СОЮЗ СОВЕТСКИХ СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1075975 A

3(51) C 07 D 303/02

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(21) 2963500/23-04
(22) 15.08.80
(31) VU-1266
(32) 17.08.79
(33) ВНР
(46) 23.02.84. Бюл. № 7
(72) Илдико Видра и Ласло Инштиториш (ВНР)
(71) Хиноин Дьёдьсер еш Ведьесети Термекек Дьяра РТ (ВНР)
(53) 547.458.07(088.8)
(56) 1. Institoris I. and al. Inoesstägation into the Correlation of Cytostatic Actiorty with the in irtro Diepoxide Formation on Some Tereninally Substituted Hexitols.-"Neoplasma", 17, № 1, 1970, p. 15-24.

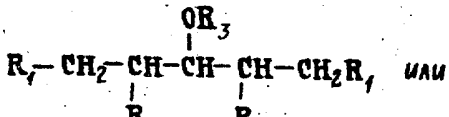
2. Патент СССР по заявке ВНР № 2764801/23-04, кл. С 07 D 303/02, 11.05.78.

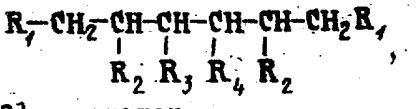
3. "Arznermittel Forschung", 17, 1967, 145-149.

4. Методы химии углеводов. Под ред. Н.К.Кочеткова, 1967, с. 229.

5. Бюлер К., Пирсон Д. Органические синтезы. Часть 1, 1973, с. 330-331, 334, 347, 424.

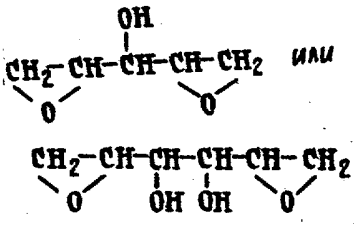
(54)(57) 1. СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ КСИЛИТА ИЛИ ГЕКСИТА общей формулы 1А или 1Б



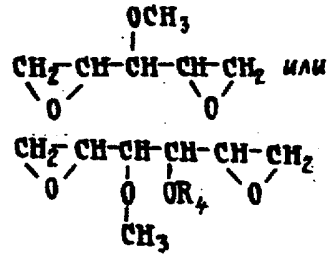


где R^1 – галоген;
R^2 – гидроксил или вместе с R^1 – кислородный мостик;
R^3 – метил;
R^4 – метил, водород, ацетил, бензоил, фенилбутирил,

причем в соединении формулы 1Б стерическое расположение атомов соответствует конфигурации дульцита, маннита или D-сорбита, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что соединение формулы II А или II Б



подвергают метилированию диазометаном в среде эфира или диоксана в присутствии эфирата трехфтористого бора или диметилсульфатом в присутствии гидрида натрия в среде эфира, или йодистым метилом в присутствии окиси бария в среде диметилформамида с получением 3-метокси-1,2-4,5-диангидроксилита или моно- и/или ди-метоксизамещенных 1,2-5,6-дианцидрогексита, причем монометоксизамещенное 1,2-5,6-диангидрогексита подвергают ацилированию соответствующими агентами, выбранными из группы хлористый ацетил, хлористый бензоил или фенилбутирилактон в среде бензола в присутствии триэтиламина при 40-50°С, а полученные после метилирования замещенные ксилита и после дополнительного ацилирования замещенные гексита формулы III или IV



(19) SU (11) 1075975 A

где R^4 имеет указанные значения, подвергают обработке галогенводородной кислотой в водно-ацетоновом растворе при (-5) -(25°С и pH 6,5-7 с образованием соответствующего дигалогензамещенного соединения.

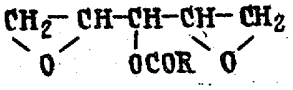
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что процесс обработки галогенводородной кислотой ведут в водной среде из соответствующего галогенида щелочного металла и сильной кислоты, например серной, при 5-25°С и pH среды 6,5-7.

1

Изобретение относится к способам получения новых замещенных ксилита или гексита, которые обладают цитостатической активностью.

Известен ряд замещенных гексита: 1,2-5,6-диангидропаннитол, 1,2-5,6-диангидродульцитол, которые проявляют цитостатические свойства [1].

Известно также, что производные 1,2-4,5-диангидроксилита общей формулы



где R - метил, 3-фенилпропил, фенил, п-дифенил, особенно 3-(п-фенилбензоил)-1,2-4,5-диангидроксилит, проявляет цитостатическое действие, (его LD_{50} - 1000 мг/кг, в то время как незамещенный, т.е. 1,2-4,5-диангидроксилит имеет LD = 200 мг/кг) [2].

Известно, что диэпокси- и дигалоген-3,4-О-изопропилиденгекситы не проявляют цитостатической активности [3].

Способы получения различных замещенных многоатомных спиртов основаны на известных методах.

Так, ацилирование многоатомных спиртов ведут галоидными ацилами в присутствии акцептора галоидводорода, например пиридина, при 60-65°С [4] или при 45°С в среде сухого бензола. Этим способом ведут получение указанных соединений, т.е. 3-(п-фенилбензоил)-1,2-4,5-ксилита.

Метилирование гидроксилсодержащих соединений осуществляют с помощью либо диазометана в среде эфира в присутствии катализаторов, либо диметилсульфатом или галоидалкилом в присутствии щелочного агента в среде растворителя.

Раскрытие оксирановых колец ведут, как правило, в присутствии кислых катализаторов, а замыкание их - в присутствии основных катализаторов с получением циклических простых эфиров. Обработка последних галоидводородными кислотами, например HCℓ или HBr, приводит к раскрытию эпоксидного кольца и присоединению HCℓ или HBr с образованием галогенгидринной группировки [5].

2

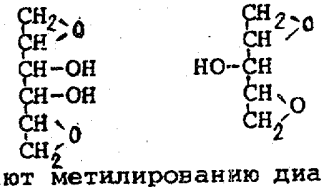
Целью изобретения является получение новых замещенных ксилита или гексита - потенциально физиологически активных веществ.

Поставленная цель достигается способом получения замещенных ксилита или гексита общей формулы IA или IБ:



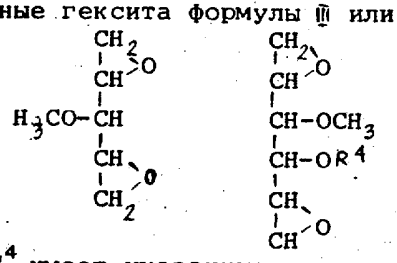
где R_1 - галоген;
R^2 - гидроксил или вместе с R^1 - кислородный мостик;
R^3 - метил;
R^4 - водород, ацетил, метил, бензоил, фенилбутирил,

причем стерическое расположение атомов в 1,2-5,6-диангидрогексита соответствует конфигурации дульцита, маннита или D-сорбита, заключающимся в том, что соединение формулы IIA или IIБ:



подвергают метилированию диазометаном в среде эфира в присутствии эфирата трехфтористого бора или диметилсульфатом в присутствии гидрида натрия в среде эфира или диоксана или йодистым метилом в присутствии окиси бария в среде диметилформамида с получением 3-метокси-1,2-4,5-диангидроксилита или моно- и/или ди-метоксизамещенных 1,2-5,6-диангидрогексита, причем моно-метоксизамещенное 1,2-5,6-диангидрогексита подвергают ацилированию соответствующими агентами, выбранными из группы хлористый ацетил, хлористый бензоил или фенилбутириллактон в

среде бензола в присутствии триэтиламина при 40-50°С, а полученные после метилирования замещенные ксилита и дополнительного ацилирования замещенные гексита формулы III или IV:



где R^4 имеет указанные значения, подвергают обработке галогенводородной кислотой в водно-ацетоновом растворе при (-5) -(25)°С и pH среды 6,5 - 7 с образованием при этом дигалогензамещенного соединения.

При этом процесс обработки галогенводородной кислотой ведут в водной среде из соответствующего галогенида щелочного металла и сильной кислоты, например серной, при 5-25°С и pH среды 6,5 - 7.

В случае необходимости дигалогензамещенные соединения могут быть обратно превращены в диангидросоединения с помощью щелочного агента, например анионобменной смолы (в OH^-), содержащей аминогруппы на основе полистирола.

Пример 1. 1,2-5,6-Диангидро-3-метоксидульцит и 1,2-5,6-диангидро-3,4-диметоксидульцит.

12 г (0,032 моль) 1,2-5,6-диангидродульцита суспендируют в 1500 мл безводного эфира и при 0°С в реакционную смесь при перемешивании пропускают газообразный диазометан. После насыщения эфира диазометаном добавляют несколько капель эфирата трехфтористого бора в эфире при непрерывном пропускании газообразного диазометана через реакционную смесь. Когда реакционная смесь насыщается диазометаном, повторяют добавку эфирата трехфтористого бора. По окончании взаимодействия 1,2-5,6-диангидродульцита к реакционной смеси добавляют насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, необходимый для разложения добавленного эфирата трехфтористого бора, и реакционную смесь перемешивают в течение получаса, затем сушат над безводным карбонатом натрия. Профильтрованный эфирный раствор выпаривают и остаток хроматографируют на колонке с силикагелем при двадцатикратном разбавлении остатка смесью бензола с этилацетатом (1:1). Содержащиеся 1,2-5,6-диангидро-3-метоксидульцит- и 1,2-5,6-диангидро-3,4-диметоксидульцит-фракции выпаривают досуха.

Получают 4,0 г 1,2-5,6-диангидро-3-метоксидульцита в виде бесцветного масла. Выход 30,48%; R_f=0,47 (растворитель бензолэтилацетат 1:1).

Кроме того, получают 6,0 г 1,2-5,6-диангидро-3,4-диметоксидульцита в виде белых кристаллов. Выход 42,05%; т.пл. 38-40°С (гексан). R_f=0,75 (растворитель бензол:этилацетат 1:1).

Пример 2. 1,2-5,6-дигидро-3,4-диметоксидульцит.

12 г 1,2-5,6-дигидродульцита метилируют диазометаном аналогично примеру 1. Метилирование осуществляют до тех пор, пока первоначально образующийся 1,2-5,6-диангидро-3-метоксидульцит не превратится в 1,2-5,6-диангидро-3,4-диметоксидульцит. Полученную реакционную смесь обрабатывают аналогично примеру 1. Выход 77,1%; R_f = 0,75 (растворитель как в примере 1).

Найдено,%: C/H 55,4/8,0.

$C_8H_{14}O_4$

Вычислено,%: C/H 55,2/8,1

Пример 3. 1,2-5,6-Диангидро-3,4-диметоксидульцит.

5 г (0,031 моль) 1,2-5,6-диангидро-3-метоксидульцита метилируют диазометаном аналогично примеру 1. Получают 4,0 г 1,2-5,6-диангидро-3,4-диметоксидульцита. Выход 75%; т.пл. 38-40°С; R_f=0,75 (растворитель как в примере 1).

Найдено,%: C/H 55,3/8,2

$C_8H_{14}O_4$

Вычислено, %: C/H 55,2/8,1.

Пример 4. 1,2-5,6-Диангидро-3-метокси-4-ацетилдульцит.

1,6 г (0,01 моль) 1,2-5,6-диангидро-3-метоксидульцита растворяют в 25 мл абсолютного бензола, и к реакционной смеси при перемешивании добавляют 1,4 мл (0,01 моль) безводного триэтиламина. Реакционную смесь затем нагревают до 45°С и при этой температуре в течение часа прикапывают 0,78 г(0,01 моль)безводного хлористого ацетила в 3 мл безводного бензола. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при 45°С, затем отсасывают выпавшее в осадок вещество и промывают бензолом. Объединенные бензольные фазы выпаривают в вакууме и оставшийся сироп хроматографируют на колонке с силикагелем при тридцатикратном разбавлении сиропа смесью бензола с этилацетатом (95:5).

Фракцию, содержащую 1,2-5,6-диангидро-3-метокси-4-ацетилдульцит, выпаривают досуха. Получают 1,3 г бесцветного масла.

Выход 63%; R_f = 0,77 (растворитель как в примере 1).

Пример 5. 1,2-5,6-Диангидро-3-метокси-4-бензоилдульцит.

1,6 г 2,2-5,6-диангидро-3-метоксидульцита растворяют в 25 мл безводного бензола, и к реакционной смеси при перемешивании добавляют 1,4 мл (0,01 моль) безводного триэтиламина. Реакционную смесь нагревают до 45°С, и при этой температуре в течение часа при перемешивании прикапывают 1,4 г (0,01 моль) хлористого бензоила в 5 мл безводного бензола. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при 45°С, затем отсасывают выпавшее в осадок вещество и промывают бензолом. Объединенные бензольные фазы выпаривают в вакууме и оставшийся сироп хроматографируют на колонке с силикагелем при тридцатикратном разбавлении сиропа смесью бензола с этилацетатом (95:5). Фракцию, содержащую 1,2-5,6-диангидро-3-метокси-4-бензоилдульцит, выпаривают досуха. Получают 1,72 г бесцветного масла. Выход 65%; R_f = 0,88 (растворитель как в примере 1).

Пример 6. 1,2-5,6-Диангидро-3-метокси-4-γ-фенилбутирилдульцит.

1,6 г 1,2-5,6-диангидро-3-метоксидульцита растворяют в 25 мл безводного бензола и добавляют при перемешивании раствор 1,4 мл (0,01 моль) безводного триэтиламина. Затем к реакционной смеси при 45°С и в течение часа при перемешивании прикапывают 1,85 г (0,01 моль) γ-фенилбутириллактона в 5 мл безводного бензола. Реакционную смесь перемешивают еще 30 мин при 45°С, затем выпавшее в осадок вещество отсасывают и промывают бензолом. Объединенные бензольные фазы выпаривают в вакууме. Остающийся сироп хроматографируют на колонке с силикагелем при тридцатикратном разбавлении сиропа смесью бензола с этилацетатом (95:5). Фракции, содержащие 1,2-5,6-диангидро-3-метокси-4-γ-фенилбутирилдульцит, выпаривают досуха. Получают 1,4 г бесцветного масла. Выход 39%; R_f = 0,92 (растворитель как в примере 1).

Пример 7. 1,2-5,6-Диангидро-3,4-диметоксидульцит.

8,78 г (0,36 моль) гидрата натрия (55%-ная суспензия) промывают 3 раза по 400 мл безводным эфиром, затем в течение часа при комнатной (20-25°С) температуре перемешивают в 400 мл безводного эфира с 6,2 г 1,2-5,6-диангидродульцита. К таким образом полученной реакционной смеси сначала добавляют 40 капель безводного изопропанола, затем в течение 2 ч прикапывают 16 мл (0,17 моль) диметилсульфата. Далее реакционную смесь перемешивают 72 ч, и при перемешивании добавляют 40 мл безводного этанола, затем 100 мл воды. После этого реакционную смесь при сильном перемешивании прикапывают к смеси 5000 мл этилацетата и 500 г безводного карбоната натрия, а после окончания прикапывания смесь перемешивают еще полчаса. Полученный отфильтрованный раствор сушат над безводным сульфатом натрия и выпаривают. Полученный сироп хроматографируют на колонке с силикагелем при тридцатикратном разбавлении сиропа смесью бензола с этилацетатом (1:1). Фракции, содержащие 1,2-5,6-диангидро-3,4-диметоксидульцит, выпаривают досуха и кристаллический осадок кристаллизуют из гексана. Получают 2,9 г 1,2-5,6-диангидро-3,4-диметоксидульцита. Выход 40%.

Найдено, %: С/Н 55,1/8,1

$C_8H_{14}O_4$

Вычислено, %: С/Н 55,2/8,1

Т пл. 38-40°С, R_f = 0,75 (растворитель как в примере 1).

Пример 8. 1,2-5,6-Диангидро-3,4-диметоксидульцит.

4,8 г 1,2-5,6-диангидродульцита растворяют в 24 мл безводного диметилформамида, и при перемешивании и 20-25°С смешивают с 24 мл диоксана, 24 г окиси бария и 8,7 мл йодистого метила, полученную реакционную смесь затем фильтруют и полученный раствор смешивают с этилацетатом. Этилацетат сливают с масла и масло промывают два раза по 10 мл этилацетатом. Объединенные этилацетатные растворы выпаривают и остаток хроматографируют на колонке с силикагелем при пятидесятикратном его разбавлении смесью бензола с этилацетатом (1:1). Фракции, содержащие 1,2-5,6-диангидро-3,4-диметоксидульцит, выпариваются, и продукт кристаллизуется из гексана. Получают 2,0 г 1,2-5,6-диангидро-3,4-диметилдульцита. Выход 35,8%; т.пл. 38-40°С.

Найдено, %: С/Н 55,3/8,1.

$C_8H_{14}O_4$

Вычислено, %: 55,2/8,1.

Пример 9. 1,2-5,6-Диангидро-3-метокси-D-маннит и 1,2-5,6-диангидро-3,4-диметил-D-маннит.

12 г (0,032 моль) 1,2-5,6-диангидро-D-маннита суспендируют в 1500 мл безводного эфира, при 0°С в реакционную смесь при перемешивании пропускают газообразный диазометан. После выделения эфира диазометаном добавляют несколько капель эфирата трехфтористого бора в эфире при непрерывном пропускании газообразного диазометана через реакционную смесь. Когда реакционная смесь

насыщается диазометаном, то снова повторяют добавку эфирата трехфтористого бора. По окончании взаимодействия 1,2-5,6-диангидро-D-маннита к реакционной смеси добавляют необходимый для разложения добавленного эфирата трехфтористого бора насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Реакционную смесь перемешивают в течение получаса, затем сушат над прокаленным карбонатом натрия. Профильтрованный эфирный раствор выпаривают, и остаток хроматографируют на силикагелевой колонке при двадцатикратном его разбавлении смесью бензола с этилацетатом (1:1). Фракции, содержащие 1,2-5,6-диангидро-3,4-диметокси-D-маннит, выпаривают досуха. Получают 3,5 г 1,2-5,6-диангидро-3-метил-D-маннита в виде бесцветного масла. Выход 26,7%; R_f = 0,43 (растворитель как в примере 1).

Кроме того, получают 4,9 г 1,2-5,6-диангидро-3,4-диметокси-D-маннита в виде бесцветного масла. Выход 35%; R_f = 0,74 (растворитель как в примере 1).

Пример 10. 1,2-5,6-Диангидро-3,4-диметокси-D-сорбит.

12 г (0,082 моль) 1,2-5,6-диангидро-D-сорбита суспендируют в 1500 мл безводного эфира, и в полученную суспензию при 0°С и перемешивании пропускают газообразный диазометан. После насыщения эфира диазометаном добавляют к реакционной смеси несколько капель эфирата трехфтористого бора в эфире при непрерывном пропускании диазометана. Когда реакционная смесь насытится диазометаном, снова добавляют эфират трехфтористого бора. По окончании взаимодействия первоначально образующееся монометильное соединение превращают в диметильное соединение добавлением к реакционной смеси необходимого для разложения эфирата трехфтористого бора насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, и реакционную смесь перемешивают в течение получаса, после чего сушат над прокаленным карбонатом натрия. Отфильтрованный эфирный раствор выпаривают, и остаток хроматографируют на колонке с силикагелем двадцатикратным разбавлением остатка смесью бензола с этилацетатом (1:1). Фракции, содержащие 1,2-5,6-диангидро-3,4-диметокси-D-сорбит, выпаривают досуха. Получают 4,8 г 1,2-5,6-диангидро-3,4-диметокси-D-сорбита в виде бесцветного масла. Выход 33,6%; R_f=0,74 (растворитель как в примере 1).

Пример 11. 1,2-4,5-Диангидро-3-метоксиксилит.

20 г (0,17 моль) 1,2-4,5-диангидроксилита растворяют в 1500 мл безводного эфира, и раствор при комнатной (20-25°С) температуре и при перемешивании насыщают газообразным диазометаном. Затем добавляют к реакционной смеси несколько капель эфирата трехфтористого бора в эфире при непрерывном пропускании газообразного диазометана через реакционную смесь. Когда реакционная смесь насытится диазометаном, снова повторяют добавку эфирата трехфтористого бора. По окончании взаимодействия 1,2-4,5-диангидроксилита к реакционной смеси добавляют необходимый для разложения добавленного эфирата трехфтористого бора насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и реакционную смесь перемешивают в течение получаса, после чего сушат над прокаленным карбонатом натрия. Отфильтрованный эфирный раствор выпаривают и остаток перегоняют в вакууме. Получают 15 г 1,2-4,5-диангидро-3-метоксиксилита в виде бесцветного масла. Выход 67%; т.кип. 48°С/1,5 мм рт.ст.

Пример 12. 1,5-Дибром-1,5-дидезокси-3-метоксиксилит.

К раствору 1,0 г (0,0077 моль) 1,2-5,6-диангидро-3-метоксиксилита в 2 мл ацетона при температуре ниже (-5) - (0)°С и при перемешивании прикапывают 6 мл охлажденного (-5) - (0)°С раствора бромистоводородной кислоты, затем реакционную смесь перемешивают в течение получаса при температуре ниже 0°С. К таким образом полученному раствору добавляют бикарбонат натрия и устанавливают pH равным 6. Выпавшее в осадок вещество отфильтровывают и без высушивания смешивают с 50 мл дихлорэтана. Дихлорэтан сушат над прокаленным сульфатом натрия, затем концентрируют до объема 10 мл и смешивают с гексаном до начинающегося опалесцирования раствора. После охлаждения выпавший в осадок материал отсасывают и рекристаллизуют из смеси дихлорэтана с гексаном (1:1). Получают 1,4 г 1,5-дибром-1,5-дидезокси-3-метоксиксилита в виде бесцветных кристаллов. Выход 62%; т.пл. 78-80°С; R_f = 0,59 (растворитель как в примере 1).

Пример 13. 1,5-Дихлор-1,5-дидезокси-3-метоксиксилит.

К раствору 1,0 г (0,0077 моль) 1,2-5,6-диангидро-3-метоксиксилита в 2 мл ацетона при (-5) - (0)°С и при перемешивании прикапывают 8 мл охлажденного ниже 0°С концен-

трированного раствора соляной кислоты, затем реакционную смесь перемешивают в течение получаса при температуре ниже 0°С. Таким образом полученный раствор выпаривают в вакууме и полученное масло хроматографируют на колонке с силикагелем при двадцатикратном разбавлении масла смесью бензола с этилацетатом. Объединенные фракции содержащие 1,5-дихлор-1,5-дидезокси-3-метоксиксилит, выпаривают. Получают 0,8 г 1,5-дихлор-1,5-дидезокси-3-метоксиксилита в виде бесцветного масла. Выход 51%; R_f = 0,52 (растворитель как в примере 1).

Пример 14. 1,5-Дийод-1,5-дидезокси-3-метоксиксилит.

К раствору 1,0 г (0,0077 моль) 1,2-4,5-диангидроксилита в 2 мл ацетата при (-5) - (0)°С и при перемешивании прикапывают 8 мл охлажденного до (-5) - (0)°С концентрированного раствора йодистоводородной кислоты, затем реакционную смесь перемешивают в течение получаса. Выделившиеся кристаллы отсасывают и рекристаллизуют из этилацетата. Получают 1,5 г 1,5-дийод-1,5-дидезокси-3-метоксиксилита в виде бесцветных кристаллов. Выход 50,5%; т.пл. 105-106°С.

В табл. 1 представлены продукты примеров 15-22 с их характеристиками.

Таблица 1

Пример	Исходное вещество	Галогенирующее вещество, г	Целевой продукт	Вес продукта, г	Выход %	Т.пл. °С	R_f
15	1,2-5,6-Диангидро-3-метоксидульцит	HBr	1,6-Дибром-1,6-дидезокси-3-метоксидульцит	1,05	52	130-1	0,42
16	1,2-5,6-Диангидро-3-метоксидульцит	HCl	1,6-Дихлор-1,6-дидезокси-3-метоксидульцит	0,71	49	136	0,38
17	1,2-5,6-Диангидро-3-метоксидульцит	HJ	1,6-Дийод-1,6-дидезокси-3-метоксидульцит	1,4	54	132	0,46
18	1,2-5,6-Диангидро-3,4-диметоксидульцит	HBr	1,6-Дибром-1,6-дидезокси-3,4-диметоксидульцит	1,37	71	160	0,8
19	1,2-5,6-Диангидро-3,4-диметоксидульцит	HJ	1,6-Дийод-1,6-дидезокси-3,4-диметоксидульцит	1,66	68	165	0,83
20	1,2-5,6-Диангидро-3-метокси-4-ацетилдульцит	HBr	1,6-Дибром-1,6-дидезокси-3-метокси-4-ацетилдульцит	1,4	78	Масло	0,58
21	1,2-5,6-Диангидро-3-метокси-4-ацетилдульцит	HJ	1,6-Дийод-1,6-дидезокси-3-метокси-4-ацетилдульцит	1,8	77	-''-	0,65
22	1,2-5,6-Диангидро-3-метокси-4-ацетилдульцит	HCl	1,66-Дихлор-1,6-дидезокси-3-метокси-4-ацетилдульцит	0,9	65	-''-	0,52

Примечание: Растворитель смесь бензола с этилацетатом (1:1).

Пример 23. 1,2-5,6-Диангидро-3,4-диметоксидульцит.

14,4 г 1,6-дибром-1,6-дидезокси-3,4-диметоксидульцита, 100 мл воды и 100 мл анионообменника (OH^--форма) типа AD (содержащая сильные щелочные аминогруппы синтетическая смола на основе полистирола, выпускаемая фирмой Nitrokemia Jpartelepek, Balaton-füzfo) перемешиваются в течение 15 мин при 20-25°С. Затем анионообменник отсасывают и промывают 3×30 мл дистиллированной воды. Водный раствор объединяют с промывными водами, и объединенный раствор выпаривают при пониженном давлении до объема 40 мл, после чего при перемешивании добавляют суспензию 1200 мл этилацетата и 120 г карбоната натрия. После отфильтровывания этилацетатный раствор обезвоживают над прокаленным сульфатом натрия, затем выпаривают досуха. Остаток рекристаллизуют из гексана. Получают 4,3 г 1,2-5,6-диангидро-3,4-диметоксидульцита. Выход 58%; т. пл. 38-40°С.

Найдено, %: С/Н 55,1/8,3.

$C_8H_{14}O_4$

Вычислено, %: С/Н 55,2/8,1.

Пример 24. 1,2-5,6-Диангидро-3-метоксидульцит.

13,8 г 1,6-дибром-1,6-дидезокси-3-метоксидульцита, 100 мл воды и 100 мл анионообменника (OH^--форма) типа VARIONAD перемешивают в течение 15 мин. Анионообменник отсасывают и промывают 3·30 мл водой. Водный раствор и промывные воды объединяют, и этот раствор выпаривают при пониженном давлении до объема 40 мл, при перемешивании добавляют суспензию 1200 мл этилацетата и 120 г карбоната натрия. После фильтрования этилацетатный раствор обезвоживают над прокаленным сульфатом натрия, после чего выпаривают досуха. Полученный сырой продукт хроматографируют на колонке с силикагелем с помощью тридцатикратного объема смеси бензола с этилацетатом (1:1). Получают рацемат (3,6 г) чистого 1,2-5,6-диангидро-3-метоксидульцита.

Найдено, %: С/Н 52,7/7,40

$C_7H_{12}O_4$

Вычислено, %: С/Н 52,4/7,54.

Выход 52%.

Пример 25. 1,2-5,6-Диангидро-3-метокси-4(n-фенилбензоил)-дульцит.

1,6 г (0,01 моль) 1,2-5,6-диангидро-3-метоксидульцита растворяют в 25 мл безводного бензола. При перемешивании и 20-25°С к этой реакционной смеси добавляют 1,4 мл безводного триэтиламина. Реакционную смесь затем перемешивают 30 мин при 45°С, затем выпавшее в осадок вещество отсасывают и промывают бензолом. Объединенные бензольные фазы выпаривают в вакууме, и оставшийся сироп хроматографируют на колонке с силикагелем с помощью тридцатикратного объема окиси бензола с этилацетатом (95:5). Содержащее 1,2-5,6-диангидро-3-метокси-4-(n-фенилбензоил)-дульцит фракции выпаривают досуха, и остаток рекристаллизуют из этанола. Получают 1,46 г 1,2-5,6-диангидро-3-метокси-4-(n-фенилбензоил)-дульцита. Выход 43%; т.пл. 75-78°С; R_f = 0,9 (растворитель, как в примере 1).

Данные элементного анализа получаемых по примерам соединений представлены в табл. 2.

Таблица 2

Пример	Брутто-формула	Вычислено, %			Найдено, %		
		C	H	Hal	C	H	Hal
1	$C_7H_{12}O_4$	52,4	7,54	-	52,30	7,50	-
2	$C_8H_{14}O_4$	55,2	8,1	-	55,3	8,2	-
3	$C_9H_{14}O_5$	55,2	8,10	-	55,3	8,2	-
4	$C_{14}H_{16}O_5$	63,6	6,08	-	63,8	6,1	-
5	$C_{14}H_{16}O_5$	63,6	6,08	-	63,8	6,1	-
6	$C_{11}H_{22}O_5$	66,7	7,25	-	66,6	7,3	-

Продолжение табл. 2

Пример	Брутто-формула	Вычислено, %			Найдено, %		
		C	H	Hal	C	H	Hal
9-10	Так же, как в примере 1						
11	$C_6H_{10}O_3$	55,3	8,31	-	55,2	8,2	-
12	$C_6H_{12}Br_2O_3$	24,65	4,14	54,8	24,75	4,20	55,0
13	$C_6H_{12}Cl_2O_3$	35,5	5,97	34,9	35,4	5,9	34,3
14	$C_6H_{12}J_2O_3$	18,65	3,14	65,80	18,30	3,20	66,1
15	$C_7H_{14}Br_2O_4$	26,10	4,38	49,7	26,20	4,40	50,0
16	$C_7H_{14}Cl_2O_4$	36,1	6,04	30,45	36,0	6,00	30,1
17	$C_7H_{14}J_2O_4$	20,2	3,40	61,1	20,4	3,5	60,9
18	$C_8H_{16}Br_2O_4$	28,5	4,80	47,4	28,8	4,8	47,6
19	$C_9H_{16}J_2O_3$	22,3	3,75	59,1	22,5	3,6	58,8
20	$C_9H_{16}Br_2O_5$	29,7	4,43	44,0	29,5	4,3	44,2
21	$C_9H_{16}J_2O_5$	23,6	3,52	55,2	23,7	3,5	55,2
22	$C_9H_{16}Cl_2O_5$	39,3	5,85	25,8	39,1	5,9	26,1
23-24	Очистка						
25	$C_{20}H_{20}O_5$	70,7	5,92	-	70,5	5,8	-

Примечание: Hal - хлор, бром или йод; по определению оксиранового кольца получаемые диангидросоединения имеют чистоту 98-100%.

Пример 26 . 1,6-Дибром-1,6-дидезокси-3,4-ди-о-метилдульцит.

2,06 г (0,02 моль) бромида натрия растворяют в 10 мл смеси вода-ацетон (1:1), и к этому раствору при 20-25°С добавляют 1,74 г (0,01 моль) 1,2-5,6-диангидро-3,4-ди-о-метилдульцита. Реакционную смесь охлаждают до 10°С, после чего при перемешивании в течение приблизительно 30 мин по каплям добавляют 0,55 мл (0,01 моль) концентрированной серной кислоты, поддерживая нейтральное pH среды. Реакционную среду перемешивают еще 30 мин при охлаждении, после чего выпавший продукт отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этилацетата. Таким образом, получают 1,6-дибром-дидезокси-3,4-ди-о-метилдульцит (2,29 г, 77%). Т.пл. 160°С; R_f = 0,8. Элементный анализ как в примере 18. Данные ЯМР подтверждают структуру полученного соединения.

Пример 27. 1,6-Дийод-1,6-дидезокси-3,4-ди-о-метилдульцит.

3,0 г (0,02 моль) йодида натрия растворяют в 10 мл смеси вода:ацетон (1:1), и в этот раствор при 20-25°С добавляют 1,74 г (0,01 моль) 1,2-5,6-диангидро-ди-о-метилдульцита Реакционную смесь охлаждают до 10°С, после чего перемешивают около 30 мин и добавляют 0,55 мл (0,01 моль) концентрированной серной кислоты по каплям, поддерживая в это время нейтральной pH среды. Реакционную смесь после этого перемешивают еще около 30 мин при 5 - 10°С, после чего отфильтровывают выпавший осадок, который промывают и перекристалли-

зовывают из гексана. Получают таким образом 1,6-дийодид-1,6-дидезокси--3,4-ди-о-метилдульцит (3,44 г 80%).

Т.пл. 165°С; R_f 0,83. Элементный анализ (в пределах ошибки) соответствует рассчитанным данным примера 19.

Составитель Г.Андион
Редактор Н.Егорова Техред Ж.Кастелевич Корректор А.Зимокосов

Заказ 540/54 Тираж 410 Подписное
ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП ''Патент'', г. Ужгород, ул. Проектная, 4