

СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

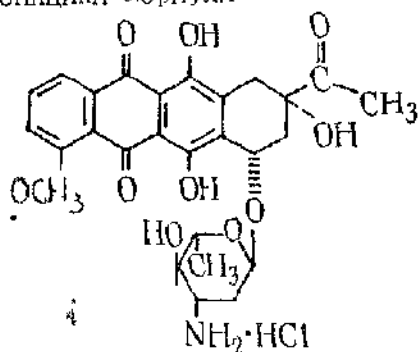
(19) **SU** (11) **1181549** **A**

(51) C 07 H 15/24

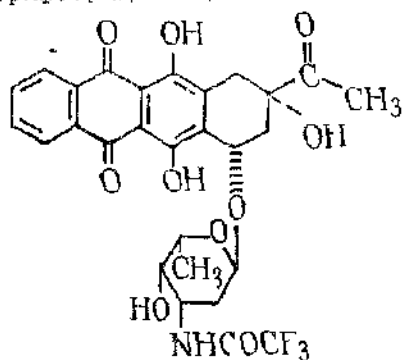
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

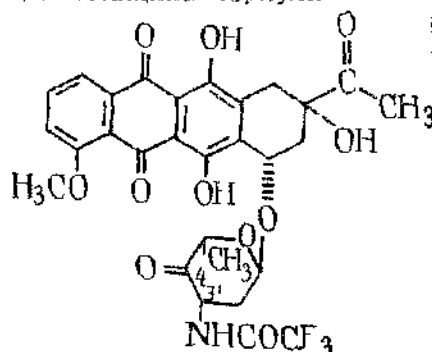
- (21) 3213106/23-04
(22) 21.11.80
(31) 7940457
(32) 22.11.79
(33) GB
(46) 23.09.85. Бюл. № 35
(72) Антонио Суарато, Серджо Пенсо
и Федерико Аркамоне (ИТ)
(71) Фармиталия Карло Эрба С.п.А (ИТ)
(53) 547.455.07 (088,8)
(56) Патент СССР № 589926,
кл. C 07 H 15/24, 1973.
(54) (51) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 4'-ЭПИДА-
УНОМИЦИНА формулы



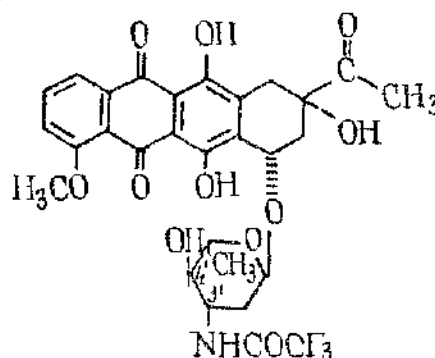
отличающийся тем, что,
с целью упрощения процесса и повы-
шения выхода целевого продукта,
N-трифторацетилдауномилин формулы



растворенный в безводном хлористом
метилене, подвергают окислению по
C-4'-гидроксильной группе диэтил-
сульфоксидом, активированным ангид-
ридом трифторуксусной кислоты, при
температуре от -60 до -65°C, реак-
ционную смесь подщелачивают с помо-
щью 1,5-дiazобисцикло(4,3,0)нон-5-ена
с получением 4'-кето-11-трифтораце-
тилдауномицина формулы



который после растворения в метаноле
подвергают селективному стереоспеци-
фическому восстановлению боргидридом
натрия при -10°C, и полученное соот-
ветствующее 4'-окси-производное фор-
мулы



подвергают щелочному гидролизу 0,1 н
водным раствором гидроксида натрия

(19) **SU** (11) **1181549** **A**

для снятия N-трифторацетильной защиты с последующей обработкой основания 4'-эпидауномицина раствором хлористого

водорода в метаноле с получением соответствующего хлоргидрата.

1

2

Изобретение относится к усовершенствованному способу получения 4'-эпидауномицина, обладающего прогнотическо-вой активностью.

Цель изобретения - упрощение процесса и повышение выхода целевого продукта.

Пример 1. 4'-Кето-N-трифторацетидауномицин (II).

К смеси 60 мл хлористого метилена и 5 мл безводного диметилсульфоксида, охлажденной ниже -60°C , прибавляют раствор 4 мл ангидрида трифторуксусной кислоты в 10 мл безводного хлористого метилена в течение 15 мин. Во время прибавления образуется белый осадок. Через 15 мин при -60°C раствор 6,25 г N-трифторацетидауномицина (I) в 40 мл хлористого метилена прибавляют по каплям к смеси при -60°C в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивают при -60°C в течение 30 мин и быстро обрабатывают 9 мл 1,5-дiazобизцикло(4,3,0)нон-5-ена (ДВ, N), сохраняя температуру -60°C . После 1 мин реакцию смесь нейтрализуют стехиометрическим количеством уксусной кислоты и затем выливают в 300 мл хлористого метилена. Органическую фазу промывают 0,1 н.водной соляной кислотой, водным раствором бикарбоната натрия и водой. Органический раствор, высушенный над безводным сульфатом натрия, выпаривают досуха, получают сырой продукт III, который очищают хроматографией на колонке с силикагелем, используя смесь хлороформ:ацетон 98:2 (об.) в качестве элюента, получают 4,8 г II (выход 77%); $R(\text{MS/M}^+): 621$.

ПМР (CDCl_3): 1,37 (d, $\text{CH}_3\text{-C-5'}$); 2,38 (s, CH_3CO); 3,95 (s, CH_3O); 4,78 (широкий q, C-5'-H); 5,20 (широкий s, C-7-H); 5,58 (широкий s, C-1'-H); 12,93 и 13,83 δ/S , фенольные протоны).

Пример 2. 4'-эпидауномицин, HCl (I).

Раствор 1,5 г (II) в 150 мл метанола охлаждают до -10°C и обрабатывают 0,035 г NaBH_4 , растворенными в 5 мл метанола. Через 10 мин восстановление заканчивается, затем ректификационную смесь нейтрализуют 0,1 н.водной соляной кислотой, выпаривают до малого объема (30 мл) в вакууме и разбавляют 200 мл хлористого метилена. Органический раствор, промытый водой, сушат над сульфатом натрия и выпаривают досуха. Остаток, сырой 4'-эпи-N-трифторацетидауномицин (V), растворяют в 50 мл 0,1 н.водной гидроксида натрия. Полученный раствор после отстоя в течение 30 мин при 5°C обрабатывают 0,1 н.водной соляной кислотой, чтобы установить pH 4,5 и экстрагируют хлороформом для удаления аглюконов. Затем добавляют рН водного раствора равным 8,6 и повторно экстрагируют хлороформом. Объединенные экстракты сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют до малого объема и подкисляют до pH 4,5 0,1 н.метанольным раствором хлористого водорода, позволяя выкристаллизоваться солянокислому 4'-эпидауномицину (I) (1,3 г, выход 87%, т.пл. $199-201^{\circ}\text{C}$ H_2O +320 (с 0,045, MeOH)).