



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 18.05.74 (P. 171226)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.06.75

Opis patentowy opublikowano: 31.05.1978

MKP C07d 63/04

Int. Cl.² C07D 333/48

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Ciba-Geigy AG., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych tiaprostaglandyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych tiaprostaglandyn o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza wodór, równoważnik zasady, albo alkil zawierający co najwyżej 12 atomów węgla, cykloalkil— C_mH_{2m} , który w pierścieniu zawiera 3—7 atomów węgla, a m oznacza liczbę całkowitą 0—4 lub R oznacza resztę $Ph-C_nH_{2n}$, w której Ph oznacza fenyl, a n oznacza liczbę całkowitą od 1 do 4 lub R oznacza fenyl, A jest resztą etylenową lub etynylenową, reszta R_1 oznacza wodór lub niższy alkil o co najwyżej 4 atomach węgla, R_2 oznacza atom wodoru, R_3 oznacza alkil o co najwyżej 12 atomach węgla, cykloalkil— C_mH_{2m} , którego pierścień zawiera 3—7 atomów węgla, m oznacza liczbę całkowitą 0—4 lub oznacza resztę o wzorze $Ph-C_nH_{2n}$, w którym Ph oznacza fenyl n oznacza liczbę całkowitą 1—4 a x oznacza liczbę całkowitą od 0—2.

Reszta alifatyczna R lub R_3 oznacza zwłaszcza niższy alkil, na przykład metyl, etyl, n-propyl lub izo-propyl, butyl, pentyl, heksyl lub heptyl, przy czym podstawniki R_1 i R_2 oznaczają reszty zawierające co najwyżej 4 atomy węgla.

Wyrażenie „niższy” w wymienionych wyżej i w dalszym tekście resztach lub związkach organicznych oznacza takie reszty lub związki, które zawierają co najwyżej 7, a zwłaszcza 4 atomy węgla.

Symbol R_3 oznacza także wyższe reszty alkilowe, zwłaszcza zawierające 8—12 atomów węgla,

2

na przykład n- lub izo-oktyl, -nonyl, -decyl, -undecyl lub -dodecyl. Wymienione reszty cykloalkilowe C_mH_{2m} , R_1 i R_3 są na przykład cyklopropylem, cyklobutylenem, cyklopentylem lub cykloheksylem, cyklopropylometylem, cyklobutylometylem, 1- lub 2-cyklopentylometylem.

Związki według wynalazku wykazują cenne właściwości prostaglandynopochodne, a zwłaszcza działanie powodujące skurcz mięśni gładkich oraz działanie przeciwastmatyczne. Te właściwości farmakologiczne można wykryć in vitro lub in vivo w doświadczeniach na zwierzętach jako obiektach doświadczalnych, zwłaszcza na ssakach, takich jak myszy, szczury, świnki morskie lub psy, albo na ich oddzielonych organach. Próby in vitro przeprowadza się z jelitem krętym świnek morskich w standaryzowanej kąpieli organu, na przykład w fizjologicznym roztworze soli. Związki według wynalazku powodują w wymienionych roztworach skurcz wyizolowanego jelita krętego aż do stężeń poniżej 10^{-8} -molewowych. Jako pozytywne substancje porównawcze stosuje się chlorowodorek histaminy i prostaglandynę E_1 . Zwykle doświadczenia obejmują także badania kontrolne na efekty ośrodka i efekty buforowe.

Działanie przeciwastmatyczne ustala się na psach, które z natury są wrażliwe na antygeny *Ascaris*. Zmętnione antygeny wywołują po inhalacji objaw podobny do astmy. Związki według wynalazku zażywa się doustnie 30—60 minut po

podziałaniu antygenem, a skuteczność ustala się przez zmianę częstości oddychania oraz oporu przepływu przez drogi oddechowe. Ponadto na szczurach lub chomikach kontroluje się działanie przeciwrzodkowe.

Związki według wynalazku podaje się podskórnie na przykład brzemieniom chomikom, na przykład w dawce 2,5–10 mg, jednorazowo w piątym dniu brzemienności, a następnie w jedenastym dniu bada się ich macicę według miejsc implantacji i przeżytych embrionów. Można także stosować mniejsze dawki do stosowania dożylnego lub domacicznego, albo większe ilości do stosowania doustnego, na przykład na samoistnie nadciśnieniowych szczurach. Ciśnienie krwi tych ostatnich kontroluje się przy pomocy zwykłych przyrządów i obniża się ono pod działaniem nowych związków. Wobec tego związki według wynalazku można stosować dojelitowo lub pozajelitowo, na przykład przez inhalację znieczulonych roztworów wodnych, albo doustnie, podskórnie, dożylnie, domięśniowo lub domacicznie, w zakresie dawek znanych dla prostaglandyn naturalnych.

Zgodnie z uzyskanymi wynikami doświadczeń nowe związki są cennymi środkami przeciwastmatycznymi, obniżającymi ciśnienie i luteolitycznymi, jak również środkami poronnymi, i można je zatem wykorzystywać przy leczeniu lub kontroli nadciśnienia, a zwłaszcza płodności. Produkty otrzymane sposobem według wynalazku można ponadto wykorzystywać jako produkty pośrednie przy wytwarzaniu innych cennych, a zwłaszcza farmakologicznie czynnych związków.

Sposobem według wynalazku wytwarza się również sole a zwłaszcza takie o wzorze 1, w którym R oznacza metal alkaliczny lub równoważnik metalu ziem alkalicznych, grupę amoniową, niższą grupę jedno-, dwu- lub trójalkiloamoniową albo niższą grupę jedno-, dwu- lub trójhydroksyalkiloamoniową.

Przedmiotem wynalazku są zwłaszcza te związki 3 α ,4 α - oraz 3 β ,4 β -dwyhydroksylowe, o wzorze 1, w którym R jest wodorem, sodem, potasem; niższym alkilem lub ugrupowaniem Ph-C_nH_{2n}, gdzie n oznacza liczbę całkowitą od 1 do 4, a pH jest fenylem, A oznacza ugrupowanie etylenowe lub cis-etylenowe, reszta R₁ oznacza wodór lub niższy alkil, zawierający co najwyżej 4 atomy węgla, R₂ oznacza atom wodoru, R₃ jest niższym alkilem, albo C_mH_{2m}-cykloalkilem, w którym pierścień zawiera 3–6 atomów węgla, a m oznacza liczbę całkowitą 0–4, albo ugrupowaniem Ph-C_nH_{2n}, a X jest liczbą całkowitą 0–2.

Z nowych związków w szczególności należy wymienić te związki o wzorze 2, w którym R₄ oznacza wodór, sól, potas lub alkil o co najwyżej 4 atomach węgla, A oznacza ugrupowanie etylenowe lub cis-etylenowe, R₅ jest wodorem, R₆ jest n-butylem, n-pentylem, n-heksylem, n-heptylem lub n-oktylem albo 2-metylo-2-n-(pentylem, heksylem lub heptylem), 2-, 3-, lub 4-(cyklopropylo, cyklopentylo lub fenilo)-etylem, -propylem lub -butylem, a X oznacza liczbę całkowitą 0–2. Cenne są zwłaszcza związki o ogólnym wzorze 2, w którym R₄ oznacza wodór, sól lub potas. A jest ugrupowaniem

etylenowym lub cis-etylenowym, R₅ jest wodorem, X oznacza liczbę całkowitą 0–2, a R₆ jest n-pentylem, n-heksylem, 2-metylo-2-n-heksylem lub 3-fenylpropylem.

Związki według niniejszego wynalazku można wytworzyć według znanych metod, na przykład w ten sposób, że w odpowiednim 3-keto związku o wzorze ogólnym 3, w którym podstawniki mają wyżej podane znaczenie, albo w ich solach, niskich estrach alkilowych lub nitrylach lub w eterach tych związków 4-hydroksylowych, redukuje się grupę ketonową do grupy hydroksylowej, a następnie hydrolizuje się otrzymaną pochodną tydroksylową w środowiskach zasadowych lub kwasowych, albo otrzymany nitryl — w środowiskach silnie zasadowych, oraz ewentualnie otrzymane kwasy przeprowadza się w ich estry lub sole, albo otrzymane estry lub sole hydrolizuje się.

Stosowana w wyżej wymienionych reakcjach funkcyjna pochodna kwasowa jest przeważnie solą metalu lub estrem, na przykład estrem wymienionym dla związków o wzorze 1, a zwłaszcza nitrylem. Eterem związków 4-hydroksylowych jest zwłaszcza eter 2-czterowodoropiranylowy.

Redukcję według powyższej reakcji przeprowadza się przeważnie albo przy pomocy wodoroków prostych, albo przy pomocy kompleksowych wodoroków metali lekkich, jak borowodoroków albo borowodoroków metali alkalicznych lub cynku albo glinowodoroków metali alkalicznych albo niższych alkoksyglinowodoroków metali alkalicznych, na przykład glinowodoroku litowego, borowodoroku sodowego lub cynku, trój-IIIr-*z*-butoksy-glinowodoroku litowego lub trójetyloksyglinowodoroku litowego, albo według metody Meerweina-Ponndorfa-Verleya przy pomocy niższych alkoholów glinowych, na przykład etanolu lub przeważnie izopropanolu, zwłaszcza w obecności niższego alkanolu, jak izopropanolu, i/lub niższego alkoholu dwuchlorowcowego, jak izopropanolu dwuchloroglinowego.

Otrzymane pochodne hydroksylowe lub karboksylowe można poddać w znany sposób hydrolizie. Zatem na przykład niższy ester alkilowy kwasu heksanokarboksylowego, można zhydrolizować przy pomocy zasady, na przykład wodnymi roztworami wodorotlenków lub węglanów metali alkalicznych, a eter 4-hydrozwiązku — przy pomocy kwasu, na przykład kwasu mineralnego, jak kwasu chlorowcowodorowego lub siarkowego. Otrzymane kwasy można przeprowadzić w znany sposób w estry lub sole, zwłaszcza przy pomocy dwuazoalkanów, względnie przy pomocy odpowiednich zasad lub wymieniaczy jonowych.

Nowe związki wyjściowe można otrzymać według następujących schematów 1–7, których szczegóły zilustrowano w przykładach i w których X oznacza niski alkil, lub fenyl. R₄ oznacza grupę A-(CH₂)₃-CN. V jest wodorem, atomem metalu alkalicznego lub resztą amoniową, pochodzącą od trzeciorzędowej zasady, na przykład trójalkiloaminy lub pirydyny, a p jest liczbą całkowitą równą 0 lub 1. Jeśli zatem R₄ jest grupą A-(CH₂)₃-CN, to związki o wzorze 10 są produktami wyjściowymi. Wymienione związki można przekształcić w

inne produkty wyjściowe, jak opisano wyżej dla otrzymanych produktów o wzorze 1.

Inna metoda, przydatna do wytwarzania związków wyjściowych przedstawiona jest następującymi schematami 8—12, w którym R_5 oznacza wyżej wymienioną grupę przewodzącą w grupę CHO, a inne symbole posiadają wyżej podane znaczenia. Zgodnie z tym, związki o wzorze 15 są produktami wyjściowymi.

Dalszy sposób wytwarzania produktów wyjściowych przedstawiony jest następującymi schematami 13—22, w których W oznacza H_2 lub O. Ostatnio wymieniony związek 8, jak opisano wyżej, można przekształcić w związki 10.

W wariację powyższego sposobu wytwarzania produktów wyjściowych związek 6 można zredukować bezpośrednio do odpowiedniego diolu odpowiadającego związkowi $8(R_4=CH(OC_2H_5)_2 \text{ a } p=O)$, a diol zrestryfikować przy pomocy chlorku benzoilu do dwubenzoesanu i zhydrolizować do 2-aldehydu. Aldehyd redukuje się przy pomocy borowodoru sodowego, otrzymany 2-karbinol poddaje się reakcji z trójbromkiem fosforu, a na otrzymany bromek działa się cyjankiem potasowym i hydrolizuje dwueter. W ten sposób otrzymuje się związek o wzorze 25, który przekształca się dalej według schematów 23—27.

Ostatnio wymieniony związek, jak pokazano wyżej, przeprowadza się w związki 1,1-dwuokso, odpowiadający wzorowi 24, 8, 9 i 10 (R_4 jest grupą $CH=CH-(CH_2)_3-COOR$).

Wyżej wymienione etapy przedstawione schematami 1, 7, 8, 10, 14, 15, 16, 19, 20, 26 przeprowadza się analogicznie jak w reakcji Wittiga względnie odszczepia grupy ochronne. Kondensacje według schematu 2 lub 9 przeprowadza się zwłaszcza z niższymi sulfotlenkami dwualkilowymi, na przykład sulfotlenkiem dwumetylowym, a następnie traktuje kwasem. Redukcje według schematu 3, 5 i 25 można przeprowadzić analogicznie, jak opisano powyżej. Eteryfikację, ketalizuje lub transketalizację według schematu 4, 11, 17, 21 lub 23 można przeprowadzić zwłaszcza w obecności organicznego kwasu, na przykład kwasu pikrynowego lub p-toluenosulfonowego, i w obojętnym rozcieńczalniku, na przykład w chlorowcoalkanie, jak chlorku metylenu. Utlenianie według schematu 6 przeprowadza się jak opisano powyżej, przeważnie przy pomocy tlenków metali ciężkich, na przykład tlenku srebra lub chromu (VI), a zwłaszcza w obojętnych rozpuszczalnikach, na przykład chlorowcoalkanach i/lub pirydynie.

Zamknięcie pierścienia według schematu 12 przebiega samorzutnie po hydrolizie kwasowej bis-ketalu. Estryfikację lub benzylowanie według schematu 13, 21, 27 przeprowadza się w znany sposób, albo w obecności zasady, na przykład pirydyny lub wodoru sodowego, albo w obecności kwasu, na przykład kwasu p-toluenosulfonowego. Wymienione produkty przejściowe, na przykład produkty o wzorze 8, można utlenić także do sulfotlenków lub sulfonów na przykład za pomocą nadjodanów metali alkalicznych takich jak nadjodan sodowy, ewentualnie kwasu nadmanganowego lub m-chloronadbenzoesowego.

Otrzymane mieszaniny izomerów można rozdzielić na poszczególne izomery według znanych sposobów, na przykład przez destylację frakcyjną, krystalizację i/lub chromatografię. Produkty racemiczne można rozdzielić na antypody optyczne na przykład przez rozdzielanie ich estrów lub soli diastereomerycznych, na przykład przez krystalizację frakcyjną ich estrów z kwasem d- lub L-2-pirolidyno-karboksylovym-3, β -3-acetoksy- Δ^5 -etienowym, α -(2,4,5,7-czteronitro-9-fluoreno)liden-aminooksy (propionowym lub α -metoksy-fenylooctowym, albo ich soli z d- lub 1- α -fenylo-etylamina- α -fenylo-2-propyloaminą lub -dwuwodoroabietyloaminą.

Wyżej wymienione reakcje prowadzi się według znanych sposobów, w obecności lub nieobecności rozcieńczalników, przeważnie w takich, które są obojętne względem reagentów i rozpuszczają je w obecności lub nieobecności katalizatorów, środków kondensujących lub zobojętniających i/lub w obojętnej atmosferze, z chłodzeniem, w temperaturze pokojowej lub w temperaturach podwyższonych oraz przy normalnym lub podwyższonym ciśnieniu. Zatem utworzone na przykład w reakcji kwasy mineralne lub sulfonowe można zobojętnić przy pomocy zasad nieorganicznych lub organicznych, na przykład wodorotlenkami, węglanami lub wodorowęglanami metali alkalicznych lub ziem alkalicznych, albo przy pomocy zasad azotowych, na przykład niższych trójalkilamin lub pirydyny.

Wynalazek dotyczy również wariantów opisanego sposobu, polegających na tym, że produkt pośredni otrzymany na jakimkolwiek etapie procesu stosuje się jako materiał wyjściowy i przeprowadza pozostałe etapy procesu, albo na tym, że materiał wyjściowy tworzy się w warunkach reakcji, albo na tym, że materiał wyjściowy w procesie stosuje się w postaci soli lub innej pochodnej.

W sposobie według niniejszego wynalazku korzystnie jest stosować takie produkty wyjściowe, które prowadzą do związków opisanych na wstępie jako szczególnie cenne.

Farmakologicznie przydatne związki według niniejszego wynalazku można wykorzystać do wytwarzania takich preparatów farmaceutycznych, które skuteczną ilość substancji czynnej zawierają razem albo w mieszaninie z nieorganicznym lub organicznym, stałym lub ciekłym, farmaceutycznie przydatnym nośnikiem, i które nadają się do zażywania dojelitowego lub pozajelitowego. Stosuje się przeważnie tabletki lub kapsułki, które obok substancji czynnej zawierają środki rozcieńczające, takie jak laktoza, dekstroza, cukier trzcinowy, mannit, sorbit, celuloza i/lub glicyna oraz środki zwiększające smarowność, na przykład ziemia okrzemkowa, talk, kwas stearynowy lub jego sole, jak stearynian magnezowy lub wapniowy, i/lub glikol polietylenowy. Tabletki zawierają również środki wiążące, na przykład glinokrzemian magnezowy, skrobia, jak skrobię kukurydzianą, pszeniczną, ryżową lub korzenie strzałki, żelatynę, trągant, metylocelulozę, sól sodową karboksymetylocelulozy i/lub poliwinylpirolidon, oraz ewentualnie środki spęczniające, na przykład skrobia, agar, kwas alginowy lub jego sól, jak alginian sodowy,

enzymy środków wiążących i/lub mieszaniny pieniące, albo środki adsorbcyjne, barwniki, substancje smakowe i środki słodzące, środki powlekające, na przykład stężone wodne roztwory cukru z gumą arabską, talk i/lub dwutlenek tytanu, albo roztwory lakierowe. Te ostatnie stosuje się w łatwo lotnych rozpuszczalnikach organicznych, aby otrzymać produkty normalne albo z opóźnionym dodawaniem substancji czynnej.

Preparaty do zastrzyków są zwłaszcza wodnymi roztworami izotonicznymi lub zawiesinami, a czopki — przede wszystkim emulsjami lub zawiesinami tłuszczowymi, na przykład w maśle kakaowym. Preparaty farmakologiczne mogą być wyjątkowo i/lub zawierać środki pomocnicze, na przykład środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające i/lub emulgujące, środki ułatwiające rozpuszczalność, sole do regulowania ciśnienia osmotycznego i/lub bufor. Przedstawione tu preparaty farmaceutyczne, zawierające, ewentualnie, dalsze farmakologicznie cenne substancje, wytwarza się w znany sposób, na przykład przy pomocy konwencjonalnych operacji mieszania, granulowania lub drażetkowania, i zawierają one od około 0,001% do około 75%, a zwłaszcza od około 1% do około 50% substancji czynnej.

Następujące przykłady służą do ilustracji wyznalazku. Temperatury podaje się w stopniach Celsjusza. Odparowanie rozpuszczalników, jeśli nie podano inaczej, przeprowadza się pod zmniejszonym ciśnieniem. Widma w podczerwieni wykonano w przybliżeniu w 1—5% roztworach w chloroformie, natomiast widma NMR-owskie w przybliżeniu w 10%-owych roztworach w chloroformie deuterowanym przy częstotliwości 60 MHz, z silnikiem jako wzorcem.

Wymieniony dla R równoważnik zasady jest zwłaszcza pochodną zasady terapeutycznie przydatnej. Zatem R oznacza równoważnik metalu alkalicznego lub ziem alkalicznych, grupy amoniowej, niższej grupy jedno-, dwu- lub trójalkilamoniowej, albo niższej grupy jedno-, dwu- lub trójhydroksyalkilamoniowej, na przykład sól lub potas, magnez lub wapń, grupę jedno- dwu- lub trój-(metylo lub etylo)- amoniową, grupę jedno- dwu- lub trój-(2-hydroksy-etylo)- amoniową albo grupę tris-(hydroksymetylo)-metyloamoniową.

Przykład I. Roztwór 53 mg nitylu kwasu 6-[3 α -(3-keto-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego w 1 ml eteru dwuetylowego zadaje się od razu 3 ml borowodoru cynku w eterze otrzymanego według Genslera i współpracowników, J. Am. Chem. Soc. 82, 6074 (1960), po czym całość miesza się w temperaturze pokojowej przez 2 godziny. Z kolei mieszaninę reakcyjną zadaje się najpierw 0,1 ml wody, a następnie 0,1 ml kwasu octowego i miesza przez 5 minut.

Mieszaninę rozcieńcza się 50 ml eteru dwuetylowego, przemywa nasyconym wodnym roztworem chlorku sodowego, suszy i odparowuje. Pozostałość poddaje się preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej na płytkach pokrytych żelazem krzemionkowym o grubości 1 mm i eluuje przy pomocy układu octan etylu-chlorek metylenu (1:1). Z

dwóch głównych frakcji wydziela się wolniej wędrujący izomer ($R_f=0,26$). Otrzymuje się nityl kwasu 6-[3 α -(3 β -hydroksy-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego o wzorze 30, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny eter dwuetylowy-n-heksan topi się w temperaturze 67—69°C.

Mieszaninę 69 mg nitylu kwasu 6-[3 α -(3 β -hydroksy-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego, 2 ml metanolu, 1 ml wody i 0,2 ml 20%-owego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego ogrzewa się w zatopionej rurze przez 72 godziny w temperaturze 115—120°C, a następnie odparowuje. Pozostałość zadaje się 10 ml wody i 10 ml nasyconego wodnego roztworu chlorku sodowego, po czym mieszaninę zubożają suchym lodem i ekstrahuje eterem dwuetylowym. Wyciąg suszy się i odparowuje, a pozostałość krystalizuje się z eteru dwuetylowego. Otrzymuje się kwas 6-[3 α -(3 β -hydroksy-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarbonylowego o wzorze 31, który topi się w temperaturze 88—90°C.

Produkt wyjściowy otrzymuje się w następujący sposób: Mieszaninę 1,8 g 8-cyjanononenalu-1, 1,4 g merkaptanu 2,2-dwuetyloksyetylowego oraz 50 ml trójetyloaminy pozostawia się na 48 godzin w temperaturze pokojowej. Wtedy mieszaninę rozpuszcza się w 100 ml eteru dwuetylowego, otrzymany roztwór przemywa się wodą, suszy i odparowuje. Otrzymuje się 8-cyano-2-(2,2-dwuetyloksy-etylmerkaptano)-nonenal, który w widmie NMR-owskim wykazuje sygnały przy 9,78, 4,55, 3,57 i 2,61 ppm.

Roztwór 2,6 g 8-cyano-2-(2,2-dwuetyloksy-etylmerkaptano)-nonenalu w 10 ml eteru dwuetylowego zadaje się mieszając 3 g 1-trój-n-butyl-o-fosforanylidenoheptanonu-2, po czym mieszaninę pozostawia się na noc w temperaturze pokojowej, a następnie odparowuje. Otrzymaną pozostałość poddaje się preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym i eluuje dwukrotnie przy pomocy układu octan etylu-chlorek metylenu (odpowiednio w stosunku 1:99). Otrzymuje się 16-cyano-10-(2,2-dwuetyloksy-etylmerkaptano)-heksadecen-7-on-6 o wzorze 32, który posiada wartość R_f 0,33.

Mieszaninę 1,2 g 16-cyano-10-(2,2-dwuetyloksy-etylmerkaptano)-heksadecen-7-onu-6, 0,34 g glikolu etylenowego, 30 mg kwasu p-toluenosulfonowego i 25 ml benzenu gotuje się przez 45 godzin pod chłodnicą zwrotną przy użyciu oddzielnacza wody. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się przy pomocy 100 ml eteru dwuetylowego, a roztwór przemywa 10% wodnym roztworem wodorowęglanu potasowego oraz wodą, suszy i odparowuje. Otrzymuje się ketal bis-etylenowy 16-cyano-10-formylometylmerkaptano-heksadecen-7-onu-6, który w widmie NMR-owskim wykazuje sygnały 5,4, 5,02, 3,95, 2,66 i 2,34 ppm.

Mieszaninę 1,15 g 16-cyano-10-formylometylmerkaptano-heksadecen-7-onu-6, 30 ml acetonu i 0,19 g kwasu p-toluenosulfonowego miesza się przez 40 godzin w temperaturze pokojowej w atmosferze azotu. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną odparowuje

wuje się w temperaturze pokojowej, pozostałość rozpuszcza w eterze dwuetylowym, a roztwór przemywa się 10% wodnym roztworem węglanu potasowego oraz wodą, suszy i odparowuje. Pozostałość poddaje się preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym i eluuje trzykrotnie przy pomocy układu octan etylu-chlorek metylenu (odpowiednio w stosunku 9:1). Wydziela się dwie frakcje główne o wartości R_f 0,70 i 0,55. Wolniej wędrujący izomer ($R_f=0,55$) jest żądanym nitrilem kwasu 6-[3 α -(3-keto-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego, który w widmie masowym wykazuje fragmenty przy 337, 319, 262, 220 i 209 m/e.

Izomer szybciej wędrujący jest odpowiednią pochodną 2 β , 3 α , 4 α . Jak wskazano wyżej można ją poddać redukcji i hydrolizie. Otrzymuje się kwas 6-[3 α -(3 α -hydroksy-1-trans-oktenylo)-4 α -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowy o wzorze 33, który topi się w temperaturze 103—104°C.

Przykład II. Roztwór 45 mg estru metylowego kwasu 6-[1,1-dwuokso-(3 α)-3-keto-1-trans-oktenylo)-4 β -(2-czterowodoropiranyloksy)-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego w 3 ml mieszaniny diosan-metan (w stosunku 1:1) zadaje się 50 mg borowodoru sodowego, po czym mieszaninę miesza się przez 30 minut w temperaturze pokojowej. Z kolei mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się przy pomocy 20 ml eteru etylowego, przemywa wodą i nasyconym wodnym roztworem chlorku sodowego, suszy i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się mieszając w 2 ml metanolu i 50 ml 2-normalnego kwasu siarkowego i otrzymany roztwór pozostawia się na noc w temperaturze pokojowej.

Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się przy pomocy 20 ml eteru etylowego, przemywa wodą i nasyconym wodnym roztworem chlorku sodowego, suszy i odparowuje. Pozostałość poddaje się preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym i eluuje dwukrotnie przy pomocy układu octan etylu-chlorek metylenu (odpowiednio w stosunku 3:2). Otrzymuje się ester metylowy kwasu 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 β -hydroksy-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego o wzorze 34, który posiada wartość R_f 0,18 i topi się w temperaturze 88—90°C.

Mieszaninę 48 mg estru metylowego kwasu 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 β -hydroksy-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego, 1 ml metanolu i 0,2 ml 2-normalnego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego pozostawia się na noc w temperaturze pokojowej, a następnie odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w 1 ml wody i 2 ml nasyconego wodnego roztworu chlorku sodowego, po czym otrzymaną mieszaninę zakwasza się 2-normalnym kwasem siarkowym i ekstrahuje eterem etylowym. Otrzymany wyciąg przemywa się wodą i nasyconym wodnym roztworem chlorku sodowego, suszy i odparowuje. Otrzymuje się kwas 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 β -hydroksy-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowy o temperaturze topnienia 87—89°C.

Produkt wyjściowy przygotowuje się następująco: Mieszaninę 14 g 6-cyanoheptanal, 38 g estru etylowego kwasu trójfenylofosforanyldenooctowego i 100 ml benzenu gotuje się przez 15 godzin pod chłodnicą zwrotną, a następnie odparowuje. Pozostałość rozciera się z eterem etylowym i filtruje. Przesącz odparowuje się, a pozostałość pozostawia na noc w lodówce, uciera z minimalną ilością eteru etylowego, sący i otrzymany przesącz znowu odparowuje. Pozostałość destyluje się zbierając frakcję wrzącą w temperaturze 130—138°/0,1 mm Hg. Otrzymuje się ester etylowy kwasu 8-cyano-1-oktenokarboksylowego o wzorze $\text{NC}-(\text{CH}_2)_6-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOC}_2\text{H}_5$.

Do mieszaniny utworzonej z 2,99 g rozdrobnionego sodu, 125 ml etanolu i 15,6 g estru etylowego kwasu tioglikolowego dodaje się na raz w temperaturze 10°C 27,4 g estru etylowego kwasu 8-cyano-1-oktenokarboksylowego, całość miesza w temperaturze pokojowej, odparowuje i dodaje do niej 100 ml sulfotlenku dwumetylowego. Otrzymaną mieszaninę miesza się przez 30 minut w temperaturze 10°C, a następnie przez 2 godziny w temperaturze pokojowej, po czym całość wlewa się do 100 ml zimnego 2-normalnego kwasu chlorowodorowego i ekstrahuje eterem etylowym. Wyciąg przemywa się wodą, suszy i odparowuje. Otrzymuje się ester etylowy kwasu 2-(6-cyanoheksylo)-4-keto-czterowodorotiofeno-3-karboksylowego o wzorze 35, który wykorzystuje się bez dalszego oczyszczania.

Do roztworu 24 g estru etylowego kwasu 2-(6-cyanoheksylo)-4-keto-czterowodorotiofeno-karboksylowego-3 w 240 ml etanolu dodaje się mieszając w temperaturze 0°C w ciągu 5 minut 1,8 g borowodoru sodowego. Po upływie pół godziny mieszaninę wylewa się na wodę z lodem i ekstrahuje eterem. Uzyskany wyciąg przemywa się wodą i nasyconym wodnym roztworem chlorku sodowego, suszy i odparowuje. Każdy gram pozostałości chromatografuje się na 30 g żelu krzemionkowego, a kolumnę eluuje się przy pomocy układu octan etylu-chlorek metylenu (w stosunku 1:1). Otrzymuje się ester etylowy kwasu 2-(6-cyanoheksylo)-4-hydroksy-czterowodorotiofeno-karboksylowego-3 o wzorze 36, wykazujący poprawne wartości analizy elementarnej.

Mieszaninę 900 mg estru etylowego kwasu 2-(6-cyanoheksylo)-4-hydroksy-czterowodorotiofeno-karboksylowego-3, 538 mg dwuwodoropiranu, 45 mg kwasu pikrynowego i 10 ml chlorku metylenu pozostawia się w temperaturze pokojowej na noc. Z kolei mieszaninę reakcyjną odparowuje się, pozostałość rozpuszcza się w eterze etylowym, a otrzymany roztwór przemywa trzykrotnie 10%-owym wodnym roztworem wodorowęglanu potasowego oraz jeden raz wodą i nasyconym wodnym roztworem chlorku sodowego, suszy i odparowuje. Otrzymuje się ester etylowy kwasu 2-(6-cyanoheksylo)-4-(2-czterowodoropiranyloksy)-czterowodorotiofeno-karboksylowego-3 o wzorze 43, który w widmie w podczerwieni wykazuje pasma przy 2931, 2855 i 1930 cm^{-1} .

Roztwór 5,015 g estru etylowego kwasu 2-(6-cyanoheksylo)-4-(2-czterowodoropiranyloksy)-cztero-

wodorotlenku litowego w temperaturze -20°C . Po 3 godzinach mieszaninę reakcyjną zadaje się 200 ml eteru etylowego, a następnie kilkoma kroplami metanolu i wody. Z kolei mieszaninę filtruje się, a uzyskany przesącz odparowuje. Pozostałość poddaje się preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym i eluuje dwukrotnie przy pomocy układu octan etylu-chlorek metylu (odpowiednio w stosunku 1:9). Otrzymuje się nityl kwasu 6-[3 α -hydroksymetylo-4 β -(2-czterowodoropiranyloksy)-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego o wzorze 38, który w widmie w podczerwieni wykazuje pasma przy 3500, 2930 i 2855 cm^{-1} , a nie wykazuje żadnego pasma przy 1730 cm^{-1} .

Mieszaninę 1,3 g nitylu 6-[3 α -hydroksymetylo-4 β -(2-czterowodoropiranyloksy)-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego, 10 ml metanolu, 5 ml wody i 2 ml 20%-owego wodnego roztworu wodorotlenku potasowego ogrzewa się przez 72 godziny w zatopionej rurze w temperaturze 115–120 $^{\circ}\text{C}$. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną odparowuje się, pozostałość rozpuszcza w 10 ml wody i 10 ml nasyconego wodnego roztworu chlorku sodowego, otrzymany roztwór zobojętnia suchym lodem i ekstrahuje eterem etylowym. Po wysuszeniu wyciąg odparowuje się, pozostałość rozpuszcza w nadmiarze eterowego roztworu dwuazometanu i popół godzinie roztwór znowu odparowuje. Otrzymuje się ester metylowy kwasu 6-[3 α -hydroksymetylo-4 β -(2-czterowodoropiranyloksy)-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego o wzorze 39, który w widmie w podczerwieni wykazuje pasma przy 2930, 2855 i 1735 cm^{-1} .

Mieszaninę 1,2 g estru metylowego kwasu 6-[3 α -hydroksymetylo-4 β -(2-czterowodoropiranyloksy)-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego w 60 ml chlorku metylenu zadaje się, mieszając, 1,1 z kwasu m-chloronadbenzoesowego w temperaturze -15°C . Mieszaninę reakcyjną miesza się dalej przez 48 godzin w temperaturze pokojowej, zobojętnia gazowym amoniakiem, filtruje i odparowuje. Otrzymuje się ester metylowy kwasu 6-[1,1-dwuhydro-3 α -hydroksymetylo-4 β -(2-czterowodoropiranyloksy)-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego o wzorze 40, który w widmie w podczerwieni wykazuje pasma przy 3455, 1720, 1100 i 1020 cm^{-1} .

Roztwór 400 mg estru metylowego kwasu 6-[1,1-dwuokso-3 α -hydroksymetylo-4 β -(2-czterowodoropiranyloksy)-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego w 200 ml chlorku metylenu zadaje się na raz roztworem 1,6 g kompleksu pirydyny z trójtlenkiem chromu, a następnie mieszaninę miesza się przez 15 minut w temperaturze pokojowej. Z kolei mieszaninę reakcyjną przemywa się wodą, suszy, traktuje węglem aktywnym, filtruje i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w 20 ml eteru etylowego i mieszając zadaje 1,6 g 1-trójt-n-butylofosforanylidenoheptanu-2, a następnie pozostawia na noc w temperaturze pokojowej i odparowuje. Otrzymałą pozostałość poddaje się preparatywnej chromatografii

cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym i eluuje przy pomocy układu octan etylu-chlorek metylenu (odpowiednio w stosunku 1:9). W ten sposób otrzymuje się żądany ester metylowy kwasu 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3-keto-1-trans-oktenylo)-4 β -(2-czterowodoropiranyloksy)-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego, który w widmie NMR-owskim wykazuje sygnały przy 6,92, 6,79, 6,59, 6,32, i 3,55 ppm.

Przykład III. Roztwór 400 mg estru metylowego kwasu 6-[3 α -(3-keto-1-trans-oktenylo)-4 β -(2-czterowodoropiranyloksy)-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego w 20 ml etanolu zadaje się 100 mg borowodoru sodowego, po czym całość miesza się pół godziny w temperaturze 0°C . Po upływie tego czasu mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 200 ml eteru etylowego, przemywa wodą i nasyconym wodnym roztworem chlorku sodowego, suszy i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w 20 ml metanolu, mieszając zadaje 10 mg kwasu p-toluenosulfonowego i pozostawia w temperaturze pokojowej na noc. Z kolei mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 200 ml eteru etylowego, przemywa wodą i nasyconym wodnym roztworem chlorku sodowego, suszy i odparowuje.

Pozostałość poddaje się preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym i eluuje przy pomocy układu octan etylu-chlorek metylem (1:1). Otrzymuje się ester metylowy kwasu 6-[3 α -(3 β -hydroksy-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego o wzorze 41, który posiada wartość R_f 0,302 i widmie NMR-owskim wykazuje sygnały przy 5,5, 3,67, 2,28 i 0,90 ppm.

Mieszaninę 82 mg estru metylowego kwasu 6-[3 α -(3 β -hydroksy-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego, 10 ml metanolu i 1 ml 0,1-normalnego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego pozostawia się na noc w temperaturze pokojowej, a następnie odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w 10 ml wody i 10 ml nasyconego wodnego roztworu chlorku sodowego, mieszaninę zakwasza przy pomocy 0,1 n kwasu chlorowodorowego i ekstrahuje eterem etylowym. Otrzymany wyciąg przemywa się wodą i nasyconym wodnym roztworem chlorku sodowego, suszy i odparowuje. Otrzymuje się kwas 6-[3 α -(3 β -hydroksy-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego, który jest identyczny ze związkiem otrzymanym w przykładzie I.

Produkt wyjściowy otrzymuje się w sposób następujący: Roztwór 1,1 g estru metylowego kwasu 6-[3 α -hydroksymetylo-4 β -(2-czterowodoropiranyloksy)-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego w 5 ml suchego toluenu wkrapla się mieszając, w temperaturze -25°C , do mieszaniny otrzymanej przez dodanie 0,6 ml sulfotlenku dwumetylowego do roztworu 0,8 g N-chloroimidu kwasu bursztynowego w 25 ml toluenu w temperaturze 0°C . Po 2 godzinach mieszaninę reakcyjną zadaje się 0,84 ml trójtetyloaminy, przerywa chłodzenie i po 5 minutach dodaje 20 ml eteru etylowego.

Następnie mieszaninę przemywa się wodą, 0,1-

-normalnym kwasem chlorowodorowym i nasyconym wodnym roztworem chlorku sodowego, suszy i odparowuje. Otrzymuje się ester metylowy kwasu 6-[3 α -formylo-4 β -(czterowodoropiranyloksy)-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego, który po wyeluwaniu na płytkach pokrytych żelalem krzemionkowym, przy pomocy układu octan etylu—chlorek metylenu (odpowiednio w stosunku 1:4), wykazuje wartość R_f 0,64.

Mieszaninę 1,1 g estru metylowego kwasu 6-[3 α -formylo-4 β -(2-czterowodoropiranyloksy)-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego, 1,1 g 1-trój-n-butylu-fosforanylidenoheptanonu-2 i 20 ml eteru etylowego miesza się przez noc w temperaturze pokojowej, a następnie odparowuje. Pozostałość poddaje się preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej na płytkach pokrytych 1 mm warstwą żelu krzemionkowego i eluuje przy pomocy układu octan etylu—chlorek metylenu (w stosunku 1:1). Pasma odpowiadające wartości R_f 0,534 daje ester metylowy kwasu 6-[3 α -(3-keto-1-trans-oktenylo)-4 β -(2-czterowodoropiranyloksy)-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego.

Przykład IV. Roztwór 400 mg estru metylowego kwasu 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3-keto-1-trans-6-fenylheksenylo)-4 β -(2-czterowodoropiranyloksy)-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego w 30 ml etanolu zadaje się 87 mg borowodoru sodowego, a następnie całość miesza przez pół godziny w temperaturze pokojowej. Z kolei mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 200 ml eteru etylowego, przemywa wodą i nasyconym wodnym roztworem chlorku sodowego, suszy i odparowuje. Otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w 20 ml metanolu, mieszając zadaje 10 mg kwasu p-toluenosulfonowego, a następnie całość pozostawia na noc w temperaturze pokojowej. Po rozcieńczeniu mieszaniny przy pomocy 200 ml eteru etylowego, przemywa się ją wodą i nasyconym wodnym roztworem chlorku sodowego, suszy i odparowuje. Pozostałość poddaje się preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym i eluuje dwukrotnie przy pomocy układu octan etylu—chlorek metylenu (odpowiednio w stosunku do 4:1). W ten sposób otrzymuje się ester metylowy kwasu 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 β -hydroksy-1-trans-6-fenylheksenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego o wzorze 42, który posiada wartość R_f 0,29 i topi się w temperaturze 63—65°C.

Mieszaninę 148 mg estru metylowego kwasu 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 β -hydroksy-1-trans-6-fenylheksenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego, 9 ml metanolu i 1,2 ml 2-normalnego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego pozostawia się na noc w temperaturze pokojowej, a następnie odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w 10 ml wody i 20 ml nasyczonego wodnego roztworu chlorku sodowego, mieszaninę zakwasza 2-normalnym kwasem siarkowym i ekstrahuje eterem etylowym. Otrzymany wyciąg przemywa się wodą i nasyconym wodnym roztworem chlorku sodowego, suszy i odparowuje. Otrzymuje się kwas 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 β -hydroksy-1-trans-6-fenylheksenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-he-

ksanokarboksylowego, który topi się w temperaturze 122—124°C.

Produkt wyjściowy otrzymuje się w sposób następujący. Roztwór 500 mg estru metylowego kwasu 6-[1,1-dwuokso-3 α -hydroksymetylo-4 β -(2-czterowodoropiranyloksy)-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego w 200 ml chlorku metylenu zadaje się naraz roztworem 2,01 g kompleksu pirydyny i trójtlenku chromu, po czym mieszaninę miesza się przez 15 minut w temperaturze pokojowej. Z kolei mieszaninę reakcyjną przemywa się wodą, suszy traktując węglem aktywnym, filtruje i odparowuje.

Otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w 20 ml eteru etylowego i mieszając zadaje 725 mg 1-trój-n-butylu-fosforanylideno-5-fenylpentanonu-2. Całość pozostawia się na noc w temperaturze pokojowej, a następnie odparowuje. Otrzymaną pozostałość poddaje się preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym i eluuje przy pomocy układu octan etylu—chlorek metylenu (odpowiednio w stosunku 35:65). Otrzymuje się ester metylowy kwasu 6-[1,1-dwuoksy-3 α -(3-keto-1-trans-6-fenylheksenylo)-4 β -2-czterowodoropiranyloksy)-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego, który w widmie NMR-owskim wykazuje sygnały przy 7,22, 6,36, 6,1, 5,67, 1,58 i 1,38 ppm.

Przykład V. Roztwór 100 mg kwasu 6-[1,1-dwuoketo-3 α -(3 β -hydroksy-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego w 5 ml eteru etylowego traktuje się w temperaturze 0°C przez pół godziny nadmiarem eterowego roztworu dwuazometanu, po czym roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się ester metylowy kwasu 6-[1,1-dwuoketo-3 α -3 β -hydroksy-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny octan etylu—chlorek metylenu (odpowiednio w stosunku 3:2) topi się w temperaturze 88—90°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się także estry metylowe kwasów wymienionych w poprzednich przykładach.

Przykład VI. Analogicznie do sposobów zilustrowanych w poprzednich przykładach, wychodząc z równoważnych ilości odpowiednich materiałów wyjściowych, można otrzymać także następujące związki o wzorze II, w którym grupa 3-hydroksylowa łańcucha zajmuje położenie α lub β , R_5 oznacza wodór i zajmuje położenie α lub β , reszta A oznacza ugrupowanie $-(CH_2)_2-$ a X oznacza 2.

Tabela 1 obejmuje następujące związki:

55 Kwas 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 α -hydroksy-1-trans-nonylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego i jego ester metylowy.
Kwas 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 β -hydroksy-1-trans-unnylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego i jego ester metylowy,
60 Kwas 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 β -hydroksy-1-trans-decylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowy i jego ester metylowy,
Kwas 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 β -hydroksy-1-trans-decenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-hek-

Kwas 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 β -hydroksy-1-trans-un-decenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowy i jego ester metylowy,
 Kwas 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 α -hydroksy-1-trans-heksenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowy i jego ester metylowy,
 Kwas 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 β -hydroksy-1-trans-heksenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowy i jego ester metylowy,
 Kwas 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 α -hydroksy-1-trans-heptenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowy i jego ester metylowy,

Tablica 1

Nr	3-OH	R ₆	R ₁ R ₄ =CH ₃	lub	tt. R ₄ =H
1	α	(CH ₂) ₅ -CH ₃	0,375A ⁺	(1 : 1)	121—122°C ⁺
2	β	"	0,22A	(1 : 1)	100—102°B
3	α	(CH ₂) ₆ -CH ₃	0,38A	(1 : 1)	123—125°C
4	β	"	0,225A	(1 : 1)	114—116°C
5	α	(CH ₂) ₇ -CH ₃	0,385A	(4 : 1)	79—81°B
6	β	"	0,250A	(4 : 1)	101—104°B
7	α	(CH ₂) ₂ -CH ₃	0,36A	(13 : 7)	0,23 E
8	β	"	0,27A	(13 : 7)	0,17 E
9	α	(CH ₂) ₃ -CH ₃	0,44A	"	0,36 D
10	β	"	0,30A	"	0,35 D
11	α	C(CH ₃) ₂ - -(CH ₂) ₂ -CH ₃	0,4A	"	90—95°B
12	β	"	0,28A	"	102—103°B
13	α	wzór 44	0,35A	"	83—87°B
14	β	"	0,235A	"	0,44 D
15	α	wzór 45	0,46A	(7 : 3)	NMR : 3085
16	β	"	0,31	"	IR: 3650, 1713
17	α	wzór 46	0,39A	"	0,37 E
18	β	"	0,27A	"	0,29 E
19	α	CH ₂ -C ₆ H ₅	0,466A	(13 : 7)	0,432 D
20	β	"	0,334A	"	0,352 D
21	α	(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	0,59A	"	115—120°B
22	β	"	0,445A	"	120—123°B
23	α	(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₅	0,31A	(4 : 1)	0,61 D
24	β	"	0,29A	"	122—124°B

+ Układy rozpuszczalników:

A = octan etylu — chlorek metylenu

B = eter etylowy — chlorek metylenu

C = eter etylowy — metanol — heksan

D = benzen — dioksan — kwas octowy (2 : 2 : 0,1)

E = octan etylu

Kwas 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 β -hydroksy-1-trans-heptenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowy i jego ester metylowy,
 Kwas 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 α -hydroksy-1-trans-heptenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowy i jego ester metylowy,
 Kwas 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 α -hydroksy-4,4-dwumetylo-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowy i jego ester metylowy,

Kwas 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 β -hydroksy-4,4-dwumetylo-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowy i jego ester metylowy,

5 Kwas 6-[1,1-dwuokso-2 α -(3 α -hydroksy-1-trans-5-cyklopropylopentenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowy i jego ester metylowy,

Kwas 6-[1,1-dwuokso-3 β -(3 β -hydroksy-1-trans-5-cyklopropylopentanylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowy i jego ester metylowy,

10 Kwas 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 α -hydroksy-1-trans-6-cyklopropyloheksenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowy i jego ester metylowy,

15 Kwas 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 β -hydroksy-1-trans-6-cyklopropyloheksenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowy i jego ester metylowy,

20 Kwas 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 β -hydroksy-1-trans-5-cyklopentylopentanylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowy i jego ester metylowy,

25 Kwas 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 β -hydroksy-1-trans-5-cyklopentylopentenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowy i jego ester metylowy,

Kwas 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 α -hydroksy-1-trans-4-fenylobutenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowy i jego ester metylowy,

30 Kwas 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 β -hydroksy-1-trans-4-fenylobutenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowy i jego ester metylowy,

35 Kwas 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 α -hydroksy-1-trans-5-fenylopentenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowy i jego ester metylowy,

Kwas 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 β -hydroksy-1-trans-5-fenylopentenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowy i jego ester metylowy,

40 Kwas 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 α -hydroksy-1-trans-6-fenyloheksanylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowy i jego ester metylowy,

Kwas 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 β -hydroksy-1-trans-6-fenyloheksanylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowy i jego ester metylowy,

45 Kwas 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 β -hydroksy-1-trans-6-fenyloheksanylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowy i jego ester metylowy.

Również następujące związki o wzorze ogólnym 1, w którym A = cis-etylen, R=R₂=H, R₁-trans-H otrzymuje się analogicznie do metod opisanych w przykładach powyżej. Wartości R₁ oznaczono na ich krzemionkowym przez elucję mieszaniną benzen—dioksan—ester kwasu octowego (20:20:1)

Kwas 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 β -hydroksy-4n-butylo-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-4cis-heksanokarboksylowy-1 R₁ = 0,55 — temp. 78—80°C,

Kwas 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 α -hydroksy-4n-butylo-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-4cis-heksanokarboksylowy-1 R₁ = 0,605,
 60 Kwas 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 α -hydroksy-4n-butylo-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-4cis-heksanokarboksylowy-1 R₁ = 0,525,
 Kwas 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 β -hydroksy-4n-butylo-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-4cis-heksanokarboksylowy-1 R₁ = 0,565 a

także α - lub β -sulfotlenek kwasu 6-[3 α -(3 β -hydroksy-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego o temperaturze topnienia 110–125° lub 110–118°.

Przykład VII. Mieszaninę 39 mg kwasu 6-[1,1-dwuketo-3 α -(3 β -hydroksy-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego (z Przykładu 3) i 5 ml acetonitrylu mieszając ogrzewa się w temperaturze 60°C i zadaje przez wkraplanie 20 ul. roztworu 121 mg tris-(hydroksymetylo)-aminometanu w 0,2 ml wody. Mieszaninę reakcyjną mieszając ochładza się do temperatury pokojowej, a otrzymany osad oddziela się. W ten sposób otrzymuje się odpowiednią sól amoniową, która topi się w temperaturze 135–137°C.

Przykład VIII. Roztwór 0,62 g estru metylowego kwasu 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3-keto-1-trans-oktenylo)-4 β -d- α -metoksy-feniloacetoksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego w 5 ml czterowodoropiranu i 10 ml metanolu zadaje się mieszając w temperaturze 0°C 0,1 g borowodoru sodowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się przez 10 minut w temperaturze pokojowej, a następnie zadaje 1 ml 10% owym wodnego roztworu węglanu potasowego, miesza przez dalsze 5 minut i rozcieńcza 10 ml wody. Z kolei mieszaninę ekstrahuje się eterem, suszy otrzymany wyciąg i odparowuje. Pozostałość poddaje się preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym i eluuje dwukrotnie przy pomocy układu octan etylu–chlorek metylenu (odpowiednio w stosunku 3:2). Otrzymuje się ester metylowy kwasu 1-6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 β -hydroksy-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego, jako wolniej wędrujący związek, o wartości R_f 0,18, temperatura topnienia 47–50°C $[\alpha]_{25}^D = -7,94 \pm 0,25^\circ$.

Szybciej wędrujący izomer d-3 α -hydroksy, a mianowicie ester metylowy kwasu d-6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 α -hydroksy-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowy, wykazuje wartość R_f 0,31, temperaturę topnienia 96–99°C oraz $[\alpha]_{25}^D = 13,94 \pm 0,19^\circ$.

Wymienione obydwie estry hydrolizuje się do odpowiednich wolnych kwasów o następujących danych:

Kwas 1-3 β -OH: temperatura topnienia 102–103°C $[\alpha]_{25}^D = -8,15^\circ$,

Kwas d-3 α -OH: temperatura topnienia 106–108°C $[\alpha]_{25}^D = +6,85^\circ$.

Produkt wyjściowy otrzymuje się w następujący sposób: Mieszaninę 0,45 g estru metylowego kwasu 6-[1,1-dwuketo-3 α -(3-keto-1-trans-oktenylo)-4 β -(2-czterowodoropiranyloksy)-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego (z przykładu III), 10 ml czterowodorofuranu, 3 ml wody i 0,1 ml 2-normalnego kwasu chlorowodorowego miesza się w temperaturze pokojowej przez noc. Z kolei mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się przy pomocy 20 ml eteru etylowego, przemywa wodą, suszy i odparowuje. Pozostałość poddaje się preparatywnej chromatografii na żelu krzemionkowym i eluuje przy pomocy układu octan etylu–chlorek metyle-

nu (odpowiednio w stosunku 1:4). Otrzymuje się ester metylowy kwasu 6-[1,1-dwuketo-3 α -(3-keto-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego, o wartości R_f 0,24.

Do roztworu 0,13 g tego związku w 1 ml pirydyny wkrapla się mieszając w temperaturze 0°C 0,4 g chlorku d- α -metoksy-feniloacetyle, po czym roztwór miesza się dalej przez 5 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się przy pomocy 20 ml eteru etylowego, przemywa wodą, 0,5-normalnym roztworem kwasu chlorowodorowego i jeszcze raz wodą, a następnie suszy i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się na płytkach pokrytych 1 mm warstwą żelu krzemionkowego i dwukrotnie eluuje przy pomocy układu octan etylu–chlorek metylenu (1:24). Jako wolniej wędrującą frakcję otrzymuje się ester metylowy d-6-[1,1-dwuketo-3 α -(3-keto-1-trans-oktenylo)-4 β -d- α -metoksy-feniloacetoksy)-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego, o wartości R_f 0,213, który po przekrystalizowaniu z eteru etylowego topi się w temperaturze 80–81°C $[\alpha]_{25}^D = +45,72 \pm 0,10^\circ$.

Szybciej wędrujący izomer ($R_f = 0,32$, temperatura topnienia 63–65°C, $[\alpha]_{25}^D = 0,0^\circ$ (redukuje się i hydrolizuje analogicznie jak w opisanym przykładzie, przy czym otrzymuje się odpowiednie estry 3 α -hydroksy i 3 β -hydroksy oraz kwasy 3 α -hydroksy i 3 β -hydroksy, jak następuje ester metylowy kwasu 1-6-[1,1-dwuketo-3 α -(3 α -hydroksy-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2-tienylo]-heksanokarboksylowego, $R_f = 0,31$, temperatura topnienia 96–98°C, $[\alpha]_{25}^D = -11,21 \pm 0,18^\circ$ kwas 1-6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 α -hydroksy-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowy, temperatura topnienia 110–112°C, $[\alpha]_{25}^D = -9,05^\circ$ ester metylowy kwasu d-6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 β -hydroksy-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego, $R_f = 0,18$, temperatura topnienia 42–48°C, $[\alpha]_{25}^D = +10,71 \pm 0,09^\circ$ kwas d-6-[1,1-dwuokso-3 α -(3 β -hydroksy-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowy, temperatura topnienia 102–103°C, $[\alpha]_{25}^D = +7,3^\circ$.

Przykład IX. Roztwór 0,524 g estru metylowego kwasu 6-[1,1-dwuketo-3 α -(3-keto-4,4-dwumetylo-1-trans-oktenylo)-4 β -2-czterowodoropiranyloksy)-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego w 40 ml mieszaniny czterowodorofuranu-etanolu (3:5) zadaje się 0,116 g borowodoru sodowego, a następnie miesza się przez pół godziny w temperaturze pokojowej. Z kolei mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się przy pomocy 300 ml eteru etylowego, przemywa wodą i nasyconym wodnym roztworem chlorku sodowego, suszy i odparowuje.

Pozostałość rozpuszcza się w 10 ml metanolu i zadaje 20 mg kwasu p-toluenosulfonowego. Mieszaninę pozostawia się na noc w temperaturze pokojowej, a następnie zadaje 50 ml trójetyloaminy, odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość ekstrahuje eterem etylowym. Otrzymana-

ny wyciąg przemywa się wodą, suszy i odparowuje.

Pozostałość poddaje się preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym i eluuje jeden raz przy pomocy układu octanu etylu—chlorek metylenu (13:7). Jako wolniej wędrującą frakcję otrzymuje się ester metylowy kwasu 6-[1,1-dwuketo-3 α -(3 β -hydroksy-4,4-dwumetylo-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego o wzorze 47, który posiada wartość R_f 0,28 i w widmie NMR-owskim wykazuje sygnały przy 0,88, 1,22, 1,36, 2,29, 3,68, i 5,61 ppm.

Mieszaninę 147 mg tego estru, 3 ml metanolu o i 1 ml 1-normalnego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego pozostawia się na noc w temperaturze pokojowej, a następnie odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w 5 ml wody i 5 ml nasyconego wodnego roztworu chlorku sodowego, mieszaninę zakwasza kwasem siarkowym i ekstrahuje eterem etylowym.

Wyciąg przemywa się wodą i nasyconym wodnym roztworem chlorku sodowego, suszy i odparowuje. W ten sposób otrzymuje się kwas 6-[1,1-dwuketo-3 α -(3 β -hydroksy-4,4-dwumetylo-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowy, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny chlorku metylenu—eter etylowy topi się w temperaturze 102—103°C.

Produkt wyjściowy otrzymuje się następująco: Roztwór 5,9 g estru metylowego kwasu 6-[1,1-dwuketo-3 α -hydroksymetylo-4 β -(2-czterowodoropiranyloksy)-czterowodoro-2-tienylo]-heksanokarboksylowego (przykład III) w 1000 ml chlorku metylenu zadaje się na raz 24 g kompleksu pirydyny i trójtlenku chromu. Mieszaninę miesza się przez 15 minut w temperaturze pokojowej, przemywa wodą, suszy, traktuje węglem aktywnym, filtruje i odparowuje. Pozostałość krystalizuje się z eteru otrzymując ester metylowy kwasu 6-[1,1-dwuketo-3 α -formylo-4 β -(2-czterowodoropiranyloksy)-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego.

Mieszaninę 0,5 g estru metylowego kwasu 6-[1,1-dwuketo-3 α -formylo-4 β -(2-czterowodoropiranyloksy)-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego, 0,665 g 1-trójn-butylo-fosforanylidenu-3,3-dwumetylo-heptanonu-2 oraz 20 ml eteru metylowego miesza się w temperaturze pokojowej przez noc. Kryształiczny materiał odsacza się uzyskując w ten sposób ester metylowy kwasu 6-[1,1-dwuketo-3 α -(3-keto-4,4-dwumetylo-1-trans-oktenylo)-4 β -(2-czterowodoropiranyloksy)-czterowodoro-2 β -tienylo]-heksanokarboksylowego.

Przesącz odparowuje się, a każdy gram pozostałości chromatografuje się na 30 g żelu krzemionkowego eluując kolumny przy pomocy układu octanu etylu—chloroform (1:9). W ten sposób otrzymuje się dalszą ilość poprzednio wymienionego produktu. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny czterowodoro furan—eter etylowy produkt topi się w temperaturze 106—107°C.

Przykład X. Do roztworu 0,129 g kwasu 6-[1,1-dwuketo-3 α -(3 β -hydroksy-4,4-dwumetylo-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tie-

nylo]-heksanokarboksylowego w 20 ml acetonitrylu energicznie mieszając wkrapla się w temperaturze 60°C 0,3 ml normalnego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Mieszaninę pozostawia się do powolnego schłodzenia do temperatury pokojowej, odsacza wydzielony drobny biały osad i krystalizuje go z mieszaniny etanol—octan etylu. Otrzymuje się odpowiednią sól sodową o temperaturze topnienia 164—167°C.

W analogiczny sposób wytwarza się sól amoniową wymienionego kwasu i tris-(hydroksymetylo)-aminometanu, która jest materiałem gumopodobnym.

Przykład XI. Roztwór 95 mg estru metylowego kwasu 6-[1,1-dwuketo-3 α -(3-keto-4,4-dwumetylo-1-trans-oktenylo)-4 β -(2-czterowodoropiranyloksy)-czterowodoro-2 β -tienylo]-cis-heksanokarboksylowego-4 w 3 ml mieszaninie czterowodorofuran-etanol (1:1) zadaje się 50 mg borowodoru sodowego, a następnie całość miesza przez pół godziny w temperaturze pokojowej. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 20 ml eteru etylowego, przemywa wodą i nasyconym wodnym roztworem chlorku sodowego, suszy i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w 2 ml metanolu i mieszając zadaje 50 ml 2-normalnego kwasu siarkowego. Z kolei mieszaninę pozostawia się przez noc w temperaturze pokojowej, rozcieńcza 20 ml eteru etylowego, przemywa wodą i nasyconym wodnym roztworem chlorku sodowego, suszy i odparowuje.

Pozostałość poddaje się preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym i eluuje dwukrotnie przy pomocy układu octanu etylu—chlorek metylenu (3:2). Otrzymuje się ester metylowy kwasu 6-[1,1-dwuketo-3 α -(3 β -hydroksy-4,4-dwumetylo-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-cis-heksanokarboksylowego-4 o wzorze 48, który w widmie w podczerwieni wykazuje pasma przy 2930, 2860 i 1725 cm⁻¹.

Mieszaninę 50 mg estru metylowego kwasu 6-[1,1-dwuketo-3 α -(3 β -hydroksy-4,4-dwumetylo-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-2 β -tienylo]-cis-heksanokarboksylowego-4, 1 ml metanolu i 0,2 ml 2-normalnego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego pozostawia się przez noc w temperaturze pokojowej, a następnie odparowuje. Do pozostałości dodaje się 1 ml wody i 2 ml nasyconego wodnego roztworu chlorku sodowego, po czym mieszaninę zakwasza się 2n kwasem siarkowym i ekstrahuje eterem etylowym. Uzyskany wyciąg przemywa się wodą i nasyconym wodnym roztworem chlorku sodowego, suszy i odparowuje, otrzymując kwas 6-[1,1-dwuketo-3 α -(3 β -hydroksy-4,4-dwumetylo-1-trans-oktenylo)-4 β -hydroksy-czterowodoro-2 β -tienylo]-cis-heksanokarboksylowy-4.

Produkt wyjściowy wytwarza się następująco: Mieszaninę 1 g rozdrobnionego sodu, 40 ml etanolu i 4,94 ml estfu etylowego kwasu tioglikolowego zadaje się na raz 8,65 g estru etylowego kwasu 3,3-dwuetoksykrotonowego w temperaturze 0°C, po czym całość miesza się w temperaturze pokojowej, suszy i zadaje 43 ml sulfotlenku dwumetylowego i 20 ml dwumetyloformamidu. Z kolei

mieszaninę miesza się przez pół godziny w temperaturze 0°C i przez 2 godziny w temperaturze pokojowej, wlewa się do zimnej wody i ekstrahuje eterem etylowym. Warstwę wodną zakwasza się 21,7 ml zimnego 2-n kwasu chlorowodorowego i ekstrahuje eterem etylowym. Otrzymany wyciąg suszy się i odparowuje otrzymując ester etylowy kwasu 2-dwuetoksymetylowego-4-keto-czterowodorotiofenokarboksylowego-3, który w widmie w podczerwieni wykazuje pasma przy 1750, 1725, 1650 i 1615 cm⁻¹.

Do zawiesiny 5,1 g wodoru sodowego w 400 ml etanolu wkrapla się 36,95 g estru etylowego kwasu 2-dwuetoksymetylo-4-keto-czterowodorotiofenokarboksylowego-3, po czym mieszaninę oziębia się do temperatury poniżej -60°C. Mieszaninę reakcyjną miesza się dalej przez pół godziny, rozcieńcza 1000 ml eteru etylowego, przemycia zimną wodą, suszy i odparowuje, otrzymując ester etylowy kwasu 2-dwuetoksymetylo-4-hydroksy-czterowodorotiofenokarboksylowego-3, który w widmie NMR-owskim wykazuje sygnały przy 1,25, 2,2 i 3,65 ppm.

Roztwór 5 g estru etylowego kwasu 2-dwuetoksymetylo-4-hydroksy-czterowodorotiofenokarboksylowego-3 w 50 ml czterowodorofuranu ochładza się do temperatury 0°C i w ciągu 5 minut zadaje w porcjach 0,68 g glinowodoru litowego. Mieszaninę miesza się przez pół godziny w temperaturze 0°C, rozcieńcza kilkoma kroplami wody i 50 ml eteru etylowego, a następnie sączy. Uzyskany przesącz suszy się i odparowuje otrzymując 2-dwuetoksymetylo-4-hydroksy-czterowodorotiofen, który w widmie w podczerwieni wykazuje pasma przy 3610 i 3420 cm⁻¹.

Mieszaninę 0,995 g 2-dwuetoksymetylo-4-hydroksy-3-hydroksymetylo-czterowodorotiofenu, 4 ml pirydyny i 1,25 g chlorku benzoilu miesza się przez 15 minut w temperaturze 0°C i przez 4 godziny w temperaturze pokojowej. Wtedy mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 2 ml wody i ekstrahuje eterem etylowym. Uzyskany wyciąg przemycia się wodą, 1-normalem kwasem chlorowodorowym i 10%-owym wodnym roztworem węglanu potasowego, a następnie suszy i odparowuje otrzymując 4-benzoiloksy-3-benzoiloksymetylo-2-dwuetoksymetylo-czterowodorotiofen, który w widmie NMR-owskim wykazuje sygnały przy 1,2, 3,0, 3,65, 4,5, 7,4 i 8,1 ppm.

Mieszaninę 2,98 g 4-benzoiloksy-3-benzoiloksymetylo-2-dwuetoksymetylo-czterowodorotiofenu, 54 ml kwasu octowego i 38 ml wody ogrzewa się mieszając przez 24 godziny w temperaturze 60—70°C, po czym mieszaninę reakcyjną odparowuje się, a pozostałość ekstrahuje eterem etylowym. Uzyskany wyciąg przemycia się wodą i 10%-owym wodnym roztworem węglanu potasowego, suszy i odparowuje, otrzymując 4-benzoiloksy-3-benzoiloksymetylo-2-karboksyaldehyd, który w widmie NMR-owskim wykazuje sygnały przy 7,4, 8,0 i 9,5 ppm.

Roztwór 119 mg 4-benzoiloksy-3-benzoiloksymetylo-2-karboksyaldehyd w 2 ml etanolu zadaje się na raz, w temperaturze 0°C, 38 g borowodoru sodowego i miesza mieszaninę przez pół godziny.

Z kolei mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się eterem etylowym, a uzyskany wyciąg przemycia wodą, suszy i odparowuje, otrzymując 4-benzoiloksy-3-benzoiloksymetylo-2-hydroksymetylo-czterowodorotiofen, który w widmie NMR-owskim wykazuje pasma przy 3,7, 4,1, 9,6, 7,4 i 8,0 ppm.

Mieszaninę 179 mg 4-benzoiloksy-3-benzoiloksymetylo-2-hydroksymetylo-czterowodorotiofenu, 25 ml pirydyny i 1 ml toluenu wkrapla się mieszając do oziębionej do -5°C mieszaniny 49 mg trójbromku fosforu, 3 ml benzenu i 1 ml toluenu. W czasie dodawania temperaturę mieszaniny reakcyjnej utrzymuje się poniżej -3°C, a następnie miesza ją przez 1 godzinę w temperaturze -5°C i przez noc w temperaturze pokojowej. Z kolei mieszaninę ekstrahuje się eterem etylowym, a uzyskany wyciąg przemycia wodą, suszy i odparowuje, otrzymując 4-benzoiloksy-3-benzoiloksymetylo-2-bromometylo-czterowodorotiofen, który w widmie NMR-owskim wykazuje pasma przy 3,7, 4,6, 7,5 i 8,1 ppm.

Mieszaninę 100 mg 4-benzoiloksy-3-benzoiloksymetylo-2-bromometylo-czterowodorotiofenu, 2 ml sulfotlenku dwumetylowego i 50 ml cyjanku potasowego miesza się przez noc w temperaturze pokojowej. Z kolei mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się eterem etylowym, a uzyskany wyciąg przemycia wodą, suszy i odparowuje, otrzymując α-(4-benzoiloksy-3-benzoiloksymetylo-czterowodorotio-2-tienylo)-acetonitryl.

Mieszaninę 100 mg α-(4-benzoiloksy-3-benzoiloksymetylo-czterowodorotio-2-tienylo)-acetonitrylu, 2 ml metanolu i 0,5 ml 10%-owego wodnego roztworu węglanu potasowego miesza się przez 1 godzinę w temperaturze pokojowej. Z kolei mieszaninę reakcyjną zateża się i ekstrahuje eterem etylowym. Uzyskany wyciąg suszy się i odparowuje, otrzymując α-(4-hydroksy-3-hydroksymetylo-czterowodorotio-2-tienylo)-acetonitryl.

Mieszaninę 100 mg α-(4-hydroksy-3-hydroksymetylo-czterowodorotio-2-tienylo)-acetonitrylu, 1 ml 2,2-dwumetoksypropanu i 10 mg kwasu p-toluenosulfonowego gotuje się przez 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną, a następnie zadaje 20 ul trójetiloaminy i odparowuje. Pozostałość ekstrahuje się eterem etylowym, a uzyskany wyciąg przemycia się wodą, suszy i odparowuje, otrzymując acetonid α-(4-hydroksy-3-hydroksymetylo-czterowodorotio-2-tienylo)-acetonitrylu.

Mieszaninę 210 mg acetonidu α-(4-hydroksy-3-hydroksymetylo-czterowodorotio-2-tienylo)-acetonitrylu, 175 mg kwasu m-chloronadbenzoesowego i 5 ml chlorku metylenu miesza się przez 24 godziny w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną nasycza się gazowym amoniakiem, rozcieńcza 10 ml eteru etylowego, przemycia wodą, 10%-owym wodnym roztworem wodorosiarcznanu sodowego i wodą, a następnie suszy i odparowuje, otrzymując acetonid α-(4-hydroksy-3-hydroksymetylo-1,1-dwuokso-czterowodorotio-2-tienylo)-acetonitrylu.

Roztwór 240 mg acetonidu α-(4-hydroksy-3-hydroksymetylo-1,1-dwuokso-czterowodorotio-2-tienylo)-acetonitrylu w 5 ml benzenu ochładza się do temperatury 15°C i mieszając, przez wkraplanie,

zadaje 1 ml 1,9-molowego roztworu glinowodoru dwuizobutyloвого w heksanie. Mieszaninę reakcyjną miesza się przez dalsze dwie godziny w temperaturze 15—20°C, ochładza do temperatury 0°C, zadaje 0,5 ml 2-n kwasu siarkowego i miesza jeszcze przez 15 minut w temperaturze 0°C. Z kolei mieszaninę rozcieńcza się eterem etylowym, przemycywa wodą, suszy i odparowuje. Otrzymuje się acetonid α -(4-hydroksy-3-hydroksymetylo-1,1-dwuokso-czterowodoro-2-tienylo)-acetaldehydu.

Roztwór 665 mg bromku 4-karboksybutylo-trójtienylofosfoniowego w 10 ml sulfotlenku dwumetylowego zadaje się 2 ml 1,5-molowego roztworu metylosulfinylometylosodu w sulfotlenku dwumetylowym. Do tego roztworu mieszając dodaje się roztwór 248 mg acetonidu α -(4-hydroksy-3-hydroksymetylo-1,1-dwuokso-czterowodoro-2-tienylo)-acetaldehydu w 5 ml sulfotlenku dwumetylowego i mieszaninę miesza przez 10 minut w temperaturze pokojowej. Z kolei mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody, przemycywa eterem etylowym, pH warstwy wodnej nastawia na 3 przy pomocy 2-n kwasu siarkowego i ekstrahuje eterem. Użytkany wyciąg przemycywa się wodą, suszy i odparowuje, otrzymując acetonid kwasu 6-(4-hydroksy-3-hydroksymetylo-1,1-dwuokso-czterowodoro-2-tienylo)-cis-heksanokarboksylowego-4.

Mieszaninę 200 mg acetonidu kwasu 6-(4-hydroksy-3-hydroksymetylo-1,1-dwuokso-czterowodoro-2-tienylo)-cis-heksanokarboksylowego, 2 ml metanolu i 20 mg kwasu p-toluenosulfonowego gotuje się przez 4 godziny pod chłodnicą zwrotną i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w eterze etylowym, a roztwór przemycywa wodą, suszy i odparowuje, otrzymując ester metylowy kwasu 6-(4-hydroksy-3-hydroksymetylo-1,1-dwuokso-czterowodoro-2-tienylo)-cis-heksanokarboksylowego-4.

Roztwór 290 mg estru metylowego 6-(4-hydroksy-3-hydroksymetylo-1,1-dwuokso-czterowodoro-2-tienylo)-cis-heksanokarboksylowego w 2 ml pirydyny ochładza się do temperatury 0°C i zadaje 185 mg chlorku p-nitrobenzoilu. Mieszaninę reakcyjną miesza się przez 2 godziny w temperaturze 0°C i przez 15 godzin w temperaturze pokojowej, po czym wlewa do wody i ekstrahuje eterem etylowym. Użytkany wyciąg przemycywa się wodą, 2-normalnym kwasem siarkowym i wodą, po czym suszy i odparowuje, otrzymując ester metylowy kwasu 6-(4-hydroksy-3-p-nitrobenzoiloksymetylo-1,1-dwuokso-czterowodoro-2-tienylo)-cis-heksanokarboksylowego.

Mieszaninę 420 mg estru metylowego kwasu 6-(4-hydroksy-3-(p-nitrobenzoiloksymetylo)-1,1-dwuokso-czterowodoro-2-tienylo)-cis-heksanokarboksylowego-4, 5 ml chlorku metylenu, 90 mg dwuwodoropiranu i 10 mg kwasu pirydynowego miesza się w temperaturze pokojowej przez noc. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 20 ml eteru etylowego, przemycywa 10%-owym wodnym roztworem wodorowęglanu potasowego oraz wodą, suszy i odparowuje. Otrzymując ester metylowy kwasu 6-[1,1-dwuokso-3-(p-nitrobenzoiloksymetylo)-4-(2-czterowodoropiranyloksy)-czterowodoro-2-tienylo]-cis-heksanokarboksylowego-4.

-[1,1-dwuokso-3-(p-nitrobenzoiloksymetylo)-4-(2-heksenokarboksylowego-4.

Mieszaninę 500 mg estru metylowego kwasu 6-[1,1-dwuokso-3-(p-nitrobenzoiloksymetylo)-4-(2-czterowodoropiranyloksy)-czterowodoro-2-tienylo]-cis-heksanokarboksylowego-4, 5 ml metanolu i 0,5 ml 10%-owego wodnego roztworu węglanu potasowego miesza się przez 15 minut w temperaturze pokojowej. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną odparowuje się, a pozostałość rozpuszcza w eterze etylowym. Roztwór przemycywa się wodą, suszy i odparowuje, otrzymując ester metylowy kwasu 6-[1,1-dwuokso-3-hydroksymetylo-4-(2-czterowodoropiranyloksy)-czterowodoro-2-tienylo]-cis-heksanokarboksylowego-4.

Roztwór 400 mg estru metylowego kwasu 6-[1,1-dwuokso-3-hydroksymetylo-4-(2-czterowodoropiranyloksy)-czterowodoro-2-tienylo]-cis-heksanokarboksylowego-4 w 200 ml chlorku metylenu zadaje się na raz 1,6 g kompleksu pirydyny i trójtlenku chromu, po czym całość miesza się przez 15 minut w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną przemycywa się wodą, suszy, traktuje węglem aktywnym, filtruje i odparowuje, a pozostałość rozpuszcza w 20 ml eteru etylowego i zadaje 1,7 g 1-trójt-n-butylfosforanylideno-3,3-dwumetyloheptanonu-2. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się na noc w temperaturze pokojowej, a następnie odparowuje. Użytkaną pozostałość poddaje się preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym i eluuje przy pomocy układu octan etylu-chlorek metylenu (1:9). Jako główną frakcję otrzymuje się ester metylowy kwasu 6-[1,1-dwuokso-3 α -(3-keto-4,4-dwumetylo-1-trans-oktenylo)-4 β -(2-czterowodoropiranyloksy)-czterowodoro-2 β -tienylo]-cis-heksanokarboksylowego-4.

Zastrzeżenia patentowe

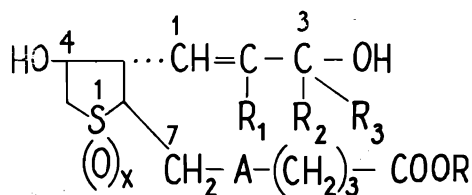
1. Sposób wytwarzania nowych tląprostaglandyn o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza wodór, równoważnik zasady albo alkil zawierający co najwyżej 12 atomów węgla, cykloalkil $-C_nH_{2n}$, który w pierścieniu zawiera 3—7 atomów węgla, a m oznacza liczbę całkowitą od 0 do 4, lub oznacza resztę $Ph-C_nH_{2n}$, w której Ph oznacza fenyl, a n oznacza liczbę całkowitą od 1 do 4, lub oznacza fenyl, A jest ugrupowaniem etylenowym lub etenylenowym, reszta R_1 oznacza wodór lub niższy alkil, o co najwyżej 4 atomach węgla, R_2 oznacza atom wodoru, R_3 oznacza alkil o co najwyżej 12 atomach węgla, cykloalkil C_nH_{2n} , którego pierścień zawiera 3—7 atomów węgla, m oznacza liczbę całkowitą od 0 do 4 lub oznacza resztę o wzorze $Ph-C_nH_{2n}$, w którym Ph oznacza fenyl, n oznacza liczbę całkowitą od 1 do 4, a x oznacza liczbę całkowitą od 1 do 4, a x oznacza liczbę całkowitą od 0 do 2, znamienny tym, że w 3-keto związku o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 , R_3 , A, x mają wyżej podane znaczenie, albo w jego solach, niskich estrach alkilowych lub nitrylach lub w eterach tych związków 4-hydroksylowych redukuje się grupę ketonową do grupy hydroksylowej i otrzymaną pochodną hydroksylową hydrolizuje się

w środowisku zasadowym lub kwaśnym, lub otrzymany nityl hydrolizuje się w środowisku silnie zasadowym, albo otrzymane estry lub sole hydrolizuje się, i/lub ewentualnie otrzymaną mieszaninę izomerów lub racematów rozdziela się na poszczególne izomery lub racematy, i/lub, ewentualnie otrzymane racematy rozdziela się na antypody optyczne.

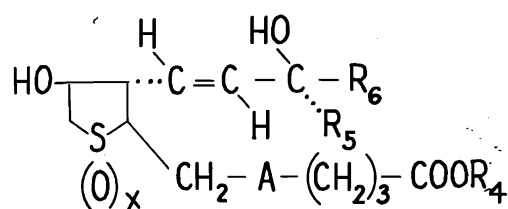
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że reakcję prowadzi się za pomocą wodorków prostych, kompleksowych wodorków metali lekkich, lub niższych alkoksydów glinowych.

3. Sposób wytwarzania nowych tiaprostaglandyn o wzorze 1, w którym R oznacza alkil, zawierający co najwyżej 12 atomów węgla, cykloalkil $-C_mH_{2m}$, którego pierścień zawiera 3—7 atomów węgla, a m oznacza liczbę całkowitą o wartości 0—4, lub grupę $Ph-C_nH_{2n}$, gdzie Ph oznacza fenyl, a n

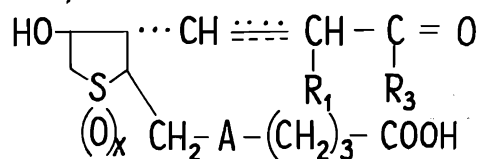
oznacza liczbę całkowitą o wartości 1—4, lub oznacza fenyl, A oznacza ugrupowanie etylenowe lub etenilenowe, reszta R_1 oznacza atom wodoru lub niski alkil, zawierający co najwyżej 12 atomów węgla, cykloalkil $-C_mH_{2m}$, w którym pierścień zawiera 3—7 atomów węgla, a m oznacza liczbę całkowitą o wartości 0—4, lub grupę o wzorze $Ph-C_nH_{2n}$, w którym Ph oznacza fenyl, n oznacza liczbę całkowitą o wartości 1—4, a x oznacza liczbę całkowitą o wartości 0—2, znamienny tym, że w 3-keto związku o wzorze 3, w którym R_1 , R_3 , A, x mają wyżej podane znaczenie lub w eterach tego związku 4-hydroksylowego, redukuje się grupę ketonową do grupy hydroksylowej i otrzymaną pochodną hydroksylową hydrolizuje się w środowisku kwaśnym i otrzymane kwasy przeprowadza się w ich estry działając odpowiednim związkiem dwuazowym.



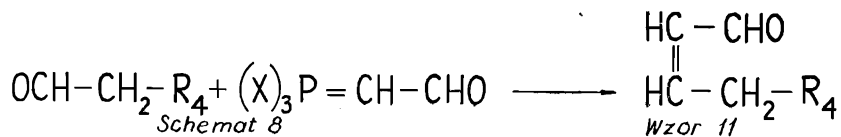
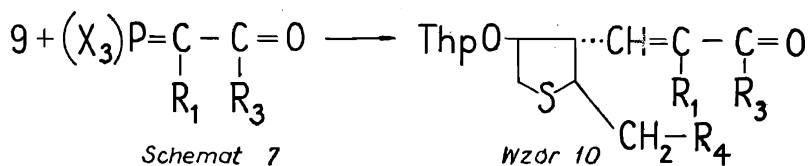
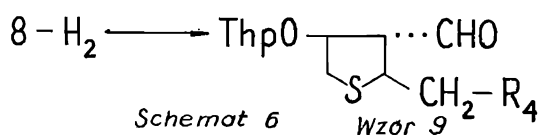
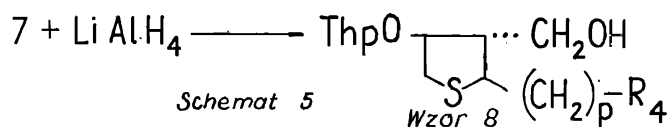
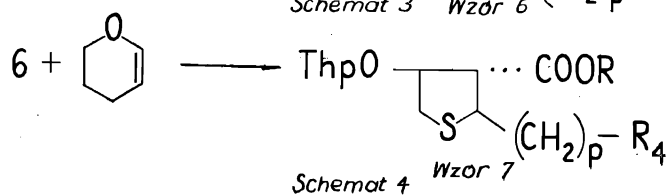
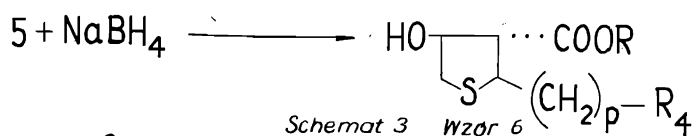
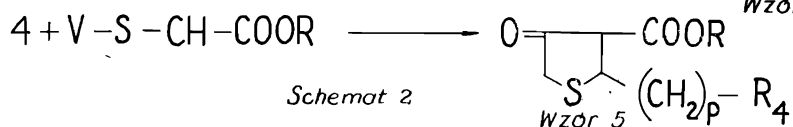
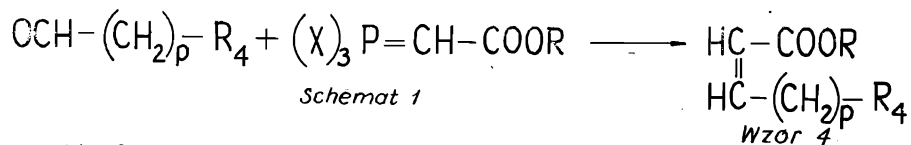
Wzór 1

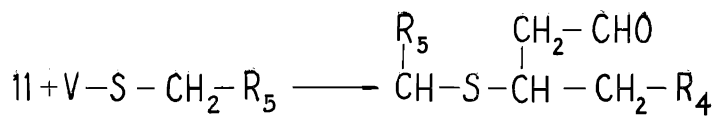


Wzór 2



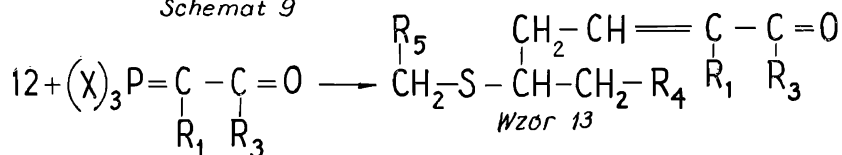
Wzór 3





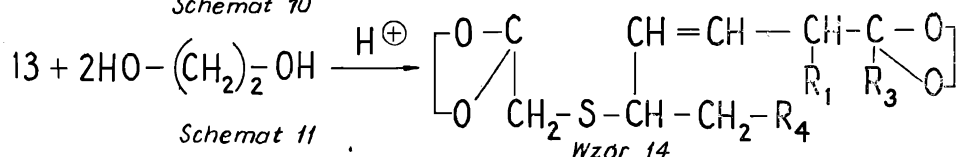
Schemat 9

Wzór 12



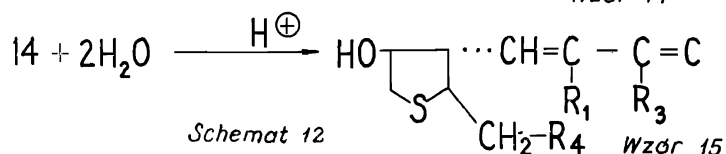
Schemat 10

Wzór 13



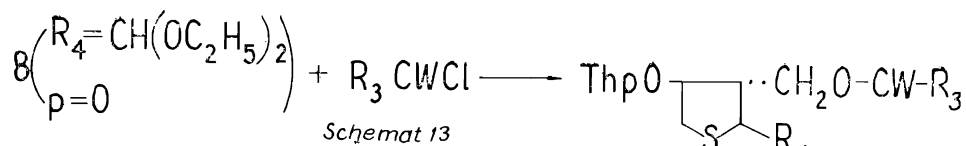
Schemat 11

Wzór 14



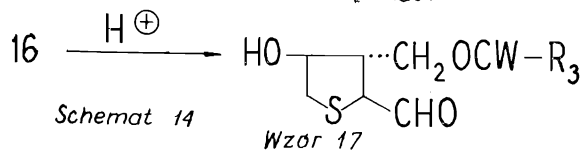
Schemat 12

Wzór 15



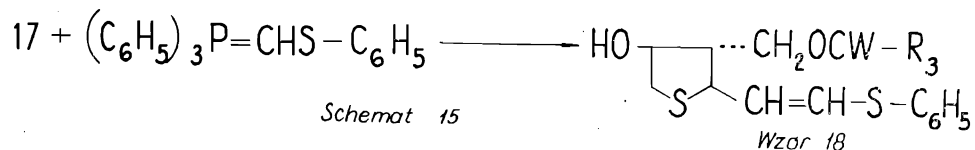
Schemat 13

Wzór 16



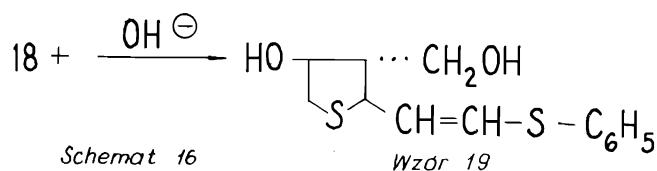
Schemat 14

Wzór 17



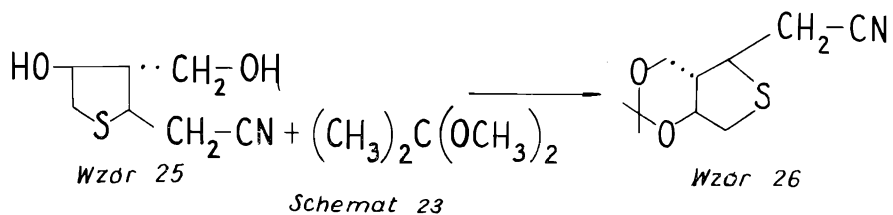
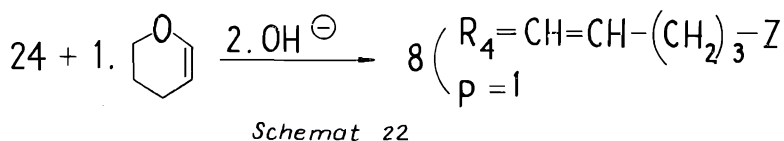
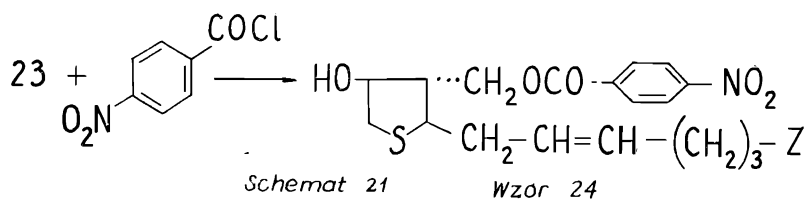
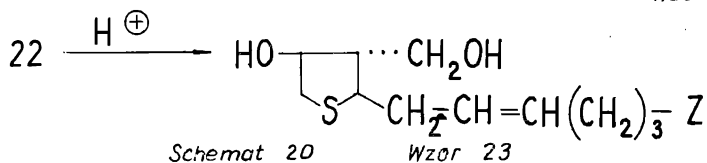
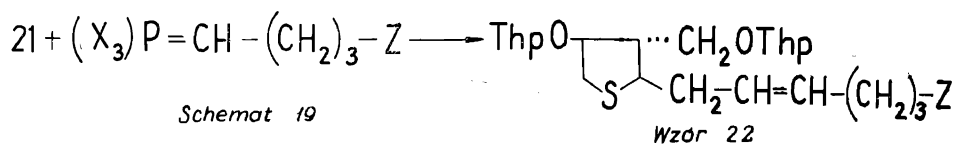
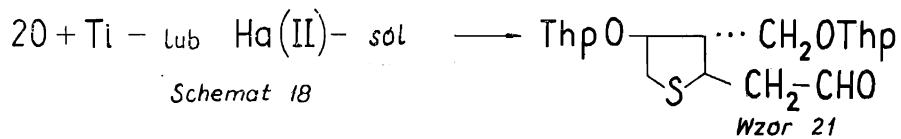
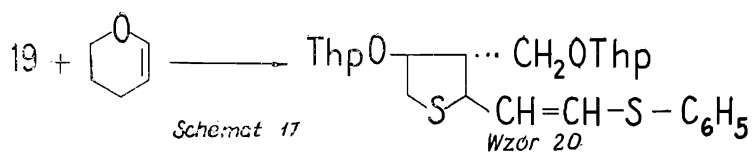
Schemat 15

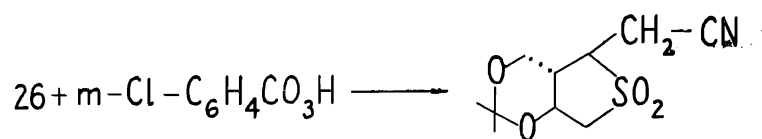
Wzór 18



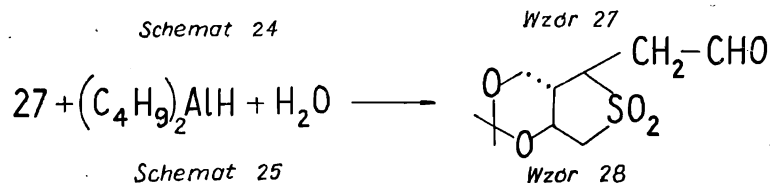
Schemat 16

Wzór 19

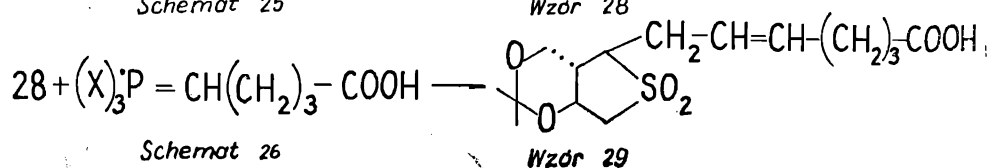




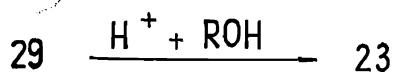
Schemat 24



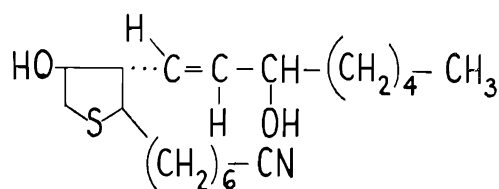
Schemat 25



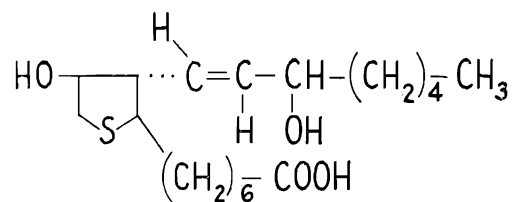
Schemat 26



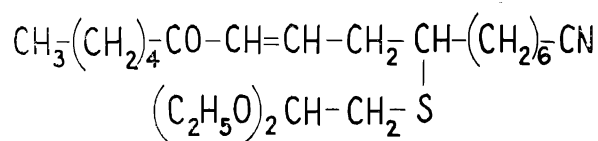
Schemat 27



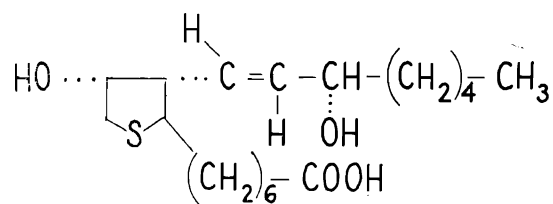
Wzór 30



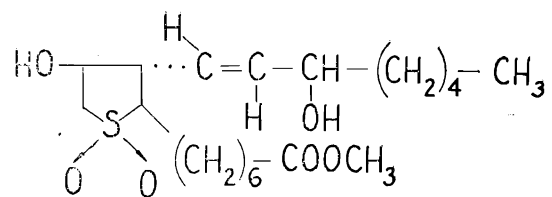
Wzór 31



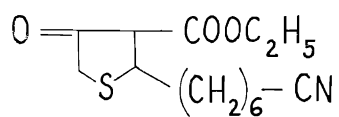
Wzór 32



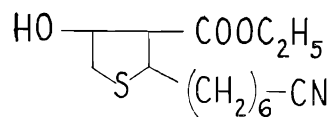
Wzór 33



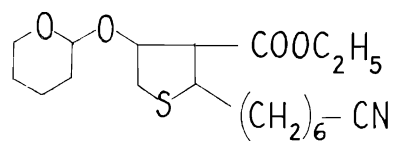
Wzrost 34



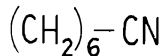
Wzór 35



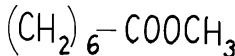
Wzór 36



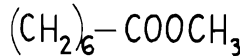
Wzrost 37



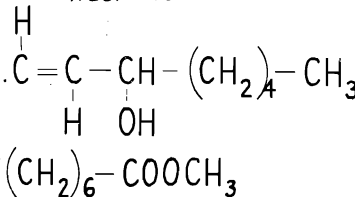
Wzór 38



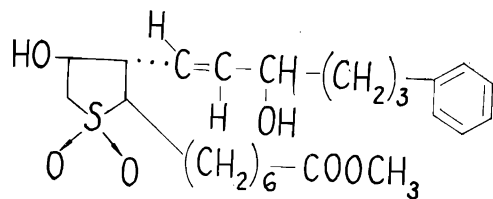
Wzór 39



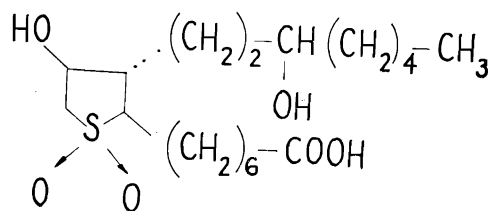
Wzór 40



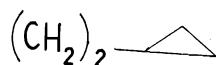
Wzór 41



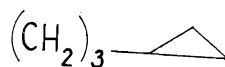
Wzór 42



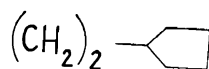
Wzór 43



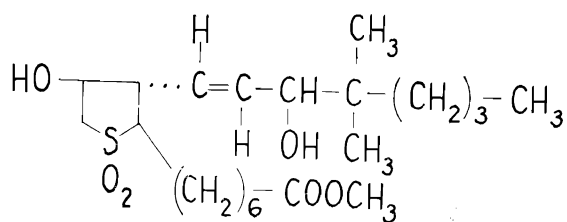
Wzór 44



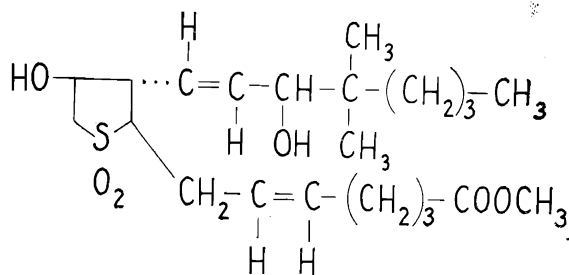
Wzór 45



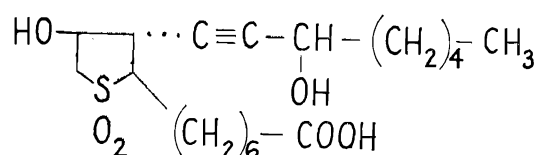
Wzór 46



Wzór 47



Wzór 48



Wzór 49