

(11) Patent numeris: **3674**

(51) Int.Cl.⁵: **C07C 313/06**

(21) Paraiškos numeris: **IP963**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 09 10**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 03 27**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 01 25**

(60) SU duomenys: **SU 4831093, 1990 09 10**

(31,32,33) Prioritetas: **405739, 1989 09 11, US**

(72) Išradėjas:
Donald Roy Maulding, US
Anil Kumar, US

(73) Patent savininkas:
AMERICAN CYANAMID COMPANY, One Cyanamid Plaza, Wayne, New Jersey 07470, US

(74) Patentinis patikėtinis:
Reda Žabollėnė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
23-(C₁-C₆alkiloksimo)-LL-F28249 gavimo būdas

(57) Referatas:

Aprašomas 23-(C₁-C₆alkiloksimo)-LL-F28249 junginių gavimo būdas, oksidinant kristalinius 5-O-(p-nitrobenzoi)-LL-F28249 junginius.

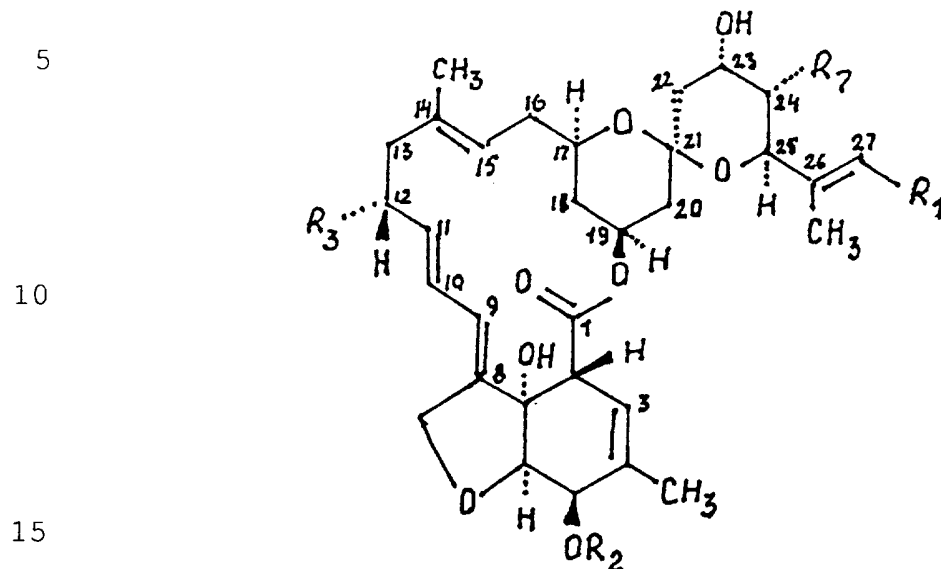
Šis išradimas skirtas 23-(C₁-C₆alkiloksim)-LL-F28249 junginių gavimui. Sutrumpinimas LL-F28249 naudojamas eilei junginių, kuriuos produkuoja Streptomyces cyaneogriseus rūšies noncyanogenus porūšio fermentinis buljonas, saugomas NRR kolekcijoje 15773 numeriu.

Šio išradimo tikslas yra sukurti 23-(C₁-C₆alkiloksim)-LL-F28249 junginių, konkrečiau 23-(metiloksim)-LL-F28249α(moksidektino), stipriai veikiančios endektocidinės medžiagos, gavimo būdą.

Šis išradimas priskiriamas 23-(C₁-C₆alkiloksim)-LL-F28249 junginių gavimo būdai, į kurią įeina LL-F28249 junginio 5-tos padėties hidroksilo grupės blokavimas p-nitrobenzoilchloridu, susidarant atitinkamam 5-O-(p-nitrobenzoil)-LL-F28249 junginiui, šio junginio oksidinis, susidarant 5-O-(p-nitrobenzoil)-23-okso-LL-F28249 kristaliniam dariniui, šio darinio veikimas C₁-C₆alkoksilaminu arba jo druska, susidarant tarpiniam kristaliniam 23-(C₁-C₆alkiloksim)-5-O-(p-nitrobenzoil)-LL-F28249, ir šio tarpinio produkto deblokavimas, dalyvaujant bazei, susidarant norimam junginiui - 23-(C₁-C₆alkiloksim)-LL-F28249. Galima deblokuoti kristalinis 5-O-(p-nitrobenzoil)-23-okso-LL-F28249 junginius baze, susidarant atitinkamiems 23-okso-LL-F28249 junginiams, o po to šiuos junginius veikti C₁-C₆alkoksilaminu arba jo druska ir gauti norimą junginį - 23-(C₁-C₆alkiloksim)-LL-F28249.

23-(C₁-C₆alkiloksim)-LL-F28249 junginiai ir jų, kaip priešhelmintinių, insekticidinių, priešnematodinių, priešektoparazitorinių ir akaricidinių medžiagų panaudojimas aprašytas JAV patente Nr. 4916154. Junginiai-antibiotikai, pažymėti LL-F28249, aprašyti laukiančioje sprendimo JAV paraiškoje, serijos Nr. 732252, paduotoje 1985 m. gegužės 10 d.

Šis išradimas priskiriamas junginio LL-F28249 23-(C₁-C₆alkiloksiminių) darinų gavimo būdui. LL-F28249 junginių struktūrinė formulė yra:



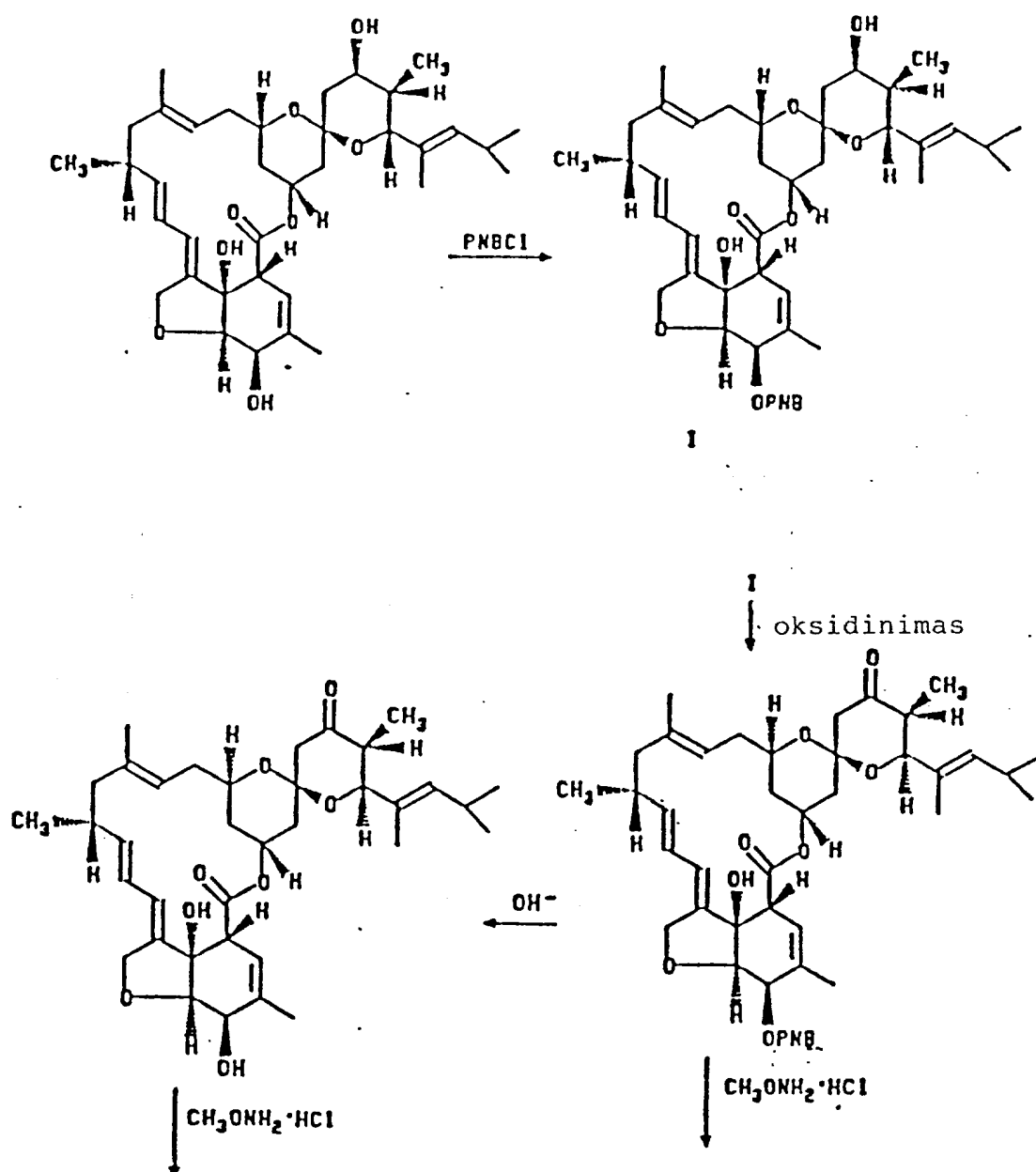
Komponentė	R ₁	R ₂	R ₃	R ₇
LL-F28249α	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	CH ₃
LL-F28249β	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
LL-F28249c	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
LL-F28249ε	CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃
LL-F28249f	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
LL-F28249h	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃
LL-F28249i	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃
LL-F28249k	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃

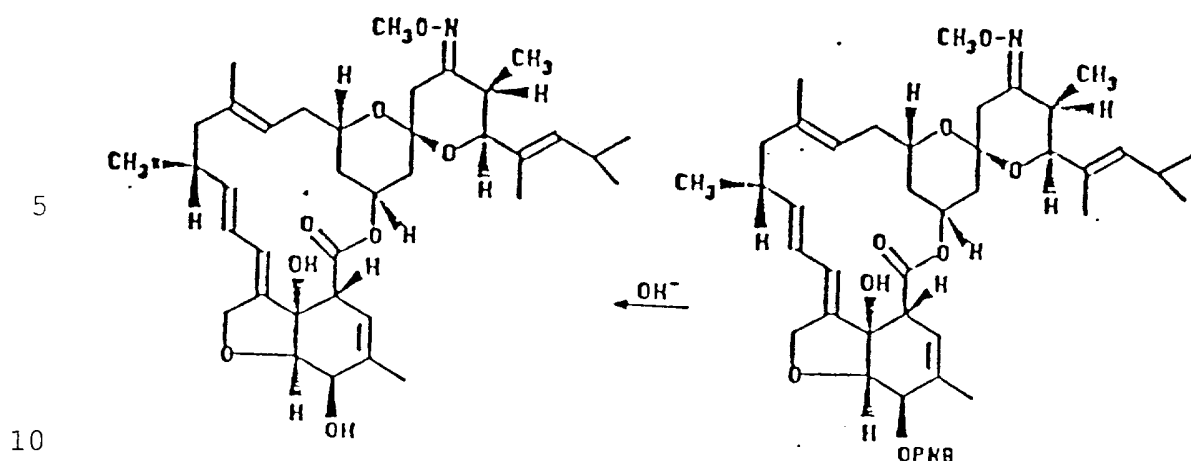
Toliau siūlomas 23-(C₁-C₆alkiloksim)-LL-F28249 junginių gavimo būdas, kuriame kristaliniai 5-O-(p-nitrobenzoi)-23-okso-LL-F28249 dariniai deblokuojami, panaudojant bazę, ir gaunami atitinkami 23-okso-LL-F28249 junginiai, o po to šie junginiai veikiami C₁-C₆-alkoksilaminu arba jo druska, susidarant norimam junginiui - 23-(C₁-C₆alkiloksim)-LL-F28249.

Pradine medžiaga naudojant LL-F28249 ir metoksilamino hidrochloridą, kaip C₁-C₆ alkoksilaminą, išradime siūlomą būdą galima pailiustruoti schema 1, kurioje PNB yra p-nitrobenzoilo grupė:

5

Schema 1





Junginio LL-F28249 5-tos padėties hidroksilo grupė blokuojama, veikiant LL-F28249 p-nitrobenzoilchloridu organiniame tirpiklyje, tokiame kaip, pavyzdžiui, toluenas, metileno chloridas, etilacetatas, acetonitrilas ir pan., geriausia toluole, ir esant organinei bazei, tokiai kaip, pavyzdžiui, piridinas, trietilaminas, N-metilpirolidinas ir pan., geriausia trietilaminui.

Netikėtai buvo rasta, kad oksidinant 5-O-(p-nitrobenzoil)-LL-F28249, gaunamas kristalinis produktas - atitinkamas 5-O-(p-nitrobenzoil)-23-okso-LL-F28249 junginys. Šį kristalinį produktą galima paprastai ir efektyviai išgryninti, perkristalinant iš tinkamo organinio tirpiklio, ir taip išvengti ilgos ir sudėtingos valymo procedūros, kuriai reikia tokių metodų, kaip kolonėlių chromatografija. 5-O-(p-nitrobenzoil)-LL-F28249 junginius galima sėkmingai suoksidinti, panaudojant oksidavimo sistemą, pasirinktą iš grupės, į kurią įeina piridinbichromatas ir acto rūgšties anhidridas; piridinbichromatas ir dimetilformamidas; tret.-butoksi-aliuminis ir o-benzochinonas; fosforo pentoksidas ir dimetilsulfoksidas; mangano dioksidas; ir acto rūgšties anhidridas ir dimetilsulfoksidas.

Tinkamiausia oksidavimo sistema junginiams 5-O-(p-nitrobenzoil)-LL-F28249 oksidinti yra mangano dioksidas tirpiklyje, tokiame kaip, pavyzdžiui, metileno chlo-

ridas, acetonitrilas, etilacetatas ir pan., geriausia etilacetate.

5 Dar geresnė oksidavimo sistema junginiams 5-O-(p-nitrobenzoil)-LL-F28249 oksidinti yra acto rūgšties anhidridas ir dimetilsulfoksidas, esant piridinui ir rūgščiai, tokiai kaip, pavyzdžiui, acto rūgštis, trifluoracto rūgštis, dichloracto rūgštis, monochloracto rūgštis ir pan., geriausia monochloracto rūgščiai. Ne-
10 tikėtai buvo rasta, kad panaudojant acto rūgšties anhidridą ir dimetilsulfoksidą, esant piridinui ir rūgščiai, labai padidėja 5-O-(p-nitrobenzoil)-23-okso-LL-F28249 darinių išeiga, palyginus su tuo, jeigu naudojamas tik acto rūgšties anhidridas ir dimetil-
15 sulfoksidas. Pavyzdžiui, jeigu oksidinama acto rūgšties anhidridu ir dimetilsulfoksidu, esant piridinui ir monochloracto rūgščiai, tai 5-O-(p-nitrobenzoil)-23-okso-LL-F28249α išeiga yra 76%, tuo tarpu, kai oksidinant be piridino ir monochloracto rūgšties, išeiga yra 2-4%.

20 Kristalinį 5-O-(p-nitrobenzoil)-23-okso-LL-F28249 darinį galima valyti prieš deblokavimą (p-nitrobenzoilo grupės atskėlimą) arba reakciją su C₁-C₆alkoksilamino hidrochloridu, perkristalinant iš tinkamo tirpiklio
25 (geriausia iš n-propanolio).

Geriausia nevalyto reakcijos produkto - 5-O-(p-nitrobenzoil)-23-okso-LL-F28249 - tirpalą organiniame tirpiklyje, tokiaime kaip toluolas, veikti vandeniniu
30 C₁-C₆alkoksilaminohidrochlorido ir natrio acetato tirpalu, maišant tol, kol nustos gamintis oksimas. Susidaręs tarpinis produktas - 23-(C₁-C₆alkiloksim)-5-O-(p-nitrobenzoil)-LL-F28249 išskiriamas ir valomas perkristalinant iš tinkamo tirpiklio, geriausia iš n-butanolio.

35 Perkristalintas 23-(C₁-C₆alkiloksim)-5-O-(p-nitrobenzoil)-LL-F28249 deblokuojamas, veikiant natrio hidrok-

sidu 0-25°C temperatūroje, ir gaunamas norimas produktas - 23-(C₁-C₆alkiloksim)-LL-F28249. Apsauginės grupės atskėlimas (deblokavimas) atliekamas, veikiant 23-(C₁-C₆alkiloksim)-5-O-(p-nitrobenzoil)-LL-F28249 tirpalą organiniame tirpiklyje, tokiame kaip toluenas, dioksanas, n-butanolis ir pan., geriausia dioksane, vandeniniu natrio hidroksido tirpalu 0-25°C temperatūroje ir gautas 23-(C₁-C₆alkiloksim)-LL-F28249 išskiriamas iš organinės fazės, panaudojant įprastas metodikas, tokias kaip tirpalo sukonzentravimas ir filtravimas arba tirpiklio nugarinimas.

Kad būtų geriau suprantamas išradimas, toliau yra duodami pavyzdžiai, visų pirma konkretesnių detalių pailiustravimui. Šie pavyzdžiai neriboja išradimo apimties, kuri duodama išradimo apibūrinime.

Jeigu atskirai nepažymėta, visos nurodytos dalys yra svorio dalys; analizė atlikta aukšto slėgio skysčio chromatografijos (sutrumpintai ASSCh) metodu ir protonų magnetinio rezonanso (sutrumpintai ¹H-BMR) metodu.

1 pavyzdys

25 5-O-(p-nitrobenzoil)-LL-F28249α gavimas

Maišomas LL-F28249α (6,36 g, 10,4 molio) tirpalas metileno chloride veikiamas piridinu (1,98 g, 25,0 molio) ir p-nitrobenzoilchloridu (2,45 g, 13,2 molio) 20-25°C temperatūroje. Po 4 valandų reakcijos mišinys 20-25°C temperatūroje veikiamas sočiu natrio bikarbonato tirpalu ir metileno chloridu ir maišomas tol, kol visiškai ištirpsta. Atskiriami sluoksniai, organinis sluoksnis plaunamas iš eilės sočiu natrio bikarbonato tirpalu, 5% druskos rūgštimi ir sočiu natrio chlorido tirpalu, nugarinamas vakuume ir gaunama 7,9 g (kiekybinė išeiga) kietų putų pavidalo norimo produkto. Produktas iden-

tifikuotas ASSCh, ^1H -BMR ir masių spektroskopijos metodais.

2 pavyzdys

5

5-O-(p-nitrobenzoil)-LL-F28249 α gavimas

Maišomas LL-F28249 α (6,13 g, 10,0 mmolių) tirpalas toluene veikiamas trietilaminu (2,53 g, 25 mmoliai), atšaldoma iki 15°C, 15-22°C temperatūroje pridedamos kelios porcijos p-nitrobenzoilo chlorido (2,60 g, 14 mmolių) ir maišoma 6 valandas 20-24°C temperatūroje. Į reakcijos mišinį pridedama vandens, maišoma 10 minučių ir filtruojama. Filtratas atskiriamas, organinis sluoksnius plaunamas iš eilės sočiu natrio bikarbonato tirpalu, 3N druskos rūgštimi ir vandeniu. Nugarinus tirpiklį vakuume, gaunama 7,55 g kietų putų pavidalo norimo produkto.

20 3 pavyzdys

5-O-(p-nitrobenzoil)-23-okso-LL-F28249 α gavimas, panaudojant piridinbichromatą ir dimetilformamidą

Į maišomą 5-O-(p-nitrobenzoil)-LL-F28249 α (3,12 g, 4,10 mmolio) tirpalą dimetilformamide pridedama viena porcija piridinbichromato (18,8 g, 50 mmolių), maišoma 20-25°C temperatūroje 6 valandas, reakcijos mišinys išpilamas į vandenį, maišoma 15 minučių ir filtruojama. Nufiltruotos nuosėdos perplaunamos vandeniu, džiovinamos ore ir ištirpinamos etilacetate. Gautas mišinys virinamas 15 minučių su grįžtamu šaldytuvu, apdorojamas diatomitu ir filtruojamas. Filtratas nugarinamas vakuume. Likusi raudonai rudos spalvos kieta medžiaga perkristalinama iš n-propanolio. Gaunama 3,33 g (išeiga 52%, skaičiuojant pagal LL-F28249) baltų kristalų pavidalo norimo produkto. Lyd. temp.: 217-221°C. Pro-

duktas identifiikuotas ^1H -BMR ir masių spektroskopijos metodais.

4 pavyzdys

5

5-O-(p-nitrobenzoil)-23-okso-LL-F28249 α gavimas, panaudojant piridinbichromatą ir acto rūgšties anhidridą

I tik ką pagamintą piridinbichromato (0,19 g, 0,5 mmolio) ir acto rūgšties anhidrido (0,3 g, 3,0 mmolio) mišinį pridedamas 5-O-(p-nitrobenzoil)-LL-F28249 (0,38 g, 0,5 mmolio) tirpalas metileno chloride intensyviai maišant. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 15 minučių, virinamas su grįžtamu šaldytuvu 6-8 valandas, atšaldomas iki kambario temperatūros ir veikiamas vandeniu. Gerai pamaišius, atskiriami sluoksniai, organinis sluoksnis plaunamas sočiu natrio bikarbonato tirpalu ir nugarinamas vakuume. Liekana tirpinama etilacetate ir chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant etilacetatą. Gaunama silpnai pilkšvos spalvos medžiaga. Ši kieta medžiaga maišoma su etilacetato:heksano (55:45) mišiniu, filtruojama, filtratas koncentruojamas vakuume. Gaunama 0,26 g šiek tiek gelsvos kietos norimos medžiagos. Medžiaga identifiukuota ^1H -BMR ir ASSCh metodais.

5 pavyzdys

5-O-(p-nitrobenzoil)-23-okso-LL-F-28249 α gavimas, panaudojant tret.-butoksialiuminį ir o-benzochinoną

5-O-(p-nitrobenzoil)-LL-F28249 α (0,38 g, 0,50 mmolio), tret.-butoksialiuminio (0,184 g, 0,74 mmolio) ir o-benzochinono (0,216 g, 2 mmoliai) mišinys toluole maišomas ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 valandas, atšaldomas iki kambario temperatūros, veikiamas toluolu ir praskiesta sieros rūgštimi (16%), pamaišoma 5 mi-

notes ir filtruojama. Atskiriamas filtratas, organinis sluoksnis plaunamas vandeniu ir nugarinamas vakuume. Gaunama stiklo pavidalo liekana. Ji tirpinama etilacetate ir filtruojama per neutralų aliuminio oksidą.

5 Nugarinus filtratą vakuume, gaunama 0,324 g baltos medžiagos (išeiga 71%, pagal ASSCh duomenis).

6 pavyzdys

10 5-O-(p-nitrobenzoil)-23-okso-LL-F-28249 α gavimas, panaudojant fosforo pentoksidą ir dimetilsulfoksidą

I 5-O-(p-nitrobenzoil)-LL-F28249 α (0,38 g, 0,50 mmolio) ir dimetilsulfoksido (0,75 g, 9,6 mmolio) tirpalą metileno chloride pridedama iš karto miltelių pavidalo fosforo pentoksido (0,107 g, 0,75 mmolio), maišoma 20-25°C temperatūroje 19 valandų, įlašinama trietilamino (0,30 g, 3,0 mmolio), pamaišoma 30 minučių, po to pridedama metileno chlorido ir vandens, ir maišoma dar

20 5 minutes. Atskiriami sluoksniai, organinis sluoksnis plaunamas praskiesta druskos rūgštimi (7%) ir nugarinamas vakuume. Gaunama 0,28 g (pagal ASSCh duomenis, grynumas yra 47%) baltos kietos norimos medžiagos.

25 7 pavyzdys

5-O-(p-nitrobenzoil)-23-okso-LL-F28249 α gavimas, panaudojant mangano dioksidą ir metileno chloridą kaip tirpiklį

30

I 5-O-(p-nitrobenzoil)-LL-F28249 α (0,19 g, 0,25 mmolio) tirpalą metileno chloride pridedama mangano dioksido (8,0 g, 92 mmol) maišoma 20-25°C temperatūroje 2 valandas, pridedama metileno chlorido ir filtruojama.

35 Filtratas nugarinamas vakuume. Gaunama 0,08 g (pagal ASSCh duomenis, grynumas yra 51%) balto kieto norimo junginio.

8 pavyzdys

5-O-(p-nitrobenzoil)-23-okso-LL-F28249 α gavimas, panaudojant mangano dioksida ir acetonitrila kaip tirpiklį

5 Į 5-O-(p-nitrobenzoil)-LL-F28249 α (0,19 g, 0,25 mmolio) tirpalą acetonitrile pridedama mangano dioksido (8,0 g, 92 mmoliai), maišoma 3 valandas kambario temperatūroje, pridedama acetonitrilo, maišoma dar 5 minutes ir filtruojama. Nufiltruotos nuosėdos suspenduojamos metileno chloride ir filtruojama. Acetonitrilo ir metileno chlorido filtratai supilami kartu, plaunami vandeniu ir nugarinami vakuume. Gaunama 0,14 g (pagal ASSCh duomenis, grynumas yra 69%) baltos kietos norimos medžiagos.

9 pavyzdys

20 **5-O-(p-nitrobenzoil)-23-okso-LL-F28249 α gavimas, panaudojant mangano dioksida ir etilacetata kaip tirpiklį**

Į 5-O-(p-nitrobenzoil)-LL-F28249 α (1,0 g, 1,3 mmolio) tirpalą etilacetate pridedama mangano dioksido (20,0 g, 230 mmolių), maišoma 20-25°C temperatūroje 3 valandas ir filtruojama. Nufiltruotos nuosėdos perplaunamos etilacetatu, filtratai sumaišomi, pridedama mangano dioksido (8,0 g, 92 mmoliai), maišoma 20-25°C temperatūroje 3 valandas ir filtruojama. Nufiltruotos nuosėdos perplaunamos etilacetatu, filtratai supilami kartu ir nugarinami vakuume. Gaunama 0,8 g (pagal ASSCh duomenis grynumas 70%) baltos kietos norimos medžiagos. Perkristalinus iš n-propanolio, gauti balti kristalai, kurių lydymosi temperatūra yra 218-222°C.

10 pavyzdys

5-O-(p-nitrobenzoil)-23-okso-LL-F28249 α gavimas, panaudojant dicikloheksilkarbodiimidą ir dimetilsulfoksida

5

I 5-O-(p-nitrobenzoil)-LL-F28249 α (0,38 g, 0,5 mmolio) tirpalą benzole pridedama iš eilės dimetilsulfoksido (0,78 g, 10 mmolių), piridino (0,04 g, 0,5 mmolio), trifluoracto rūgšties (0,03 g, 0,25 mmolio) ir dicikloheksilkarbodiimido (0,31 g, 1,5 mmolio), maišoma 20-25°C temperatūroje 21 valandą, po to pridedama benzeno ir filtruojama. Nufiltruotos nuosėdos perplauamos benzolu. Sumaišyti filtratai perplaunami vandeniu ir nugarinami vakuume. Gaunama 0,34 g kietos norimos medžiagos su šiek tiek oranžiniu-rudu atspalviu. Pagal ASSCh duomenis, išeiga yra 75%.

15

11 pavyzdys

20

5-O-(p-nitrobenzoil)-23-okso-LL-F28249 α gavimas, panaudojant acto rūgšties anhidridą ir dimetilsulfoksida, dalyvaujant piridinotrifluoracetatui

25

I 5-O-(p-nitrobenzoil)-LL-F28249 α (0,38 g, 0,5 mmolio), dimetilsulfoksido (0,78 g, 10 mmolių) ir piridinotrifluoracetato (0,97 g, 0,5 mmolio) mišinį etilacetate sulašinama acto rūgšties anhidridas (0,26 g, 2,5 mmolio), maišoma 24 valandas 20-25°C temperatūroje. Po to pridedama etilacetato ir vandens, atskiriami sluoksniai, organinis sluoksnis plaunamas vandeniu ir vakuume nugarinamas tirpiklis. Gaunama klampios alyvos pavidalo liekana. Ji tirpinama metileno chloride, nugarinama vakuume ir gaunama 0,3 g geltonos kietos norimos medžiagos; medžiaga identifikuota pagal ASSCh duomenis.

30

35

12 pavyzdys

5-O-(p-nitrobenzoil)-23-okso-LL-F28249 α gavimas, panaudojant acto rūgšties anhidridą ir dimetilsulfoksida, dalyvaujant piridinui ir dichloracto rūgščiai

I 5-O-(p-nitrobenzoil)-LL-F28249 α (7,26 g, 10 mmolių) ir piridino (31,6 g, 400 mmolių) mišinį pridedama dimetilsulfoksido (15,5 g, 200 mmolių) ir dichloracto rūgšties (1,29 g, 10 mmolių), atšaldoma iki 2-3°C, sulašinamas acto rūgšties anhidridas (5,1 g, 50 mmolių) 3-7°C temperatūroje ir pridedama metileno chlorido ir vandens. Reakcijos mišinys pamaišomas 15-30 minučių kambario temperatūroje ir atskiriami sluoksniai. Organinis sluoksnis plaunamas šalta praskiesta druskos rūgštimi (5%) ir 5% natrio chlorido tirpalu, nugarinamas vakuume ir gaunama 7,47 g (pagal ASSCh duomenis grynumas yra 73%) norimos medžiagos kietų geltonų putų pavidalu.

Panaudojant iš esmės tą patį metodą, tik keičiant rūgštį, gautos junginio išėigos duotos 1 lentelėje.

13 pavyzdys

25

5-O-(p-nitrobenzoil)-23-okso-LL-F28249 α gavimas, panaudojant acto rūgšties anhidridą ir dimetilsulfoksida, dalyvaujant piridinui ir monochloracto rūgščiai

I 5-O-(p-nitrobenzoil)-LL-F28249 α (1,52 g, 2,0 mmolio) ir piridino (3,12 g, 40 mmolių) mišinį toluene pridedama dimetilsulfoksido (3,12 g, 40 mmolių) ir monochloracto rūgšties (0,19 g, 2,0 mmoliai), atšaldoma iki 2-3°C ir 3-5°C temperatūroje lašinamas acto rūgšties anhidridas (0,82 g, 8,0 mmolių). Reakcijos mišinys maišomas 2-3°C temperatūroje 7 valandas, pridedama tolueno ir vandens, maišoma 15-20°C temperatūroje 10 minučių ir

atskiriama sluoksniai. Organinis sluoksnis plaunamas iš eilės šalta 2,4 N druskos rūgštimi ir vandeniu 15-20°C, tirpiklis nugarinamas vakuume ir gaunama 1,4 g geltonų kietų putų pavidalo produkto. Jo grynumas, pagal ASSCh duomenis, yra 71%.

1 lentelė

5-O-(p-nitrobenzoil)-LL-F28249α oksidinimas į 5-O-(p-nitrobenzoil)-23-okso-LL-F28249α, panaudojant acto rūgšties anhidridą ir dimetilsulfoksidą, dalyvaujant piridinui ir rūgščiai

Band. Nr.	Moliniai ekvivalentai			Rūgštis ^a	Mol. ekv.	Tirpiklis	t, °C	Laikas, Išeiga, %	
	Dimetilsulfok- sidas	Acto r. anhidridas	Piridinas					val.	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	20	5	40	DCAR	1,0	Piridinas	2-3	4	76
2	20	5	40	DCAR	0,3	Piridinas	2-3	4	57
3	20	4	20	MCAR	1,0	Piridinas	2-3	7	75
4	20	5	40	MCAR	1,0	Piridinas	20-25	4	51
5	20	5	40	TFR	1,0	Piridinas	20-25	24	55-60
6	20	5	40	TCAR	1,0	Piridinas	20-25	24	40-50
7	20	5	40	H ₃ PO ₄	0,8	Piridinas	20-25	24	20-25
8	20	5	40	BR	1,0	Piridinas	20-25	4	15-20
9	20	5	40	DCAR	1,0	Etilacetatas	20-25	6	66
10 ^b	20	5	1	TFAR	1,0	Etilacetatas	20-25	24	60
11	20	8	22	DCAR	1,0	Etilacetatas	20-25	3	63

1 lentelė (tęsinys)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
12	20	3	1	TFAR	1,0	Benzolas	20-25	6	42
13	40	5	1	TFAR	1,0	Benzolas	20-25	8	54
14	40	5	1	TFAR	1,0	Toluolas	20-25	24	45
15	40	3	1	TFAR	1,0	CH ₂ Cl ₂	20-25	4	34
16	40	3	1	TFAR	1,0	CH ₃ CN	20-25	5	20-25
17	40	3	1	TFAR	1,0	Dimetilformamidas	20-25	4	20-25
18	40	40	0	0		Dimetilsulfoksidas	20-25	16	2-4

15

a - DCAR - dichloracto rūgštis, MCAR - monochloracto rūgštis, TCAR - trichloracto rūgštis, TFR - tereftalio rūgštis, BR - benzoinė rūgštis, TFAR - trifluoracto rūgštis.

b - Vykdamt reakciją pridėta molekulinų tinklelių 4A.

14 pavyzdys

5-O-(p-nitrobenzoil)-LL-F28249 α oksidavimo į 5-O-(p-nitrobenzoil)-23-okso-LL-F28249 α , naudojant įvairius oksidatorius, įvertinimas

10 Buvo įvertintos įvairios sistemos, oksidinančios 5-O-(p-nitrobenzoil)-LL-F28249 α į 5-O-(p-nitrobenzoil)-23-okso-LL-F28249 α . Reagentai, reakcijos sąlygos ir gauto 5-O-(p-nitrobenzoil)-23-okso-LL-F28249 α procentai, nustatyti pagal ASSCh duomenis, duoti 2 lentelėje.

2 lentelė

Bandymas oksidinti 5-O-(p-nitrobenzoil)-LL-F28249α ir 5-O-(p-nitrobenzoil)-23-okso-LL-F28249α, panaudojant įvairius oksidatorius

Band. Nr.	Oksidatorius	Mol. ekviv.	Tirpiklis	Tempera- tūra °C	Laikas val.	Produkto % (ploto %, ASSCh)
1	2	3	4	5	6	7
1	MoO ₃	0,04	toluenas	virinama	3,5	14
	dimetilsulfoksidas	0,80				
2	N-bromsukcinimidas	1,0	CH ₃ CN	20-25	3	10
3	K ₂ S ₂ O ₈	1,2	CH ₂ Cl ₂ /vanduo	20-25	3	6
	Bu ₄ NBr	0,1				
	RuCl ₃	0,2				
4	NaOCl	6,0	CH ₂ Cl ₂ /vanduo	20-25	apie 4	0
	Bu ₄ NBr	0,5				
5	(NH ₄) ₂ Ce(NO ₃) ₆	10	etilacetatas	20-25	3	0
6	KMnO ₄	1,5	t.-BuOH/vanduo	20-25	1	0
7	KMnO	1,5	acto rūgštis	20-25	0,5	0

2 lentelė (tęsinys)

1	2	3	4	5	6	7
8	KMnO ₄	1,0	acetonas	20-25	5	0
9	KMnO ₄	1,5	CH ₂ Cl ₂	20-25	5	reakcija nevyksta
	CuSO ₄ 5H ₂ O	6,0				
10	BaMnO ₄	10	toluenas	virinama	6	0
11	BaMnO ₄	15,0	CH ₂ Cl ₂	20-25	6	reakcija nevyksta
	CH ₃ NEt ₃ Cl	0,5				
12	BaMnO ₄	15,0	metileno chloridas	20-25	5	reakcija nevyksta
13	piridinsulfitas	3,0	metileno chloridas	20-25	1	reakcija nevyksta
	dimetilsulfoksidas	40,0				
14	piridinsulfitas	3,0	metileno chloridas	20-25	22	reakcija nevyksta
	piridinas	1,0				
	trifluoracto rūgštis	0,5				
15	H ₂ O ₂	4,0	metileno chloridas/	20-25	5	reakcija nevyksta
	Bu ₄ NBr	0,1	/vanduo			
16	p-benzochinonas	20	benzenas	virinama	5	reakcija nevyksta
	aliuminio oksidas					

15 pavyzdys

5-O-(p-nitrobenzoil)-23-(metiloksim)-LL-F28249 α gavimas

5 I 5-O-(p-nitrobenzoil)-23-okso-LL-F28249 α (10,67 g, 14 mmol) tirpalą n-butanolyje pridedama metoksilamino hidrochlorido (2,34 g, 28,1 mmol) ir bevandenio natrio acetato (2,30 g, 28,1 mmol) tirpalas vandenyje 20-22°C temperatūroje, maišoma 2 valandas šioje temperatūroje
10 ir filtruojama. Nufiltruotos nuosėdos džiovinamos ore ir perkristalinamos iš n-butanolio (karštas filtravimas). Gaunama 3,6 g bespalvės kietos norimos medžiagos, kurios grynumas, pagal ASSCh duomenis, yra 91%.

15 16 pavyzdys

5-O-(p-nitrobenzoil)-23-(metiloksim)-LL-F28249 α gavimas

20 I 5-O-(p-nitrobenzoil)-23-okso-LL-F28249 α (1,5 g, 2,0 mmol) tirpalą toluene pridedama metoksilamino hidrochlorido (0,25 g, 3,0 mmol) tirpalo ir bevandenio natrio acetato (0,25 g, 3 mmol) vandenyje ir maišoma 20-25°C temperatūroje 10 valandų. Tolueno sluoksnis atskiriamas, plaunamas vandeniu ir nugarinamas vakuume.
25 Gautos kietos nuosėdos perkristalinamos iš n-butanolio. Gaunama 0,65 g norimo produkto. Jis identifikuotas ASSCh metodu.

17 pavyzdys

30

23-(metiloksim)-LL-F28249 α gavimas

35 I 5-O-(p-nitrobenzoil)-23-(metiloksim)-LL-F28249 α (1,58 g, 2,0 mmol) tirpalą dioksane sulašinamas 4%-nis natrio hidroksido tirpalas (3,0 g, 3,0 mmol NaOH) 8-12°C temperatūroje, maišoma šioje temperatūroje 3 valandas, pridedama tolueno ir vandens ir kambario temperatūroje

maišoma 5 minutes. Atskiriami sluoksniai, organinis sluoksnis plaunamas 10% natrio chlorido tirpalu ir nugarinamas vakuume. Gaunama 1,15 g kietų, baltų putų pavidalo norimos medžiagos, kurios grynumas, pagal ASSCh duomenis, yra 89%.

18 pavyzdys

23-okso-LL-F28249 α gavimas

10

5-O-(p-nitrobenzoil)-23-okso-LL-F28249 α (1,52 g, 2,0 mmol) ir 4% natrio hidroksido (3,3 g, 3,3 mmol NaOH) mišinys dioksane maišomas 23°C temperatūroje 2 valandas, pridedama tolueno ir vandens ir suplakama. Atskiriami sluoksniai, organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, tirpikliai nugarinami vakuume ir gaunama 0,90 g kietų putų pavidalo norimos medžiagos. Medžiaga identifikuota ¹H-BMR metodu.

20

19 pavyzdys

23-(metiloksim)-LL-F28249 α gavimas

23-okso-LL-F28249 α (0,90 g, 1,5 mmolio), metoksilamino hidrochlorido (0,42 g, 5,0 mmolio) bevandenio natrio acetato (0,41 g, 5,0 mmol), acto rūgšties ir dioksano mišinys maišomas 20-25°C temperatūroje 22 valandas, pridedama tolueno ir vandens ir pamaišoma 5 minutes. Atskiriami sluoksniai, organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, nugarinamas vakuume ir gaunama 0,84 g kietų putų pavidalo norimo produkto, kurio grynumas, pagal ASSCh duomenis yra 71%.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. 23-(C₁-C₆alkiloksim)-LL-F28249 gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginio LL-F28249 5 padėties hidroksilo grupė blokuojama p-nitrobenzoil-chloridu, gautas 5-O-(p-nitrobenzoil)-LL-F28249 oksidinamas, susidarant kristaliniam 5-O-(p-nitrobenzoil)-23-okso-LL-F28249 dariniui, po to atliekama gauto tarpinio junginio reakcija su C₁-C₆alkoksilaminu arba jo druska ir atskeliama apsauginė grupė, arba pastarosios dvi reakcijos atliekamos atvirkščia tvarka.
2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad oksidiniui naudojama sistema, pasirinkta iš grupės, į kurią įeina: acto rūgšties anhidridas ir dimetilsulfoksidas; mangano dioksidas; piridinbichromatas ir acto rūgšties anhidridas; tret.-butoksialiuminis ir o-benzochinonas; fosforo pentoksidas ir dimetilsulfoksidas; dicikloheksilkarbodiimidai ir dimetilsulfoksidai.
3. Būdas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kaip oksidavimo sistema naudojama acto rūgšties anhidridas ir dimetilsulfoksidas, o oksidinimas atliekamas esant piridinui ir rūgščiai.
4. Būdas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kaip oksidavimo sistema naudojamas mangano dioksidas, o oksidinimas atliekamas, esant etilacetatui.
5. Būdas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kaip oksidavimo sistema naudojamas piridinbichromatas ir acto rūgšties anhidridas.
6. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 5-O-(p-nitrobenzoil)-23-okso-LL-F28249 darinys gryninamas, perkristalinant iš tinkamo tirpiklio.

7. Būdas pagal 1 punkta, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad tarpinis reakcijos su C_1 - C_6 alkoksilaminu arba
jo druska produktas gryninamas, perkristalinant iš
tinkamo tirpiklio.