



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 30.10.1971 (P. 151323)

Pierwszeństwo: 02.11.1970 dla zastrz. 1, 3—8;
25.09.1971 dla zastrz. 2 i 9

Republika
Federalna
Niemiec

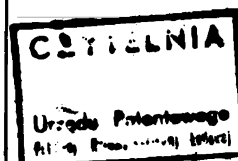
Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 10.04.1976

C07c

MKP ~~C07d~~ 173/02

Int. Cl.² C07J 19/00



Twórcy wynalazku: Joachim Heider, Wolfgang Eberlein, Walter Kobinger

Uprawniony z patentu: Dr Karl Thomae GmbH, Biberach n/Riss, Republika Federalna Niemiec

Sposób wytwarzania nowych α -L-talometylozydów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych α -L-talometylozydów.

Związkom tym odpowiada wzór 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, niskocząsteczkowe rodniki acylowe lub razem rodnik o wzorze 2, w którym A oznacza atom wodoru lub niskocząsteczkową grupę alkilową i B oznacza niskocząsteczkową grupę alkilową, grupę fenyłową lub razem z A i z atomem węgla, leżącym między nimi, grupę cykloheksyлідenową lub cykloheptyлідenową, R_3 oznacza atom wodoru, niskocząsteczkową alifatyczną grupę acylową lub rodnik acylowy heterocyklicznego kwasu karboksylowego, R_4 oznacza grupę metylową, formylową lub hydroksymetylową, R_5 oznacza rodnik kardenolidowy, przy czym jeżeli R_4 oznacza grupę formylową lub hydroksymetylową, przynajmniej jeden z rodników R_1 — R_3 ma znaczenie inne niż atom wodoru, lub rodnik bufadienolidowy, R_6 oznacza atom wodoru, a R_7 oznacza grupę hydroksylową lub atom wodoru, jeżeli R_5 oznacza rodnik kardenolidowy lub razem z R_6 oznacza podwójne wiązanie.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1, przedstawiają więc pochodne talometylozydu następujących genin: k-strofantydyny, k-strofantydolu, scilliglaukozydyny, scilliglaukozydolu, hellebrigeniny, hellebrigenolu, scillareniny A lub digitoksygeniny.

Nowe związki o działaniu nasercowym wytwarza się według wynalazku w następujący sposób: 4'-keto-ramnozylo-glukozyd o wzorze ogólnym 3

2

w którym R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_7 posiadają wyżej podane znaczenie, poddaje się redukcji i ewentualnie następującemu hydrolitycznemu odszczepieniu rodników acylowych i/lub o-alkilidenowych od wytworzonych związków o wzorze ogólnym 1 i/lub acylowaniu wytworzonego związku z wolnymi grupami hydroksylowymi i/lub acetylowaniu lub ketalizacji związku o wzorze ogólnym 1, w którym R_3 oznacza rodnik acylowy, a R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru.

Redukcję prowadzi się korzystnie za pomocą zespolonych wodorków metali, takich jak wodorek litowo-trój-III-rzęd. butoksyglinowy lub borowodorek sodowy, w temperaturach między -5°C i $+30^{\circ}\text{C}$ w obecności bezwodnego rozpuszczalnika organicznego. Przy stosowaniu wodorku litowo-trój-III-rzęd. butoksyglinowego tetrahydrofuran jest korzystnym rozpuszczalnikiem, przy stosowaniu borowodorku sodowego-bezwodny metanol. Okres trwania reakcji zależy od budowy produktów wyjściowych o wzorze ogólnym 3. Korzystny czas trwania reakcji można łatwo ustalić śledząc za pomocą chromatografii cienkowarstwowej jej przebieg.

Jeżeli stosuje się, na przykład, związek o wzorze ogólnym 3, w którym R'_4 oznacza grupę metylową, wtedy do uzyskania zupełnej przemiany konieczny jest czas 3—4 godzin. Jeżeli jednak R'_4 oznacza grupę formylową (pochodne scilliglaukozydyny, hellebrigeniny lub k-strofantyny), wtedy redukcja

grupy ketonowej w położeniu 4' rodniaka ramnozowego z reguły jest zakończona w ciągu kilku minut. Jednak nawet przy tym krótkim czasie trwania reakcji i przy stosowaniu obliczonej ilości środka redukującego lub jego niewielkiego nadmiaru na mol związku wyjściowego, to znaczy 2–3 mole wodoru litowo-trój-III-rzęd. butoksyglinowego lub 0,25–0,4 mola borowodoru sodowego, powstaje zawsze niewielka ilość odpowiedniego związku 19-hydroksyloвого o wzorze ogólnym 1. Ilość ta jest zwykle tak mała, że jej wyodrębnienie podczas dalszego przerabiania za pomocą chromatografii nie jest opłacalne. Jedynie w przypadku scilliglaukozydyny powstają w powyższych warunkach reakcji odpowiednie związki 19-formylowe i 19-hydroksymetylowe o wzorze ogólnym 1 obok siebie w prawie jednakowych ilościach.

Związek 19-hydroksylovery o wzorze ogólnym 1, można jednak w praktyce otrzymać wyłącznie wtedy, gdy związek o wzorze ogólnym 3, w którym R_4' oznacza grupę formylową redukuje się znacznym nadmiarem środka redukującego (na mol związku wyjściowego 4 mole i więcej wodoru litowo-trój-III-rzęd. butoksyglinowego lub 1 mol i więcej borowodoru sodowego) i czas reakcji wynosi do 1 godziny.

Celem wytworzenia związków o wzorze ogólnym 1, w którym $R_1 - R_2$ oznaczają atomy wodoru lub rodniki acylowe: poddaje się reakcji geniny o wzorze ogólnym 4, w którym $R_4' - R_7$ posiadają wyżej podane znaczenie z halogenkiem trójacylo- α -L-talometylozylowym o wzorze ogólnym 5, w którym Hal oznacza atom chloru lub bromu i Ac oznacza rodnik acylowy i ewentualnie następnie odszczepia hydrolytycznie rodnik Ac od wytworzonego związku, jeżeli rodniki Ac posiadają inne znaczenie, niż wyżej podane dla rodników $R_1 - R_2$ i/lub acyluje wytworzony związek, posiadający grupy hydroksylovery i/lub redukuje za pomocą zespolonych wodorów metali wytworzony związek 19-formylowy do odpowiedniego związku 19-formylowego o wzorze ogólnym 1.

Reakcję prowadzi się korzystnie w rozpuszczalniku takim, jak chlorek etylenu lub benzen i w obecności soli lub tlenku metalu ciężkiego, na przykład tlenku srebra, węglanu srebra lub cyjanku rtęciowego, w temperaturach do temperatury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika lub w obecności trzeciorzędowej zasady organicznej jak pirydyna lub 2,6-lutydyna, zwłaszcza w temperaturach 0°C–50°C. Można stosować również nadmiar użytej zasady jako rozpuszczalnika. Ponadto może okazać się korzystne, jeżeli wkrapla się roztwór związku o wzorze 5 do mieszaniny reakcyjnej.

Jeżeli wytwarza się jednym z wyżej podanych sposobów związek o wzorze ogólnym 1, w którym $R_1 - R_2$ oznaczają rodniki acylowe, wtedy ewentualnie przeprowadza się następnie odszczepienie tych rodników, zwłaszcza hydrolytycznie, na przykład w obecności kwasu lub zasady w temperaturach do temperatury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika, na przykład w temperaturze 100°C. Jeżeli jednak wytwarza się związek o wzorze ogólnym 1, w którym R_2 oznacza rodnik acylowy i R_1 i R_2 razem oznaczają rodnik 0-alkilidenowy, wtedy można rodnik

alkilidenowy odszczepić za pomocą łagodnej kwasnej hydrolizy, na przykład za pomocą 0,1–1 n kwasu siarkowego w metanolu lub etanolu w temperaturze 25°C–50°C, bez odszczepienia rodnika acylowego w położeniu 4'.

Wytworzony związek o wzorze ogólnym 1, w którym $R_1 - R_2$ oznaczają atomy wodoru lub R_2 oznacza rodnik acylowy, a R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, można następnie ewentualnie ponownie acylować. Acylowanie korzystnie prowadzi się w temperaturze otoczenia lub oziębiając, za pomocą odpowiedniego bezwodnika lub halogenku kwasowego w pirydynie lub za pomocą odpowiedniego kwasu karboksyloвого w obecności dwucykloheksylokarboduimidu, przy czym rodniki $R_1 - R_2$, jeżeli oznaczają atomy wodoru, zostają przeprowadzone w odpowiednie rodniki acylowe.

Jeżeli wytwarza się związek o wzorze ogólnym 1, w którym R_2 oznacza rodnik acylowy, a R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, wtedy można związek ten poddać acetalizacji lub ketalizacji za pomocą związku karbonyloвого o wzorze ogólnym $A-CO-B$, w którym A i B posiadają powyżej podane znaczenia, w obecności środka odciągającego wodę, na przykład bezwodnego siarczanu miedzi lub kwasu p-toluenosulfonowego, w temperaturze otoczenia lub nieco podwyższonej. Jako rozpuszczalnik stosuje się korzystnie nadmiar stosowanego związku karbonyloвого o wzorze ogólnym $A-CO-B$. Reakcję można jednak również prowadzić za pomocą przekatalizowania, na przykład za pomocą 2,2-dwumetoksypropanu w obecności katalitycznej ilości kwasu, na przykład kwasu p-toluenosulfonowego lub chlorowodoru i korzystnie w obecności śladowej ilości wody.

Ponadto można związki 19-formylowe, wytworzone za pomocą powyższych sposobów, o wzorze ogólnym 1 za pomocą redukcji zespolonym wodorokiem metalu, na przykład borowodorkiem sodowym w bezwodnym metanolu lub wodorokiem litowo-trój-III-rzęd. butoksyglinowym w tetrahydrofuranie w temperaturach 0°C–50°C, przeprowadzać w odpowiednie związki 19-hydroksymetylowe o wzorze ogólnym 1.

Produkty wyjściowe o wzorze ogólnym 3 wytwarza się w sposób następujący. Acetalizowany lub ketalizowany w położeniu 2'- i 3'- odpowiedni ramnozylid otrzymuje się za pomocą sulfotlenku dwumetylu w obecności dwucykloheksylokarboduimidu, kwasu trójfluorooctowego i pirydyny lub za pomocą utleniania sulfotlenkiem dwumetylu w obecności kompleksu pirydyny i trójtlenku siarki w trójetiloaminie lub za pomocą utleniania trójtlenkiem chromu, na przykład kompleksu trójtlenku chromu i pirydyny.

Geniny, stosowane jako produkty wyjściowe, o wzorze ogólnym 4 są znane z literatury.

Stosowany jako produkt wyjściowy halogenek trójacylo-2- α -L-talometylozylovery o wzorze ogólnym 5, wytwarza się z odpowiedniej czteroacylo- α -L-talometylozy przez reakcję z chlorowodorem lub bromowodorem w kwasie octowym lodowatym.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1, posiadające cenne właściwości kardiotoniczne i przewyższają,

zwłaszcza pod względem resorbowania się, znane glikozydy nasercowe. Ich czynność nasercową można, na przykład, oznaczyć metodą Knaffl-Lenza (patrz Arch. exp. Path. und Pharmacol. 135 259 (1928)) na świnkach morskich, metodą Hatcher (Amer. J. Pharmacy 82, 360 (1910)) na kotach i ich stopień resorpcji metodą K. Greefa (patrz Arch. exp. Path. und Pharmacol. 233 468 (1958)) na szczurach.

Następujące związki wykazują szczególnie korzystne działanie nasercowe:

3 β - α -L-talometylozylo-14 β -hydroksy-kard-20(22)-enolid,

3 β -(2',3'-O-izopropylideno-4'-acetylo- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-kard-20(22)-enolid,

3 β -(2',3'-O-cykloheksylideno- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-bufa-4,20,22-trienolid,

3 β -(2',3',4'-trójacetylo- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-bufa-4,20,22-trienolid,

3 β -(2',3'-O-izopropylideno- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-kard-20(22)-enolid,

3 β -(2',3'-O-izopropylideno- α -L-talometylozylo)-5 β ,14 β -dwuhydroksy-19-keto-kard-20(22)-enolid.

Niżej podane przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku. Przy wartościach Rf podane skróty posiadają następujące znaczenia: KGHF oznacza żel krzemionkowy HF firmy Merck, Darmstadt, KGG oznacza żel krzemionkowy G firmy Merck, Darmstadt i Lm oznacza środek rozwijający, ksilen oznacza stale O-ksylen.

Przykład I. 3 β -(2',3'-O-izopropylideno- α -L-talometylozylo)-5 β ,14 β -dwuhydroksy-19-keto-kard-20(22)-enolid.

1,8 g (3 mole) 3 β -(2',3'-O-izopropylideno-4'-keto- α -L-ramnozylo)-5 β ,14 β -dwuhydroksy-19-keto-kard-20(22)-enolidu rozpuszczone w 50 ml tetrahydrofuranu, oziębia się do temperatury 0°C i zadaje 1,5 g (6 mmoli) wodorku litowo-trój-III-rzęd. butoksyglinowego. Przebieg reakcji śledzi się za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Reakcja przebiega praktycznie do końca w ciągu 3 minut. W tym czasie osiąga również temperaturę otoczenia. Następnie zobojętnia się 10% kwasem octowym, ekstrahuje dwukrotnie chloroformem, połączone ekstrakty chloroformowe przemywa roztworem wodorowęglanu sodowego, suszy siarczanem sodowym i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 1,8 g substancji, która poza pożądanym związkiem zawiera nieznaczne ilości odpowiedniego 19-hydroksy-kard-20(22)-enolidu, tak, że rozdział na kolumnie z żelem krzemionkowym (0,2–0,5 mm) za pomocą chloroformu-acetonu (3:1) jest konieczny. Wydajność: 1,4 g (78% wydajności teoretycznej); zakres temperatur topnienia: 120°C–130°C (bezpociowa substancja) wartość Rf: 0,5 (KGHF; LM; metyloetyloketon-ksylen (5:2)).

Przykład II. 3 β -(2',3'-O-izopropylideno-4'-acetylo- α -L-talometylozylo)-5 β ,14 β -dwuhydroksy-19-keto-kard-20(22)-enolid.

0,9 g (1,5 mola) 3 β -(2',3'-O-izopropylideno- α -L-talometylozylo)-5 β ,14 β -dwuhydroksy-19-keto-kard-20(22)-enolidu, rozpuszczonych w 10 ml pirydyny, zadaje się, po oziębieniu do temperatury 0°C, 2 ml bezwodnika kwasu octowego. Po zakończeniu reakcji, stwierdzonym za pomocą chromatografii

cienkowarstwowej, temperatura podnosi się do temperatury otoczenia. Roztwór reakcyjny wlewa się do wody z lodem i ekstrahuje chloroformem dwukrotnie. Połączone ekstrakty przemywa się do odczynu obojętnego i po wysuszeniu siarczanem sodowym, odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Wydajność: 0,79 g (83% wydajności teoretycznej); zakres temperatur topnienia: 145°C–152°C (substancja bezpostaciowa); wartość Rf: 0,6 (KGHF; LM; metyloetyloketon-ksylen (5:2)).

Przykład III. 3 β -(2',3'-O-izopropylideno-4'-izonikotynylo- α -L-talometylozylo)-5 β ,14 β -dwuhydroksy-19-keto-kard-20(22)-enolid.

0,5 g (0,86 mmola) 3 β -(2',3'-O-izopropylideno- α -L-talometylozylo)-5 β ,14 β -dwuhydroksy-19-keto-kard-20(22)-enolidu poddaje się reakcji z 1 g (4,3 mmola) bezwodnika kwasu izonikotynowego w pirydynie/dioksanie i przerabia analogicznie do przykładu II. Wydajność: 0,32 g (55% wydajności teoretycznej); zakres temperatur topnienia: 125°C–130°C (substancja bezpostaciowa); wartość Rf: 0,4 (KGHF; LM; metyloetyloketon-ksylen (5:2)).

Przykład IV. 3 β -(2',3'-O-izopropylideno-4'-benzofuroilo- α -L-talometylozylo)-5 β ,14 β -dwuhydroksy-19-keto-kard-20(22)-enolidu.

0,5 g (0,85 mmola) substancji z przykładu I poddaje się reakcji z 1 g (3 mmole) bezwodnika kwasu kumarylowego w pirydynie/dioksanie i przerabia, analogicznie do przykładu II. Wydajność: 0,3 g (48% wydajności teoretycznej); zakres temperatur topnienia: 120°C–130°C (substancja bezpostaciowa); wartość Rf: 0,65 (KGHF; LM; metyloetyloketon-ksylen (5:2)).

Przykład V. 3 β -(2',3'-O-cykloheksylideno- α -L-talometylozylo)-5 β ,14 β -dwuhydroksy-19-keto-kard-20(22)-enolid.

1,6 g (2,5 mmola) 3 β -(2',3'-O-cykloheksylideno-4'-keto- α -L-ramnozylo)-5 β ,14 β -dwuhydroksy-19-keto-kard-20(22)-enolidu redukuje się za pomocą 1,3 g (5 mmoli) LiAlH (CH₃,CO), i przerabia analogicznie jak w przykładzie I.

Wydajność: 1,1 g (69% wydajności teoretycznej); zakres temperatur topnienia: 117°C–125°C (substancja bezpostaciowa); wartość Rf: 0,45 (KGHF; LM; metyloetyloketon-ksylen (5:2)). (α)_D²⁰ = –1,1° (C = 1; CHCl₃).

Przykład VI. 3 β -(2',3'-O-cykloheksylideno-4'-acetylo- α -L-talometylozylo)-5 β ,14 β -dwuhydroksy-19-keto-kard-20(22)-enolid.

0,5 g (0,8 mmola) substancji z przykładu V poddaje się reakcji z 3 ml bezwodnika kwasu octowego i przerabia analogicznie jak w przykładzie II. Wydajność: 0,52 g (97% wydajności teoretycznej); zakres temperatur topnienia: 120°C–130°C (substancja bezpostaciowa); wartość Rf: 0,65 (KGHF; LM; metyloetyloketon-ksylen (5:2)).

Przykład VII. 3 β -(2',3'-O-cykloheksylideno-4'-benzofuroilo- α -L-talometylozylo)-5 β ,14 β -dwuhydroksy-19-keto-kard-20(22)-enolid.

0,5 g (0,8 mmola) substancji z przykładu V poddaje się reakcji z 1 g (3 mmola) bezwodnika kwasu kumarylowego w pirydynie/dioksanie i przerabia analogicznie jak w przykładzie II. Wydajność: 0,35 g (57% wydajności teoretycznej); zakres temperatur topnienia: 110°C–115°C (substancja bezpo-

staciowa); wartość Rf: 0,6 (KGHF; LM; metyloetyloketon-ksylen (5:2)).

Przykład VIII. β -(2',3'-O-cykloheptylideno- α -L-talometylozylo)-5 β ,14 β -dwuhydroksy-19-keto-kard-20(22)-enolid.

1,3 g (2 mmole) β -(2',3'-O-cykloheptylideno-4'-keto- α -L-ramnozylo)-5 β ,14 β -dwuhydroksy-19-keto-kard-20(22)-enolidu poddaje się redukcji za pomocą 1 g (4 mmole) LiAlH/CH₃/CO₃ i przerabia analogicznie jak w przykładzie I. Wydajność: 1,05 g (80% wydajności teoretycznej); zakres temperatur topnienia: 110°C—115°C (substancja bezpostaciowa); wartość Rf: 0,55 (KGHF; LM; metyloetyloketon-ksylen (5:2)) (α)_D²⁰ = -3,6° (C=0,5; CHCl₃).

Przykład IX. β -(2',3'-cykloheptylideno-4'-acetylo- α -L-talometylozylo)-5 β ,14 β -dwuhydroksy-19-keto-kard-20(22)-enolid.

0,5 g (0,77 mmola) substancji z przykładu VIII poddaje się reakcji z 3 ml bezwodnika kwasu octowego i przerabia. Wydajność: 0,48 g (91% wydajności teoretycznej); zakres temperatur topnienia: 120°C—125°C (substancja bezpostaciowa); wartość Rf: 0,65 (KGHF; LM; metyloetyloketon-ksylen (5:2)) (α)_D²⁰ = +0,3° (C=1; CHCl₃).

Przykład X. β - α -L-talometylozylo-5 β ,14 β -dwuhydroksy-19-keto-kard-20(22)-enolid.

2,9 g (5 mmoli) substancji z przykładu I, rozpuszczonej w 50 ml etanolu i 30 ml H₂O, zadaje się 12 ml 2 n H₂SO₄ i pozostawia w temperaturze 50°C przez 2 godziny. Po zubożeniu 2 n roztworem NH₃ zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przy czym substancja krystalizuje. Po przekrystalizowaniu z etanolu/wody = 1:1 otrzymuje się 2,3 g (85% wydajności teoretycznej) żądanej substancji. Temperatura topnienia: 245°C—246°C; wartość Rf: 0,4 (KGHF; LM; metyloetyloketon).

Przykład XI. β -(2',3',4'-trójacetylo- α -L-talometylozylo)-5 β ,14 β -dwuhydroksy-19-keto-kard-20(22)-enolid.

1,0 g (1,82 mmola) substancji z przykładu X poddaje się reakcji z 10 ml bezwodnika kwasu octowego i przerabia analogicznie jak w przykładzie II. Wydajność 1,15 g (94% wydajności teoretycznej). Zakres temperatur topnienia: 142°C—145°C (substancja bezpostaciowa); wartość Rf: 0,6 (KGHF; LM; metyloetyloketon-ksylen (5:2)).

Przykład XII. β -(2',3',4'-trójacetylo- α -L-talometylozylo)-5 β ,14 β ,19-trójhdroksy-kard-20(22)-enolid.

0,54 g (0,8 mmola) substancji z przykładu XI redukuje się za pomocą 0,4 g (1,6 mmola) LiAlH/(CH₃)₃CO₃ analogicznie jak w przykładzie I i przerabia bez rozdzielu na kolumnie. Po przekrystalizowaniu z acetonu otrzymuje się 0,5 g (92% wydajności teoretycznej) żadanego związku. Temperatura topnienia: 285°C—286°C; wartość Rf: 0,45 (KGHF; LM; metyloetyloketon-ksylen (5:2)).

Przykład XIII. β -(2',3',4'-trójpropionylo- α -L-talometylozylo)-5 β ,14 β -dwuhydroksy-19-keto-kard-20(22)-enolid.

0,75 g (1,3 mmola) substancji z przykładu X poddaje się reakcji z 2 ml bezwodnika kwasu propionowego i przerabia analogicznie jak w przykładzie II. Wydajność: 0,91 g (94% wydajności teoretycznej); zakres temperatur topnienia: 120°C—130°C

(substancja bezpostaciowa); wartość Rf: 0,7 (KGHF; LM; metyloetyloketon-ksylen (5:2)) (α)_D²⁰ = -29,90° (C=1; CHCl₃).

Przykład XIV. β -(2',3',4'-trójbutyrylo- α -L-talometylozylo)-5 β ,14 β -dwuhydroksy-19-keto-kard-20(22)-enolid.

0,75 g (1,3 mmola) substancji z przykładu X poddaje się reakcji z 2 ml bezwodnika kwasu masłowego i przerabia analogicznie jak w przykładzie II. Wydajność: 0,9 g (87% wydajności teoretycznej); zakres temperatur topnienia: 115°C—120°C (substancja bezpostaciowa); wartość Rf: 0,7 (KGHF; LM; metyloetyloketon-ksylen (5:2)) (α)_D²⁰ = -22,1° (C=1; CHCl₃).

Przykład XV. β -(2',3'-O-izopropylideno- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-kard-20(22)-enolid.

1,6 g (2,85 mmola) β -(2',3'-O-izopropylideno-4'-keto- α -L-ramnozylo)-14 β -hydroksy-kard-20(22)-enolidu, rozpuszczonych w 50 ml tetrahydrofuranu oziębia się do temperatury 0°C i zadaje 1,6 g (6,5 mmola) LiAlH/(CH₃)₃CO₃. Koniec reakcji ustala się za pomocą chromatografii cienkowarstwowej, przy czym podczas reakcji zostaje osiągnięta temperatura otoczenia. Po zakończeniu reakcji zubożeniu się za pomocą 10% kwasu octowego, ekstrahuje dwukrotnie chloroformem i połączone ekstrakty chloroformowe przemywa wodorowęglanem sodowym, suszy siarczanem sodowym i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Wydajność: 1,4 g (87,5% wydajności teoretycznej); zakres temperatur topnienia: 105°C—110°C (substancja bezpostaciowa); wartość Rf: 0,5 (KGHF; LM; metyloetyloketon-ksylen (1:1)) (α)_D²⁰ = -17,3° (C=1; CHCl₃).

Przykład XVI. β - α -L-talometylozylo-14 β -hydroksy-kard-20(22)-enolid.

3,5 g (6,2 mmoli) substancji z przykładu XV zmydla się za pomocą 2 n H₂SO₄ i przerabia analogicznie jak w przykładzie X. Przekrystalizowuje się z metanolu. Wydajność: 2,9 g (90% wydajności teoretycznej); temperatura topnienia: 238°C—240°C; wartość Rf: 0,25 (KGHF; LM; metyloetyloketon-ksylen (5:2)) (α)_D²⁰ = -40,3° (C=1; CHCl₃; CH₃OH = 1:1).

Przykład XVII. β -(2',3'-O-izopropylideno-4'-acetylo- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-kard-20(22)-enolid.

0,9 g (1,6 mmola) substancji z przykładu XV poddaje się reakcji z 3 ml bezwodnika kwasu octowego i przerabia się analogicznie jak w przykładzie II. Wydajność: 0,8 g (83,5% wydajności teoretycznej); zakres temperatur topnienia: 105°C—110°C (substancja bezpostaciowa); wartość Rf: 0,6 (KGHF; LM; metyloetyloketon-ksylen (1:1)) (α)_D²⁰ = -19,2° (C=1; CHCl₃).

Przykład XVIII. β -(2',3'-O-izopropylideno-4'-izonikotynylo- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-kard-20(22)-enolid.

0,56 g (1 mmol) substancji z przykładu XV poddaje się reakcji z 1 g (4 mmole) bezwodnika kwasu izonikotynowego w pirydynie/dioksanie i przerabia analogicznie jak w przykładzie II. Wydajność: 0,45 g (88% wydajności teoretycznej); zakres temperatur topnienia: 130°C—140°C (substancja bezpo-

staciowa); wartość Rf: 0,5 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen (1:1)).

Przykład XIX. β -(2',3'-O-izopropylideno-4'-benzofuroilo- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-kard-20(22)-enolid.

0,56 g (1 mmol) substancji z przykładu XV poddaje się reakcji z 1 g (3 mmole) bezwodnika kwasu kumarylowego w pirydynie/dioksanie i przerabia analogicznie jak w przykładzie II. Wydajność: 0,6 g (85% wydajności teoretycznej); zakres temperatur topnienia: 136°C—143°C (substancja bezpostaciowa); wartość Rf: 0,6 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen (1:1)).

Przykład XX. β -(2',3',4'-trójacetylo- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-kard-20(22)-enolid.

0,52 g (1,0 mmola) substancji z przykładu XVI poddaje się reakcji z 8 ml bezwodnika kwasu octowego i przerabia analogicznie jak w przykładzie II i przekrystalizowuje z acetonu/eteru. Wydajność: 0,5 g (78% wydajności teoretycznej); zakres temperatur topnienia: 275°C—278°C; wartość Rf: 0,4 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen (1:1)).

Przykład XXI. β -(2',3'-O-benzylideno- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-kard-20(22)-enolid.

1,2 g (2 mmola) β -(2',3'-O-benzylideno-4'-keto- α -L-ramnozylo)-14 β -hydroksy-kard-20(22)-enolidu redukuje się za pomocą 1,2 g (4,8 mmoli/LiAlH) (CH_3/CO)₂ i przerabia analogicznie jak w przykładzie XV. Wydajność: 0,9 g (75% wydajności teoretycznej); zakres temperatur topnienia: 120°C—130°C (substancja bezpostaciowa); wartość Rf: 0,6 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen (1:1)) (α)_D²⁰ = -29,2° (C=1; CHCl_3).

Przykład XXII. β -(2',3'-O-benzylideno-4'-acetylo- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-kard-20(22)-enolid.

0,6 g (1 mmol) substancji z przykładu XXI poddaje się reakcji z 5 ml bezwodnika kwasu octowego i przerabia analogicznie jak w przykładzie II. Przekrystalizowuje się z eteru/n-heksanu. Wydajność: 0,41 g (63% wydajności teoretycznej); temperatura topnienia: 235°C—240°C, wartość Rf: 0,65 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen (1:1)).

Przykład XXIII. β -(2',3'-O-cykloheksylideno- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-kard-20(22)-enolid.

1 g (1,67 mmola) β -(2',3'-cykloheksylideno-4'-keto- α -L-ramnozylo)-14 β -hydroksy-kard-20(22)-enolidu redukuje się za pomocą 1 g (4 mmole/LiAlH) (CH_3/CO)₂ i przerabia analogicznie jak w przykładzie XV. Wydajność: 0,9 g (90% wydajności teoretycznej); zakres temperatur topnienia: 105°C—110°C, wartość Rf: 0,4 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen (1:1)).

Przykład XXIV. β -(2',3'-O-cykloheksylideno-4'-acetylo- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-kard-20(22)-enolid.

0,4 g (0,67 mmola) substancji z przykładu XXIII poddaje się reakcji z 2 ml bezwodnika kwasu octowego i przerabia analogicznie jak w przykładzie II. Wydajność: 0,3 g (81% wydajności teoretycznej); zakres temperatur topnienia: 90°C—105°C (substancja bezpostaciowa), wartość Rf: 0,5 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen (1:1)).

Przykład XXV. β -(2',3'-O-cykloheptylideno-

- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-kard-20(22)-enolid.

1,8 g (3 mmole) β -(2',3'-O-cykloheptylideno-4'-keto- α -L-ramnozylo)-14 β -hydroksy-kard-20(22)-enolidu redukuje się za pomocą 1,8 g (7,2 mmoli/LiAlH) (CH_3/CO)₂ i przerabia analogicznie jak w przykładzie XV. Wydajność: 1,2 g (67% wydajności teoretycznej); zakres temperatur topnienia: 85°C—90°C (substancja bezpostaciowa), wartość Rf: 0,65 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen (1:1)).

Przykład XXVI. β -(2',3'-cykloheptylideno-4'-acetylo- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-kard-20(22)-enolid.

0,6 g (0,98 mmola) substancji z przykładu XXV poddaje się reakcji z 5 ml bezwodnika octowego i przerabia analogicznie jak w przykładzie II. Wydajność: 0,6 g (94% wydajności teoretycznej); zakres temperatur topnienia: 85°C—90°C (substancja bezpostaciowa), wartość Rf: 0,7 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen (1:1)) (α)_D²⁰ = -15,2° (C=1; CHCl_3).

Przykład XXVII. β -(2',3'-cykloheptylideno-4'-izonikotynylo- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-kard-20(22)-enolid.

0,9 g (1,45 mmola) substancji z przykładu XXV poddaje się reakcji z 4 g (17 mmoli) bezwodnika kwasu izonikotynowego w pirydynie/dioksanie i przerabia analogicznie jak w przykładzie II. Wydajność: 0,9 g (86% wydajności teoretycznej); zakres temperatur topnienia: 120°C—130°C (substancja bezpostaciowa), wartość Rf: 0,55 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen (1:1)).

Przykład XXVIII. β -(2',3',4'-trójpropionylo- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-kard-20(22)-enolid.

0,52 g (1 mmol) substancji z przykładu XVI poddaje się reakcji z 2 ml bezwodnika kwasu propionowego i przerabia analogicznie jak w przykładzie II. Przekrystalizowuje się z eteru/n-heksanu. Wydajność: 0,49 g (71% wydajności teoretycznej); temperatura topnienia: 201°C—204°C, wartość Rf: 0,7 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen 1:1//, α)_D²⁰ = 39,5°/C=1; CHCl_3).

Przykład XXIX. β -(2',3',4'-trójbutyrylo- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-kard-20(22)-enolid.

0,52 g (1 mmol) substancji z przykładu XVI poddaje się reakcji z 2 ml bezwodnika kwasu masłowego i przerabia analogicznie jak w przykładzie II. Wydajność: 0,38 g (52% wydajności teoretycznej); zakres temperatur topnienia: 70°C—80°C (substancja bezpostaciowa), wartość Rf: 0,7 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen (1:1)).

Przykład XXX. β -(2',3'-O-cykloheksylideno- α -L-talometylozylo)-5 β ,14 β -dwohydroksy-19-keto-bufa-20(22)-dienolid.

1 g (1,55 mmola) β -(2',3'-O-cykloheksylideno-4'-keto- α -L-ramnozylo)-5 β ,14 β -dwohydroksy-19-keto-bufa-20,22-dienolidu redukuje się za pomocą 0,85 g (3,3 mmola/LiAlH) (CH_3/CO)₂ w ciągu 3 minut w temperaturze 0°C i przerabia analogicznie jak w przykładzie XV. Wydajność: 0,95 g (95% wydajności teoretycznej); zakres temperatur topnienia: 125°C—130°C (substancja bezpostaciowa),

wartość Rf: 0,25 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen (1:1)).

Przykład XXXI. 3 β -(2',3'-O-cykloheksylideno-4'-acetylo- α -L-talometylozylo)-5 β ,14 β -dwuhydroksy-19-keto-bufa-20,22-dienolid.

0,5 g (0,78 mmola) substancji z przykładu XXX poddaje się reakcji z 2,5 ml bezwodnika kwasu octowego i przerabia analogicznie jak w przykładzie II. Wydajność: 0,5 g (93% wydajności teoretycznej), zakres temperatur topnienia: 118°C–125°C (substancja bezpostaciowa), wartość Rf: 0,3 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen (1:1)).

Przykład XXXII. 3 β -(2',3'-O-izopropylideno- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-19-keto (i hydroksy)-bufa-4,20,22-trienolid.

5 g (8,6 mmoli) 3 β -(2',3'-O-izopropylideno-4'-keto- α -L-ramnozylo)-14 β -hydroksy-19-keto-bufa-4,20,22-trienolidu redukuje się za pomocą 4,8 g (18,9 mmoli/LiAlH₄) (CH₃/CO)₂ i przerabia analogicznie jak w przykładzie I. Powstają związki 19-ketonowe i 19-hydroksylowe obok siebie w mniej więcej jednakowych ilościach. Rozdziela się je za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (Woelm, obojętny, 0,2–0,5 mm) za pomocą chloroformu/etanolu = 40:1 do 30:1.

a) 3 β -(2',3'-O-izopropylideno- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-19-keto-bufa-4,20,22-trienolid. Wydajność: 1,5 g (30% wydajności teoretycznej), zakres temperatur topnienia: 135°C–145°C (substancja bezpostaciowa), wartość Rf: 0,65 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen (5:2)).

b) 3 β -(2',3'-O-izopropylideno- α -L-talometylozylo)-14 β ,19-dwuhydroksy-bufa-4,20,22-trienolid. Wydajność: 1 g (21% wydajności teoretycznej), zakres temperatur topnienia: 125°C–145°C (substancja bezpostaciowa), wartość Rf: 0,45 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen (5:2)).

Przykład XXXIII. 3 β -(2',3'-O-benzylideno- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-19-keto-bufa-4,20,22-trienolid.

1,85 g (2,9 mmoli) 3 β -(2',3'-O-benzylideno-4'-keto- α -L-ramnozylo)-14 β -hydroksy-19-keto-bufa-4,20,22-trienolidu redukuje się za pomocą 1,7 g (6,5 mmoli/LiAlH₄) (CH₃/CO)₂ i przerabia analogicznie jak w przykładzie I. Rozdział na kolumnie przeprowadza się analogicznie jak w przykładzie XXXII. Wydajność: 0,35 g (19% wydajności teoretycznej), zakres temperatur topnienia: 124°C–136°C (substancja bezpostaciowa), wartość Rf: 0,62 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen (5:2)).

Przykład XXXIV. 3 β -(2',3'-O-cykloheksylideno- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-19-keto-bufa-4,20,22-trienolid.

5,4 g (8,7 mmoli) 3 β -(2',3'-O-cykloheksylideno-4'-keto- α -L-ramnozylo)-14 β -hydroksy-19-keto-bufa-4,20,22-trienolidu redukuje się za pomocą 5 g (19,7 mmoli/LiAlH₄) (CH₃/CO)₂ i przerabia analogicznie jak w przykładzie I. Rozdział na kolumnie przeprowadza się analogicznie jak w przykładzie XXXII. Wydajność: 0,9 g (17% wydajności teoretycznej), zakres temperatur topnienia: 210°C–230°C (substancja bezpostaciowa), wartość Rf: 0,7 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen (5:2)).

Przykład XXXV. 3 β -(2',3'-cykloheptylideno-

- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-19-keto-bufa-4,20,22-trienolid.

1,3 g (2,04 mmola) 3 β -(2',3'-O-cykloheptylideno-4'-keto- α -L-ramnozylo)-14 β -hydroksy-19-keto-bufa-4,20,22-trienolidu redukuje się za pomocą 1,2 g (4,7 mmoli/LiAlH₄) (CH₃/CO)₂ i przerabia analogicznie jak w przykładzie I. Rozdział na kolumnie przeprowadza się analogicznie jak w przykładzie XXXII. Wydajność: 0,45 g (34,5% wydajności teoretycznej), zakres temperatur topnienia: 140°C–155°C (substancja bezpostaciowa), wartość Rf: 0,72 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen (5:2)).

Przykład XXXVI. 3 β - α -L-talometylozylo-14 β -hydroksy-19-keto-bufa-4,20,22-trienolid.

0,9 g (1,4 mmola) substancji z przykładu XXXIV zmydla się za pomocą 2n H₂SO₄ i przerabia analogicznie jak w przykładzie X. Wydajność: 0,45 g (56% wydajności teoretycznej), zakres temperatur topnienia: 120°C–133°C (substancja bezpostaciowa), wartość Rf: 0,15 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen (5:2)).

Przykład XXXVII. 3 β -(2',3',4'-trójacetylo- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-19-keto-bufa-4,20,22-trienolid.

0,43 g (0,79 mmola) substancji z przykładu XXXVI poddaje się reakcji z 2 ml bezwodnika kwasu octowego i przerabia analogicznie jak w przykładzie II. Wydajność: 0,42 g (79% wydajności teoretycznej), zakres temperatur topnienia: 230°C–245°C, wartość Rf: 0,55 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen (5:2)).

Przykład XXXVIII. 3 β -(4'-acetylo- α -L-talometylozylo)-5 β ,14 β -dwuhydroksy-19-keto-kard-20(22)-enolid.

0,1 g (0,15 mmola) substancji z przykładu VI zmydla się za pomocą 2n H₂SO₄ i przerabia analogicznie jak w przykładzie X. Wydajność: 0,07 g (80% wydajności teoretycznej), zakres temperatur topnienia: 115°C–125°C (substancja bezpostaciowa), wartość Rf: 0,35 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen (5:2)).

Przykład XXXIX. 3 β -(2',3'-O-izopropylideno-4'-acetylo- α -L-talometylozylo)-5 β ,14 β -dwuhydroksy-19-keto-kard-20(22)-enolid.

0,0075 g (0,13 mmola) substancji z przykładu XXXVIII poddaje się reakcji znanym sposobem z 2 ml acetonu 0,5 ml 2',2'-dwumetoksypropanu i katalitycznymi ilościami kwasu p-toluenosulfonowego przez 1 godzinę w temperaturze otoczenia. Można wykazać za pomocą mieszaney chromatografii cienkowarstwowej, że produkt reakcji jest identyczny z związkiem z przykładu II.

Przykład XL. 3 β -(4'-acetylo- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-kard-20(22)-enolid.

1 g (1,67 mmola) substancji z przykładu XVII zmydla się za pomocą 2n H₂SO₄ i przerabia analogicznie jak w przykładzie X. Wydajność: 0,90 g (95% wydajności teoretycznej), temperatura topnienia: 210°C–213°C. Wartość Rf: 0,45 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen (1:1)).

Przykład XLI. 3 β -(2',3'-O-benzylideno-4'-acetylo- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-kard-20(22)-enolid.

0,25 g (0,45 mmola) substancji z przykładu XL poddaje się reakcji z 20 ml benzaldehydu i 1,8 g

siarczanu miedzi przez 24 godziny w temperaturze otoczenia. Mieszana chromatografia cienkowarstwowa wykazuje, że produkt reakcji jest identyczny z związkiem z przykładu XXII.

Przykład XLII. 3 β -(2',3'-O-izopropylideno- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-bufa-4,20,22-trienolid.

0,5 g (0,88 mmola) 3 β -(2',3'-O-izopropylideno-4'-keto- α -L-ramnozylo)-14 β -hydroksy-bufa-4,20,22-trienolidu rozpuszcza się w 8 ml metanolu, zadaje 85 mg (2,3 mmola) NaBH₄ w temperaturze 0°C i miesza przez 45 minut, oziębiając lodem. Rozkłada się nadmiar środka redukującego przez dodanie 2n kwasu octowego, rozcieńcza octanem etylu i przemywa dokładnie roztwór reakcyjny kolejno nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą. Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym, oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość chromatografuje na tlenku glinu (aktywność III, obojętny) za pomocą benzenu/octanu etylu = 7/3. Wydajność: 0,45 g 90% wydajności teoretycznej), zakres temperatur topnienia: 124°C—142°C (chlorek metylenu/heksan), (α)_D²⁰ = -53,6° (C=0,95, CHCl₃), wartość Rf: 0,65 (KGHF; LM: octan etylu — etanol (98:2)).

Przykład XLIII. 3 β -(2',3'-O-izopropylideno-4'-acetylo- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-bufa-4,20,22-trienolid.

0,4 g (0,702 mmola) 3 β -(2',3'-O-izopropylideno- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-bufa-4,20,22-trienolidu rozpuszcza się w 4 ml pirydyny, zadaje 4 ml bezwodnika kwasu octowego i ogrzewa przez 3 godziny na łaźni parowej. Po oziębieniu wylewa się roztwór reakcyjny do 500 ml wody z lodem. Wytrącony osad odsącza się, przemywa kilkakrotnie wodą i suszy. Wydajność: 0,3 g (70% wydajności teoretycznej), zakres temperatur topnienia: 123°C—133°C (eter/eter naftowy), (α)_D²⁰ = -53,9° (C=0,90, CHCl₃) wartość Rf: 0,70 (KGHF; LM: octan etylu-etanol (98:2)).

Przykład XLIV. 3 β -(2',3'-O-cykloheksylideno- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-bufa-4,20,22-trienolid.

1,4 g (2,3 mmoli) 3 β -(2',3'-O-cykloheksylideno-4'-keto- α -L-ramnozylo)-14 β -hydroksy-bufa-4,20,22-trienolidu rozpuszcza się w 15 ml metanolu, zadaje 90 mg (2,3 mmoli) borowodorku sodowego i miesza przez 30 minut, oziębiając lodem. Rozkłada się nadmiar środka redukującego przez dodanie 2n kwasu octowego, rozcieńcza octanem etylu i przemywa roztwór kolejno nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą. Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość oczyszcza chromatograficznie na tlenku glinu (aktywność III, obojętny) za pomocą benzenu, do którego dodaje się zwiększające się ilości octanu etylu. Wydajność: 1,32 g (94% wydajności teoretycznej), zakres temperatur topnienia: 133°C—143°C (chlorek metylenu/heksan), (α)_D²⁰ = -46,9° (C=0,94, chloroform), wartość Rf: 0,65 (KGHF; LM: octan etylu).

Przykład XLV. 3 β -(2',3'-O-cykloheksylideno-4'-acetylo- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-bufa-4,20,22-trienolid.

0,77 g (1,26 mmola) 3 β -(2',3'-O-cykloheksylideno- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-bufa-4,20,22-trienolidu rozpuszcza się w 8 ml pirydyny, zadaje 7 ml bezwodnika kwasu octowego i ogrzewa przez trzy godziny na łaźni parowej. Po oziębieniu wylewa się roztwór do 400 ml wody z lodem. Odsącza się wytrącony osad, przemywa na sączku dokładnie wodą i rozpuszcza w chlorku metylenu. Suszy się przez noc nad siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Wydajność: 0,82 g (99,5% wydajności teoretycznej), zakres temperatur topnienia: 132°C—145°C (chlorek metylenu/heksan), (α)_D²⁰ = -43,3° (C=1,29, chloroform), wartość Rf: 0,60 (KGHF; LM: octan etylu — benzen (4:1)).

Przykład XLVI. 3 β -(2',3'-O-benzylideno- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-bufa-4,20,22-trienolid.

1,65 g (2,7 mmola) 3 β -(2',3'-O-benzylideno-4'-keto- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-bufa-4,20,22-trienolidu rozpuszcza się w 15 ml metanolu, zadaje w temperaturze 0°C 100 mg (2,4 mmola) borowodorku sodowego i miesza przez 45 minut, oziębiając lodem. Rozkłada się nadmiar środka redukującego za pomocą dodatku 2n kwasu octowego, rozcieńcza octanem etylu i przemywa roztwór reakcyjny kolejno nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą. Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym, odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i chromatografuje surowy produkt na tlenku glinu (aktywność III, obojętny) za pomocą benzenu/octanu etylu = 8/2. Wydajność: 1,45 g (88% wydajności teoretycznej), zakres temperatur topnienia: 135°C—150°C (chlorek metylenu (heksan), (α)_D²⁰ = -61,5° (C=0,76, chloroform), wartość Rf: 0,60 (KGHF; LM: octan etylu — benzen (4:1)).

Przykład XLVII. 3 β -(2',3'-O-benzylideno-4'-acetylo- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-bufa-4,20,22-trienolid.

0,9 g (1,45 mmola) 3 β -(2',3'-O-benzylideno- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-bufa-4,20,22-trienolidu rozpuszcza się w 9 ml pirydyny, zadaje 9 ml bezwodnika kwasu octowego i ogrzewa przez trzy godziny na łaźni parowej. Po oziębieniu wylewa się roztwór reakcyjny do 500 ml wody z lodem. Odsącza się wytrącony osad, przemywa kilkakrotnie wodą i suszy. Wydajność: 0,9 g (96% wydajności teoretycznej), (α)_D²⁰ = -57,2° (C=0,63, chloroform), wartość Rf: 0,65 (KGH; LM: octanu etylu-benzen (4:1)).

Przykład XLVIII. a) 3 β - α -L-talometylozylo-14 β -hydroksy-bufa-4,20,22-trienolid.

Roztwór 1,9 g (3,33 mmola) 3 β -(2',3'-O-izopropylideno- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-bufa-4,20,22-trienolidu w 85 ml etanolu rozcieńcza się taką samą objętością wody i zakwasza 2,3 ml 10% kwasu siarkowego. Po pozostawieniu przez noc w temperaturze otoczenia, rozcieńcza się wodą i ekstrahuje roztwór reakcyjny kilkakrotnie octanem etylu. Połączone warstwy organiczne przemywa się nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą, suszy siarczanem sodowym i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt surowy oczyszcza się za pomocą chromatografii na

suczej kolumnie (tlenek glinu, firma Woelm), stosując jako rozpuszczalnik rozwijający octan etylu. Eluuje się za pomocą etanolu. Roztwór alkoholowy sączy się przez twardy sączek i zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem. Wydajność: 1,5 g (85% wydajności teoretycznej), zakres temperatur topnienia: 200°C—210°C (acetan/heksan), $(\alpha)_D^{20} = -96,2^\circ$ ($C = 0,76$, metanol), wartość Rf: 0,50 (KGHF; LM: octan etylu (etanol (95:5)).

b) 3 β - α -L-talometylozylo-14 β -hydroksy-bufa-4,20,22-trienolid.

Roztwór 1,0 g (1,61 mmola) 3 β -(2',3'-O-benzylideno- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-bufa-4,20,22-trienolidu w 50 ml etanolu rozcieńcza się taką samą objętością wody i zakwasza 1,0 ml 10% kwasu siarkowego. Po pozostawieniu przez noc w temperaturze otoczenia, rozcieńcza się wodą i ekstrahuje roztwór kilkakrotnie octanem etylu. Połączone warstwy organiczne przemywa się nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Zanieczyszczenia oddziela się za pomocą chromatografii na suchej kolumnie (tlenek glinu, firma Woelm), stosując jako rozwijacz octan etylu. Wydajność: 0,73 g (85% wydajności teoretycznej). Powyższa substancja jest identyczna z związkiem, wytworzonym według przykładu XLVIIIa.

Przykład XLIX. 3 β -(4'-acetylo- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-bufa-4,20,22-trienolid.

2,3 g (3,75 mmoli) 3 β -(2',3'-O-izopropylideno-4'-acetylo- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-bufa-4,20,22-trienolidu w 115 ml etanolu, rozcieńcza się jednakową objętością wody i zadaje 2,62 ml 10% kwasu siarkowego. Po pozostawieniu przez 5 dni w temperaturze otoczenia rozcieńcza się wodą i ekstrahuje roztwór kilkakrotnie octanem etylu. Połączone warstwy organiczne przemywa się nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Wytworzony surowy produkt oczyszcza się za pomocą chromatografii na żelu krzemionkowym. Jako eluent stosuje się chloroform, do którego dodaje się wzrastające ilości acetonu. Wydajność: 1,25 g (55,8% wydajności teoretycznej), temperatura topnienia: 220°C—226°C, wartość Rf: 0,3 (KGHF; LM: octan etylu).

Przykład L. 3 β -(4'-acetylo- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-bufa-4,20,22-trienolid.

1,5 g (2,27 mmoli) 3 β -(2',3'-O-benzylideno-4'-acetylo- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-bufa-4,20,22-trienolidu w 75 ml etanolu rozcieńcza się jednakową objętością wody i zadaje 1,45 ml 10% kwasu siarkowego. Po pozostawieniu przez 5 dni w temperaturze otoczenia, rozcieńcza się wodą i ekstrahuje roztwór kilkakrotnie octanem etylu. Połączone warstwy organiczne przemywa się nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Wytworzony surowy produkt oczyszcza się za pomocą chromatografii na kolumnie z żelem krzemionkowym, stosując jako eluent chloroform/aceton. Wydajność: 0,59 g (45,0% wydajności teoretycznej). Związek jest identyczny z wytworzonym według przykładu XLIX 4'-octanem scillarenino-talometylozyliwym.

Przykład LI. 3 β -(2',3',4'-trójacetylo- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-bufa-4,20,22-trienolid.

0,7 g (1,32 mmola) 3 β -(α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-bufa-4,20,22-trienolidu rozpuszcza się w 7 ml pirydyny, zadaje 7 ml bezwodnika kwasu octowego i ogrzewa przez 3 godziny na łaźni parowej. Po oziębieniu wylewa się roztwór do 500 ml wody z lodem. Wytrącony osad zbiera się na sączku, przemywa wodą i rozpuszcza w chlorku metylenu. Suszy się przez noc siarczanem sodowym i otrzymuje, po zagęszczeniu, trójctan. Wydajność: 0,83 g (96% wydajności teoretycznej), zakres temperatur topnienia: 135°C—139°C, $(\alpha)_D^{20} = -72^\circ$ ($C = 0,99$, chloroform), wartość Rf: 0,6 (KGHF; LM: octan etylu).

Przykład LII. 3 β -(2',3'-O-izopropylideno- α -L-talometylozylo)-5 β ,14 β ,19-trójhydroksy-kard-20(22)-enolid.

0,59 g (1 mmol) 3 β -(2',3'-O-izopropylideno-4'-keto-ramnozylo)-5 β ,14 β -dwohydroksy-19-keto-kard-20(22)-enolidu redukuje się analogicznie jak w przykładzie I, stosując jednak większy nadmiar 1,1 g (4 mmole/LiAlH) (CH_3/CO), przez 45 minut i przerabia. Wydajność: 0,4 g (68% wydajności teoretycznej), zakres temperatur topnienia 117°C—125°C (substancja bezpostaciowa), wartość Rf: 0,3 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen (5:2)).

Przykład LIII. 3 β -(2',3'-O-izopropylideno- α -L-talometylozylo)-14 β ,19 β -dwohydroksy-bufa-4,20,22-trienolid.

1,2 g (2 mmole) 3 β -(2',3'-O-izopropylideno-4'-keto-ramnozylo)-14 β -hydroksy-19-keto-bufa-4,20,22-trienolidu redukuje się, analogicznie jak w przykładzie XLII za pomocą 0,11 g (3,0 mmole) NaBH₄ w ciągu 1 godziny i przerabia. Wydajność: 0,66 g (55% wydajności teoretycznej), zakres temperatur topnienia: 130°C—140°C (substancja bezpostaciowa), wartość Rf: 0,45 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen (5:2)).

Na mieszanym chromatogramie cienkowarstwowym związek ten jest identyczny z substancją z przykładu XXXIIB.

Przykład LIV. 3 β - α -L-talometylozylo-5 β ,14 β -dwohydroksy-19-keto-kard-20(22)-enolid.

a) 0,202 g (0,5 mmola) k-strofantydyny rozpuszczone w 20 ml chlorku etylenu, 0,54 g (1 mmol) bromku trójbenzoilo- α -L-talometylozyli, rozpuszczonego w 2 ml chlorku etylenu i 0,26 g (1 mmol) cyjanku rtęciowego miesza się w atmosferze azotu przez 3 godziny w temperaturze otoczenia. Po ukończeniu reakcji, co stwierdza się za pomocą chromatografii cienkowarstwowej, przemywa się mieszaninę 3% roztworem wodorowęglanu sodowego, suszy warstwę organiczną nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Wytworzona pochodna trójbenzoilowa 3 β - α -L-talometylozylo-5 β ,14 β -dwohydroksy-19-keto-kard-20(22)-enolidu wykazuje wartość Rf: 0,5 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen = 1/1).

b) Wytworzoną pochodną trójbenzoilową rozpuszcza się w 50 ml metanolu, zadaje 5 ml 10% wodnego roztworu węglanu potasowego i zmydla w temperaturze otoczenia. Po zobojętnieniu za pomocą 2n kwasu octowego odparowuje się mieszaninę reakcyjną do sucha pod zmniejszonym ciśnie-

niem i pozostałość oczyszcza za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (0,2—0,5 mm) za pomocą chloroformu/metanolu = 9/1. Wydajność: 0,14 g (51% wydajności teoretycznej), temperatura topnienia: 247°C—249°C. Wartość Rf: 0,4 (KGHF; LM: metyloetyloketon).

Przykład LV. 3 β - α -L-talometylozylo-14 β -hydroksy-kard-20(22)-enolid.

Wytwarza się z 0,19 g (0,5 mmola) digitoksygeniny, 0,54 g (1 mmol) bromku trójbenzoilo- α -L-talometylozylo i 0,26 g (1 mmol) cyjanku rtęciowego, analogicznie do przykładu LIV. Wydajność: 0,12 g (46% wydajności teoretycznej), temperatura topnienia: 235°C—237°C, wartość Rf: 0,25 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen = 5/2).

Przykład LVI. 3 β - α -L-talometylozylo-14 β -hydroksy-19-keto-bufa-4,20,22-trienolid.

Wytwarza się z 0,2 g (0,5 mmola) scilliglaukozydiny, 0,54 g (1 mmol) bromku trójbenzoilo- α -L-talometylozylo i 0,26 g (1 mmol) cyjanku rtęciowego analogicznie do przykładu LIV. Wydajność: 0,14 g (52% wydajności teoretycznej), zakres temperatur topnienia: 120°C—130°C (substancja bezpostaciowa), wartość Rf: 0,15 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen = 5/2).

Przykład LVII. 3 β - α -L-talometylozylo-14 β -hydroksy-bufa-4,20,22-trienolid.

Wytwarza się z 0,19 g (0,5 mmola) scillareniny A, 0,54 g (1 mmol) bromku trójbenzoilo- α -L-talometylozylo i 0,26 g (1 mmol) cyjanku rtęciowego analogicznie jak w przykładzie LIV. Wydajność: 0,13 g (49% wydajności teoretycznej), temperatura topnienia: 200°C—205°C, wartość Rf: 0,5 (KGHF; octan etylu-etanol = 95/5).

Przykład LVIII. 3 β -(2',3',4'-trójacetylo- α -L-talometylozylo)-5 β ,14 β -dwuhydroksy-19-keto-kard-20(22)-enolid.

Wytwarza się z k-strofantydyny i bromku trójacetylo- α -L-talometylozylo analogicznie jak w przykładzie LIVa. Zakres temperatur topnienia: 142°C—145°C (substancja bezpostaciowa). Wartość Rf: 0,6 (KGHF; LM: metyloetyloketon = 5/2).

Przykład LIX. 3 β -(2',3',4'-trójacetylo- α -L-talometylozylo)-5 β ,14 β ,19-trójhydroksy-kard-20(22)-enolid.

0,54 g (0,8 mmola) 3 β -(2',3',4'-trójacetylo- α -L-talometylozylo)-5 β ,14 β -dwuhydroksy-19-keto-kard-20(22) enolidu rozpuszcza się w 50 ml tetrahydrofuranu, oziębia do temperatury 0°C i zadaje 0,4 g (1,6 mmola) wodoru lixowo-trój-III-rzęd.-butoksy-glinowego. Przebieg reakcji śledzi się za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Następnie zobojętnia się 10% kwasem octowym, dwukrotnie ekstrahuje chloroformem, połączone ekstrakty chloroformowe przemycza roztworem wodorowęglanu sodowego, suszy siarczanem sodowym i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Celem dalszego oczyszczenia przekryształizowuje się wytworzony surowy produkt z acetonu. Wydajność: 0,5 g (92% wydajności teoretycznej), temperatura topnienia: 285°C—286°C, wartość Rf: 0,45 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen = 5/2).

Przykład LX. 3 β -(2',3',4'-trójpropionylo- α -L-

talometylozylo)-5 β ,14 β -dwuhydroksy-19-keto-kard-20(22)-enolid.

0,75 g (1,3 mmola) 3 β - α -L-talometylozylo-5 β ,14 β -dwuhydroksy-19-keto-kard-20(22)-enolidu rozpuszcza się w 10 ml pirydyny, oziębia do temperatury 0°C i zadaje 2 ml bezwodnika kwasu propionowego. Po zakończeniu reakcji, śledzonej za pomocą chromatografii cienkowarstwowej, temperatura reakcji podnosi się do temperatury otoczenia. Roztwór reakcyjny wylewa się do wody z lodem i dwukrotnie ekstrahuje chloroformem. Połączone ekstrakty przemycza się do odczynu obojętnego i po wysuszeniu nad siarczanem sodowym, odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Wydajność: 0,91 g (94% wydajności teoretycznej), zakres temperatur topnienia: 120°C—130°C, wartość Rf: 0,7 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen = 5/2), (α)_D²⁰ = -29,9° (C=1, chloroform).

Przykład LXI. 3 β -(2',3',4'-trójbutyrylo- α -L-talometylozylo)-5 β ,14 β -dwuhydroksy-19-keto-kard-20(22)-enolid.

Wytwarza się z 0,75 g (1,3 mmola) 3 β - α -L-talometylozylo-5 β ,14 β -dwuhydroksy-19-keto-kard-20(22)-enolidu i 2 ml bezwodnika kwasu masłowego, analogicznie jak w przykładzie LX. Wydajność: 0,9 g (87% wydajności teoretycznej), zakres temperatur topnienia: 115°C—120°C (substancja bezpostaciowa), wartość Rf: 0,7 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen = 5/2) (α)_D²⁰ = -22,1° (C=1, chloroform).

Przykład LXII. 3 β -(2',3',4'-trójacetylo- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-kard-20(22)-enolid.

Wytwarza się z 0,52 g (1,0 mmola) 3 β - α -L-talometylozylo-14 β -hydroksy-kard-20(22)-enolidu i 8 ml bezwodnika kwasu octowego, analogicznie jak w przykładzie LX. Wydajność: 0,5 g (78% wydajności teoretycznej), zakres temperatur topnienia: 275°C—278°C (aceton/eter), wartość Rf: 0,4 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen = 1/1).

Przykład LXIII. 3 β -(2',3',4'-trójpropionylo- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-kard-20(22)-enolid.

Wytwarza się z 0,52 g (1 mmol) 3 β - α -L-talometylozylo-14 β -hydroksy-kard-20(22)-enolidu i 2 ml bezwodnika kwasu propionowego, analogicznie jak w przykładzie LX. Wydajność: 0,49 g (71% wydajności teoretycznej), temperatura topnienia: 201°C—204°C (eter/heksan), wartość Rf: 0,7 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen = 1/1) (α)_D²⁰ = -39,5° (C=1, chloroform).

Przykład LXIV. 3 β -(2',3',4'-trójbutyrylo- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-kard-20(22)-enolid.

Wytwarza się z 0,52 g (1 mmol) 3 β - α -L-talometylozylo-14 β -hydroksy-kard-20(22)-enolidu i 2 ml bezwodnika kwasu masłowego, analogicznie jak w przykładzie LX. Wydajność: 0,38 g (52% wydajności teoretycznej), zakres temperatur topnienia: 70°C—80°C (substancja bezpostaciowa), wartość Rf: 0,7 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen = 1/1).

Przykład LXV. 3 β -(2',3',4'-trójacetylo- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-19-keto-bufa-4,20,22-trienolid.

Wytwarza się z 0,43 g (0,79 mmola) 3 β - α -L-talometylozylo-14 β -hydroksy-19-keto-bufa-4,20,22-trienolidu i 2 ml bezwodnika kwasu octowego,

analogicznie jak w przykładzie LX. Wydajność: 0,42 g (79% wydajności teoretycznej), zakres temperatur topnienia: 230°C—245°C, wartość Rf: 0,55 (KGHF; LM: metyloetyloketon-ksylen = 5/2).

Przykład LXVI. 3 β -(2',3',4'-trójacetylo- α -L-talometylozylo)-14 β -hydroksy-bufa-4,20,22-trienolid.

Wytwarza się z 0,7 g (1,32 mmola) 3 β - α -L-talometylozylo-14 β -hydroksy-bufa-4,20,22-trienolidu i 7 ml bezwodnika kwasu octowego, analogicznie jak w przykładzie LX. Wydajność: 0,83 g (96% wydajności teoretycznej), zakres temperatur topnienia: 135°C—139°C, (α)_D²⁰ = -72° (C=0,99; chloroform), wartość Rf: 0,6 (KGHF; LM: octan etylu).

Dla celów farmaceutycznych można substancje wytworzone sposobem według wynalazku przerabiać na zwykłe stosowane postaci leku. Minimalne lub maksymalne pojedyncze dawki wynoszą 0,125 mg—2,00 mg.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych α -L-talometylozydów o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ i R₂ oznaczają atomy wodoru, niskocząsteczkowe rodniki acylowe lub razem rodnik o wzorze 2, w którym A oznacza atom wodoru lub niskocząsteczkową grupę alkilową, a B oznacza niskocząsteczkową grupę alkilową, grupę fenyłową lub razem z A i z atomem węgla, leżącym między nimi, grupę cykloheksylidenową lub cykloheptylidenową, R₃ oznacza atom wodoru, niskocząsteczkową alifatyczną grupę acylową lub rodnik acylowy heterocyklicznego kwasu karboksylowego, R₄ oznacza grupę metylową, formylową lub hydroksymetylową, R₅ oznacza rodnik kardenolidowy, przy czym jeżeli R₄ oznacza grupę formylową lub hydroksymetylową, przynajmniej jeden z rodników R₁ — R₃ posiada znaczenie różne od atomu wodoru, lub oznacza rodnik bufadienolidowy, R₆ oznacza atom wodoru, a R₇ oznacza grupę hydroksylową lub atom wodoru, jeżeli R₅ oznacza rodnik kardenolidowy, lub razem z R₅ oznacza wiązanie podwójne, **znamienny tym**, że 4'-keto-ramnozylo-glukozyd o wzorze ogólnym 3, w którym R₁, R₂, R₃—R₇ posiadają powyżej podane znaczenia i R'₄ oznacza grupę metylową lub formylową, redukuje się w temperaturze od -5°C do +30°C w obecności bezwodnego organicznego rozpuszczalnika i z wytworzonego związku o wzorze ogólnym 1 ewentualnie odszczepia hydrolitycznie rodniki acylowe i/lub O-alkilidenowe i/lub związek z wolnymi grupami hydroksylowymi acyluje i/lub acetalizuje lub katalizuje, jeżeli R₅ oznacza grupę acylową.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, w którym R₁—R₃ oznaczają atomy wodoru lub grupy acylowe, geninę o wzorze ogólnym 4, w którym R₅, R₆, R₇ posiadają powyżej podane

znaczenie i R₄ oznacza grupę metylową lub formylową, poddaje reakcji z halogenkiem trójacylo- α -L-talometylozydu o wzorze ogólnym 5, w którym Hal oznacza atom chloru lub bromu i Ac oznacza grupę acylową i, jeżeli grupy Ac posiadają inne znaczenie niż rodniki R₁ — R₃, te się odszczepia i związek z wolnymi grupami hydroksylowymi ewentualnie następnie acyluje i/lub wytworzony związek 19-formylowy za pomocą redukcji zespolonym wodorkiem metalu przeprowadza się w odpowiedni związek 19-hydroksymetylowy.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że redukcję przeprowadza się wodorkiem litowo-trójj-III-rzęd.-butoksy-glinowym w tetrahydrofuranie lub borowodorkiem sodowym w bezwodnym metanolu.

4. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 3, w którym R'₄ oznacza grupę formylową, redukuje się 2—3-krotną molarną ilością wodorku litowo-trójj-III-rzęd.-butoksy-glinowego lub 0,25—0,4-krotną molarną ilością borowodorku sodowego, przerywa reakcję po kilku minutach i jednocześnie wytworzony związek 19-hydroksymetylowy chromatograficznie oddziela od związku 19-formylowego.

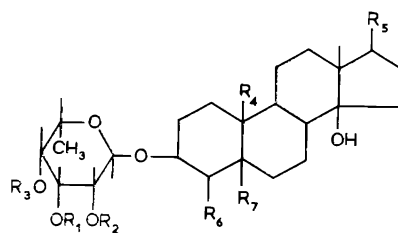
5. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związku o wzorze ogólnym 1, w którym R₄ oznacza grupę hydroksymetylową, redukuje się związek o wzorze ogólnym 1 lub związek o wzorze 3, w którym R'₄ oznacza grupę formylową, znacznym nadmiarem wodorku litowo-trójj-III-rzęd.-butoksy-glinowego lub borowodorkiem sodowym i redukcję prowadzi do jednej godziny.

6. Sposób według zastrz. 1—5, **znamienny tym**, że odszczepienie grup acylowych lub O-alkilidenowych przeprowadza się za pomocą hydrolizy.

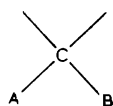
7. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że acylowanie za pomocą odpowiedniego bezwodnika kwasowego lub halogenku kwasowego przeprowadza się w pirydynie lub za pomocą odpowiedniego kwasu karboksylowego w obecności dwucykloheksylokarbodwuimidu.

8. Sposób według zastrz. 1—5, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 1, w którym rodniki R₁ i R₂ oznaczają atomy wodoru i R₃ oznacza rodnik acylowy, poddaje się acetalizacji lub ketalizacji za pomocą związku karbonylowego o wzorze ogólnym A—CO—B, w którym A i B posiadają poprzednio podane znaczenie, w obecności bezwodnego siarcznanu miedzi lub kwasu p-toluenosulfonowego.

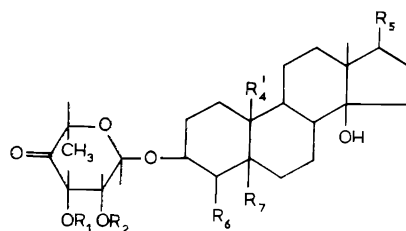
9. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że reakcję przeprowadza się w obecności tlenku srebra, węglanu srebra, cyjanku rtęciowego, pirydyny lub 2,6-lutydyny i w rozpuszczalniku.



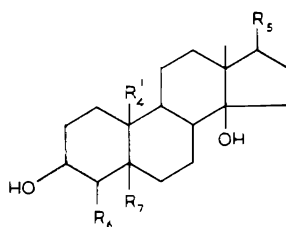
WZÓR 1



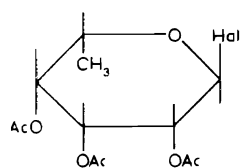
WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5