

(19)



(10) **LT 3439 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **3439**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 305/14,
C07D 263/06,
C07D 413/12**

(21) Paraiškos numeris: **IP1396**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 10 04**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 01 31**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 10 25**

(31,32,33) Prioritetas: **92 11742, 1992 10 05, FR**

(72) Išradėjas:

**Elle Fouque, FR
Eric Didier, FR
Alain Commercon, FR**

(73) Patento savininkas:

RHONE-POULENC RORER S.A., 20, avenue Raymond Aron, 92160 Antony, FR

(74) Patentinis patikėtinis:

Reda Žabollėnė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Taksano darinių gavimo būdas

(57) Referatas:

Taksano darinių, turinčių bendrąją formulę I, gavimo būdas, esterinant bakatiną III arba blokuotą deacetil-10 bakatiną III, rūgštimi, turinčia bendrąją formulę VII, pašalinant šoninės grandinės apsaugą ir pašalinant hidroksilą apsaugančias grupes.

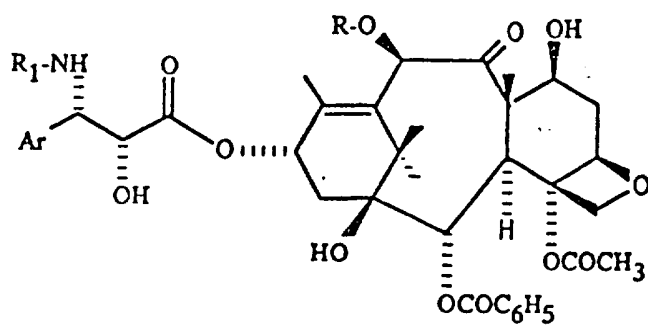
Bendrosiose formulėse I ir VII:

Ar - arilas,

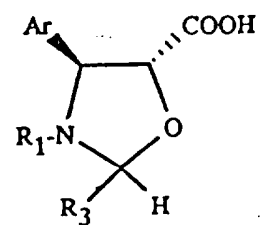
R - vandenilis arba acetilas,

R₁ - benzoilas arba R₂-O-CO-, kuriame R₂ yra alkilas, alkenilas, alkinilas, cikloalkilas, cikloalkenilas, bicikloalkilas, fenilas arba heterociklilas,

R₃ - vandenilis, alkoksilas, arilas, galintis turėti pakaitų.

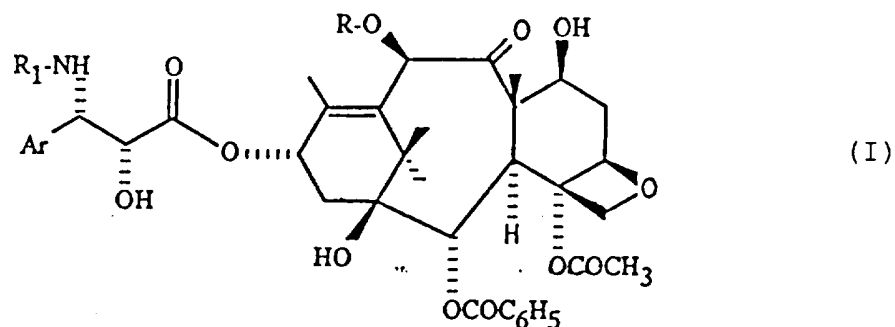


(I)



(VII)

Šiame išradime aprašomas taksano darinių, turinčių geras priešleukemines ir priešnavikines savybes, naujas gavimo būdas. Šių darinių bendroji formulė yra:



5

Formulėje I: R - vandenilio atomas arba acetilo radika-
las, R₁ - benzoilo radikalas arba R₂ -O-CO- radikalas,
kuriame R₂ yra alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalki-
lo, cikloalkenilo, bicikloalkilo, fenilo arba azoto
heterociklilo radikalas, o Ar - arilo radikalas.

Konkrečiau, R yra vandenilio atomas arba acetilo radi-
kalas, o R₁ yra benzoilo radikalas arba R₂ -O-CO- radi-
kalas, kuriame R₂ yra:

15

- linijinis arba šakotas, turintis nuo 1 iki 8 anglies
atomų alkilo radikalas, turintis nuo 2 iki 8 anglies
atomų alkenilas, 3-8 anglies atomus turintis alkinilas,
3-6 anglies atomus turintis cikloalkilas, 4-6 anglies
atomus turintis cikloalkenilas arba 7-10 anglies atomų
turintis bicikloalkilas. Šie radikalai gali turėti vie-
ną arba kelis pakaitus, pasirinktus iš halogenų atomų,
hidroksilo, 1-4 anglies atomus turinčios alkiloksi-
grupės, dialkilaminogrupės, kurios kiekviena alkilo
dalis turi 1-4 anglies atomus, piperidino, morfolino,
piperazinilo-1 (kurio 4-je padėtyje gali būti pakaitas,
toks kaip alkilas, turintis 1-4 anglies atomus, arba
fenilalkilo radikalas, kurio alkilo dalis turi 1-4 ang-
lies atomus) radikalų, 3-6 anglies atomus turinčio

cikloalkilo, 4-6 anglies atomus turinčio cikloalkenilo, fenilo, cianogrupės, karboksilo arba alkiloksikarbonilo, kurio alkilo dalis turi 1-4 anglies atomus,

- 5 - arba fenilo radikalas, kuriame gali būti vienas arba keli pakaitai, pasirinkti iš alkilo radikalų, turinčių 1-4 anglies atomus, arba alkoksilo radikalų, turinčių 1-4 anglies atomus,
- 10 - arba 5- arba 6-naris sotus arba nesotus azoto heterociklilo radikalas, kuriame gali būti vienas arba keli alkilo radikalai, turintys 1-4 anglies atomus;

turint omenyje, kad cikloalkilo, cikloalkenilo arba

15 bicikloalkilo radikalai, kaip pakaitus, gali turėti vieną arba kelis alkilo radikalus, turinčius 1-4 anglies atomus, ir Ar yra fenilo arba α - arba β -naftilo radikalas, kuriuose gali būti vienas arba keli pakaitai, pasirinkti iš halogenų (fluoro, chloro, bromo,

20 jodo) arba alkilo, alkenilo, alkinilo, arilo, arilalkilo, alkoksilo, alkiltiogrupės, ariloksiko, ariltiogrupės, hidroksilo, hidroksialkilo, merkaptogrupės, formilo, acilo, acilaminogrupės, aroilaminogrupės, alkoksikarbonilaminogrupės, aminogrupės, alkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, karboksilo, alkoksikarbonilo, karbamoilo, dialkilkarbamoilo, cianogrupės ir

25 trifluormetilo; suprantama, kad alkilo radikalai ir kitų radikalų alkilo dalys turi 1-4 anglies atomus, alkenilo ir alkinilo radikalai turi 3-8 anglies atomus,

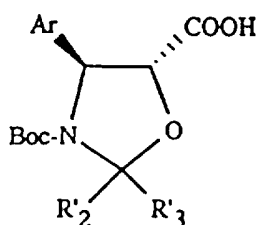
30 o arilo radikalai yra fenilo α - arba β -naftilo radikalai.

Ypatingai svarbūs yra produktai, turintys bendrąją formulę (I), kurioje R yra vandenilio atomas arba

35 acetilo radikalas, R₁ yra benzoilo radikalas arba t.bu-toksikarbonilamino radikalas, o Ar yra fenilo radikalas.

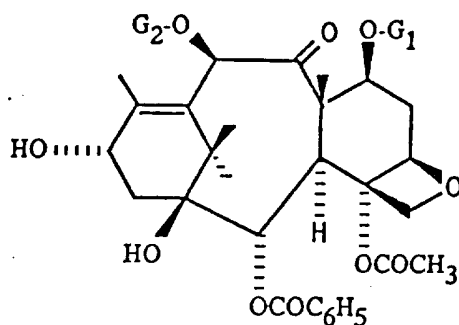
Produktai, turintys bendrąją formulę (I), kurioje R_1 yra benzoilo radikalas, atitinka taksolį arba deacetil-10-taksolį, o produktai, turintys bendrąją formulę (I), kurioje R_1 yra t.butoksikarbonilo radikalas, atitinka produktus, kurie yra Europos patento EP 0253738 objektas.

Pagal metodą, aprašytą tarptautinėje paraiškoje PCT-WO 92/09589, dariniai, turintys bendrąją formulę (I), gali būti gauti, kondensuojant oksazolidino darinius, turinčius bendrąją formulę:



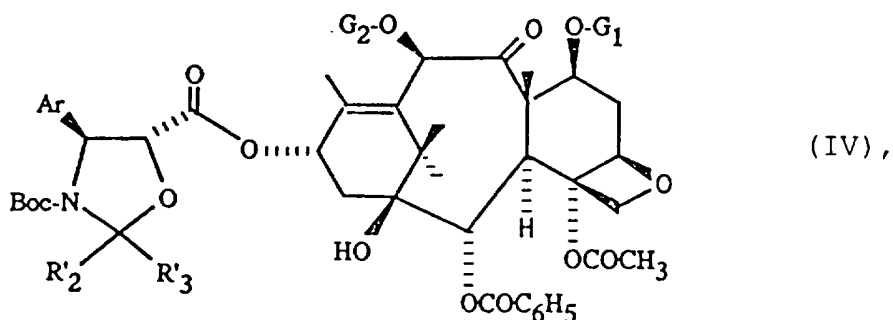
(II),

kurioje Ar yra toks pats, kaip aprašyta aukščiau, Boc yra t.butoksikarbonilo radikalas, o R'_2 ir R'_3 yra vienodi arba skirtingi alkilo radikalai, turintys 1-4 anglies atomus, kuriuose gali būti pakaitai - vienas arba keli arilo radikalai, - arba vieną arilo radikala, arba R'_2 ir R'_3 kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro 4-7-nari ciklą, su bakatinu III arba su blokuotu deacetil-10 bakatinu III, turinčiu bendrąją formulę:



(III),

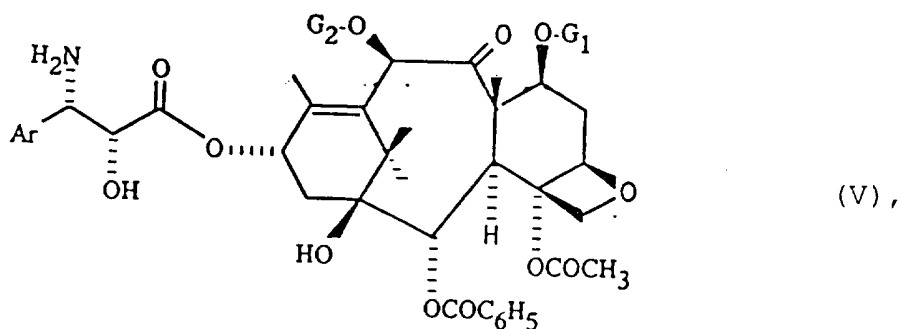
kurioje G_1 yra hidroksilą apsauganti grupė, o G_2 yra acetilo radikalas arba hidroksilą apsauganti grupė, susidarant produktui, turinčiam bendrąją formulę:



5

kurioje Ar, R'_2 , R'_3 , G_1 , G_2 ir Boc yra tokie, kaip aprašyta aukščiau,

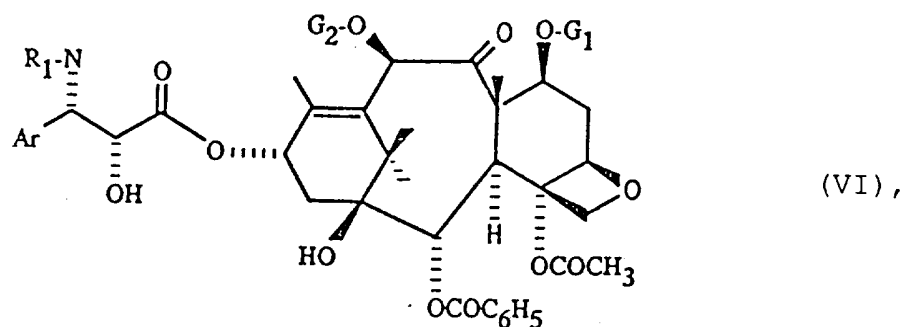
- rūgščioje terpėje apdorojant produktą, turintį bendrąją formulę (IV), tokiomis sąlygomis, kurios neveikia G_1 ir G_2 , yra gaunamas produktas, turintis bendrąją formulę:



15 kurioje Ar, G_1 ir G_2 yra tokie, kaip aprašyta aukščiau,

- tinkamu reagentu apdorojant produktą, turintį bendrąją formulę (V), prijungiamas benzoilo arba R_2 -O-CO-radikalas ir gaunamas produktas, turintis bendrąją formulę:

20



kurioje Ar, R₁, G₁ ir G₂ yra tokie, kaip aprašyta aukščiau, ir

- 5 - produkte, turinčiame bendrąją formulę (VI), apsaugines grupes G₁ ir G₂ pakeitus vandenilio atomais, gaunamas produktas, kurio bendroji formulė (I).

10 Dabar yra atrasta, o tai ir sudaro šio išradimo objektą, kad produktai, turintys bendrąją formulę (I), gali būti gauti:

- kondensuojant rūgštį, turinčią bendrąją formulę:

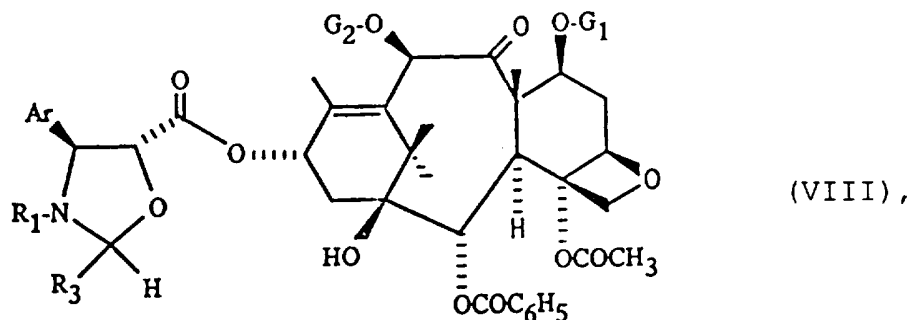


15

kurioje Ar ir R₁ yra tokie, kaip aprašyta aukščiau, o R₃ yra vandenilio atomas arba alkoksilo radikalas, turintis 1-4 anglies atomus, arba arilo radikalas, galintis turėti pakaitą, arba šios rūgšties darinį su bakatinu III arba su deacetil-10 bakatinu III, turinčiu bendrąją formulę III, kurioje G₁ yra hidroksilą apsauganti grupė, o G₂ yra acilo radikalas arba

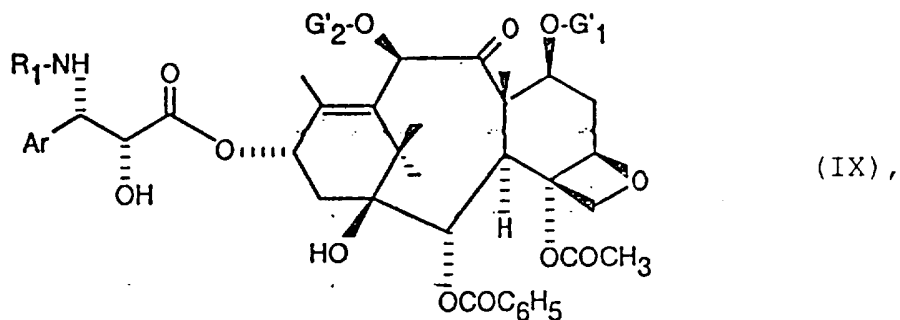
20

hidroksilą apsauganti grupė, gaunamas produktas, turintis bendrąją formulę:



5 kurioje Ar , R_1 , R_3 , G_1 , G_2 yra tokie, kaip aprašyta
aukščiau,

- pašalinama šoninės grandinės ir, jeigu reikia, hidroksilų, blokuotų G_1 ir G_2 grupėmis, apsauga, ir gaunamas produktas, turintis bendrąją formulę:



kurioje Ar ir R_1 yra tokie, kaip aprašyta aukščiau, G'_1 yra vandenilio atomas arba hidroksilą apsauganti grupė, o G'_2 yra vandenilio atomas arba acetilo radikalas arba hidroksilą apsauganti grupė, tada

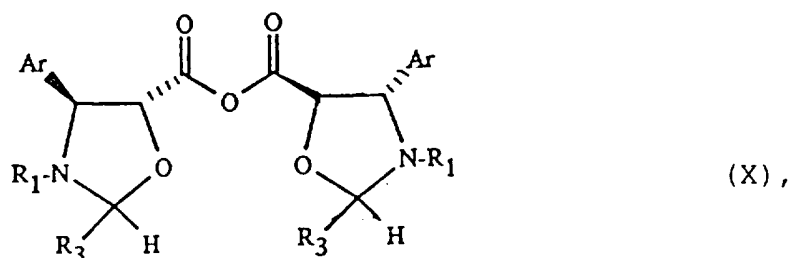
- produkte, turinčiame bendrąją formulę (IX), apsaugines grupes, jeigu reikia, pakeitus vandenilio atomais, gaunams produktas, turintis bendrąją formulę (I).

5 Pagal išradimą, produktą, kurio formulė (III), esterina rūgštimi, turinčia bendrąją formulę (VII), kartais jos anhidridu arba halogenidu, arba mišriu anhidridu.

10 Pirmenybė teikiama rūgščiai, turinčiai bendrąją formulę (VII), arba jos aktyviems dariniams, kuriuose R_3 yra vandenilio atomas arba alkoksilo radikalas, turintis 1-4 anglies atomus, arba fenilo radikalas, kuriame gali būti vienas arba keli elektronodonoriniai pakaitai, specialiai parinkti iš alkoksilo radikalų, turinčių
15 1-4 anglies atomus.

Esterinimas rūgštimi, turinčia bendrąją formulę (VII), gali būti vykdomas, esant kondensacijos agentui, tokiam kaip karbodiimidai, kaip dicikloheksilkarbodiimidas, 20 arba kaip reaktingas karbonatas, pvz., dipiridil-2-karbonatas, ir esant aktyvacijos agentui, tokiam kaip aminopiridinas, kaip dimetilamino-4-piridinas arba pirolidin-4-piridinas, organiniame tirpiklyje, parinktame iš eterių, tokių kaip tetrahidrofuranas, diizopropilo eteris, metil-t.butil-eteris arba dioksanai, 25 ketonų, tokių kaip metilizobutilketonas, esterių, tokių kaip etilo acetatas, izopropilo acetatas arba n.butilo acetatas, nitrilų, tokių kaip acetonitrilas, alifatinių angliavandenilių, tokių kaip pentanas, heksanas arba 30 heptanas, halogenintų alifatinių angliavandenilių, tokių kaip dichlormetanas arba dichlor-1, 2-etanas, arba aromatinių angliavandenilių, tokių kaip benzenas, toluenas, ksilenai, etilbenzenas, izopropilbenzenas arba chlorbenzenas, nuo -10 iki 90°C temperatūrų 35 intervale. Ypač gerai esterinimą vykdyti aromatiname tirpiklyje, kai temperatūra yra artima 20°C.

Esterinimas taip pat gali būti vykdomas rūgšties, kurios formulė (VII) anhidridu, turinčiu formulę:



- 5 kurioje Ar, R₁ ir R₃ yra tokie, kaip aprašyta aukščiau, esant aktyvacijos agentui, tokiam kaip aminopiridinas, kaip dimetilamino-4-piridinas arba pirolidin-4-piridinas, organiniame tirpiklyje, parinktame iš eterių, tokių kaip tetrahidrofuranas, diizopropilo eteris, 10 metil-t.butil-eteris arba dioksanas, ketonų, tokių kaip metilizobutylketonas, esterių, tokių kaip etilo acetatas, izopropilo acetatas arba n.butilo acetatas, nitrilų, tokių kaip acetonitrilas, alifatinių angliavandenilių, tokių kaip pentanas, heksanas arba heptanas, 15 halogenintų alifatinių angliavandenilių, tokių kaip dichlormetanas arba dichlor-1,2-etanas, arba aromatinių angliavandenilių, tokių kaip benzenas, toluenas, ksilenai, etilbenzenas, izopropilbenzenas, chlorbenzenas, nuo 0 iki 90°C temperatūroje.

20

Esterinimas gali būti vykdomas, vartojant rūgštį, kurios bendroji formulė (VII), halogenidą arba mišrųjį anhidridą, turinčius bendrąją formulę:



kurioje Ar, R₁ ir R₃ yra tokie, kaip aprašyta aukščiau, o X yra halogeno atomas arba aciloksi- arba aroiloksi-radikalas, ir galinčius pasigaminti in situ, esant bazei, pageidautina azotoorganinei, tokiai kaip
5 tretinis alifatinis aminas, kaip trietilaminas, piridinas, aminopiridinas, kaip dimetilamino-4-piridinas arba pirolidin-4-piridinas, vykdamt reakciją inertiniame organiniame tirpiklyje, parinktame iš eterių, tokių kaip tetrahidrofuranas, diizopropilo
10 eteris, metil-t.butileteris, dioksanas, ketonų, esterių, tokių kaip etilo acetatas, izopropilo acetatas, n.butilo acetatas, nitrilų, tokių kaip acetonitrilas, alifatinių angliavandenilių, tokių kaip pentanas, heksanas arba heptanas, halogenintų
15 alifatinių angliavandenilių, tokių kaip dichlormetanas, dichlor-1,2-etanas, aromatinių angliavandenilių, tokių kaip benzenas, ksilenai, etilbenzenas, izopropilbenzenas, chlorbenzenas, nuo 10 iki 80°C temperatūroje, geriausia apie 20°C.

20 Pirmenybė teikiama aktyvuotam dariniui, turinčiam bendrąją formulę (XI), kurioje X yra halogeno atomas arba aciloksi-radikalas, turintis 1-5 anglies atomus, arba aroiloksi-radikalas, kuriame arilo dalis yra
25 fenilas, galintis turėti nuo 1 iki 5 pakaitų, vienodų arba skirtingų atomų arba radikalų, parinktų iš halogenų (chloras, bromas) arba nitrogrupės, metilo arba metoksilo radikalų.

30 Šoninės grandinės apsauga gali būti pašalinama mineraline rūgštimi (druskos, sieros) arba organine rūgštimi (acto, metansulfonine, trifluormetansulfonine, p-toluensulfonine), vartojant ją vieną arba mišinyje ir reakciją vykdamt organiniame tirpiklyje, parinktame iš
35 alkoholių (metanolis, etanolis, propanolis, izopropanolis), eterių (tetrahidrofuranas, diizopropilo eteris, metil-t.butil-eteris), esterių (etilo acetatas,

5 izopropilo acetatas, n.butilo acetatas), alifatinių angliavandenilių (pentanas, heksanas, heptanas), halogenintų alifatinių angliavandenilių (dichlormetanas, dichlor-1,2-etanas), aromatinių angliavandenilių (benzenas, toluenas, ksilenai) ir nitrilų (acetonitrilas) nuo -10 iki 60°C, pageidautina nuo 15 iki 30°C, temperatūroje. Mineralinės arba organinės rūgštys gali būti imami katalitiniai arba stecheometriniai kiekiai, arba perteklius.

10

Apsauga gali būti šalinama oksidacinėmis sąlygomis, vartojant, pavyzdžiui, amonio nitrata ir cerio (IV) nitrata acetonitrilo-vandens mišinyje, arba dichlor-2,3-dician-5,6-benzochinoną-1,4 vandenyje.

15

Taip pat apsauga gali būti šalinama redukcinėmis sąlygomis, pavyzdžiui, hidrinant su katalizatoriumi.

20

Geriausios apsauginės grupės G_1 ir G_2 yra trichlor-2,2,2-etoksikarbonilo, (trichlormetil-2-propoksi)-2-karbonilo radikalai arba trialkilsililo, dialkil-arilsililo, alkildiarilsililo radikalai, kuriuose alkilo dalys turi 1-4 anglies atomus, ir geriausia, kai arilo dalys yra fenilo radikalai.

25

Apsauginių grupių G_1 ir, jeigu yra, G_2 , jeigu jos yra sililo radikalai, pakeitimas vandenilio atomais gali būti atliekamas kartu su šoninės grandinės apsaugos šalinimu.

30

Apsauginės grupės G_1 ir, jeigu yra, G_2 , kai jos yra trichlor-2,2,2-etoksikarbonilo arba (trichlormetil-2-propoksi)-2-karbonilo radikalai, yra šalinamos cinku, kartais kartu su variu, dalyvaujant acto rūgščiai, nuo 35 20 iki 60°C temperatūroje, arba dalyvaujant mineralinei arba organinei rūgščiai, tokiai, kaip druskos rūgštis arba acto rūgštis, išstirpinta alifatiname alkoholyje,

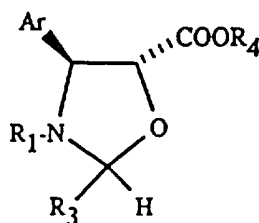
turinčiame 1-3 anglies atomus, arba alifatiniame esteryje, tokiame kaip etilo acetatas, izopropilo acetatas arba n.butilo acetatas, dalyvaujant cinkui, kartais kartu su variu.

5

Ši pakeitimą taip pat galima atlikti elektrolitine redukcija.

10

Rūgštį, turinčią bendrąją formulę (VII), galima gauti, šarminėje terpėje muilinant esterį, turintį bendrąją formulę:



(XII),

15

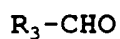
kurioje Ar, R₁, ir R₃ yra tokie, kaip aprašyta aukščiau, o R₄ yra alkilo radikalas, turintis 1-4 anglies atomus, kuriame, kaip pakaitas, gali būti fenilo radikalas.

20

Paprastai muilinama mineraline baze, tokia kaip šarmi-
nio metalo hidroksidas (ličio, natrio, kalio) arba
šarminio metalo karbonatas ar bikarbonatas (natrio
bikarbonatas, kalio karbonatas arba bikarbonatas)
vandens-alkoholio terpėje, tokioje kaip metanolis-
vanduo, nuo 10 iki 40°C, geriausia apie 20°C, tempe-
ratūroje.

25

Esteris, turintis bendrąją formulę (XII), gali būti gautas, reaguojant aldehidui, kurio bendroji formulė:



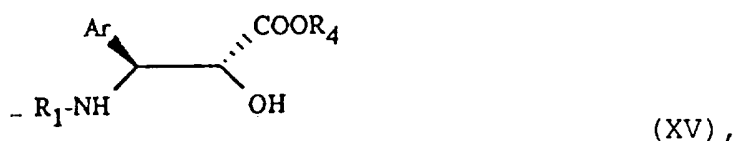
(XIII),

kurioje R_3 yra toks pats, kaip aprašyta aukščiau, kuris gali būti dialkilacetalio, enolio alkileterio arba ortoformiato, turinčio bendrąją formulę:



5

kurioje R_3 yra toks, kaip aprašyta aukščiau, formoje, su fenilizoserinu, kurio bendroji formulė:



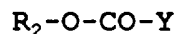
- 10 kurioje Ar, R_1 ir R_4 yra tokie, kaip aprašyta aukščiau, geriausia 2R, 3S formos, vykdant reakciją inertiniame organiniame tirpiklyje, esant mineralinei rūgščiai, tokiai kaip sieros rūgštis, arba organinei rūgščiai, tokiai kaip p.toluensulfoninė, kuri gali būti piridino druskos formoje, nuo 0°C iki reakcijos mišinio virimo temperatūros. Geriausiai tinkantys tirpikliai yra aromatiniai angliavandeniliai.
- 15

- 20 Fenilizoserino darinį, turintį bendrąją formulę (XV), galima gauti, acilinant fenilizoserino darinį, turintį bendrąją formulę:



kurioje Ar ir R_4 yra tokie, kaip aprašyta aukščiau.

Acilinama veikiant benzoilo chloridu arba reaktingu dariniu, turinčiu bendrąją formulę:



(XVII),

5 kurioje R_2 yra toks, kaip aprašyta aukščiau, o Y yra halogeno atomas (fluoro, chloro) arba liekana $-OR_2$ arba $-O-CO-OR_2$, vykdant reakciją organiniame tirpiklyje, tokiam kaip alifatinis esteris, pavz., etilo acetatas, arba halogenintas alifatinis angliavandenilis, kaip dichlormetanas, esant mineralinei arba
10 organinei bazei, tokiai kaip natrio bikarbonatas. Paprastai reakcija vykdoma $0-50^{\circ}C$ temperatūroje, geriausia apie $20^{\circ}C$.

15 Produktas, turintis bendrąją formulę (XVI), gali būti gautas tarptautinėje paraiškoje PCT WO 92/09589 aprašytomis sąlygomis.

Anhidridas, turintis bendrąją formulę (X), gali būti gautas, reaguojant dehidratacijos agentui, tokiam kaip
20 dicikloheksilkarbodiimidai, su rūgštimi, turinčia bendrąją formulę (VII), organiniame tirpiklyje, parinktame iš eterių, tokių kaip tetrahydrofuranas, diizopropilo eteris, metil-t.butil-eteris arba dioksanai, ketonų,
25 tokių kaip metilizobutilketonas, eterių, tokių kaip etilo acetatas, izopropilo acetatas, n.butilo acetatas, nitrilų, tokių kaip acetonitrilas, alifatinių angliavandenilių, tokių kaip pentanas, heksanas, heptanas, halogenintų alifatinių angliavandenilių, tokių kaip
30 dichlormetanas arba dichlor-1,2-etanas, arba aromatinių angliavandenilių, tokių kaip benzenas, toluenas, ksilenai, etilbenzenas, izopropilbenzenas arba chlorbenzenas, $0-30^{\circ}C$ temperatūroje.

Aktyvuota rūgštis, turinti bendrąją formulę (XI), gali būti gauta, veikiant sulfurilo halogenidu, pageidautina chloridu, arba produktu, turinčiu bendrąją formulę:



5

kurioje R_5 yra alkilo radikalas, turintis 1-4 anglies atomus, arba fenilo radikalas, galintis turėti 1-5 vienodus arba skirtingus atomus arba radikalus, kaip pakaitus, pasirinktus iš halogenų atomų arba nitrogrupės, metilo ir metoksilo radikalų, o Z yra halogeno atomas, pageidautina chloro atomas, rūgštį, kurios bendroji formulė (VII), tinkamame organiniame tirpiklyje, tokiame kaip tetrahidrofuranas, dalyvaujant organinei bazei, tokiai kaip tretinis aminas, kaip trietilaminas, 0-30°C temperatūrų intervale.

15

Pagal šį išradimą, būdas ypač tinka produktams, turintiems bendrąją formulę (I), kurioje R yra vandenilio atomas arba acetilo radikalas, R_1 yra benzoilo radikalas arba t-butoksikarbonilo radikalas, o Ar yra fenilo radikalas, kuriame gali būti pakaitų, gauti.

20

Toliau pateikti pavyzdžiai iliustruoja šį išradimą.

25 1 pavyzdys

10,0 g metilo t-butoksikarbonilamino-3-hidroksi-2-fenil-3-propionato-(2R, 3S) ir 0,25 g piridino p-toluensulfonato tirpalo 200 cm³ tolueno dehidratuojama, nudistiliuojant 20 cm³ tirpiklio. Į verdantį reakcijos mišinį per 5 min. supilama 6,34 cm³ p-metoksibenzaldehydo. Pylimo metu nudistiliuojama dar 50 cm³ tirpiklio, o po to dar 100 cm³. Atšaldžius iki temperatūros, artimos 20°C, per 10 min. supilama 80 cm³ cikloheksano. Mišinys šaldomas iki 0-5°C. Gauta tyrė filtruojama per stiklinį filtrą, ant filtro likusi masė

35

plaunama 40 cm³ cikloheksano ir džiovinama, esant suma-
žintam slėgiui, apie 20°C temperatūroje. Gaunama 10,39 g
(74 % išeiga) t-butoksikarbonil-3-(metoksi-4-fenil)-2-
fenil-4metoksikarbonil-5-okiazolidino-1,3-(2R, 4S, 5R),
5 turinčio tokias charakteristikas:

- infraraudonasis spektras (tabletė su KBr);
charakteringosios sugerties juostos yra: 3100-3000,
2980, 2960, 2930, 2910, 2840, 1740, 1700, 1614, 1514,
10 1460, 1435, 1390, 1370, 1245, 1175, 1165, 816, 760 ir
700 cm⁻¹;

- protonų magnetinio branduolinio rezonanso spektras
(400 MHz; CDCl₃, temperatūra 323°K, cheminiai poslin-
15 kiai, δ, m.d., sukinio-sukinio sąveikos konstantos, J, Hz):
1,11 (s, 9H); 3,60 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 4,58 (d, J=7,5,
2H); 5,42 (d platus, J=5,1H); 6,38 (s platus, 1H); 6,92
(d, J=7,5, 2H); 7,30 iki 7,45 (mt, 7H).

I 3,0 g gauto produkto, ištirpinto 27 cm³ metanolio,
yra supilama 14 cm³ vandeninio tirpalo, turinčio 0,31 g
ličio hidroksido monohidrato. 2 valandas maišoma apie
20°C temperatūroje. Metanolis nugarinamas sumažintame
slėgyje, po to pridedama 40 cm³ dichlormetano. Inten-
25 syviai maišant, reakcijos mišinys parūgštinamas iki
pH = 1 1 N druskos rūgštimi. Nudekantavus, vandeninė
fazė du kartus ekstrahuojama 40 cm³ dichlormetano. Su-
jungtos organinės fazės džiovinamos natrio sulfatu.
Nufiltravus ir nugarinus tirpiklį, gaunama 2,88 g
30 (94,5 % išeiga) t-butoksikarbonil-3-(metoksi-4-fenil)-
2-fenil-4-oksazolidin-1,3-karboksilinės-5 (2R, 4S, 5R)
rūgšties, turinčios tokias charakteristikas:

- infraraudonasis spektras (tabletė su KBr):
35 charakteringosios sugerties juostos yra: 3325-2675,
2980, 2955, 2935, 2845, 1755, 1700, 1615, 1590, 1515,
1460, 1250, 1175, 1030, 835, 763 ir 705 cm⁻¹;

- protonų magnetinio branduolinio rezonanso spektras (250 MHz, CDCl₃, cheminiai poslinkiai δ , m.d., sukinio-sukinio sąveikos konstanta J, Hz): 1,08 (s, 9H); 3,82 (s, 3H); 4,61 (d, J=5, 1H); 5,42 (d platus, J=5, 1H); 5 6,38 (s platus, 1H); 6.92 (d, J=7,5, 2 H); 7,30 iki 7,45 (mt, 7H).

2 pavyzdys

10 7,6 cm³ bevandenio tolueno ištirpinama 1,0 g t.butoksi-karbonil-3-(metoksi-4-fenil)-2-fenil-4-oksazolidin-1,3-karboksilinės-5(2R, 4S, 5R) rūgšties, 1,34 g acetoksi-4-benzoiloksi-2 α -epoksi-5 β , 20-dihidroksi-1,13 α -okso-9-bis-(trichlor-2,2,2-etoksi)-karboniloksi-7 β , 10 β -takse-
15 no-11 ir 0,061 g dimetilamino-4-piridino ir, maišant, į šį tirpalą 0°C temperatūroje pridedama 0,52 g dicikloheksilkarbodiimido. Filtruojant atskiriama dicikloheksilurėja ir perplaunama toluenu. Sujungtos organinės fazės perplaunamos 0,1 N druskos rūgštimi bei sočiu
20 natrio hidrokarbonato tirpalu ir džiovinamos natrio sulfatu. Nufiltravus ir sausai nugarinus tirpiklį sumažintame slėgyje, gaunama 2,09 g nevalyto acetoksi-4-benzoiloksi-2 α -epoksi-5 β , 20-hidroksi-1-okso-9-bis-(trichlor-2,2,2-etoksi)-karboniloksi-7 β ,10 β -taksen-11-
25 il-13 α -t.butoksikarbonil-3(metoksi-4-fenil)-2-fenil-4-oksazolidin-1,3-karboksilato-5 (2R, 4S, 5R), kurio charakteristikos yra tokios:

- infraraudonasis spektras (CHCl₃): charakteringosios
30 sugerties juostos yra: 3575, 1765, 1740, 1725, 1710, 1615, 1515, 1455, 1250, 1175, 980, 710 ir 700 cm⁻¹;

- protonų magnetinio branduolinio rezonanso spektras (400 MHz, CDCl₃, temperatūra 323 °K, cheminiai
35 poslinkiai δ , m.d., sukinio-sukinio sąveikos konstantos J, Hz): 1,09 (s, 9H), 1,18 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,72 (s, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 2,02

(m, 1H), 2,13 (dd, J=15 ir 9, 1H); 2,25 (dd, J=15 ir 9, 1H); 2,60 (mt, 1H); 3,38 (d, J=7, 1H); 3,38 (s, 3H); 4,12 (d, J=8, 1H); 4,26 (d, J=8, 1H); 4,60 (d, J=5, 1H); 4,61 (d, J=12, 1H); 4,78 (ab riba, J=11, 2H); 4,90 (d platus, J=10, 1H); 5,45 (d platus, J=5, 1H); 5,50 (dd, J=11 ir 7, 1H); 5,66 (d, J=7, 1H); 6,12 (t, J=9, 1H); 6,18 (s, 1H); 6,39 (s, platus); 6,94 (d, J=7,5, 2H); 7,42 (d, J=7,5, 2H); 7,35 iki 7,50 (mt, 5H); 7,49 (t, J=5, 2H); 7,63 (t, J=7,5, 1H); 8,03 (d, J=7,5, 2H).

10

I 0,161 g aukščiau gauto produkto, ištirpinto 2,1 cm³ etilo acetato, ipilama 9 µl 37 % (svorio) druskos rūgšties ir maišoma 3 valandas apie 20°C temperatūroje. Aukštos skiriamosios gebos skysčių chromatografinė analizė rodo, kad acetoksi-4-benzoiloksi-2α-epoksi-5β, 20-hidroksi-1-okso-9-bis-(trichlor-2,2,2-etoksi)-karboniloksi-7β, 10β-taksen-11-il-13α-t.butoksikarbonilamino-3-fenil-3-hidroksi-2-propionato-(2R, 3S) išeiga yra 95 %.

15

Acetoksi-4-benzoiloksi-2α-epoksi-5β, 20-hidroksi-1-okso-9-bis-(trichlor-2,2,2-etoksi)-karboniloksi-7β, 10β-taksen-11-il-13α-t.butoksikarbonilamino-3-fenil-3-hidroksi-2-propionatas-(2R, 3S) yra paverčiamas acetoksi-4-benzoiloksi-2α-epoksi-5β, 20-okso-9-trihidroksi-1,7β, 10β-taksen-11-ilo-(3α-t.butoksikarbonilamino-3-fenil-3-hidroksi-2-propionatu-(2R, 3S) (arba taksoteru), EP 0253738 aprašytomis sąlygomis.

25

3 pavyzdys

30

2,43 g metilo t.butoksikarbonilamino-3-hidroksi-2-fenil-3-propionato-(2R, 3S) ir 0,059 g piridino p-toluensulfonato tirpalo 60 cm³ tolueno dehidratuojama, nudistiliuojant 5 cm³ tirpiklio. Į pašildytą iki virimo reakcijos mišinį per 15 minučių supilama 1,7 g dimetoksi-3,4-benzaldehido dimetilacetolio, ištirpinto 14 cm³ tolueno. Pylimo metu nudistiliuojama 15 cm³

35

tolueno, o paskui dar 25 cm³. Atšaldžius maždaug iki 20°C temperatūros ir maišant, supilama 40 cm³ vandens. Po dekantavimo, organinė fazė džiovinama magnio sulfatu. Nufiltravus ir sausai nugarinus tirpiklį, likutis
5 ištirpinamas 8 cm³ diizopropilo eterio. Išsikristalinęs produktas atskiriamas filtruojant, perplaunamas diizopropilo eteriu, paskui džiovinamas sumažintame slėgyje. Gaunama 1,7 g (50 % išeiga) t.-butoksikarbonilamino-3-(dimetoksi-3,4-fenil)-2-fenil-4-metoksi-
10 karbonil-5-oksazolidino-1,3-(2R, 4S, 5R), turinčio tokias charakteristikas:

- infraraudonasis spektras (tabletė su KBr): charakteringosios sugerties juostos yra: 3085, 3065, 3030,
15 2975, 2935, 2840, 1740, 1700, 1600, 1520, 1495, 1455, 1425, 1265, 1175, 1025, 800, 755 ir 700 cm⁻¹;

- protonų magnetinio branduolinio rezonanso spektras (300 MHz, DMSO-d₆, cheminiai poslinkiai δ, m.d.,
20 sukinio-sukinio sąveikos konstantos J, Hz): 1,00 (s, 9H); 3,58 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 4,68 (d, J=4, 1H); 5,31 (mf, 1H); 6,34 (mf, 1H); 6,95 iki 7,10 (mt, 3H); 7,35 iki 7,50 (mt, 5H).

25 1,63 g taip gauto esterio ištirpinama 25 cm³ metanolio ir 7 cm³ vandens mišinyje ir pridedama 0,24 g 86 % kalio šarmo. Maždaug 20°C temperatūroje maišoma 40 minučių. Nugarinus metanolį sumažintame slėgyje ir 1 N druskos rūgštimi parūgštinus terpę iki pH 3-4, gaunamos
30 nuosėdos, kurios atskiriamos filtruojant. Nufiltruota masė perplaunama vandeniu ir išdžiovinama. Gaunama 1,45 g (92 % išeiga) t.butoksikarbonil-3-(dimetoksi-3,4-fenil)-2-fenil-4-oksazolidin-1,3-karboksilinės-5 (2R, 4S, 5R) 95 % grynumo rūgšties, kurios charakteristikos yra
35 tokios:

- infraraudonasis spektras (tabletė su KBr): charakteringosios sugerties juostos yra: 3225, 3030, 3005, 2975, 2930, 2840, 1740, 1710, 1610, 1600, 1515, 1465, 1455, 1260, 1175, 1020, 760 ir 700 cm^{-1} ;

5

- protonų magnetinio branduolinio rezonanso spektras (250 MHz, DMSO- d_6 , cheminiai poslinkiai δ , m.d.: sukinio-sukinio sąveikos konstantos J, Hz): 1,00 (s, 9H); 3,78 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 4,55 (d, J=4, 1H); 5,23 (mf, 1H); 6,29 (mf, 1H); 6,90 iki 7,10 (mt, 3H); 7,30 iki 7,50 (mt, 5H).

10

4 pavyzdys

15 Į 0,155 g t.butoksikarbonil-3-(dimetoksi-3,4-fenil)-2-fenil-4-oksazolidin-1,3-karboksilinės-5-(2R, 4S, 5R) rūgšties ir 0,24 g acetoksi-4-benzoiloksi-2 α -epoksi-5 β , 20-dihidroksi-1,13 α -okso-9-bis-(trichlor-2,2,2-etoksi)-karboniloksi-7 β ,10 β -takseno-11 suspensiją $2,5\text{ cm}^3$ bevandenio tolueno 0°C temperatūroje iš karto sudedama 0,076 g dicikloheksilkarbodiimido ir 0,0075 g dimetil-amino-4-piridino. Maišoma 1 valandą 0°C temperatūroje. Susidariusi dicikloheksilurėja atskiriama filtruojant. Nufiltruota masė perplaunama toluenu. Sujungtos tolueno fazės perplaunamos sočiu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu, o po to vandeniu. Išdžiovinus tirpalą ir sumažintame slėgyje sukonzentravus iki sauso būvio, gaunama 0,435 g (kiekybinė išėiga) acetoksi-4-benzoiloksi-2 α -epoksi-5 β , 20-hidroksi-1-okso-9-bis-(trichlor-2,2,2-etoksi)-karboniloksi-7 β , 10 β -taksen-11-ilo-13 α -t.butoksikarbonil-3-(dimetoksi-3,4-fenil)-2-fenil-4-oksazolidin-1,3-karboksilato-5-(2R, 3S, 5R), kurio charakteristikos yra tokios:

25

30

35

- infraraudonasis spektras (CCl_4): charakteringosios sugerties juostos yra: 3580, 3550, 3375, 3090, 3070,

3030, 1765, 1740, 1730, 1715, 1605, 1520, 1500, 1465, 1455, 1265, 1250, 1180, 1035, 985, 710 ir 695 cm^{-1} ;

- protonų magnetinio branduolinio rezonanso spektras
 5 (400 MHz, CDCl_3 , temperatūra 323 °K, cheminiai poslinkiai δ , m.d., sukinio-sukinio sąveikos konstantos J, Hz): 1,10 (s, 9H); 1,17 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); 1,66 (s, 3H); 1,70 (s, 1H); 1,82 (s, 3H); 1,90 (s, 3H); 2,02 (mt, 1H); 2,13 (dd, J=15 ir 9, 1H); 2,24 (dd, J=15 ir
 10 9, 1H); 2,60 (mt, 1H); 3,83 (d, J=7, 1H); 3,89 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 4,12 (d, J=8, 1H); 4,28 (d, J=8, 1H); 4,60 (d, J=4,5, 1H); 4,60 (d, J=12, 1H); 4,78 (ab riba, 2H); 4,89 (d platus, J=10, 1H); 4,90 (d, J=12, 1H); 5,46 (d platus, J=4,5, 1H); 5,50 (dd, J=11 ir 7, 1H);
 15 5,66 (d, J=7, 1H); 6,13 (t, J=9, 1H); 6,15 (s, 1H); 6,39 (s, 1H); 6,90 (d, J=7,5, 1H); 7,03 (d, J=1, 1H); 7,07 (dd, J=7,5 ir 1, 1H); 7,35 iki 7,50 (mt, 5H); 7,48 (t, J=7,5, 2H); 7,62 (t, J=7,5, 1H); 8,03 (d, J=7,5, 2H).

20

I 0,223 g aukščiau gauto esterio, ištirpinto 2,5 cm^3 metanolio, pridedama 2 μl metansulfoninės rūgšties ir 20°C temperatūroje maišoma 2,5 valandos. Aukštos skiriamosios gebos chromatografinė analizė rodo, kad
 25 acetoksi-4-benzoiloksi-2 α -epoksi-5 β , 20-hidroksi-1-okso-9-bis-(trichlor-2,2,2-etoksi)-karboniloksi-7 β ,10 β -taksen-11-ilo-13 α -t.butoksikarbonilamino-3-fenil-3-hidroksi-2-propionato-(2R, 3S) išeiga yra 88 %.

30

5 pavyzdys

0,495 g metilo t.butoksikarbonilamino-3-hidroksi-2-fenil-3-propionato-(2R, 3S), 0,021 g piridino p.toluen-sulfonato ir 0,295 g dimetoksi-2,4-benzaldehido tirpalo
 35 20 cm^3 bevandenio tolueno virinama su grižtamuoju šaldytuvu 24 valandas. Reakcijos metu susidaręs vanduo pašalinamas Dino-Starko būdu. Atšaldžius maždaug iki

- 20°C temperatūros, tirpalas plaunamas 37 % (svorio) natrio hidrosulfito tirpalu, po to sočiu natrio bikarbonato tirpalu. Nugarinus organinę fazę sumažintame slėgyje, gaunama 0,700 g (80 % išeiga)
- 5 t.butoksikarbonil-3-(dimetoksi-2,4-fenil)-2-fenil-4-metoksikarbonil-5-oksazolidino-1,3-(4S, 5R) kvazi-ekvimolekulinio diastereomerinio A ir B formų mišinio pavidalu, kurio charakteristikos yra tokios:
- 10 - infraraudonasis spektras (CCl₄): charakteringosios sugerties juostos yra: 3095, 3070, 3035, 2980, 2955, 2935, 2840, 1760, 1745, 1710, 1615, 1590, 1510, 1465, 1455, 1435, 1210, 1160, 1040, 835 ir 700 cm⁻¹;
- 15 - protonų magnetinio branduolinio rezonanso spektras (250 MHz, DMSO-D₆, cheminiai poslinkiai δ , m.d., sukinio-sukinio sąveikos konstanta J, Hz): 1,00 (s, -C(CH₃)₃ B); 1,22 (s, -C(CH₃)₃ A); 3,55 (mf, -COOCH₃ ar -OCH₃ B); 3,87 iki 3,85 (mt, -COOCH₃ ar -OCH₃ A ir B);
- 20 5,01 (d, J=2,5, -H₅ A); 5,21 (d, J=2,5, -H₄ A); 5,26 (d, J=4,5, -H₄ B); 6,46 (dd, J=7,5 ir 1,5, -C₆H₅ 2(-H₅) A); 6,52 (s, -H₂ A); 6,50-6,65 (mt, -H₂ ir C₆H₅ 2(-H₅ ir H₃) B + -C₆H₅ 2(-H₃) A); 7,00 (d, J=7,5, -C₆H₅ 2(-H₆) B); 7,30 iki 7,55 (mt, 5H, -C₆H₅ 4(-H₂ iki H₆) A ir B).
- 25 Į 0,700 g aukščiau gauto esterio tirpalą 9 cm³ metanolio ir 3 cm³ distiliuoto vandens mišinyje pridama 0,073 g ličio hidroksido monohidrato. Esant temperatūrai, artimai 20°C, maišoma 3 valandas ir 30 minučių. Metanolis nugarinamas sumažintame slėgyje. Vandeninė fazė perplaunama toluenu, po to 1 N druskos rūgštimi parūgštinama iki pH = 3-4. Susidariusios nuosėdos nufiltruojamos ir plaunamos dideliu kiekiu vandens iki neutralios terpės, o tada džiovinamos
- 35 sumažintame slėgyje. Gaunama 0,450 g (74 % išeiga) t.butoksikarbonil-3-(dimetil-2,4-fenil)-2-fenil-4-oksazolidin-1,3-karboksilinės-5-(4S, 5R) rūgšties kvazi-

ekvimolekulinio diastereoizomerinio A ir B formų mišinio pavidalu, kurio charakteristikos yra tokios:

- infraraudonasis spektras (tabletė su KBr): charakteringosios sugerties juostos yra: 3300-2700, 2700-2250, 3070, 3030, 3005, 2975, 2940, 2840, 1710, 1615, 1590, 1510, 1460, 1210, 1160, 1035, 835 ir 700 cm^{-1} ;
- protonų magnetinio branduolinio rezonanso spektras (200 MHz, DMSO- d_6 , temperatūra 393 °K, cheminiai poslinkiai δ , m.d., sukinio-sukinio sąveikos konstantos J, Hz; 2 diastereoizomerų mišinys santykiu 55/45: 1,00 (s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, B); 1,25 (s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, A); 3,75 iki 3,85 (mt, 6H, $-\text{OCH}_3$, A ir B); 4,43 (d, J=5, $-\text{H}_5$, B); 4,77 (d, J=2, $-\text{H}_5$, A); 5,21 (d, J=2, $-\text{H}_4$, A); 5,21 (d, J=2, $-\text{H}_4$, B); 6,42 (dd, J=7,5 ir 1,5, $-\text{C}_6\text{H}_5$, 2($-\text{H}_5$), A); 6,49 (s, $-\text{H}_2$, A); 6,45-6,60 (mt, $-\text{H}_2$ ir $-\text{C}_6\text{H}_5$, 2($-\text{H}_5$ ir H_3), B + $-\text{C}_6\text{H}_5$, 2($-\text{H}_3$), A); 7,02 (d, J=7,5, $-\text{C}_6\text{H}_5$, 2($-\text{H}_6$), A); 7,15 (d, J=7,5, $-\text{C}_6\text{H}_5$, 2($-\text{H}_6$), A); 7,25 iki 7,50 (mt, 5H, $-\text{C}_6\text{H}_5$, 4($-\text{H}_2$ iki $-\text{H}_6$), A ir B).

6 pavyzdys

I maišomą 1,671 g t.butoksikarbonil-3-(dimetoksi-2,4-fenil)-2-fenil-4-oksazolidin-1,3-karboksilinės-5-(4S, 5R) rūgšties ir 1,003 g acetoksi-4-benzoiloksi-2 α -epoksi-5 β ,20-dihidroksi-1,13 α -okso-(bis-(trichlor-2,2,2-etoksi)-karboniloksi-7 β ,10 β -takseno-11 suspensiją 8 cm^3 bevandenio tolueno 0 °C temperatūroje iš karto pridėdama 0,656 g dicikloheksilkarbodiimido ir 0,0287 g dimetilamino-4-piridino. Maišoma 10 minučių 0°C, o po to dar 5 valandas - apie 20°C temperatūroje. Susidariusi dicikloheksilurėja atskiriama filtruojant ir perplauna toluenu. Sujungtos tolueno fazės plaunamos sočiu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu, po to vandeniu. Išdžiovinus, nufiltravus ir sukonzentravus sumažintame slėgyje, gaunama 1,623 g nevalyto acetoksi-

4-benzoiloksi-2 α -epoksi-5 β ,20-hidroksi-1-okso-9-bis-
(trichlor-2,2,2-etoksi)-karboniloksi-7 β ,10 β -taksen-11-
ilo-13 α -t.butoksikarbonil-3-(dimetoksi-2,4-fenil)-2-fe-
nil-4-oksazolidin-1,3-karboksilato-5-(4S, 5R) diaste-
5 roizomerų mišinio, kurio komponentai atskiriami skysčių
chromatografija ant silikagelio, eliuentu naudojant
etilacetato-cikloheksano (tūrio santykiu 75:25) mišinį.

10 Vienas iš dviejų diastereoizomerų turi tokias charak-
teristikas:

- protonų magnetinio branduolinio rezonanso spektras
(400 MHz, CDCl₃, cheminiai poslinkiai δ , m.d., siukinio-
sukinio sąveikos konstantos J, Hz): 1,20 (s, 3H); 1,25
15 (s, 9H); 1,30 (s, 3H); 1,76 (s, 1H); 1,85 (s, 3H); 2,00
(s, 3H); 2,05 (mt, 1H); 2,17 (s, 3H); 2,26 (dd, J=15 ir
9, 1H); 2,34 (dd, J=15 ir 9, 1H); 2,60 (mt, 1H); 3,82
(s, 3H); 3,92 (s, 3H); 3,95 (d, J=7, 1H); 4,14 (d, J=8,
1H); 4,30 (d, J=8, 1H); 4,62 (d, J=12, 1H); 4,80 (ab
20 riba, 2H); 4,90 (mt, 1H); 4,92 (mt, 1H); 4,92 (d, J=12,
1H); 5,36 (dd, J=11 ir 7, 1H); 5,70 (d, J=7, 1H); 6,28
(s, 1H); 6,34 (t, J=9, 1H); 6,43 (dd, J=7,5 ir 1,5,
1H); 6,51 (d, J=1,5, 1H); 6,69 (d, J=1,5, 1H); 7,16 (d,
J=7,5, 1H); 7,35 iki 7,50 (mt, 3H); 7,48 (t, J=7,5,
25 2H); 7,67 (d, J=7,5, 2H); 7,63 (t, J=7,5, 1H); 8,04 (d,
J=7,5, 2H).

Kitas diastereoizomeras turi tokias charakteristikas:

30 - infraraudonasis spektras (CCl₄): charakteringosios
sugerties juostos yra: 3580, 3550-3300, 3070, 3030,
1760, 1740, 1710, 1610, 1590, 1510, 1455, 1435, 1260,
1250, 1210, 1180, 1035, 985, 710 ir 700 cm⁻¹;

35 - protonų magnetinio branduolinio rezonanso spektras
(400 MHz, CDCl₃, cheminiai poslinkiai δ , m.d., sukinio-
sukinio sąveikos konstantos J, Hz): 1,10 (s, 9H:

-C(CH₃)₃; 1,16 (s, 3H: -CH₃ 16 ar 17); 1,24 (s, 3H: -CH₃ 16 ar 17); 1,53 (s, 3H: -CH₃ 19); 1,66 (s, 1H: -CH₃ 18); 2,00 (s, 3H: -COCH₃); 2,00 (mt, 1H: -(CH)-H₆); 2,12 (dd, J=15 ir 9, 1H: -(CH)-H₁₄); 2,24 (dd, J=15 ir 9, 1H: -(CH)-H₁₄); 2,60 (mt, 1H: -(CH)-H₆); 3,82 (d, J=7, 1H: -H₃); 3,82 (s, 3H: -OCH₃); 3,90 (s, 3H: -OCH₃); 4,12 (d, J=8, 1H: -H₂₀); 4,26 (d, J=8, 1H: -(CH)-H₂₀); 4,55 (d, J=12, 1H: -O(CH)-H CCl₃CH₂OCOO -7); 4,78 (ab, J=11, 2H: O-CH₂Cl₃CH₂O-COO -10); 4,89 (d platus, J=10, 1H: -H₅); 4,89 (d, J=12, 1H: -O(CH)-HCl₃CCH₂OCOO -7); 5,46 (d platus, J=4, 1H: -H₄'); 5,50 (dd, J=11 ir 7, 1H: -H₇); 5,65 (d, J=7, 1H: -H₂); 6,05 (t, J=9, 1H: -H₁₃); 6,16 (s, 1H: -H₁₀); 6,50 (mt, 2H: -C₆H₅ 2' (-H₃ ir -H₅)); 6,72 (mf, 1H: -H₂'); 7,22 (d, J=7,5, 1H: -C₆H₅ 2' (-H₆)); 7,30 iki 7,50 (mt, 5H: C₆H₅ 4' (-H₂ iki -H₆)); 7,48 (t, J=7,5, 2H: -O-COC₆H₅ (-H₃ ir -H₅)); 7,63 (t, J=7,5, 1H: -OCOC₆H₅ (-H₄)); 8,03 (d, J=7,5, 2H: -OCOC₆H₅ (-H₂ ir H₆)).

I 1,623 g taip gauto nevalyto esterio tirpalą 20 cm³ metanolio įpilama 80 µl metansulfoninės rūgšties ir 4 valandas maišoma, esant temperatūrai apie 20°C. Aukštos skiriamosios gebos skysčių chromatografinė analizė rodo, kad acetoksi-4-benzoiloksi-2α-epoksi-5β,20-okso-9-bis-(trichlor-2,2,2-etoksi)-karboniloksi-7β,10β-tak-sen-11-ilo-13α-t.butoksikarbonilamino-3-fenil-3-hidroksi-2-propionato-(2R, 3S) išeiga yra 88 %.

7 pavyzdys

30

10,0 g metilo t.butoksikarbonilamino-3-hidroksi-2-fenil-3-propionato-(2R, 3S), 1,0 g piridino p-toluensulfonato ir 5,7 cm³ benzaldehido dimetilacetalio tirpalas 250 cm³ bevandenio tolueno virinimas su grįžtamuju šaldytuvu. Per 2 valandas nudistiliuojama 200 cm³ tirpiklio. Tirpalas atšaldomas iki maždaug 20°C temperatūros ir perplaunamas 50 cm³ vandens. Atskyrus organinę fazę,

35

išdžiovinus ir sausai nugarinus tirpiklį, gautas likutis ištirpinamas 14 cm³ diizopropileterio. Gauta tyrė filtruojama, perplaunama ir džiovinama. Gaunama 8,4 g (65 % išeiga) t.butoksikarbonilamino-3-difenil-2,4-metoksikarbonil-5-oksazolidino-1,3(2R, 4S, 5R) vieno izomero pavidalu, kurio charakteristikos yra tokios:

- infraraudonasis spektras (tabletė su KBr): charakteringos sugerties juostos yra: 3250, 3095, 3070, 3030, 2975, 1710, 1500, 1460, 1165, 760 ir 700 cm⁻¹;

- protonų magnetinio branduolinio rezonanso spektras (300 MHz, DMSO-d₆, cheminiai poslinkiai δ, m.d. sukinio-sukinio sąveikos konstantos J, Hz): 0,95 (s, 9H); 4,26 (mf, 1H); 5,10 (mf, 1H); 6,20 (s, 1H); 7,25 iki 7,55 (mt, 5H).

I 7,07 g aukščiau gauto esterio, ištirpinto 88 cm³ metanolio ir 22 cm³ vandens, įpilama 1,26 g 86 % kalio šarmo. Maišoma per naktį apie 25°C temperatūroje. Metanolis nugarinamas sumažintame slėgyje ir 1 N druskos rūgštimi parūgštinama iki pH=2. Gautos nuosėdos nufiltruojamos, gerai išplaunamos vandeniu iki neutralios terpės ir išdžiovinamos sumažintame slėgyje. Gaunama 7,0 g (kiekybinė išeiga) t.butoksikarbonil-3-difenil-2,4-oksazolidin-1,3-karboksilinės-5(2R, 4S, 5R) rūgšties vieno diastereoizomero, kurio charakteristikos yra tokios:

- infraraudonasis spektras (tabletė su KBr): pagrindinės charakteringosios sugerties juostos yra: 3080, 3050, 3030, 3005, 2975, 1760, 1695, 1600, 1585, 1490, 1460, 1435, 1175, 760 ir 700 cm⁻¹;

- protonų magnetinio branduolinio rezonanso spektras (200 MHz, DMSO-d₆, cheminiai poslinkiai δ, m.d., sukinio-sukinio sąveikos konstantos J, Hz): 0,98 (s, 9H);

3,38 (s, 3H); 4,71 (d, J=4, 1H); 5,30 (d, platus, J=4, 1H); 6,38 (s, 1H); 7,25 iki 7,55 (mt, 5H).

8 pavyzdys

5

I 1,25 g t.butoksikarbonil-3-difenil-2,4-oksazolidin-1,3-karboksilinės-5-(2R, 4S, 5R) rūgšties ir 1,08 g acetoksi-4-benzoiloksi-2 α -epoksi-5 β ,20-dihidroksi-1,13 α -okso-9-bis-(trichlor-2,2,2-etoksi)-karboniloksi-7 β ,10-takseno-11 suspensijos 12 cm³ bevandenio tolueno pridėdama 0,70 g dicikloheksilkarbodiimido ir 0,030 g dimetilamino-4-piridino. Maišoma 24 valandas apie 20°C temperatūroje. Susidariusi dicikloheksilurėja atskiriama filtruojant ir perplaunama toluenu. Sujungtos organinės fazės plaunamos sočiu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu. Išdžiovinus ir sumažintame slėgyje nugarinus tirpiklį iki sauso būvio, gaunama 2,27 g nevalyto produkto, kuris valomas naudojant skysčių chromatografiją ant silikagelio. Eliuentu naudojamas

20 heksano-etilo acetato (tūrio santykiu 1:1) mišinys. Gaunama 1,05 g (75 % išeiga) acetoksi-4-benzoiloksi-2 α -epoksi-5 β ,20-hidroksi-1-okso-(bis-(trichlor-2,2,2-etoksi)-karboniloksi-7 β ,10 β -taksen-11-ilo-13 α -t.butoksi-karbonil-3-difenil-2,4-oksazolidin-1,3-karboksilato-5-

25 (2R, 4S, 5R) vieno diastereoizomero, kurio charakteristikos yra tokios:

- infraraudonasis spektras (tabletė su KBr): pagrindinės charakteringosios sugerties juostos yra: 3250, 3095, 3070, 3030, 2975, 1710, 1500, 1460, 1165, 760 ir 700 cm⁻¹;

30

- protonų magnetinio branduolinio rezonanso spektras (400 MHz, CDCl₃, cheminiai poslinkiai δ , m.d., sukinio-sukinio sąveikos konstantos J, Hz): 1,05 (s, 9H); 1,15 (s, 3H); 1,25 (s, 3H); 1,63 (s, 3H); 1,73 (s, 1H); 1,80 (s, 3H); 1,87 (mf, 3H); 2,01 (mt, 1H); 2,08 (dd, J=15

35

ir 9, 1H); 2,23 (dd, J=15 ir 9, 1H); 2,58 (mt, 1H); 3,81 (d, J=7, 1H); 4,10 (d, J=8, 1H); 4,60 (d, J=12, 1H); 4,61 (d, J=4, 1H); 4,78 (a,b, J=11, 2H); 4,87 (d platus, J=10, 1H); 4,90 (d, J=12, 1H); 5,46 (mt, 1H);
 5 5,50 (dd, J=11 ir 7, 1H); 5,63 (d, J=7, 1H); 6,13 (mt, 1H); 6,13 (s, 1H); 6,43 (mf, 1H); 7,35 iki 7,50 (mt, 10H); 7,48 (t, J=7,5, 2H); 7,62 (t, J=7,5, 1H); 8,03 (d, J=7,5, 2H).

10 Į 41 mg aukščiau gauto esterio, ištirpinto 0,4 cm³ metanolio, pridedama 2,6 µl metansulfoninės rūgšties ir maždaug 20°C temperatūroje maišoma 48 valandas. Aukštos skiriamosios gebos chromatografinė analizė rodo, kad
 15 9-bis(trichlor-2,2,2-etoksi)-karboniloksi-7β,20β-tak-sen-11-ilo-13α-t.butoksikarbonilamino-3-fenil-3-hidroksi-2-propionato-(2R, 3S) išeiga yra 50 %.

9 pavyzdys

20

10,0 g metilo t.butoksikarbonilamino-3-hidroksi-2-fenil-3-propionato-(2R, 3S), 0,334 g piridino p-toluensulfonato ir 3,75 cm³ trimetilortoformiato tirpalas 70 cm³ tolueno virinamas su grižtamuoju
 25 šaldytuvu. Nudistiliuojama 4 cm³ tirpiklio. Atšaldžius maždaug iki 20°C temperatūros, nufiltruojama ir filtratas sausai išgarinamas. Likutis tirpinamas 50 cm³ heksano. Gauta tyrė filtruojama, perplaunama ir džiovinama. Gaunama 4,6 g (40 % išeiga) t.butoksikarbonil-3-metoksi- -fenil-4-metoksikarbonil-5-oksa-
 30 zolidino-1,3-(4S, 5R) diastereoizomerų mišinio, kurio charakteristikos yra tokios:

- infraraudonasis spektras (CH₂Cl₂): charakteringosios
 35 sugerties juostos yra: 2980, 2955, 2935, 2840, 1760, 1745, 1710, 1495, 1460 440, 1175, 1080 ir 1065 cm⁻¹;



- protonų magnetinio branduolinio rezonanso spektras (300 MHz, DMSO-d₆, temperatūra 393 °K, cheminiai poslinkiai δ, m.d., sukinio-sukinio sąveikos konstanta J, Hz), diastereoizomerų mišinys 65/35: 1,22 (s, 3H); 1,32 (s, 3H); 3,34 (s, 3H); 3,43 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); 4,55 (d, J=3, 1H); 4,68 (d, J=8, 1H); 4,98 (d, 1H); 4,98 (d, J=8, 1H); 5,17 (d, J=3, 1H); 6,10 (s, 1H); 6,13 (s, 1H); 7,20 iki 7,50 (mt, 5H).
- 10 Į 11,27 g aukščiau gauto produkto, ištirpinto 85 cm³ metanolio ir 28 cm³ vandens, pridedama 16,1 g ličio hidroksido monohidrato ir maišoma 30 minučių apie 20°C temperatūroje. Metanolis nudistiliuojamas sumažintame slėgyje, po to pridedama 145 cm³ vandens ir 245 cm³
- 15 etilo acetato. Maišomas dvifazis mišinys ataušinamas iki 0°C, ir 1 N druskos rūgštimi parūgštinama iki pH=5. Vandens fazė atskiriama dekantuojant ir ekstrahuojama etilo acetatu du kartus po 75 cm³. Nufiltravus ir 25°C temperatūroje ir sumažintame slėgyje sukonzentravus iki
- 20 50 cm³ tūrio, į šį likusį tirpalą 0°C temperatūroje pridedama 9,80 g acetoksi-4-benzoiloksi-2α-epoksi-5β,20-dihidroksi-1,13α-okso-(bis-(trichlor-2,2,2-etoksi)-karboniloksi-7β,10β-takseno-11, 4,29 g dicikloheksilkarbodiimido ir 0,25 g dimetilamino-4-piridino.
- 25 Maišoma 15 minučių 0°C temperatūroje, po to 3 valandas apie 20°C temperatūroje. Susidariusi dicikloheksilurėja nufiltruojama ir perplaunama etilo acetatu. Sujungtos organinės fazės perplaunamos sočiu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu. Išdžiovinus ir sausiai nugarinus
- 30 sumažintame slėgyje, gaunama 14,75 g acetoksi-4-benzoiloksi-2α-epoksi-5β,20-hidroksi-1-okso-9-bis-(trichlor-2,2,2-etoksi)-karboniloksi-7β,10β-taksen-11-ilo-13α-t.butoksikarbonil-3-metoksi-2-fenil-4-oksazolidin-1,3-karboksilato-5-(4S, 5R) diastereoizomerų mišinio, kurio charakteristikos yra tokios:
- 35

- infraraudonasis spektras (CH_2Cl_2): charakteringosios sugerties juostos yra: 1760, 1725-1710, 1600, 1450, 1245, 1175, 1060, 985 ir 815 cm^{-1} ;

- 5 - protonų magnetinio branduolinio rezonanso spektras (400 MHz, CDCl_3 , temperatūra $323\text{ }^\circ\text{K}$, cheminiai poslinkiai δ , m.d. sukinio-sukinio sąveikos konstantos J , Hz): 1,23 (s, 3H); 1,32 (s, 3H); 1,35 (mf, 9H); 1,88 (s, 3H); 1,91 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); 2,08 (mt, 1H);
 10 2,26 (ab dedubliuota, $J=15$ ir 9, 1H); 2,65 (mt, 1H); 3,65 (s, 3H); 3,92 (d, $J=7$, 1H); 4,18 (d, $J=8$, 1H); 4,31 (d, $J=8$, 1H); 4,64 (d, $J=12$, 1H); 4,80 (d, $J=7$, 1H); 4,83 (ab riba, 2H); 4,95 (d platus, $J=10$, 1H); 4,95 (d, $J=12$, 1H); 5,04 (d, platus, $J=7$, 1H); 5,58
 15 (dd, $J=11$ ir 7, 1H); 5,72 (d, $J=7$, 1H); 6,25 (s, 1H); 6,31 (s, 1H); 6,34 (t, $J=9$, 1H); 7,30 iki 7,55 (mt, 5H); 7,54 (t, $J=7,5$, 2H); 7,68 (t, $J=7,5$, 1H); 8,08 (d, $J=7,5$, 2H).
- 20 Į 0,617 g aukščiau gauto esterio, ištirpinto $7,6\text{ cm}^3$ etilo acetato, įpilama 47 ?l 37 % (svorio) druskos rūgšties. Apie $20\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje maišoma 20 valandų. Aukštos skiriamosios gebos chromatografinė analizė
 25 rodo, kad acetoksi-4-benzoiloksi-2 α -epoksi-5 β ,20-hidroksi-1-okso(bis-(trichlor-2,2,2-etoksi)-karboniloksi-7 β ,10 β -taksen-11-ilo-13 α -t.butoksikarbonilamino-3-fenil-3-hidroksi-2-propionato-(2R, 3S) išeiga yra 53 %.

10 pavyzdys

- 30 4,01 g metilo benzoilamino-3-hidroksi-2-fenil-3-propionato-(2R, 3S) ir 0,01 g piridino p-toluensulfonato tirpal : 70 cm^3 tolueno dehidratuojamas, nudistiliuojamas 30 cm^3 tirpiklio. Įpilama dar 30 cm^3 tolueno ir
 35 nudistiliuojama dar 20 cm^3 tirpiklio. Atšaldžius, įpilama 2,57 g p-metoksibenzaldehido dimetilacetalio tirpalas 6 cm^3 tolueno. Priedama dar 20 cm^3 tolueno ir



40 minučių kaitinama apie 100°C temperatūroje, nudistiliuojant iš viso 60 cm³ tirpiklio. Atšaldžius, drumstas tirpalas filtruojamas per medvilnę, tada koncentruojamas iki sauso būvio. Gaunama 6,13 g gelsvos alyvos, kuri 12 valandų maišoma su 30 cm³ cikloheksano. Nufiltravus per stiklinį filtrą ir perplovus nuosėdas 2 kartus po 10 cm³ cikloheksano, gaunama 5,09 g (91 % išeiga) benzoil-3-(metoksi-4-fenil)-2-fenil-4-metoksikarbonil-5-oksazolidino-1,3-(2R, 4S, 5R).

10

I 4,80 g aukščiau gauto produkto, ištirpinto 120 cm³ metanolio, įpilama 25 cm³ 86 % kalio šarmo tirpalo, turinčio 834 mg kalio šarmo. Maišoma 1 valandą apie 20°C temperatūroje. Sumažintame slėgyje nugarinus metanolį, įpilama 25 cm³ vandens ir 50 cm³ izopropilo eterio. Dekantuojant atskirta vandens fazė 2 kartus perplaunama 25 cm³ izopropilo oksido. Pridėjus druskos rūgšties, vandeninė fazė parūgštinama iki pH=1, tada pridedama 50 cm³ dichlormetano. Sujungtos organinės fazės perplaunamos 25 cm³ vandens ir išdžiovinamos natrio sulfatu. Nufiltravus ir sausai nugarinus, gaunama 4,49 g (97 % išeiga) benzoil-3-(metoksi-4-fenil)-2-fenil-4-oksazolidin-1,3-karboksilinės-5-(2R, 4S, 5R) rūgšties.

25

11 pavyzdys

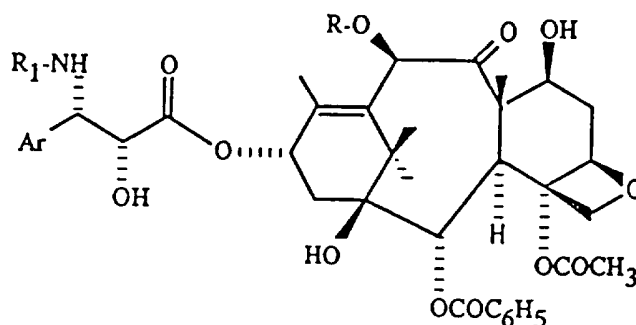
I 0,137 g 85 % grynumo diacetoksi-4,10β-benzoiloksi-2α-epoksi-5β,20-dihidroksi-1,13α-okso-9-trietilsililoksi-7β-takseno-11 ir 0,0521 g dicikloheksilkarbodiimido tirpalo 1 cm³ tolueno pridedama 0,1023 g benzoil-3-(metoksi-4-fenil)-2-fenil-4-oksazolidin-1,3-karboksilinės-5-(2R, 4S, 5R) rūgšties ir 5,2 mg dimetilamino-4-piridino tirpalo 3 cm³ tolueno. Dvi valandas ir 15 minučių maišoma apie 20°C temperatūroje. Dicikloheksilurėja atskiriama filtruojant. I filtratą įpilama 20 cm³ sotaus natrio bikarbonato tirpalo. Nudekantavus,

35

- vandeninė fazė ekstrahuojama dichlormetanu 3 kartus po 30 cm³. Sujungtos organinės fazės išdžiovinamos natrio sulfatu. Nufiltravus ir sukonzentravus, gaunama 0,2108 g produkto, kuris valomas chromatografuojant per 7 g silicio dioksido, esančio 30 cm aukščio ir 1,5 cm skersmens kolonėlėje, eliuentu naudojant cikloheksano-etilo acetato mišinį (tūrio santykis 70:30). Gaunama 127,4 mg (70,54 % išeiga) diacetoksi-4,10β-benzoiloksi-2α-epoksi-5β,20-hidroksi-1-okso-9-trietilsililoksi-7β-taksen-11-ilo-13α-benzoil-3-(metoksi-4-fenil)-2-fenil-4-oksazolidin-1,3-karboksilato-5-(2R, 4S, 5R), kurio struktūrą patvirtina protonų magnetinio branduolinio rezonanso spektras, ir kurio grynumas yra artimas 95 %.
- Į 40 mg aukščiau gauto produkto, ištirpinto 2 cm³ etanolio, pridedama 400 μl etanolinio 0,9 N druskos rūgšties tirpalo ir apie 20°C temperatūroje maišoma 6 valandas. Aukštos skiriamosios gebos skysčių chromatografinė analizė rodo, kad diacetoksi-4,10β-benzoiloksi-2α-epoksi-5β,20-dihidroksi-1,7β-okso-9-taksen-11-ilo-13α-benzoil-3-fenil-3-propionato-(2R, 3S) (arba taksolio) išeiga yra 51,4 %.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Taksano darinių, turinčių bendrąją formulę:



5

kurioje

R yra vandenilio atomas arba acetilo radikalas,

10 R₁ yra benzoilo radikalas arba R₂-O-CO- radikalas, kuriame R₂ yra:

- linijinis arba šakotas alkilo radikalas, turintis 1-8 anglies atomus, alkenilas, turintis 2-8 anglies atomus, alkinilas, turintis 3-8 anglies atomus, cikloalkilas, turintis 3-6 anglies atomus, cikloalkenilas, turintis 4-6 anglies atomus, arba bicikloalkilas, turintis 7-10 anglies atomų; šiuose radikaluose gali būti vienas arba keli pakaitai, pasirinkti iš halogenų atomų arba hidroksilo, alkoksilo radikalų, turinčių 1-4 anglies atomus, dialkilamino radikalo, kurio kiekviena alkilo dalis turi 1-4 anglies atomus, piperidino, morfolino, piperazinilo-1 (kurio 4-je padėtyje, kaip pakaitas, gali būti alkilo radikalas, turintis 1-4 anglies atomus, arba fenilalkilo radikalas, kurio alkilo dalis turi 1-4 anglies atomus) radikalų, cikloalkilo, turinčio 3-6 anglies atomus, cikloalkenilo, turinčio 4-6 anglies atomus, fenilo, ciano-

grupės, karboksilo arba alkiloksikarbonilo, kurio alkilo dalis turi 1-4 anglies atomus,

5 - arba fenilo radikalas, kuriame, kaip pakaitai, gali būti vienas arba keli atomai arba radikalai, pasirinkti iš alkilų, turinčių 1-4 anglies atomus, arba alkoksilų, turinčių 1-4 anglies atomus, radikalų,

10 - arba sotasis ar nesotasis 5- ar 6-naris azoto heterociklilo radikalas, kuriame, kaip pakaitai, gali būti vienas arba keli alkilo radikalai, turintys 1-4 anglies atomus,

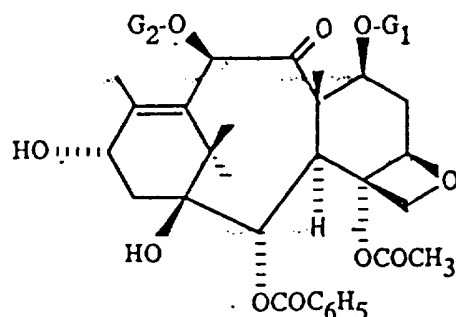
15 turint omenyje, kad cikloalkilo, cikloalkenilo arba bicikloalkilo radikaluose, kaip pakaitai, gali būti vienas arba keli alkilo radikalai, turintys 1-4 anglies atomus, ir

20 Ar yra fenilo radikalas arba α - arba β -naftilo radikalas, kuriuose, kaip pakaitai, gali būti vienas arba keli atomai ar radikalai, pasirinkti iš halogenų atomų (fluoro, chloro, bromo, jodo) ir alkilų, alkenilų, alkinilų, arilų, arilalkilų radikalų, alkoksilo grupės, alkiltiogrupės, ariloksilo, ariltiogrupės, 25 hidroksilo, hidroksialkilo, merkaptogrupės, formilo, acilo, acilaminogrupės, aroilaminogrupės, alkoksikarbonilaminogrupės, aminogrupės, alkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, karboksilo, alkoksikarbonilo, karbamilo, dialkilkarbamoilo, cianogrupės ir trifluor- 30 metilo, turint menyje, kad alkilo radikalai ir kitų radikalų alkilo dalys turi 1-4 anglies atomus ir kad alkenilų ir alkinilų radikalai turi 3-8 anglies atomus, o arilo radikalai yra fenilo arba α - arba β -naftilo radikalai,

35

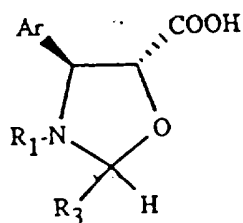
gavimo būdas, b i o k i r i a n t i s tuo, kad esterina blokuo akatino III darinį arba blokuotą

deacetil-10 bakatino III darinį, turintį bendrąją formulę:



- 5 kurioje G_1 yra hidroksilą apsauganti grupė, G_2 - acetilo radikalas arba hidroksilą apsauganti grupė,

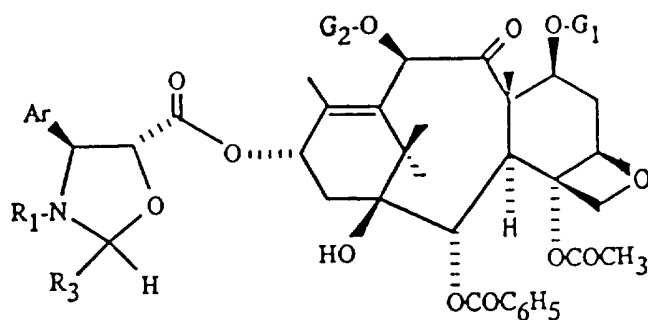
rūgštimi, turinčia bendrąją formulę:



10

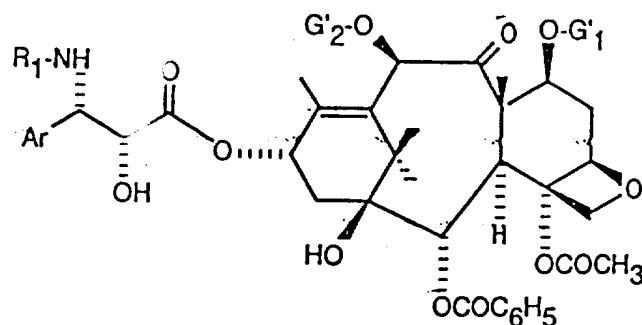
kurioje Ar ir R_1 yra tokie, kaip nusakyta anksčiau, o R_3 yra vandenilio atomas arba arilo radikalas, galintis turėti pakaitų,

- 15 arba šios rūgšties dariniu, susidarant produktui, turinčiam bendrąją formulę:



kurioje Ar , R_1 , R_3 , G_1 ir G_2 yra tokie, kaip nusakyta anksčiau, deblokuoja šio produkto šoninę grandinę ir, jeigu reikia, hidroksilą apsaugančias grupes G_1 ir G_2 ir gauna produktą, turintį bendrąją formulę:

5



kurioje Ar ir R_1 yra tokie, kaip nusakyta anksčiau, G_1' yra vandenilio atomas arba hidroksilą apsauganti grupė, o G_2' yra vandenilio atomas arba acetilo radikalas arba hidroksilą apsauganti grupė, kuriame apsaugines grupes G_1' ir, jeigu reikia, G_2' pakeičia vandenilio atomais jau žinomais būdais.

10

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad esterinimą vykdo rūgštimi arba vienu iš jos darinių, kuriuose Ar ir R_1 yra tokie, kaip nusakyta 1 punkte, o R_3 yra vandenilio atomas arba alkoksilo radikalas, turintis 1-4 anglies atomus, arba fenilo radikalas, kuriame, kaip pakaitai, gali būti vienas arba keli elektronodonoriniai radikalai.

15

20

3. Būdas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad elektronodonorinius radikalus pasirenka iš alkoksilo radikalų, turinčių 1-4 anglies atomus.

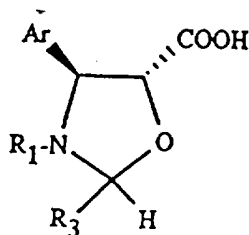
25

4. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad bakatino III arba deacetil-10-bakatino III apsaugines grupes G_1 ir G_2 pasirenka iš (trichlor-2,2,2-etoksi)karbonilo ir (trichlormetil-2-propoksi)-2-karbo-

nilo radikalų, trialkilsililo, dialkilarilsililo, alkildiarilsililo arba triarilsililo radikalų, kuriuose alkilo dalys turi 1-4 anglies atomus, o arilo dalys geriausia kai yra fenilo radikalai.

5

5. Būdas pagal 1-4 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad esterina rūgštimi, kurios bendroji formulė yra:



10 kurioje Ar ir R_1 yra tokie, kaip nusakyta 1 punkte, o R_3 yra toks kaip 1-3 punktuose, esant kondensacijos agentui ir aktyvacijos agentui, atliekant reakciją organiniame tirpiklyje $-10 - 90^{\circ}\text{C}$ temperatūrų intervale.

15 6. Būdas pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kondensacijos agentą pasirenka iš karbodiimidų ir aktyviųjų karbonatų, o aktyvacijos agentą - iš aminopiridinų.

20 7. Būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kondensacijos agentą parenka iš dicikloheksilkarbodiimido ir dipiridil-2-karbonato, o aktyvacijos agentą - iš dimetilamino-4-piridino ir pirolidin-4-piridino.

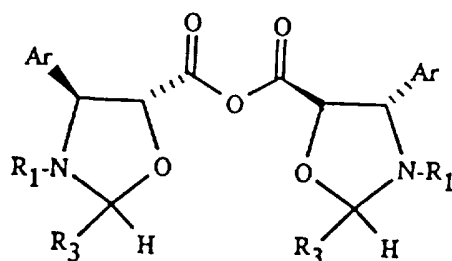
25

8. Būdas pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tirpiklį parenka iš eterių, ketonų, esterių, nitrilų, alifatinių angliavandenilių, halogenintų alifatinių angliavandenilių ir aromatinių angliavandenilių.

30

9. Būdas pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tirpiklį parenka iš aromatinių angliavandenilių.

5 10. Būdas pagal vieną iš 1-4 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad esterina anhidridu, turinčiu bendrąją formulę:



10 kurioje Ar ir R₁ yra tokie kaip 1 punkte, o R₃ yra toks kaip viename iš 1-3 punktų, ir reakciją vykdo, dalyvaujant aktyvacijos agentui organiniame tirpiklyje, esant temperatūrai nuo 0 iki 90°C.

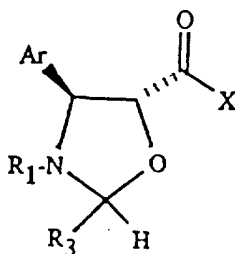
15 11. Būdas pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aktyvacijos agentą parenka iš aminopiridinių.

20 12. Būdas pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aktyvacijos agentą parenka iš dimetilamino-4-piridino ir pirolidin-4-piridino.

25 13. Būdas pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tirpiklį parenka iš eterių, ketonų, esterių, nitrilų, alifatinių angliavandenilių, halogenintų alifatinių angliavandenilių ir aromatinių angliavandenilių.



14. Būdas pagal vienu iš 1-4 punktu, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad esterinimą vykdo aktyvuota
rūgštimi, kurios formulė:



5

kurioje Ar ir R_1 yra tokie, kaip 1 punkte, R_3 yra toks kaip viename iš 1-3 punktų, o X yra halogeno atomas, aciloksi- arba ariloksi-radikalas, kuri gali būti gautama in situ, esant bazei organiniame tirpiklyje 10-80°C temperatūrų intervale.

15. Būdas pagal 14 punkta, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad bazę parenka iš azoto organinių bazių.

15 16. Būdas pagal 15 punkta, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad organinę azoto bazę parenka iš tretinių alifa-
tinių aminų, piridino ir aminopiridinių.

17. Būdas pagal 14 punkta, b e s i s k i r i a n t i s
20 tuo, kad tirpiklį parenka iš eterių, ketonų, esterių,
nitrilų, alifatinių angliavandenilių, halogenintų ali-
fatinių angliavandenilių ir aromatinių angliavan-
denilių.

25 18. Būdas pagal 17 punkta, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad tirpikli parenka iš aromatinių angliavandenilų.

19. Būdas pagal vienu iš 1-4 punktu, b e s i s k i -
30 r i a n t i s tuo, kad šoninės grandinės apsaugos ir,
jeigu yra, hidroksilo grupių apsaugos sililinėmis

grupuotėmis pašalinimą vykdo, dalyvaujant mineralinei arba organinei rūgščiai arba jų mišiniams, organiniame tirpiklyje, esant temperatūrai tarp -10 ir $+60^{\circ}\text{C}$.

5 20. Būdas pagal 19 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad mineralinę rūgštį parenka iš druskos ir sieros rūgščių, o organinę rūgštį - iš acto, metansulfoninės, trifluormetansulfoninės ir p-toluensulfoninės rūgščių.

10 21. Būdas pagal 19 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tirpiklį parenka iš alkoholių, eterių, esterių, nitrilų, alifatinių angliavandenilių, halogenintų alifatinių angliavandenilių ir aromatinių angliavandenilių.

15 22. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šoninės grandinės apsaugą pašalina oksidatoriumi vandens arba hidro-organinėje terpėje.

20 23. Būdas pagal 22 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad oksidatorius yra amonio ir cerio (IV) nitratas hidroorganinėje terpėje.

25 24. Būdas pagal 22 arba 23 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidro-organinė terpė yra vandens ir acetonitrilo mišinys.

30 25. Būdas pagal 22 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad oksidatorius yra dichlor-2,3-dician-5,6-benzochinonas-1,4, ištirpintas vandenyje.

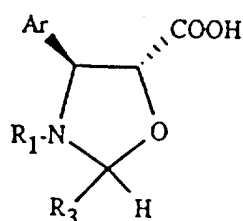
3 26. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šoninės grandinės apsaugą pašalina hidrinimo būdu.

27. Būdas pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidrina vandeniliu, esant katalizatoriui.



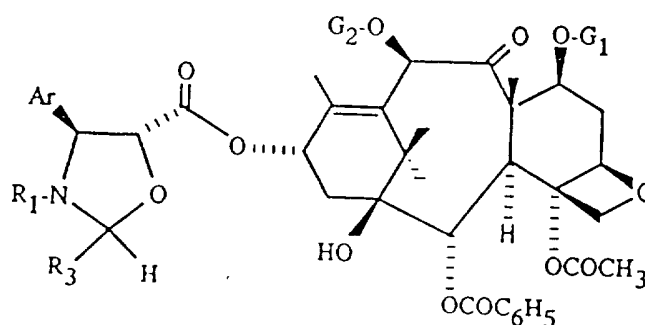
28. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad apsauginių grupių G_1 ir, jeigu yra, G_2 , kurios
yra trichlor-2,2,2-etoksikarbonilo arba (trichlormetil-
2-propoksi)-2-karbonilo radikalai, pakeitimą vandenilio
5 atomais vykdo cinku, kartais kartu su variu, daly-
vaujant acto rūgščiai, 20-60°C temperatūrų intervale,
arba mineraline ar organine rūgštimi, ištirpinta
alifatiniam alkoholyje, turinčiame nuo 1 iki 3 anglies
atomų, arba alifatiniam esteryje, dalyvaujant cinkui,
10 kartais kartu su variu.

29. Rūgštys, kurių bendroji formulė:



15 kurioje Ar ir R_1 yra tokie, kaip 1 punkte, o R_3 - toks,
kaip viename iš 1-3 punktų, o taip pat jų druskos,
esteriai, anhidridai, mišrieji anhidridai arba halo-
genidai.

20 30. Produktas, kurio bendroji formulė yra:



kurioje Ar ir R_1 yra tokie, kaip 1 punkte, R_3 - toks
kaip viename iš 1-3 punktų, o G_1 ir G_2 - tokie, kaip
viename iš 1-4 punktų.