



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 26. 09. 78 (P. 209 858)

Pierwszeństwo: 26. 09. 77 Węgry

Zgłoszenie ogłoszono: 10. 09. 79

Opis patentowy opublikowano: 02. 01. 1983

Int. Cl.² C07D 307/93

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek
Gyára RT., Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania nowych O-i i S-glikozydowych pochodnych nowych dwupierscieniowych laktoli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych O- i S-glikozydowych pochodnych nowych dwupierscieniowych laktoli o budowie zbliżonej do budowy prostaglandyn, racemicznych i optycznie czynnych, o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru, grupę C₂₋₈alkanoilową albo p-fenylobenzoilową, R² oznacza atom wodoru, grupę C₂₋₈alkanoilową, X oznacza atom tlenu lub siarki, R³ oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę C₂₋₂₀alkilową, ewentualnie jedno- lub kilkakrotnie podstawioną grupą C₂₋₈karbalkoksyłową, C₁₋₄alkanoilową, epoksy albo dwu/C₁₋₈-alkiloaminową i/albo atomami chlorowców lub R₈ oznacza grupę C₂₋₈alkenylową, fenyłową, C₂₋₈acykloalkilową albo ewentualnie podstawioną grupą fenyłową grupę fenylo-C₁₋₄alkilową, a w przypadku gdy X oznacza atom siarki, R³ oznacza ewentualnie rodnik metylowy, ∞ oznacza położenia egzo lub endo w stosunku do pierścienia lub położenie α lub β w łańcuchu bocznym, oraz mieszaniny epimerów tych związków.

Szczególnie korzystne są te spośród związków o wzorze 1, w których X i ~ mają znaczenie jak wyżej podano, a R¹ jest atomem wodoru, rodnikiem C₁₋₄alkanoilowym lub rodnikiem benzoilowym, ewentualnie podstawionym rodnikiem fenyłowym. R² jest rodnikiem C₁₋₄alkanoilowym lub atomem wodoru, R³ jest prostym lub rozgałęzionym rodnikiem C₂₋₂₀alkilowym, ewentualnie podstawionym jedną lub kilkoma grupami wodorotlenowymi, epoksydowymi, aminowymi, C₁₋₈alkiloaminowymi,

2

C₁₋₈ dwualkiloaminowymi, C₁₋₈acyloksylowymi. C₁₋₄alkoksykarbonyłowymi i/lub atomami chlorowców;

5. rodnikiem fenyłowym, ewentualnie podstawionym jednym lub kilkoma atomami chlorowców, grupami aminowymi, C₁₋₄alkiloaminowymi, C₁₋₄alkoksyłowymi, nitrowymi wodorotlenowymi;

10. rodnikiem C₁₋₈acylowym, fenylo-C₁₋₄alkilowym, ewentualnie podstawionym lub rodnikiem alkenu C₂₋₈; w przypadku, gdy X jest atomem siarki, R³ może być atomem wodoru lub rodnikiem metylowym.

15. Sposobem według wynalazku, związki o wzorze 1 oraz mieszaniny epimerów wytwarza się działając na związek o wzorze ogólnym 2, w którym R¹, R² i ~ mają wyżej podane znaczenia, a R oznacza atom wodoru albo grupę C₁₋₈alkanoilową albo aroilową związkiem o wzorze R³-XH, w którym X i R³ mają wyżej podane znaczenia, ewentualnie w obecności kwasowego katalizatora w obojętnym rozpuszczalniku lub mieszaninie rozpuszczalników i/ewentualnie otrzymaną mieszaninę egzo- i endoepimerów rozdziela się i/lub otrzymaną mieszaninę racemiczną rozdziela się na optycznie czynne antypody.

25. Dodatkowe reakcje obejmują wymianę podstawnika R³ na inny podstawnik R³ lub modyfikację podstawnika R³, np. przez acylowanie lub wymianę podstawnika R¹ i ewentualnie R² innego niż atom wodoru na atom wodoru (deacylacja) lub acylowanie związku o wzorze 1, w którym R² i ewen-

tualnie R^1 oznaczają atomy wodoru. Te dodatkowe reakcje można przeprowadzać łącznie lub w kilku etapach.

Związki o wzorze 1 wykazują nieoczekiwaną aktywność biologiczną.

Związki o wzorze 1, w którym R^1 i R^2 oznaczają atom wodoru, a XR^3 oznacza grupę $-OH$, $-OCH_3$, $-S$ -butylową poddawano badaniu w stężeniu 100 gamma/ml. Badano działanie hamujące związków na komórki nowotworowe (Zajdella hepatoma, Yoshida ascites albo Movikoff hepatoma) DMS-, RMS-, i syntezę protein. Działanie hamujące wzrost guza wyrażono w %.

Tabela I

$-XR^3$	DNS	RNS	Proteiny
$-OH$	33	3	—
$-OCH_3$	50	5	—
$-S$ -butyl	71	16	32

Działanie innych związków o wzorze 1 jest podobne.

Związki o wzorze 1 można formułować w farmaceutyczne środki o czynności inhibicji agregacji trombocytów, kurczenia mięśni gładkich i przeciwnowotworowej, mające postać np. tabletek, drażetek, roztworów infekcyjnych lub tabletek podjęzykowych, łącznie z ogólnie stosowanymi rozcieńczalnikami i/lub wypełniaczami i/lub dodatkami.

Niektóre spośród związków o wzorze 2, stosowanych jako materiały wyjściowe w sposobie według wynalazku, są znane z syntezy prostaglandyn według Corey'a, a inne można otrzymać przez redukcję odpowiedniej pochodnej ketonowej. W korzystnym sposobie, związki o wzorze 2 można otrzymać w postaci stereochemicznie jednorodnych, czystych epimerów lub w postaci mieszaniny racemicznych epimerów o podstawnikach w położeniu 2 i/lub 15 w konfiguracji α i β .

Jako kwasowy katalizator w sposobie według wynalazku można stosować kwasy nieorganiczne, kwasy organiczne lub kwasy Lewisa, jak np. solny, p-toluenosulfonowy lub eterat trójfluorku boru. Ilość kwasowego katalizatora może zmieniać się w szerokim zakresie. Reakcję można przyspieszyć zwiększając ilość kwasu, lecz zbyt wysokie jego stężenie może spowodować zapoczątkowanie szkodliwych procesów rozpadu lub powodować reakcje uboczne.

Korzystną ilością kwasu jest 0,1 mola na mol laktołu o wzorze 2. Reakcję znacznie przyspiesza duży nadmiar związku o wzorze R^3 -XH.

Reakcję korzystnie przeprowadza się w obecności organicznego rozpuszczalnika. Odpowiedni jest każdy rozpuszczalnik obojętny. Szczególnie odpowiednie są polarne rozpuszczalniki bezprotonowe, jak dwumetyloformamid lub dwumetylosulfotlenek, wykazujące dużą rozpuszczalność reagentów.

Reakcję można prowadzić również w rozpuszczalnikach typu eteru, w chlorowanych węglowodorach lub w innych rozpuszczalnikach stosowanych w chemii organicznej.

Jeżeli związek o wzorze R^3 -XH jest w warunkach

reakcji cieczą, to może on, stosowany w nadmiarze, spełniać również rolę rozpuszczalnika.

Temperaturę reakcji można zmieniać w szerokim zakresie. Można prowadzić reakcję w temperaturze niższej lub wyższej od pokojowej, jednakże w przypadku tworzenia acetalu najkorzystniejsza jest temperatura pokojowa.

Przebieg reakcji można śledzić chromatografią cienkowarstwową. W tym celu mieszaninę reakcyjną nakrapla się bezpośrednio na warstwę nośnika chromatograficznego lub wpierw miesza się ją z 10% wodnym roztworem wodorowęglanu sodu, ekstrahuje eterem lub octanem etylu, a chromatografii poddaje organiczny ekstrakt.

Po zakończeniu reakcji, za pomocą 10% wodnego roztworu wodorowęglanu sodu doprowadza się mieszaninę do pH 7—8, oddziela nadmiar związku o wzorze R^3 -XH, a surowy produkt oczyszcza, korzystnie w drodze chromatografii kolumnowej.

Zależnie od fizycznych właściwości związku o wzorze R^3 -XH, oddzielenia dokonuje się w drodze destylacji, ekstrakcji lub chromatografii.

Jest oczywiste, że jeżeli materiały wyjściowe są epimerycznymi mieszaninami, to również związki o wzorze 1 otrzymuje się w postaci epimerycznych mieszanin.

Epimeryczne mieszaniny zwykle można rozdzielić w drodze chromatografii kolumnowej.

Jeżeli epimery poddaje się rozdzielowi, to szczególnie korzystne jest użycie związków o wzorze 2, w których R^1 jest rodnikiem p-fenylbenzoiowym. Sposobu tego nie można stosować, gdy podstawnik R^3 produktu końcowego zawiera wolną grupę wodorotlenową. Izomerów egzo i endo takiego związku zwykle nie daje się rozdzielić chromatograficznie. Rozdziału chromatograficznego można jednakże dokonać ochraniając grupy wodorotlenowe znanymi grupami ochronnymi.

Jeżeli R^1 w związku o wzorze 2 jest podstawnikiem innym niż atom wodoru, to reakcja tego związku ze związkiem o wzorze R^3 -XH daje związek o wzorze 1 o charakterze estru acetalu.

Ponieważ struktura acetalowa nie jest wrażliwa na działanie zasad, związki te można deacetylować w środowisku zasadowym. Zasadową deacetylację korzystnie prowadzi się w środowisku metanolowym, ze stałym węglanem potasu. Otrzymuje się związki, w których podstawnikami R^1 i R^2 są atomy wodoru.

Stwierdzono, że epimery egzo związków o wzorze 1 są krystalicznymi substancjami, dającymi się wydzielić z mieszaniny epimerów w drodze frakcjonowanej krystalizacji.

Jako związki o wzorze R^3 -XH można stosować zarówno alkohole R^3 -OH, jak i merkaptany R^3 -SH, a reakcja zachodzi zasadniczo w taki sam sposób. Jako merkaptany korzystnie stosuje się merkaptan n-butyłowy lub tiofenol.

Ponieważ reakcja prowadzona w środowisku kwaśnym jest reakcją równowagową, powstawanie związków o wzorze 1 jest promotowane stosowaniem nadmiaru związku o wzorze R^3 -XH, a więc można, jeżeli to jest pożądane, zastąpić $-XR^3$ w związku o wzorze 1 inną grupą $-X'R^3$, działając na związek o wzorze 1 w środowisku kwaśnym związkiem

o wzorze $R^3-X'H$, w którym R^3 i X' mają takie same znaczenie, jak R^3 i X podane wyżej, lecz co najmniej jeden z tych symboli ma znaczenie inne niż symbole X i R^3 w wyjściowym związku o wzorze 1.

Na przykład działając na związek o wzorze 1, w którym R^1 oznacza rodnik p-fenylbenzoilowy, R^2 oznacza atom wodoru, a $-XR^3$ oznacza grupę $-S-C_4H_9$ nadmiarem n-butanolu w obecności eteratu trójskwasu boru, otrzymuje się związek o wzorze 1, w którym $-XR^3$ oznacza grupę $-O-C_4H_9$, a R^1 i R^2 są takie same, jak w związku wyjściowym.

Związki o wzorze 1 wykazują cenne właściwości farmakologiczne. Inhibują one agregację trombocytów, a na mięśnie gładkie działają podobnie, jak prostaglandyny, wywołując u szczura skurcz macicy, dna żołądka i okrężnicy.

Niektóre spośród związków o wzorze 1 wykazują czynność antagonistyczną wobec prostaglandyny, zmniejszając samorzutny skurcz macicy u szczura oraz oddziaływanie na ten organ PGF_{2α}. Związki mają również wpływ na metabolizm komórkowy, inhibując DNS, RNS i syntezę białka w komórkach rakowych (mierzoną w budowywaniem ³H-tymidyny). Czynność inhibowania nowotworów można wykazać również in vivo. Ponadto związki inhibują enzym — dehydrogenazę prostaglandynową.

Związki o wzorze 1 przejawiają powyższą czynność w bardzo małym stężeniu, a również ich toksyczność jest bardzo niska (LD₅₀ u myszy związku o wzorze 1, w którym $-XR^3$ oznacza grupę egzo-amyloksy, R^1 oznacza atom wodoru, a $-OR^2$ oznacza grupę wodorotlenową wynosi 700 mg/kg wagi ciała). Czynność przeciwzakrzepową można obserwować już w stężeniu 10γ/ml.

Wynalazek jest ilustrowany poniższymi przykładami, nie ograniczającymi jego zakresu.

Przykład I. Wytwarzanie (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoru-2-butoksy-5α-(p-fenylbenzoiloksy)-4β-(3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu.

Do wyposażonego w mieszkadło naczynia o pojemności 50 ml wprowadza się 4,505 g (10 mmoli) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoru-2-hydroksy-5α-(p-fenylbenzoiloksy)-4β-(3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu, a następnie dodaje 18,2 ml (200 mmoli) alkoholu n-butyloвого i 0,05 ml (0,5 mmola) stężonego kwasu siarkowego. Całość miesza się w temperaturze pokojowej, a przebieg reakcji śledzi chromatografią cienkowarstwową. Materiał wyjściowy przereagowuje całkowicie w ciągu 10—15 minut. W chromatografii pojawiają się dwie płyny produktu, odpowiadające izomerom egzo i endo. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną zobojętnia się 0,42 g (5 mmoli) wodorowęglanu sodu i kilka kroplami wody, po czym pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje nadmiar alkoholu.

Pozostałość poddaje się chromatografii na kolumnie z 225 g żelu krzemionkowego, prowadząc elucję mieszaniną 6:1 benzenu z octanem etylu. Frakcje zawierające epimery egzo i endo odparowuje się oddzielnie. Epimer egzo otrzymuje się w ilości 2,94 g (58%). Produkt krystalizuje po odparowaniu rozpuszczalnika.

Przekrystalizowanie z mieszaniny eter izopropy-

lowy — eter naftowy daje białej barwy kryształy w postaci graniastosłupów. Temperatura topnienia: 48—49°C, $R_f = 0,52$ w chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym w układzie benzen/octan etylu (2:1), wywołanie kwasem fosfomolibdenowym (chromatografię prowadzono na fabrycznie powleczonych płytach wysokości 10 cm — „DC-Fertigplatten KIESELGEL”, w nasyconej łaźni, przy szybkości przesuwania się frontu rozpuszczalnika 0,7 cm/min).

Widmo w podczerwieni: pasma przy 3490, 2970, 2880, 1720, 1610, 1460, 1410, 1275, 1180, 1120, 1100, 1045, 1000, 855, 780, 750 i 700 cm⁻¹.

Widmo NMR C-13 (ppm): 45,66 80,49 38,79 79,99 53,95 129,98 136,62 72,49 37,22 24,99 31,77 22,50 13,96 37,34 105,38 165,94 127,00 127,23 128,13 128,90 130,11 140,01 145,72 129,02 13,82 19,38 31,77 76,02.

Wydajność epimeru endo: 1,82 g (36%). Produkt ma postać gęstego, bezbarwnego oleju, nie krystalizującego. Wartość R_f 0,36 (mierzona w układzie opisanym przy epimerze egzo).

Widmo w podczerwieni wykazuje te same pasma, co w przypadku epimeru egzo.

Przykład II. Wytwarzanie (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoru-2-heksadecyloksy-5α-(p-fenylbenzoiloksy)-4β-(3α-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu.

Do wyposażonego w mieszkadło naczynia o pojemności 100 ml wprowadza się 4,505 g (10 mmoli) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoru-2-hydroksy-5α-(p-fenylbenzoiloksy)-4β-(3α-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu, a następnie dodaje 12,1 g (50 mmoli) alkoholu cetylowego i 48 ml bezwodnego benzenu. Po całkowitym rozpuszczeniu substancji zapoczątkowuje się reakcję dodaniem 0,05 ml (0,5 mmoli) stężonego kwasu solnego. Reakcja ulega zakończeniu w ciągu 10—15 minut w temperaturze pokojowej.

Epimery egzo i endo produktu ukazują się w chromatografii cienkowarstwowej oddzielnie. Mieszaninę zobojętnia się 0,42 g wodorowęglanu sodu i kilka kroplami wody, wprowadza na kolumnę z 113 g żelu krzemionkowego i eluuje produkt mieszaniną 6:1 benzenu z octanem etylu.

Frakcje zawierające epimery egzo i endo odparowuje się oddzielnie.

Wydajność epimeru endo: 2,6 g (36%). R_f (w układzie opisanym w przykładzie I): 0,67

Wydajność epimeru endo: 2,6 g (36%). R_f (w układzie opisanym w przykładzie I): 0,51

Przykład III. Wytwarzanie (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoru-2-butoksy-5α-(p-fenylbenzoiloksy)-4β-(3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu.

Reakcję prowadzi się jak w przykładzie I, z tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się 5,20 g (10 mmoli) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoru-2-endo-amyloksy-5α-(p-fenylbenzoiloksy)-4β-(3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu.

Przebieg reakcji śledzi się chromatografią cienkowarstwową.

Preacetalizacja ulega zakończeniu w ciągu 10—15 minut, lecz w układzie pozostaje 1—5% materiału wyjściowego. Reakcji towarzyszy racemizacja i jako produkt uzyskuje się mieszaninę epimerów

Mieszaninę przerabia się dalej i poddaje chromatografii jak w przykładzie I.

Wydajność epimeru egzo: 2,8 g (55%)

Wydajność epimeru endo: 1,65 g (32,5%)

Właściwości fizyczne produktu są identyczne z danymi opisanymi w przykładzie I.

Przykład IV. Na 1 mmol odpowiedniego materiału wyjściowego działa się odpowiednim alkoholem w warunkach opisanych w przykładach I, II i III, otrzymując następujące związki:

- a) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo i endo-etoksy-5α-(p-fenylbenzoiloksy)-4β-(3α- i 3β-hydroksy-okt-1-trans-enilo)-cyklopentano[b]furan
- b) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo- i endo-izopropoksy-5α-(p-fenylbenzoiloksy)-4β-(3α- i 3β-hydroksy-okt-1-trans-enilo)-cyklopentano[b]furan
- c) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo- i endo-butoksy-5α-(p-fenylbenzoiloksy)-4β-(3α-hydroksy-okt-1-trans-enilo)-cyklopentano[b]furan
- d) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo- i endo-izobutoksy-5α-(p-fenylbenzoiloksy)-4β-(3α- i 3β-hydroksy-okt-1-trans-enilo)-cyklopentano[b]furan
- e) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo- i endo-III rz. butoksy-5α-(p-fenylbenzoiloksy)-4β-(3α- i 3β-hydroksy-okt-1-trans-enilo)-cyklopentano[b]furan
- f) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo- i endo-amyluksy-5α-(p-fenylbenzoiloksy)-4β-(3α- i 3β-hydroksy-okt-1-trans-enilo)-cyklopentano[b]furan
- g) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo- i endo-heksadecyloksy-5α-(p-fenylbenzoiloksy)-4β-(3α- i 3β-hydroksy-okt-1-trans-enilo)-cyklopentano[b]furan
- h) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo- i endo-cykloheksyloksy-5α-(p-fenylbenzoiloksy)-4β-(3β-hydroksy-okt-1-trans-enilo)-cyklopentano[b]furan

Wartości R_f zsyntetyzowanych związków są zestawione w tabeli II:

Tabela II

Związek	Wartości R_f			
	α-allilohydroksy		β-allilohydroksy	
	epimer egzo	epimer endo	epimer egzo	epimer endo
a	0,45	0,375	0,38	0,275
b	0,50	0,41	0,43	0,32
c	0,57	0,43	—	—
d	0,59	0,45	0,55	0,37
e	0,53	0,45	0,48	0,38
f	0,60	0,46	0,56	0,40
g	—	—	0,64	0,42
h	—	—	0,60	0,47

Przykład V. Wytwarzanie (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-pentoksy-5α-hydroksy-4β-(3β-hydroksy-okt-1-trans-enilo)-cyklopentano[b]furanu.

Do wyposażonego w mieszałko naczynia o pojemności 50 ml wprowadza się 2,7 g (10 mmoli) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2,5α-dwuhydroksy-4β-(3β-

-hydroksy-okt-1-trans-enilo)-cyklopentano[b]furanu, a następnie dodaje 14,7 ml (150 mmoli) alkoholu n-amyloвого i 0,05 ml (0,5 mola) stężonego kwasu solnego. Kwas solny dodaje się w celu zapoczątkowania reakcji. Przebieg reakcji śledzi się chromatografią cienkowarstwową, stosując jako czynnik rozwijający octan etylu. Epimery egzo i endo nie rozdzielają się. Reakcja kończy się w ciągu 10 minut, produkty uboczne nie tworzą się. Reakcję przerywa się dodaniem 0,42 g (5 mmoli) wodorowęglanu sodu i kilku kropel wody.

Nadmiar alkoholu odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostały olej poddaje chromatografii na kolumnie wypełnionej 135 g żelu krzemionkowego, prowadząc elucję mieszaniną 1:1 benzenu z octanem etylu.

Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się gęsty olej, który dla zestalenia wstawia się na jeden dzień do lodówki. Otrzymuje się 3,1 g (91%) surowego produktu.

3,1 g krystalicznego produktu rozpuszcza się w 15 ml gorącego eteru naftowego, po czym roztwór oziębia do 0°C, pozostawiając następnie w spoczynku w ciągu doby, dla krystalizacji. Uzyskuje się 1,15 g krystalicznego produktu barwy białej. Produkt jest jednorodnym epimerem egzo, co wykazuje chromatografia gazowa. Temperatura topnienia: 62–64°C, $R_f = 0,47$ (chromatografia cienkowarstwową na „DC Fertigplatten KIESELGEL” o wysokości 10 cm, rozwijanie w nasyconej łaźni octanem etylu; szybkość przesuwania się frontu rozpuszczalnika 0,7 cm/mn, wywołanie kwasem fosforomolibdenowym).

Ług macierzystny odparowuje się, otrzymując 1,95 g dalszego produktu. Z chromatografii gazowej wynika, że produkt jest mieszaniną 1:1 epimerów egzo i endo.

Przykład VI. Wytwarzanie (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-heksadecyloksy-5α-hydroksy-4β-(3β-hydroksy-okt-1-trans-enilo)-cyklopentano[b]furanu.

Do 2,7 g (10 mmoli) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2,5α-dwuhydroksy-4β-(3β-hydroksy-okt-1-trans-enilo)-cyklopentano[b]furanu w wyposażonym w mieszałko naczyniu o pojemności 100 ml dodaje się 5,4 ml dwumetylosulfotlenku destylowanego z nadmanganu sodu, 48 ml bezwodnego benzenu, 12,1 g (50 mmoli) alkoholu cetylowego i 0,005 ml (0,05 mmola) stężonego kwasu solnego. W ciągu 10 minut reakcja ulega zakończeniu. Epimery endo i egzo nie rozdzielają się chromatograficznie.

W celu zatrzymania reakcji i usunięcia dwumetylosulfotlenku dodaje się do mieszaniny 1 ml 1M roztworu wodorowęglanu sodu i 225 ml wody i ekstrahuje ją octanem etylu w objętości 3×225 ml. Organiczny ekstrakt suszy się i odparowuje, a pozostałość poddaje chromatografii na 270 g kolumnie żelu krzemionkowego, stosując jako czynnik eluujący mieszaninę 1:1 benzenu z octanem etylu. Wydajność: 4,55 g (92%). $R_f = 0,63$ (w układzie opisanym w przykładzie V).

Przykład VII. Wytwarzanie (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo-butoksy-5α-hydroksy-4β-(3α-hydroksy-okt-1-trans-enilo)-cyklopentano[b]furanu.

Do wyposażonego w mieszałko naczynia o pojem-

ności 100 ml wprowadza się 5,06 g (10 mmoli) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo-butoksy-5α-(p-fenylobenzoiloksy)-4β-(3α-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu, a następnie dodaje 32 ml bezwodnego metanolu i 2,1 g (15 mmoli) kalcynowanego węgla potasu. Przy energicznym mieszanii utrzymuje się temperaturę 40°C. Przebieg reakcji śledzi się chromatografią cienkowarstwową. Reakcja odszczepienia grupy ochronnej ulega zakończeniu w ciągu 2—3 godzin.

Mieszanie reakcyjną oziębia się do 0°C i odsacza wytrącony ester metylowy kwasu p-fenylobenzoowego. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość poddaje chromatografii na kolumnie z 50 g żelu krzemionkowego, stosując jako czynnik eluujący octan etylu. Wydajność: 3,10 g (95%). Wartość R_f : 0,34 (w układzie opisanym w przykładzie V).

Przykład VIII. W warunkach opisanych w przykładach V, VI i VII, na 1 mol odpowiedniego materiału wyjściowego działa się odpowiednim alkoholem, otrzymując następujące związki:

- a) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo- i -endo-etoksy-5α-hydroksy-4β-(3α- i 3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furan
- b) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo- i -endo-izopropoksy-5α-hydroksy-4β-(3α- i 3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furan
- c) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo- i -endo-butoksy-5α-hydroksy-4β-(3α- i 3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furan
- d) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo- i -endo-izobutoksy-5α-hydroksy-4β-(3α- i 3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furan
- e) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo- i -endo-IIIrz.butoksy-5α-hydroksy-4β-(3α- i 3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furan
- f) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo- i -endo-pentoksy-5α-hydroksy-4β-(3α- i 3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furan
- g) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo- i -endo-heksadecyloksy-5α-hydroksy-4β-(3α- i 3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furan

Wartości R_f otrzymanych związków zsumowano w tablicy. Wartości R_f epimerów endo i egzo danego związku są identyczne. Chromatografię cienkowarstwową przeprowadzono, jak opisano w przykładzie V.

Tabela III

Związek	Wartości R_f	
	α-allilohydroksy	β-allilohydroksy
a	0,27	0,35
b	0,31	0,40
c	0,34	0,45
d	0,36	0,45
e	0,35	0,46
f	0,36	0,47
g	0,49	0,63

Przykład IX. Wytwarzanie (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-(2-hydroksy-etoksy)-5α-(p-fenylobenzoiloksy)-4β-(3α-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu.

Do wyposażonego w mieszkadło naczynia o pojemności 50 ml wprowadza się 4,505 g (10 mmoli) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-hydroksy-5α-(p-fenylobenzoiloksy)-4β-(3α-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu. Materiał wyjściowy rozpuszcza się w 22,5 ml bezwodnego dwumetylosulfotlenku i dodaje 12,41 g (200 mmoli) glikolu etylenowego. Reakcję inicjuje się dodaniem 0,05 ml (0,5 mmola) stężonego kwasu solnego. Reakcja zachodzi do końca w ciągu 60—90 minut. Przebieg reakcji śledzi się chromatografią cienkowarstwową. Epimery egzo i endo nie rozdzielają się, na chromatogramie otrzymuje się jedną plamę.

Po zakończeniu reakcji mieszaninę zobojętnia się 1 ml 1N roztworu wodorowęglanu sodu i dodaje 225 ml wody. Produkt wytrąca się w postaci białej barwy, krystalicznych igieł. Kryształy odsacza się, pokrywa wodą i suszy.

Wydajność: 4,8 g (97%), temperatura topnienia: 113—114°C.

W widmie w podczerwieni ukazują się dwa pasma karbonylowe: przy 1725 i 1700 cm^{-1} . Ze spektroskopii NMR C-13 wynika, że substancja jest mieszaniną epimerów endo i egzo.

Wartość R_f : 0,39 (w układzie opisanym w przykładzie V).

Otrzymaną mieszaninę izomerów krystalizuje się z mieszaniny eteru dwuizopropylowego i eteru nadtowego, otrzymując 3,4 g krystalicznego produktu (temperatura topnienia 119—120°C). Z widma NMR C-13 wynika, że jest to czysty epimer egzo. W widmie w podczerwieni powyższej substancji znajduje się tylko jedno pasmo karbonylowe — przy 1700 cm^{-1} .

Wartość R_f : 0,39 (w układzie opisanym w przykładzie V).

Po odparowaniu ługu macierzystego otrzymuje się 1,4 g mieszaniny epimerów w postaci niekrystalicznego proszku barwy białej. Temperatura topnienia: 80—81°C.

Przykład X. Wytwarzanie (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-(2,3-dwuhydroksy-propoksy)-5α-(p-fenylobenzoiloksy)-4β-(3β-hydroksy-cyklopentano[b]furanu).

Do wyposażonego w mieszkadło naczynia o pojemności 50 ml wprowadza się 4,505 (10 mmoli) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-hydroksy-5α-(p-fenylobenzoiloksy)-4β-(3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu, rozpuszczonego w 22,5 ml bezwodnego dwumetylosulfotlenku, 18,4 g (200 mmoli) gliceryny i 0,05 ml (0,5 mmola) stężonego kwasu solnego. Reakcja zachodzi do końca w ciągu 60 minut. Przebieg reakcji śledzi się chromatografią cienkowarstwową, w której produkt daje jedną plamę, ponieważ epimery egzo i endo nie rozdzielają się.

Mieszaninę przerabia się zobojętniając ją 1 ml 1N roztworu wodorowęglanu sodu i dodając 225 ml wody. Wytrącony oleisty produkt ekstrahuje się eterem w objętości 3×45 ml. Rozpuszczalnik odparowuje się, w pozostałości oczyszcza chromatograficznie na kolumnie z 90 g żelu krzemionkowego, stosując jako czynnik eluujący octan etylu. Wydajność oleistego produktu: 4,9 g (93%). Produkt jest jednorodny w chromatografii cienkowarstwowej.

$R_f = 0,13$ (sposobem opisanym w przykładzie V).

4,9 g oleju rozpuszcza się w mieszaninie 30 ml eteru dwuizopropylowego i 15 ml octanu etylu, do roztworu dodaje 30 ml eteru naftowego i krystalizuje epimer egzo. Po oziębianiu w ciągu 3 dni wytrącone kryształy odsąca się, przemywa zimnym eterem dwuizopropylowym i suszy. Otrzymuje się 2,6 g krystalicznego produktu, który jest czystym epimerem egzo. Temperatura topnienia: 92–94°C.

Po odparowaniu ługu macierzystego otrzymuje się 2,2 g oleistej mieszaniny epimerów.

Przykład XI. Sposobem według przykładów IX i X, do odpowiednich substratów przylacza się różne drugo- i trzeciorzędowe alkohole otrzymując następujące związki:

- (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-(2-hydroksy-etoksy)-5α-(p-fenylbenzoiłoksy)-4β-(3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furan
- (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-(3-hydroksy-propoksy)-5α-(p-fenylbenzoiłoksy)-4β-(3α- i 3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furan
- (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-(4-hydroksy-butoksy)-5α-(p-fenylbenzoiłoksy)-4β-(3α- i 3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furan
- (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-(6-hydroksy-heksoksy)-5α-(p-fenylbenzoiłoksy)-4β-(3α- i 3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furan
- (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-(2,3-dwuhydroksy-propoksy)-5α-(p-fenylbenzoiłoksy)-4β-(3α-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furan

Substraty wprowadza się do reakcji w ilości 1 mmol. Wartości R_f otrzymanych związków (chromatografia cienkowarstwowa, jak w przykładzie V) są zestawione w tabeli IV.

Tabela IV

Związek	Wartości R_f	
	α-allilo-hydroksy	β-allilo-hydroksy
a	—	0,29
b	0,41	0,32
c	0,42	0,34
d	0,46	0,39
e	0,19	—

Przykład XII. Wytwarzanie (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo- i endo-(2-acetoksy-etoksy)-5α-(p-fenylbenzoiłoksy)-4β-(3α-acetoksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu.

Do wyposażonego w mieszkadło, wkraplacz i termometr naczynia o pojemności 100 ml wprowadza się 2,47 g (5 mmoli) surowego produktu (mieszaniny izomerów endo-egzo) według przykładu IX, a następnie dodaje 25 ml bezwodnego benzenu i 5,05 g (50 mmoli) trójetylaminy.

Przy energicznym mieszanii, w temperaturze pokojowej, wkrapla się do roztworu 1,6 g (20 mmoli) chlorku acetylu. Przebieg reakcji śledzi się chromatografią cienkowarstwową. Epimery egzo-endo produktu acylowanego ukazują się w postaci dwóch dobrze rozdzielonych plam.

Po zakończeniu acetylowania (około godziny) do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 50 ml benzenu i przemywa ją wodą w objętości 3×25 ml. Warstwę organiczną suszy się, odparowuje i oczyszcza chromatograficznie (kolumna z 250 g żelu krzemionkowego, czynnik eluuujący mieszanina 4:1 benzenu i octanu etylu).

Z frakcji zawierających epimery egzo- i endo rozpuszczalnik odparowuje się oddzielnie.

Wydajność epimeru egzo: 1,85 g (84%).

Wartość R_f : 0,54 (płyta cienkowarstwowa Polygram[®] Sil. G/UV₂₅₄ układ rozwijający: mieszanina 4:1 benzenu z octanem etylu)

Wydajność epimeru endo: 0,80 g (27,5%)

Wartość R_f : 0,44 (w układzie, jak wyżej).

Przykład XIII. Wytwarzanie (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo-(2-hydroksy-etoksy)-5α-hydroksy-4β-(3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu.

Do wyposażonego w mieszkadło i termometr naczynia o pojemności 50 ml wprowadza się 2,47 g (5 mmoli) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo-(2-hydroksy-etoksy)-5α-(p-fenylbenzoiłoksy)-4β-(3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu i 1,05 g (7,5 mmola) kalcynowanego węgla potasu oraz 16 ml bezwodnego metanolu.

Przy energicznym mieszanii utrzymuje się temperaturę mieszaniny reakcyjnej w 40°C. Przebieg reakcji śledzi się chromatografią cienkowarstwową. Deacylacja kończy się w ciągu 2 godzin. Mieszaninę reakcyjną oziębia się do 0°C i odsąca części stałe. Z przesączu odparowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość oczyszcza chromatograficznie (kolumna zawierająca 15 g żelu krzemionkowego, czynnik eluuujący: kolejno octan etylu i mieszanina 2:1 octanu etylu z acetonem).

Wydajność: 1,4 g (89%).

$R_f = 0,40$ (na płycie cienkowarstwowej „DC-Fertigplatte KIESELGEL” o wysokości 10 cm, w nasyconej łaźni, rozwijanie w mieszaninie 2:1 octanu etylu z acetonem; szybkość frontu rozpuszczalnika: 0,7 cm/minutę, czynnik wywołujący: kwas fosforomolibdenowy).

Produkt przekrystalizowuje się z octanu etylu i eteru naftowego, otrzymując białej barwy kryształy. Temperatura topnienia: 63–65°C.

Przykład XIV. Sposobem według przykładów VII, XII i XIII, przez odszczepienie ochronnych grup acylowych z odpowiednich związków wyjściowych otrzymuje się:

- (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo- i -endo-(2-hydroksy-etoksy)-5α-hydroksy-4β-(3α- lub 3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furan
- (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo-i-endo-(3-hydroksy-propyloksy)-5α-hydroksy-4β-(3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furan
- (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo- i -endo-(4-hydroksybutoksy)-5α-hydroksy-4β-(3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furan
- (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo- i -endo-(6-hydroksyheksyloksy)-5α-hydroksy-4β-(3β-

-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]-furan

e) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo- i -endo-(2,3-dwuhydroksypropyloksy)-5α-hydroksy-4β-(3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]-furan.

Wartości R_f wytworzonych związków są zestawione w tabeli V. Wartości R_f egzo i endo epimerów są takie same.

Chromatografia cienkowarstwowa — jak w przykładzie XIII

Tabela V

Związek	Wartości R_f	
	α-allilo-hydroksy	β-allilo-hydroksy
a	0,37	0,40
b	—	0,41
c	—	0,44
d	—	0,50
e	—	0,28

Przykład XV. Wytwarzanie (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-metylotio-5α-(p-fenylobenzoiloksy)-4β-(3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu.

Do wyposażonego w mieszadło i termometr naczynia o pojemności 50 ml wprowadza się 4,505 g (10 mmoli) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-hydroksy-5α-(p-fenylobenzoiloksy)-4β-(3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu rozpuszczonego w 9 ml dwumetyloformamidu. Roztwór oziębia się do -10 do -15°C, dodaje 9,6 g (200 mmoli) metylomerkaptanu i inicjuje reakcję 1 mmolem eteratu trójfluorku boru. Reakcja zachodzi w ciągu kilku godzin. W stosunkowo dużej ilości pojawiają się również dwa produkty uboczne (5% według chromatografii cienkowarstwowej, obok dwóch plam produktu — epimerów egzo i endo).

Nadmiar metylomerkaptanu oddestylowuje się z mieszaniny reakcyjnej w 20—30°C. Do pozostałości dodaje się 5 ml 1M roztworu wodorowęglanu sodu i 45 ml wody, po czym ekstrahuje produkt eterem w objętości 3×45 ml. Z ekstraktu odparowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość poddaje chromatografii na kolumnie z 450 g żelu krzemionkowego, stosując jako czynnik eluujący mieszaninę 4:1 benzenu z octanem etylu.

Z frakcji zawierających epimery endo i egzo rozpuszczalnik odparowuje się oddzielnie.

Wydajność epimeru egzo: 2,40 g (50%). Produkt ma postać gęstego oleju, $R_f = 0,53$ (w układzie opisanym w przykładzie I).

Olej przekrystalizowuje się z mieszaniny eteru dwuizopropylowego z eterem naftowym, otrzymując białej barwy kryształy o temperaturze topnienia 72—73°C.

Wydajność epimeru endo: 1,60 g (33%), $R_f = 0,35$ (w układzie opisanym w przykładzie I).

Przykład XVI. Wytwarzanie (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo- i endo-butylotio-5α-(p-fenylobenzoiloksy)-4β-(3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu i (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo- i endo-fenylotio-5α-(p-fenylobenzoiloksy)-4β-(3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu.

Związki tytułowe otrzymuje się przyłączając odpowiednie merkaptany, sposobem według przykładu XV.

Wartości R_f są podane w tabeli.

Tabela VI

Związek	Wartości R_f	
	epimer egzo	epimer endo
pochodna butylotio	0,61	0,44
pochodna fenylotio	0,60	0,45

Przykład XVII. Wytwarzanie (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo-butylotio-5α-hydroksy-4β-(3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu.

Związek tytułowy otrzymuje się stosując jako materiał wyjściowy 2,61 g (5 mmoli) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo-butylotio-5α-(p-fenylobenzoiloksy)-4β-(3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu i prowadząc reakcję, jak opisano w przykładzie VII. Chromatografię przeprowadza się stosując jako czynnik eluujący mieszaninę 1:1 benzenu z octanem etylu.

Wydajność związku tytułowego: 1,55 g (91%). Olej przy oziębieniu krystalizuje. Temperatura topnienia 55—57°C. Wartość R_f zmierzona, jak w przykładzie V: 0,49.

Przykład XVIII. Sposobem według przykładu I, stosując odpowiednie alkohole, otrzymuje się następujące związki:

- a) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo- i -endo-benzoksy-5α-(p-fenylobenzoiloksy)-4β-(3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furan
- b) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo- i -endo-(2-chloro-etoksy)-5α-(p-fenylobenzoiloksy)-4β-(3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furan
- c) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo- i -endo-alliloksy-5α-(p-fenylobenzoiloksy)-4β-(3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furan

Wartości R_f powyższych związków podano w poniższej tablicy (chromatografia cienkowarstwowa, jak w przykładzie I)

Tabela VII

Związek	Wartości R_f	
	epimer egzo	epimer endo
a	0,61	0,45
b	0,55	0,375
c	0,55	0,42

Przykład XIX. Wytwarzanie (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-(p-fenylobenzoiloksy)-5α-hydroksy-4β-(3α- i 3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu.

Do wyposażonego w mieszadło naczynia o pojemności 50 ml wprowadza się 2,7 g (10 mmoli) (-)-2,3,

3aβ,6aβ-czterowodoro-2,5α-dwuhydroksy-4β-(3α-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu, 2,75 g (15 mmoli) alkoholu p-fenylobenzylowego i 14 ml bezwodnego dwumetylosulfotlenku. Reakcję inicjuje się dodaniem 0,1 ml (15 mmoli) stężonego kwasu solnego. Reakcja przebiega do końca w ciągu 60–90 minut. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 2 ml 1 M roztworu wodorowęglanu sodu i 140 ml wody, po czym ekstrahuje ją octanem etylu w objętości 3×28 ml. Warstwę organiczną suszy się i pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość poddaje się chromatografii na kolumnie z żelą krzemionkowym w ilości 270 g, stosując jako czynnik eluujący octan etylu.

Wydajność produktu tytułowego 3α: 3,8 g (87%). Wartość R_f : 0,35 (POLYGRAM[®] Sil G/UF₂₅₄, rozwijanie płyty cienkowarstwowej octanem etylu). R_f alkoholu p-fenylobenzylowego w tym układzie = 0,82.

Stosując jako materiał wyjściowy odpowiedni epimer 3β, otrzymuje się wyżej opisanym sposobem epimer 3β związku tytułowego.

Wydajność: 3,9 g (89%), R_f = 0,56 (w układzie, jak wyżej).

Przykład XX. Wytwarzanie (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-acetoksy-5α-acetoksy-4β-(3β-acetoksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu.

Do wyposażonego w mieszało i wkraplacz naczynia o pojemności 100 ml wprowadza się 2,7 g (10 mmoli) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2,5α-dwuhydroksy-4β-(3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu i dodaje 50 ml octanu etylu i 8 ml (100 mmoli) bezwodnej pirydyny. Z kolei w ciągu 0,5 godziny wkrapla się z wkraplacza 5,3 ml (75 mmoli) świeżo przedestylowanego chlorku acetylu. Przebieg reakcji śledzi się chromatografią cienkowarstwową w układzie benzen/octan etylu (2:1).

Reakcja przebiega do końca w ciągu godziny. Produkty uboczne zasadniczo się nie tworzą. Mieszaninę reakcyjną miesza się z 100 ml wody i wstrząsa z octanem etylu w objętości 3×50 ml. Warstwę octanu etylu suszy się i odparowuje. Pozostałość poddaje się chromatografii kolumnowej na 150 g żelu krzemionkowego, prowadząc elucję mieszaniną 3:1 benzenu z octanem etylu. Otrzymany produkt ma postać gęstego, nie krystalizującego oleju. Wydajność: 3,4 g (87%).

Wartość R_f : 0,74 (w układzie, opisanym w przykładzie I).

Przykład XXI. Wytwarzanie (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-(2-hydroksy-3-chloro-propoksy)-5α-acetoksy-4β-(3β-acetoksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu.

Do wyposażonego w mieszało naczynia o pojemności 50 ml wprowadza się 3,9 g (10 mmoli) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-acetoksy-5α-acetoksy-4β-(3β-acetoksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu i rozpuszcza się w 15 ml dwumetylosulfotlenku destylowanego z nad wodoru sodu.

Dodaje się 2,5 ml (30 mmoli) 3-chloropropanodiolu-1,2 i dodaniem 0,05 ml (0,5 mmola) stężonego kwasu solnego inicjuje reakcję. Przebieg reakcji śledzi się chromatografią cienkowarstwową w mieszaninie 4:1 eteru izopropylowego i octanu etylu.

Epimery egzo i endo rozdziela się chromatograficznie. Reakcja przebiega do końca w ciągu 10 minut.

W celu przerwania reakcji i usunięcia dwumetylosulfotlenku, dodaje się do mieszaniny 1 ml 1 M roztworu wodorowęglanu sodu i 100 ml wody, po czym ekstrahuje się ją octanem etylu w objętości 3×30 ml. Ekstrakt suszy się i odparowuje, a pozostałość poddaje chromatografii na kolumnie z 300 g żelu krzemionkowego, prowadząc elucję mieszaniną 5:1 eteru dwuizopropylowego z octanem etylu.

Otrzymany epimer egzo ma postać nie krystalizującego, gęstego oleju. Wydajność: 1,9 g (42,5%).

Wartość R_f : 0,35 (na cienkowarstwowych płytach „DC-Fertigplatten KIESELGELL”, w nasyconej łaźni, rozwijanie mieszaniną 4:1 eteru izopropylowego i octanu etylu, wywoływanie kwasem fosfomolibdenowym).

Otrzymany epimer endo ma postać gęstego, bezbarwnego oleju, który nie krystalizuje. Wydajność: 1,7 g (38%). Wartość R_f : 0,28 (w układzie, jak dla epimeru egzo).

Przykład XXII. Wytwarzanie (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-(2-hydroksy-3-chloro-propoksy)-5α-(p-fenylobenzoiłoksy)-4β-(3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu.

Na 10 mmoli (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-hydroksy-5α-(p-fenylobenzoiłoksy)-4β-(3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu działa się 3-chloropropanodiolem-1,2, w sposób opisany w przykładzie XXI, otrzymując epimery egzo i endo związku tytułowego.

Epimer egzo ma postać gęstego, bezbarwnego, nie krystalizującego oleju. Wydajność: 2,5 g (45%).

Wartość R_f : 0,48 (na płytach cienkowarstwowych „DC-Fertigplatten KIESELGELL” o wysokości 10 cm, w nasyconej łaźni, rozwijanie mieszaniną 1:2 benzenu i octanu etylu, wywoływanie kwasem fosfomolibdenowym).

Epimer endo ma postać gęstego, bezbarwnego, nie krystalizującego oleju. Wydajność: 2,2 g (40%).

Wartość R_f : 0,38 (w układzie, jak dla epimeru egzo).

Przykład XXIII. Wytwarzanie (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo-(2,3-epoksy-propoksy)-5α-hydroksy-4β-(3β-hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu.

Do wyposażonego w mieszało naczynia o pojemności 100 ml wprowadza się 2,23 g (5 mmoli) (-)-2,3,3aβ,6aβ-czterowodoro-2-egzo-(2-hydroksy-3-chloro-propoksy)-5α-acetoksy-4β-(3β-acetoksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu, a następnie dodaje 30 ml acetonu i 30 ml 2 N roztworu wodorotlenku potasu. Całość miesza się w temperaturze pokojowej, śledząc przebieg reakcji chromatografią cienkowarstwową. Reakcja przebiega do końca w ciągu 1,5–2 godzin.

Następnie mieszaninę miesza się z 250 ml wody i ekstrahuje octanem etylu w objętości 2×100 ml. Ekstrakt suszy się i odparowuje. Pozostałość poddaje się chromatografii na kolumnie z 250 g żelu krzemionkowego, stosując jako czynnik eluujący octan etylu. Wydajność epimeru egzo: 1,4 g (86%). Wartość R_f : 0,42 (w układzie, opisanym w przykładzie V).

Przykład XXIV. Wytwarzanie (-)-2,3,3a β ,6a β -czterowodoro-2-(4-etoksykarbonylo-butoksy)-5 α -hydroksy-4 β -(3 β -hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu.

Do wyposażonego w mieszadło naczynia o pojemności 25 ml wprowadza się 2,7 g (10 mmoli) (-)-2,3,3a β ,6a β -czterowodoro-2,5 α -dwyhydroksy-4 β -(3 β -hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu, 2,7 ml bezwodnego dwumetylosulfotlenku i 1,61 g (11 mmoli) 4-etoksy-karbonylo-butanolu, a dla zainicjowania reakcji dodaje 0,05 ml (0,5 mmola) stężonego kwasu solnego. Reakcja przebiega do końca w ciągu 15 minut.

Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 1 ml 1 M roztworu wodorowęglanu sodu i 27 ml wody i ekstrahuje ją octanem etylu w objętości 3 $\times$ 27 ml. Ekstrakt odparowuje się, a pozostałość poddaje chromatografii na kolumnie z 270 g żelu krzemionkowego, stosując jako czynnik eluujący octan etylu.

Wydajność epimeru egzo: 2,20 g (55%). Wartość R_f : 0,57 (w układzie, jak opisany w przykładzie XIX).

Wydajność epimeru endo: 1,35 g (34%). Wartość R_f : 0,50 (w układzie, jak opisany w przykładzie XIX).

Przykład XXV. Wytwarzanie (-)-2,3,3a β ,6a β -czterowodoro-2-(2-dwuizopropylamino-etoksy)-5 α -(p-fenylbenzoziloksy)-4 β -(3 β -hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu.

Do wyposażonego w mieszadło naczynia o pojemności 25 ml wprowadza się 2,25 g (5 mmoli) (-)-2,3,3a β ,6a β -czterowodoro-2-hydroksy-5 α -(p-fenylbenzoziloksy)-4 β -(3 β -hydroksy-okt-1-trans-enylo)-cyklopentano[b]furanu, 2,25 ml bezwodnego dwumetylosulfotlenku i 7,25 g (50 mmoli) 2-dwuizopropylaminoetanolu, a dla zainicjowania reakcji dodaje 0,05 ml (0,5 mmola) stężonego kwasu solnego. Tworzenie acetalu przebiega do końca w ciągu 60 minut. Epimery egzo i endo rozdzielają się w chromatografii cienkowarstwowej.

Po zakończeniu reakcji mieszaninę zobojętnia się 1 ml 1 M roztworu wodorowęglanu sodu, dodaje 72 ml wody i ekstrahuje produkt octanem etylu, w objętości 3 $\times$ 36 ml. Ekstrakt odparowuje się, a pozostałość poddaje chromatografii na kolumnie z 225 g żelu krzemionkowego, stosując jako czynnik eluujący mieszaninę 2:1 benzenu z octanem etylu.

Wydajność epimeru egzo: 1,6 g (56%).

Wartość R_f : 0,43 (w układzie, opisanym w przykładzie I).

Wydajność epimeru endo: 1,4 g (38%).

Wartość R_f : 0,32 (w układzie, opisanym w przykładzie I).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych O- i S-glikozydowych pochodnych nowych dwupierscieniowych laktoli o budowie zbliżonej do budowy prostaglandyn, racemicznych i optycznie czynnych, o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, grupę C_{2-3} alkanoilową albo p-fenylbenzozilową, R^2 oznacza atom wodoru, grupę C_{2-3} alkanoilową, X oznacza atom tlenu lub siarki, R^3 oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę C_{2-20} alkilową ewentualnie

jedno lub kilkakrotnie podstawioną grupą C_{2-3} karbalkoksylową, C_{1-3} alkanoilową, epoksy albo dwu-/trój-/alkiloaminową i/albo atomami chlorowców C_{5-8} cykloalkilową albo ewentualnie podstawioną grupą fenylo- C_{1-4} alkilową, a w przypadku, gdy X oznacza atom siarki, R^3 oznacza ewentualnie rodnik metylowy, ∞ oznacza położenie endo i/lub egzo w stosunku do pierścienia lub położenie α i/lub β w łańcuchu bocznym oraz mieszaniny epimerów tych związków, **znamienny tym**, że na racemiczny lub optycznie czynny związek o wzorze ogólnym 2, w którym R^1 , R^2 i $\sim$ — mają wyżej podane znaczenie, a R oznacza atom wodoru albo grupę C_{1-3} alkanoilową, albo aroilową działa się związkiem o wzorze R^3 -XH, w którym X i R^3 mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie w obecności kwasowego katalizatora w obojętnym rozpuszczalniku lub mieszaninie rozpuszczalników i/ewentualnie otrzymaną mieszaninę egzo i endoepimerów rozdziela się i/lub otrzymaną mieszaninę racemiczną rozdziela na optyczne czynniki antypody.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się jako katalizator kwas solny.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako katalizator stosuje się eterat trójfluorku boru.

4. Sposób wytwarzania nowych O- i S-glikozydowych pochodnych nowych dwupierscieniowych laktoli o budowie zbliżonej do budowy prostaglandyn, racemicznych i optycznie czynnych, o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 i R^2 oznaczają atomy wodoru, X oznacza atom tlenu lub siarki, R^3 oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę C_{2-20} alkilową, ewentualnie jedno- lub kilkakrotnie podstawioną grupą C_{2-3} karbalkoksylową, C_{1-3} alkanoilową, epoksy albo dwu-/trój-/alkiloaminową i/albo atomami chlorowców, lub R^3 oznacza grupę C_{2-3} alkenylową, fenylo- C_{5-8} cykloalkilową albo ewentualnie podstawioną grupą fenylo- C_{1-4} alkilową, a w przypadku, gdy X oznacza atom siarki, R^3 oznacza ewentualnie rodnik metylowy, ∞ oznacza położenie egzo lub endo w stosunku do pierścienia lub położenia α lub β w łańcuchu bocznym, oraz mieszaniny epimerów tych związków, **znamienny tym**, że na racemiczny lub optycznie czynny związek o wzorze ogólnym 2, w którym ∞ mają wyżej podane znaczenia, a R oznacza atom wodoru albo grupę C_{1-3} alkanoilową, albo aroilową, R^1 i/lub R^2 oznaczają grupę C_{2-3} alkanoilową lub p-fenylbenzozilową działa się związkiem o wzorze R^3 -XH, w którym X i R^3 mają wyżej podane znaczenia, ewentualnie w obecności kwasowego katalizatora w obojętnym rozpuszczalniku lub mieszaninie rozpuszczalników i otrzymany związek poddaje reakcji zmydlania i/ewentualnie otrzymaną mieszaninę egzo i endoepimerów rozdziela się i/lub otrzymaną mieszaninę racemiczną rozdziela na optyczne czynniki antypody.

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że stosuje się jako katalizator kwas solny.

6. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że jako katalizator stosuje się eterat trójfluorku boru.

7. Sposób wytwarzania nowych O- i S-glikozydowych pochodnych nowych dwupierscieniowych laktoli o budowie zbliżonej do budowy prostaglandyn, racemicznych i optycznie czynnych, o ogólnym

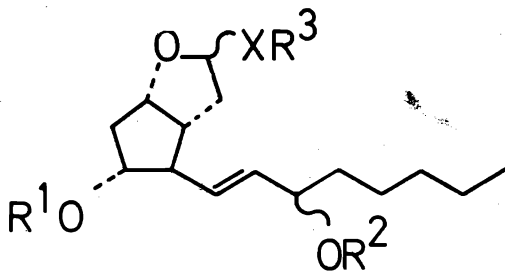
wzorze 1, w którym R^1 i R^2 oznaczają grupy acyloksylowe, X oznacza atom tlenu lub siarki, R^3 oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę C_{2-20} alkilową ewentualnie jedno- lub kilkakrotnie podstawioną grupą C_{2-5} karbolkoksylową, C_{1-5} alkanoilową, epoksy albo dwu/ C_{1-5} alkiloaminową i/albo atomami chlorowca, lub R^3 oznacza grupę C_{2-6} alkenylową, fenyłową, C_{6-8} cykloalkilową albo ewentualnie podstawioną grupą fenyłową grupę fenylo- C_{1-4} alkilową, a w przypadku gdy X oznacza atom siarki, R^3 oznacza ewentualnie rodnik metylowy, ∞ oznacza położenie egzo lub endo w stosunku do pierścienia lub położenia α lub β w łańcuchu bocznym, oraz mieszaniny epimerów tych związków, **znamienny tym**, że na racemiczny lub optycznie czynny związek o wzorze ogólnym 2, w którym $\sim$ i $-$ mają wyżej podane znaczenie, a R oznacza atom wodoru albo grupę C_{1-5} alkanoilową albo aroilową, R^1 i/lub R^2 oznaczają atomy wodoru działa się związkiem o wzorze R^3-XH , w którym X ma wyżej podane znaczenie, R^3 oznacza jedną z grup wyżej podanych podstawioną grupą wodorotlenową, ewentualnie w obecności kwasowego katalizatora w obojętnym rozpuszczalniku lub mieszaninie rozpuszczalników i otrzymany związek poddaje się reakcji acylowania i/ewentualnie otrzymaną mieszaninę egzo i endoepimerów rozdziela się i/lub otrzymaną mieszaninę racemiczną rozdziela na optyczne czynne antypody.

8. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że stosuje się jako katalizator kwas solny.

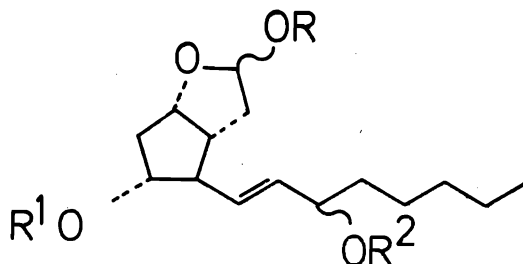
9. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że jako katalizator stosuje się eterat trófluorku boru.

10. Sposób wytwarzania nowych O- i S-glikozydowych pochodnych nowych dwupierścieniowych

laktoli o budowie zbliżonej do budowy prostaglandyn, racemicznych i optycznie czynnych, o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, grupę C_{2-5} alkanoilową albo p-fenylobenzoilową, R^2 oznacza atom wodoru, grupę C_{2-5} alkanoilową, X oznacza atom tlenu lub siarki, R^3 oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę C_{2-20} alkilową, ewentualnie jedno- lub kilkakrotnie podstawioną grupą C_{2-5} karbolkoksylową, C_{1-5} alkanoilową, epoksy albo dwu/ C_{1-5} alkiloaminową i/albo atomami chlorowca lub R^3 oznacza grupę C_{2-6} alkenylową, fenyłową, C_{6-8} cykloalkilową albo ewentualnie podstawioną grupą fenyłową grupę fenylo- C_{1-4} alkilową, a w przypadku, gdy X oznacza atom siarki, R^3 oznacza ewentualnie rodnik metylowy, ∞ oznacza położenie egzo lub endo w stosunku do pierścienia lub położenia α lub β w łańcuchu bocznym, oraz mieszaniny epimerów tych związków, **znamienny tym**, że na racemiczny lub optycznie czynny związek o wzorze ogólnym 2, w którym R^1 , R^2 i $\sim$ — mają wyżej podane znaczenia, a R oznacza atom wodoru albo grupę C_{1-5} alkanoilową albo aroilową działa się związkiem o wzorze R^3-XH , w którym X i R^3 mają wyżej podane znaczenia ewentualnie w obecności kwasowego katalizatora w obojętnym rozpuszczalniku lub mieszaninie rozpuszczalników i otrzymany związek poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze $R^3'-X'H$, w którym R^3' i X' mają znaczenia, podane dla X i R^3 , lecz co najmniej jeden z tych symboli ma znaczenie inne niż $X-R^3$ w poddawanej reakcji związku o wzorze 1 i/ewentualnie otrzymaną mieszaninę egzo i endoepimerów rozdziela się i/lub otrzymaną mieszaninę racemiczną rozdziela się na optyczne czynne antypody.



WZÓR 1



WZÓR 2