]_D^{23} + 139^\circ$  ( $c$  0,52, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  244,5 nm ( $\epsilon_{\max}$  29,400);  $\nu_{\max}$  (CHBr<sub>3</sub>) 3550, 3480 (OH); 1716 (esteris ir acetatas) ir 1255 cm<sup>-1</sup> (acetatas);  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) turi 4,91 (q, 3Hz, 1H); 2,03 (s, 3H) ir 1,64 (d, 7Hz, 3H) ir 1,60 (s, 3H); m/z = 626 (M<sup>+</sup>), iš 7 pavyzdžio junginio baltos amorfinės kietos medžiagos pavidalu.

**10 pavyzdys****5-Acetoksi-23-keto Faktorius A**

5 Oksalilo chlorido (1,96 ml) tirpalas sausame dichlor-  
metane (25 ml) buvo paveiktas  $-70^{\circ}$  temperatūroje azoto  
atmosferoje lašinant į jį dimetilsulfoksido (3,19 ml)  
tirpalą sausame dichlormetane (15 ml), ir po to laši-  
nant į jį 5-acetoksi Faktorius A tirpalą (4,91 g) sau-  
10 same dichlormetane (30 ml). Gautasis tirpalas buvo mai-  
šomas 1,5 val.  $-70^{\circ}$  temperatūroje prieš įlašinant į jį  
trietilamino (12,6 ml) sausame dichlormetane (40 ml)  
tirpalą. Reakcijos mišinys buvo maišomas 1,25 val. ne-  
šaldant ir vėliau supiltas į šalto vandens ir eterio  
15 (1:1) mišinį. Vandens sluoksnis ekstrahuotas eteriu.  
Sujungti organiniai sluoksniai buvo perplauti vandeniu,  
druskos tirpalu, išdžiovinti ir nugarinti. Likusias pu-  
tas chromatografuojant silicio okside su dichlorme-  
tano:acetono (9:1) tirpikliu, buvo gautas titulinis  
20 junginys (3,4 g),  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3,33 (m; 1H), 3,49 (m, 1H),  
3,70 (d10; 1H) ir 5,52 (d5; 1H), m/z turi 652, 634,  
609, 591, 574, 482, 263, 235 ir 151.

**11 pavyzdys**

25

**23-Keto Faktorius A**

Į 10 pavyzdžio junginio (276 mg), esančio metanolyje  
(5 ml)  $0^{\circ}$  temperatūroje, tirpalą buvo įlašintas 2N-nat-  
30 rio hidroksido (0,42 ml) metanolyje (1,0 ml) tirpalas.  
Prieš supilant į šaltą vandenį, tirpalas buvo paliktas  
5 val.  $5^{\circ}$  temperatūroje. Mišinys buvo ekstrahuojamas  
eteriu ir etilo acetatu. Sujungti organiniai sluoksniai  
buvo plaunami druskos tirpalu, išdžiovinti ir nugarinti  
35 iki liks kieta medžiaga, kurią išgryninus preparaty-  
viniu plonasluoksnės chromatografijos būdu naudojant  
dichlormetano:acetono (10:1) tirpiklį, gautas titulinis

junginys (140 mg),  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3,28 (m; 1H), 3,48 (m; 1H), 3,70 (d10; 1H) ir 4,28 (tR<sup>7</sup>; 1H), m/z 592, 549, 482, 370, 263, 235 ir 151.

## 5 12 pavyzdys

### 23-Keto Faktorius A

0,4 ml Streptomyces thermoarchaensis NCIB 12015 sporų suspensija, ištirpinta 10% glicerolio, buvo naudojama 10 250 ml Erlenmeyer kolboje esančiai 50 ml terpei užsėti, susidedančiai iš 15,0 gL<sup>-1</sup> D-gliukozės, 15,0 gL<sup>-1</sup> glicerolio, 15,0 gL<sup>-1</sup> sojos peptono, 3,0 gL<sup>-1</sup> NaCl ir 1,0 gL<sup>-1</sup> CaCO<sub>3</sub>, ir gaminant papildytai distiliuotu vandeniu iki 15 1 L. Prieš autoklavuojant, vandeniniu NaOH tirpalu buvo nustatomas pH lygus 7,0.

Kolba buvo laikoma 2 dienas 28° temperatūroje kratytuve, besisukančiame 250 aps./min, o kolba judėjo 50 mm 20 skersmens apskritimu. Tuomet 4 ml porcijomis buvo užsėta kiekviena iš keturių plokščiadugnių 2 L taplos kolbų su 200 ml tokios pačios terpės, po to kolbos buvo inkubuojamos tomis pačiomis sąlygomis 2 dienas.

25 Tada 4 kolbų turiniu buvo užsėtas 70 litrų fermentatoriaus indas su ta pačia terpe, tik papildyta polipropileno glikoliu 2000 (0,06%). Propilenglikolis 2000 buvo pridedamas putojimo, vykstančio fermentavimo metu, suvaldymui. Fermentavimas vyko 28° temperatūroje intensyviai maišant ir aeruojant, kad ištirpusio deguonies 30 kiekis būtų didesnis nei 30% nuo įsotinimo. Po 24 fermentavimo valandų 800 ml ir 9 litrų porcijos buvo perkeltos į, atitinkamai, 70 litrų fermentatorių, turintį 40 litrų terpės, ir 700 litrų fermentatorių su 450 litrų 35 rū terpės. Terpė šiuose fermentatoriuose buvo sudaryta iš 2,5 gL<sup>-1</sup> D-gliukozės; 25,0 gL<sup>-1</sup> salyklinio dekstrino (MD30E); 12,5 gL<sup>-1</sup> Arkasoy 50; 1,5 gL<sup>-1</sup> runkelių me-

lasos;  $0,125 \text{ gL}^{-1} \text{ K}_2\text{HPO}_4$ ;  $1,25 \text{ gL}^{-1} \text{ CaCO}_3$  (Ar) ir  $0,6 \text{ gL}^{-1}$  silicono 1520 (Dow Corning), papildant distiliuotu vandeniu iki 1 L. Prieš sterilizuojant pH nustatomas 6,5 su vandeniniu  $\text{H}_2\text{SO}_4$  tirpalu.

5

Minėtieji fermentavimo procesai vyko  $34^\circ$  temperatūroje intensyviai maišant ir aeruojant, kad ištirpusio deguonies kiekis būtų didesnis nei 30% nuo išotinimo. Jei reikia, buvo pridėdamas stabdantis putojimą polipropilenglikolis 2000. Po 24 val. vandeniniu  $\text{H}_2\text{SO}_4$  tirpalu buvo pakoreguotas pH, nustatant jį 7,2. Fermentavimo produktai buvo surenkami ir sujungiami po 4 dienų.

Iš gauto bendro buljono (423 L), centrifuguojant Sharples PS16AY cėnrifugoje, buvo surinktas micelis (10,4 kg). Micelis buvo intensyviai maišomas metanolyje (50 L) 40 min., po to nufiltruotas. Nuosėdos resuspenduotos metanolyje (27 L) ir vėl nufiltruotos. Tuomet abu filtratai (55 L) kartu buvo sumaišyti su vandeniu (27 L) ir 60-80 petrolio eteriu (30 L) ir maišomi 20 min.

Fazės buvo atskiriamos Westfalia MEM1256 centrifugoje, vėliau metanolio fazė (75 L) buvo sumaišyta papildomai su vandeniu (38 L) ir 60-80 petrolio eteriu (30 L). Po 20 min, fazės vėl atskirtos centrifuguojant, emulsijos suardymui į petrolio eterio fazę buvo pridėtas acetonas (2 L). Trečią kartą sumaišius metanolio fazę (110 L) su vandeniu (38 L) ir 60-80 petrolio eteriu (30 L), fazės buvo atskiriamos kaip ir anksčiau. Vėl, kad būtų suardyta emulsija, į petrolio eterio fazę buvo pridėtas acetonas (3 L).

Trys heksano fazės buvo sujungtos (90 L) ir koncentruojamos, esant žemam slėgiui (garinimo temperatūra  $25^\circ$ ). Koncentratas buvo džiovinamas natrio sulfatu (3 Kg) ir po to nugarinamas iki aliejaus.

35

Aliejus buvo ištirpintas dichlormetane (0,5 L) ir nufiltruotas pro Dicalite 478. Tirpalas (0,9 L) buvo paduodamas į kolonėlę (150x10 cm) su silicio oksidu (Merck) 6 L/val greičiu, praplautas dichlormetanu (4 L) ir praleistas pro kolonėlę su chloroformo:etilacetato (3:1 pagal tūrį) mišiniu. Frakcija, išsiplovusi tarp 14,6 ir 33,3 L buvo koncentruota iki kietos medžiagos, savo ruožtu, ištirpinta chloroformo:etilacetato (3:1 pagal tūrį) mišinyje.

Tirpalas buvo dar kartą chromatografuojamas silicio oksido kolonėlėje su tuo pačiu tirpikliu. Frakcija, išsiplovusi tarp 14,5 ir 31,5 L buvo išdžiovinta iki kietos medžiagos ir vėl ištirpinta chloroformo:etilacetato (3:1 pagal tūrį) mišinyje. Šis tirpalas buvo dar kartą chromatografuojamas silicio oksido kolonėlėje tomis pačiomis kaip ir anksčiau sąlygomis, o frakcija, išsiplovusi tarp 14 ir 31 L buvo išdžiovinta iki kieto būvio.

Kieta medžiaga buvo ištirpinta 70% pagal tūrį acetonitrilo vandeniniame (1,23 L) tirpale, į kuri, kad tirpalas būtų skaidrus, buvo pridėtas atitinkamas metanolio kiekis. Tirpalas buvo chromatografuojamas po 5 ml Spherisorb ODS2 kolonėlėje. 70% acetonitrilas buvo leidžiamas į kolonėlę 20 ml/min greičiu, kuris po 21 min. buvo padidintas iki 34 mL/min. Kiekvieno kiekio frakcijos, išsiplovusios tarp 12,4 ir 16 L buvo surinktos ir ištirpintos tokiam pačiame tūryje vandens. Tada šis tirpalas buvo paduodamas į Montedison S112 kolonėlę su stambiatinkliu polistirenu (2 L). Kolonėlė buvo išplauta 35% acetonitrilu ir pro ją praleistas acetonas. Frakcija, išsiplovusi tarp 0,5 ir 1,25 L, buvo išdžiovinta iki kietos medžiagos.

Kietoji medžiaga buvo ištirpinta acetonitrile (20 ml) ir chromatografuota Sephadex LH20 kolonėlėje tokiam

pačiame tirpiklyje. Frakcijos, išsiplovusios tarp 1,08 ir 1,26 L buvo surinktos ir išdžiovintos iki kieto būvio.

5 Kieta medžiaga buvo ištirpinta 60% acetinitrilo (10 ml) su pakankamu kiekiu etanolio, kad būtų skaidrus tirpalas. Vėl buvo chromatografuojama 2 ml kiekiais Spherisorb ODS2 kolonėlėje, praleidžiant 60% acetinitrilą 25 mL/min greičiu. Frakcijos, išsiplovusios tarp  
10 0,95 ir 1,08 L buvo surinktos kartu, džiovinamos iki kieto būvio. Ši kieta medžiaga buvo ištirpinta chloroforme (5 ml) ir chromatografuojama Merck silicio oksido gelio 60 kolonėlėje. Vėliau ji buvo išplauta chloroformu 10 mL/min greičiu, o frakcija, išsiplovusi  
15 tarp 400 ir 790 mL, išdžiovinta ir gautas kieto būvio titulinis junginys (33 mg). Branduolių magnetinio rezonanso spektras patvirtino, kad junginyje yra 23-keto Faktorius A. E.I. masių spektroskopinės analizės būdu nustatytas molekulės jonas, esant 610, o kiti charakteringi fragmentai buvo 592, 549, 498, 482, 370, 263  
20 ir 151.

Pritaikius hplc, buvo patvirtinta, kad pavyzdžio 23-keto Faktorius A yra analogiškas ketonui, gaunamam  
25 Faktorius A cheminės oksidacijos metu.

### 13 pavyzdys

#### 5-Fenoksiacetoksi-23-deoksi Faktorius A

30 Į 2 pavyzdžio junginį (350 mg) ir azobisisobutirnitrilą (25 mg) sausame toluene (20 min.) 120° temperatūroje azoto atmosferoje buvo įlašintas tri-n-butilalavo hidrido tirpalas (0,5 ml) sausame toluene. Po 90 min.  
35 fliuktavimo tirpalas buvo atšaldytas ir išgarintas. Nuosėdas chromatografuojant silicio oksido kolonėlėje su dichlormetano:acetono (40:1) tirpikliu buvo gautas

titulinis junginys (280 mg),  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3,32 (m; 1H), 3,42 (d10; 1H), 3,57 (m; 1H), 4,71 (s; 2H), 5,59 (d6; 1H), ir nuo 6,8 iki 7,4 (m; 5H), m/z 730, 712, 578, 560, 468, 450, 356, 314, 299, 249, 248, 221, ir 151.

5

**14 pavyzdys****23-Deoksi Faktorius A**

10 13 pavyzdžio junginys (240 mg) buvo įdėtas į sotų amoniako metanolyje (10 ml) tirpalą - 5° temperatūroje. Tirpalas buvo maišomas 2 val. 0°-10° temperatūroje, po to garinamas iki sauso būvio. Nuosėdų chromatografijai silicio oksido kolonėlėje naudojant dichlormetano:acetono (20:1) tirpiklį buvo gautas titulinis junginys  
15 (180 mg),  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3,27 (m; 1H), 3,42 (d9; 1H), 3,54 (m; 1H) ir 4,29 (t6; 1H), m/z 596, 578, 560, 468, 450, 356, 314, 299, 249, 248, 221 ir 151.

20

**15 pavyzdys****5-Acetoksi-23-mesiloksi Faktorius A**

5-acetoksi Faktoriaus A (3,46 g) piridine (30 ml) tirpalas atšaldytas ledo vonioje ir paveiktas metansulfurūgšties anhidridu (2,2 g). Po 30 min. tirpalas buvo paliktas iki jo temperatūra susilygins su aplinkos, vėliau per 60 min. buvo paskirstytas tarp etilo acetato ir vandenilio chlorido rūgšties, naudojant paeiliui  
30 sotų vandeninį natrio bikarbonato tirpalą ir sotų druskos tirpalą. Išdžiovinus organinį tirpalą ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) ir išgarinus tirpiklį, likusios putos buvo chromatografuojamos silicio oksido kolonėlėje (Merck Art 9385) su heksanu (60°-80°)/etilo acetatu (3:1) ir išplaunamos tokiu pačiu tirpikliu. Sujungus pagrindinio  
35 komponento atitinkamas frakcijas ir išgarinus tirpiklį, buvo gautas putų pavidalo titulinis junginys (2,08 g)

$[\alpha]_D^{22} + 154^\circ$  ( $c=0,56$ ;  $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  247 nm ( $\epsilon$  29070);  
 $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ), 3550, 3470 (OH) ir 1735, 1715 (esteris);  $\delta$   
 ( $\text{CDCl}_3$ ) 4,90 (m, 1H), 3,05 (s, 3H) ir 2,16 (s, 3H).

5 **16 pavyzdys****23-Toziloksi Faktorius B**

Faktorius B (250 mg), tozilo anhidridas (204 mg) ir  
 10 keli 4-N,N-dimetilaminpiridino kristalai buvo kartu  
 maišomi 24 val. sausame piridine (0,5 ml). Supylus  
 gautą tirpalą į eterį, organinė fazė buvo paeiliui  
 praplauta 2N vandenilio chlorido rūgštimi, sočiu van-  
 15 deniniu natrio bikarbonato tirpalu ir, pabaigoje,  
 druskos tirpalu. Išgarinus išdžiovintą ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) eterinį  
 sluoksnį, buvo gauta nevalyta medžiaga, kuri kartu su  
 dichlormetanu buvo paduota į silikagelio (50 g, Merck  
 Kieselgel 60, 203-400 mišinys) kolonėlę su toku pačiu  
 20 tirpikliu. Po išplovimo su dichlormetanu:eteriu (9:1)  
 buvo gautas pagrindinis komponentas, kuris buvo toliau  
 gryninamas taikant hplc. Gautas dervos pavidalo titu-  
linis junginys  $[\alpha]_D^{23} + 173^\circ$  ( $c$ , 0,84,  $\text{CHCl}_3$ );  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH  
 235 (30,000) ir 244,5 nm ( $\epsilon_{\text{max}}$  30,800);  $\nu_{\text{max}}$  (1708  $\text{cm}^{-1}$   
 (esteris);  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,82 (d, 10Hz, 2H), 7,29 (d, 10Hz  
 25 2H), 4,83 (kv, 3Hz, 1H), 3,50 (s, 3H) ir 2,43 (s, 3H);  
 $m/z = 752$  (M+).

**17 pavyzdys**30 **5-Acetoksi-23-n-butoksi Faktorius A**

Į 5-acetoksi Faktoriaus A (325 mg) tirpalą sausame  
 eteryje buvo idėtas sidabro karbonatas (1 g), po to  
 jodbutanas (0,5 ml) ir sidarbo perchloratas (550 mg).  
 35 Po 20 val. maišymo kambario temperatūroje į mišinį  
 idėtas kolidinas (0,5 ml). Pamaišius dar 20 min., miši-  
 nys buvo nufiltruotas, o filtratas buvo paeiliui per-

plautas 2N vandenilio chlorido rūgštimi, sočiu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu ir vandeniu. Išdžiūvusi organinė fazė buvo garinama iki beveik visiško sausumo, o aliejus buvo išgrynintas chromatografiniu būdu kolonėlėje su Merck Kieselgel 60, 203-400 mišiniu. Naudojant kolonėlėje heksano:etilo acetato (3:1) eliuentą, buvo gautas bespalvių putų pavidalo titulinis junginys (276 mg)  $[\alpha]_D^{22} + 160^\circ$  ( $c$  0,94,  $\text{CHCl}_3$ )  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 245 nm.

10

### 18 pavyzdys

#### Faktorius A 23-Hemioksalatas

15 Faktorius A (1 g, apie 70% grynumo) ir kalcio karbonatas (1,5 g) buvo maišomi kartu su dichlormetanu (20 ml) 21° temperatūroje ir į gautąją suspensiją sykiu įdėtas perteklinis oksalilo chlorido kiekis (1,0 ml). Po 4-5 min. į mišinį buvo įpiltas vanduo (15 ml), o dar po 5 min. 2M HCl (10 ml) ir etilo acetatas (70 ml). Organinė fazė atskirta, perplauta vandeniu ir druskos tirpalu, po to paveikta spalvą naikinančia medžio anglimi. Po 5-10 min. organinis tirpalas buvo filtruojamas fazes atskiriančiu popieriumi, o tirpiklis atskirtas nuo filtrato desorbuojant. Nuosėdos, esančios eteryje (50 ml), buvo nuskaidrintos filtruojant pro "Hyflo", ir pašalinus tirpiklį, buvo gautos pilkai gelsvos putos. Stipriai plakant šią medžiagą su diizopropilo eteriu (apie 7 ml) ir perplovus gautą kietąją medžiagą su diizopropilo eteriu ir n pentanu buvo gautas kristalinio būvio titulinis junginys (750 mg).  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) nuo 3360 iki 3600 (OH), 1805 (rūgšties monomeras) ir 1720  $\text{cm}^{-1}$  (rūgšties dimeras ir esteriai);  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 4,30 (d, 5Hz, 1H) ir 5,14 (m, 1H).

35

**19 pavyzdys****Faktorius A**

5 23-hemioksalato Faktorius A (500 mg) dichlormetane  
(30 ml) tirpalas buvo intensyviai maišomas su vandeni-  
niu natrio hidroksidu (1,54 g ištirpinti 30 ml H<sub>2</sub>O)  
2 val. 21° temperatūroje. Surinkus organinę fazę, van-  
deninė fazė buvo perplauta nedideliu dichlormetano  
10 kiekiu. Organinės fazės buvo sujungtos, perplautos su  
2M HCl, tuomet išdžiovintos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) ir, desorbavus iš  
tirpiklio, buvo gautas putų pavidalo titulinis junginys  
(430 mg). Remiantis palyginimu, atliktu hplc, su auten-  
tišku Faktorius A pavyzdžiu, buvo parodyta, kad jun-  
15 ginys yra Faktorius A.

**20 pavyzdys****Faktorius A, 5-hemisukcinatas**

20 Faktorius A (306 mg) ir sukcininio anhidrido tirpalas  
(60 mg) sausame piridine (0,5 ml) buvo maišomas 24 val.  
22° temperatūroje. Praskiedus mišinį eteriu, organinė  
fazė buvo perplauta 2N vandenilio chlorido rūgštimi ir  
25 druskos tirpalu. Po išdžiovinto eterinio sluoksnio iš-  
garinimo gautos putos, iš kurių atvirkščių fazių pre-  
paratyvinės hplc pagalba buvo gautas titulinis jun-  
ginys. Eteryje produktas iškrito į nuosėdas baltos  
amorfines medžiagos pavidalu, pridėjus n-pentano,  $[\alpha]_D^{22}$   
30 + 125° (c 0,44, CHCl<sub>3</sub>);  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  245 nm ( $\epsilon_{\max}$  30,700);  $\nu_{\max}$   
(CHBr<sub>3</sub>) 3490 (OH) 3,300-2,00 (CO<sub>2</sub>H), 1730 (rūgšties  
karbonilas) ir 1710 cm<sup>-1</sup> (esteris);  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 2,74 (s,  
4H). m/z = 712 (M+).

**21 pavyzdys****5-Acetoksi, 23-Etiloksialkiloksi Faktorius A**

5 5-acetoksi Faktorius A (320 mg) ir perteklinio etilo  
oksalilo chlorido valytame dichlormetane (6 ml) tir-  
palas buvo maišomas kartu su kalcio karbonatu (300 mg)  
1 val. Mišinys, praskiestas eteriu, buvo supiltas į so-  
tų natrio bikarbonatą ir, prieš supilant į etilo  
10 acetatą, buvo 20 min. maišomas. Išgarinus sausą ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )  
organinę fazę, buvo gauta derva (325 mg), kuri di-  
chlormetane buvo paduota į Merck Kieselgel 60, 70-230  
silicio oksido mišinio (25 g) kolonėlę su tokiu pačiu  
tirpikliu. Išplovus kolonėlę dichlormetanu, o vėliau  
15 dichlormetanu:eteriu (95:5), buvo gautas baltų putų  
pavidalo titulinis junginys (265 mg)  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} + 157$  (c  
0,41,  $\text{CHCl}_3$ );  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  245 nm ( $\epsilon_{\text{max}}$  32,800);  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHBr}_3$ )  
3530, 3480 (OH), 1760 ir 1735  $\text{cm}^{-1}$  (esteriai);  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ )  
nuo 5,4 iki 5,6 (m, 2H), 5,05 (m; 1H); 4,32 (q, 7Hz,  
20 2H), 2,13 (s, 3H) ir 1,35 (t, 7Hz, 3H).

**22 pavyzdys****23-Metiloksaliloksi Faktorius A**

25 5-acetoksi, 23-etiloksaliloksi Faktoriaus A (50 mg) me-  
tanolyje (1 ml) tirpalas, turintis koncentruotos sieros  
rūgšties (0,01 ml) buvo laikomas 17 val. 21° tempe-  
ratūroje. Supylus mišinį į etilo acetatą, organinė fazė  
30 palaipsniui virto neutralia medžiaga. Produktas buvo  
gryninamas chromatografiškai Merck Kieselgel 60, 70-230  
silicio oksido mišinio (25 g) kolonėlėje, naudojant iš  
pradžių dichlormetano, o po to dichlormetano:eterio  
(9:1) išplaunančiuosius tirpiklius. Buvo gautas be-  
35 spalvės dervos pavidalo titulinis junginys (25 mg),  
 $[\alpha]_{\text{D}}^{23} + 147$  (c 0,28  $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  245 nm ( $\epsilon_{\text{max}}$  26,600);  
( $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 3530, 3480 (OH), 1763, 1737 ir 1710  $\text{cm}^{-1}$

(esteriai);  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 4,29 (br. t., 7Hz, 1H), 5,09 (m, 1H) ir 3,88 (s, 3H).

### 23 pavyzdys

5

#### 5-Acetoksi-23-ciklopropilkarboniloksi Faktorius A

5-acetoksi Faktoriaus A (140 mg) tirpalas piridine (1 ml) buvo paveiktas ciklopropankarboksirūgšties chloridu (0,08 ml). Po 3 val. reakcijos mišinys buvo paskirstytas tarp etilo acetato ir 2N vandenilio chlorido rūgšties. Organinė fazė buvo atskirta ir perplauta paeiliui 2N vandenilio chlorido rūgštimi ir sočiu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu. Išdžiovinus organinį tirpalą (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) ir išgarinus tirpiklį buvo gautas aliejus, kuris buvo chromatografuojamos silicio oksido kolonėlėje (Merck Art 9385; 80 ml) su heksanu (60°-80°)/etilo acetatu (3:1), ir išplaunamas su tokiu pačiu tirpikliu. Sujungus atitinkamas pagrindinio junginio frakcijas ir išgarinus tirpiklį, buvo gautas putų pavidalo titulinis junginys (70 mg).  $[\alpha]_D^{22} + 143^\circ$  (c=0,54; CHCl<sub>3</sub>);  $\lambda_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  250,2 (ε = 20310);  $\nu_{\max}$  (CHBr<sub>3</sub>) 3550, 3470 (OH) ir 1733, 1712 (esteris);  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 2,16 (s; 3H), 3,33 (m, 1H), 3,88 (d, J 10Hz, 1H), 5,01 (m; 1H) ir (5,5-5,6 (m; 2H).

25

24 pavyzdžio junginys buvo gautas panašiu būdu:

### 24 pavyzdys

30

#### 5-Acetoksi-23-ciklopentilkarboniloksi Faktorius A

Iš 5-Acetoksi Faktoriaus A (0,28 g) ir ciklopentilkarbonilchlorido (0,2 ml) buvo gautas putų pavidalo titulinis junginys (0,17 g).  $[\alpha]_D^{22} + 149^\circ$  (c=0,475; CDCl<sub>3</sub>);  $\lambda_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  250,2 nm (ε = 19900);  $\nu_{\max}$  (CHBr<sub>3</sub>) 3480 (OH).

35

**25 pavyzdys****23-Ciklopropilkarboniloksi Faktorius A**

5 Maišomas 5-acetoksi-23ciklopropilkarboniloksi Faktor-  
iaus A (230 mg) metanolyje (15 ml) tirpalas buvo at-  
šaldytas ledo vonioje ir paveiktas 3% vandeniniu natrio  
hidroksido tirpalu (0,5 ml). Po 5 val., per kurias  
10 reakcijos mišinys šilo iki kambario temperatūros,  
tirpalas buvo paskirstytas tarp etilo acetato ir 2N  
vandenilio chlorido rūgšties. Organinė fazė buvo at-  
skirta ir perplauta paeiliui 2N vandenilio chlorido  
rūgštimi (x2), išdžiovinta ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), o tirpiklis išga-  
rintas. Nuosėdos buvo chromatografuojamos silicio oksii-  
do kolonėlėje (Merck Art 9385; 150 ml) su heksanu ( $60^\circ$ -  
15  $80^\circ$ )/etilo acetatu (3:1), ir išplaunamas tokiu pačiu  
tirpikliu. Sujungus atitinkamas pagrindinio junginio  
frakcijas ir išgarinus tirpiklį, buvo gautas putų pavi-  
dalo titulinis junginys (170 mg).  $[\alpha]_D^{22} + 146^\circ$  ( $c=0,46$ ;  
20  $\text{CHCl}_3$ );  $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  250,2 nm ( $\epsilon = 20090$ );  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 3550,  
3480 (OH) ir 1709 (esteriai);  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3,26 (m; 1H),  
3,88 (d, J 10Hz, 1H), 4,29 (t, J 7Hz, 1H) ir 5,01 (m;  
1H).

25 26 pavyzdžio junginys buvo gautas panašiu būdu:

**26 pavyzdys****23-Ciklopentilkarboniloksi Faktorius A**

30 Nuėmus apsaugą 5-acetoksi-23-ciklopentilkarboniloksi  
Faktoriuje A (0,25 g) buvo gautas putų pavidalo ti-  
tulinis junginys (0,215 g)  $[\alpha]_D^{20} + 141^\circ$  ( $c=0,63$ ;  $\text{CHCl}_3$ );  
35  $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  250,2 nm ( $\epsilon = 19990$ );  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 3550, 3480  
(OH) 1710 (esteris);  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2,74 kvintetas, J 7Hz,  
1H), 3,26 (m; 1H), 3,91 (d, J 10Hz, 1H), 4,30 (t, J  
7Hz, 1H) ir 4,95 (m; 1H).

## 27 pavyzdys

## 23-Ciklopropilkarboniloksi-5-metoksikarboniloksi Faktorius A

5

23-ciklopropilkarboniloksi Faktoriaus A (0,1 g) sausame dichloretane (15 ml) tirpalas buvo atšaldytas ledo vonioje ir paveiktas piridinu (0,2 ml), vėliau 1M metilchlorformiato tirpalu dichloretane (0,3 ml). Po 10 20 min. tirpalas buvo praskiestas dichloretanu ir perplautas 2N vandenilio chlorido rūgštimi, tuomet išdžiovintas natrio sulfatu ir išgarintas tirpiklis. Nuosėdos buvo chromatografuojamos silicio oksido kolonėlėje (Merck Art 9385; 100 ml) su heksanu (60°-15 80°)/etilo acetatu (3:1), ir išplaunamas tokiu pačiu tirpikliu. Sujungus atitinkamas pagrindinio junginio frakcijas ir išgarinus tirpiklį, buvo gautas putų pavidalo titulinis junginys (0,106 g).  $[\alpha]_D^{20} + 149^\circ$  (C=0,63; CHCl<sub>3</sub>);  $\lambda_{\max}^{\text{CHCl}_3} 250,2$  ( $\epsilon = 20470$ );  $\nu_{\max}$  (CHBr<sub>3</sub>) 20 3470 (OH), 1745 (karbonatas), 1710 (esteris); 998 (C-O);  $\delta$  CDCl<sub>3</sub>) 5,56 (s; 1H), 5,01 (m; 1H), 3,88 (d, J 10Hz, 1H), 3,83 (s; 3H), 0,67 (d; J 7Hz; 1H).

## 28 pavyzdys

25

## Faktorius A, 5-acetatas, 23-izobutiratas

Faktoriaus A, 5-acetato (131 mg), izobutirilchlorido (0,05 ml), piridino (0,1 ml) ir 4-dimetilaminopiridino 30 (25 mg) tirpalas sausame dichloretane (10 ml) maišomas 16 val. 20° temperatūroje. Tirpalas praskiestas dichloretanu (30 ml), perplautas 2N vandenilio chlorido rūgštimi ir išdžiovintas (magnio sulfatu), o po to nugarintas iki sauso būvio. Nuosėdos buvo chroma- 35 tografuojamos Kieselgel 60 (15 g). Išplovus kolonėlę petrolio eteriu:etilo acetatu (4:1) buvo gautas bespalvių putų pavidalo titulinis junginys (57 mg),

$[\alpha]_D^{20} + 159^\circ$  ( $c=0,61$   $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 244 nm ( $\epsilon$  30,4000),  
 $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 3480 (OH), ir 1713  $\text{cm}^{-1}$  (esteriai),  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ )  
 nuo 5,5 iki 5,6 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 3,93 (d, J 10Hz,  
 1H), 2,55 (septetas, J 7Hz, 1H), 2,17 (s; 3H), 1,20 (d;  
 5 J 7Hz; 6H) ir 0,70 (d; J 7Hz; 3H).

## 29 pavyzdys

### Faktorius A, 5,23-di-n-butyratas

10

Faktoriaus A (306 mg), n-butano rūgšties anhidrido  
 (0,33 ml) ir 4-dimetilaminpiridino (244 mg) piridine  
 (5 ml) tirpalas buvo maišomas 18 val.  $20^\circ$  temperatū-  
 roje, po to įpiltas į etilo acetato ir 2N vandenilio  
 15 chlorido rūgštį (kiekvieno po 50 ml). Organinė fazė  
 buvo perplauta 2N vandenilio chlorido rūgštimi, sočiu  
 natrio bikarbonatu (25 ml) ir druskos tirpalu (25 ml),  
 išdžiovinta (magnio sulfatu) ir nugarinta iki sauso  
 būvio. Nuosėdos buvo chromatografuojamos Kieselgel 60  
 20 (40 g). Išplovus kolonėlę petrolio eteriu:etilo acetatu  
 (5:1), buvo gautas bespalvių putų pavidalo titulinis  
junginys (200 mg),  $[\alpha]_D^{20} + 144^\circ$  ( $c$  1,13,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$   
 (EtOH) 245 nm ( $\epsilon$  31,800),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 1720  $\text{cm}^{-1}$  (este-  
 riaiai),  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) nuo 5,5 iki 5,6 (m, 2H), 4,94 (m, 1H),  
 25 3,92 (d, J 10Hz, 1H), 2,39 (t, J 7Hz, 2H), 2,28 (t, J  
 7Hz, 2H) ir 0,70 (d, J 7Hz, 3H),  $m/z = 752$  (M+).

30-32 pavyzdžių junginiai buvo gauti panašiu būdu:

30

## 30 pavyzdys

### Faktorius A, 5-acetatas, 23-pivaloatas (70 mg)

$[\alpha]_D^{20} + 159^\circ$  ( $c$  0,69,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 244 nm ( $\epsilon$  29,900),  
 35  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 3470 (OH) ir 1730 ir 1710  $\text{cm}^{-1}$  (esteriai),  $\delta$   
 ( $\text{CDCl}_3$ ) nuo 5,5 iki 5,6 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 3,91 (d,  
 J 10Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,22 (s, 9H), ir 0,68 (d, J

7Hz, 3H), iš Faktoriaus A, 5-acetato (131 mg) ir pivaloilo chlorido (0,06 ml).

### 31 pavyzdys

5

#### Faktorius A, 5-acetatas, 23-benzoatas (180 mg)

$[\alpha]_D^{20} + 153^\circ$  (c 0,59 CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}$  (EtOH) 236 nm ( $\epsilon$  36,200),  
v<sub>max</sub> (CHBr<sub>3</sub>) 3460 (OH) ir 1730 ir 1707 cm<sup>-1</sup> (esteriai),  
10  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 8,21 (d, J 7Hz, 2H), 7,56 (t, J 7Hz, 1H), 7,44  
(t, J 7Hz, 2H) nuo 5,5 iki 5,6 (m, 2H), 4,07 (d, J  
10Hz, 1H), 2,17 (s, 3H) ir 0,75 (d, J 7Hz, 3H), iš  
Faktoriaus A, 5-acetato (327 mg) ir benzoinės rūgšties  
anhidrido (339 mg).

15

### 32 pavyzdys

#### Faktorius A, 5,23-dibenzoatas (370 mg) ir 5-benzoatas (200 mg)

20

Iš Faktoriaus A (613 mg) ir benzoilo chlorido (0,35 ml);  
iš pradinių frakcijų buvo gautas titulinis dibenzoatas,  
 $[\alpha]_D^{20} + 86^\circ$  (c 0,65, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}$  (EtOH) 236 nm ( $\epsilon$  46,200),  
v<sub>max</sub> (CHBr<sub>3</sub>) 3480 (OH), 1710 (esteriai), ir 1602 ir  
25 1585 cm<sup>-1</sup> (fenilas),  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) nuo 8,2 iki 8,0 (m, 4H),  
nuo 7,7 iki 7,5 (m, 2H), 7,46 (t, J 7Hz, 4H), 5,61 (s,  
1H), 4,07 (d, J 10Hz, 1H), ir 0,76 (d, J 7Hz, 3H).

Iš sekančių frakcijų buvo gautas titulinis benzoatas,  
30  $[\alpha]_D^{20} + 80^\circ$  (c 0,61, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}$  (EtOH) 237 nm ( $\epsilon$  39,200),  
v<sub>max</sub> (CHBr<sub>3</sub>) 3500 (OH), 1712 (esteriai), ir 1601 ir  
1585 cm<sup>-1</sup> (fenilas),  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 8,09 (d, J 7Hz, 2H), 7,58  
(t, J 7Hz, 1H), 7,45 (t, J 7Hz, 2H), 5,60 (s, 1H), 3,83  
(m, 1H), 3,76 (d, J 10Hz, 1H) ir 0,81 (d, J 7Hz, 3H).

35

**33 pavyzdys****Faktorius A, 5-chloracetatas**

5 Faktoriaus A (123 mg) ir piridino (0,1 ml) sausame  
dichlormetane tirpalas (5 ml) maišomas 0° temperatūroje  
ir įpiltas chloracetilo chloridas (0,3 ml 1M-tirpalo  
dichlormetane). Gautasis tirpalas buvo maišomas 15 min.,  
tuomet papildomai pridėtas chloracetilo chloridas (0,1 ml  
10 1M-tirpalo), ir dar maišoma 15 min. Tirpalas buvo pra-  
skiestas dichlormetanu (50 ml), perplautas 2N vandenilio  
chlorido rūgštimi (2x20 ml) ir sočiu natrio bikar-  
bonatu (20 ml), išdžiovintas (magnio sulfatu) ir nugar-  
rintas iki sauso būvio. Nuosėdos (140 mg) buvo gryni-  
15 namos chromatografiškai, naudojant Kieselgel 60 (15 g).  
Išplovus kolonėlę petrolio eteriu:etilo acetatu (4:1)  
buvo gautas bespalvių putų pavidalo titulinis junginys  
(90 mg),  $[\alpha]_D^{20} + 143^\circ$  (c 1,11, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}$  (EtOH) 245,5 nm  
( $\epsilon$  30,400),  $\nu_{\max}$  (CHBr<sub>3</sub>) 3500 (OH), 1760 (chloracetatas)  
20 ir 1710 cm<sup>-1</sup> (esteris),  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) nuo 5,5 iki 5,6 (m,  
2H), 4,18 (s, 2H), apie 3,81 (m, 1H), 3,74 (d, J 10Hz,  
1H) ir 0,80 (d, J 7Hz, 3H), m/z = 752 (M+, <sup>35</sup>Cl).

35, 45, 49 ir 50 pavyzdžiai buvo gauti panašiu būdu.

25

**34 pavyzdys****Faktorius A, 5-chloracetatas, 23-ketonas**

30 Faktoriaus A, 5-chloracetato (276 mg) ir piridino di-  
chromato (602 mg) sausame N,N-dimetilformamide (10 ml)  
tirpalas buvo maišomas 48 val. 20° temperatūroje, po to  
supiltas į etilo acetato (50 ml) ir 2N vandenilio  
chlorido rūgšties (25 ml) mišinį. Organinė fazė buvo  
35 perplauta 2N vandenilio chlorido rūgštimi ir sočiu  
natrio bikarbonatu, išdžiovinta (magnio sulfatu) ir  
nugarinta iki sauso būvio. Nuosėdos buvo gryninamos

chromatografuojant Kieselgel 60 (25 g). Išplovus kolonėlę petrolio eteriu:etilo acetatu (4:1) buvo gautas bespalvių putų pavidalo titulinis junginys (85 mg),  $[\alpha]_D^{20} + 120^\circ$  (c 1,05 CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}$  (EtOH) 245 nm ( $\epsilon$  26,500),  $\nu_{\max}$  (CHBr<sub>3</sub>) 3480 (OH), 1760 (chloracetatas) ir 1715 cm<sup>-1</sup> (esteris ir ketonas),  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) nuo 5,5 iki 5,7 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,72 (d, J 10Hz, 1H), 2,50 (s, 2H) ir 0,85 (d, J 7Hz, 3H), m/z = 686 (M+, <sup>35</sup>Cl).

### 10 35 pavyzdys

#### Faktorius A, 5-bromacetatas (447 mg)

$[\alpha]_D^{20} + 132^\circ$  (c 0,77, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}$  (EtOH) 245,5 nm ( $\epsilon$  32,500),  $\nu_{\max}$  (CHBr<sub>3</sub>) 3495 (OH), 1730 (bromacetatas) ir 1712 cm<sup>-1</sup> (esteris),  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) nuo 5,5 iki 5,6 (m, 2H), 3,97 (d, J 12Hz, 1H), 3,90 (d, J 12Hz, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,75 (d, J 10Hz, 1H) ir 0,81 (d, J 7Hz, 3H), iš Faktoriaus A (613 g) ir bromacetilo bromido (0,13 ml).

20

### 36 pavyzdys

#### Faktorius A, 5,23-chloracetatas

Faktorius A, 5-chloracetato (365 mg), chloracetilo chlorido (0,21 ml) ir kalcio karbonato (265 mg) sausame dichlormetane (15 ml) tirpalas buvo maišomas 48 val. 20° temperatūroje. Gautoji suspensija buvo ištirpinta dichlormetane (50 ml), tuomet perplauta 2N vandenilio chlorido rūgštimi ir sočiu natrio bikarbonatu, išdžiovinta (magnio sulfatu) ir nugarinta iki sauso būvio. Nuosėdos buvo gryninamos chromatografuojant Kieselgel 60 (30 g). Išplovus kolonėlę petrolio eteriu:etilo acetatu (4:1) buvo gautas bespalvių putų pavidalo titulinis junginys (167 mg),  $[\alpha]_D^{20} + 151^\circ$  (c 1,17, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}$  (EtOH) 245,5 nm ( $\epsilon$  29,400),  $\nu_{\max}$  (CHBr<sub>3</sub>) 3470 (OH) ir 1725 cm<sup>-1</sup> (esteriai),  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) nuo 5,5 iki 5,6 (m, 2H),

35

5,00 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,10 (d, J 15Hz, 1H), 4,02 (d, J 15Hz, 1H), 3,92 (d, J 10Hz, 1H) ir 0,73 (d, J 7Hz, 3H), m/z = 764 (M+, <sup>35</sup>Cl).

5 37, 38 ir 46 pavyzdžiai buvo gauti panašiu būdu:

**37 pavyzdys**

**Faktorius A, 23-metoksiacetatas (92 mg)**

10

$[\alpha]_D^{20} + 157^\circ$  (c, 0,75, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{max}$  (EtOH) 244 nm ( $\epsilon$  32,300),  $\nu_{max}$  (CHBr<sub>3</sub>) 3560 ir 3480 (OH), 1740 (metoksiacetatas) ir 1712 cm<sup>-1</sup> (esteris),  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 5,01 (m, 1H), 4,28 (t, J 7Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,89 (d, J 10Hz, 1H), 3,46 (s, 3H) ir 0,71 (d, J 7Hz, 3H), iš Faktoriaus A (184 mg) ir metoksiacetilo chlorido (0,3 ml).

15

**38 pavyzdys**

**Faktorius A, 23-fenoksiacetatas (112 mg)**

20

$[\alpha]_D^{20} + 129^\circ$  (c 0,75, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{max}$  (EtOH) 244 nm ( $\epsilon$  25,900),  $\nu_{max}$  (CHBr<sub>3</sub>) 3550 ir 3470 (OH), ir 1745 bei 1708 cm<sup>-1</sup> (esteriai),  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 7,30 (t, J 8Hz, 2H), 7,00 (t, J 8Hz, 1H), 6,94 (d, J 8Hz, 2H), 5,02 (m, 1H), 4,68 (d, J 16Hz, 1H), 4,58 (d, J 16Hz, 1H), 4,30 (d, J 7Hz, 1H), 3,92 (d, J 10Hz, 1H) ir 0,67 (d, 7Hz, 3H) iš Faktoriaus A (184 mg) ir fenoksiacetilo chlorido (0,38 ml).

25

**39 pavyzdys**

30

**Faktorius A, 5,23-di-(2,2,2-trichloretil)karbonatas (362 mg)**

$[\alpha]_D^{20} + 110^\circ$  (c 0,94, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{max}$  (EtOH) 244 nm ( $\epsilon$  28,000),  $\nu_{max}$  (CHBr<sub>3</sub>) 3550 ir 3460 (OH), 1750 (karbonatas) ir 1710 cm<sup>-1</sup> (esteris),  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 5,60 (s, 1H), 4,89 ir 4,75

35

(AB kv, J 12Hz, 2H), 4,85 (m, 1H), 4,81 ir 4,71 (AB kv. J 14Hz, 2H), ir 0,79 (d, J 7Hz, 3H), iš Faktoriaus A (306 mg) ir 2,2,2-trichloretilo chlorformiato (0,14 ml).

#### 5 40 pavyzdys

##### **Faktorius A, 23-(2,2,2-trichloretil)karbonatas**

Faktoriaus A, 5,23-di-(2,2,2-trichloretil)karbonatas  
10 (200 mg) dioksane (10 ml) tirpalas buvo maišomas maž-  
daug 20° temperatūroje, ir buvo pridėtas 1M-natrio  
hidroksidas (0,5 ml). Gautasis tirpalas buvo maišomas  
dar 30 min., tuomet pridėtas 1M-natrio hidroksidas  
15 (1 ml) ir maišyta dar 1 val. Tirpalas buvo praskiestas  
etilo acetatu (50 ml), perplautas 2N vandenilio chlo-  
rido rūgštimi, išdžiovintas (magnio sulfatu) ir nuga-  
rintas iki sauso būvio. Nuosėdos buvo gryninamos chro-  
matografuojant Kieselgel 60 (15 g). Išplovus kolonėlę  
petrolio eteriu:etilo acetatu (2:1) buvo gautas  
20 bespalvių putų pavidalo titulinis junginys (80 mg),  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 142° (c 0,92, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}$  (EtOH) 245 nm  
( $\epsilon$  29,200),  $\nu_{\max}$  (CHBr<sub>3</sub>) 3560 ir 3500 (OH), 1745 (karbo-  
natas) ir 1710 cm<sup>-1</sup> (esteris),  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 5,40 (s, 1H),  
4,80 ir 4,70 (AB kv, J 14Hz, 2H), 4,28 (m, 1H) ir 0,79  
25 (d, J 7Hz, 3H).

#### 41 pavyzdys

**Faktorius A, 5-acetatas, 23-(2,2,2-trichloretil)karbo-**  
30 **natas (385 mg)** [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 140° (c 1,07, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}$  (EtOH)  
245,5 nm ( $\epsilon$  29,200),  $\nu_{\max}$  (CHBr<sub>3</sub>) nuo 3300 iki 3620 (OH),  
1738 (karbonatas) ir 1720 cm<sup>-1</sup> (esteris),  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) turi  
5,53 (s, 1H), 4,81 ir 4,70 (AB kv, J 14Hz, 2H), 4,84  
(m, 1H), 3,98 (d, J 10Hz, 1H), 2,16 (s, 3H) ir 0,79 (d,  
35 J 7Hz, 3H) iš Faktoriaus A, 5-acetato (393 mg) ir  
2,2,2-trichloretilchlorformiato (2 ml 1M-tirpalo di-  
chlormetane).

**42 pavyzdys****Faktorius A, 5,23-di-n-butiratas**

5 Faktoriaus A (306 mg), n-butano rūgšties anhidrido (0,33 ml) ir 4-dimetilaminopiridino (244 mg) piridine (5 ml) tirpalas buvo maišomas 18 val. 20° temperatūroje ir tada įpiltas į etilo acetato ir 2N vandenilio chlorido rūgšties (kiekvieno po 50 ml) mišinį. Organinė  
10 fazė buvo perplauta 2N vandenilio chlorido rūgštimi, sočiu natrio bikarbonatu (25 ml) ir druskos tirpalu (25 ml), išdžiovinta (magnio sulfatu) ir nugarinta iki sauso būvio. Nuosėdos buvo gryninamos chromatografuojant Kieselgel 60 (40 g). Išplovus kolonėlę petrolio  
15 eteriu:etilo acetatu (5:1) buvo gautas bespalvių putų pavidalo titulinis junginys (200 mg),  $[\alpha]_D^{20} + 144^\circ$  (c 1,13, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}$  (EtOH) 245 nm ( $\epsilon$  31,800),  $\nu_{\max}$  (CHBr<sub>3</sub>) 1720 cm<sup>-1</sup> (esteris),  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) nuo 5,5 iki 5,6 (m, 2H), 4,94 (m, 1H), 3,92 (d, J 10Hz, 1H), 2,39 (t, J 7Hz, 2H), 2,28 (t, J 7Hz 2H) ir 0,70 (d, J 7Hz, 3H), m/z = 752 (M+).

**43 pavyzdys****25 Faktorius A, 23-n-butiratas**

Faktoriaus A 5,23-di-n-butirato (160 mg) metanolyje (10 ml) tirpalas buvo maišomas 0° temperatūroje, ir buvo pridėtas 1M-natrio hidroksidas (0,25 ml). Gautasis tirpalas buvo maišomas dar 90 min. nuo 0 iki 5° temperatūroje, tuomet dar pridėta 1M-natrio hidroksido (0,25 ml) ir maišyta sekancias 4 val. Tirpalas buvo įpiltas į etilo acetato (50 ml) ir 2N vandenilio chlorido rūgšties (25 ml) mišinį, tuomet organinė fazė  
30 perplauta vandeniu, druskos tirpalu ir išdžiovinta (magnio sulfatu) bei nugarinta iki sauso būvio. Nuosėdos buvo gryninamos chromatografuojant Kieselgel 60

(20 g). Išplovus kolonėlę petrolio eteriu:etilo acetatu (2:1) buvo gautas bespalvių putų pavidalo titulinis junginys (68 mg),  $[\alpha]_D^{20} + 164^\circ$  (c 1,03, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}$  (EtOH) 244,5 nm ( $\epsilon$  29,600),  $\nu_{\max}$  (CHBr<sub>3</sub>) 3550 ir 3470 (OH), ir 1710 cm<sup>-1</sup> (esteriai),  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 4,93 (m, 1H), 4,28 (t, J 7Hz 1H), 3,91 (d, J 10Hz, 1H), 2,28 (t, J 7Hz, 2H), 1,65 (m, 2H), 0,94 (t, J 7Hz, 3H) ir 0,69 (d, J 7Hz, 3H), m/z = 682 (M+).

10 **44 pavyzdys**

**Faktorius A, 23-metilo karbonatas (155 mg)**

15  $[\alpha]_D^{20} + 169^\circ$  (c 0,81, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}$  (EtOH) 245 nm ( $\epsilon$  26,600),  $\nu_{\max}$  (CHBr<sub>3</sub>) nuo 3300 iki 3610 (OH), 1735 (karbonatas) ir 1710 cm<sup>-1</sup> (esteris),  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 5,40 (s, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,94 (d, J 10Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), ir 0,76 (d, J 7Hz, 3H), m/z=670 (M+), iš Faktoriaus A, 5-acetato, 23-(2,2,2-trichloretil)karbonato (300 mg).

20

**45 pavyzdys**

**23-Deoksi Faktorius A, 5-metilkarbonatas (57 mg)**

25  $[\alpha]_D^{20} + 152^\circ$  (c, 0,6, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}$  (EtOH) 244,5 nm ( $\epsilon$  28,200),  $\nu_{\max}$  (CHBr<sub>3</sub>) 3530 ir 3460 (OH), 1740 (karbonatas) ir 1707 cm<sup>-1</sup> (esteris),  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 5,55 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,42 (d, J 10Hz, 1H) ir 0,69 (d, J 4Hz, 3H), iš 23-deoksi Faktoriaus A (90 mg) ir metilchlorformiato (0,3 ml 1M-tirpalo dichlormetane).

30

**46 pavyzdys**

**Faktorius A, 23-chloracetatas (193 mg)**

35

$[\alpha]_D^{20} + 162^\circ$  (c 1,04, (CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}$  (EtOH) 245 nm ( $\epsilon$  28,900),  $\nu_{\max}$  (CHBr<sub>3</sub>) nuo 3320 iki 3620 (OH), 1748

(chloracetatas) ir  $1710\text{ cm}^{-1}$  (esteris)  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) turi 5,42 (s, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,09 ir 4,01 (AB kv, J 15Hz, 2H), 3,91 (d, J 10Hz, 1H) ir 0,73 (d, J 7Hz, 3H),  $m/z=688$  ( $\text{M}^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ), iš Faktoriaus A (306 mg) ir chloracetilo chlorido (0,2 ml).

**47 pavyzdys****Faktorius A, 5,23-dipropionatas (387 mg)**

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 157^\circ$  (c, 0,96,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 244,5 nm ( $\epsilon$  30,200),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 3500 (OH) ir  $1720\text{ cm}^{-1}$  (esteriai),  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) turi 5,52 (s, 1H), 3,93 (d, J 10Hz, 1H), 2,43 (kv, J 7Hz, 2H), 2,32 (kv, J 7Hz, 2H), 1,18 (t, J 7Hz, 3H), 1,16 (t, J 7Hz, 3H) ir 0,70 (d, J 7Hz, 3H),  $m/z=724(\text{M}^+)$ , iš Faktoriaus A (613 mg) ir propano rūgšties anhidrido (0,5 ml).

**48 pavyzdys****Faktorius A, 23-propionatas (155 mg)**

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 168^\circ$  (c 1,03,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 244,5 nm ( $\epsilon$  30,600),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 3550 ir 3480 (OH), ir  $1710\text{ cm}^{-1}$  (esteris),  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 5,39 (s, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,91 (d, J 10Hz, 1H), 2,31 (kv, J 7Hz, 2H), 1,14 (t, J 7Hz, 3H) ir 0,69 (d, J 7Hz, 3H),  $m/z=668(\text{M}^+)$ , iš Faktoriaus A, 5,23-dipropionato (327 mg), panašiu būdu kaip ir junginiui iš 43 pavyzdžio.

**49 pavyzdys****Faktorius A, 5-metilo karbonatas, 23-ketonas (830 mg)**

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 132^\circ$  (c 0,82,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH), 245 nm ( $\epsilon$  29,800). Infraraudonųjų spindulių ir branduolių magnetinio rezonanso spektroskopijos duomenys buvo panašūs

į junginio, aprašyto 40 pavyzdyje, iš Faktoriaus A, 23-ketono (916 mg) ir metilo chlorformiato (0,23 ml).

### 50 pavyzdys

5

**Faktorius A, 5-benzilo karbonatas, 23-ketonas (57 mg)**

$[\alpha]_D^{20} + 99^\circ$  (c 0,4, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}$  (EtOH) 245,5 nm ( $\epsilon$  29,600),  $\nu_{\max}$  (CHBr<sub>3</sub>) 3600, 3550 ir 3480 (OH), 1740 (karbonatas) ir 1715 cm<sup>-1</sup> (esteris ir ketonas),  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>), nuo 7,5 iki 7,2 (m, 5H), 5,57 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,70 (d, J 10Hz, 1H), 2,49 (s, 2H) ir 0,86 (d, J 6Hz, 3H), iš Faktoriaus A, 23-ketono (92 mg) ir benzilchlorformiato (0,05 ml).

15

### 51 pavyzdys

**5-Acetoksi-23-n-butoksi Faktorius A**

Į 5-acetoksi Faktoriaus A (325 mg) valytame eteryje tirpalą buvo pridėtas sidabro karbonatas (1 g), po to jodbutanas (0,5 ml) ir sidabro perchloratas (550 mg). Tirpalas buvo maišomas 20 val. kambario temperatūroje, tada pridėtas kolidinas (0,5 ml). Pamaišius dar 20 min., mišinys buvo nufiltruotas ir filtratas paeiliui perplautas su 2N vandenilio chlorido rūgštimi, sočiu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu ir vandeniu. Išdžiovinta organinė fazė buvo garinama iki beveik sauso būvio, ir aliejus buvo gryninamas chromatografijos būdu Merck Kieselgel 60 su 230-400 silicio oksido mišiniu (100 ml). Išplovus kolonėlę heksanu:etilo acetatu (3:1), buvo gautas bespalvių putų pavidalo titulinis junginys (276 mg, 78%)  $[\alpha]_D^{22} + 160^\circ$  (c 0,94, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}$  (EtOH) 245 nm ( $\epsilon$  28,300);  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 3,16 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,59 (m, 1H).

35

**52 pavyzdys****5-Acetoksi-23-ciklopropilmetoksi Faktorius A**

5  $[\alpha]_D^{21} + 174^\circ$  (c 1,74,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 244 nm ( $\epsilon_{\text{max}}$  28,360),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 3470 (OH) ir 1732, 1710 (esteriai) ir 998  $\text{cm}^{-1}$  (C-O)  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) turi 5,5-5,6 (m; 2H), 3,96 (d 10; 1H), 3,49 (m; 1H), 3,37 (dd 6, 10; 1H), 3,17 (dd, 6,10; 1H), 2,16 (s; 3H), 0,76 (d 7; 3H), 0,44 (m; 2H), 0,22 (m; 2H) iš 5-acetoksi Faktoriaus A ir brommetilciklopropano, panašiai kaip ir junginiui 17 pavyzdyje.

**53 pavyzdys**

15

**5-Butildimetilsililoksi-23-metoksi Faktorius A**

Metilmagnio jodido eteriye (0,35 ml 3M tirpalo) tirpalas buvo pridetas kambario temperaturoje azoto atmosferoje i 5-t-butildimetilsililoksi-Faktorius A (239 mg) sausame heksametilfosfortriamide (18 ml) tirpala, maišoma magnetine maišykle. Po 30 min. pridėjus jodmetana (0,4 ml), gautas mišinys buvo maišomas 5 val., praskiestas eteriu (100 ml) ir gerai praplautas vandeniu. Tuomet eterio tirpalas buvo praplautas druskos tirpalu (50 ml), ir organinė fazė nugarinta. Gautos putos (280 mg) buvo gryninamos chromatografijos būdu 230-400 mešų Merck Kieselgel 60 kolonėlėje (80 ml). Išplovus kolonėlę heksanu:etilo acetatu (5:1), buvo gautas bespalvių putų pavidalo titulinis junginys (46%)  $[\alpha]_D^{21} + 142^\circ$  (c 1,13,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 244 nm ( $\epsilon$  27,900);  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 3460 (OH), 1708 (plati; esteris) ir 995  $\text{cm}^{-1}$  (C-O);  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 4,42 (m; 1H), 3,92 (d 10; 1H), 3,3-3,4 (m; 2H), 3,32 (s; 3H), 0,92 (s; 9H), 0,75 (d 7; 3H), 0,12 (s; 6H).

54 pavyzdžio junginys buvo gautas panašiu būdu:

**54 pavyzdys****5-t-Butildimetilsililoksi-23-n-propiloksi Faktorius A**

5  $[\alpha]_D^{21} + 153^\circ$  (c 1,16, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}$  (EtOH) 244 nm ( $\epsilon_{\max}$  29,950),  
 $\nu_{\max}$  (CHBr<sub>3</sub>) 3460 (OH), 1705 (esteris) ir 995 cm<sup>-1</sup> (C-O),  
 $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 4,44 (m, 1H), 3,96 (d 10; 1H), 3,56 (m; 1H),  
 3,45 (m; 1H), 3,14 (m; 1H), 0,93 (s, 9H), 0,75 (d, 7;  
 3H), 0,13 (s, 6H), iš 5-butildimetilsililoksi Fakto-  
 10 riau A ir 1-jodopropano.

**55 pavyzdys****5-Acetoksi Faktorius D (923 mg)**

15  $[\alpha]_D^{21} + 143,9^\circ$  (c 0,9, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  239 (28,700) ir 245 nm  
 ( $\epsilon_{\max}$  31,000);  $\nu_{\max}$  (CHBr<sub>3</sub>) 3490 (OH), 1730 ir 1710  
 (esteris);  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 0,81 (d, 7Hz; 3H), 0,99 (d, 7Hz,  
 3H), 1,00 (t, 7Hz, 3H), 1,53 (s; 3H), 1,59 (s; 3H),  
 20 1,75 (s; 3H), 2,16 (s; 3H), 3,32 (m; 1H), 3,65 (m; 1H),  
 4,04 (d, 6Hz; 1H) ir 5,35 (m; 2H), m/z = 640 (M+), iš  
 Faktoriaus D (2,5 g) ir acto rūgšties anhidrido (0,47 ml)  
 panašiai kaip ir junginys iš 5 pavyzdžio.

**25 56 pavyzdys****5,23-Diacetoksi Faktorius D (286 mg)**

1.t. 147-149° rombai iš pentano eterio  $[\alpha]_D^{21} + 152,6^\circ$  (c  
 30 0,9, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  232,5 (21,500), 238 (26,600), ir  
 244,5 nm ( $\epsilon_{\max}$  28,800);  $\nu_{\max}$  (CHBr<sub>3</sub>) 1720 cm<sup>-1</sup> (esteris);  
 $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 0,72 (d, 6Hz; 3H), 0,99 (d, 6Hz; 3H), 1,01 (t,  
 7Hz; 3H), 1,53 (s; 3H), 1,60 (s; 3H), 1,75 (s; 3H),  
 2,02 (s; 3H), 2,15 (s; 3H), 3,31 (m; 1H), 4,04 (d, 6Hz,  
 35 1H) 4,91 (m; 1H) ir nuo 5,5 iki 5,6 (m; 2H). m/z=682  
 (M+), iš Faktoriaus D (439 mg) ir acto rūgšties an-

hidrido (0,25 ml), panašiai kaip ir junginio iš 6 pavyzdžio.

### 57 pavyzdys

5

#### 23-Acetoksi Faktorius D (127 mg)

$[\alpha]_D^{21} + 150^\circ$  ( $c$  0,5,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  238 (29,200) ir 244,5 nm ( $\epsilon_{\text{max}}$  15,600);  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 3300, 3590 (OH) ir 1710  $\text{cm}^{-1}$  (esteris);  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0,72 (d, 7Hz; 3H), 0,99 (d, 7Hz; 3H), 1,01 (t, 7Hz; 3H), 1,53 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 3,26 (m; 1H), 3,95 (d, 6Hz; 1H), 4,26 (t, 6Hz; 1H), ir 4,91 (m; 1H).  $m/z = 640$  (M+), iš 5,23-diacetoksi Faktoriaus D (207 mg), panašiai kaip ir junginio iš 8 pavyzdžio.

### 58 pavyzdys

#### 5-Acetoksi, 23-keto Faktorius D (152 mg)

20

l.t. 228-230°  $[\alpha]_D^{21} + 84^\circ$  ( $c$  0,6,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  244,5 nm ( $\epsilon_{\text{max}}$  31,100);  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 3500 (OH), 1732 ir 1714  $\text{cm}^{-1}$  (esteris ir ketonas);  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0,86 (d, 6Hz; 3H), 0,98 (d, 7Hz; 3H), 1,00 (t, 7Hz; 3H), 1,49 (s, 3H), 1,67 (s; 3H), 1,74 (s; 3H), 2,14 (s; 3H), 3,33 (m; 1H), 4,03 (d, 6Hz; 1H) ir 5,5-5,6 (m; 2H).  $m/z = 638$  (M+). Iš 5-acetoksi Faktoriaus D (336 mg), panašiai kaip ir junginys iš 10 pavyzdžio.

30

### 59 pavyzdys

#### 23-Keto Faktorius D (59 mg)

$[\alpha]_D^{21} + 84$  ( $c$  0,4,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  244,5 nm ( $\epsilon_{\text{max}}$  28,000);  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 3550 ir 3500 (OH), ir 1712  $\text{cm}^{-1}$  (esteris ir ketonas);  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0,86 (d, 6Hz; 3H), 0,98 (d, 7Hz; 3H), 1,00 (t, 7Hz; 3H), 1,50 (s, 3H), 1,68 (s, 3H),

1,86 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,73 (d, 10 Hz, 1H), 3,95 (d, 6 Hz, 1H) ir 4,27 (t, 6 Hz; 1H), iš 5-acetoksi-23-keto Faktoriaus D (96 mg), panašiai kaip ir junginys iš 11 pavyzdžio.

5

**60 pavyzdys****Faktorius A, 23-fenilacetatas (240 mg)**

10  $[\alpha]_D^{20} + 140^\circ$  (c, 0,92, CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\max}$  (CHBr<sub>3</sub>) 3550 ir 3470 (OH), ir 1730 cm<sup>-1</sup> (esteriai),  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 7,32 (s, 5H), 5,0 m, 1H), 4,29 (t, J 7Hz, 1H), 3,88 (d, J 10Hz, 1H), 3,62 (s, 2H) ir 0,54 (d, J 7Hz, 3H) buvo gauta panašiai kaip ir junginys 38 pavyzdyje iš Faktoriaus A (306 mg)  
15 ir fenilacetato chlorido (0,33 ml).

**61 pavyzdys****23-Etoksi Faktorius A**

20

5-acetoksi-23-etoksi Faktorius A (806 mg) metanolyje (18 ml) tirpalas buvo atšaldytas ledo vonioje, pridėtas 1 N vandeninis natrio hidroksidas (1,3 ml), ir gautas šviesiai geltonas tirpalas maišomas 1,25 val. Tirpalas  
25 buvo praskiestas etilo acetatu (80 ml), tuomet perplautas paeiliui 1N vandenilio chlorido rūgštimi, vandeniui ir druskos tirpalu. Sausa organinė fazė buvo nu-  
garinta ir gauta derva buvo gryninama chromatografiniu būdu, naudojant 230-400 mešų Merck Kieselgel 60 kolonėlę (200 ml). Išplovus kolonėlę su 15% etilo acetatu  
30 dichlormetane, buvo gautas bespalvis putų pavidalo titulinis junginys (623 mg)  $[\alpha]_D^{21} + 178^\circ$  (c 1,13, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}$  (EtOH) 244 nm ( $\epsilon$  29,400);  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 4,29 (t, 7; 1H), 3,65 (m; 1H), 3,47 (m; 1H), 3,26 (m; 2H),  
35 1,15 (t, 7; 3H).

123-126 pavyzdžių junginiai buvo gauti panašiu būdu:

**62 pavyzdys**

23-n-Butoksi Faktorius A (61%) buvo gautos bespalvės  
putos  $[\alpha]_D^{21} + 161^\circ$  (c 1,47, CHCl<sub>3</sub>).  $\lambda_{\max}$  (EtOH) 244 nm  
5 (ε 33,100); δ (CDCl<sub>3</sub>) 4,30 (t, 7; 1H), 3,60 (m; 1H),  
3,43 (m; 1H), 3,17 (m; 2H) iš 5-acetoksi-23-n-butoksi-  
Faktoriaus A.

**63 pavyzdys**

10

23-n-Propoksi Faktorius A (83%) buvo gautos bespalvės  
putos  $[\alpha]_D^{21} + 165^\circ$  (c 1,01, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}$  (EtOH) 245 nm  
(ε 30,970); δ (CDCl<sub>3</sub>) 4,29 (t, 7; 1H), 3,55 (m; 1H),  
3,44 (m; 1H), 3,13 (m; 1H) iš 5-acetoksi-23-n-propoksi-  
15 Faktoriaus A.

**64 pavyzdys**

23-Metoksi Faktorius A (66%) buvo gautos bespalvės  
20 putos  $[\alpha]_D^{21} + 175^\circ$  (c 1,01, CHCl<sub>2</sub>),  $\lambda_{\max}$  (EtOH) 244 nm (ε  
19,100); δ (CDCl<sub>3</sub>) 4,29 (t, 7; 1H), 3,40 (m; 1H), 3,33  
(s; 3H), iš 5-acetoksi-23-metoksi Faktoriaus A.

**65 pavyzdys**

25

23-Ciklopentiloksi Faktorius A (75%) buvo gautos be-  
spalvės putos  $[\alpha]_D^{21} + 160^\circ$  (c 1,65, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}$  (EtOH)  
244 nm (ε 19,800); δ (CDCl<sub>3</sub>) 4,29 (t, 7; 1H), apie 3,96  
(silpnas m; 1H), 3,95 (d, 5; 1H), 3,91 (d, 10; 1H),  
30 3,46 (m; 1H), 0,69 (d, 7; 3H) iš 5-acetoksi-23-cik-  
lopentiloksi Faktoriaus A.

## 66 pavyzdys

## (a) 5-Acetoksi-23-aliloksi Faktorius A

5 Sidabro salicilatas (872 mg) buvo pridėtas į 5-acetoksi  
Faktoriaus A (207 mg) ir alilo jodido (1,0 ml) sausame  
eteryje (25 ml) tirpalą, ir, prieš filtruojant, mišinys  
buvo maišomas 4 dienas kambario temperatūroje. Nuga-  
rinus filtratą, buvo gautas geltonas aliejus, kuris bu-  
10 vo gryninamas chromatografijos būdu 230-400 mešų Merck  
Kieselgel 60 kolonėlėje. Išplovus su dichlormeta-  
no:etilo acetatu (19:1) buvo gautas bespalvių putų  
pavidalo titulinis junginys (105 mg),  $[\alpha]_D^{21} + 152^\circ$   
(c 1,00 CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}$  (EtOH) 245 nm ( $\epsilon$  28400,  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>)  
15 3,54 (m, 1H), 4,14 (m, 1H).

Šie junginiai buvo gauti panašiu būdu:

(b) 5-Acetoksi-23-n-propiloksi Faktorius A, iš 5-  
20 acetoksi Faktoriaus A ir n-propilo jodido. Po gryninamo  
chromatografijos būdu 230-400 mešų Merck Kieselgel 60,  
kolonėlėje išplovimo heksanu:etilo acetatu (3:1) buvo  
gautas bespalvių putų pavidalo titulinis junginys  $[\alpha]_D^{22}$   
+ 160° (c 0,75 CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}$  (EtOH) 245 nm ( $\epsilon$ , 27600),  $\delta$   
25 (CDCl<sub>3</sub>) 3,33 (s, 3H), 3,39 (m, 1H).

(c) 5-Acetoksi-23-metoksi Faktorius A, iš 5-acetoksi  
Faktoriaus A ir metilo jodido. Buvo gautas bespalvių  
putų pavidalo titulinis junginys  $[\alpha]_D^{22} + 159^\circ$  (c 0,98  
30 CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}$  (EtOH) 245 nm ( $\epsilon$  27600),  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 3,33 (s,  
3H), 3,39 (m, 1H).

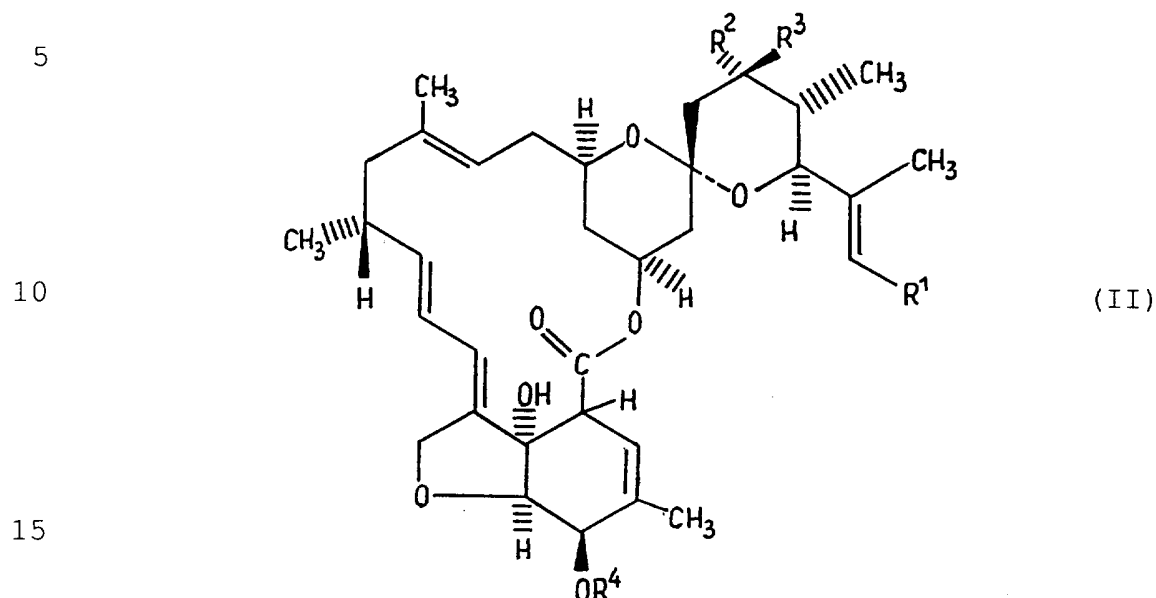
## 67 pavyzdys

35 5-Acetoksi-23-etoksi Faktorius A iš 5-acetoksi Fakto-  
riaus A ir etilo jodido. Buvo gautas bespalvių putų  
pavidalo titulinis junginys  $[\alpha]_D^{22} + 167^\circ$  (c 1,02 CHCl<sub>3</sub>),

$\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 245 nm ( $\epsilon$  28070),  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 3,25 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), panašiu būdu, kaip ir 17 pavydžio junginys.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys ir jo druskos pagal (II) formulę,



kurioje

$R^1$  žymi metilo, etilo ar izopropilo grupę;

20

$R^2$  žymi vandenilio atomą ar  $OR^5$  grupę (kur  $OR^5$  yra hidroksilo grupė ar pakeista hidroksilo grupė, turinti iki 25 anglies atomų) ir  $R^3$  žymi vandenilio atomą, arba  $R^2$  ir  $R^3$  kartu su anglies atomu, prie kurio jos prisijungusios, žymi  $C=O$  grupę; ir

25

$OR^4$  žymi  $OR^5$ , apibrėžtą aukščiau;

su sąlyga, kad, kai  $R^2$  žymi hidroksilo grupę,  $OR^4$  yra pakeista hidroksilo grupė, bet ne metoksilo grupė.

30

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad  $R^1$  yra izopropilo grupė.

35

3. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad  $R^1$  yra izopropilo grupė,  $R^2$  yra vandenilio atomas ar etoksilo, n-propoksilo, acetoksilo ar pro-

pionoksilo grupė, ir  $R^3$  yra vandenilio atomas ar  $R^2$  ir  $R^3$  kartu su anglies atomu, prie kurio jos prisijungusios, sudaro  $\text{>C=O}$ , ir  $\text{OR}^4$  yra hidroksilo, acetoksilo ar metiloksi-karboniloksilo grupė.

5

4. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad:

10  $R^1$  yra izopropilo grupė,  $R^2$  yra vandenilio atomas,  $R^3$  yra vandenilio atomas ir  $\text{OR}^4$  yra hidroksilo grupė;

$R^1$  yra izopropilo grupė,  $R^2$  yra propionoksilo grupė,  $R^3$  yra vandenilio atomas ir  $\text{OR}^4$  yra hidroksilo grupė;

15  $R^1$  yra izopropilo grupė,  $R^2$  ir  $R^3$  kartu su anglies atomu, prie kurio jos prisijungusios, žymi  $\text{>C=O}$  grupę ir  $-\text{OR}^4$  yra hidroksilo grupė;

20  $R^1$  yra izopropilo grupė,  $R^2$  yra etoksilo grupė,  $R^3$  yra vandenilio atomas ir  $-\text{OR}^4$  yra hidroksilo grupė;

$R^1$  yra izopropilo grupė,  $R^2$  yra n-propoksilo grupė,  $R^3$  yra vandenilio atomas ir  $-\text{OR}^4$  hidroksilo grupė;

25  $R^1$  yra metilo grupė,  $R^2$  yra acetoksilo grupė,  $R^3$  yra vandenilio atomas ir  $\text{OR}^4$  yra vandenilio atomas;

$R^1$  yra etilo grupė,  $R^2$  yra acetoksilo grupė,  $R^3$  yra vandenilio atomas ir  $\text{OR}^4$  yra hidroksilo grupė; arba

30

$R^1$  yra izopropilo grupė,  $R^2$  yra acetoksilo grupė,  $R^3$  yra vandenilio atomas ir  $\text{OR}^4$  yra hidroksilo grupė.

35 5. Žmonių gydymui ir veterinarijai tinkama kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad jos sudėtyje kartu su vienu ar keliais nešikliais ir/ar užpildais yra veiklus kiekis bent vieno junginio pagal 1 punktą.

6. Kenkėjus reguliuojanti kompozicija, skirta kovai su kenkėjais, pavyzdžiui, žemės ūkyje, sodininkystėje ar miškininkystėje, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad jos sudėtyje kartu su vienu ar keliais nešikliais ir/ar užpildais yra veiklus kiekis bent vieno junginio pagal 1 punktą.

7. Junginio pagal 1 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad:

10

(a) junginys, kuriame viena ar abi  $R^2$  ir  $OR^4$  yra pakeistos hidroksilo grupės, gaunamas, sąveikaujant atitinkamam junginiui, kuriame viena ar abi  $R^2$  ir  $OR^4$  yra hidroksilo grupės, su hidroksilą keičiančiu reagentu, sąveikos metu  $OR^4$  esant apsaugotai hidroksilo grupei, gaunami junginiai, kuriuose  $OR^4$  yra -OH;

15

(b) junginys, kuriame  $R^2$  ir  $R^3$  abi yra vandenilio atomai, gaunamas, redukuojant atitinkamą junginį, kuriame  $R^2$  yra homolitiškai redukuojamas atomas ar grupė;

20

(c) junginys, kuriame  $R^2$  ir  $R^3$  kartu žymi okso grupę, gaunamas oksiduojant atitinkamą junginį, kuriame  $R^2$  yra -OH,  $OR^4$  yra apsaugota hidroksilo grupė, gaunant junginius, kuriuose  $OR^4$  yra -OH;

25

(d) junginys, kuriame  $R^2$  ar  $OR^4$  yra hidroksilo grupė, gaunamas, atskeliant apsauginę grupę nuo atitinkamo junginio, kuriame  $R^2$  ar  $OR^4$  yra apsaugota hidroksilo grupė;

30

(e) (II) formule atvaizduojamos rūgšties druska, gaunamas, veikiant rūgštį baze ar paverčiant vieną druską kita jonų apykaitos keliu; arba

35

(f) junginys, kuriame  $R^2$  ir  $R^3$  kartu žymi okso grupę ir  $OR^4$  yra -OH ar metoksi, gaunamas, kai yra kultivuojamas

Streptomyces genties organizmas, gebantis gaminti bent vieną minėtą junginį.

8. Būdas kovai su kenkėjais žemės ūkyje, sodininkystėje, miškininkystėje ir kitur (išskyrus žmonių ir gyvūnų terapinį gydymą), b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kultūriniam augalams, kitai augmenijai ar lokalizuotiems kenkėjams yra vartojamas veiklus kiekis vieno ar daugiau junginių pagal 1 punktą arba kompozicija pagal 6 punktą.
- 5
- 10