



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 15.06.77 (P. 216792)

Pierwszeństwo: 15.06.76 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 12.02.79

Cpis patentowy opublikowano: 10.02.1983

Int. Cl.³ C07D 315/00

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Beecham Group Limited, Brentford (Wielka
Brytania)

Sposób wytwarzania nowych estrów kwasu monowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych estrów kwasu monowego, wykazujących czynność przeciwbakteryjną w stosunku do pewnych organizmów Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, zwłaszcza *Haemophilus influenzae* i *Neisseria gonorrhoeae* oraz wysoką czynność przeciwykoplazmatyczną. Powyższe związki nadają się do stosowania w leczeniu zapalenia oskrzeli i chorób wenerycznych u ludzi.

Rzeżączkę od wielu lat leczy się rutynowo antybiotykami penicylinowymi. Jednakże pewne szczepy gonokoków są mniej wrażliwe na penicyliny, a stopień takiej odporności stale wzrasta, co wymaga zwiększania stosowanych dawek antybiotyków. Ponadto przedstawiono doniesienia o występowaniu szczepów wytwarzających penicylinazę i w związku z tym wysoce odpornych na penicylinę. W *British Medical Journal* (1976) na stronie 963 stwierdza się, że „obecnie perspektywy leczenia rzeżączki radykalnie pogorszyły się gdyż stwierdzono istnienie szczepów całkowicie odpornych, zawdzięczających swą odporność wytwarzaniu penicylinazy, enzymu niszczącego penicylinę, znajdującego u wielu innych bakterii.

Obecnie stwierdzono, że pewna klasa związków wykazuje wysoką czynność w stosunku do wielu organizmów, w tym *N.gonorrhoeae*, a ponieważ związki te nie są pokrewne antybiotekom typu β -laktymowego (tj. penicylinom i cefalosporynom), nie ulegają one działaniu penicylinazy.

2

Kwas pseudomonowy, związek o wzorze 1, jest w brytyjskim opisie patentowym nr. 1 395 907 opisany jako związek, wykazujący czynność przeciwbakteryjną. Obecnie stwierdzono, że układ karboksylilowy kwasu pseudomonowego można estryfikować innymi rodnikami, uzyskując pochodne estrowe, które również wykazują czynność przeciwbakteryjną.

Sposób wytwarzania nowych estrów kwasu monowego o ogólnym wzorze 2, w którym R oznacza grupę alkilową o 1–10 atomach węgla, grupę benzylową, alkoksycarbonyloalkilową, w której ugrupowanie alkoksycarbonylowe zawiera 1–6 atomów węgla, a ugrupowanie alkilowe 1–10 atomów węgla, grupę fenyloalkoksycarbonylową, w której ugrupowanie karbonylowe zawiera 1–6 atomów węgla, a podstawnik grupy fenylowej znajduje się w pozycji para, grupę pirydylową, kumarylową, grupę α -alkoksycarbonylobenzylową, w której ugrupowanie karbonylowe zawiera 1–6 atomów węgla, grupę alkoksycarbonylocykloheksylową, w której ugrupowanie karbonylowe zawiera 1–6 atomów węgla, grupę alkenylową o 2–6 atomach węgla, alkinylową o 2–6 atomach węgla, grupę alkoksycarbonyloalkenylową, w której ugrupowanie karbonylowe zawiera 1–6 atomów węgla, grupę 1-karbamoilometylową lub 2,3-epoksypropylową, polega na tym, że związek o wzorze 2 lub jego reaktywną estrową pochodną poddaje się reakcji z alkoholem ROH lub

jego reaktywną estrową pochodną, w którym R ma wyżej podane znaczenie.

W stosowanym w sposobie według wynalazku związku o wzorze 3 grupy hydroksylowe można chronić przez reakcję z czynnikiem siliującym, po czym grupy siliowe, chroniące grupy hydroksylowe, należy usunąć w słabo kwaśnym środowisku.

Niżej podano dane biologiczne, uzyskane po przebadaniu działania związku o wzorze 2 w porównaniu z danymi uzyskanymi dla kwasu pseudomonowego.

Surowice wiążące: ester etylowy i ester metylowy kwasu monowego wiąże ludzką surowicę proteinową tylko w 30%, podczas gdy kwas pseudomonowy w 95%. W związku z tak wysokim stopniem wiązania, aktywność antybakteryjna kwasu pseudomonowego jest w obecności surowicy w

sposób znacząco obniżona, natomiast nie ma to wpływu na aktywność estru etylowego i metylowego kwasu monowego, jak to przedstawiono w tablicy 1.

Poziom we krwi: poziom we krwi estrów etylowego i metylowego kwasu monowego oraz kwasu pseudomonowego badano u gryzoni, psów, małą amerykańskich i świń. W większości przypadków ester etylowy i metylowy kwasu monowego powoduje, że ich poziom we krwi jest wyższy i dłużej się utrzymuje niż w przypadku kwasu monowego. U myszy, z powodu gwałtownej deaktywacji metabolizmu nie stwierdzono żadnego poziomu kwasu pseudomonowego przy podawaniu doustnym. Poziom we krwi trzech związków, po ich doustnym zastosowaniu u myszy podano w tablicy 2, a u małą w tablicy 3.

Tablica 1

Stopień wiązania z surowicą ludzką i wpływ surowicy na aktywność dla estru etylowego i metylowego kwasu monowego oraz kwasu pseudomonowego

Związek	% wiązania z surowicą ludzką	Aktywność /μ/ml/ w obecności 0% lub 5% surowicy ludzkiej					
		S. aureus Oxford		S. aureus Russell		Str. pyogenes CN 10	
		0	50	0	50	0	50
ester etylowy kwasu monowego	30	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0	2,5
ester metylowy kwasu monowego	30	1,0	1,0	2,5	2,5	5,0	10
kwas pseudomonowy	95	0,12	1,0	0,25	5,0	0,05	0,5

Tablica 2

Poziom we krwi u myszy po zastosowaniu doustnym w ilości 50 mg/kg

Związek	Stężenie w μg/ml w minutach po zastosowaniu						
	5	10	20	30	60	120	240
ester etylowy kwasu monowego	7,1	4,8	3,2	2,2	1,2	<0,4	<0,4
ester metylowy kwasu monowego	10,4	9,3	8,8	5,3	2,5	<0,6	<0,6
kwas pseudomonowy*	—	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5

* poziom nie wykrywalny

Tablica 3

Poziom we krwi u małą amerykańskich po zastosowaniu doustnym w ilości 50 mg/kg

Związek	Stężenie w μg/ml w minutach po zastosowaniu						
	10	15	30	60	120	240	360
ester etylowy kwasu monowego	—	20,4	19,5	12,2	4,0	0,3	—
ester metylowy kwasu monowego	36,5	31,0	21,8	14,1	9,8	1,8	<0,8
kwas pseudomonowy	—	13,7	7,2	1,8	0,1	<0,1	<0,1

Otrzymywane sposobem według wynalazku antybiotyczne związki można formować do stosowania w medycynie lub weterynarii jakimkolwiek dogodnym sposobem, analogicznym do sposobów formowania innych antybiotyków. Kompozycje farmaceutyczne zawierają związek o wzorze 2 łącznie z farmaceutycznym nośnikiem lub wypełniaczem.

Kompozycje można formować do podawania jakąkolwiek drogą, zależnie od leczonej choroby. Kompozycje mogą mieć postać tabletek, kapsulek, proszków, granulek, drażetek, lub preparatów ciekłych, jak doustne lub sterylne, pozajelitowe roztwory lub zawiesiny.

Tabletki i kapsułki do podawania doustnego mogą zawierać dawki jednostkowe składnika czynnego oraz konwencjonalne wypełniacze, jak czynniki wiążące, np. syrop, gumę arabską, żelatynę, sorbit, tragant lub poliwinylpirolidon, laktozę, sacharozę, skrobię kukurydzianą, fosforan wapnia lub glicynę, czynniki smarne, np. stearynian magnezu, talk, glikol polietylenowy lub krzemionkę, czynniki dezintegrujące, jak skrobia ziemniaczana lub dopuszczalne czynniki zwilżające, jak laurylosiarczan sodu. Tabletki mogą być powlekane sposobami znanymi w praktyce farmaceutycznej. Ciekłe preparaty doustne mogą mieć postać np. wodnych lub oleistych zawiesin, roztworów, emulsji, syropów lub eliksirów lub produktu suchego, przed użyciem rozpuszczonego w wodzie lub innym odpowiednim nośniku. Takie ciekłe preparaty mogą zawierać konwencjonalne dodatki, jak czynniki zawiesinotwórcze, np. sorbit, syrop, metylocelulozę, syrop glukozowy, żelatynę, hydrosyetylocelulozę, karboksymetylocelulozę, żel stearynianu glinu lub uwodornione oleje jadalne, gumę arabską, nośniki niewodne (które mogą obejmować oleje jadalne), np. olej migdałowy, frakcjonowany olej kokosowy, estry oleiste jak gliceryny, glikolu propylenowego lub alkoholu etylowego, środki konserwujące, np. ester metylowy lub propylowy kwasu p-hydroksybenzoesowego lub kwas sorbowy i, jeżeli to jest pożądane, konwencjonalne czynniki zapachowe lub barwiące.

Czopki będą zawierać konwencjonalne podstawy czopków, jak masło kakaowe lub inne glicerydy.

Do stosowania pozajelitowego sporządza się ciekłe dawki jednostkowe związku czynnego i sterylnego nośnika, korzystnie wody. Zależnie od nośnika i stężenia, związek może być w nośniku zawieszony lub rozpuszczony. Przy sporządzaniu roztworów związek można rozpuścić w wodzie i sterylizować przez sączenie, przed rozlaniem do odpowiednich fiolek lub ampułek i zamknięciem. Korzystnie, w nośniku można rozpuścić takie dodatki, jak czynniki znieczulające miejscowo, środki konserwujące i bufony. Dla zwiększenia trwałości, po rozlaniu do ampułek kompozycje można liofilizować. Ampułkę z suchym, liofilizowanym proszkiem zatapia się, a przed użyciem preparat ponownie rozpuszcza w wodzie. Pozajelitowe zawiesiny sporządza się w zasadniczo taki sam sposób, z tym, że związek zawieszają w nośniku, a nie rozpuszcza, a sterylizacji nie można dokonywać przez sączenie. Związek można sterylizować

przez wystawienie na działanie tlenu etylenu, przed zawieszeniem go w sterylnym nośniku. Korzystnie, dla ułatwienia równomiernego rozprowadzenia związku, do kompozycji dodaje się środka powierzchniowo czynnego lub zwilżającego.

Kompozycje mogą zawierać, zależnie od sposobu podawania, 0,1—99, korzystnie 10—60% wagowych składnika czynnego. W przypadku kompozycji zawierających dawki jednostkowe, ilość składnika czynnego wynosi korzystnie 50—500 mg. Dawki stosowane w leczeniu dorosłych ludzi wynoszą korzystnie 100—3000 mg dziennie, np. 1500 mg dziennie, zależnie od drogi i częstotliwości podawania.

Wynalazek jest ilustrowany poniższymi przykładami.

Przykład I. Ester metylowy kwasu 3-/3R,4R-dwuhydroksy-5S-/2S,3S-epoksy-5S-hydroksy-4S-metyloheksylo/-2,3,5,6,-czterowodoropiran-2S-ylo/2-metylopropen-1E-karboksylowego-1 (ester metylowy kwasu monowego).

W suchym dwumetyloformamidzie z 5 kroplami sześciometylotrójmidu kwasu fosforowego rozpuszcza się 1,12 g soli sodowej kwasu monowego. Dodaje się 5 ml jodku metylu i całość miesza w ciągu nocy w temperaturze pokojowej. Pozostałość po odparowaniu mieszaniny do sucha, pod zmniejszonym ciśnieniem, poddaje się rozdzielowi między octan etylu i wodę. Warstwę organiczną przemycia się roztworem wodorowęglanu sodu i solanką, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje do oleju (0,63 g). Olej rozpuszcza się w eterze, z którego krystalizuje ester metylowy kwasu monowego (0,4 g, 50%) o temperaturze topnienia 124—125°C.

Przykład II. Wytwarzanie estru etylowego kwasu monowego. W 7,5 ml N,N-dwumetyloformamidu z dodatkiem 7 kropli sześciometylotrójmidu kwasu fosforowego rozpuszcza się 0,80 g soli sodowej kwasu monowego. Z kolei dodaje się 1 ml jodku etylu i w ciągu 24 godzin miesza w temperaturze pokojowej. Po odparowaniu do sucha pozostały olej rozpuszcza się w octanie etylu, a roztwór przemycia wodorowęglanem sodu i solanką, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje do oleju, który przy stanie krystalizuje. Produkt odsadza się i przemycia eterem (0,55 g, 68%). Produkt topnieje w 96—97°C.

Przykład III. Wytwarzanie estru metoksykarbonylometylowego kwasu 3-/3R,4R-dwuhydroksy-5S-/2S,3S-epoksy-5S-hydroksy-4S-metyloheksylo/-2,3,5,6,-czterowodoropiran-2S-ylo/-2-metylopropeno-1E-karboksylowego (ester metoksykarbonylometylowy kwasu monowego).

1,098 g (3,0 mM) soli sodowej kwasu 3-/3R,4R-dwuhydroksy-5S-/2S,3S-epoksy-5S-hydroksy-4S-metyloheksylo/-2,3,5,6,-czterowodoropiran-2S-ylo/-2-metylopropeno-1E-karboksylowego rozpuszcza się w 15 ml suchego dwumetyloformamidu z 15 kroplami sześciometylotrójmidu kwasu fosforowego. Dodaje się 0,918 g (6,0 mM) bromooctanu metylu i miesza całość w ciągu 18 godzin w temperaturze pokojowej. Pod zmniejszonym ciśnieniem odpędza się rozpuszczalnik, a pozostałość poddaje rozdzielowi między octan etylu a nasycony roztwór wodorowęglanu sodu. Warstwę organiczną przemycia się solanką i suszy nad bezwodnym

siarczanem magnezu. Po odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnika otrzymuje się 1,983 g oleju barwy żółtej, który oczyszcza się chromatografią kolumnową na żelu krzemionkowym (typ 60, 80 g).

Elucja metanolem w chloroformie daje czysty ester metoksykarbonylobutyłowy kwasu monowego (w chromatografii cienkowarstwowej i wysokociśnieniowej chromatografii ciśnieniowej) w postaci bezbarwnego oleju, z którego przy rozcieraniu z suchym eterem dwuetylowym uzyskuje się 0,380 g (46,3%) ciała stałego barwy białej, o temperaturze topnienia 89–91°C (znaleziono: C 57,47, H 7,85%, wartości obliczone dla $C_{20}H_{32}O_9$: C 57,68, H 7,74%). $[\alpha]_D^{20}$ -8,22°/c 1%, $CHCl_3$, $\lambda_{max}/EtOH$ / 225 nm /13600/, $\nu_{max}/CHBr_3$ / 3450, 1745, 1723 i 1645 cm^{-1} . δ H / $CDCl_3$ / 6,80 /1H, s, -CH=C/, 4,57, /2H, s, $CO_2CH_2CO_2$ /, 3,70 /s, CO_2CH_2 /, 2,18 /3H, s, C/CH₂/=C/, 1,19 /3H, d, J=6, 7Hz, CH₂-14/, 0,90 /3H, d, J=6, 7Hz, CH₂-17/. δ C / $CDCl_3$ / 169,0 165,6, 159,7, 116,2, 74,8, 71,3, 70,4, 68,8, 65,4, 61,3, 60,0, 55,5, 52,2, 42,8, 39,5, 31,6, 20,8, 19,4, 12,6, m/e 227, 1318/35%/, 125, /12%/, 227- $C_8H_{10}O_2$ /, 111/70%/, 69/100%/, brak M+.

Przykład IV. Wytwarzanie estru 4-metoksykarbonylobutyłowego kwasu 3-/3R,4R-dwuhydroksy-5S-/2S,3S-epoksy-5S-hydroksy-4S-metyloheksylo/-2,3,5,6-czterowodoropiran-2S-ylo/-2-metylopropeno-1E-karboksyłowego-1 (ester 4-metoksykarbonylobutyłowy kwasu monowego).

0,50 g (1,366 mM) soli sodowej kwasu 3-/3R,4R-dwuhydroksy-5S-/2S,3S-epoksy-5S-hydroksy-4S-metyloheksylo/-2,3,5,6-czterowodoropiran-2S-ylo/-2-metylopropeno-1E-karboksyłowego-1 rozpuszcza się w 15 ml suchego dwumetyloformamidu i po dodaniu 0,553 g (2,732 mM) estru metylowego kwasu 5-bromowalerianowego i 15 kropli sześciometylotrójamidu kwasu fosforowego miesza całość w ciągu 18 godzin w temperaturze pokojowej. Pod zmniejszonym ciśnieniem odpędza się rozpuszczalnik, a pozostałość poddaje rozdzielowi między octan etylu a nasycony roztwór wodorotlenku sodu. Organiczny roztwór suszy się nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesącza i pod zmniejszonym ciśnieniem odpędza rozpuszczalnik, otrzymując olej barwy jasnożółtej, który przy staniu częściowo zestala się (0,810 g). Produkt oczyszcza się chromatografią kolumnową na żelu krzemionkowym (typ 60, 80 g).

Elucja 5% metanolem w chloroformie daje czysty ester 4-metoksykarbonylobutyłowy kwasu monowego (w chromatografii cienkowarstwowej i w wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej) w postaci bezwodnego oleju, który przy rozcieraniu z eterem dwuetylowym przechodzi w ciało stałe barwy białej (0,377 g, 60%). Temperatura topnienia 75–76°C (octan etylu) eter naftowy 40–60). /Znaleziono: C 60,16, H 8,31%, wartości obliczone dla $C_{22}H_{30}O_9$: C 60,25, H 8,35%/. $[\alpha]_D^{20}$ -3,88°/c 1%, $CHCl_3$, ν_{max}/KBr / 3460, 1735, 1710 i 1640 cm^{-1} . δ H / $CDCl_3$ / 5,72 /1H, s, CH=C/, 3,64 /3H, s, CO_2CH_2 /, 2,18 /3H, s, C/CH₂/=C/, 1,20 /3H, d, J=7,6Hz, =CHCH₂/, 0,92 /3H, d, J=7,6Hz, =CHCH₂/. δ C / $CDCl_3$ / 173,9, 166,7, 157,7, 117,3, 74,8, 74,0, 70,3, 68,9, 65,4, 63,2, 61,1, 55,6, 51,5, 42,8, 39,6, 33,5,

31,6, 28,1, 21,5, 20,7, 19,1, 12,6. m/e 440 /0,8%, M+ -H₂O/, 356 /0,9% - $C_8H_{10}O_2$ /, 327 /0,8%/, -O/CH₂/ / CO_2CH_2 /, 309/2%/, 327-H₂O/, 227 /35%/, 214 /5%/, 209 /5%/, 125 /10%/, 115 /100%/, 111 /43%/.
5

Przykład V. Wytwarzanie estru 10-metoksykarbonylodecyłowego kwasu 3-/3R,4R-dwuhydroksy-5S-/2S,3S-epoksy-5S-hydroksy-4S-metyloheksylo/-2,3,5,6-czterowodoropiran-2S-ylo/-2-metylopropeno-1E-karboksyłowego-1 (ester 10-metoksykarbonylodecyłowy kwasu monowego).

0,750 g (2,05 mM) soli sodowej kwasu 3-/3R,4R-dwuhydroksy-5S-/2S,3S-epoksy-5S-hydroksy-4S-metyloheksylo/-2,3,5,6-czterowodoropiran-2S-ylo/-2-metylopropeno-1E-karboksyłowego-1/ rozpuszcza się w 25 ml suchego dwumetyloformamidu i w ciągu 18 godzin miesza z 1,145 g/4,10 mM/ estru metylowego kwasu 11-bromoundekanowego i 25 kroplami sześciometylotrójamidu kwasu fosforowego. Pod zmniejszonym ciśnieniem odpędza się rozpuszczalnik, a pozostałość poddaje rozdzielowi między octan etylu a nasycony roztwór wodorowęglanu sodu.

Warstwę organiczną przemywa się nasyconym roztworem chlorku sodu i suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu. Po przesączeniu i odpędzeniu pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnika otrzymuje się olej barwy jasnożółtej, który przy staniu częściowo krystalizuje (1,84 g). Chromatografia kolumnowa na żelu krzemionkowym (typ 60, 75 g), elucja 5% metanolem w chloroformie, daje czysty (wysokociśnieniowa chromatografia cieczowa i chromatografia cienkowarstwowa) ester 10-metoksykarbonylodecyłowy kwasu monowego w postaci bezbarwnego oleju.

Rozcieranie suchym eterem daje ciało stałe barwy białej /0,619 g, 56% o temperaturze topnienia 75–76°C /octan etylu/heksan/. /Znaleziono: C 64,23, H 9,47%, wartości obliczone dla $C_{28}H_{40}O_9$: C 64,18, H 9,20%/. $[\alpha]_D^{20}$ -748°/c 1%/, $CHCl_3$ / $\lambda_{max}/EtOH$ / nm/ ϵ 13400/, $\nu_{max}/CHBr_3$ / 3450, 1739, 1710 i 1645 cm^{-1} . δ H / $CDCl_3$ / 5,70 /1H, s, 6Hz, CHCH₂/. δ C / $CDCl_3$ / 174,4, 166,8, 156,6, 117,7, 74,9, 70,4, 69,1, 65,9, 61,3, 55,6, 51,4, 42,8, 39,5, 117,7, 34,1, 32,7, 29,2, 28,7, 26,0, 25,0, 20,8, 19,1, 12,7, m/e 524 /1,5%/, M+ -H₂O/, 440 /%/, $C_8H_{10}O_2$ /, 327 />5%/, M+ -O/CH₂/ / CO_2CH_2 /, 309 92%, 327-M₂O/, 298 /22%/, H₂C: C/CH₂/ CH₂CO₂/CH₂/ / CO_2CH_2 +/ /, 227 /100%/, 209 /15%/, 227-H₂/, brak M+.

Przykład VI. Ester fenylowy kwasu monowego.

Do prawie klarownego roztworu 344 mg kwasu monowego w 10 ml chlorku metylenu, 1 ml czterowodorofuranu i 10 mg trójetyloaminy z 1 kroplą pirydyny, dodaje się w temperaturze -10 do 15°C 136 mg chloromrówczanu izobutyłu. Całość miesza się w ciągu 0,5 godziny w około -10°C, dodaje 188 mg fenolu i doprowadza mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej. Roztwór odparowuje się do sucha, a następnie pozostałość rozpuszcza się w układzie octan etylu/woda. Po oddzieleniu warstwy organicznej, przemyciu jej wodą (pH 10,5, dwukrotnie) i solanką i odparowaniu po wysuszeniu, otrzymuje się olej. Powyższy produkt poddaje się chromatografii na żelu

krzemionkowym (20 g), eluując gradientem metanol/chloroform 2% do 5%.

Fracje zawierające czysty ester fenolowy kwasu monowego (chromatografia cienkowarstwowa i wysokociśnieniowa chromatografia cieczowa) łączy się i odparowuje do oleju (260 mg, 62%). $[\alpha]_D^{25} -15,1^\circ$ /c 1,0 CHCl_3 , $\lambda_{\text{max}}/\text{EtOH}$ 227 / ϵ 14100/ nm, $\nu_{\text{max}}/\text{CHCl}_3$ 3400 /szeroki, grupy OH/, 1730 /szeroki, grupy C=O/, 1645 i 910 cm^{-1} . δ H / CDCl_3 / 6,9-7,5 /5H, m, Ph/, 1H, s, CH=C/, 2,67, /2H, m, wzór 4/, 2,18 /3H, s, C/CH₃/=C/, 0,88 /3H, d, J=8Hz, CH-CH₃/. δ C / CDCl_3 / 164,9, 160,4, 150,6, 129,3 /dwa sygnały/, 125,0, 121,7, /dwa sygnały/, 116,5, 74,8, 71,2, 68,9, 65,4, 61,3, 55,6, 43,1, 42,8, 39,6, 31,6, 20,8, 19,4, 12,7.

Przykład VII. Ester p-metoksykarbonylofenolowy kwasu monowego.

Do roztworu 244 mg kwasu monowego i 101 mg trójetiloaminy w 15 ml czterowodorofuranu, utrzymwanego w temperaturze -0 do -15°C, dodaje się 136 mg chloromrówczanu izobutyli. Całość miesza się w ciągu 0,5 godziny w około -10°C, dodaje roztwór 340 mg p-hydroksybenzoesanu metylu w 1 ml czterowodorofuranu i kontynuuje mieszanie w ciągu godziny w 0°C i w ciągu godziny w temperaturze pokojowej. Po odsączeniu i odparowaniu otrzymuje się olej, który rozpuszcza się w octanie etylu, a roztwór przemywa wodorowęglanem sodu i solanką i suszy nad siarczanem magnezu. Po odparowaniu otrzymuje się olej, który poddaje się chromatografii na żelu krzemionkowym (20 g), eluując gradientem metanol/chloroform 0-5%.

Fracje zawierające czysty produkt (w chromatografii cienkowarstwowej i wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej) łączy się i odparowuje od oleju (325 nm, 69%). $[\alpha]_D^{25} 19,1^\circ$ /c 1,0, CHCl_3 , $\lambda_{\text{max}}/\text{EtOH}$ 241 nm /20763/, $\nu_{\text{max}}/\text{CHCl}_3$ 3400 /szeroki/, 1720, /szeroki/, 1282 i 1110 cm^{-1} , δ H / CDCl_3 /, 7,97 /2H, d, J=9Hz, wzór 5/, 7,11 /2H, d, J=9Hz, wzór 6/, 5,92 /1H, s, CH=C/, 3,85 /3H, s, OCH₃/, 2,23 /3H, s, CICH₃/=C/, 1,18 /3H, d, J=6Hz, CHCH₃/, 0,88 /3H, d, J=6Hz, CHCH₃/. δ C / CDCl_3 /, 166,6, 164,2, 161,6, 154,5, 131,1, /dwa sygnały/, 127,3, 121,8 /dwa sygnały/, 116, 74,8, 71,2, 68,9, 65,5, 61,2, 55,7, 52,2, 43,2, 42,8, 39,7, 31,6, 20,7, 19,5 i 12,7.

Przykład VIII. Ester 3-pirydylowy kwasu monowego.

Roztwór 172 mg kwasu monowego w 10 ml czterowodorofuranu i 69 g trójetiloaminy zadaje się w temperaturze -10 do -15°C 65 g chloromrówczanu izobutyli i 1 kroplą pirydyny, miesza w ciągu godziny około -10°C i z kolei roztwór 95 mg 3-hydroksypirydyny w 1 ml czterowodorofuranu i 140 ml trójetiloaminy. Całość miesza się w ciągu godziny w 0°C i w ciągu godziny w temperaturze pokojowej, a następnie odparowuje do oleju, który rozpuszcza się w układzie octan etylu/woda, a warstwę organiczną przemywa wodorotlenkiem sodu i solanką. Po odparowaniu do sucha otrzymuje się olej, który poddaje się chromatografii na żelu krzemionkowym (10 g), eluując gradientem metanol/chloroform 0 do 5%.

Fracje zawierające czysty produkt (w chromatografii cienkowarstwowej i w wysokociśnieniowej

wej chromatografii cieczowej) łączy się i odparowuje do oleju (83 mg, 39%). $[\alpha]_D^{25} -18,8^\circ$ /c 1,0, CHCl_3 , $\lambda_{\text{max}}/\text{EtOH}$ 231 nm / ϵ 1300/, 1H, m, pirydyl 6-H/, 3400 /szeroki/, 1642 i 1120 cm^{-1} , δ / CDCl_3 / 8,35 /1H, s, pirydyl 2-H/, 5,94 /1H, s, CH=C/, 2,23 /3H, s, CICH₃/=C/, 1,18 /3H, d, CHCH₃/, 0,90 /3H, d, CHCH₃/, 164,1, 162,2, 147,6, 146,3, 143,5, 129,7, 124,0, 115,8, 74,8, 71,3, 70,4, 71,3, 70,4, 68,9, 65,5, 61,3, 55,6, 43,3, 42,9, 39,8, 31,6, 20,8, 19,6 i 12,7.

Przykład IX. Ester 4-kumarylowy kwasu monowego.

Do roztworu 172 mg kwasu monowego i 69 μ l trójetiloaminy w 8 ml czterowodorofuranu dodaje się w -10°C 65 μ l chloromrówczanu izobutyli i kroplę pirydyny. Po upływie 0,5 godziny w -5 do -10°C dodaje się do roztworu 162 mg 4-hydroksykumaryny w 2 ml czterowodorofuranu i 140 μ l trójetiloaminy i miesza całość w ciągu godziny w 0°C i w ciągu dalszej godziny miesza w temperaturze pokojowej. Z kolei mieszaninę odparowuje się do sucha, pozostałość poddaje rozdzielowi między octan etylu i wodę, a warstwę organiczną przemywa wodorowęglanem sodu i solanką. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu roztwór odparowuje się do oleju, który poddaje się chromatografii na żelu krzemionkowym (10 g), eluując gradientem metanol/chloroform 2-5%.

Fracje zawierające czysty produkt (w chromatografii cienkowarstwowej) łączy się i odparowuje do oleju (130 mg, 53%). $[\alpha]_D^{25} 13,0^\circ$ /c 1,0, CHCl_3 , $\nu_{\text{max}} 3400$ /szeroki, grupy OH/, 1755, 1720, /grupy C=O/ i 1620 cm^{-1} . δ H / CDCl_3 / 7-7,7 /4H, m, C₆H₄7, 6,45 /1H, s, COCH=/, 6,00 /1H, s, CH=C/, 2,27 /3H, s, CH₃-C=C/, 1,18 /3H, d, CH₃-CH/, 0,90 /3H, d, CH₃-CH/. δ C / CDCl_3 / 165,4, 162,2, 161,6, 159, 153,6, 132,7, 124,4, 123,1, 116,9, 116,2, 115,8, 114,9, 104,4, 74,8, 71,4, 70,3, 68,8, 65,6, 61,3, 55,6, 43,5, 42,8, 39,8, 31,6, 20,8, 19,9, 20,7.

Przykład X. Ester α R,S-metoksykarbonylobenzylowy kwasu monowego.

Do roztworu 311 mg (0,85 mM) soli sodowej kwasu monowego w 10 ml suchego dwumetyloformamidu, zawierającego 10 kropli sześciometylotrójamidu kwasu fosforowego dodaje się 390 mg (1,70 mM) estru metylowego kwasu α -bromofenylowegooctowego i miesza roztwór w temperaturze pokojowej w ciągu 23 godzin. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha, a pozostały olej rozpuszcza w octanie etylu. Roztwór przemywa się roztworem wodorowęglanu sodu i solanką, suszy nad siarczanem magnezu, przesącza i pod zmniejszonym ciśnieniem odpędza rozpuszczalnik, otrzymując 710 mg oleju, który poddaje się chromatografii na żelu krzemionkowym (typ 60, 28 g), eluując gradientem metanol/chloroform 0-8%.

Otrzymuje się 310 mg (72%) estru α R,S-metoksykarbonylobenzylowego kwasu monowego w postaci piany barwy białej (produkt czysty w chromatografii cienkowarstwowej i wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej). $[\alpha]_D^{25} 1,8$ /c 1,0, CHCl_3 , $\lambda_{\text{max}}/\text{EtOH}$ 223 nm / ϵ 18300/. $\nu_{\text{max}}/\text{CHCl}_3$ 3400, 2950, 1750, 1720, 1640, 1500, 1450, 1430 cm^{-1} . δ H / CDCl_3 / 7,3 /5H, m, wzór 7/, 5,88 /1H, s, CH/, 5,84 /1H, s, CH=C/, 3,63 /3H, s, CO₂CH₃/, 2,19, /3H, s, C/CH₃/=C/, 1,18, /3H, d, CH₃-14/ i 0,88 /3H, d,

CH_3 -17/. δ C / CDCl_3 / 169,9, 165,6, 159,8, 129,1, 128,8, 127,7, 116,4, 74,9, 73,9, 71,4, 70,3, 68,9 i 68,7, 65,4, 61,3, 55,5 i 55,3, 52,6, 42,8, 42,7, 39,5, 31,6, 20,8, 19,6, 19,3, 12,7. m/e 492 /M+/, 227 /3%/o/, 197 /100%/o/. /znaleziono: M=492, 2436/, wartość obliczona dla $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_9$: 492,2360/.

Przykład XI. Ester α R,S-metoksykarbonylowy kwasu monowego.

Do roztworu 183 mg soli sodowej kwasu monowego (0,5 mM) w 5 ml suchego dwumetyloformamidu, zawierającego 5 kropli sześciometylotrójamiidu kwasu fosforowego dodaje się 167 mg (1mM) 2-bromopropionianu metylu, a roztwór miesza w ciągu 17 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszankę reakcyjną odparowuje się do sucha, a pozostały olej rozpuszcza w octanie etylu. Roztwór przemywa się roztworem wodorowęglanu sodu, solanką, suszy nad siarczanem magnezu, przesącza i pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując 181 mg oleju, który poddaje się chromatografii na żelu krzemionkowym (typ 60, 12 g).

Elucja gradientem metanol/chloroform 0-6% daje 150 mg (70%) esteru 1-R,S-metoksykarbonyloetylowego kwasu monowego w postaci oleju (jednorodnego w chromatografii cienkowarstwowej i w wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej). $[\alpha]_D^{20}$ -11,6° /c 1,0 CHCl_3 /. $\lambda_{\text{max}}/\text{EtOH}$ / 224 nm / ϵ 3600/. $\nu_{\text{max}}/\text{CDCl}_3$ / 3400, 2950, 1750, 1640, 1450, 1415 cm^{-1} . δ H/ CDCl_3 / 5,78 /1H, s, $\text{CH}=\text{C}$ /, 5,05 /1H, q, $-\text{CH}/$ 3,68 /3H, s, CO_2CH_3 /, 2,16 /3H, s, $\text{C}/\text{CH}_3=\text{C}/$, 1,56 /3H, d, $q-\text{CH}_3$ /, 1,19 /3H, d, CH_3-14 / i 0,90 /3H, d, CH_3-17 /. δ C / CDCl_3 / 171,9, 165,7 /rozszczipiony/, 159,0, 116,7, 75,0, 71,3 70,5 i 70,3, 69,0 i 68,9, 68,0, 65,5, 61,3, 55,5 /rozszczipiony/, 52,2, 43,1 i 42,8, 39,6 i 39,4, 31,7 i 37,5, 21,0 i 20,9, 19,5 i 19,3, 17,1 i 16,9 i 12,6. m/e 430 /M+<1%/o/, 227 /42%/o/, 111 /100%/o/. Znalezione: M=430,2179.

Przykład XII. Wytwarzanie esteru 5-metoksykarbonylopentylowego kwasu 3-/3R,4R-dwuhydroksy-5S-/2S,3S-epoksy-5S-hydroksy-4S-metyloheksylo-/2,3,5,6-czterowodoropiran-2S-ylo/2-2metylopropeno-1E-karboksylowego-1 (ester 5-metoksykarbonylopentylowy kwasu monowego) 0,8 g (2,19 mM) soli sodowej kwasu 3-/3R,4R-dwuhydroksy-5S-/2S,3S-epoksy-5S-hydroksy-4S-metyloheksylo-/2,3,5,6-czterowodoropiran-2S-ylo/-2-metylopropeno-1E-karboksylowego rozpuszcza się w 15 ml suchego dwumetyloformamidu i w ciągu 18 godzin miesza w temperaturze pokojowej z 1,7 g (8,13 mM) estru metylowego kwasu 6-bromoheksanowego i 15 kroplami sześciometylotrójamiidu kwasu fosforowego. Pod zmniejszonym ciśnieniem odpędza się rozpuszczalnik, a pozostałość poddaje rozdzielowi między octan etylu a nasycony roztwór wodorowęglanu sodu. Warstwę organiczną przemywa się nasyconym roztworem chlorku sodu i suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu. Po przesączeniu i odpędzeniu pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnika otrzymuje się 1,72 g oleju barwy jasnożółtej, który oczyszcza się w drodze chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (35 g, typ 60).

Elucja 5% metanolem w chloroformie daje czysty (w chromatografii cienkowarstwowej i w wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej) ester

5-metoksykarbonylopentylowy kwasu monowego w postaci bezbarwnego oleju, z którego po roztarciu z esterem dwuetylowym uzyskuje się 0,250 g (24%) ciała stałego barwy białej o temperaturze topnienia 59-61°C (znaleziono: C 60,87, H 8,37%/o, wartości obliczone dla $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_9$: C 61,00, H 8,53%/o). $[\alpha]_D^{20}$ -8,94° /s 1%/o, CHCl_3 /. $\lambda_{\text{max}}/\text{EtOH}$ / 222 nm / ϵ 1420/. $\nu_{\text{max}}/\text{KBr}$ / 3480, 1740, 1645 cm^{-1} . δ H / CDCl_3 / 5,69 /1H, s, $\text{CH}=\text{C}$ /, 3,61 /3H, s, CO_2CH_3 /, 2,17 /3H, s, $\text{C}/\text{CH}_3=\text{C}$ /, 1,20 /3H, d, $J=7,0\text{Hz}$, CH_3-14 / 0,91 /3H, d, $J=6,0\text{Hz}$, CH_3-17 /. δ C / CDCl_3 / 174,1, 166,8, 157,0, 117,5, 74,9, 71,2, 70,3, 68,9, 65,4, 61,2, 55,6, 51,6, 42,8, 39,6, 33,9, 31,6, 28,4, 25,6, 24,6, 20,7 19,1, i 12,7. m/e 454,2610 /0,6%/o, M+- H_2O , wartość obliczona dla $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_8$ 454,2567/, 227 /42%/o/, 129 /50%/o/, 111 /61%/o/.

Przykład XIII. Ester 1R,S-metoksykarbonylo-1R,S-cykloheksylometylowy kwasu monowego.

0,8 g (2,19 mM) soli sodowej kwasu monowego rozpuszcza się w 15 ml suchego dwumetyloformamidu z dodatkiem 15 kropli sześciometylotrójamiidu kwasu fosforowego. Dodaje się 1,91 g (8,13 mM) 2-bromo-2-cykloheksylooctanu metylu i całość miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 64 godzin. Pod zmniejszonym ciśnieniem odpędza się rozpuszczalnik, a pozostałość poddaje rozdzielowi między octan etylu a nasycony roztwór wodorowęglanu sodu. Warstwę organiczną przemywa się solanką i suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu. Po odpędzeniu pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnika otrzymuje się olej barwy żółtej, który oczyszcza się w drodze chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (typ 60, 17 g).

Elucja 5% metanolem w chloroformie daje czysty ester 1R,S-metoksykarbonylo-1R,S-cykloheksylometylowy kwasu monowego (w chromatografii cienkowarstwowej i w wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej) w postaci piany barwy białej (0,175 g, 16%). $[\alpha]_D^{20}$ -6,2° /c 1%/o, CHCl_3 /. $\lambda_{\text{max}}/\text{EtOH}$ / 224 nm / ϵ 13800/. $\nu_{\text{max}}/\text{KBr}$ / 3440, 1745, 1720, 1645 cm^{-1} . δ H / CDCl_3 / 5,80 /1H, s, $\text{CH}=\text{C}$ /, 4,79 /1H, d, $J=4,0\text{Hz}$, CO_2CH_3 /, 3,69 /3H, s, CO_2CH_3 /, 2,18 /3H, s, $\text{C}/\text{CH}_3=\text{C}$, 1,20 /3H, d, $J=6,0\text{Hz}$, CH_3-14 /, 0,90 /3H, d, $J=7,0\text{Hz}$, CH_3-17 /. δ C / CDCl_3 / 170,8, 166,1, 158,8, 116,8, 76,1, 75,1, 71,4, 70,5, 69,1 i 68,8, 65,5, 61,3, 55,6 i 55,4, 51,9, i 51,8, 43,1, 42,9 i 42,8, 39,7, 29,1, 28,1 26,0, 20,9, 19,6, i 19,3, 12,7 i 12,6. m/e 254, 1626 (2,5%/o, $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4$, wartość obliczona: 254,1518/, 227,128 /16%/o, $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$, wartość obliczona: 227,1283/, 95 /85%/o/, 90 /100%/o/.

Przykład XIV. Ester n-oktallowy kwasu monowego.

W 5 ml dwumetyloformamidu rozpuszcza się 183 mg soli sodowej kwasu monowego, a do roztworu dodaje kolejno 1 kroplę sześciometylotrójamiidu kwasu fosforowego, 75 mg jodku sodu i 0,2 ml n-bromoocetanu. Roztwór miesza się w ciągu 1 dnia i odparowuje do sucha, a pozostałość rozpuszcza w układzie octanu etylu/woda. Warstwę organiczną przemywa się roztworem wodorowęglanu sodu i solanką. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu roztwór odparowuje się do oleju, który poddaje się chromatografii na żelu krzemionkowym (10 g), eluując gradientem metanol/chloroform 0-5%. Frakcje zawierające czys-

ty produkt (w chromatografii cienkowarstwowej) łączy się i odparowuje do oleju (130 mg, 57%). $[\alpha]_D^{20} -10,2$ /c 1,0, CHCl_3 /. $\nu_{\text{max}}/\text{CHCl}_3$ / 3400 /szeroki, grupy OH/, 1703 /C=O/, 1645 i 1150 cm^{-1} . δ H / CDCl_3 / 5,68 /1H, s, CH=C/, 4,02 /2H, t, CO_2CH_2 /, 2,16 /3H, s, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{C}$ /, 0,90, /3H, d, CH_3CH /, δ C

Przykład XV. Ester n-butyłowy kwasu monowego.

183 mg soli sodowej kwasu monowego rozpuszcza się w 5 ml dwumetyloformamidu, do roztworu dodaje 1 kroplę sześciometylotrójamidu kwasu fosforowego, zadaje go 1 ml n-jodobutanu i miesza w ciągu nocy w temperaturze pokojowej. Roztwór odparowuje się do sucha, pozostałość rozpuszcza w układzie octan etylu/woda, a warstwę organiczną przemywa wodorowęglanem sodu i solanką. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu roztwór odparowuje się do oleju, który poddaje się chromatografii na 10 g żelu krzemionkowego, eluując gradientem metanol/chloroform 0–5%.

Fracje zawierające czysty produkt (chromatografii cienkowarstwowej) łączy się i odparowuje, otrzymując 124 mg oleju (62%). $[\alpha]_D^{20} -9,6^\circ$ /1,0, CHCl_3 /. ν_{max} 3400 /szeroki, grupy OH/, 1708 /C=O/, 1650 i 1155 cm^{-1} . δ H / CDCl_3 / 5,69, /1H, s, CH=C/, 4,03 /2H, t, OCH_2CH_2 /, 2,16 /3H, s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$ /, 1,19 /3H, d, $\text{CH}_3\text{-CH}$ /, 0,92 /5H, m, CH_2CH i CH_2 / CH_3 /. δ C / CDCl_3 / 1670, 156,7, 117,7, 74,4, 71,3, 70,3, 69,0, 65,4, 63,6, 61,3, 55,6, 42,9 /dwa sygnały/, 39,5, 31,6, 30,8, 20,8, 19,2, 19,1, 13,7, 12,7.

Przykład XV. Ester 2-propenyłowy kwasu monowego.

300 mg (0,82 mM) soli sodowej kwasu monowego rozpuszcza się w 10 ml suchego dwumetyloformamidu i w ciągu 3 dni, w temperaturze pokojowej miesza z 0,199 g (1,64 mM) bromku allilu i 10 kroplami sześciometylotrójamidu kwasu fosforowego. Pod zmniejszonym ciśnieniem odpędza się rozpuszczalnik, a pozostałość poddaje rozdzielowi między octan etylu i nasycony roztwór wodorowęglanu sodu. Warstwę organiczną przemywa się solanką i suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu. Po odsączeniu i odpędzeniu pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnika otrzymuje się 0,349 g oleju barwy żółtej, który oczyszcza się w drodze chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (typ 60, 14 g).

Elucja 5% metanolem w chloroformie daje czysty ester 2-propenyłowy kwasu monowego w postaci bezbarwnego oleju (220 g, 70%). $[\alpha]_D^{20} -11,4^\circ$ /c 1%, CHCl_3 /. $\lambda_{\text{max}}/\text{EtOH}$ / 223 nm / ϵ 13800/. $\nu_{\text{max}}/\text{nujol}$ / 3400, 1710, 1645 cm^{-1} . δ H / CDCl_3 / 5,6–6,1 /2H, m, protony $-\text{CH}=\text{C}$ /, 5,05–5,5 /2H, m, $\text{C}=\text{CH}_2$ /, 4,54 /2H, d, J=5, 5Hz, CO_2CH_2 /, 2,18 /3H, s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$ /, 1,19 /3H, d, J=6,5Hz, CH_3 -14/, 0,91 /3H, d, J=7,0Hz, CH_2 -17/. δ C / CDCl_3 / 166,3, 157,6, 132,6, 118,0, 117,2, 74,9, 71,3, 70,3, 68,9, 65,4, 64,5, 61,3, 55,6, 42,8, 39,5, 31,6, 20,8, 19,3 i 12,7.

Przykład XVII. Sól sodowa estru 1-karboksymetylowego kwasu monowego.

0,225 g (0,54 mM) estru 1-metoksykarbonylo-metylowego kwasu monowego rozpuszcza się w 22,5 ml metanolu i 22,5 ml buforu wodorotlenek sodu/wodorowęglan sodu o pH 10. Roztwór miesza się w ciągu 18 godzin w temperaturze pokojowej,

po czym doprowadza do pH 9 i pod zmniejszonym ciśnieniem odpędza metanol. Wodny roztwór prze-mywa się octanem metylu, w celu usunięcia materiału wyjściowego. Wodny roztwór zalewa się octanem etylu i 1N kwasem solnym doprowadza do pH 3,0. Warstwę organiczną suszy się nad siarczanem magnezu, przesącza i odpędza rozpuszczalnik, otrzymując 0,170 g bezbarwnego oleju. Powyższy olej rozpuszcza się w wodzie, przez doprowadzenie 0,1 N roztworem wodorotlenku sodu do pH 7,0.

Liofilizacja daje sól sodową estru 1-karboksymetylowego kwasu monowego w postaci ciała stałego barwy białej (0,150 g 65%). $[\alpha]_D^{20} -18,8^\circ$ /c 1%, CH_3OH /. λ_{max} 222 nm / ϵ 11600/. $\nu_{\text{max}}/\text{KBr}$ / 3420, 1720, 1620 cm^{-1} . δ H / CDCl_3 / 5,90 /1H, s, $-\text{CH}=\text{C}$ /, 4,47 /2H, s, $\text{CO}_2\text{-CH}_2\text{-CO}_2$ /, 2,15 /3H, s, C/CH_3 =/, 1,20 /3H, d, J=6, 0Hz, CH_3 -14/, 0,93 /3H, d, J=7, 0Hz, CH_3 -17/. δ C / CDCl_3 / 175,1, 167,4, 158,9, 116,4, 74,2, 69,4, /rozszczepiony/, 68,3, 64,8, 62,5, 61,2, 56,5, 41,7, 30,7, 30,8, 18,7, 18,0, 10,9.

Przykład XVIII. Ester 1-karbamylometyłowy kwasu monowego.

183 mg soli sodowej kwasu monowego w 5 ml dwumetyloformamidu z 1 kroplą sześciometylotrójamidu kwasu fosforowego zadaje się 95 mg 2-chloroacetamidu i 150 mg jodku sodu. Całość miesza się w ciągu nocy, po czym pod zmniejszonym ciśnieniem odpędza rozpuszczalnik, a pozostałość rozpuszcza w układzie octan etylu/woda i przemywa roztworami wodorowęglanu sodu i solanki. Frakcje wodne zawierające produkt (chromatografia cienkowarstwowa) liofilizuje się i ekstrahuje metanolem. Połączone roztwory metanolo-we i w octanie etylu odparowuje się do sucha, a pozostałość poddaje się chromatografii na 8 g żelu krzemionkowego, prowadząc elucję gradientem metanol/chloroform 0–4%.

Fracje zawierające czysty produkt (chromatografia cienkowarstwowa) łączy się i odparowuje, otrzymując krystaliczny produkt (77 mg, 36%). $\nu_{\text{max}}/\text{CHCl}_3$ / 3400 /szeroki, grupy OH/, 1712 /grupy C=O/ i 1650 cm^{-1} , δ H / CDCl_3 / 5,72 /1H, s, CH=C/, 3,64 /2H, s, CH_2CONH_2 /, 2,18 /3H, s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$ /, 1,20 /3H, d, CH_3CH /, 0,91 /3H, d, CH_3CH />.

Przykład XIX. Ester 3-metyloksykarbonylo-prop-2-en-1-ylowy kwasu monowego.

160 mg soli sodowej kwasu monowego rozpuszcza się w 5 ml dwumetyloformamidu, zadaje 0,2 ml 4-bromokrotonianu metylu i miesza w ciągu nocy w temperaturze pokojowej. Roztwór odparowuje się do sucha, pozostałość rozpuszcza w układzie octan etylu/woda, a warstwę organiczną przemywa wodnym roztworem wodorowęglanu sodu i solanką. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu roztwór odparowuje się do sucha, a pozostały olej poddaje chromatografii na 4 g żelu krzemionkowego eluując gradientem metanol/chloroform 0–5%.

Fracje zawierające czysty produkt (w chromatografii cienkowarstwowej) łączy się i odparowuje do oleju (17 mg, 14%). $\nu_{\text{max}}/\text{CHCl}_3$ / 3400 /szeroki, grupy OH/, 1718 /grupy C=O/, 1670 i 1648 cm^{-1} . δ H / CDCl_3 / 6,92 /1H, 2 x m, J=16Hz, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$ —

=CH-, 5,98 /1H, 2 x m, J= 16Hz, C₂CH⁺=CH/, 5,77 /1H, s, CH=C/, 472 /2H, m, CH₂CH⁺=CH/, 3,70 /3H, s, CO₂CH₃/, 2,19 /3H, s, CH₃C=C/. 1,20 /3H, d, CH₃CH/, 0,91 /3H, d, CH₃CH/.

Przykład XX. Ester 2,3-epoksypropylowy kwasu monowego.

0,267 g (0,73 mM) soli sodowej kwasu monowego rozpuszcza się w 10 ml suchego dwumetyloformamidu; do roztworu dodaje 0,20 g (1,46 mM) epibromohydryny i 10 kropli sześciometylotrójamidu kwasu fosforowego i miesza go w ciągu 3 dni w temperaturze pokojowej. Pod zmniejszonym ciśnieniem odpędza się rozpuszczalnik, a pozostałość poddaje rozdzielowi między octan etylu a nasycony roztwór wodorowęglanu sodu. Warstwę organiczną przemywa się solanką i suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu. Po przesączeniu i odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnika uzyskuje się 0,450 g oleju barwy żółtej, który oczyszcza się w drodze chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (typ 60, 11 g).

Elucją 5% metanolem w chloroformie daje czysty (w wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej i w chromatografii cienkowarstwowej) ester 2,3-epoksypropylowy kwasu monowego w postaci bezbarwnego oleju (0,240 g, 83%). $\nu_{\max}$ /CHBr₃/ 3450, 1715, 1645, 1222, 910 cm⁻¹. δ H /CDCl₃/ 5,76 /H, s, CH=C/, 4,15 /2H, 2x, AB, CO₂CH₃/, 2,2 /3H, s, C/CH₃/=C/, 1,22 /3H, d, J=6, OHz, CH₃-14/, 0,92 /3H, d, J=7, OHz, CH₃-17/. δ C /CDCl₃/ 166,2 158,4, 116,8, 75,0, 71,2, 70,4, 69,0, 65,5 64,2, 61,2, 55,6, 49,6, 44,8, 42,9, 39,6, 31,7, 20,8, 19,3, 12,6.

Przykład XXI. Ester 2-propynyłowy kwasu monowego.

0,267 g (0,73 mM) soli sodowej kwasu monowego rozpuszcza się w 10 ml suchego dwumetyloformamidu. Do roztworu dodaje się 0,174 g (1,46 mM) bromku propargilu i 10 kropli sześciometylotrójamidu kwasu fosforowego i miesza roztwór w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej. Pod zmniejszonym ciśnieniem odpędza się rozpuszczalnik, a pozostałość poddaje rozkładowi między octan etylu a nasycony roztwór wodorowęglanu sodu. Warstwę organiczną przemywa się solanką i suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu. Po przesączeniu i odpędzeniu pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnika uzyskuje się 0,390 g oleju barwy żółtej, który oczyszcza się chromatografią kolumnową na żelu krzemionkowym (typ 60, 11 g).

Elucja 5% metanolem w chloroformie daje czysty (wysokociśnieniowa chromatografia cieczowa i chromatografia cienkowarstwowa) ester 2-propynyłowy kwasu monowego w postaci bezbarwnego oleju (0,225 g, 81%). $\nu_{\max}$ /CHBr₃/ 2110, 3420, 1718 i 1645 cm⁻¹. δ H /CDCl₃/ 5,75 /1H, s, CH=C/, 4,66 /2H, d, J=3,0 Hz, CO₂CH₃/, 2,20 /3H, s,

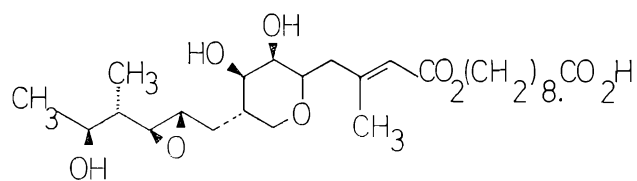
C/CH₃/=C/, 1,20 /3H, d, J=6,5Hz, CH₃-14/, 0,92 /3H, d, J=6,5Hz, CH₃-17/. δ C /CDCl₃/ 165,6, 158,9, 116,5, 78,3, 75,0, 74,6, 71,2, 70,4, 69,0, 65,5, 61,3, 55,6, 51,2, 42,9, 39,6, 31,7, 20,8, 19,4, 12,7.

Zastrzeżenia patentowe

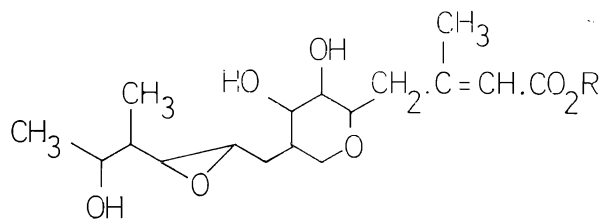
1. Sposób wytwarzania nowych setrów kwasu monowego o ogólnym wzorze 2, w którym R oznacza grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, grupę benzyłową, alkoksykarbonyloalkilową, w której ugrupowanie alkoksykarbonyłowe zawiera 1—6 atomów węgla, grupę fenyłową, grupę fenyloalkoksykarbonyłową, w której ugrupowanie karbonyłowe zawiera 1—6 atomów węgla, a podstawnik grupy fenyłowej znajduje się w pozycji para, grupę pirydylową, kumaryłową grupę α -alkoksykarbonylobenzyłową, w której ugrupowanie karbonyłowe zawiera 1—6 atomów węgla, grupę alkoksykarbonylocykloheksylową, w której ugrupowanie karbonyłowe zawiera 1—6 atomów węgla, grupę alkenylową o 2—6 atomach węgla, alkinylową o 2—6 atomach węgla, grupę alkoksykarbonyloalkenylową, w której ugrupowanie karbonyłowe zawiera 1—6 atomów węgla, grupę 1-karbamoilometylową lub 2,3-epoksypropylową, **znamienny tym**, że związek o wzorze 3 lub jego reaktywną estrową pochodną poddaje się reakcji z alkoholem ROH lub jego reaktywną estrową pochodną, w którym R ma wyżej podane znaczenie.

2. Sposób wytwarzania nowych estrów kwasu monowego o ogólnym wzorze 2, w którym R oznacza grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, grupę benzyłową, alkoksykarbonyloalkilową, w której ugrupowanie alkoksykarbonyłowe zawiera 1—6 atomów węgla a ugrupowanie alkilowe 1—10 atomów węgla, grupę fenyłową, grupę fenyloalkoksykarbonyłową, w której ugrupowanie karbonyłowe zawiera 1—6 atomów węgla, a podstawnik grupy fenyłowej znajduje się w pozycji para, grupę pirydylową, kumaryłową grupę α -alkoksykarbonylobenzyłową, w której ugrupowanie karbonyłowe zawiera 1—6 atomów węgla, grupę alkoksykarbonylocykloheksylową, w której ugrupowanie karbonyłowe zawiera 1—6 atomów węgla, grupę alkenylową o 2—6 atomach węgla, alkinylową o 2—6 atomach węgla, grupę alkoksykarbonyloalkenylową, w której ugrupowanie karbonyłowe zawiera 1—6 atomów węgla, grupę 1-karbamoilometylową lub 2,3-epoksypropylową, **znamienny tym**, że związek o wzorze 3, w którym grupy hydroksylowe ochronione są w wyniku reakcji z czynnikiem siliującym lub reaktywną estrową pochodną tego związku poddaje się reakcji z alkoholem ROH lub jego estrową pochodną, po czym usuwa się grupę siliową chroniącą grupę hydroksylową w słabo kwaśnym środowisku.

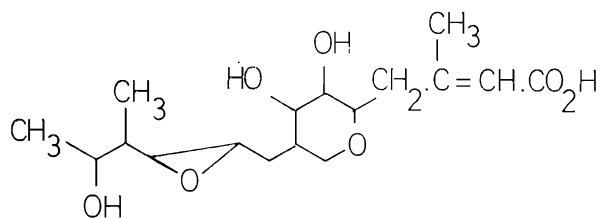
117109



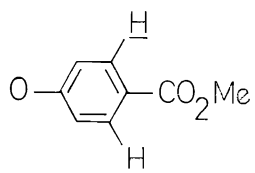
WZOR 1



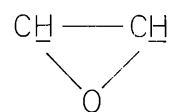
WZOR 2



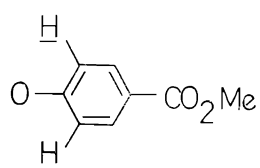
WZOR 3



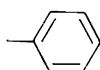
WZÓR 5



WZÓR 4



WZÓR 6



WZÓR 7