



УКРАЇНА

(19) UA (11) 56275 (13) C2

(51) 7 C07D305/14

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОХІДНИХ КЛАСУ ТАКСОЇДІВ

1

2

(21) 2000052800

(22) 16 11 1998

(24) 15 05 2003

(86) PCT/FR98/02432, 16 11 1998

(31) 97/14442

(32) 18 11 1997

(33) FR

(46) 15 05 2003, Бюл. №5, 2003 р

(72) Дідієр Ерік, FR, Оддон Жійс, FR, Поз Деніс,
FR, Леон Патрік, FR, Рігет Дідієр, FR

(73) АБЕНТІС ФАРМА С А, FR

(56) EP, 0400971, A, 05 12 1990

WO, 9630355, A, 03 10 1996

WO, 9525728, A, 28 09 1995

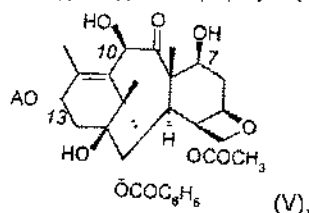
EP, 0728724, A, 28 08 1996

WO, 9529926, A, 09 11 1995

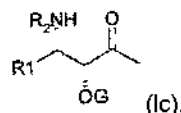
EP, 0304244, A, 22 02 1989

FR, 2255279, A, 18 07 1975

(57) 1 Спосіб прямого одностадійного одночасного алкілювання двох гідроксильних функцій в положеннях 7 та 10 10-дезацетилбаккату або похідних цієї сполуки, що етерифіковані у положенні 13, які відповідають формулі (V)



в якій А означає водень або бічний ланцюг формули (Ic)



в якій

-G означає захисну групу для гідроксильної функції та

-R1 означає

1) прямий або розгалужений C1-C8-алкіл, прямий або розгалужений C2-C8-алкеніл, прямий або розгалужений C2-C8-алкініл, C3-C8-циклоалкіл, феніл або α - або β -нафтил, який може бути заміщений одним або декількома атомами або радикалами, що вибрані з атомів галогену та радикалів алкіл,

алкеніл, алкініл, арил, арипалкіл, алкокси, алкілтіо, арилокси, арилтіо, підрокси, підроксипалкіл, меркапто, форміл, ацил, ациламіно, ароіламіно, алкоксикарбоніламіно, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, карбокси, алкоксикарбоніл, карбамоіл, алкілкарбамоіл, діалкілкарбамоіл, ціано, нітро та трифторметил, або

2) п'ятичленний ароматичний гетероцикл, що містить один або декілька однакових або різних гетероатомів, що вибрані з атомів азоту, кисню, сірки, який може бути заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками, що вибрані з атомів галогену та радикалів алкіл, арил, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, алкоксикарбоніламіно, ацил, арилкарбоніл, ціано, карбокси, карбамоіл, алкілкарбамоіл, діалкілкарбамоіл або алкоксикарбоніл,

3) за умови, що в радикалах феніл, α - або β -нафтил та ароматичних гетероциклах алкілпні замісники або алкілпні частини інших замісників містять 1-4 атома вуглецю, що радикали алкеніл та алкініл містять 2-8 атомів вуглецю та що арильні радикали являють собою радикали феніл або α - або β -нафтил,

-R2 означає

1) радикал бензоіл, який може бути заміщений одним або декількома однаковими або різними атомами або радикалами, що вибрані з атомів галогену, радикалів C1-C4-алкіл, C1-C4-алкокси, трифторметил, теноіл або фурил, або

2) радикал R'2-O-CO-, де R'2 означає

- C1-C8-алкіл, C2-C8-алкеніл, C3-C8-алкініл, C3-C6-циклоалкіл, C4-C6-циклоалкеніл або C7-C10-біциклоалкіл, які можуть бути заміщені одним або декількома атомами або радикалами, що вибрані з атомів галогену, радикалів підрокси, C1-C4-алкокси, ді-C1-C4-алкіламіно, піперидино, морфоліно, піперазин-1-іл (який може бути заміщений у положенні 4 C1-C4-алкілом або феніл-C1-C4-алкілом), C3-C6-циклоалкіл, C4-C6-циклоаленіл, феніл (можливо, заміщений одним або декількома атомами або радикалами з атомів галогену та радикалів C1-C4-алкіл або C1-C4-алкокси), ціано, карбокси або C1-C4-алкоксикарбоніл,

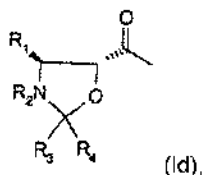
- радикал феніл або α - або β -нафтил, який може бути заміщений одним або декількома атомами або радикалами з атомів галогену та радикалів C1-

(13) C2

(11) 56275

(19) UA

C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси або п'ятичленний ароматичний гетероциклічний радикал, що вибраний, переважно, з фурилу та тієнілу, або - насичений гетероциклічний радикал з 4-6 атомами вуглецю, який може бути заміщений одним або декількома C₁-C₄-алкілами, або оксазолідинову групу формули (Id)



в якій R₃ і R₄ означають водень або радикали алкіл, арил, галоген, алкокси, ариалкіл, алкоксиарил, галогеналкіл, галогенарил, або можуть разом утворювати 4-7-членний цикл, який відрізняється тим, що агент, що алкілює, вибирають з

- алкілгалогенідів та, переважно, з алкілйодидів (RI),

- алкілсульфатів, таких як метилсульфат,

- оксонієвих солей, таких як триалкілоксонієві солі сполуки бору, зокрема, тетрафторборат триметилпосонію,

в присутності одного або декількох агентів аніонізації, таких як одна або декілька сильних основ у безводному середовищі

2 Спосіб за п 1, який відрізняється тим, що агентом, що алкілює, є метилсульфат або метилйодид, переважно метилйодид

3 Спосіб за п 1, який відрізняється тим, що основи, які придатні для використання у безводному середовищі, вибирають з гідридів лужних металів, алколятів лужних металів, оксиду срібла, 1,8-біс(диметиламіно)нафталіну, амідів лужних металів у суміші з трет-бутилатами лужних металів або

алкпілієвих сполук у суміші з трет-бутилатами лужних металів

4 Спосіб за п 3, який відрізняється тим, що гідриди лужних металів вибирають з гідридів натрію або калію, переважно гідрид калію

5 Спосіб за п 3, який відрізняється тим, що алколятом лужного металу є трет-бутилат калію

6 Спосіб за п 1, який відрізняється тим, що агентом, що алкілює, є метилйодид в присутності гідриду калію

7 Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що реакцію проводять в органічному середовищі, яке інертне в умовах реакції

8 Спосіб за будь-яким із пп 4-6, який відрізняється тим, що розчинник, який використовується, вибирають з простих ефірів

9 Спосіб за п 3, який відрізняється тим, що, коли реакцію проводять в присутності оксиду срібла, використовують розчинник, який вибирається з ароматичних розчинників та протонних полярних розчинників

10 Спосіб за п 8, який відрізняється тим, що як розчинник використовують тетрагидрофуран або диметоксетан

11 Спосіб за будь-яким із п 1 або 3, який відрізняється тим, що використовують суміш 1,8-біс(диметиламіно)нафталіну та тетрафторборату триметилпосонію в етилацетаті

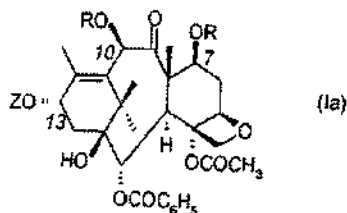
12 Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що молярне відношення агента аніонізації до субстрату перевищує 2 та, переважно складає від 2 до 20

13 Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що молярне відношення агента, який алкілює, до субстрату перевищує 2 та, переважно складає від 2 до 40

14 Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що реакцію проводять за температури від -30°C до 80°C

Даний винахід відноситься до нового способу отримання диалкоксильних похідних класу таксонідів. Під диалкоксильними похідними класу таксонідів розуміють похідні, що мають у положеннях 7 та 10 баккатинового ядра алкокси-групи та, можливо, у положенні 13 β-фенілізосериновий ланцюг

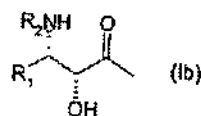
Більш конкретно, під диалкоксильними похідними класу таксонідів розуміють похідні, що відповідають наступній формулі



у якій

- групи R означають один і той же прямий або розгалужений C₁-C₆-алкіл,

- Z означає водень або групу формули



- в якій R₁ означає

1) прямий або розгалужений C₁-C₈-алкіл, прямий або розгалужений C₂-C₈-алкеніл, прямий або розгалужений C₂-C₈-алкініл, C₃-C₆-циклоалкіл, феніл або α - або β -нафтил, який може бути заміщений одним або декількома атомами або радикалами, що обрані з наступної групи: атоми галогену та радикали алкіл, алкеніл, алкініл, арил, ариалкіл, алкокси, алкілтію, арилокси, арилтію, гідрокси, гідроксиалкіл, меркапто, форміл, ацил, ациламіно, ароіламіно, алкоксикарбоніламіно, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, карбокси, алкоксикарбоніл, карбамоіл, алкілкарбамоіл, діалкілкарбамоіл, ціано, нітро та трифторметил або

2) п'ятичленний ароматичний гетероцикл, що містить один або декілька однакових або різних гетероатомів (азот, кисень, сірку), який може бути

заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками, що обрані з наступної групи атоми галогену та радикали алкіл, арил, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, алкоксикарбоніламіно, ацил, арилкарбоніл, ціано, карбокси, карбаміол, алкілкарбамоіл, діалкілкарбамоіл або алкоксикарбоніл.

3) за умови, що в радикалах феніл, α - або β -нафтил та ароматичних гетероциклах алкільні замісники або алкільні частини інших замісників містять 1-4 атома вуглецю, що радикали алкеніл та алкініл містять 2-8 атомів вуглецю, та що арильні радикали представляють собою радикали феніл або α - або β -нафтил,

- R_2 означає

1) радикал бензоіл, який може бути заміщений одним або декількома однаковими або різними атомами або радикалами, що обрані з наступної групи атоми галогену та радикали C_1 - C_4 -алкіл, C_2 - C_8 -алкеніл, C_3 - C_8 -алкініл, C_3 - C_8 -циклоалкіл, C_4 - C_8 -циклоалкеніл або C_7 - C_{10} -біциклоалкіл, які можуть бути заміщені одним або декількома атомами або радикалами, що вибрані з наступної групи атоми галогену та радикали гідрокси, C_1 - C_4 -алкокси, ди- C_1 - C_4 -алкіламіно, піперидино, морфоліно, піперазин-1-іл (який може бути заміщений у положенні 4 C_1 - C_4 алкілом або феніл- C_1 - C_4 -алкілом), C_3 - C_8 -циклоалкіл, C_4 - C_8 -циклоалкеніл, феніл (можливо, заміщений одним або декількома атомами або радикалами з наступної групи атоми галогену та радикали C_1 - C_4 -алкіл або C_1 - C_4 -алкокси), ціано, карбокси або C_1 - C_4 -алкоксикарбоніл,

- радикал феніл або α - або β -нафтил, який може бути заміщений одним або декількома атомами або радикалами з наступної групи атоми галогену та радикали C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкокси або п'ятичленний ароматичний гетероцикл (переважно фурил або тиєніл), або

- насичений гетероциклічний радикал з 4-8 атомами вуглецю, який може бути заміщений одним або декількома C_1 - C_4 -алкілами

Зі сполук формули (Ia), що отримані способом відповідно винаходу, переважними є ті, у яких

- Z є атомом водню або радикалом формули (Ib), в якій

- R_1 означає радикал феніл та

- R_2 означає радикал трет-бутоксикарбоніл або бензоіл

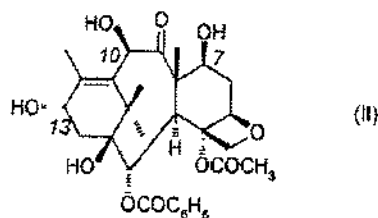
Особливо переважними є ті сполуки, у яких

- R_1 означає радикал феніл,

- R_2 означає радикал трет-бутоксикарбоніл та

- R означає радикал метил

Із заявки WO 96/30355 відомі два способи отримання похідних, що описані вище. Відповідно першому способу, що включає декілька стадій та вихідне з 10-дезацетилбаккатину та формули, що наведена нижче



цю сполуку селективно захищають у положеннях 7 та 13, наприклад, у формі силіпного діефіра, з наступною дією сполук загальної формули

$R-X$ (III)

у якій R означає радикал, що визначений раніше, та X означає залишок реакційне здатного складного ефіру, наприклад, залишок ефіра сірчаної або сульфонованої кислоти, або атом галогену, та отримують сполуку, що має у положенні 10 групу -OR та силіп-вмісні групи у положеннях 7 та 13. Після цього силіп-вмісні захисні групи заміщують атомами водню з отриманням сполуки, що містить у положенні 10 групу -OR та має у положеннях 7 та 13 групи OH. Цю сполуку, що отримана, селективно етерифікують у положенні 7 реакцією з похідним формули (III) з метою отримання похідного формули (I), в якій Z означає водень

Остання стадія складається в етерифікації відомим способом у положенні 13 похідних формули (Ia), в якій Z означає водень, в присутності β -лактама, наприклад, відповідно способу, що описаний в патенті EP 617018, або в присутності оксазолідину, наприклад, відповідно способу, що описаний у заявці WO 96/30355, що згадана вище

Відповідно другому способу, що описаний у тому ж патенті WO 96/30355, сполуки загальної формули (Ia) можуть бути отримані з використанням п'ятистадійного процесу, виходячи зі сполуки формули (II). На першій стадії здійснюють захист положень 7 та 10, після чого настає етерифікація у положенні 13 в присутності β -лактама відповідно, наприклад, способу, що описаний в патенті EP 617018, або в присутності оксазолідину, наприклад, відповідно способу, що описаний у заявці WO 96/30355, яка згадана вище. Після видалення захисних груп у положеннях 7 та 10 отримують складний ефір формули (Ia), в якій Z відмінний від водню, та R є воднем. Наступна стадія складається в одночасній дії на положення 7 та 10 реагентом, що утворюється *in situ* з сульфоксида формули (IV) та оцтового ангідриду (реакція типу Pummerer),

$R-SO-R$ (IV)

де R має значення, що вказане вище, з отриманням проміжної сполуки, що має в положеннях 7 та 10 алкілітоалкілокси-замісники

На останній стадії, на якій утворюється цільова сполука формули (Ia) на отриману у попередній стадії проміжну сполуку діють активованим нікелем Ренея

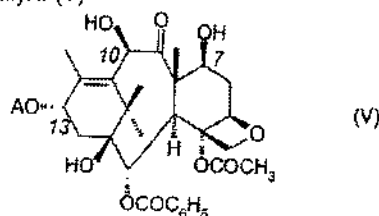
Звичайно вплив реагенту, що утворюється *in situ* з сульфоксида загальної формули (IV), переважно диметилсульфоксида, та оцтового ангідриду протікає у присутності оцтової кислоти, при температурі від 0° до 50°C

Звичайно обробку активованим нікелем Ренея в присутності аліфатичного спирту або простого ефіру проводять при температурі від -10 до 60°C

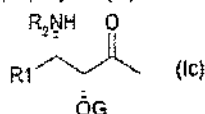
Таким чином, ні один з описаних вище на рівні техніки способів не дозволяв безпосередньо в одну стадію отримувати похідні 10-дезацетилбаккатину III, діалкоксильованого у положеннях 7 та 10

Даний винахід дозволяє вирішити цю задачу

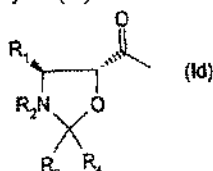
Він дозволяє здійснити в одну стадію одночасне пряме селективне алкілювання двох гідроксильних функцій в положеннях 7 та 10 сполуки 10-дезацетилбаккатина III або його похідних, що етерифіковані у положенні 13, які відповідають формулі (V)



у якій А означає водень або бічний ланцюг формули (Ic)



у якій G означає захисну групу для гідроксильної функції, або оксиазапідонову групу формули (Id)



у якій R₁ і R₂ мають значення, що вказані вище, а R₃ і R₄ означають водень або радикали алкіл, арил, галоген, алкокси, арилалкіл, алкоксиарил, галогеналкіл, галогенарил, або замісники, які можуть разом утворювати 4-7-членний цикл

В якості вихідної сполуки, переважно, використовують значну економічність способу, а з іншої сторони, дозволяє усунути проміжні стадії ведення та видалення захисних груп, які були необхідні у відомих процесах

Захисні групи G для гідроксильної функції у формулі (Ic) звичайно переважають вибирати з переліку захисних груп, що описані у таких роботах, як Green and Wilts "Protective groups in organic synthesis" 1991, John Wileys & Sons et Mac Omie "Protective Groups in Organic Chemistry" 1975, Plenum Press, та які видаляються в умовах, то мало руйнують або взагалі не руйнують залишок молекули, як наприклад

- прості ефіри та, переважно, такі ефіри, як метоксиметилловий ефір, 1-етоксипропановий ефір, бензилоксиметилловий ефір, п-метоксибензилоксиметилловий ефір, бензилові ефіри, які можуть бути замінені однією або декількома групами, такими як метокси, хлор, та нітро, 1-метил-1-метоксиметилловий ефір, 2-(триметилсиліл)етоксиметилловий ефір, тетрагідропіраніловий ефір, силілові ефіри, такі як триалкілсилілові ефіри,

- карбонати, такі як трихлоретилкарбонати

Більш переважні радикали R₃ і R₄ загальної формули (Id), які вибирають з радикалів, що описані у заявці WO 94/07878, причому більшу перевагу віддають похідним, в яких R₃ є воднем, а R₄ п-метоксифенільним радикалом

Алкілюючий агент вибирають з

- алкілгалогенідів та, переважно, з алкілідидів (R₁),

- алкілсульфатів, таких як метилсульфат,
- оксонієвих солей, таких як триалкілоксонієві солі сполук бора, зокрема, тетрафторборат триметилкоксонія (Me₃OB⁺F₄⁻)

Переважно використовують метиліодид

Алкілюючий агент використовують в присутності агента аніонізації, такого як одна або декілька сильних основ у безводному середовищі

З основ, які використовуються у безводному середовищі, можуть бути названі

- ідриди лужних металів, такі як ідрид натрію або калію

- алкоголяти лужних металів, такі як трет-бутилат калію

- оксид срібла Ag₂O,

- 1,8-біс(диметиламіно)нафталін,

- моно- або біметилічні суміші основ такі, наприклад, які описані в публікаціях P Caubere, Chem Rev 1993, 93 2317-2334 і M Schlosser Mod Synth Methods, 1992, 6, 227-271, зокрема, переважні суміші алкіллітія з трет-бутилатом лужного металу. Одна з двох основ може утворюватись in situ

Із всіх можливих сполук алкілюючого агента та агента аніонізації переважають використовувати метиліодиди в присутності ідриду калію

Реакцію проводять переважно в органічному середовищі, що інертне в умовах реакції. Із розчинників переважають використовувати

- прості ефіри, такі як тетрагідрофуран та диметоксигетан,

- коли використовується оксид срібла, переважають використовувати полярні апротонні розчинники, такі як диметилформамід або ароматичні розчинники, такі як толуол,

- коли використовується 1,8-біс(диметиламіно)нафталін, переважають використовувати складні ефіри, такі як етилацетат

Для кращого здійснення переважно використовувати молярне відношення агента аніонізації до субстрату, що перевищує 2 та, більш переважно, яке складає від 2 до 20

Переважно також використання молярного відношення алкілюючого агента до субстрату, що перевищує 2 та, більш переважно, яке складає від 2 до 40

Переважно використання температури реакції від -30 до 80°C

Переважна тривалість реакції варіює у межах від декількох годин до 48 годин в залежності від обраних реагентів

Після стадії алкілювання якщо її проводять з використанням 10-дезацетилбаккатина, наступну стадію етерифікації проводять звичайним способом, наприклад, у відповідності зі способами, які описані у патенті EP 617018, що раніше згаданий, та у заявці WO 96/30355

Таким чином, відповідно першому трьохстадійному способу, виходять з 10-дезацетилбаккатина, який з використанням алкілюючого агента в присутності сильної основи, потім на другій стадії диетерифікований у положеннях 7 та 10 10-дезацетилбаккатин підлягає конденсації у положенні 13 із захищеним β-

лактамом в присутності активуючого агента, що вибраний з третичних амінів та металічних основ, в результаті чого утворюється алкоголят у положенні 13. Після цього видаляють захисну групу з бічного ланцюга дією мінеральної або органічної кислоти.

У відповідності з другим трьохстадійним способом проводять алкілювання 10-дезацетилбаккатина з використанням алкілюючого агента в присутності сильної основи, після чого на другій стадії диетерифікований у положеннях 7 та 10 10-дезацетилбаккатин підлягає конденсації у положенні 13 оксазолідином в присутності агента сполучення, такого як диіміди, та в присутності агента, що активує, такого як диалкіламінопіридин. Розкриття оксазолідинового циклу забезпечується дією мінеральної або органічної кислоти.

У відповідності з третім способом проводять етерифікацію в положенні 13 баккату, відповідним чином захищеного у положеннях 7 та 10, β -лактамом або оксазолідином в присутності агента сполучення та/або агента, що активує, як це описано в двох попередніх способах. Після зняття захисту в положеннях 7 та 10 за цими положеннями здійснюють диетерифікацію алкілюючим агентом в присутності сильної основи. Після цього видаляють захисну групу з бічного ланцюга дією мінеральної або органічної кислоти.

Більш повно даний винахід описується за допомогою наведених нижче прикладів, які не повинні роздівлятися як органічні винаходи.

Приклади

Всі дослідження проводились під аргоном з використанням безводних розчинників.

Приклад 1 оксид срібла /метиліодид/толуол/10-ДАБ

До суспензії 10-дезацетилбаккатина III (272мг, 0,5 ммоль) у суміші толуол/метиліодид (3/2, 2,5мл) при 0°C додають оксид срібла (255мг, 1,1ммоль, 2,2 екв.) Температури дають поступово піднятися до кімнатної. Після протікання реакції на протязі 5 годин реакційну суміш нагрівають до 60°C додають надлишок реагентів оксид срібла (2 \times 255мг) та метиліодид (2 \times 1мл). Після нагрівання на протязі додаткових 36 годин реакційну суміш фільтрують через пористе скло та отриманий фільтрат випарюють. За даними рідинної хроматографії високого дозволу (РХВД), реакційна суміш містить 11,5% (при внутрішній стандартизації поверхонь) 7,10-диметокси-10-дезацетилбаккатина.

Приклад 2 оксид срібла/метиліодид/піридин/толуол/10-ДАБ

До суспензії 10-дезацетилбаккатина III (272мг, 0,5ммоль) у суміші толуол/метиліодид (3/2, 2,5мл) при кімнатній температурі поспідовно додають піридин (8мл, 0,1ммоль, 0,2екв.) та потім оксид срібла (255мг, 1,1ммоль, 2,2екв.) Після цього реакційну суміш нагрівають до 50°C. Після перемішування на протязі 24 годин при 60°C додають надлишок реагентів оксида срібла (255мг, 1,1ммоль, 2,2екв.), піридину (80мл, 1ммоль, 2екв.) та метиліодиду (1мл) після нагрівання на протязі додаткових 24 годин реакційну суміш фільтрують через пористе скло та фільтрат розчиняють етилацетатом (40мл). Отриману фазу промивають розсолон (20мл), відокремлюють, сушать над сульфатом

натрію та випарюють (131мг)

За даними РХВД вога реакційна суміш містить 12,2% (при внутрішній стандартизації поверхонь) 7,10-диметокси-10-дезацетилбаккатина.

Приклад 3 оксид срібла/метиліодид/N,N-диметилформамід/10ДАБ

До розчину 10-дезацетилбаккатина III (272мг, 0,5ммоль) у суміші N,N-диметилформамід/метиліодид (3/2, 2,5мл) при 0°C додають оксид срібла (255мг, 1,1ммоль, 2,2екв.) Температури дають поступово піднятися до кімнатної. Після перемішування на протязі 24 годин реакційну суміш розчиняють диетиловим ефіром (20мл) та фільтрують через пористе скло. Фільтрат промивають водою (20мл). Органічну фазу відокремлюють, сушать над сульфатом натрію та випарюють (207мг). За даними РХВД вога реакційна суміш містить 9,2% (при внутрішній стандартизації поверхонь) 7,10-диметокси-10-дезацетилбаккатина.

Приклад 4 гідрид каля/метиліодид/тетрагідрофуран/10-ДАБ

Гідрид калю у вигляді 20%-ної суспензії в мінеральній олії (6,0г, 30ммоль, 3екв) попередньо промивають пентаном.

До суспензії гідриду калю, що попередньо промитий пентаном, в тетрагідрофурані (30мл), при -30°C додають по краплинам суспензію 10-дезацетилбаккатина III (5,23г, 8,5ммоль, чистота 89%) у суміші тетрагідрофуран/метиліодид (3/2, 50мл). Вслід за цим температури дають поступово піднятися до кімнатної. Після перемішування на протязі 3,5 годин реакційну суміш вливають у воду (150мл) та диізопропіловий ефір (250мл). Суміш фільтрують через пористе скло. Осад збирають та промивають окремо водою (14мл). Отриману суспензію знову фільтрують через пористе скло, отримуючи після висушування на протязі ночі в ексікаторі над P_2O_5 3,17г, 7,10-диметокси-10-дезацетилбаккатина (чистота за РХВД 93% з внутрішньою стандартизацією поверхонь). Вихід виділеного продукту складає 61%.

Приклад 5 трет-бутилат каля/метиліодид/тетрагідрофуран/10-ДАБ

До суспензії трет-бутилата калю (336мг, 3ммоль, 3екв) в тетрагідрофурані (4мл) при -30°C додають по краплинам суспензію 10-дезацетилбаккатина III (544мг, 1ммоль) у суміші тетрагідрофуран/метиліодид (3/2, 5мл). Вслід за цим температури дають поступово піднятися до кімнатної. Після перемішування на протязі 3,5 годин реакційна суміш за даними РХВД містить 10,0% (при внутрішній стандартизації поверхонь) 7,10-диметокси-10-дезацетилбаккатина.

Приклад 6 гідрид каля/метилсульфат/тетрагідрофуран/10-ДАБ

Гідрид калю у вигляді 20%-ної суспензії в мінеральній олії (0,6г, 3ммоль, 3екв) попередньо промивають пентаном.

До суспензії гідриду калю в тетрагідрофурані (3мл), що попередньо промитий пентаном, при -20°C одночасно додають по краплинам суспензію 10-дезацетилбаккатина III (544мг, 1ммоль) в тетрагідрофурані (6мл) та розчин метилсульфата (2,0г, 16ммоль, 16екв) в тетрагідрофурані (2мл). Вслід за цим температури дають поступово підня-

тись до кімнатної. Після протікання реакції на протязі 8 годин реакційну суміш вливають до води (20мл) та витримують на протязі ночі при -4 °C. Потім додають діізопропіловий ефір (20мл) та отриману суміш фільтрують через пористе скло, отримуючи 220мг неочищеного продукту, що містить за даними РХВД 98% (при внутрішній стандартизації поверхонь) 7,10-диметокси-10-дезацетилбаккатина.

Приклад 7 гідрид калію/тетрафторборат триметилпосонія/тетрагідрофуран/10-ДАБ

Гідрид калію у вигляді 20%-ної суспензії в мінеральній олії (0,6г, 3ммоль, 3екв) попередньо промивають пентаном.

До суспензії гідриду калію в тетрагідрофурані (3мл), що попередньо промитий пентаном, при -20°C додають суспензію 10-дезацетилбаккатина III (544мг, 1ммоль) в тетрагідрофурані (3мл). Температури дають поступово піднятися до -10°C. Після протікання реакції на протязі 2 годин додають суспензію гідриду калію (2екв) в тетрагідрофурані (1мл). Продовжують реакцію ще 2 години та отримують реакційну суміш, що містить за даними РХВД 16,3% (при внутрішній стандартизації поверхонь) 7,10-диметокси-10-дезацетилбаккатина.

Приклад 8 гідрид калію/метиліодиди/1,2-диметоксиетан/10-ДАБ

Гідрид калію у вигляді 20%-ної суспензії в мінеральній олії (0,6г, 3ммоль, 3екв) попередньо промивають пентаном.

До суспензії гідриду калію в 1,2-диметоксиетані (3мл), що попередньо промитий пентаном, при -20°C додають по краплинам розчин 10-дезацетилбаккатина III (544мг, 1ммоль) у суміші 1,2-диметоксиетан/метиліодид (3/1, 8мл), температури дають поступово піднятися до кімнатної. Після перемішування на протязі 6,5 годин дані РХВД свідчать про те, що реакційна суміш містить 28,1% (при внутрішній стандартизації поверхонь) 7,10-диметокси-10-дезацетилбаккатина.

Приклад 9 гідрид калію/метиліодиди/тетрагідрофуран/сполука формули (V), де А вказано вище (R₁ - феніл, R₂ - водень, R₃ - трет-бутоксикарбоніл, R₄ - 4-метоксифеніл)

Гідрид калію у вигляді 20%-ної суспензії в мінеральній олії (0,145г, 2,4екв) попередньо промивають пентаном.

До суспензії гідрида калію в тетрагідрофурані (0,7мл), що попередньо промитий пентаном, при -78°C додають по краплинам суспензію 4-ацетокси-2α-бензоілокси-5β,20-епокси-1,7β,10β-тригідрокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-ілового ефіра (2R, 4S, 5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-5-оксазолідин-карбонової кислоти (284мг, 0,3ммоль) у суміші тетрагідрофуран/метиліодид (5/3, 1,6мл). Температури дають поступово піднятися до -15°C. Після перемішування на протязі 3,5 годин реакційну суміш вливають у воду (15мл) та етилацетат (15мл). Органічну фазу відокремлюють, промивають розсопом (15мл), сушать над сульфатом натрію, фільтрують та випарюють (232мг). За даними РХВД для неочищеного продукту, вихід 4-ацетокси-2α-бензоілокси-5β,20-епокси-1-гідрокси-9-оксо-7β,10β-диметокси-такс-11-ен-13α-ілового ефіру (2R, 4S, 5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-5-

оксазолідин-карбонової кислоти складає 39%.

Приклад 10 гідрид на-
трію/метиліодид/тетрагідрофуран/10-ДАБ

Гідрид калію у вигляді 55%-ної суспензії в мінеральній олії (0,13г, 3ммоль, 3екв) попередньо промивають пентаном.

До суспензії гідриду натрію в тетрагідрофурані (3мл), що попередньо промитий пентаном, при 0°C додають по краплинам суспензію 10-дезацетилбаккатина III (544мг, 1ммоль) у суміші тетрагідрофуран/метиліодид (3/2, 5мл). Температури дають поступово піднятися до кімнатної. Після перемішування на протязі 7,5 годин реакційну суміш вливають до води (25мл) та діізопропіловий ефір (25мл). Осад, що з'явився, відфільтровують на пористому склі. Отримують 57мг продукту, що містить 67% (при внутрішній стандартизації поверхонь) 7,10-диметокси-10-дезацетилбаккатина.

Приклад 11 н-бутилптії/трет-
бутилпкатія/тетрагідрофуран/10-ДАБ

Розчин н-бутилптії в гексані (2мл, 3ммоль, 3екв) випарюють у вакуумі. Залишок потпинають попередньо охолодженим до -78°C тетрагідрофураном (3мл). Вслід за цим додають трет-бутилп калія (336мг, 3ммоль, 3екв) та потім суспензію 10-дезацетилбаккатина III (544г, 1ммоль) у суміші тетрагідрофуран/метиліодид (3/2, 5мл). Температури дають поступово піднятися до кімнатної. Після протікання реакції на протязі 3 годин 45 хвилин суміш вливають до води (10мл) та діізопропіловий ефір (10мл). Після кристалізації при температурі 4°C на протязі ночі отримують 75мг кристалів, о містять 61% (при внутрішній стандартизації поверхонь) 7,10-диметокси-10-дезацетилбаккатина.

Приклад 12 н-бутилптії/трет-бутилп калія/діізопропіламіні/тетрагідрофуран/10-ДАБ

Розчин н-бутилптії в гексані (2мл, 3ммоль, 3екв) випарюють у вакуумі. Залишок потпинають розчином діізопропіламіна (0,5мл, 3ммоль, 3екв) у попередньо охолоджену до -78°C тетрагідрофурані (3мл). Після цього додають трет-бутилп калія (336мг, 3ммоль, 3екв) та потім суспензію 10-дезацетилбаккатина III (544мг, 1ммоль) у суміші тетрагідрофуран/метиліодид (3/2, 5мл). Температури дають поступово піднятися до кімнатної. Після протікання реакції на протязі 19 годин дані РХВД свідчать про те, що реакційна суміш містить 24% (при внутрішній стандартизації поверхонь) 7,10-диметокси-10-дезацетилбаккатина.

Приклад 13 амідат натрію/трет-бутиловий спирт/тетрагідрофуран/10-ДАБ

Суспензію амідату натрію (173мг, 4ммоль, 4екв) та трет-бутилового спирту (0,13мл, 1,3ммоль, 1,3екв) в тетрагідрофурані (2мл) нагрівають на протязі 2 годин при 45 °C. Після самовільного охолодження до кімнатної температури суміш охолоджують до -50°C та додають по краплинам суспензію 10-дезацетилбаккатина III (544мг, 1ммоль) у суміші тетрагідрофуран/метиліодиди (3/2, 5мл). Температури дають поступово піднятися до -20°C. Після перемішування на протязі 2 годин 20 хвилин суміш вливають до води (10мл) та діізопропіловий ефір (10мл). Осад відфільтровують на пористому склі, отримуючи 160мг неочищеного продукту, що містить 37% (при внутрішній стандартизації поверхонь) 7,10-диметокси-10-

дезацетилбаккатина

Приклад 14 тетрафторборат триметиллоксона/1,8-біс(диметиламіно)нафталін/сита 4А/10-ДАБ

До суспензії 10-дезацетилбаккатина III (109г, 0,2ммоль) в хлористому метилені (4мл) при 25°C поспідовно додають 1,8-біс(диметиламіно)нафталін (514мг, 2,4ммоль, 12екв), молекулярні сита 4А 9700мг та тетрафторборат триметиллоксона (296мг, 2ммоль, 10екв). Після перемішування на протязі 24 годин при кімнатній температурі дані РХВД свідчать про те, що реакційна суміш містить 7,10-диметокси-10-дезацетилбаккатин у кількості, що відповідає виходу 17%.

Приклад 15

До суспензії 10-дезацетилбаккатина III (0,2876г, 0,46ммоль) в етилацетаті (7,8мл) при 20°C поспідовно додають 1,8-біс(диметиламіно)нафталін (1,2744г, 5,96ммоль, 12,8екв) та тетрафторборат триметиллоксона (0,7598г, 14ммоль, 11екв). Після перемішування на протязі 3 годин 20 хвилин при температурі від 45 до 50°C дані РХВД свідчать про те, що реакційна суміш містить 7,10-диметокси-10-

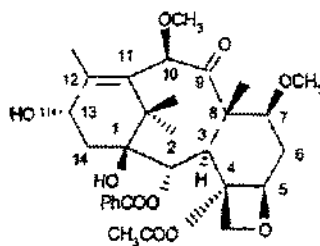
дезацетилбаккатина у кількості, що відповідає виходу 62%.

Аналізи

7,10-диметокси-10-

дезацетилбаккатина III

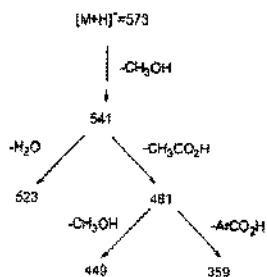
ЯМР-аналіз проводили на спектрометрі Bruker AM 360, що працює при 360МГц для аналізу за протоном та при 90МГц для аналізу за вуглецем-13, та що має подвійний 5-мм зонд протон/вуглець-13. Хімічні зсуви виражені в мд (мільйонних долях). В якості зовнішнього стандарту використовували ДМСО (диметилсульфоксид, 2,44мд за протоном та 39,5мд за вуглецем). Температуру контролювали при 300К за допомогою температурного блоку, що регулюється.



Таблиця

Положення	ЯМР ^1H			ЯМР ^{13}C
	δ (мд)	Мультиплетність	J (Гц)	δ (мд)
1	-	-	-	75,2
2	5,34	дуплет	7,2	74,3
3	3,71	дуплет	7,2	47,0
4	-	-	-	80,0
5	4,93	дуплет	9,1	83,2
6	1,44/ 2,64	мультиплет	-	31,7
7	3,76	дуплет дуплетів	10,5/ 6,5	80,4
8	-	-	-	56,6
9	-	-	-	205,3
10	4,70	синглет	-	82,7
11	-	-	-	132,7
12	-	-	-	143,9
13	4,61	мультиплет	-	66,1
14	2,13	мультиплет	-	39,3
15 (CH ₃)	0,90	синглет	-	20,5
				26,9
1 (OH)	4,33	синглет	-	-
2 (PhCOO)	7,5 (2H)	триплет	-	165,1 (C=O)
	7,6 (1H)	триплет	-	130,1/129,4
	8,0 (орто C=O)	дуплет	7,5	128,6/133,1
4 (Ac)	2,15	синглет	-	169,6
				22,3
4 (CH ₂ O)	3,99	система АВ	не визначено	76,8
7 (OCH ₃)	3,17	синглет	-	56,4
8 (CH ₃)	1,47	синглет	-	10,0
10 (OCH ₃)	3,25	синглет	-	56,0
12 (CH ₃)	1,93	синглет	-	15,0
13 (OH)	5,25	дуплет	4,5	-

Мас-спектр пряме введення, тип іонізації
ESI+



ІЧ спектр (КВг)

3552,5см ⁻¹	ОН спиртовий (вторинний)
3434,9см ⁻¹	ОН спиртовий (третинний)
29,72,2-2931,5-2892,6см ⁻¹	вуглеводневий скелет
2826,9см ⁻¹	С-Н груп О-СН ₃
1716-1705,3см ⁻¹	С=О груп ОАс та кетону
1269,7-12,50,8см ⁻¹	С-О простого ароматичного ефіру
1098,3-1068,7см ⁻¹	С-О спиртів та простих циклічних ефірів