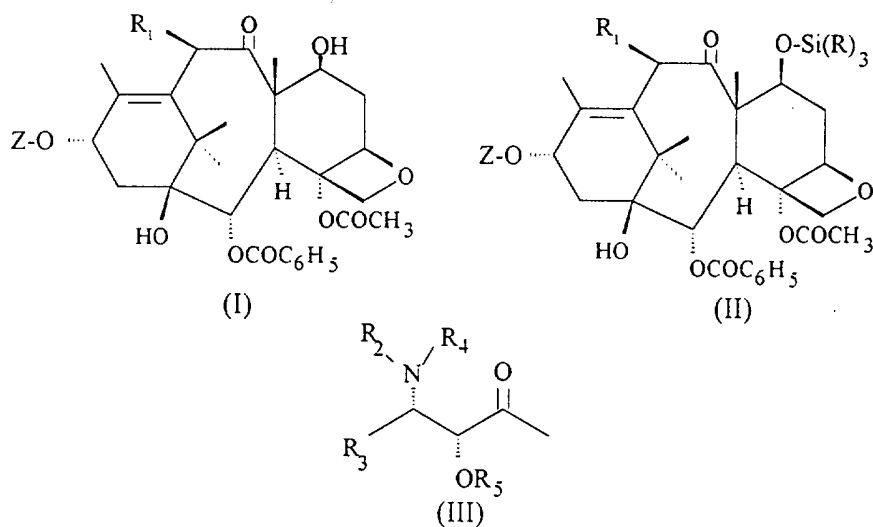


- (11) Patent numeris: **4186** (51) Int. Cl.⁶: **C07D 305/14**
C07D 413/12
- (21) Paraiškos numeris: **96-138**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1996 09 24**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1997 02 25**
- (45) Patent paskelbimo data: **1997 07 25**
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/FR95/00420**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1995 04 03**
- (85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1996 09 24**
- (31, 32, 33) Prioritetas: **94 03980, 1994 04 05, FR**
- (72) Išradėjas:
Jean-Pierre Bastart, FR
Jean-Pierre Leconte, FR
Jean-Dominique Bourzat, FR
Alain Commercon, FR
- (73) Patent savininkas:
RHONE-POULENC RORER S.A., 20 avenue Raymond Aron,
F-92165 Antony Cedex, FR
- (74) Patentinis patikėtinis:
Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT
-

- (54) Pavadinimas:
7-Hidroksitaksanų gavimo būdas

- (57) Referatas:

7-Hidroksitaksanų, kurių bendroji formulė (I), gavimo iš 7-trialkilsililtaksanų, kurių bendroji formulė (II), būdas.



Formulėse (I) ir (II)

- R_1 reiškia vandenilį, alkoksį, aciloksį arba alkoksiacetoksį ir

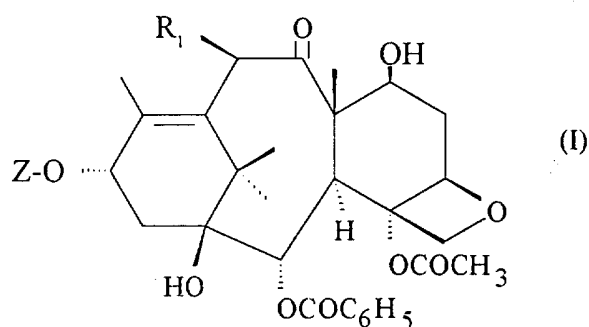
- Z reiškia vandenilio atomą arba radikalą, kurio bendroji formulė (III); šioje formulėje R_2 reiškia benzoilo radikalą, kuriame gali būti pakaitai, arba R'_2 - O - CO - radikalą, kuriame R'_2 reiškia alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, cikloalkenilo, bicikloalkilo, fenilo radikalą, kuriame gali būti pakaitai, arba heterociklilo radikalą,

- R_3 reiškia alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, fenilo, naftilo arba aromatinio heterociklilo radikalą, ir

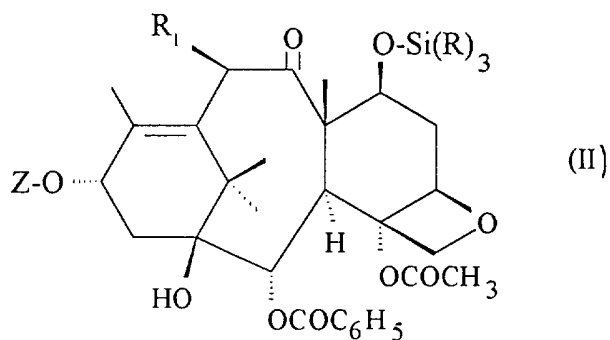
- arba R_4 reiškia vandenilio atomą, o R_5 - hidroksilą apsaugančią grupę, arba R_4 ir R_5 kartu sudaro 5- arba 6-narį prisotintą heterociklą.

Bendrojoje formulėje (III) kiekvienas vienodas arba skirtingas simbolis R reiškia alkilo radikalą, prireikus pakeistą fenilo radikalą.

Šis išradimas priskiriamas organinės chemijos sričiai ir yra susijęs su 7-hidroksitaksanų, kurių bendroji formulė:

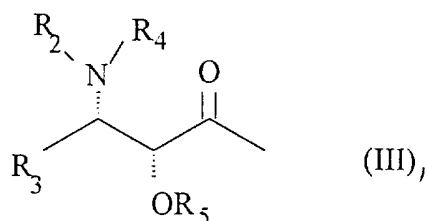


gavimo būdu, išeinant iš produkto, kurio bendroji formulė:



Bendrosiose formulėse (I) ir (II):

R_1 reiškia vandenilio atomą arba alkoksi radikalą, kuriame yra nuo 1 iki 4 anglies atomų, arba alkoksiacetoksi radikalą, kurio alkilo dalyje yra nuo 1 iki 4 anglies atomų, arba alkanoiloksi radikalą, turintį nuo 1 iki 4 anglies atomų, o Z reiškia vandenilio atomą arba radikalą, kurio bendroji formulė:



kurioje:

R_2 reiškia benzoilo radikalą, pririnkus pakeistą vienu arba keletu vienodų arba skirtingų atomų arba radikalų, parinktų iš halogeno atomų ir alkilų radikalų, turinčių

nuo 1 iki 4 anglies atomų, alkoksi radikalų, turinčių nuo 1 iki 4 anglies atomų, ir trifluormetilo, arba R'_2 -O-CO- radikalą, kuriame R'_2 reiškia alkilo radikalą, turintį nuo 1 iki 8 anglies atomų, alkenilo radikalą, turintį nuo 2 iki 8 anglies atomų, alkinilo radikalą, turintį nuo 3 iki 8 anglies atomų, cikloalkilo radikalą, turintį nuo 3 iki 6 anglies atomų, cikloalkenilo radikalą, turintį nuo 4 iki 6 anglies atomų, bicikloalkilo radikalą, turintį nuo 7 iki 10 anglies atomų; prireikus šiuose radikaluose gali būti vienas arba keletas pakaitų, parinktų iš halogeno atomų, hidroksilo radikalo, alkoksi radikalo, turinčio nuo 1 iki 4 anglies atomų, dialkilamino radikalo, kurio kiekvienoje alkilo dalyje yra nuo 1 iki 4 anglies atomų, piperidino, morfolino, 1-piperazinilo radikalo (prireikus 4-je padėtyje pakeisto alkilo radikalų, turinčių nuo 1 iki 4 anglies atomų, arba fenilalkilo radikalų, kurio alkilo dalyje yra nuo 1 iki 4 anglies atomų), cikloalkilo radikalo, turinčio nuo 3 iki 6 anglies atomų, cikloalkenilo radikalo, kuriame yra nuo 4 iki 6 anglies atomų, fenilo radikalo (prireikus pakeisto vienu arba keletu atomų arba radikalų, parinktų iš halogeno atomų ir alkilo arba alkoksi radikalų, turinčių nuo 1 iki 4 anglies atomų), ciano, karboksilo arba alkoksikarbonilo radikalo, kurio alkilo dalyje yra nuo 1 iki 4 anglies atomų,

- fenilo arba α - arba β -naftilo radikalą, prireikus pakeistą vienu arba keletu atomų arba radikalų, parinktų iš halogeno atomų ir alkilo arba alkoksi radikalų, turinčių nuo 1 iki 4 anglies atomų, arba 5-narį aromatinį heterociklinį radikalą, dažniausiai parinktą iš furilo ir tienilo radikalų,

- arba sotųjį azotą turintį heterociklilo radikalą, kuriame yra nuo 4 iki 6 anglies atomų, prireikus pakeistą vienu arba keletu alkilo radikalų, turinčių nuo 1 iki 4 anglies atomų, o

R_3 reiškia tiesųjį arba išsišakojusį alkilo radikalą, turintį nuo 1 iki 8 anglies atomų, tiesųjį arba išsišakojusį alkenilo radikalą, turintį nuo 2 iki 8 anglies atomų, tiesųjį arba išsišakojusį alkinilo radikalą, turintį nuo 2 iki 8 anglies atomų, cikloalkilo radikalą, turintį nuo 3 iki 6 anglies atomų, fenilo arba α - arba β -naftilo radikalą, prireikus pakeistą vienu arba keletu atomų arba radikalų, parinktų iš halogeno atomų ir alkilų, alkenilų, alkinilų, arilų, alkilarilų, alkoksi, alkiltio, ariloksi, ariltio, hidroksi, hidroksialkilo, merkaptų, formilo, acilo, acilamino, aroilamino, alkoksikarbonilamino, amino, alkilamino, dialkilamino, karboksi, alkoksikarbonilo, karbamoilo,

alkilkarbamoilo, dialkilkarbamoilo, ciano, nitro ir trifluormetilo radikalų, arba 5-nario aromatinio heterociklo, turinčio vieną arba keletą vienodų arba skirtingų heteroatomų, parinktų iš azoto, deguonies arba sieros atomų, ir prireikus pakeistą vienu arba keletu vienodų arba skirtingų pakaitų, parinktų iš halogenų atomų ir alkilų, arilų radikalų, amino, alkilamino, dialkilamino, alkoksikarbonilamino, acilo, arilkarbonilo, ciano, karboksi, karbamoilo, alkilkarbamoilo, dialkilkarbamoilo arba alkoksikarbonilo radikalų, su sąlyga, kad fenilo, α - arba β - naftilo ir aromatinių heterociklų radikalų pakaituose, alkilų radikaluose ir kitų radikalų alkilų dalyse yra nuo 1 iki 4 anglies atomų ir kad alkenilų ir alkinilų radikaluose yra nuo 2 iki 8 anglies atomų ir kad arilų radikalai yra fenilų arba α - arba β -naftilų radikalai, ir

- arba R_4 reiškia vandenilio atomą, o R_5 - vandenilio atomą arba grupę, apsaugančią hidroksilą, arba R_4 ir R_5 , kartu paimti, sudaro 5- arba 6-narį sotųjį heterociklą.

Bendrojoje formulėje (II) kiekvienas vienodas arba skirtingas simbolis R reiškia tiesųjį arba išsišakojusį alkilo radikalą, kuriame yra nuo 1 iki 4 anglies atomų, prireikus pakeistą fenilo radikalų.

Šis išradimas ypatingai yra susijęs su 7-hidroksitaksanų, aprašomų bendrąja formule (I), kurioje R_1 reiškia vandenilio atomą arba alkoksi radikalą, turintį nuo 1 iki 4 anglies atomų, aciloksi radikalą, turintį nuo 1 iki 4 anglies atomų, arba alkoksiacetoksi radikalą, kurio alkilo dalyje yra nuo 1 iki 4 anglies atomų, Z reiškia vandenilio atomą arba radikalą, išreikštą formule (III), kurioje R_2 yra benzoilo radikalas arba R'_2 -O-CO-radikalas, kuriame R'_2 reiškia tret-butilo radikalą, o R_3 reiškia alkilo radikalą, turintį nuo 1 iki 6 anglies atomų, alkenilo radikalą, turintį nuo 2 iki 6 anglies atomų, cikloalkilo radikalą, turintį nuo 3 iki 6 anglies atomų, fenilo radikalą, prireikus pakeistą vienu arba keletu vienodų arba skirtingų atomų arba radikalų, parinktų iš halogeno (fluoras, chloras) atomų arba alkilo (metilas), alkoksi (metoksi), dialkilamino (dimetilamino), acilamino (acetilamino), alkoksikarbonilamino (tret-butoksikarbonilamino) arba trifluormetilo radikalų, arba 2- arba 3-furilo, 2- arba 3-tienilo radikalą, arba 2-, 4- arba 5-tiazolilo radikalą ir, arba R_4 reiškia vandenilio atomą, o R_5 - vandenilio atomą arba metoksimetilo, 1-etoksietilo, benziloksimetilo arba tetrahidropirano radikalą, arba R_4

ir R_5 kartu paimti sudaro 2-je padėtyje monopakeistą arba hem-dipakeistą oksazolidino ciklą, gavimo būdu.

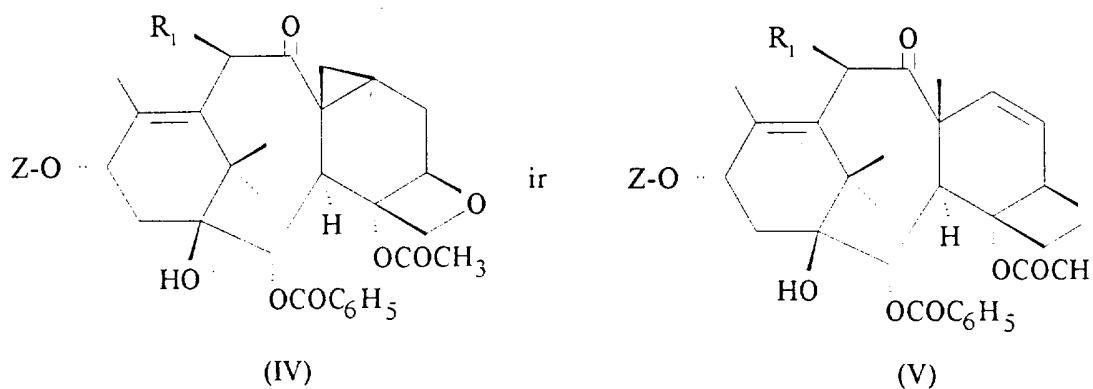
Dar daugiau, šis išradimas yra susijęs su 7-hidroksitaksanų, aprašomų bendrąja formule (I), kurioje R_1 reiškia acetiloksi radikalą, Z - vandenilio atomą arba radikalą, išreiškiamą bendrąja formule (III), kurioje R_2 yra benzoilo radikalas arba R'_2 -O-CO-radikalas, kuriame R'_2 reiškia tretbutilo radikalą, R_3 yra izobutilo, izobutenilo, cikloheksilo, fenilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo arba 5-tiazolilo radikalas, o R_4 ir R_5 kartu paimti sudaro oksazolidino ciklą 2-oje padėtyje pakeistą 4-metoksifenilo radikalų, gavimo būdu.

Pagal šį išradimą galima selektyviai deblokuoti taksano 7-ją padėtį, tuo tarpu kai EP-A-336840 aprašytame būde, kuriame pradinis blokuotas esteris veikiamas druskos rūgštimi alkoholio, tokio kaip etanolis, tirpale, tuo pačiu metu vyksta ir taksano žiedo 13-je padėtyje esančios šoninės grandinės grupės [2-(1-etoksietoksi)] pakeitimas, ir 7-je taksano žiedo padėtyje esančios blokuotos (7 β -trietilsililoksi) hidroksilo grupės deblokavimas.

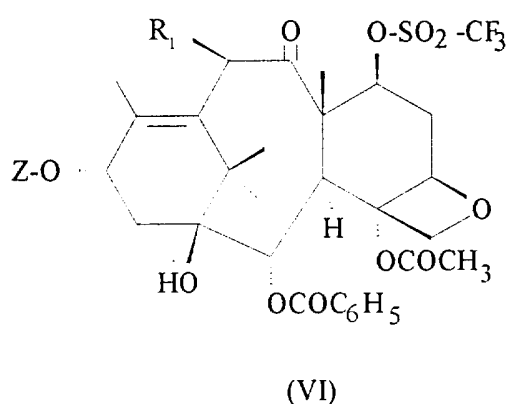
Pagal šį išradimą, bendrosios formulės (I) produktai gaunami, veikiant bendrosios formulės (II) produktą trifluoracto rūgštimi, tirpikliu naudojant organinę bazę, tokią kaip piridinas, kuris gali turėti vieną arba keletą pakaitų, tokių kaip alkilo radikalai, turintys nuo 1 iki 4 anglies atomų, esant reikalui, sumaišytą su inertiniu organiniu tirpikliu, tokiu kaip acetonitrilas, 20-80 °C temperatūroje. Pirmenybė teikiama produktui, kurio bendrosios formulės (II) kiekvienas simbolis R reiškia etilo radikalą.

Ypač, veikiant pagal išradime aprašyto būdo sąlygas, trialkilsililoksi radikalo pakeitimas hidroksilu vyksta, nepaliečiant likusios molekulės dalies ir ypač, kai Z yra bendrąja formule (III) išreikštas radikalas, nepaliečiant apsauginės grupės R_5 , arba nepaliečiant ciklo, kurį sudaro R_4 ir R_5 .

Bendrąją formulę (I) atitinkantys produktai ypač naudingi gaminant taksoideus, atitinkančius bendrąsias formules:



kuriose esantys simboliai R_1 ir Z jau apibūdinti, pereinant per tarpinį produktą, kurio bendroji formulė:



kurioje esantys simboliai R_1 ir Z jau aprašyti.

Bendrosios formulės (IV) produktai gali būti gauti, veikiant formulės (VI) junginį šarminio metalo halogenidu (natrio chloridu, natrio jodidu, kalio fluoridu) arba šarminio metalo nitritu (natrio nitritu), arba ketvirtine amonio druska, arba šarminių fosfatų organiniame tirpiklyje, parinktame iš eterių (tetrahidrofurano, diizopropilo eterio, tret-butilmetilo eterio) ir nitrilų (acetonitrilo), gryną arba jų mišinių, tarp 20 °C ir reakcijos mišinio virimo temperatūros.

Bendrosios formulės (V) junginiai gali būti gauti, veikiant bendrosios formulės (VI) junginį baze, parinkta iš organinių bazių, tokių kaip piridinas, piridinais, pakeisti vienu arba keletu alkilo radikalų, turinčių nuo 1 iki 4 anglies atomų, ir chinolinas 30-80 °C temperatūroje.

Bendrosios formulės (VI) junginiai gali būti gauti, veikiant trifluormetansulfūrūgšties darinį, tokį kaip anhidridas, rūgšties fluoranhidridas arba N-

feniltrifluormetansulfonimidas, inertiniame organiniame tirpiklyje (prireikus halogenintuose alifatiniuose angliavandeniliuose, aromatiniuose angliavandeniliuose), esant organinei bazei, tokiai kaip tretinis alifatinis aminas (triethylaminas) arba piridinas -50 - +20 °C temperatūroje.

Produktai, turintys bendrąsias formules (IV) ir (V), kuriose Z yra radikalas, išreiškiamas formule (III), kurioje R₂ ir R₃ yra tokie kaip aprašyta aukščiau, o kiekvienas R₄ ir R₅ reiškia vandenilio atomą, pasižymi puikiais priešvėžinėmis ir priešliaukeminėmis savybėmis.

Pateikti pavyzdžiai iliustruoja šį išradimą.

1 PAVYZDYS

Į atšaldytą iki 5 °C tirpalą, sudarytą iš 25 g 4α,10β-diacetoksi-2α-benziloksi-5β,20-epoksi-7β-trietilsililoksi-9-okso-1β-hidroksi-11-taksen-13α-il-3-tretbutoksikarbonil-2-(4-metoksifenil)-4-fenil-5-(2R,4S,5R)-oksazolidinkarboksilato ir 125 cm³ acetonitrilo bei 111 cm³ piridino, per 45 minutes pridedama 103,6 g trifluoracto rūgšties ir maišoma 15 valandų 50 °C temperatūroje. Įpilama dar 28 cm³ piridino ir 25,9 g trifluoracto rūgšties ir vėl maišoma 10 valandų 50 °C temperatūroje. Dar kartą įpilama 28 cm³ piridino ir 25,9 g trifluoracto rūgšties ir 15 valandų maišoma 50°C temperatūroje. Reakcijos mišinys atšaldomas iki 20 °C temperatūros, po to išpilamas į 4 litrus ledinio vandens. Suspensija nufiltruojama. Nuosėdos plaunamos 10 kartų po 200 cm³ distiliuoto vandens, džiovinamos ore, po to plaunamos 140 cm³ izopropilo oksido, centrifuguojant pašalinamas vanduo ir pagaliau dar 2 kartus plaunamos 46 cm³ izopropilo oksido. Tokiu būdu gaunama, esant 97 % išeigai, 21,7 g 4α,10β-diacetoksi-2α-benziloksi-5β,20-epoksi-1β,7β-dihidroksi-9-okso-11-taksen-13α-il-3-tretbutoksikarbonil-2-(4-metoksifenil)-4-fenil-5-(2R,4S,5R)-oksazolidinkarboksilato, kurio charakteristikos yra šios:

- lydymosi temperatūra: 178 °C
- branduolių (protonų) magnetinio rezonanso spektras: (400 Mhz; CDCl₃; 323 °K temperatūra, δ išreikštas m.d.): 1,07 [s, 9H : C(CH₃)₃]; 1,12 (s, 3H : CH₃); 1,27 (s, 3H : CH₃); 1,58 (s, 3H : CH₃); 1,66 (s, 3H : CH₃); 1,85 ir 2,50 (2mt, 1H kiekvienas : CH₂ 6-oje padėtyje); 1,86 (s, 3H : COCH₃); 2,13 ir 2,21 (2dd, J=16 ir 9 Hz, 1H kiekvienas : CH₂

14-oje padėtyje); 2,24 (s, 3H : COCH₃); 3,72 (d, J=7 Hz, 1H : H 3-oje padėtyje); 3,82 (s, 3H : OCH₃); 4,12 ir 4,24 (2d, J=8Hz, 1H kiekvienas : CH₂ 20-oje padėtyje); 4,38 (dd, J=11 ir 6Hz, 1H : H7); 4,58 (d, J=5,5 Hz, 1H : H2); 4,89 (dd, J=10 ir 3,5 Hz, 1H : H 5-oje padėtyje); 5,43 (d, J=5,5 Hz, 1H : H 3-oje padėtyje); 5,63 (d, J=7Hz, 1H : H 2-oje padėtyje); 6,14 (t, J=9Hz, 1H : H 13-oje padėtyje); 6,22 (s, 1H : H10); 6,38 (s platus, 1H: H5); 6,93 (d, J=8,5Hz 2H : C₆H₅ H OCH₃ grupės orto padėtyje); nuo 7,30 iki 7,50 (mt, 7H : C₆H₅ 3-oje padėtyje ir C₆H₅ OCH₃ grupės meta padėtyje); 7,48 (t, J=8,5 Hz, 2H : -OCOC₆H₅ H meta padėtyje); 7,62 (t, J=8,5 Hz, 1H : -OCOC₆H₅ H para padėtyje); 8,03 9d, J=8,5Hz, 2H :-OCOC₆H₅ H orto padėtyje).

4 α ,10 β -Diacetoksi-2 α -benzilooksi-5 β ,20-epoksi-7 β -trietilsililoksi-9-okso-1 β -hidroksi-11-taksen-13 α -il-3-tret-butoksikarbonil-2-(4-metoksifenil)-4-fenil-5-(2R,4S,5R)-oksazolidinkarboksilatas gali būti gaunamas šiuo būdu:

I atšaldytą iki temperatūros, artimos 5 °C, tirpalą, sudarytą iš 147 g 7-trietilsililbakatino-III ir 100 g 3-tret-butoksikarbonil-2-(4-metoksifenil)-4-fenil-5-karboksioksazolidino rūgšties, ištirpintų 720 cm³ etilacetato, paeiliui įdedama 64,7 g 1,3-dicikloheksilkarbodiimido ir 5,6 g 4-dimetilaminopiridino.

Taip gauta suspensija 4 valandas maišoma 20 °C temperatūroje, po to filtruojama. Filtratas 2 kartus plaunamas po 500 cm³ pusiau sotaus natrio bikarbonato, 2 kartus po 500 cm³ distiliuoto vandens ir 2 kartus po 500 cm³ sotaus natrio chlorido tirpalo.

Organinė fazė džiovinama magnio sulfatu. Nufiltravus ir sausai nugarinus sumažinto slėgio sąlygomis, gautasis produktas perkristalinamas iš 750 cm³ metil-tret-butileterio. Gaunama 126,9 g 4 α ,10 β -diacetoksi-2 α -benzilooksi-5 β ,20-epoksi-7 β -trietilsililoksi-9-okso-1 β -hidroksi-11-taksen-13 α -il-3-tret-butoksikarbonil-2-(4-metoksifenil)-4-fenil-5-(2R,4S,5R)-oksazolidinkarboksilato, kurio charakteristikos yra šios:

- lydymosi temperatūra: 174 °C

- branduolių (protonų) magnetinio rezonanso spektras: (400 Mhz; CDCl₃; δ išreikštas m.d.) : 0,58 (mt, 6H : CH₂); 0,92 (t, J=7,5 Hz, 9H : CH₃); 1,02 9s, 3H : CH₃); 1,18 (s, 3H : CH₃); 1,68 (s, 3H : CH₃); 1,75 (s platus, 1H : OH 1-oje padėtyje); 1,87 ir 2,53 (2 mt, 1H

kiekvienas : CH₂ 6-oje padėtyje); 2,18 (s, 6H : CH₃ ir COCH₃); 2,27 (mt, 2H : CH₂ 14-oje padėtyje); 2,28 (s, 3H : COCH₃); 2,47 (s, platus, 1H : OH 13-oje padėtyje); 3,88 (d, J=7 Hz, 1H : H 3-oje padėtyje); 4,13 ir 4,30 (2d, J=8,5 Hz, 1H kiekvienas: CH₂ 20-oje padėtyje); 4,50 (dd, J=11 ir 7 Hz, 1H : H7); 4,81 (mt, 1H : H 13-oje padėtyje); 4,95 (d platus, J=10 Hz, 1H : H 5-oje padėtyje); 5,63 (d, J=7 Hz, 1H H₂); 6,46 (s, 1H : H 10-oje padėtyje); 7,46 (t, J=8,5 Hz, 2H : -OCOC₆H₅ H meta padėtyje); 7,60 (t, J=8,5 Hz, 1H : -OCOC₆H₅ H para padėtyje); 8,10 (d, J=8,5 Hz, 2H : -OCOC₆H₅ H orto padėtyje).

7-Trietilsilil-bakatinas-III gali būti gautas šiuo būdu:

Į tirpalą 293,9 g 10-deacetil-bakatino-III tirpalą 2,7 litro piridino per 1 valandą 20 min. pridedama 182 g trietilsililchlorido. Gautas tirpalas 40 valandų maišomas 5 °C temperatūroje. Po to pridedama 360 g acto rūgšties anhidrido, palaikant 5 °C temperatūrą. Gautoji suspensija 48 valandas maišoma 20 °C temperatūroje, o po to išpilama į 40 litrų ledinio vandens. Susidariusios nuosėdos nufiltruojamos, po to 8 kartus plaunamos po 2 litrus vandens ir pagaliau ištirpinamos 3 litruose etilacetato. Organinė fazė džiovinama magnio sulfatu. Nufiltravus ir nugarinus sumažinto slėgio sąlygose, gautasis produktas perkristalinamas iš izopropilo oksido. Taip gaunamas, esant 77 % išeigai, 7-trietilsilil-bakatinas-III, kurio charakteristikos yra šios:

- lydymosi temperatūra: 254 °C;

- branduolių (protonų) magnetinio rezonanso spektras (400 MHz; CDCl₃, δ išreikštas m.d.): 0,58 (mt, 6H : CH₂ etilas); 0,92 (t, J=7,5 Hz, 9H : CH₃ etilas); 1,02 (s, 3H : CH₃); 1,18 (s, 3H : CH₃); 1,68 (s, 3H : CH₃); 1,75 (s platus, 1H : OH 1-oje padėtyje); 1,87 ir 2,53 (2mt, 1H kiekvienas: CH₂ 6-oje padėtyje); 2,18 (s, 6H : CH₃ ir COCH₃); 2,27 (mt, 2H : CH₂ 14-oje padėtyje); 2,28 (s, 3H : COCH₃); 2,47 (s platus, 1H : OH 13-oje padėtyje); 3,88 (d, J=7 Hz, 1H : H₃); 4,13 ir 4,30 (2d, J=8,5 Hz, 1H kiekvienas : CH₂ 20-oje padėtyje); 4,50 (dd, J=11 ir 7 Hz, 1H : 7-oje padėtyje); 4,81 (mt, 1H : H 13-oje padėtyje); 4,95 (d platus, J=10 Hz, 1H : H 5-oje padėtyje); 5,63 (d, J=7 Hz, 1H : H₂); 6,46 (s, 1H : H 10-oje padėtyje); 7,46 (t, J=8,5 Hz, 2H : -OCOC₆H₅ H meta padėtyje); 7,60 (t, J=8,5 Hz, 1H : -OCOC₆H₅ H para padėtyje); 8,10 (d, J=8,5 Hz, 2H : -OCOC₆H₅ H orto padėtyje).

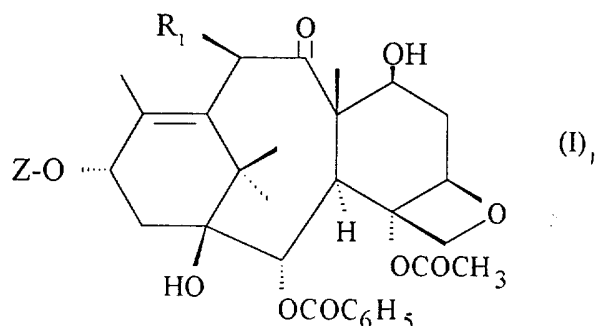
2 PAVYZDYS

Į tirpalą, sudarytą iš 350 mg 7-trietilsilil-bakatino-III ir 3 cm³ acetonitrilo bei 2,4 cm³ piridino, pridedama 2,3 g trifluoracto rūgšties ir 48 valandas maišoma 50 °C temperatūroje. Atšaldžius, reakcijos mišinys ekstrahuojamas 50 cm³ metileno chlorido, 2 kartus plaunamas po 5 cm³ distiliuoto vandens, 10 cm³ 1N druskos rūgšties ir 2 kartus po 5 cm³ distiliuoto vandens ir džiovinamas magnio sulfatu. Nufiltravus ir sausai nugarinus sumažinto slėgio sąlygose, gaunama 330 mg produkto, kuris gryninamas chromatografuojant per 30 g silikagelio 2 cm skersmens kolonėlėje, išskyrimui iš adsorbento naudojant metileno chlorido ir metanolio mišinį (99:1 pagal tūrį).

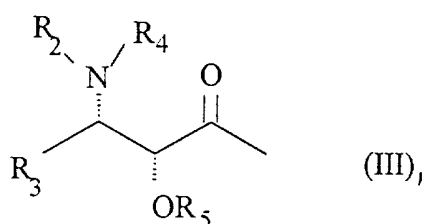
Išskirti pirmieji 300 cm³ atmetami. Iš likusių 275 cm³, sausai nugarinus, gaunama 235 mg baltos masės pavidalo bakatino-III. Išeiga - 83%

APIBRĖŽTIS

1. 7-Hidroksitaksanų, kurių bendroji formulė:



kurioje R_1 reiškia vandenilio atomą arba alkoksi radikalą, kuriame yra nuo 1 iki 4 anglies atomų, arba alkoksiacetoksi radikalą, kurio alkilo dalyje yra nuo 1 iki 4 anglies atomų, arba alkanoiloksi radikalą, turintį nuo 1 iki 4 anglies atomų, o Z reiškia vandenilio atomą arba radikalą, kurio bendroji formulė:



kurioje:

R_2 reiškia benzoilo radikalą, prireikus pakeistą vienu arba keletu vienodų arba skirtingų atomų arba radikalų, parinktų iš halogeno atomų ir alkilų radikalų, turinčių nuo 1 iki 4 anglies atomų, alkoksi radikalų, turinčių nuo 1 iki 4 anglies atomų, ir trifluormetilo, arba R'_2 -O-CO- radikalą, kuriame R'_2 reiškia

- alkilo radikalą, turintį nuo 1 iki 8 anglies atomų, alkenilo radikalą, turintį nuo 2 iki 8 anglies atomų, alkinilo radikalą, turintį nuo 3 iki 8 anglies atomų, cikloalkilo radikalą, turintį nuo 3 iki 6 anglies atomų, cikloalkenilo radikalą, turintį nuo 4 iki 6 anglies atomų, bicikloalkilo radikalą, turintį nuo 7 iki 10 anglies atomų; prireikus šiuose radikaluose gali būti vienas arba keletas pakaitų, parinktų iš halogeno atomų, hidroksilo radikalo, alkoksi radikalo, turinčio nuo 1 iki 4 anglies atomų, dialkilamino radikalo, kurio kiekvienoje alkilo dalyje yra nuo 1 iki 4 anglies atomų, piperidino, morfolino, 1-

piperazinilo radikalo (prireikus 4-je padėtyje pakeisto alkilo radikalu, turinčiu nuo 1 iki 4 anglies atomų, arba fenilalkilo radikalu, kurio alkilo dalyje yra nuo 1 iki 4 anglies atomų), cikloalkilo radikalo, turinčio nuo 3 iki 6 anglies atomų, cikloalkenilo radikalo, kuriame yra nuo 4 iki 6 anglies atomų, fenilo radikalo (prireikus pakeisto vienu arba keletu atomų arba radikalų, parinktų iš halogeno atomų ir alkilo arba alkoksi radikalų, turinčių nuo 1 iki 4 anglies atomų), ciano, karboksilo arba alkoksikarbonilo radikalo, kurio alkilo dalyje yra nuo 1 iki 4 anglies atomų,

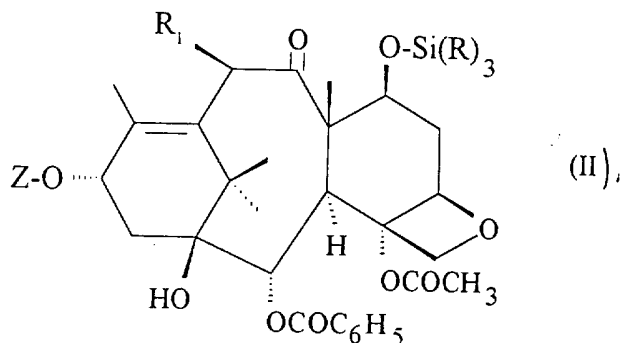
- fenilo arba α - arba β -naftilo radikala, prireikus pakeistą vienu arba keletu atomų arba radikalų, parinktų iš halogeno atomų ir alkilo arba alkoksi radikalų, turinčių nuo 1 iki 4 anglies atomų, arba 5-narį aromatinį heterociklinį radikala, dažniausiai parinktą iš furilo ir tienilo radikalų,

- arba sotųjį azotą turintį heterociklilo radikala, kuriame yra nuo 4 iki 6 anglies atomų, prireikus pakeistą vienu arba keletu alkilo radikalų, turinčių nuo 1 iki 4 anglies atomų, o

R_3 reiškia tiesųjį arba išsišakojusį alkilo radikala, turintį nuo 1 iki 8 anglies atomų, tiesųjį arba išsišakojusį alkenilo radikala, turintį nuo 2 iki 8 anglies atomų, tiesųjį arba išsišakojusį alkinilo radikala, turintį nuo 2 iki 8 anglies atomų, cikloalkilo radikala, turintį nuo 3 iki 6 anglies atomų, fenilo arba α - arba β -naftilo radikala, prireikus pakeistą vienu arba keletu atomų arba radikalų, parinktų iš halogeno atomų ir alkilų, alkenilų, alkinilų, arilų, alkilarilų, alkoksi, alkiltio, ariloksi, ariltio, hidroksi, hidroksialkilo, merkaptų, formilo, acilo, acilamino, aroilamino, alkoksikarbonilamino, amino, alkilamino, dialkilamino, karboksi, alkoksikarbonilo, karbamoilo, alkilkarbamoilo, dialkilkarbamoilo, ciano, nitro ir trifluormetilo radikalų, arba 5-nario aromatinio heterociklo, turinčio vieną arba keletą vienodų arba skirtingų heteroatomų, parinktų iš azoto, deguonies arba sieros atomų, ir prireikus pakeistą vienu arba keletu vienodų arba skirtingų pakaitų, parinktų iš halogenų atomų ir alkilų, arilų radikalų, amino, alkilamino, dialkilamino, alkoksikarbonilamino, acilo, arilkarbonilo, ciano, karboksi, karbamoilo, alkilkarbamoilo, dialkilkarbamoilo arba alkoksikarbonilo radikalų, su sąlyga, kad fenilo, α - arba β - naftilo ir aromatinių heterociklų radikalų pakaituose, alkilų radikaluose ir kitų radikalų alkilų dalyse yra nuo 1 iki 4 anglies atomų

ir kad alkenilų ir alkinilų radikaluose yra nuo 2 iki 8 anglies atomų ir kad arilų radikalai yra fenilų arba α - arba β -naftilų radikalai, ir

- arba R_4 reiškia vandenilio atomą, o R_5 - vandenilio atomą arba grupę, apsaugančią hidroksilą, arba R_4 ir R_5 , kartu paimtos, sudaro 5- arba 6-narių sotųjį heterociklą, gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad junginį, kurio bendroji formulė (II):



kurioje R_1 ir Z yra tokie, kaip nurodyta aukščiau, o kiekvienas vienodas arba skirtingas simbolis R reiškia tiesųjį arba išsišakojusį alkilo radikalą, turintį nuo 1 iki 4 anglies atomų, prireikus pakeistą fenilo radikalą, veikia trifluoracto rūgštimi, reakciją vykdamas organinės bazės tirpale.

2. Būdas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad organinę bazę parenka iš piridino ir piridinų, kaip pakaitus turinčių vieną arba keletą alkilo radikalų, kuriuose yra nuo 1 iki 4 anglies atomų.

3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, besiskiriantis tuo, kad reakciją vykdo nuo 20 iki 80 °C temperatūrų intervale.

4. Būdas pagal bet kurį iš 1-3 punktų gauti produktui, kurio bendroji formulė (I), besiskiriantis tuo, kad šioje formulėje R_1 reiškia vandenilio atomą arba alkoksi radikalą, turintį nuo 1 iki 4 anglies atomų, aciloksi radikalą, turintį nuo 1 iki 4 anglies atomų, arba alkoksiacetoksi radikalą, kurio alkilo dalyje yra nuo 1 iki 4 anglies atomų, Z reiškia vandenilio atomą arba radikalą, kurio bendroji formulė (III), o šioje formulėje R_2 reiškia benzoilo radikalą arba $R'_2-O-CO-$ radikalą, kuriame R'_2 reiškia tret-butilo radikalą, o R_3 - alkilo radikalą, turintį nuo 1 iki 6 anglies atomų, alkenilo radikalą, turintį nuo 2 iki 6 anglies atomų, cikloalkilo radikalą, turintį nuo 3 iki 6 anglies atomų, fenilo radikalą, prireikus pakeistą vienu arba keliais vienodais arba skirtingais atomais arba radikalais, parinktais iš halogenų (fluoras, chloras) ir alkilų (metilas), alkoksi

(metoksi), dialkilamino (dimetilamino), acilamino (acetilamino), alkoksikarbonilamino (tret-butoksikarbonilamino) arba trifluormetilo radikalų, arba 2- arba 3-furilo, 2- arba 3-tienilo arba 2-, 4- arba 5-tiazolilo radikalą, ir arba R_4 reiškia vandenilio atomą, o R_5 - vandenilio atomą arba metoksimetilo, 1-etoksietilo, benziloksimetilo arba tetrahidropiranilo radikalą, arba R_4 ir R_5 , kartu paimti, sudaro monopakeistą arba 2-je padėtyje hem-dipakeistą oksazolidino ciklą.

5. Būdas pagal bet kurį iš 1-3 punktų gauti produktui, kurio bendroji formulė (I), besiskiriantis tuo, kad šioje formulėje R_1 reiškia acetiloksi radikalą, Z reiškia vandenilio atomą arba radikalą, kurio bendroji formulė (III), kurioje R_2 reiškia benzoilo radikalą arba R'_2 -O-CO- radikalą, kuriame R'_2 reiškia tret-butilo radikalą, o R_3 - izobutilo, izobutenilo, cikloheksilo, fenilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo arba 5-tiazolilo radikalą, o R_4 ir R_5 kartu sudaro oksazolidino ciklą, kurio 2-je padėtyje, kaip pakaitas, yra 4-metoksifenilo radikalas.