

(19) C2 (11) 44312 (13) UA

(98) вул. Мілютенка, 44, кв. 178, 02166, м. Київ-166

(85) null

(74) Марченко Віталій Омелянович, (UA)

(45) [2002-02-15]

(43) [1999-06-07]

(24) 2002-02-15

(22) 1997-10-27

(12) null

(21) 97105223

(46) 2002-02-15

(86)

(30) P960509A 1996-10-30 HR

(54) 13-ОКСИДИГІДРО І ТЕТРАГІДРО ПОХІДНІ ТИЛОЗИНУ ТА СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ

(56)

(71)

(72) HR Нарандїа Амалїя HR Нарандїа Амалїя HR Нарандїа Амалїя HR ЛОПОТАР Невенка HR Лопотар Невенка HR Lopot ar Nevenka

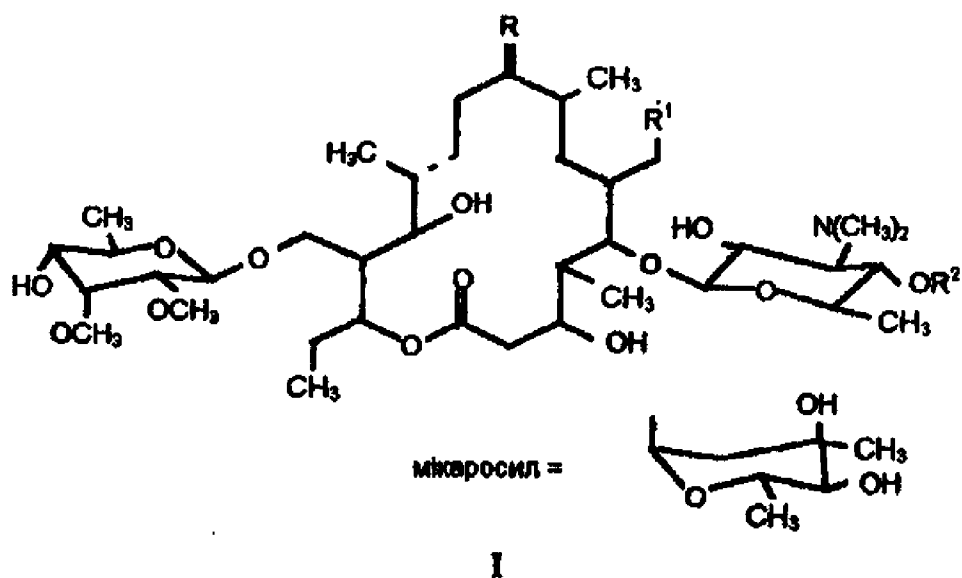
(73) HR ПЛІВА, ФАРМАЦЕУТСКА, КЕМІЙСКА, ПРЕХРАМБЕНА І КОСМЕТИЧКА ІНДУСТРІЯ, ДІОНІЧКО ДРУШТВО HR ПЛІВА, ФАРМАЦЕУТСКА, КЕМІЙСКА, ПРЕХРАМБЕНА І КОСМЕТИЧКА ІНДУСТРІЯ, ДІОНІЧКО ДРУШТВО HR ПЛІВА, ФАРМАЦЕУТСКА, КЕМІЙСКА, ПРЕХРАМБЕНА І КОСМЕТИЧКА ІНДУСТРІЯ, ДІОНІЧКО ДРУШТВО

Настоящее изобретение относится к производным 13-окситилозина, представляющих собой новые полусинтетические антибиотики, принадлежащие к классу макролидов, а также к способу производства указанных соединений. Предлагаемый способ заключается в том, что с помощью восстановительного разрыва оксиэтиленового звена тилозина получают 13-оксисоединения, затем двойные связи указанных соединений подвергают гидрогенизации. После этого обеспечивают реакцию оксимации 13-оксидигидро- или 13-окситетрагидросоединений или гидрогенизацию двойных связей в 13-оксисоединениях.

Цей винахід стосується похідних 13-окситилозину, нових напівсинтетичних антибіотиків класу макролідів, а також способу виготовлення вказаних сполук. Згідно з цим винаходом шляхом відновлювального розриву оксигетероциклового кільця тилозину отримано 13-оксисполуки, які потім підлягають гідрогенізації подвійного зв'язку, далі 13-оксидигідро- чи тетрагідросполуки підлягають реакції оксимації або 13-оксисполуки підлягають гідрогенізації подвійного зв'язку.

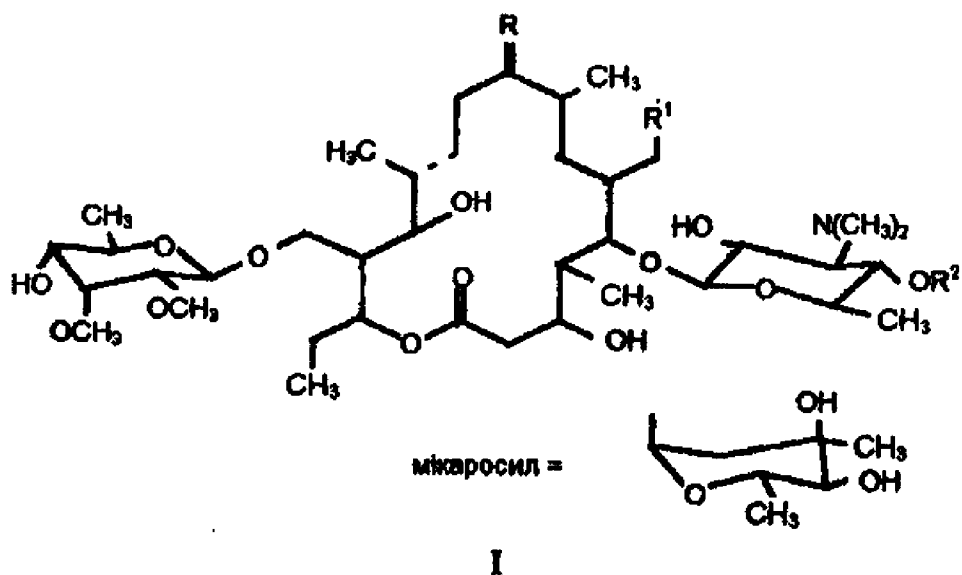
This invention relates to derivatives of 13-oxythylozine that constitute novel semi-synthetic antibiotics that belong in the macrolide class, and to a method for producing the said compounds. According to the proposed method, 13-oxycompounds are produced by reductive break of oxyethylene ring of thylozine, and then the double links of the said compounds are hydrogenized. Then the reaction for oxylation of 13-oxyhydro- or 13-oxytetrahydro-compounds or reaction for hydrogenization of double links in 13-oxycompounds is provided.

1. 13-оксидигідро і тетрагідро похідні тилозину формули I

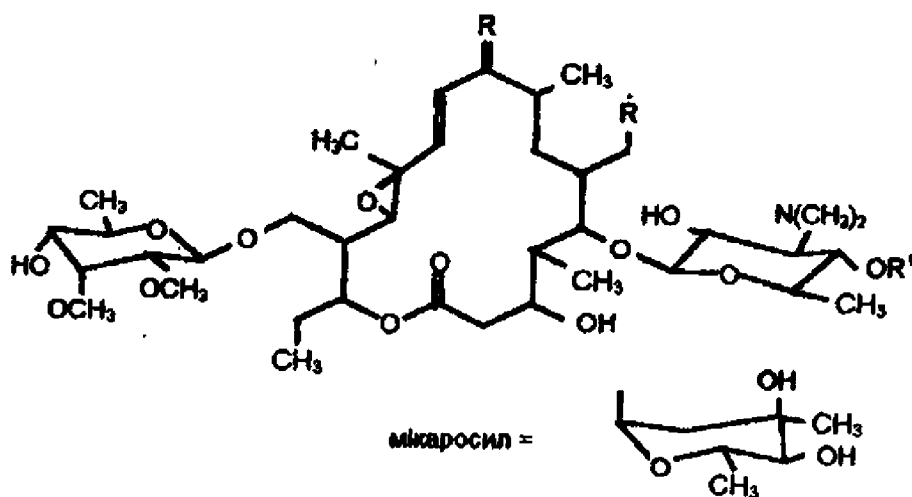


де R означає O або NOH, R¹ означає CHO, CH(OCH₃)₂ або CH=NOH, R² означає мікаросил або H, а пунктирна лінія означає подвійний або одинарний зв'язок.

2. Похідне по п.1, яке являє собою 13-окси-10,13-дигідротилозин 20-диметилацеталь.
3. Похідне по п.1, яке являє собою 13-окси-ЮДЗ-дигідродесмикозин 20-диметилацеталь.
4. Похідне по п.1, яке являє собою 13-окси-10,13-дигідротилозин.
5. Похідне по п.1, яке являє собою 13-окси-10,13-дигідродесмикозин.
6. Похідне по п.1, яке являє собою 13-окси-10,13-дигідродесмикозин-9(E)-оксим 20-диметилацеталь.
7. Похідне по п.1, яке являє собою 13-окси-10,13-дигідродесмикозин-9(Z)-оксим 20-диметилацеталь.
8. Похідне по п.1, яке являє собою 13-окси-10,13-дигідротилозин-9(E)-оксим 20-диметилацеталь.
9. Похідне по п.1, яке являє собою 13-окси-10,13-дигідротилозин-9(Z)-оксим 20-диметилацеталь.
10. Похідне по п.1, яке являє собою 13-окси-10,13-дигідродесмикозин-20(син)-оксим.
11. Похідне по п.1, яке являє собою 13-окси-10,13-дигідродесмикозин-20(анти)-оксим.
12. Похідне по п.1, яке являє собою 13-окси-10,11,12,13-тетрагідродесмикозин 20-диметилацеталь.
13. Похідне по п.1, яке являє собою 13-окси-10,11,12,13-тетрагідротилозин 20-диметилацеталь.
14. Похідне по п.1, яке являє собою 13-окси-10,11,12,13-тетрагідродесмикозин.
15. Похідне по п.1, яке являє собою 13-окси-10,11,12,13-тетрагідротилозин.
16. Похідне по п.1, яке являє собою 13-окси-10,11,12,13-тетрагідродесмикозин-9(E)-оксим 20-диметилацеталь.
17. Похідне по п.1, яке являє собою 13-окси-10,11,12,13-тетрагідродесмикозин-9(Z)-оксим 20-диметилацеталь.
18. Похідне по п.1, яке являє собою 13-окси-10,11,12,13-тетрагідротилозин-9(E)-оксим 20-диметилацеталь.
19. Похідне по п.1, яке являє собою 13-окси-10,11,12,13-тетрагідротилозин-9(Z)-оксим 20-диметилацеталь.
20. Спосіб одержання 13-оксидигідро і тетрагідро похідних тилозину формули I



де R означає O або NOH, R¹ означає CHO, CH(OCH₃)₂ або CH=NOH, R² означає мікаросил або H, а пунктирна лінія означає подвійний або одинарний зв'язок, який **відрізняється** тим, що сполуку формули II

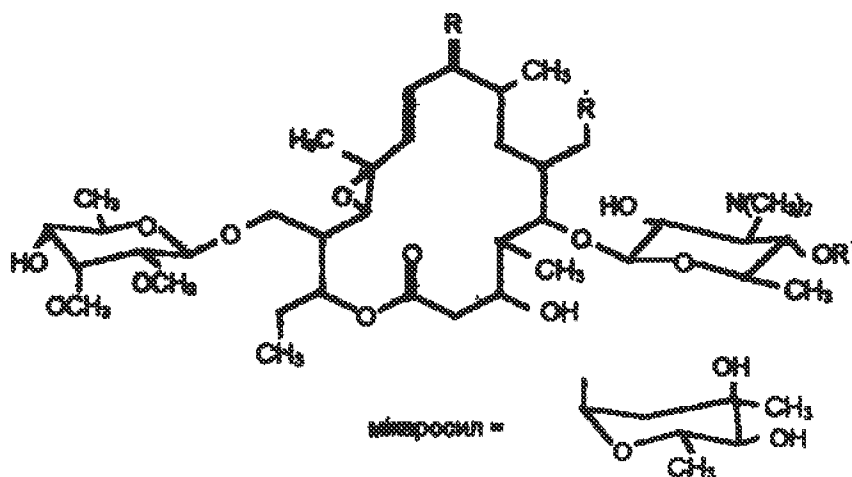


де R означає CHO або CH(OCH₃)₂ і R¹ означає мікаросил або H, відновлюють порошком Zn, а отриману сполуку формули I, де R означає O, R¹ означає CHO чи CH(OCH₃)₂, R² означає мікаросил чи H, а пунктирна лінія означає подвійний зв'язок як варіант піддають реакції оксимації; або як варіант сполуку формули I, де R означає O або NOH, R¹ означає CH(OCH₃)₂, R² означає мікаросил або H, а пунктирна лінія означає подвійний зв'язок, піддають реакції гідрогенізації; або як варіант сполуку формули I, де R означає O, R¹ означає CHO чи CH(OCH₃)₂, R² означає мікаросил чи H, а пунктирна лінія означає одинарний зв'язок, піддають реакції оксимації.

21. Спосіб по пункту 20, який **відрізняється** тим, що відновлення порошком Zn здійснюють у суміші нижчого (C₁-C₃)-спирту з водою з додаванням 3-5% за об'ємом хлористого амонію із значенням рН 2-7, краще в інтервалі 5-5,5 за кімнатної температури протягом 3-6 годин.

22. Спосіб по пункту 20, який **відрізняється** тим, що реакцію оксимації здійснюють з 1-8 еквівалентами хлоргідрату гідроксиламіну у піридині чи у нижчому спирту з додаванням основи (піридин чи Na₂CO₃) в потоці азоту при кімнатній температурі або при кип'ятінні зі зворотного холодильника протягом 3-10 годин.

23. Спосіб по пункту 20, який **відрізняється** тим, що гідрогенізацію здійснюють в органічному розчиннику, краще у нижчому (C₁-C₃)-спирту, з додаванням 3-6% за масою паладію на вугіллі при тиску водню 0,2-0,5 МПа за кімнатної температури протягом 6-12 годин.



де R означає CHO або CH (OCH₃)₂, а R¹ означає мікаросил або H, підлягають відновленню з порошком Zn у суміші нижчого (C₁C₃) - спирту з водою з додаванням 3 - 5% за об'ємом хлористого амонію і значенням pH від 2 до 7, а краще в інтервалі 5.0 - 5.5, за кімнатної температури впродовж 3 - 6 годин, а згодом отримана за формулою I сполука, де R означає O, R¹ означає CHO або CH (OCH₃)₂, R² означає мікаросил або H, а пунктирна лінія означає подвійний зв'язок, підлягає реакції оксимації з 1 - 8 еквівалентами хлоргидрат гідроксиламіну у піридині або у нижчому спирту а додаванням основи (піридин або Na₂CO₃) в потоці азоту за кімнатної температури чи температури зрошення впродовж 3 - 10 годин; або як варіант сполука з формулою I, де R означає O або NOH, R¹ означає CH (OCH₃)₂, R² означає мікаросил або H, а - пунктирна лінія означає подвійний зв'язок, підлягає реакції гідрогенізації в органічному розчиннику, краще нижчому (C₁ - C₃) - спирту, за наявності 3 - 6% за масою паладованого вугілля і водневого тиску 0.2 - 0.5МПа за кімнатної температури впродовж 6 - 12 годин, або як варіант сполука з формулою I, де R означає O, R¹ означає CHO або CH (OCH₃)₂, R² означає мікаросил або H, а пунктирна лінія означає одинарний зв'язок, підлягає реакції оксимації у наведений вище спосіб.

Згідно з цим винаходом нова сполука виділяється з водних лужних розчинів звичайними засобами витягання за допомогою галоїдированих вуглеводнів, таких як хлористий метилен, хлороформ або тетрахлорид вуглецю, і випаровування до сухого залишку.

Після реакції відбувається тонкошарова хроматографія (Silicagel 60 F₂₅₄, Merck) в розчинній системі метилен гідроокис хлорид-метанол-амонію 25% (90 : 9 : 1,5, система E; 90 : 9 : 0,5, система E1) або гідроокис етилацетат-метанол-амонію 25% (85 : 10 : 5, система C). Як варіант, на колонці силікагелю (Silicagel 60, Merck Co., 230 - 400 мвш/ASTH або 60 - 230 меш/ASTH) в розчинній системі E або E1 здійснюється розподіл продуктів реакції або очищення продуктів для спектрального аналізу. Визначення нових сполук відбувається за допомогою ультрафіолетової (UV) спектроскопії або спектроскопії за допомогою ядерного магнітного резонансу (NMR).

Нові сполуки мають протибактеріальну дію, проте також можуть використовуватися як посередники при виготовленні нових похідних тилозину.

Винахід ілюструється наведеними нижче прикладами, які в жодному разі не обмежують об'єм цього винаходу.

Приклад 1

13-окси-10,13-дигідро-десмикозин-20-диметилацетат (1)

12, 13-епокси-десмикозин-20-диметилацетат (10г, 12,0ммоля) розчинили в етиловому спирту (200мл), після чого NH₄Cl (31г) розчинили у воді (400) і поступово додали порошок Zn (31г). Усе це перемішували за кімнатної температури впродовж 5 годин, при цьому значення pH підтримувалося в інтервалі 5 - 5.5. Після реакції Zn відокремили фільтруванням, реагуючий розчин випарили за зниженого тиску до половини його об'єму, додаванням 10% NaOH його pH відкоригували до значення 8.5, та піддали витяганню за допомогою хлороформу (2 x 100мл). Зв'язані екстракти висушили та випарили до сухого залишку. Неочищений продукт очистили на колонці силікагелю в системі розчинника E.

Отримали: 5,2г (52%), Rf (E) 0.45. Rf (C) 0.41.

¹H - NMR (CDCl₃) ppm: 5.78 (1H, d, H - 11), 4.58 (1H, d, 1''), 4.56 (1H, t, H - 20), 4.24 (1H, d, 1'), 3.64 (3H, s, 3'''OMe), 3.51 (3H, s, 2'''OMe), 2.52 (6H, s, NMe₂), 1.68 (3H, s, 12 - Me).

¹³C - NMR (ODCl₃)ppm: 211.4 (s, C - 9), 173.1 (s, C - 1), 139.7 (s, C - 12), 117.3 (d, C - 11), 103.6 (d, C - 1'), 102.0 (d, C - 20), 101.3 (d, C - 1'''), 76.5 (d, C - 13), 12.5 (q, C - 22).

Приклад 2

13-окси-10, 13-дигідро-тилозин-20-диметилацетат (2)

12,13-епокси-тилозин-20-диметилацетат (10г, 10,2ммоля) розчинили в етиловому спирту (200мл), після чого NH₄Cl (33г) розчинили у воді (400мл) і поступово додали порошок Zn (30г). Усе перемішували за кімнатної температури впродовж 6 годин та виділили, як зазначено в Прикладі 1.

Отримали: 5,0г (50%), Rf (E) 0.55, Rf (C) 0.51.

¹H - NMR (CDCl₃) ppm: 5.79 (1H, d, H - 11), 5.09 (1H, d, 1"), 4.59 (1H, d, 1"), 4.58 (1H, t, H - 20), 4.24 (1H, d, 1'), 3.64 (3H, s, 3"OMe), 3.51 (3H, s, 2"OMe), 2.51 (6H, s, Nme₂), 1.69 (3H, s, 12 - Me)

¹³C - NMR (CDCl₃) ppm: 211.5 (s, C - 9), 172.9 (e, C - 1), 139.9 (s, C - 12), 117.4 (d, C - 11), 103.7 (d, C - 1'), 102.1 (d, C - 20), 101.5 (d, C - 1"), 98.7 (d, C - 1"), 76.6 (d, C - 13), 12.6 (g, C - 22).

Приклад 3

13-окси-10, 13-дигідро-дасмикозин (3)

Спосіб А

Сполуку I (5г, 6ммоля) розчинили в ацетонітрилі (50мл) і 1% водному розчині трифтороцтової кислоти (50мл) і все це перемішували за кімнатної температури впродовж 2 годин. Реагуючий розчин підлужували до значення рН8,5 додаванням 10% NaOH та екстрагували з хлороформом (2 x 60мл). Зв'язані екстракти промили насиченим розчином NaHCO₃ і випарили до сухого залишку. За допомогою хроматографії на силікагелевій колонці в системі розчинника Е отримали 1,65г (35%) продукту, Rf (Е) 0,32.

¹H - NMR (CDCl₃) ppm: 9.61 (1H, s, H - 20), 5.77 (1H, d, H - 11), 4.57 (1H, d, 1"), 4,23 (1H, d, 1'), 3.64 (3H, s, 3"OMe), 3.51 (3H, s, 2"OMe), 2.52 (6H, s, Nme₂), 1.69 (3H, s, 12 - Me).

¹³C - NMR (CDCl₃) ppm: 211.6 (s, C - 9), 203.5 (d, C - 20), 173.2 (s, C - 1), 139.7 (s, C - 12), 117.4 (d, C - 11), 103.5 (d, C - 1'), 101.3 (d, C - 1"), 76.7 (d, C - 13), 12.6 (g, C - 22).

Спосіб В

12, 13-епокси-десмикозин (3г, 3,8ммоля) розчинили в етиловому спирту (50мл), після чого додали NH₄Cl (10г) та воду (100мл) і поступово порошок Zn (10г). За 6 годин продукт реакції було виділено, як зазначено в Прикладі 1. Отримали 1,8г (60%) продукту зі спектральними характеристиками, як у Прикладі 3А.

Приклад 4

13-окси-10, 13-дигідро-десмикозин-9 (Е + Z) оксим 20-диметилацетал (4,5)

Спосіб А

Сполуку I (5г, 6ммоля) розчинили у метанолі (100мл), після чого додали Na₂CO₃ (2,2г) и хлоргідрат гідроксиламіну (2,9г, 43ммоля) та перемішували в потоці азота за температури зрощення впродовж 3 годин. Реагуючий розчин влили в 200мл води і додаванням 10% NaOH відкоригували рН до значення 9,0. Продукт екстрагували з хлороформом (2 x 80мл), висушили та випарили до сухого залишку. Неочищений продукт (4,7г) очистили хроматографією на колонці силікагелю у системі розчинника Е.

Отримали 1,27г (25%) продукту 4, Rf (Е) 0,36 (ізомер Z).

¹H - NMR (DMSO-d₆) ppm: 10,49 (1H, s, 9 - NOH), зникає у разі струшування з D₂O,
(CDCl₃) ppm: 5.73 (1H, d, H - 11), 4.60 (1H, d, 1"), 4,52 (1H, t, H - 20), 4.25 (1H, d, 1'), 4.18 (1H, d, H - 13), 3.65 (3H, s, 3"OMe), 3.53 (3H, s, 2"OMe), 2.53 (6H, s, NMe₂), 1.62 (3H, s, 12 - Me).

¹³C - NMR (CDCl₃) ppm: 174.2(s, C - 1), 162.0 (s, C - 9), 139.1 (s, C - 12), 120,9 (d C - 11), 103,6 (d, C - 1'), 103.1 (d, C - 20), 101.0 (d, C - 1"), 76.9 (d, C - 13), 27.5 (d, C - 8), 11.8 (q, C - 22).

і 2,04г (40%) менш полярного продукту 5, Rf (Е) 0.25, (ізомер Е).

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm: 10,35 (1H, s, 9 - NOH), зникає у разі струшування з D₂O 5.25 (1H, d, H - 11), 4.43 (1H, d, 1"), 4,42 (1H, t, H - 20), 4.30 (1H, d, 1'), 3.94 (1H, d, H - 13), 3.65 (3H, s, 3"OMe), 3.36 (3H, s, 2"OMe), 2.41 (6H, s, Nme₂), 1.62 (3H, s, 12 - Me).

¹³C - NMR (CDCl₃) ppm: 171.6 (s, C - 1), 162.8 (s, C - 9), 138.8 (s, C - 12), 121.9 (d, C - 11), 103.2 (d, C - 1'), 103.0 (d, C - 20), 101.2 (d, C - 1"). 75.8 (d, C - 13), 35.6 (d, C - 8), 11.9 (q, C - 22).

Спосіб В

Сполуку 1 (2,5г, 3ммоля) розчинили в піридині (12мл), після чого додали хлоргідрат гідроксиламіну (1,62г, 24ммоля) і перемішували в потоці азоту за кімнатної температури впродовж 10 годин. До реагуючого розчину додали воду (100мл), розчин відлужили до рН9 і випарили до однієї третини об'єму. Його екстрагували з хлороформом за рН 5,5 (20мл) і рН9 (2 x 20мл). Зв'язані екстракти з рН9 випарили до сухості. Неочищений продукт очистили на колонці силікагелю (система Е1).

Отримали у такий спосіб 0,7г (27,5%) ізомеру Z і 1,1г (43%) ізомеру Е з такими самими спектральними характеристиками, що і в способі 4А.

Приклад 5

13-Окси-10, 13-десмикозин-20(sin + anti) оксим (6,7)

Сполуку 3 (3г, 3,8ммоля) розчинили в етиловому спирту (60мл), після чого додали піридин (1,5мл) та хлоргідрат гідроксиламіну (0,26г, 3,8ммоля), і все це перемішували в потоці азоту за кімнатної температури впродовж 1 години. До реагуючого розчину додали 50мл води і здійснили виділення, як у

Прикладі 4В. Неочищений продукт (2,4г) хроматографували на колонці силікагелю (система Е1).

Отримали: 0,9г (29,4%) продукту 6, Rf (Е) 0,32 (сіп ізомер),

¹H - NMR (DMSO_d₆) ppm: 10.34 (1H, s, 20 - NOH), зникає у разі струшування з D₂O,
(CDCl₃) ppm : 7,45 (1H, t, H - 20), 5.78 (1H, d, H - 11), 4.58 (1H, d, 1'''), 4.25 (1H, d, H - 13),
4.24 (1H, d, 1'), 3.65 (3H, s, 3'''OMe), 3.52 (3H, s, 2'''OMe), 2.52 (6H, s,
Nme₂), 1.65 (3H, s, 12 - Me).
¹³C - NMR (CDCl₃) ppm: 211.8 (s, C - 9), 172.9 (s, C - 1), 151.3 (d, C - 20), 139.9 (s, C - 12), 118.0 (d,
C - 11), 103.5 (d, C - 1'), 101.3 (d, C - 1'''), 76.5 (d, C - 13), 12.3 (q, C - 22).

і 0,83г (27.0%) менш полярного продукту 7, Rf (Е) 0.28 (антиізомер).

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm: 10.65 (1H, s, NOH), зникає у разі струшування з D₂O,
(CDCl₃) ppm: 6,77 (1H, t, H - 20), 5.79 (1H, d, H - 11), 4,53 (1H, d, H - 20), 4,57 (1H, d,
1'''), 4.24 (1H, d, 1'), 4,22 (1H, d, H - 13), 3,65 (3H, 3'''OMe), 3,51 (3H, s,
2'''OMe), 2,52 (6H, s, NMe₂), 1,65 (3H, s, 12 - Me).
¹³C - NMR (CDCl₃) ppm: 211.4 (s, C - 9), 173.5 (s, C - 1), 152.0 (d, C - 20), 139.9 (s, C - 12), 118.2
(d, C - 11), 103.5 (d, C - 1'), 101.3 (d, C - 1'''), 76.6 (d, C - 13), 12.3 (q, C
- 22).

Приклад 6

13-Окси-10, 13-дигідро-тилозин-9(Е + Z)оксим-20-диметилацетал (8, 9)

Сполуку 2 (4г, 4,08ммоль) розчинили в піридині (20мл), після чого додали хлоргідрат гідроксиламіну (1,95г, 29ммоль) і перемішували в потоці азоту за кімнатної температури впродовж 10 годин. До реагуючого розчину додали воду (140мл) і обробили його згідно з наведеним у Прикладі 4В. Неочищений продукт (3,2г) очистили хроматографією на колонці силікагелю (система Е).

Отримали: 0,88г (21,7%) продукту 8, Rf (Е) 0,51,

¹H - NMR (DMSO_d₆) ppm: 10.45 (1H, s, 9 - NOH), зникає у разі струшування з D₂O
(CDCl₃) ppm: 5.74 (1H, d, H - 11), 5.09 (1H, d, 1''), 4.59 (1H, d, 1'''), 4.53 (1H, t, H - 20),
4.24 (1H, d, 1'), 3.65 (3H, s, 3'''OMe), 3.53 (3H, s, 2'''OMe), 2.52 (6H, s,
NMe₂), 1.65 (3H, 8, 12 - Me).
¹³C - NMR (CDCl₃) ppm: 173.9 (s, C - 1), 162.1 (s, C - 9), 139.3 (s, C - 12), 120.0 (d, C - 11), 103.5 (d,
C - 1'), 101.3 (d, C - 1'''), 98.7 (d, C - 1''), 76.9 (d, C - 13), 27.8 (d, C - 8),
12.0 (q, C - 22).

та 1,62г (40%) менш полярного продукту 9, Rf (Е) 0.39.

¹³C - NMR (CDCl₃) ppm: 172.0 (s, C - 1), 162.7 (s, C - 9), 138.9 (s, C - 12), 122.0 (d, C - 11), 103.5 (d,
C - 1'), 103.1 (d, C - 20), 101.2 (d, C - 1'''), 98.8 (d, C - 1''), 76.0 (d, C - 13),
35.8 (d, C - 8), 12.0 (q, C - 22).

Приклад 7

13-окси-10,11,12,13-тетрагідро-десмикозин-20-диметилацетал (10)

Сполуку 1 (1,5г, 1,8ммоль) розчинили в етиловому спирту (150мл), додали 10% Pd / C (0,75г) та гідрогенізували під тиском водню 0,5МПа за кімнатної температури впродовж 12 годин. Каталізатор відокремили фільтрацією, етиловий спирт випарили до сухого залишку, неочищений продукт обробили хроматографією на колонці силікагелю у системі розчинника Е1.

Отримали: 1,0г (67%), Rf (Е) 0.45, Rf (С) 0.49.

¹H - NMR (CDCl₃) ppm: 4.58 (1H, d, 1'''), 4,54 (1H, t, H - 20), 4,24 (1H, d, 1'), 3,64 (3H, s, 3'''OMe),
3,51 (3H, s, 2'''OMe), 2,52 (6H, s, NMe₂), 0,86 (3H, s, 12 - Me).
¹³C - NMR (CDCl₃) ppm: 213.4 (s, C - 9), 173.2 (s, C - 1), 103.5 (d, C - 1'), 102.2 (d, C - 20), 101.4 (d,
C - 1'''), 71.2 (d, C - 13), 20.55 (q, C - 22).

Приклад 8

13-Окси-10,11,12,13-тетрагідро-десмикозин-9(Z)оксим-20-диметилацетал (11)

Сполуку 4 (1г, 1,18ммоль) розчинили в етиловому спирту (50мл), додали 10% Pd / C (0,5г) та гідрогенізували під тиском водню 0,5МПа за кімнатної температури впродовж 8 годин. Після обробки за Прикладом 7 отримали 0,45г (45%) продукту, Rf (Е) 0.30.

¹H - NMR (DMSO_d₆) ppm: 10.31 (1H, 8, 9 - NOH), зникає у разі струшування з D₂O,
(CDCl₃) ppm : 4.61 (1H, d, 1'''), 4,52 (1H, t, H - 20), 4,25 (1H, d, 1'), 3,65 (3H, s, 3'''OMe),
3,53 (3H, s, 2'''OMe), 2,52 (6H, s, NMe₂), 0,89 (3H, d, 12 - Me).
¹³C - NMR (CDCl₃) ppm: 172.5 (s, C - 1), 163.8 (s, C - 9), 103.6 (d, C - 1'), 102.7 (d, C - 20), 101.0 (d,
C - 1'''), 71.2 (d, C - 13), 15.3 (q, C - 22).

Приклад 9

13-Окси-10,11,12,13-тетрагідро-десмикозин-9(Е)оксим-20-диметилацетал (12)

Сполуку 5 (1г, 1,18ммоль) розчинили в етиловому спирту (50мл), додали 10% Pd / C (0,5г) та

гідрогенізували під тиском водню 0,5МПа за кімнатної температури впродовж 8 годин. Після обробки за Прикладом 7, отримали 0,39г (39%) продукту, Rf (E) 0.32.

¹H - NMR (DMSO-d₆) ppm: 10.14 (1H, s, 9 - NOH), зникає у разі струшування з D₂O.
(CDCl₃) ppm: 4.62 (1H, d, 1'''), 4.52 (1H, t, H - 20), 4.26 (1H, d, 1'), 3.65 (3H, s, 3'''OMe),
3.52 (3H, s, 2'''OMe), 2.52 (6H, s, NMe₂), 0.95 (3H, d, 12 - Me).
¹³C - NMR (CDCl₃) ppm: 173.3 (s, C - 1), 165.1 (s, C - 9), 103.2 (d, C - 1'), 102.5 (d, C - 20), 101.2 (d,
C - 1'''), 71.4 (d, C - 13), 15.2 (q, C - 22).

Приклад 10

13-Окси-10,11,12,13-тетрагідро-десмикозин-9(E+Z)оксим20-диметилацетал (11,12)

Сполуку 10 (2г, 2,39ммоля) розчинили в піридині (10мл), додали хлоргидрат гідроксиламіну (1,36г, 20ммоля) і перемішували за кімнатної температури в потоці азоту впродовж 5 годин. Виділення здійснили за Прикладом 4В, а продукт піддали очищенню за допомогою хроматографії на колонці силікагелю (система Е1). Отримали 0,3г (15%) ізомеру Е, Rf (E) 0.32, зі спектральними характеристиками, ідентичними характеристикам сполуки 12 у Прикладі 9 і 0,9г (44%) ізомеру Z, Rf (E) 0.30, зі спектральними характеристиками сполуки 11 у Прикладі 8.