



УКРАЇНА

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВО(19) UA (11) 26907 (13) C1
(51)6 C 07 D 493/22ОПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІД(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 23-(C₁-C₆-АЛКИЛОКСИМІВ)-LL-F28249

1

(20) 93003571, 28.10.93
(21) 4831093/SU
(22) 10.09.90
(24) 29.12.99
(31) 405793
(32) 11.09.89
(33) US
(46) 29.12.99. Бюл. № 8
(56) Патент Великобритании № 2192630, кл. C 07 D 493/22, 1989.
(72) Молдінг Дональд Рой (US), Кумар Аніл (US)
(73) АМЕРІКАН ЦІАНАМІД КОМПАНІ (US)

2

(57) Способ получения 23-(C₁-C₆-алкилоксимов)-LL-F28249, отличающийся тем, что в соединении LL-F28249 защищают 5-гидроксигруппу п-нитробензоилхлоридом с получением 5-О-(п-нитробензоил)-LL-F28249 соединения, окисляют полученное соединение до 5-О-(п-нитробензоил)-23-оксо-LL-F28249 производного в кристаллическом состоянии, которое окисмируют в любой последовательности, выполняя взаимодействие указанного производного с C₁-C₆-алкоксиамином или его солью, удаляют защитную группу с выделением целевого соединения.

Изобретение относится к усовершенствованному способу получения соединений 23-(C₁-C₆-алкилоксимов)-LL-F28249. Обозначение LL-F28249 используют для описания ряда соединений, продуцируемых ферментативным бульоном подвида noncyanogenus вида *Streptomyces cyaneogriseus*, депонированного в коллекции NRRL под номером 15773.

Целью изобретения является создание способа получения соединений 23-(C₁-C₆-алкилоксим)-LL-F28249, и более конкретно - 23-(метилоксим)-LL-F28249α (метоксидектина) сильнодействующего эндектоцидного агента.

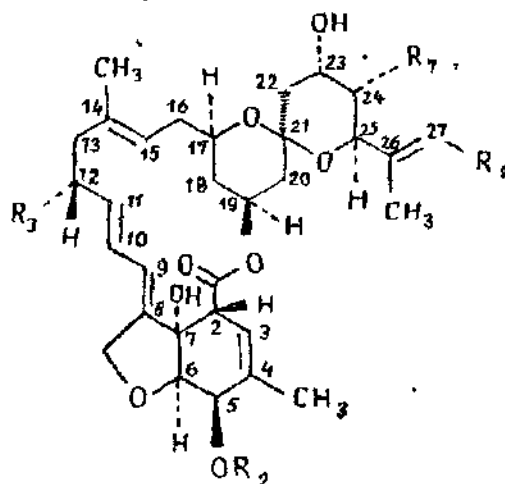
Изобретение относится к способу получения соединений 23-(C₁-C₆-алкилоксим)-LL-F28249, включающему защиту гидроксильной группы в положении 5 соединения LL-F28249 п-нитробензилхлоридом с образованием соответствующего соедине-

ния 5-О-(п-нитробензоил)-LL-F28249; окисление указанного соединения с образованием производного 5-О-(п-нитробензоил)-23-оксо-LL-F28249 в кристаллическом состоянии; реакцию указанного производного с C₁-C₆ алкоксиламином или его солью с образованием интермедиата 23-(C₁-C₆-алкилоксим)-5-О-(п-нитробензоил)-LL-F28249 в кристаллическом состоянии; и снятие защиты с указанного интермедиата в присутствии основания с образованием целевого соединения 23-(C₁-C₆-алкилоксим)-LL-F28249. Возможно снятие защиты с кристаллических производных 5-О-(п-нитробензоил)-23-оксо-LL-F28249 в присутствии основания с образованием соответствующих соединений 23-оксо-LL-F28249, и реакция указанных соединений с C₁-C₆ алкоксиламином или его солью с образованием целевого соединения 23-(C₁-C₆-алкилоксим)-LL-F28249. Известен

(19) UA (11) 26907 (13) C1

способ получения соединения 23-(C₁-C₆-алкилоксимов)-LL-F28249 см. патент ШВ 2192630.ОП 1988 г., их использование в качестве противогельминтных, инсектицидных, противонематодных, противозлопаразитарных и акарицидных агентов описаны в патенте США № 4916154.

Данное изобретение относится к упрощенному за счет более простой очистки и выделения промежуточного соединения, способу получения 23-(C₁-C₆ алкоксимных) производных соединений LL-F28249. Соединения LL-F28249 изображаются ниже-следующей структурной формулой:



Компонент	R ₁	R ₂	R ₃	R ₇
LL - F28249 α	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	CH ₃
LL - F28249 β	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
LL - F28249 C	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
LL - F28249 e	CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃
LL - F28249 f	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
LL - F28249 h	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃
LL - F28249 i	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃
LL - F28249 κ	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃

Предлагается способ получения соединений 23-(C₁-C₆ алкилоксим)-LL-F28249, в котором с кристаллических производных 5-0-(п-нитробензоил)-23-оксо-LL-F28249 в присутствии основания снимают защиту, получая соответствующие соединения 23-оксо-LL-F28249, и приводят реакцию указанных соединений с C₁-C₆ алкоксиламином или его солью с получением целевого соединения 23-(C₁-C₆ алкилоксим) LL-F28249.

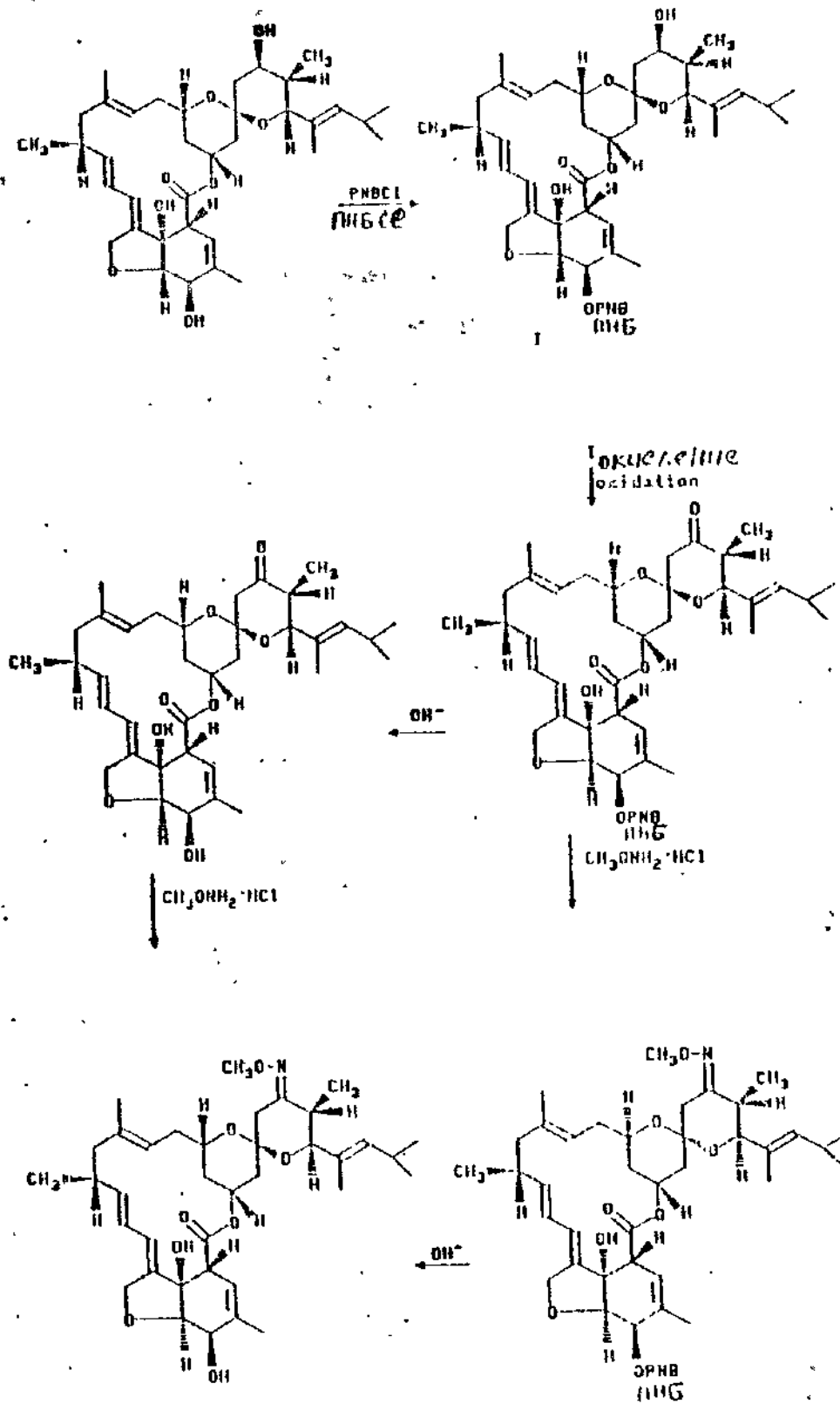
При использовании в качестве исходного соединения LL-F28249 и солянокислого метоксиламина в качестве C₁-C₆ алкоксиламина заявляемый способ можно проиллюстрировать ниже-следующей диаграммой 1 (смотри диаграмму дальше), в которой ПНБ обозначает функциональную группу - п-нитробензоил.

Защита гидроксильной группы в положении 5 соединения LL-F28249α осу-

ществляется реакцией между LL-F28249α и п-нитробензоилхлоридом в присутствии органического растворителя, такого как, например, толуол, хлористый метилен, этилацетат, ацетонитрил и им подобные, предпочтительно в присутствии толуола, и органического основания, такого как, например, пиридин, триэтиламин, N-метилпирролидон, и им подобные, предпочтительно в присутствии триэтиламина.

Неожиданно было найдено, что окисление соединений 5-0-(п-нитробензоил) LL-F28249 дает кристаллический продукт - соответствующее соединение 5-0-(п-нитробензоил)-23-оксо-LL-F28249. Кристаллическое состояние интермедиата позволяет осуществлять его простую и эффективную очистку путем перекристаллизации из подходящего органического растворителя и устранить сложную, длительную процедуру очистки с помощью таких методов,

Диаграмма 1



как колоночная хроматография. Окисление соединения 5-0-(п-нитробензоил)-LL-F28249 успешно осуществляется с использованием окисляющей системы, выбранной из группы, состоящей из пиридиндихромата и уксусного ангидрида; пиридиндихромата и диметилформамида; трет-бутоксисилимина и орто-бензохинона; пятиокси фосфора и диметилсульфоксида; дициклогексилкарбодиимида и диметилсульфоксида; двуокиси марганца и уксусного ангидрида и диметилсульфоксида.

Предпочтительной окисляющей системой для окисления соединений 5-0-(п-нитробензоил)-LL-F28249 является двуокись марганца в присутствии растворителя, такого как, например, хлористый метилен, ацетонитрил, этилацетат или им подобные, предпочтительно - в присутствии этилацетата.

Более предпочтительной окисляющей системой для окисления соединений 5-0-(п-нитробензоил)-LL-F28249 является уксусный ангидрид и диметилсульфоксид в присутствии пиридина и кислоты, такой как, например, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, дихлоруксусная кислота, монохлоруксусная кислота и им подобные, предпочтительно - монохлоруксусная кислота. Неожиданно было найдено, что использование уксусного ангидрида и диметилсульфоксида в присутствии пиридина и кислоты сильно увеличивает выход производных 5-0-(п-нитробензоил)-23-оксо-LL-F28249 по сравнению с использованием только уксусного ангидрида и диметилсульфоксида. Например, если окисление уксусным ангидридом и диметилсульфоксидом проводят в присутствии пиридина и монохлоруксусной кислоты, то выход 5-0-(п-нитробензоил)-23-оксо-LL-F28249α составляет 76%; если то же окисление проводят в отсутствие пиридина и монохлоруксусной кислоты, выход составляет 2-4%.

Кристаллическое производное 5-0-(п-нитробензоил)-23-оксо-LL-F28249 можно очистить перекристаллизацией из подходящего растворителя (предпочтительно из н-пропанола) перед снятием защиты (удалением п-нитробензоильной группы) или реакцией с солянокислым C₁-C₆ алкоксилмином.

Предпочтительно проводят реакцию раствора неочищенного продукта реакции - 5-0-(п-нитробензоил)-23-оксо-LL-F28249 - в органическом растворителе, таком как толуол, с водным раствором солянокислого C₁-C₆ алкоксилмина и ацетата натрия при перемешивании до тех пор, пока

не завершится образование оксима. Полученный таким образом интермедиат 23-(C₁-C₆ алкилоксим) - 5-0-(п-нитробензоил) - F28249 выделяют и очищают перекристаллизацией из подходящего растворителя, предпочтительно из н-бутанола.

В перекристаллизованном соединении 23-(C₁-C₆ алкилоксим)-5-0-(п-нитробензоил)-LL-F28249 снимают защитную группу реакцией с гидроокисью натрия при 0°C - 25°C, получая целевой продукт - 23-(C₁-C₆ алкилоксим)-LL-F28249. Снятие защиты осуществляют реакцией между раствором соединения 23-(C₁-C₆ алкилоксим)-5-0-(п-нитробензоил)-LL-F28249 в органическом растворителе, таком как толуол, диоксан, н-бутанол и т.п., предпочтительно в диоксане, с водным раствором гидроокиси натрия при 0°C - 25°C и выделением полученного соединения 23-(C₁-C₆ алкилоксим)-LL-F28249 из органической фазы с использованием обычных методов, таких как концентрирование и фильтрование или удаление растворителя.

Таким образом, принципиальное отличие настоящего изобретения заключается в следующем: а) использование новой п-нитробензоильной группы для получения кристаллического производного 5-(п-нитробензоил)-23-кетона или 5-(п-нитробензоил)-23-метоксима, каждый из которых может быть перекристаллизован, и в) окисление 5-замещенного производного LL-F28249α уксусным ангидридом, ДМСО, пиридином и кислотой с образованием 5-замещенного 23-кетона; п-нитробензоильная группа является не только хорошей защитной группой, но также позволяет провести простую очистку промежуточных соединений кристаллизацией, а не дорогостоящую очистку колоночной хроматографией. Новизна окисления уксусным ангидридом - ДМСО заключается в тех специфических условиях реакции, которые необходимы в данном случае для того, чтобы произошло окисление. Экспериментальные условия, приводимые ранее в химической литературе для уксусного ангидрида - ДМСО, не дают продукта.

Уникальность 5-(п-нитробензоил) производного обнаруживается при рассмотрении работы Sutherland и др. (патент США 4900753; Британский патент № 2192639, М. кл. C 07 D 493/22, опубликован в 1988 г.). В примере 1 (а) окисление 5-кето-производного дихроматом натрия приводит к 5,23-дикетофактору А - промежуточному соединению, охарактеризованному в виде смолы. Даже после

очистки смолы колоночной хроматографией целевой продукт выделен в виде пены. Кроме того, необходимость хроматографической очистки ясно показана также и последующего промежуточного соединения в этой последовательности – 5-кето-23-метоксиимино – фактора А, полученного метоксииминированием 5, 23-дикето – фактора А (пример 1 (в)).

Несмотря на применение хроматографической очистки промежуточное 5-кето-23-метоксииминопроизводное выделено в виде твердой пены. Другие примеры производных фактора А, требующих очистки хроматографированием, приводятся в патенте Великобритании 2176182 в примерах 2-4, 6, 8, 11, 14, 18, 21, 22, 28, 30, 40, 41, 44, 45-52, 56, 57, 60, 69, 70, 76, 88, 103, 105, 109, 111, 112 и 123-127. То, что 5-(п-нитробензоил)-23-кетон или 5-(п-нитробензоил)-23-метоксим, а не 5, 23-дикето- и 5-кето-23 (Е)-метоксимопроизводное могут быть очищены простой кристаллизацией с получением чистых кристаллических продуктов, является положительным преимуществом заявленного способа перед способом патента Великобритании № 2192630. О-ацилирование п-нитробензоилхлоридом существенно отличается от примера, в котором п-нитробензойную кислоту используют вместе с трифенилфосфином-диэтилазодикарбоксилатом. В Европейском патенте 307224 О-алкилирование 5-трет-бутилдиметилсилилокси – фактора А п-нитробензойной кислотой и трифенилфосфином происходит с обращением конфигурации 23-гидроксила, что не имеет места в случае использования в качестве ацилирующего средства п-нитробензоилхлорида. Важный вывод при этом заключается в том, что промежуточное соединение имеет п-нитробензоатную группу в 23-положении с обращенной конфигурацией и продукт охарактеризован в виде пены даже после двойной хроматографической очистки. Напротив 5-(п-нитробензоил)-23-кетон и 5-(п-нитробензоил)-23-метоксим, относящиеся к настоящей заявке, не имеют обращенной конфигурации в положении, содержащем п-нитробензоил, и оба являются кристаллическими продуктами.

Многие известные окислители дают неудовлетворительные результаты при окислении 5-замещенного F-28249 альфа. Даже приведенная таблица 11 показывает, что несколько окислителей, известных способностью с хорошими выходами превращать вторичные спирты в кетоны, не пригодны для данной системы.

Хотя окислители на основе хрома до некоторой степени успешно окисляют 23-гидроксил, тем не менее, однако, часто комплексообразование ионов металлического хрома с конечным продуктом мешает его очистке и в результате приводит к снижению выходов и чистоты. Дихромат натрия и серная кислота, описанные для окисления 23-гидроксила 5-кето-фактора А в Европейском патенте № 307222, вряд ли приемлемы для аналогичного превращения 5-О-алкилированного производного. В предложенном способе показано, что О-замещение в 5-положении делает такое производное уязвимым к действию кислот. Длительное действие кислоты на 5-О-замещенное производное приводит к ароматизации низшего шестичленного цикла в результате дегидратации с участием 7-гидроксила и 1,2-элиминирования при участии 5-п-нитробензоатной группы.

Условия окисления в присутствии уксусного ангидрида – ДМСО, приведенные в настоящем изобретении, также являются уникальными. Хорошо известная экспериментальная система уксусный ангидрид – ДМСО [см. I. D. Mbright и L. Goldman, I. Am. Chem. Soc., 89, 2416 (1967)] дает менее 2% 23-кетона из 5-(п-нитробензоил)-F28249 альфа.

Изобретение иллюстрируется примерами.

Пример 1. Получение 5-О-(п-нитробензоил)-LL-F28249α.

Перемешиваемый раствор LL-F28249α (6,36 г, 10,4 ммоль) в хлористом метиле не обрабатывают пиридином (1,98 г, 25,0 ммоль) и п-нитробензоилхлоридом (2,45 г, 13,2 ммоль) при 20 – 25°C. Через 4 ч реакционную смесь при 20 – 25°C обрабатывают насыщенным раствором бикарбоната натрия и хлористым метилом и перемешивают до полного растворения. Фазы разделяют, органическую фазу промывают последовательно насыщенным раствором бикарбоната натрия, 5%-ной соляной кислотой и насыщенным раствором хлористого натрия, и концентрируют в вакууме, получая целевое соединение в виде твердой пены в количестве 7,9 г (количественный выход); идентифицируют жидкостной хроматографией, Н'ЯМР-анализом и масс-спектроскопическим анализом.

Пример 2. Получение 5-О-(п-нитробензоил)-LL-F28249α.

Перемешиваемый раствор LL-28249α (6,13 г, 10,0 ммоль) в толуоле обрабатывают триэтиламино (2,53 г, 25 ммоль), охлаждают до 15°C, обрабатывают

несколькими порциями п-нитробензоилхлорида (2,60 г, 14 ммоль) при температуре от 15 до 22°C, и перемешивают в течение 6 часов при 20 – 24°C. Реакционную смесь обрабатывают водой, перемешивают в течение 10 минут, и фильтруют. Фильтрат отделяют, органическую фазу промывают последовательно насыщенным раствором бикарбоната натрия, 3 соляной кислотой и водой, и концентрируют в вакууме, получая целевой продукт в виде твердой пены в количестве 7,55 г.

Пример 3. Получение 5-0-(п-нитробензоил)-23-оксо LL-F28249α с использованием пиридиндихромата и диметилформамида.

Перемешиваемый раствор 5-0-(п-нитробензоил) LL-F28249α (3,12 г, 4,10 ммоль) в диметилформамиде обрабатывают пиридиндихроматом (18,8 г, 50 ммоль), взятым в виде одной порции, перемешивают при 20 – 25°C в течение 6 часов и выливают в воду. Реакционную смесь перемешивают в течение 15 минут и фильтруют. Отфильтрованный осадок промывают водой, сушат на воздухе и переносят в этилацетат. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 15 минут, обрабатывают диатомитом и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с образованием красно-коричневого твердого вещества, которое перекристаллизуют из н-пропанола, получая целевой продукт в виде кристаллов белого цвета в количестве 3,33 г (выход – 52% в расчете на LL-F28249 α); т.пл. 217 – 221°C, идентифицирован Н'ЯМР-анализом и масс-спектрометрическим анализом.

Пример 4. Получение 5-0-(п-нитробензоил)-23-оксо-LL-F28249α с использованием пиридиндихромата и уксусного ангидрида.

Раствор 5-0-(п-нитробензоил) LL-F28249 (0,38 г, 0,5 ммоль) в хлористом метиле добавляют к свежеприготовленной смеси пиридиндихромата (0,19 г, 0,5 ммоль) и уксусного ангидрида (0,3 г, 3,0 ммоль) при интенсивном перемешивании. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 минут, кипятят с обратным холодильником в течение 6–8 часов, охлаждают до комнатной температуры и обрабатывают водой. После интенсивного перемешивания фазы разделяют и органическую фазу промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия и концентрируют в вакууме, получая остаток. Этот остаток переносят в этилацетат и хроматографируют, используя силикагель и этилацетат в качестве

элюента, получая бледное желто-серое вещество. Это твердое вещество перемешивают со смесью этилацетат:гексан (объемн. отношение 55:45), фильтруют, и 5 фильтрат концентрируют в вакууме, получая целевое соединение и в виде бледно-желтого твердого вещества в количестве 0,26 г, которое идентифицируют Н'ЯМР – и ЖХВД-анализами.

Пример 5. Получение 5-0-(п-нитробензоил)-23-оксо LL-F28249α с использованием трет-бутоксисиликона и орто-бензохинона.

Перемешиваемую смесь 5-0-(п-нитробензоил) LL-F28249 (0,38 г, 0,50 ммоль), трет-бутоксисиликона (0,184 г, 0,75 ммоль) и ортобензохинона (0,216 г, 2,0 ммоль) в толуоле кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов, охлаждают до комнатной температуры, обрабатывают 20 толуолом и разбавленной серной кислотой (16%), перемешивают 5 минут и фильтруют. Фильтрат отделяют и промывают органическую фазу водой и концентрируют 25 в вакууме, получая стекловидный твердый остаток. Остаток переносят в этилацетат и фильтруют через нейтральную окись алюминия. Фильтрат концентрируют в вакууме, получая целевой продукт в виде 30 твердого белого вещества в количестве 0,324 г (выход 71%, согласно данным ЖХВД-анализа).

Пример 6. Получение 5-0-(п-нитробензоил)-23-оксо-LL-F28249α с использованием пятиокиси фосфора и диметилсульфоксида.

Раствор 5-0-(п-нитробензоил)-LL-F28249 (0,38 г, 0,50 ммоль) и диметилсульфоксида (0,75 г, 9,6 ммоль) в хлористом метиле обрабатывают порошкообразной пятиокисью фосфора (0,107 г, 0,75 ммоль), взятой в виде одной порции, перемешивают при 20 – 25°C в течение 19 часов, обрабатывают добавляемым по 45 каплям триэтиламин (0,30 г, 3,0 ммоль), перемешивают в течение 30 минут, затем обрабатывают хлористым метилом и водой и перемешивают в течение 5 минут. Фазы разделяют, и органическую фазу промывают разбавленной соляной кислотой (7%) и концентрируют в вакууме, получая целевой продукт в виде 50 белого твердого вещества в количестве 0,28 г (чистота 47%, по данным ЖХВД-анализа).

Пример 7. Получение 5-0-(п-нитробензоил)-23-оксо-LL-F28249α с использованием двуокиси марганца и хлористого метилена в качестве растворителя.

Раствор 5-0-(п-нитробензоил)-LL-F28249α (0,19 г, 0,25 ммоль) в хлористом метиле обрабатывают двуокисью марганца (8,0 г, 92 ммоль), перемешивают при 20 – 25°C в течение 2 часов, обрабатывают затем хлористым метиленом, перемешивают в течение 5 минут и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме, получая целевое соединение в виде белого твердого вещества в количестве 0,08 г, чистота 51% по данным ЖХВД-анализа.

Пример 8. Получение 5-0-(п-нитробензоил)-23-оксо-LL-F28249α с использованием двуокиси марганца и ацетонитрила в качестве растворителя.

Раствор 5-0-(п-нитробензоил)-LL-F28249α (0,19 г, 0,25 ммоль) в ацетонитриле обрабатывают двуокисью марганца (8,0 г, 92 ммоль), перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре, затем обрабатывают ацетонитрилом, перемешивают в течение 5 минут и фильтруют. Отфильтрованный осадок суспендируют в хлористом метиле и фильтруют. Ацетонитрильный и метиленхлоридный фильтраты совмещают, промывают водой и концентрируют в вакууме, получая целевое соединение в виде белого твердого вещества в количестве 0,14 г, чистота 69%, по данным ЖХВД-анализа.

Пример 9. Получение 5-0-(п-нитробензоил)-23-оксо-LL-F28249α с использованием двуокиси марганца и этилацетата в качестве растворителя.

Раствор 5-0-(п-нитробензоил)-LL-F28249α (1,0 г, 1,3 ммоль) в этилацетате обрабатывают двуокисью марганца (20,0 г, 230 ммоль), перемешивают при 20 – 25°C в течение 3 часов и фильтруют. Отфильтрованный осадок промывают этилацетатом. Фильтраты собирают вместе, обрабатывают двуокисью марганца (8,0 г, 92 ммоль), перемешивают при 20 – 25°C в течение 3 часов и фильтруют. Отфильтрованный осадок промывают этилацетатом, фильтраты собирают вместе и концентрируют в вакууме, получая целевой продукт в виде белого твердого вещества в количестве 0,8 г (чистота 70% по данным ЖХВД-анализа). Твердый продукт перекристаллизовывают из н-пропанола, получая белые кристаллы с т. пл. 218 – 222°C.

Пример 10. Получение 5-0-(п-нитробензоил)-23-оксо-LL-F2849α с использованием дициклогексилкарбодиимидом и диметилсульфоксида.

Раствор 5-0-(п-нитробензоил)-LL-F28249α (0,33 г, 0,50 ммоль) в бензоле

обрабатывают последовательно диметилсульфоксидом (0,78 г, 10 ммоль), пиридином (0,04 г, 0,5 ммоль), трифторуксусной кислотой (0,03 г, 0,25 ммоль) и дициклогексилкарбодиимидом (0,31 г, 1,5 ммоль), перемешивают при 20 – 25°C в течение 21 часа, затем обрабатывают бензолом и фильтруют. Отфильтрованный осадок промывают бензолом. Собранные вместе фильтраты промывают водой и концентрируют в вакууме, получая целевое соединение в виде твердого вещества светлого оранжево-коричневого цвета в количестве 0,34 г, выход 75% по данным ЖХВД-анализа.

Пример 11. Получение 5-0-(п-нитробензоил)-23-оксо-LL-F28249α с использованием уксусного ангидрида и диметилсульфоксида в присутствии пиридинтрифторацетата.

Смесь 5-0-(п-нитробензоил)-LL-F28249α (0,38 г, 0,5 ммоль), диметилсульфоксида (0,78 г, 10 ммоль) и пиридинтрифторацетата (0,97 г, 0,5 ммоль) в этилацетате обрабатывают добавляемым по каплям уксусным ангидридом (0,26 г, 2,5 ммоль), перемешивают в течение 24 часов при 20 – 25°C и обрабатывают этилацетатом и водой. Фазы разделяют: органическую фазу промывают водой и концентрируют в вакууме, получая остаток в виде вязкого масла. Остаток переносят в хлористый метилен и концентрируют в вакууме, получая целевой продукт в виде желтого твердого вещества в количестве 0,36 г; идентифицирован ЖХВД-анализом.

Пример 12. Получение 5-0-(п-нитробензоил)-23-оксо-LL-F28249α с использованием уксусного ангидрида и диметилсульфоксида в присутствии пиридина и дихлоруксусной кислоты.

Смесь 5-0-(п-нитробензоил)-LL-F28249α (7,26 г, 10 ммоль) и пиридина (31,6 г 400 ммоль) обрабатывают диметилсульфоксидом (15,6 г, 200 ммоль) и дихлоруксусной кислотой (1,29 г, 10 ммоль), охлаждают до 2 – 3°C, обрабатывают добавляемым по каплям уксусным ангидридом (5,1 г, 50 ммоль) при 3 – 7°C и обрабатывают хлористым метиленом и водой. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 15 – 30 минут, и разделяют фазы. Органическую фазу промывают холодной разбавленной соляной кислотой (5%), и 5%-ным раствором хлористого натрия и концентрируют в вакууме, получая целевой продукт в виде твердой пены желтого цвета в количестве 7,47 г, чистота 73% по данным ЖХВД-анализа.

Используя по существу тот же способ, но меняя используемый кислотный реагент, получают следующие выходы продукта, приведенные в табл. 1.

Пример 13. Получение 5-0-(п-нитробензоил)-23-оксо-LL-F28249α с использованием уксусного ангидрида и диметилсульфоксида в присутствии пиридина и монохлоруксусной кислоты.

Смесь 5-0-(п-нитробензоил)-LL-F28249α (1,52 г, 2,0 ммоль) и пиридина (3,16 г, 40 ммоль) в толуоле обрабатывают диметилсульфоксидом (3,12 г, 40 ммоль) и монохлоруксусной кислотой (0,19 г, 2,0 ммоль), охлаждают до 2 – 3°C, обрабатывают добавляемым по каплям уксусным ангидридом (0,82 г, 8,0 ммоль) при 3 – 5°C, перемешивают при 2 – 3°C в течение 7 часов и далее обрабатывают толуолом и водой. После перемешивания реакционной смеси при 15 – 20°C в течение 10 минут фазы разделяют. Органическую фазу промывают последовательно холодной 2,4 N соляной кислотой и водой при 15 – 20°C и концентрируют в вакууме, получая целевой продукт в виде твердой пены желтого цвета в количестве 1,4 г, чистота 71% по данным ЖХВД-анализа.

Пример 14. Оценка окисления 5-0-(п-нитробензоил)-LL-F28249α с образованием 5-0-(п-нитробензоил)-23-оксо-LL-F28249α с использованием различных окислителей.

Была проведена оценка различных систем, окисляющих 5-0-(п-нитробензоил)-LL-F28249α в 5-0-(п-нитробензоил)-23-оксо-LL-F28249α. Реагенты, условия проведения реакции и процент полученного 5-0-(п-нитробензоил)-23-оксо-LL-F28249α определенного ЖХВД-анализом, приведены в табл. 2.

Пример 15. Получение 5-0-(п-нитробензоил)-23-(метилоксим)-LL-F28249α.

Раствор 5-0-(п-нитробензоил)-23-оксо-LL-F28249α (10,67 г, 14,0 ммоль) в н-бутаноле обрабатывают раствором солянокислого метоксиламина (2,34 г, 28,1 ммоль) и безводного ацетата натрия (2,30 г, 28,1 ммоль) в воде при 20 – 22°C, перемешивают в течение 2 часов при 20 – 22°C и фильтруют. Отфильтрованный осадок сушат на воздухе и перекристаллизовывают из н-бутанола (горячее фильтрование), получая целевое соединение в виде бесцветного твердого вещества в количестве 3,6 г, чистота 91% по данным ЖХВД.

Пример 16. Получение 5-0-(п-нитробензоил)-23-(метилоксим)-LL-F28249α.

5 Раствор 5-0-(п-нитробензоил)-23-оксо-LL-F28249α (1,5 г, 2,0 ммоль) в толуоле обрабатывают раствором солянокислого метоксиламина (0,25 г, 3,0 ммоль) и безводного ацетата натрия (0,25 г, 3,0 ммоль) в воде и перемешивают при 20 – 25°C в течение 10 часов. Толуольную фазу отделяют, промывают водой и концентрируют в вакууме, получая твердый остаток. Этот остаток перекристаллизовывают из н-бутанола, получая целевой продукт, 0,65 г, идентифицирован ЖХВД-анализом.

Пример 17. Получение 23-(метилоксим)-LL-F28249α.

20 Раствор 5-0-(п-нитробензоил)-23-(метилоксим)-LL-F28249α (1,58 г, 2,0 ммоль) в диоксане обрабатывают добавляемым по каплям 4%-ным раствором гидроокиси натрия (3,0 г, 3,0 ммоль NaOH) при 8 – 12°C, перемешивают в течение 3 часов при 8 – 12°C, обрабатывают толуолом и водой, и перемешивают в течение 5 минут при температуре окружающей среды. Фазы разделяют, и органическую фазу промывают 10%-ным хлористым натрием и концентрируют в вакууме, получая целевое соединение в виде твердой пены белого цвета в количестве 1,15 г, чистота 89% по данным ЖХВД-анализа.

Пример 18. Получение 23-оксо-LL-F28249α.

35 Смесь 5-0-(п-нитробензоил)-23-оксо-LL-F28249α (1,52 г, 2,0 ммоль) и 4%-ной гидроокиси натрия (3,3 г, 3,3 ммоль NaOH) в диоксане перемешивают при 23°C в течение 2 часов, обрабатывают толуолом и водой и встряхивают. Фазы разделяют, и органическую фазу промывают водой и концентрируют в вакууме, получая целевое соединение в виде твердой пены в количестве 0,90 г, идентифицировано Н'ЯМР.

45 **Пример 19.** Получение 23-(метилоксим)-LL-F28249α.

50 Смесь 23-оксо-LL-F28249α (0,90 г, 1,5 ммоль), солянокислого метоксиламина (0,42 г, 5,0 ммоль), безводного ацетата натрия (0,41 г, 5,0 ммоль), уксусной кислоты и диоксана перемешивают при 20 – 25°C в течение 22 часов, обрабатывают толуолом и водой и перемешивают в течение 5 минут. Фазы разделяют, и органическую фазу промывают водой и концентрируют в вакууме, получая целевое соединение в виде твердой пены в количестве 0,84 г, чистота 71% по данным ЖХВД-анализа.

Т а б л и ц а 1

Окисление 5-0-(п-нитробензоил)-LL-F28249α в 5-0-(п-нитробензоил)-23-оксо-LL-F28249α с использованием уксусного ангидрида и диметилсульфоксида в присутствии пиридина и кислоты

Опыт	Мольные эквиваленты		Пиридин	Кислота ^a	Мол. экв.	Растворитель	Т, °С	Время, ч	Выход, %
	Диметилсульфоксид	Уксусный ангидрид							
1	20	5	40	ДХУК	1,0	Пиридин	2-3	4	76
2	20	5	40	ДХУК	0,3	Пиридин	2-3	4	57
3	20	4	20	МХУК	1,0	Пиридин	2-3	7	75
4	20	5	40	МХУК	1,0	Пиридин	20-25	4	51
5	20	5	40	ТФК	1,0	Пиридин	20-25	24	55-60
6	20	5	40	ТХУК	1,0	Пиридин	20-25	24	40-50
7	20	5	40	H ₃ PO ₄	0,8	Пиридин	20-25	24	20-25
8	20	5	40	БК	1,0	Пиридин	20-25	4	15-20
9	20	5	10	ДХУК	1,0	Этилацетат	20-25	6	66
10 ^b	20	5	1	ТФУК	1,0	Этилацетат	20-25	24	60
11	20	8	22	ДХУК	1,0	Этилацетат	20-25	3	63
12	20	3	1	ТФУК	1,0	Бензил	20-25	6	42
13	40	5	1	ТФУК	1,0	Бензол	20-25	8	54
14	40	5	1	ТФУК	1,0	Толуол	20-25	24	45
15	40	3	1	ТФУК	1,0	CH ₂ Cl ₂	20-25	4	34
16	40	3	1	ТФУК	1,0	CH ₃ Cl	20-25	5	20-25
17	40	3	1	ТФУК	1,0	Диметил- формаид	20-25	4	20-25
18	40	40	02	0		Диметил- сульфоксид	20-25	16	2-4

^a ДХУК = дихлоруксусная кислота, МХУК = монохлоруксусная кислота, ТХУК = трихлоруксусная кислота, ТФК = терефталевая кислота, БК = бензойная кислота, ТФУК = трифторуксусная кислота.

^b Реакцию проводят в присутствии молекулярных сит 4А.

Таблица 2

Попытки окисления 5-0-(п-нитробензоил)-LL-F28249α в 5-0-(п-нитробензоил)-23-оксо-LL-F28249α с использованием различных окислителей

Опыт	Окислитель	Мольные эквиваленты	Растворитель	Т-ра, °C	Время, ч	Процент продукта (% площади, ЖХВД)
1	MoO ₃ Диметил- сульфоксид	0,04 0,80	Толуол	Кипение	3,5	14
2	N-бромсук- цинимид	1,0	CH ₃ CN	20-25	3	10
3	K ₂ S ₂ O ₈ Bu ₄ NBr RuCl ₃	1,2 0,1 0,2	CH ₂ Cl ₂ Вода	20-25	3	6
4	NaOCl Bu ₄ NBr	6,0	CH ₂ Cl ₂ Вода	20-25	ок 4	0
5	(NH ₄) ₂ Ce(NO ₃) ₆	10	Этилацетат	20-25	3	0
6	KMnO ₄	1,5	т-Бутанол/вода	20-25	1	0
7	KMnO ₄	1,5	Уксусная к-та	20-25	0,5	0
8	KMnO ₄	1,0	Ацетон	20-25	5	0
9	KMnO ₄ CuSO ₄ ·5H ₂ O	1,5 8,0	Хлористый метилен	20-25	5	Нет реакции
10	BaMnO ₄	10	Толуол	Кипение	6	0
11	BaMnO ₄ CH ₃ NEt ₃ Cl	15,0 0,5	Хлористый метилен	20-25	6	Нет реакции
12	BaMnO ₄	15,0	Хлористый метилен	20-25	5	Нет реакции
13	Пиридинсульфит	3,0	Хлористый метилен	20-25	1	Нет реакции
	Диметилсуль- фоксид	40,0				
14	Пиридин сульфит Пиридин Трифторуксусная к-та	3,0 1,0 0,5	Хлористый метилен	20-25	22	Нет реакции
15	H ₂ O ₂ Bu ₄ NBr	5,0 0,1	Хлористый Вода	20-25	5	Нет реакции
16	Пара-бензохинон Окись алюминия	20	Бензол	Кипение	5	Нет реакции

Упорядник

Техред М. Келемеш

Коректор М.Самборська

Замовлення 539

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101