

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР СУЩЕСТВУЮЩИХ МЕТОДОВ ПРОИЗВОДСТВА МАКРОЛИДОВ НА ПРИМЕРЕ КЛАРИТРОМИЦИНА

Якимова Н.М. (Университет ИТМО)

Научный руководитель – к.т.н., доцент, Кустикова М.А. (Университет ИТМО)

Аннотация

В докладе изложена актуальность использования макролидов. Проанализированы патентные методы получения полусинтетических макролидов на примере кларитромицина, а также контроль их качества.

Введение

В настоящее время изучение новых природных антибиотиков требует много времени и затрат. Поэтому современная наука направлена на химическую замену существующих природных антибиотиков и получение новых полусинтетических соединений с более широким спектром действия и меньшей токсичностью. Макролидные антибиотики - это группа антибиотиков, обычно используемых для лечения острых и хронических инфекций. Четыре наиболее часто используемых макролида: азитромицин, кларитромицин, эритромицин и рокситромицин. Кларитромицин обладает множеством полезных преимуществ, отличающих его от других новых макролидов.

Основная часть

Известны различные способы синтеза кларитромицина. В соответствии с способами, которые нашли более широкое применение, в качестве промежуточного соединения используют 9-оксимпроизводные эритромицина А. Рассмотрены такие методы как реакция силилированного оксима кларитромицина с этанолом и водой в соотношении этанол: вода 1: 1 в присутствии кислоты и дезоксимного агента; защита оксимной гидроксигруппы, а также 2'-гидроксигруппы и 3'-диметиламиногруппы 9-оксима эритромицина А бензильной группой и бензилоксикарбонильными группами, соответственно, далее метилирование 6-гидроксигруппы и затем удаление защитных групп и оксимной группы с получением кларитромицина; превращение эритромицина А в эритромицин А 9-N-алкилгидразон или эритромицин А 9-N, N-диалкилгидразон с дальнейшей защитой гидроксигруппы и метилированием. Также проанализирован процесс гидролиза в кислой среде оксима Кларитромицина, который проводится в среде метанола при температуре кипения реакционной массы и $\text{pH}=(4,0\dots 4,5)$, после чего реакционную охлаждают и подщелачивают до $\text{pH}=10$, выделяя при этом из неё Кларитромицин.

Выводы

Выполненная работа носит практический характер и ее ценность заключается в анализе пригодности методов получения Кларитромицина для промышленной реализации исходя из производительности, выходов продукта, наличия токсичных реагентов и стадий, которые сложно осуществимы в промышленных масштабах.