



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44312 (13) C2

(51) 7 C07H17/08, A61K31/71

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ

(54) 13-ОКСИДИГІДРО І ТЕТРАГІДРО ПОХІДНІ ТИЛОЗИНУ ТА СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) 97105223

(22) 27 10 1997

(24) 15 02 2002

(31) P960509A

(32) 30 10 1996

(33) HR

(46) 15 02 2002, Бюл. № 2, 2002 р

(72) Нарандія Амаля, HR, Лопотар Невенка, HR

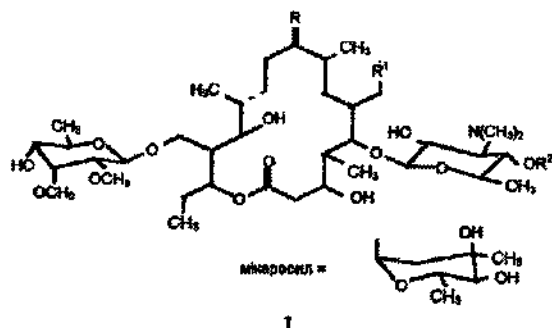
(73) Пліва, фармацевтська, косміська, прехранбена і косметичка індустрія, діонічко друштво, HR

(56) US, 4808575, 28 02 1989

US, 5023240, 11 06 1991

EP, 0792885, 03 09 1997

(57) 1 13-оксидигідро і тетрагідро похідні тилозину формули I



де R означає O або NOH, R¹ означає CHO, CH(OCH₃)₂ або CH=NOH, R² означає мікаросил або H, а пунктирна лінія означає подвійний або одинарний зв'язок

2 Похідне по п 1, яке являє собою 13-окси-10,13-дигідротилозин 20-диметилацеталь

3 Похідне по п 1, яке являє собою 13-окси-ЮДЗ-дигідродесмикозин 20-диметилацеталь

4 Похідне по п 1, яке являє собою 13-окси-10,13-дигідротилозин

5 Похідне по п 1, яке являє собою 13-окси-10,13-дигідродесмикозин

6 Похідне по п 1, яке являє собою 13-окси-10,13-дигідродесмикозин-9(E)-оксим 20-диметилацеталь

7 Похідне по п 1, яке являє собою 13-окси-10,13-дигідродесмикозин-9(Z)-оксим 20-диметилацеталь

8 Похідне по п 1, яке являє собою 13-окси-10,13-дигідротилозин-9(E)-оксим 20-диметилацеталь

9 Похідне по п 1, яке являє собою 13-окси-10,13-дигідротилозин-9(Z)-оксим 20-диметилацеталь

10 Похідне по п 1, яке являє собою 13-окси-10,13-дигідродесмикозин-20(син)-оксим

11 Похідне по п 1, яке являє собою 13-окси-10,13-дигідродесмикозин-20(анти)-оксим

12 Похідне по п 1, яке являє собою 13-окси-10,11,12,13-тетрагідродесмикозин 20-диметилацеталь

13 Похідне по п 1, яке являє собою 13-окси-10,11,12,13-тетрагідротилозин 20-диметилацеталь

14 Похідне по п 1, яке являє собою 13-окси-10,11,12,13-тетрагідродесмикозин

15 Похідне по п 1, яке являє собою 13-окси-10,11,12,13-тетрагідротилозин

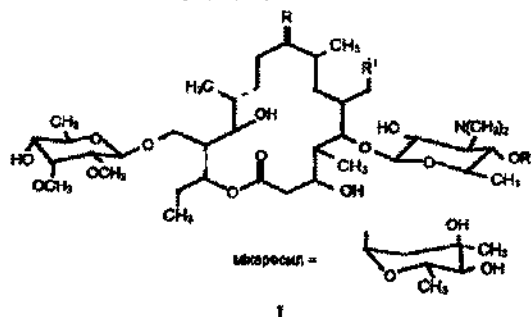
16 Похідне по п 1, яке являє собою 13-окси-10,11,12,13-тетрагідродесмикозин-9(E)-оксим 20-диметилацеталь

17 Похідне по п 1, яке являє собою 13-окси-10,11,12,13-тетрагідродесмикозин-9(Z)-оксим 20-диметилацеталь

18 Похідне по п 1, яке являє собою 13-окси-10,11,12,13-тетрагідротилозин-9(E)-оксим 20-диметилацеталь

19 Похідне по п 1, яке являє собою 13-окси-10,11,12,13-тетрагідротилозин-9(Z)-оксим 20-диметилацеталь

20 Спосіб одержання 13-оксидигідро і тетрагідро похідних тилозину формули I

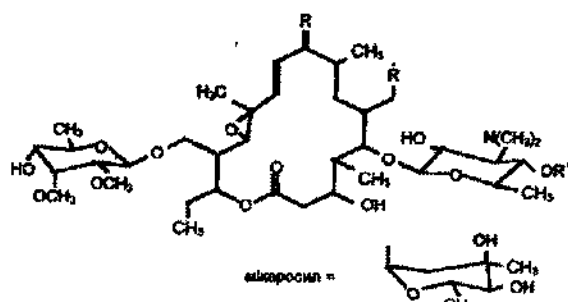


де R означає O або NOH, R¹ означає CHO, CH(OCH₃)₂ або CH=NOH, R² означає мікаросил або H, а пунктирна лінія означає подвійний або одинарний зв'язок, який відрізняється тим, що сполуку формули II

(13) C2

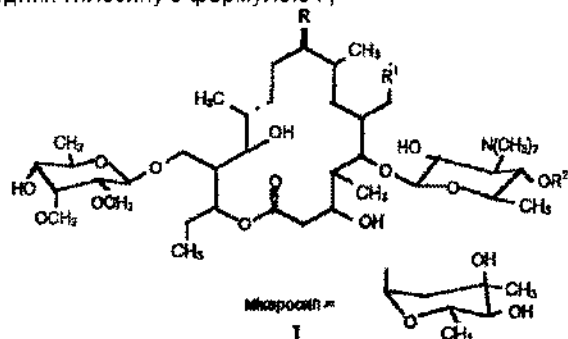
(11) 44312

(19) UA



де R означає CHO або $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ і R^1 означає мікаросил або H, відновлюють порошком Zn, а отриману сполуку формули I, де R означає O, R^1 означає CHO чи $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^2 означає мікаросил чи H, а пунктирна лінія означає подвійний зв'язок як варіант піддають реакції оксимації, або як варіант сполуку формули I, де R означає O або NOH, R^1 означає $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^2 означає мікаросил або H, а пунктирна лінія означає подвійний зв'язок, піддають реакції гідрогенізації, або як варіант сполуку формули I, де R означає O, R^1 означає CHO чи $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$,

Цей винахід стосується похідних тилозину, нових синтетичних продуктів класу 16-елементних макролідів з протимікробною дією. Точніше цей винахід стосується 13-окси дигідро та тетрагідро похідних тилозину з формулою I,



де R означає O або NOH, R^1 означає CHO, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ або $\text{CH} = \text{NOH}$, R^2 означає мікаросил або H, а пунктирна лінія означає подвійний або одинарний (простий) зв'язок, а також спосіб виготовлення вказаних сполук

Відомий рівень розвитку техніки.

Добре відомо, що 12, 13 -епокси сполуки виготовляються окисненням похідних тилозину (A K Mallams, патент США 4, 808, 575)

Відомо, що каталітичною гідрогенізацією 12, 13 -епокси тилозину отримали 10, 11 -дигідро- 12, 13 -епокси сполуки (A Narandja, заявка HRP950449A)

Відомо також, що було виготовлено C - 9 і C - 20 оксими похідних тилозину і похідних 10, 11, 12, 13 -тетрагідро-тилозину (A Narandja, патент США 5, 023, 240)

З огляду на відомий рівень розвитку техніки вважається відсутнім опис відновлювального роз-

R^2 означає мікаросил чи H, а пунктирна лінія означає одинарний зв'язок, піддають реакції оксимації 21 Спосіб по пункту 20, який відрізняється тим, що відновлення порошком Zn здійснюють у суміші нижчого (C_1 - C_3)-спирту з водою з додаванням 3-5% за об'ємом хлористого амонію із значенням pH 2-7, краще в інтервалі 5-5,5 за кімнатної температури протягом 3-6 годин

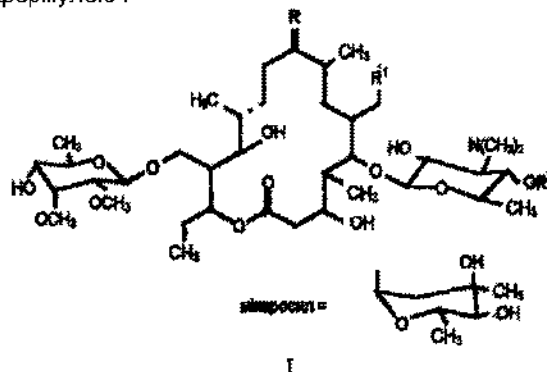
22 Спосіб по пункту 20, який відрізняється тим, що реакцію оксимації здійснюють з 1-8 еквівалентами хлоргідрату гідроксиламіну у піридині чи у нижчому спирту з додаванням основи (піридин чи Na_2CO_3) в потоці азоту при кімнатній температурі або при кип'ятінні зі зворотного холодильника протягом 3-10 годин

23 Спосіб по пункту 20, який відрізняється тим, що гідрогенізацію здійснюють в органічному розчиннику, краще у нижчому (C_1 - C_3)-спирту, з додаванням 3-6% за масою паладію на вугіллі при тиску водню 0,2-0,5 МПа за кімнатної температури протягом 6-12 годин

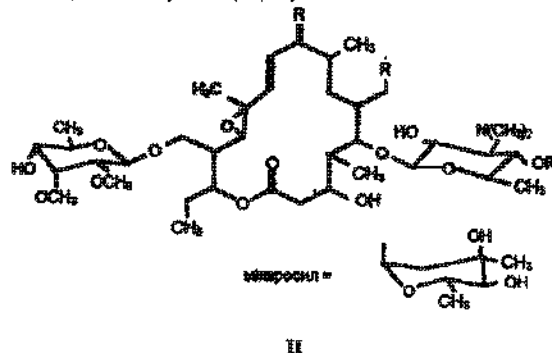
риву оксиетиленового кільця 12, 13 -епокси похідних тилозину, ізомеризації та виготовлення 13 -окси дигідро і тетрагідро похідних тилозину

Опис технічної проблеми з прикладами

Було виявлено, що похідні 13 -окси-тилозин з формулою I



де R означає O або NOH, R^1 означає CHO, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ або $\text{CH} = \text{NOH}$, R^2 означає мікаросил або H, а пунктирна лінія означає подвійний або одинарний (простий) зв'язок, можуть виготовлятися у спосіб, за сполука з формулою II



де R означає CHO або CH (OCH₃)₂, а R¹ означає мікаросил або H, підлягають відновленню з порошком Zn у суміші нижчого (C₁C₃) - спирту з водою з додаванням 3 - 5% за об'ємом хлористого амонію і значенням pH від 2 до 7, а краще в інтервалі 5 0 - 5 5, за кімнатної температури впродовж 3 - 6 годин, а згодом отримана за формулою I сполука, де R означає O, R¹ означає CHO або CH (OCH₃)₂, R² означає мікаросил або H, а пунктирна лінія означає подвійний зв'язок, підлягає реакції оксимації з 1 - 8 еквівалентами хлоргідрат гідроксиламіну у пиридині або у нижчому спирту з додаванням основи (пиридин або Na₂CO₃) в потоці азоту за кімнатної температури чи температури зрошення впродовж 3 - 10 годин, або як варіант сполука з формулою I, де R означає O або NOH, R¹ означає CH (OCH₃)₂, R² означає мікаросил або H, а - пунктирна лінія означає подвійний зв'язок, підлягає реакції гідрогенізації в органічному розчиннику, краще нижчому (C₁ - C₃) - спирту, за наявності 3 - 6% за масою падаючого вугілля і водневого тиску 0 2 - 0 5 МПа за кімнатної температури впродовж 6 - 12 годин, або як варіант сполука з формулою I, де R означає O, R¹ означає CHO або CH (OCH₃)₂, R² означає мікаросил або H, а пунктирна лінія означає одинарний зв'язок підлягає реакції оксимації у наведений вище спосіб

Згідно з цим винаходом нова сполука виділяється з водних лужних розчинів звичайними засобами витягання за допомогою галоїдированих вуглеводнів, таких як хлористий метилен, хлороформ або тетрахлорид вуглецю, і випаровування до сухого залишку

Після реакції відбувається тонкошарова хроматографія (Silicagel 60 F₂₅₄, Merck) в розчинній системі метилен діоксид хлорид-метанол-амонію 25% (90 9 1,5, система E, 90 9 0,5, система E1) або діоксид етилацетат-метанол-амонію 25% (85 10 5, система C) Як варіант, на колонці силікагелю (Silicagel 60 Merck Co, 230 - 400 мвш/ASTH або 60 - 230 мвш/ASTH) в розчинній системі E або E1 здійснюється розподіл продуктів реакції або очищення продуктів для спектрального аналізу Визначення нових сполук відбувається за допомогою ультрафіолетової (UV) спектроскопії або спектроскопії за допомогою ядерного магнітного резонансу (NMR)

Нові сполуки мають протибактеріальну дію, проте також можуть використовуватися як посередники при виготовленні нових похідних тилозину

Винахід ілюструється наведеними нижче прикладами, які в жодному разі не обмежують об'єм цього винаходу

Приклад 1

13-окси-10,13-дигідро-десмикозин-20-диметилацетат (1)

12, 13-епокси-десмикозин-20-диметилацетат (10г, 12,0ммоль) розчинили в етиловому спирту (200мл), після чого NH₄Cl (31г) розчинили у воді (400) і поступово додали порошок Zn (31г) Усе це перемішували за кімнатної температури впродовж 5 годин, при цьому значення pH підтримувалося в інтервалі 5 - 5 5 Після реакції Zn відокремили фільтруванням, реагуючий розчин випарили за зниженого тиску до половини його об'єму, додаванням 10% NaOH його pH відкоригували до значення 8 5, та піддали витягання за допомогою хлороформу (2 x 100мл) Зв'язані екстракти висушили та випарили

до сухого залишку Неочищений продукт очистили на колонці силікагелю в системі розчинника E

Отримали 5,2г (52%), Rf (E) 0 45 Rf (C) 0 41

¹ H - NMR (CDCl ₃) ppm	5 78 (1H, d, H - 11), 4 58 (1H, d, 1"), 4 56 (1H, t, H - 20), 4 24 (1H, d, 1'), 3 64 (3H, s, 3"OMe), 3 51 (3H, s, 2"OMe), 2 52 (6H s NMe ₂), 1 68 (3H s, 12 - Me)
¹³ C - NMR (CDCl ₃) ppm	211 4 (s, C - 9) 173 1 (s, C - 1), 139 7 (s, C - 12), 117 3 (d, C - 11), 103 6 (d, C - 1'), 102 0 (d, C - 20), 101 3 (d, C - 1"), 76 5 (d, C -13), 12 5 (q, C -22)

Приклад 2

13-окси-10, 13-дигідро-тилозин-20-диметилацетат (2)

12,13-епокси-тилозин-20-диметилацетат (10г, 10,2ммоль) розчинили в етиловому спирту (200мл), після чого NH₄Cl (33г) розчинили у воді (400мл) і поступово додали порошок Zn (30г) Усе перемішували за кімнатної температури впродовж 6 годин та виділили, як зазначено в Прикладі 1

Отримали 5,0г (50%), Rf (E) 0 55, Rf (C) 0 51

¹ H - NMR (CDCl ₃) ppm	5 79 (1H, d, H - 11), 5 09 (1H, d, 1"), 4 59 (1H, d, 1") 4 58 (1H, t, H - 20), 4 24 (1H, d, 1'), 3 64 (3H, s, 3"OMe), 3 51 (3H, s, 2"OMe), 2 51 (6H, s, Nme ₂), 1 69 (3H, s, 12 - Me)
¹³ C - NMR (CDCl ₃) ppm	211 5 (s, C - 9), 172 9 (e, C - 1), 139 9 (s, C - 12), 117 4 (d, C - 11), 103 7 (d, C - 1'), 102 1 (d, C - 20), 101 5 (d, C - 1"), 98 7 (d, C - 1"), 76 6 (d, C - 13), 12 6 (g, C - 22)

Приклад 3

13-окси-10, 13-дигідро-дасмикозин (3)

Спосіб A

Сполуку I (5г, 6ммоль) розчинили в ацетонітрилі (50мл) і 1% водному розчині трифтороцтової кислоти (50мл) і все це перемішували за кімнатної температури впродовж 2 годин Реагуючий розчин підлизували до значення pH8,5 додаванням 10% NaOH та екстрагували з хлороформом (2 x 60мл) Зв'язані екстракти промили насиченим розчином NaHCO₃ і випарили до сухого залишку За допомогою хроматографії на силікагелевій колонці в системі розчинника E отримали 1,65г (35%) продукту, Rf (E) 0,32

7		44312
^1H - NMR (CDCl_3) ppm	9 61 (1H, s, H - 20), 5 77 (1H, d, H - 11), 4 57 (1H, d, 1''), 4,23 (1H, d, 1'), 3 64 (3H, s, 3'''OMe), 3 51 (3H, s, 2'''OMe), 2 52 (6H, s, Nme ₂), 1 69 (3H, s, 12 - Me)	
^{13}C - NMR (CDCl_3) ppm	211 6 (s, C - 9), 203 5 (d, C - 20), 173 2 (s, C - 1), 139 7 (s, C - 12), 117 4 (d, C - 11), 103 5 (d, C - 1'), 101 3 (d, C - 1''), 76 7 (d, C - 13), 12 6 (g, C - 22)	

Спосіб В

12, 13-епокси-десмикозин (3г, 3,8ммоль) розчинили в етиловому спирту (50мл), після чого додали NH_4Cl (10г) та воду (100мл) і поступово порошок Zn (10г). За 6 годин продукт реакції було виділено, як зазначено в Прикладі 1. Отримали 1,8г (60%) продукту зі спектральними характеристиками, як у Прикладі 3А.

Приклад 4

13-окси-10, 13-дигідро-десмикозин-9 (Е + Z) оксим 20-диметилацетал (4,5)

Спосіб А

Сполуку 1 (5г, 6ммоль) розчинили у метанолі (100мл), після чого додали Na_2CO_3 (2,2г) і хлоридат гідроксиламіну (2,9г, 43ммоль) та перемішували в потоці азоту за температури зрошення впродовж 3 годин. Реагуючий розчин влили в 200мл води і додаванням 10% NaOH відкоригували pH до значення 9,0. Продукт екстрагували з хлороформом (2 x 80мл), висушили та випарили до сухого залишку. Неочищений продукт (4,7г) очистили хроматографією на колонці силікагелю у системі розчинника Е.

Отримали 1,27г (25%) продукту 4, Rf (Е) 0,36 (ізомер Z).

^1H - NMR (DMSO-d_6) ppm	10,49 (1H, s, 9 - NOH), зникає у разі струшування з D_2O ,
(CDCl_3) ppm	5 73 (1H, d, H - 11), 4 60 (1H, d, 1''), 4,52 (1H, t, H - 20), 4 25 (1H, d, 1'), 4 18 (1H, d, H - 13), 3 65 (3H, s, 3'''OMe), 3 53 (3H, s, 2'''OMe), 2 53 (6H, s, NMe ₂), 1 62 (3H, s, 12 - Me)
^{13}C - NMR (CDCl_3) ppm	174 2 (s, C - 1), 162 0 (s, C - 9), 139 1 (s, C - 12), 120,9 (d, C - 11), 103,6 (d, C - 1'), 103 1 (d, C - 20), 101 0 (d, C - 1''), 76 9 (d, C - 13), 27 5 (d, C - 8), 11 8 (q, C - 22)

і 2,04г (40%) менш полярного продукту 5, Rf (Е) 0 25, (ізомер Е)

8	
^1H - NMR (DMSO-d_6) ppm	10,35 (1H, s, 9 - NOH), зникає у разі струшування з D_2O 5 25 (1H, d, H - 11), 4 43 (1H, d, 1''), 4,42 (1H, t, H - 20), 4 30 (1H, d, 1'), 3 94 (1H, d, H - 13), 3 65 (3H, s, 3'''OMe), 3 36 (3H, s, 2'''OMe), 2 41 (6H, s, Nme ₂), 1 62 (3H, s, 12 -Me)
^{13}C - NMR (CDCl_3) ppm	171 6 (s, C - 1), 162 8 (s, C - 9), 138 8 (s, C - 12), 121 9 (d, C - 11), 103 2 (d, C - 1'), 103 0 (d, C - 20), 101 2 (d, C - 1''), 75 8 (d, C - 13), 35 6 (d, C - 8), 11 9 (q, C - 22)

Спосіб В

Сполуку 1 (2,5г, 3ммоль) розчинили в піридині (12мл), після чого додали хлоридат гідроксиламіну (1,62г, 24ммоль) і перемішували в потоці азоту за кімнатної температури впродовж 10 годин. До реагуючого розчину додали воду (100мл), розчин відпущили до pH 9 і випарили до однієї третини об'єму. Його екстрагували з хлороформом за pH 5,5 (20мл) і pH 9 (2 x 20мл). Зв'язані екстракти з pH 9 випарили до сухості. Неочищений продукт очистили на колонці силікагелю (система Е1).

Отримали у такий спосіб 0,7г (27,5%) ізомеру Z і 1,1г (43%) ізомеру Е з такими самими спектральними характеристиками, що і в способі 4А.

Приклад 5

13-Окси-10, 13-десмикозин-20(sin + anti) оксим (6,7)

Сполуку 3 (3г, 3,8ммоль) розчинили в етиловому спирту (60мл), після чого додали піридин (1,5мл) та хлоридат гідроксиламіну (0,26г, 3,8ммоль), і все це перемішували в потоці азоту за кімнатної температури впродовж 1 години. До реагуючого розчину додали 50мл води і здійснили виділення, як у Прикладі 4В. Неочищений продукт (2,4г) хроматографували на колонці силікагелю (система Е1).

Отримали 0,9г (29,4%) продукту 6, Rf (Е) 0,32 (sin ізомер),

^1H - NMR (DMSO-d_6) ppm	10 34 (1H, s, 20 - NOH), зникає у разі струшування з D_2O ,
(CDCl_3) ppm	7,45 (1H, t, H - 20), 5 78 (1H, d, H - 11), 4 58 (1H, d, 1''), 4 25 (1H, d, H - 13), 4 24 (1H, d, 1'), 3 65 (3H, s, 3'''OMe), 3 52 (3H, s, 2'''OMe), 2 52 (6H, s, Nme ₂), 1 65 (3H, s, 12 - Me)
^{13}C - NMR (CDCl_3) ppm	211 8 (s, C - 9), 172 9 (s, C - 1), 151 3 (d, C - 20), 139 9 (s, C - 12), 118 0 (d,

C - 11), 103 5 (d, C - 1'),
101 3 (d, C - 1''), 76 5 (d,
C - 13), 12 3 (q, C - 22)

і 0,83г (27 0%) менш полярного продукту 7, Rf
(E) 0 26 (антизомер)

¹H - NMR 10 65 (1H, s, NOH), зникає у
(DMSO - разі струшування з D₂O,
d₆) ppm
(CDCl₃) ppm 6,77 (1H, t, H - 20), 5 79 (1H,
d, H - 11), 4,53 (1H, d, H -
20), 4 57 (1H, d, 1'''), 4 24
(1H, d, 1'), 4 22 (1H, d, H -
13), 3 65 (3H, 3''OMe), 3 51
(3H, s, 2''OMe), 2 52 (6H, s,
NMe₂), 1 65 (3H, s, 12 - Me)
¹³C - NMR 211 4 (s, C - 9), 173 5 (s, C -
(CDCl₃) ppm 1), 152 0 (d, C - 20), 139 9 (s,
C - 12), 118 2 (d, C - 11),
103 5 (d, C - 1'), 101 3 (d, C
- 1''), 76 6 (d, C - 13), 12 3
(q, C - 22)

Приклад 6

13-Окси-10, 13-дигідро-тилозин-9(E + Z)оксим--
20-диметилацетал (8, 9)

Сполуку 2 (4г, 4,08ммоль) розчинили в піридині
(20мл), після чого додали хлоридрат гідроксиламіну
(1,95г, 29ммоль) і перемішували в потоці азоту за кімнатної температури впродовж 10 годин. До реагуючого розчину додали воду (140мл) і обробили його згідно з наведеним у Прикладі 4В. Неочищений продукт (3,2г) очистили хроматографією на колонці силікагелю (система Е)

Отримали 0,88г (21,7%) продукту 8, Rf (E) 0,51,

¹H - NMR 10 45 (1H, s, 9 - NOH),
(DMSO d₆) ppm зникає у разі
(CDCl₃) ppm струшування з D₂O
5 74 (1H, d, H - 11),
5 09 (1H, d, 1''), 4 59
(1H, d, 1'''), 4,53 (1H, t,
H - 20), 4 24 (1H, d,
1'), 3 65 (3H, s,
3''OMe), 3 53 (3H, s,
2''OMe), 2 52 (6H, s,
NMe₂), 1 65 (3H, s, 12
- Me)
¹³C - NMR (CDCl₃) 173 9 (s, C - 1), 162 1
ppm (s, C - 9), 139 3 (s, C -
12), 120 0 (d, C - 11),
103 5 (d, C - 1'), 101 3
(d, C - 1''), 98 7 (d, C
- 1'), 76 9 (d, C - 13),
27,8 (d, C - 8), 12 0 (q,
C - 22)

та 1,62г (40%) менш полярного продукту 9, Rf
(E) 0 39

¹³C - NMR 172 0 (s, C - 1), 162 7 (s, C - 9),
(CDCl₃) ppm 138 9 (s, C - 12), 122 0 (d, C -
ppm 11), 103 5 (d, C - 1'), 103 1 (d, C
- 20), 101 2 (d, C - 1''), 98 8 (d,
C - 1'), 76 0 (d, C - 13), 35 8 (d,

Приклад 7

13-окси-10,11,12,13-тетрагідро-десмикозин-20-
диметилацетал (10)

Сполуку 1 (1,5г, 1,8ммоль) розчинили в етиловому спирту (150мл), додали 10% Pd / C (0,75г) та гідрогенізували під тиском водню 0,5МПа за кімнатної температури впродовж 12 годин. Каталізатор відокремили фільтрацією, етиловий спирт випарили до сухого залишку, неочищений продукт обробили хроматографією на колонці силікагелю у системі розчинника Е1

Отримали 1,0г (87%), Rf (E) 0 45, Rf (C) 0 49

¹H - NMR 4 58 (1H, d, 1'''), 4,54 (1H, t, H -
(CDCl₃) ppm 20), 4 24 (1H, d, 1'), 3 64 (3H, s,
3''OMe), 3 51 (3H, s, 2''OMe),
2 52 (6H, s, NMe₂), 0 86 (3H, s,
12 - Me)
¹³C - NMR 213 4 (s, C - 9), 173 2 (s, C - 1),
(CDCl₃) ppm 103 5 (d, C - 1'), 102 2 (d, C -
20), 101 4 (d, C - 1''), 71 2 (d, C
- 13), 20 55 (q, C - 22)

Приклад 8

13-Окси-10,11,12,13-тетрагідро-десмикозин-
9(Z)оксим20-диметилацетал (11)

Сполуку 4 (1г, 1,18ммоль) розчинили в етиловому спирту (50мл), додали 10% Pd / C (0,5г) та гідрогенізували під тиском водню 0,5МПа за кімнатної температури впродовж 8 годин. Після обробки за Прикладом 7 отримали 0,45г (45%) продукту, Rf (E) 0 30

¹H - NMR 10 31 (1H, s, 9 - NOH), зникає
(DMSO d₆) ppm у разі струшування з D₂O,
(CDCl₃) ppm 4 61 (1H, d, 1'''), 4,52 (1H, t, H -
ppm 20), 4 25 (1H, d, 1'), 3 65 (3H, s,
3''OMe), 3 53 (3H, s,
2''OMe), 2 52 (6H, s, NMe₂),
0 89 (3H, d, 12 - Me)
¹³C - NMR 172 5 (s, C - 1), 163 8 (s, C - 9),
(CDCl₃) ppm 103 6 (d, C - 1'), 102 7 (d, C -
20), 101 0 (d, C - 1''), 71 2 (d,
C - 13), 15 3 (q, C - 22)

Приклад 9

13-Окси-10,11,12,13-тетрагідро-десмикозин--
9(E)оксим20-диметилацетал (12)

Сполуку 5 (1г, 1,18ммоль) розчинили в етиловому спирту (50мл), додали 10% Pd / C (0,5г) та гідрогенізували під тиском водню 0,5МПа за кімнатної температури впродовж 8 годин. Після обробки за Прикладом 7, отримали 0,39г (39%) продукту, Rf (E) 0 32

¹H - NMR 10 14 (1H, s, 9 - NOH),
(DMSO d₆) ppm зникає у разі струшування з
(CDCl₃) ppm D₂O
ppm 4 62 (1H, d, 1'''), 4,52 (1H, t, H
- 20), 4 26 (1H, d, 1'), 3 65
(3H, s, 3''OMe), 3 52 (3H, s,
2''OMe), 2 52 (6H, s, NMe₂),
0 95 (3H, d, 12 - Me)

	11	44312	12
¹³ C - NMR (CDCl ₃) ppm	173 3 (s, C - 1), 165 1 (s, C - 9), 103 2 (d, C - 1'), 102 5 (d, C - 20), 101 2 (d, C - 1''), 71 4 (d, C - 13) 15 2 (q, C - 22)		(1,36г, 20ммоля) і перемішували за кімнатної температури в потоці азоту впродовж 5 годин. Виділення здійснили за Прикладом 4В, а продукт піддали очищенню за допомогою хроматографії на колонці силікагелю (система Е1). Отримали 0,3г (15%) ізомеру Е, R _f (Е) 0 32, зі спектральними характеристиками, ідентичними характеристикам сполуки 12 у Прикладі 9 і 0,9г (44%) ізомеру Z, R _f (Е) 0 30 зі спектральними характеристиками сполуки 11 у Прикладі 8.
Приклад 10			
13-Окси-10,11,12,13-тетрагідро-десмикозин-9(Е+Z)оксим-20-диметилацетат (11,12)			
Сполуку 10 (2г, 2,39ммоля) розчинили в піридині (10мл), додали хлоргідрат гідроксиламіну			