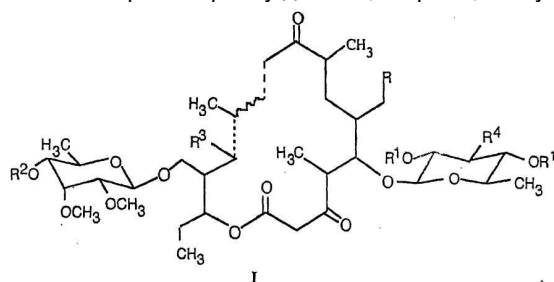


Міжнародна патентна класифікація: А 61 К 31/70, С 07 Н 17/08

Технічне завдання

Даний винахід стосується нових тилозинових похідних, нових синтетичних продуктів класу макролідів, що виявляють протимікробну дію. Він, зокрема, стосується 3-деокси-3-оксо-десмікозинових похідних формули (I)



де

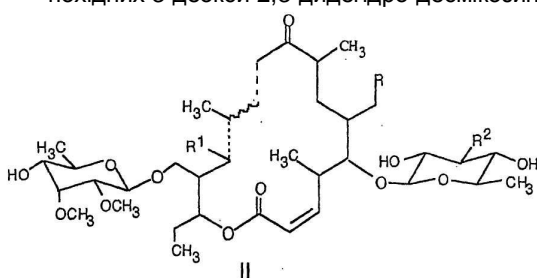
R являє собою CHO або CH(OCH₃)₂, R¹ і R² означають H або ацетил, R³ являє собою H або OH, R⁴ являє собою N(CH₃)₂ або N-O(CH₃)₂/ лінія - - - являє собою одинарний або подвійний зв'язок, лінія являє собою



або подвійний чи одинарний зв'язок, і лінія являє собою подвійний чи одинарний зв'язок, і похідних 3-деокси-2,3-дидегідро-десмікозину формули II





являє собою подвійний чи одинарний зв'язок, і



де

R являє собою CHO або CH(OCH₃)₂ R¹ являє собою H або OH, R² являє собою N(CH₃)₂ або N-O(CH₃)₂,

лінія - - - являє собою подвійний чи одинарний зв'язок, лінія являє собою  або одинарний зв'язок, і

лінія  являє собою подвійний чи одинарний зв'язок, та способу їх одержання.

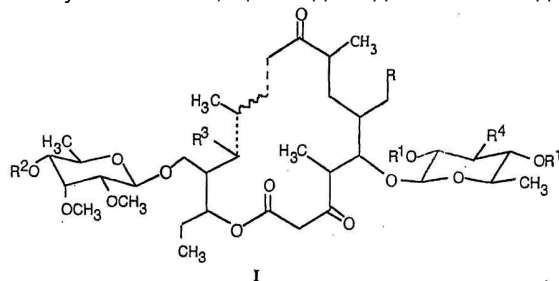
Рівень техніки

Відомо, що 13-гідрокси похідні тилозину одержували шляхом відновлювального відкриття оксиранового кільця (A. Narandja, SI 9700281). Також відомо, що 10,11,12,13-тетрагідро похідні тилозину одержують шляхом каталітичного гідрування тилозину (A. Narandja, EP 287082 B3). Також відомо, що були одержані 3-деокси-2,3-дидегідро похідні тилозину (S.Kageyama, Bull. Chem. Jpn. 65, 3405, 1992), а також 3-деокси-3-оксо похідні 6-О-метил-еритроміцину (A. Agouridas, J. Med. Chem. 41, 4080, 1998).

Однак, відповідно до відомого рівня техніки, поки що не були описані ані 3-деокси-3-оксо-похідні класу тилозину, ані 3-деокси-2,3-дидегідро похідні з заміненою лівою стороною молекули в С-10-С-13 положеннях, як і способи їх одержання.

Вирішення технічного завдання

Було виявлено, що похідні 3-деокси-3-оксо-десмікозину формули I



де

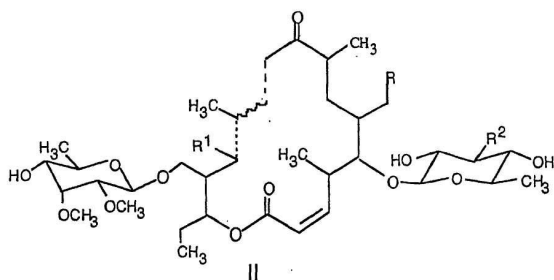
R являє собою CHO або CH(OCH₃)₂, R¹ і R² означають H або ацетил, R³ являє собою H або OH, R⁴ являє собою N(CH₃)₂ або N-O(CH₃)₂, лінія - - - являє собою одинарний або подвійний зв'язок, лінія являє собою



або подвійний чи одинарний зв'язок, і лінія являє собою подвійний чи одинарний зв'язок, і 3-деокси-2,3-дидегідро-похідні формули II





являє собою подвійний чи одинарний зв'язок, і

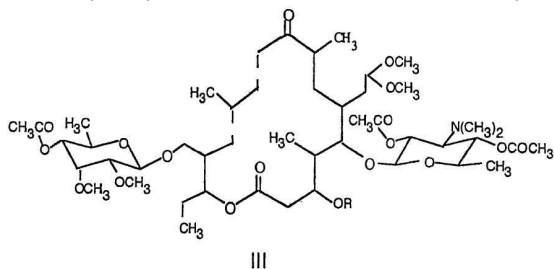


де

R являє собою CHO або $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^1 являє собою H або OH, R^2 являє собою $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ або $\text{N}-\text{O}(\text{CH}_3)_2$,

лінія - - - являє собою подвійний чи одинарний зв'язок, лінія являє собою  або одинарний зв'язок, і


лінія  являє собою подвійний чи одинарний зв'язок, можуть бути приготовані, виходячи з сполуки формули III




де R являє собою H або SO_2CH_3 , і лінія - - - являє собою подвійний чи одинарний зв'язок.

Відповідно до цього винаходу сполуку формули III, де R являє собою H, і лінія - - - являє собою подвійний зв'язок, піддають


A/ реакції окислення у розчині метиленхлориду в присутності 15-28 еквівалентів DMSO, 8-14 еквівалентів N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етил карбодіімід гідрохлориду і 8-14 еквівалентів піридин трифторацетату протягом 2-6 годин при температурі 10-25°C, після чого одержану сполуку формули I, де R являє собою $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^1 і R^2 означають ацетил, R^3 являє собою H, R^4 являє собою $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, лінії - - - і означають

подвійні зв'язки, і лінія  являє собою одинарний зв'язок, необов'язково піддають


B/ метанолізу при температурі флегми протягом 4-6 годин, і одержану сполуку формули I, де R являє собою $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^1 і R^3 означають H, R^2 являє собою ацетил, R^4 являє собою $\text{N}(\text{OH})_2$, лінії --- і означають

подвійні зв'язки, і лінія  являє собою одинарний зв'язок, необов'язково піддають


B1/ метанолізу в лужному середовищі в суміші метанолу і 25% NH_4OH (2:1) при 5°C впродовж 48-60 годин, після чого одержану сполуку формули I, де R являє собою $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^1 / R^2 і R^3 означають H, R^4 являє собою

$\text{N}(\text{CH}_3)_2$, лінії - - - і означають подвійні зв'язки, і лінія  являє собою одинарний зв'язок, необов'язково піддають


B2/ гідролізу в суміші ацетонітрилу й 1% трифтороцтової кислоти (2:3) протягом 2 годин при кімнатній температурі, в результаті чого одержують сполуку формули I, де R являє собою CHO, R^1 , R^2 і R^3 означають H,

R^4 являє собою $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, лінії - - - і означають подвійні зв'язки, і лінія  являє собою одинарний зв'язок,

або необов'язково, сполуку формули I, де R являє собою $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^1 і R^2 означають ацетил, R^3 являє собою H, і R^4 являє

сполуку формули I, де R являє собою $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^1 і R^2 означають ацетил, R^3 являє собою H, і R^4 являє собою $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, лінії - - - і означають подвійні зв'язки і лінія  являє собою одинарний зв'язок, піддають



C/ реакції каталітичного гідрювання в присутності 2-5% Pd/C (ваг./ваг.) при кімнатній температурі протягом 5-8 годин під тиском водню 0,3-0,5 МПа, після чого одержана сполуку формули I, де R являє собою $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$,


R^1 і R^2 означають ацетил, R^3 являє собою H, R^4 являє собою $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, і лінії - - -, і  означають одинарні зв'язки,



може необов'язково піддаватись реакціям метанолізу або метанолізу в лужному середовищі в описаний у B або B1 спосіб; або необов'язково, її піддають



D/ реакції окислення в розчині метиленхлориду в присутності 3-6 еквівалентів м-хлорпербензойної кислоти



протягом 6-10 годин при кімнатній температурі, в результаті чого одержують сполуку формули I, де R являє собою $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^1 і R^2 означають ацетил, R^3 являє собою H, R^4 являє собою $\text{N-O}(\text{CH}_3)_2$, лінія - - - являє


собою подвійний зв'язок, лінія являє собою , і лінія  являє собою одинарний зв'язок, або необов'язково, сполуку формули I, де R являє собою $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^1 і R^3 означають H, R^2 являє собою ацетил, R^4 являє



собою $\text{N-(CH}_3)_2$, лінії --- і означають подвійні зв'язки, і лінія  являє собою одинарний зв'язок, піддають реакції окислення в описаний у D спосіб, і одержану сполуку формули I, де R являє собою $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^1 і R^3 означають H, R^2 являє собою ацетил, R^4 являє собою $\text{N-O}(\text{CH}_3)_2$ / лінія - - - являє собою



подвійний зв'язок, лінія являє собою , і лінія  являє собою одинарний зв'язок, необов'язково піддають реакції каталітичного гідрування в описаний у C спосіб, в результаті чого одержують сполуку формули I, де R являє собою $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^1 і R^3 означають H, R^2 являє собою ацетил, R^4 являє собою $\text{N(CH}_3)_2$, лінія - - -



являє собою одинарний зв'язок, лінія являє собою , і лінія  являє собою одинарний зв'язок, необов'язково піддають E/ реакції відновлення із Zn-порошком у розчині EtOH та 10% водним розчином NH_4OH (1:2), підтримуючи значення pH на рівні 5,0-5,5, в результаті чого одержують сполуку формули I, де R являє собою $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^1 являє собою H, R^2 являє собою ацетил, R^3 являє собою OH, R^4 являє собою $\text{N(CH}_3)_2$, лінії - - - і

 означають одинарні зв'язки, і лінія  являє собою подвійний зв'язок, або необов'язково, сполуку формули I, де R являє собою $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^1 і R^2 і R^3 означають H, R^4 являє собою $\text{N(CH}_3)_2$, лінії ---

і означають подвійні зв'язки, і лінія  являє собою одинарний зв'язок, піддають реакції окислення в описаний у D спосіб, і одержану сполуку формули I, де R являє собою $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^1 , R^2 і R^3 означають H, R^4


являє собою $\text{N-O}(\text{CH}_3)_2$, лінія - - - являє собою подвійний зв'язок, лінія являє собою , і лінія  являє собою одинарний зв'язок, необов'язково піддають реакції каталітичного гідрування в описаний у C спосіб, в результаті чого одержують сполуку формули I, де R являє собою $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^1 , R^2 і R^3 означають H, R^4 являє собою $\text{N(CH}_3)_2$, лінія - - - являє собою


одинарний зв'язок, лінія являє собою , і лінія  являє собою одинарний зв'язок, або необов'язково, відновленню з Zn-порошком в описаний у E спосіб, в результаті чого одержують сполуку формули I, де R являє собою $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^1 і R^2 означають H, R^3 являє собою OH, R^4 являє собою $\text{N(CH}_3)_2$, лінії - - - і



 означають одинарні зв'язки, і лінія  являє собою подвійний зв'язок, або необов'язково, сполуку формули III, де R являє собою H і лінія - - - являє собою подвійний зв'язок, піддають реакції каталітичного гідрування в описаний у C спосіб, і одержану сполуку формули III, де R являє собою H, і лінія — являє собою одинарний зв'язок, необов'язково піддають

F/ реакції мезилування у розчині піридину при додаванні 3-5 еквівалентів метансульфохлориду при 10°C протягом 3-5 годин, та одержану сполуку формули III, де R являє собою SO_2CH_3 , і лінія - - - являє собою одинарний зв'язок, піддають

G/ реакції елімінування мезилату в суміші метанолу і 25% NH_4OH (2:1) при кімнатній температурі протягом 5 годин і, далі, метанолізу в описаний у B1 спосіб, і одержану сполуку формули II, де R являє собою

$\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^1 являє собою H, R^2 являє собою $\text{N(CH}_3)_2$, лінії - - -,..... і  означають одинарні зв'язки, піддають реакції гідролізу ацеталю в описаний у B2 спосіб, або необов'язково, сполуку формули II, де R являє собою $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^1 являє собою H, R^2 являє собою $\text{N(CH}_3)_2$, лінії - - - і

..... означають подвійні зв'язки, і лінія  являє собою одинарний зв'язок, піддають реакції окислення в описаний у D спосіб і одержану сполуку формули II, де R являє собою $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^1 являє собою H, R^2 являє

собою $\text{N-O}(\text{CH}_3)_2$, лінія - - - являє собою подвійний зв'язок, лінія являє собою , і лінія  являє собою одинарний зв'язок, необов'язково піддають реакції відновлення в описаний в E спосіб, в результаті чого одержують сполуку формули II, де R являє

собою $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^1 являє собою OH , R^2 являє собою $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, лінії - - - і означають одинарні зв'язки і

лінія  являє собою подвійний зв'язок.

Відповідно до цього винаходу виділення продуктів здійснюється за допомогою звичайних методів екстракції з лужних водних розчинів шляхом використання галогенованих вуглеводнів, таких як метиленхлорид, хлороформ або тетрахлорметан, з подальшим випарюванням до сухого залишку.

За перебігом реакції слідкують за допомогою хроматографії на тонкому шарі силікагелю (Merck 60 F254) у системах розчинників метиленхлорид-метанол-гідроксид амонію 25% (90:9:1,5, система А), (90:9:0,5, система А1) або метиленхлорид-ацетон (8:2, система В) (7:3, система С). Якщо треба, поділ продуктів реакції та очищення продуктів з метою проведення спектральних аналізів здійснюються на силікагельній колонці (Merck 60, 230-400меш/ASTM (Американське суспільство із випробовування матеріалів), або 60-230меш/ASTM в системах розчинників А, В або С). Ідентифікацію нових сполук проводили за допомогою УФ та ЯМР спектроскопії та мас-аналізу.

Нові сполуки виявляють антибактеріальну дію, однак, вони також можуть використовуватись як проміжні продукти для приготування нових похідних.

Даний винахід ілюструється, але жодним чином не обмежується, наведеними далі Прикладами.

Одержання 20-диметилацеталю 2',4'-діацетил-десмікозину

20-Диметилацеталь десмікозину (20г, 24,4ммоль) розчиняли в метиленхлориді (100мл), до нього додавали ацетангідрид (7,2мл, 76,2ммоль) та перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш виливали у 400мл води, підлогували до значення рН 8,5 і потім, після вилучення органічного шару, ще раз екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані екстракти промивали насиченим розчином NaHCO_3 , висушували і випарювали до сухого залишку. Одержано: 19,6г, 89,0%; Rf(A) 0,68; Rf(B) 0,45; MH^+ 902.

Одержання 20-диметилацеталю 2',4',4"-триацетилдесмікозину

20-Диметилацеталь 2',4'-діацетил-десмікозину (19,6г, 21,7ммоль) розчиняли в метиленхлориді (700мл) і 4-(диметиламіно)піридині (0,54г, 3,7ммоль), додавали триетиламін (27мл) і ацетангідрид (2,7мл, 28,5ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, виливали у 1000мл води і, після вилучення органічного шару, ще раз екстрагували метиленхлоридом.

Об'єднані екстракти висушували і випарювали до сухого залишку.

Одержано: 19,5г, 95,1%; Rf(A) 0,90; Rf(B) 0,60; MH^+ 944.

Одержання 20-диметилацеталю 3-метансульфоніл-2',4',4"-триацетил-десмікозину

20-Диметилацеталь 2',4',4"-триацетил-десмікозину (3г, 3,18ммоль) розчиняли в піридині (9,5мл), охолоджували до 10°C , після чого поступово додавали метансульфохлорид (1,57мл, 12,4ммоль). Реакційний розчин перемішували протягом 3 годин при 10°C , після чого його виливали у 250мл води, підлогували до значення рН 9,2 і тримали при перемішуванні протягом 30 хвилин. Густий білий осад виділяли фільтруванням, і ще вологий осад розчиняли в хлороформі (60мл) та промивали насиченим розчином NaCl (120мл). Екстракт висушували і випарювали до сухого залишку. Одержано: 3,05г, 94,1%; Rf(A) 0,95; Rf(B) 0,70; MH^+ 1022.

Одержання 20-диметилацеталю 2,3-ангідро-десмікозину

20-Диметилацеталь 3-метансульфоніл-2',4',4"-триацетилдесмікозину (3г, 2,9ммоль) розчиняли в метанолі (60мл), додавали 25% NH_4OH (30мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш випарювали до 1/3 її об'єму за пониженого тиску, екстрагували хлороформом, висушували і випарювали до сухого залишку. Неочищений продукт розчиняли в метанолі (160мл) і нагрівали при температурі флегми протягом 6 годин, після чого метанол випарювали і продукт розчиняли в хлороформі (150мл), промивали насиченим розчином NaHCO_3 та випарювали до сухого залишку.

Одержано: 2,22г, 94,4%; Rf(A) 0,50; MH^+ 800.

Приклад 1

20-диметилацеталь 3-деокси-3-оксо-2',4',4"-триацетилдесмікозину (1)

20-диметилацеталь 2',4',4"-триацетил-десмікозину (10г, 0,01ммоль) розчиняли в метиленхлориді (230мл), додавали диметилсульфоксид (16мл, 0,22ммоль) і, потім, N (3-диметиламінопропіл)- N' -етил карбодіімід гідрохлорид (20г, 0,1ммоль), та реакційну суміш охолоджували до 10°C . Розчин піридин трифторацетату (20,2г, 0,1ммоль) у метиленхлориді (115мл) додавали краплями протягом 30 хвилин. Через 4 години перемішування при кімнатній температурі реакційний розчин виливали у 850мл води, і органічний шар виділяли та ще раз екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані екстракти промивали насиченим розчином NaCl і випарювали до сухого залишку.

Одержано: 9,73г, 97,6%; Rf(A) 0,95, Rf(C) 0,65; MH^+ 942; $\text{UV}_{\text{МАКС}}$, 282нм, 18900.

Хроматографією на силікагельній колонці у системі розчинників С одержували продукт з такими характеристиками, що показують продукт, співрозмірний з його енольною формою (у пропорції 1:1; визначено за інтенсивністю характеристичних сигналів):

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ частин на мільйон: 12,04 (1H, s, 3-OH, енол, взаємозамінний з D_2O), 7,14, 7,06 (1H, d, H-11), 6,25, 6,02 (1H, d, H-10), 5,82, 5,75 (1H, d, H-13), 4,89 (1H, dd, H-2), 4,74 (1H, dd, H-4'), 4,72 (1H, s, H-2, енол), 4,65 (1H, d, H-1"), 4,44 (1H, dd, H-4"), 4,38 (1H, d, H-1'), 3,53 (3H, s, 3'-OMe), 3,47 (3H, s, 2'-OMe), 3,34 (3H, s, 20-OMe), 3,29 (3H, s, 20-OMe), 2,34 (6H, s, NMe_2), 2,12 (3H, s, COMe), 2,06 (6H, s, 2x COMe), 1,88 (3H, s, H-22).

^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ частин на мільйон: 205,5 (s, C-3, кето), 205,2, 203,9 (s, C-9), 180,2 (s, C-3, енол), 172,9, 166,6 (s, C-1), 170,4, 170,1, 169,6 (s, 3x COMe), 147,6, 146,5 (d, C-11), 140,5, 139,0 (d, C-13), 137,6, 136,8 (s, C-12), 124,2, 119,6 (d, C-10), 88,9 (d, C-2, енол), 46,5 (t, C-2, кето), 20,9, 20,8, 20,6 (q, 3x COMe).

Приклад 2

20-диметилацеталь 3-деокси-3-оксо-4"-ацетил-десмікозину (2)

Сполуку 1 (9г, 9,6ммоль) розчиняли в метанолі (180мл) і нагрівали при температурі флегми протягом 4 годин, після чого реакційний розчин випарювали досуха, і продукт розчиняли в хлороформі (90мл) та

промивали насиченим розчином NaHCO_3 . Екстракт висушували і випарювали до сухого залишку.

Одержано: 8,1г, 98%; $R_f(A)$ 0,45; MH^+ 858.

Хроматографією на силікагельній колонці в лужній системі розчинників А, кето-енольна пропорція була зсунута в бік кето форми (3:1).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ частин на мільйон: 12,00 (1H, s, 3-OH, взаємозамінний з D_2O), 6,99, 6,94 (1H, d, H-11), 6,47 (1H, d, H-10), 5,80, 5,68 (1H, d, H-13), 4,75 (1H, s, H-2, енол), 4,64 (1H, d, H-1"), 4,41 (1H, dd, H-4"), 4,38 (1H, d, H-1'), 3,39 (3H, s, 3"-OMe), 3,34 (3H, s, 2"-OMe), 3,25 (3H, s, 20-OMe), 3,22 (3H, s, 20-OMe), 2,40 (6H, s, NMe_2), 2,08 (3H, s, COMe), 1,81, 1,79 (3H, s, H-22).

^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ частин на мільйон: 205,6 (s, C-3, кето), 205,4, 203,9 (s, C-9), 180,1 (s, C-3, енол), 172,5, 166,8 (s, C-1), 170,4 (s, COMe), 147,6, 146,8 (D, C-11), 140,5, 139,01 (d, C-13), 136,8, 134,3 (s, C-12), 124,3, 119,8 (d, C-10), 46,3 (t, C-2), 20,5 (q, COMe).

Приклад 3

20-диметилацеталь 3-деокси-3-оксо-десмікозину (3)

Сполуку 2 (3,2г, 3,72ммоль) розчиняли в метанолі (64мл), додавали 25% NH_4OH (32мл) і залишали стояти при 5°C впродовж 60 годин. Реакційний розчин випарювали до маслянистого продукту, який розчиняли в хлороформі (60мл), промивали насиченим розчином NaHCO_3 і випарювали до сухого залишку.

Одержано: 2,25г, 74,0%; $R_f(A)$ 0,38; MH^+ 816.

Хроматографією на силікагельній колонці у системі розчинників А, одержували продукт з такими характеристиками:

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ частин на мільйон: 7,16, 7,08 (1H, d, H-11), 6,25, 6,02 (1H, d, H-10), 5,81, 5,74 (1H, d, H-13), 4,74 (1H, s, H-2, енол), 4,64 (1H, d, H-1"), 4,38 (1H, d, H-1'), 3,53 (3H, s, 3"-OMe), 3,47 (3H, s, 2"-OMe), 3,29 (3H, s, 20-OMe), 3,22, (3H, s, 20-OMe), 2,34 (6H, s, NMe_2), 1,78 (3H, s, H-22).

Приклад 4

3-деокси-3-оксо-десмікозин (4)

Сполуку 3 (1г, 1,22ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (10мл) і 1% трифтороцтової кислоті (12мл), перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, додавали хлороформ (7мл) і підлогували до значення pH 8,5. Органічний шар виділяли, ще раз екстрагували хлороформом, і об'єднані екстракти висушували та випарювали до сухого залишку.

Одержано: 0,79г, 84,0%; $R_f(A)$ 0,32; MH^+ 770.

Хроматографією на силікагельній колонці у системі розчинників А виділяли продукт з характеристиками кето форми. ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ частин на мільйон: 9,72 (1H, s, H-20), 7,30 (1H, d, H-11), 6,04 (1H, d, H-10), 5,95 (1H, d, H-13), 4,64 (1H, d, H-1"), 4,38 (1H, d, H-1'), 3,53 (3H, s, 3"-OMe), 3,47 (3H, s, 2"-OMe), 2,34 (6H, s, NMe_2), 1,78 (3H, s, H-22).

Приклад 5

20-диметилацеталь 2',4',4"-триацетил-10,11,12,13-тетрагідро-десмікозину (5)

20-диметилацеталь 2',4',4"-триацетил-десмікозину (6г, 6,3ммоль) розчиняли в етанолі (250мл), додавали 3г 10% Pd/C (ваг./ваг.) і гідрували протягом 7 годин при кімнатній температурі та під тиском водню 0,5МПа. По закінченні реакції каталізатор виділяли фільтруванням, і етанол випарювали за пониженого тиску до сухого залишку.

Одержано: 5,8г, 96,3%; $R_f(A)$ 0,88; $R_f(B)$ 0,45; MH^+ 948; (не поглинає в УФ спектрі).

Хроматографією на силікагельній колонці у системі розчинників В одержували продукт з такими характеристиками: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ частин на мільйон: 4,89 (1H, dd, H-2'), 4,74 (1H, dd, H-4'), 4,58 (1H, d, H-1"), 4,44 (1H, dd, H-4"), 4,38 (1H, d, H-1'), 3,53 (3H, s, 3"-OMe), 3,47 (3H, s, 2"-OMe), 3,29 (3H, s, 20-OMe), 3,22, (3H, s, 20-OMe), 2,34 (6H, s, NMe_2), 2,12 (3H, s, COMe), 2,06 (6H, s, 2x COMe), 0,94 (3H, d, H-22).

^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ частин на мільйон: 214,8, (s, C-9), 172,0, (s, C-1), 170,0, 169,7, 169,1 (s, 3x COMe), 39,2 (t, C-13), 34,8 (t, C-10), 29,7 (d, C-12), 29,4 (t, C-11), 20,8, 20,7, 20,06 (q, 3x COMe).

Приклад 6

20-диметилацеталь 3-деокси-3-оксо-2',4',4"-триацетил-10,11,12,13-тетрагідро-десмікозину (6)

Спосіб А

Сполуку 5 (5г, 5,3ммоль) розчиняли в метиленхлориді (120мл), додавали диметилсульфоксид (8мл, 0,11ммоль) і, потім, N(3-диметиламінопропіл)-N'-етил карбодіімід гідрохлорид (10г, 50ммоль), реакційну суміш охолоджували до 10°C. Розчин піридин трифторацетату (10,2г, 50ммоль) і метиленхлориді (60мл) додавали краплями протягом 30 хвилин. Через 4 години перемішування при кімнатній температурі реакційний розчин виливали у 430мл води, і органічний шар виділяли та ще раз екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані екстракти промивали насиченим розчином NaCl і випарювали до сухого залишку.

Одержано: 4,75г, 95,2%; $R_f(A)$ 0,93, $R_f(B)$ 0,60; MH^+ 946; (не поглинає в УФ спектрі).

Хроматографією на силікагельній колонці у системі розчинників В одержували кето-енольний продукт (пропорція 3:1 на користь кето форми) з такими характеристиками:

^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ частин на мільйон: 216,4, 215,1 (s, C-9), 205,9 (s, C-3, кето), 178,2 (s, C-3, енол), 172,4, 166,7 (s, C-1), 170,0, 169,7, 169,1 (s, 3xCOMe), 48,0 (t, C-2, кето), 39,6 (t, C-13), 33,8 (t, C-10), 29,9 (d, C-12), 29,4 (t, C-11), 20,8, 20,7, 20,6 (q, 3x COMe).

Приклад 7

20-димергілацеталь 3-деокси-3-оксо-4"-ацетил-10,11,12,13-тетрагідро-десмікозину (7)

Спосіб А

Сполуку 6 (9г, 9,5ммоль) розчиняли в метанолі (180мл) і нагрівали при температурі флегми протягом 4 годин, після чого реакційну суміш випарювали досуха, і продукт розчиняли в хлороформі (90мл) та промивали насиченим розчином Екстракт висушували і випарювали до сухого залишку.

Одержано: 7,7г, 93,9%; $R_f(A)$ 0,42; MH^+ 862;

(не поглинає в УФ спектрі).

Хроматографією на силікагельній колонці у системі розчинників А одержували кето-енольний продукт

(пропорція 3:1 на користь кето форми) з такими характеристиками:

¹³C-ЯМР (CDCl₃) δ частин на мільйон: 216,6, 215,1 (s, C-9) , 205,9 (s, C-3, кето) , 178,2 (s, C-3, енол) , 172,4 , 166,7 (s, C-1) , 169,7 (s, COMe) , 48,0 (t, C-2, кето) , 39,6 (t, C-13) , 33,8 (t, C-10) , 29,9 (d, C-12) , 29,4 (t, C-11) , 20,8 , 20,7 , 20,6 (q, 3x COMe).

Спосіб B

Сполуку 2 (6г, 6,97ммоль) розчиняли в етанолі (250мл), додавали 3г 10% Pd/C(ваг./ваг.) і гідрували протягом 6 годин при кімнатній температурі та під тиском водню 0,5МПа. По закінченні реакції каталізатор виділяли фільтруванням, і етанол випарювали за пониженого тиску до сухого залишку.

Одержано: 5,7г, 95,0%.

Хроматографією на силікагельній колонці у системі розчинників А одержували продукт з такими самими характеристиками, як у продукту, одержаного у спосіб А.

Приклад 8

20-диметилацеталь 3-деокси-3-оксо-10,11,12,13-тетрагідро-десмікозину (8)

Спосіб А

Сполуку 7 (3,0г, 3,48ммоль) розчиняли в метанолі (60мл), додавали 25% NH₄OH (30мл) і залишали стояти при 5°C впродовж 60 годин. Реакційний розчин випарювали і обробляли у спосіб Прикладу 3.

Одержано: 2,08г, 73,0%; Rf(A)0,35; MH⁺ 820.

Хроматографією на силікагельній колонці у системі розчинників А одержували продукт з такими характеристиками: ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ частин на мільйон 4,58 (1H, d, H-1"), 4,38 (1H, d, H-1'), 3,53 (3H, s, 3"-OMe) , 3,47 (3H, s, 2"-OMe) , 3,29 (3H, s, 20-OMe) , 3,22 (3H, s, 20-OMe) , 2,34 (6H, s, NMe₂) , 0,95 (3H, d, H-22).

¹³C-ЯМР (CDCl₃) δ частин на мільйон: 215,8 (s, C-9) , 206,7 (s, C-3) , 166,7 (s, C-1) , 45,8 (t, C-2) , 39,4 (t, C-13) , 34,8 (t, C-10) , 29,7 (d, C-12) , 29,4 (t, C-11).

Спосіб B

Сполуку 3 (6г, 7,35ммоль) розчиняли в етанолі (250мл), додавали 3г 10% Pd/C (ваг./ваг.) і гідрували протягом 7 годин при кімнатній температурі під тиском водню 0,5МПа. По закінченні реакції каталізатор виділяли фільтруванням, і етанол випарювали за пониженого тиску до сухого залишку.

Одержано: 5,8г, 96,2%.

Хроматографією на силікагельній колонці у системі розчинників АІ одержували продукт з такими самими характеристиками, як і у продукту, одержаного у спосіб А.

Приклад 9

20-диметилацеталь 12,13-епокси-3-деокси-3-оксо-2', 4'4"-триацетил-десмікозин (3'N-оксид) (9)

Сполуку 1 (2г, 2,12ммоль) розчиняли в метиленхлориді (40мл), додавали 71% м-хлорпербензойну кислоту (2,05г, 8,4ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин. Реакційну суміш виливали у 80мл води, підлогували до значення рН 8,6, перемішували протягом 30 хвилин і органічний шар виділяли. Потім, її ще раз екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані екстракти висушували і випарювали до сухого залишку.

Одержано: 1,91г, 94,0%; Rf (A) 0,23; MH⁺ 974; UVλ_{МАКС} 238нм, ε 14597.

Хроматографією на силікагельній колонці у системі розчинників А одержували кето-енольний продукт (пропорція 3:1 на користь кето форми) з такими характеристиками:

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ частин на мільйон: 11,91 (1H, s, 3-OH, взаємозамінний з D₂O) , 6,57, 6,55 (1H, d, H-11) , 6,43, 6,41 (1H, d, H-10) , 4,91 (1H, dd, H-2') , 4,78 (1H, dd, H-4') , 4,64 (1H, d, H-24 1") , 4,45 (1H, dd, H-4") , 4,13 (1H, d, H-1') , 3,59 (3H, s, 3"-OMe) , 3,46 (6H, s, N-Me, 2"-OMe) , 3,31 (3H, s, 20-OMe) , 3,29, (3H, s, 20-OMe) , 3,25 (3H, s, NMe) , 2,12 (9H, s, 3x COMe) , 1,44 (3H, s, H-22).

¹³C-ЯМР (CDCl₃) δ частин на мільйон: 205,7 (s, C-3, кето) , 200,8 (s, C-9) , 179,2 (s, C-3, енол) , 175,3, 166,2 (s, C-1) , 171,6, 170,3, 170,1 (s, 3x COMe) 150,4, 147,3 (d, C-11) , 124,2, 123,3 (d, C-10) , 62,9 (s, C-12) , 48,3 (t, C-2).

Приклад 10

20-диметилацеталь 12,13-впокси-3-деокси-3-оксо-4"-ацетил-десмікозину (3'N-оксид) (10)

Сполуку 2 (3г, 3,5ммоль) розчиняли в метиленхлориді (60мл), додавали 71% м-хлорпербензойну кислоту (3,35г, 14,0ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин. Продукт виділяли з реакційного розчину як описано в Прикладі 9.

Одержано: 2,64г, 85%; Rf (A) 0,22; MH⁺ 890; UVλ_{МАКС} 238нм, ε 15297.

Хроматографією на силікагельній колонці у системі розчинників А одержували кето-енольний продукт (пропорція 3:1 на користь кето форми) з такими характеристиками:

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ частин на мільйон 11,91 (1H, s, 3-OH, взаємозамінний з D₂O) , 6, 57, 6,55 (1H, d, H-11) , 6,43, 6,41 (1H, d, H-10) , 4,64 (1H, d, H-1") , 4,44 (1H, dd, H-4") , 4,42 (1H, d, H-1') , 3,59 (3H, s, 3"-OMe) , 3,46 (6H, s, N-Me, 2"-OMe) , 3,31 (3H, s, 20-OMe) , 3,29, (3H, s, 20-OMe) , 3,25 (3H, s, NMe) , 2,12 (3H, s, COMe) , 1,51 (3H, s, H-22).

¹³C-ЯМР (CDCl₃) δ частин на мільйон: 205,7 (s, C-3, кето) , 200,8 (s, C-9) , 179,2 (s, C-3, енол) , 175,3, 166,2 (s, C-1) , 170,1, (s, COMe) , 150,4, 147,3 (d, C-11) , 124,2, 123,3 (d, C-10) , 62,9 (s, C-12) , 48,3 (t, C-2).

Приклад 11

20-диметилацеталь 12,13-епокси-3-деокси-3-оксо-десмікозину (3'N-оксид) (11)

Сполуку 3 (2г, 2,45ммоль) розчиняли в метиленхлориді (40мл), додавали 71% м-хлорпербензойну кислоту (2,37г, 9,8ммоль), після чого здійснювали реакцію та виділення у спосіб, описаний в Прикладі 9.

Одержано: 1,64г, 79%; Rf(A) 0,22; MH⁺ 848.

Хроматографією на силікагельній колонці у системі розчинників А одержували кето-енольний продукт (пропорція 3:1 на користь кето форми) з такими характеристиками:

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ частин на мільйон 11,91 (1H, s, 3-OH, взаємозамінний з D₂O) , 6,56, 6,53 (1H, d, H-11) , 6,41, 6,40 (1H, d, H-10) , 4,64 (1H, d, H-1") , 4,42 (1H, d, H-1') , 3,59 (3H, s, 3"-OMe) , 3,46 (6H, s, N-Me, 2"-OMe) , 3,31 (3H, s, 20-OMe) , 3,29, (3H, s, 20-OMe) , 3,25 (3H, s, NMe) , 1,51 (3H, s, H-22).

Приклад 12

20-диметилацеталь 10,11-дигідро-12,13-епокси-3-деокси-3-оксо-десмікозину (12)

Сполуку 11 (1г, 1,18ммоль) розчиняли в етанолі (50мл), додавали 0,33г 10% Pd/C(ваг./ваг.), після чого здійснювали гідрування у спосіб, описаний в Прикладі 5.

Одержано: 0,95г, 96,9%; Rf(A) 0,50; MH⁺ 834; (не поглинає в УФ-спектрі).

Хроматографією на силікагельній колонці у системі розчинників А одержували продукт з такими характеристиками:

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ частин на мільйон 4,64 (1H, d, H-1"), 4,38 (1H, d, H-1'), 3,59 (3H, s, 3"-OMe), 3,46 (3H, s, 2"-OMe), 3,31 (3H, s, 20-OMe), 3,29, (3H, s, 20-OMe), 2,50 (6H, s, NMe₂), 1,34 (3H, s, H-22).

Приклад 13

20-диметилацеталь 10,13-дигідро-13-гідрокси-3-деокси-3-оксо-4"-ацетил-десмікозину (13)

Сполуку 10 (1г, 1,12ммоль) розчиняли в етанолі (20мл), додавали 10% водний розчин NH₄Cl (40мл) і, поступово, Zn-порошок (2г). Перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин, після чого Zn вилучали фільтруванням, і реакційний розчин випарювали до 1/2 його об'єму, додавали хлороформ (20мл) та підлугувували до значення рН 8,5. Органічний шар виділяли і здійснювали ще одне екстрагування хлороформом. Об'єднані екстракти висушували і випарювали до сухого залишку.

Одержано: 0,64г, 65%; Rf(A) 0,45; MH⁺ 876.

Хроматографією на силікагельній колонці у системі розчинників А одержували кето-енольний продукт (1:1) з такими характеристиками:

¹H (CDCl₃) δ частин на мільйон 12,04 (1H, s, 3-OH, енол, взаємозамінний з D₂O) , 5,38, 5,30 (1H, t, H-11), 4,78 (1H, s, H-2, енол), 4,49 (1H, d, H-1"), 4,38 (1H, d, H-1'), 4,30 (1H, dd, H-4"), 3,59 (3H, s, 3"-OMe), 3,46 (3H, s, 2"-OMe), 3,31 (3H, s, 20-OMe), 3,29 (3H, s, 20-OMe) , 2,39 (6H, s, NMe₂), 2,12 (3H, s, COMe) , 1,49 (3H, s, H-22).

Приклад 14

20-димерацеталь 2,3-ангідро-12,13-епокси-двсмікозину (3'N-оксид) (14)

20-диметилацеталь 2,3-ангідро-десмікозину (4г, 5,00ммоль) розчиняли в метиленхлориді (80мл), додавали 71% м-хлорпербензойну кислоту (4,84г, 0,02ммоль) і потім здійснювали окиснення у спосіб, описаний в Прикладі 9.

Одержано: 2,83г, 68%; Rf (A) 0,20; MH⁺ 832; UV_λМАКС 238нм, ε 12247.

Хроматографією на силікагельній колонці у системі розчинників А одержували продукт з такими характеристиками:

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ частин на мільйон 6,66 (1H, m, H-3) , 6,53 (1H, d, H-11), 6,36 (1H, d, H-10), 5,75 (1H, d, H-2), 4,58 (1H, d, H-1"), 4,41 (1H, d, H-1'), 3,59 (3H, s, 3"-OMe), 3,46 (6H, s, N-Me, 2"-OMe), 3,31 (3H, s, 20-OMe), 3,29, (3H, s, 20-OMe), 3,25 (3H, s, N-Me), 1,50 (3H, s, H-22).

Приклад 15

20-диметилацеталь 2,3-ангідро-10,13-дигідро-13-гідроксидесмікозину (15)

Сполуку 14 (1г, 1,20ммоль) розчиняли в етанолі (12мл), додавали 10% розчин NH₄OH (24мл) і, поступово, Zn-порошок (2,5г). Після перемішування протягом 8 годин при кімнатній температурі, здійснювали виділення у спосіб, описаний в Прикладі 14.

Одержано: 0,95г, 96,9%; Rf(A) 0,48; MH⁺ 818; (не поглинає в УФ-спектрі).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ частин на мільйон: 6,55 (1H, m, H-3) , 5,61 (1H, t, H-11), 5,58 (1H, d, H-2), 4,61 (1H, d, H-1"), 4,32 (1H, d, H-1'), 3,59 (3H, s, 3"-OMe), 3,46 (3H, s, 2"-OMe), 3,31 (3H, s, 20-OMe), 3,29, (3H, s, 20-OMe), 2,51 (6H, s, NMe₂), 1,68 (3H, s, H-22).

Приклад 16

20-диметилацеталь 3-метансульфоніл-2',4',4"-триацетил-10,11,12,13-тетрагідро-десмікозину (16)

Сполуку 5 (3г, 3,16ммоль) розчиняли в піридині (9,15мл) і охолоджували до 10°C, після чого поступово додавали метансульфохлорид (1,57мл, 12,4ммоль). Реакційний розчин перемішували протягом 3 годин при 10°C, виливали у 250мл води, підлугувували до значення рН 9,2 і потім залишали перемішуватись протягом 30 хвилин. Густий білий осад виділяли фільтруванням і ще вологий осад розчиняли в хлороформі (60мл) та промивали насиченим розчином NaCl (120мл). Екстракт висушували і випарювали до сухого залишку.

Одержано: 2,95г, 86,5%; Rf(C) 0,70; MH⁺ 1026; (не поглинає в УФ-спектрі).

Хроматографією на силікагельній колонці у системі розчинників С одержували продукт з такими характеристиками:

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ частин на мільйон: 4,89 (1H, dd, H-2') , 4,76 (1H, dd, H-4'), 4,61 (1H, d, H-1"), 4,43 (1H, dd, H-4"), 4,40 (1H, d, H-1'), 3,53 (3H, s, 3"-OMe), 3,47 (3H, s, 2"-OMe), 3,29 (3H, s, 20-OMe), 3,22, (3H, s, 20-OMe), 3,10 (3H, s, SO₂Me), 2,34 (6H, s, NMe₂), 2,12, (3H, s, COMe), 2,06 (6H, s 2xCOMe), 0,96 (3H, d, H-22).

Приклад 17

20-диметилацеталь 2,3-ангідро-10,11,12,13-тетрагідродесмікозину (17)

Сполуку 16 (2г, 1,95ммоль) розчиняли в метанолі (40мл), додавали 25% розчин NH₄OH (20мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційний розчин випарювали за пониженого тиску до 1/3 його об'єму, екстрагували хлороформом, висушували і випарювали до сухого залишку. Неочищений продукт розчиняли в метанолі (80мл) і нагрівали при температурі флегми протягом 6 годин. Потім, метанол випарювали і продукт розчиняли в хлороформі (40мл), промивали насиченим розчином NaHCO₃ та випарювали до сухого залишку.

Одержано: 1,39г, 89,0%; Rf(A) 0,45; MH⁺ 804.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ частин на мільйон 6,82 (1H, m, H-3), 5,88 (1H, d, H-2), 4,61 (1H, d, H-1"), 4,41 (1H, d, H-1'), 3,59 (3H, s, 3"-OMe), 3,46 (3H, s, 2"-OMe), 3,31 (3H, s, 20 OMe), 3,29 (3H, s, 20-OMe), 2,51 (6H, s, NMe₂), 0,76 (3H, s, H-22).

¹³C-ЯМР (CDCl₃) δ частин на мільйон: 215,0 (s, C-9), 167,0 (s, C-1), 148,8 (d, C-3), 122,7 (d, C-2), 40,9 (t, C-13), 31,5 (t, O10), 30,1 (d, C-12), 28,3 (t, C-11), 20,4 (q, C-22).

Приклад 18

2,3-ангідро-10,11,12,13-тетрагідро-десмікозин (18)

Сполуку 17 (1г, 1,2ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (10мл) та в 1% трифтороцтової кислоти (13мл). Реакційний розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і потім здійснювали виділення у спосіб, описаний в Прикладі 4.

Одержано: 0,80г, 85,0%; Rf(A) 0,35, MH⁺758.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ частин на мільйон 9,74 (1H, s, H-20), 6,82 (1H, m, H-3), 5,88 (1H, d, H-2), 4,61 (1H, d, H-1"), 4,41 (1H, d, H-1'), 3,59 (3H, s, 3"-OMe), 3,46 (3H, s, 2"-OMe), 2,51 (6H, s, NMe₂), 0,76 (3H, s, H-22).

¹³C-ЯМР (CDCl₃) δ частин на мільйон: 215,2 (s, C-9), 202,0 (d, C-20), 167,2 (s, C-1), 148,8 (d, C-3), 122,7 (d, C-2), 40,8 (t, C-13), 31,6 (t, C-10), 30,1 (d, C-12), 28,4 (t, C-11), 20,3 (q, C-22).