



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 13.06.72 (P. 156001)

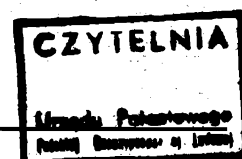
Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 10.04.73

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07c 61/36

Int. Cl.²
C07C 177/00



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: May and Baker Limited, Dagenham, Essex
(Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania pochodnych cyklopentanu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych cyklopentanu o interesującym działaniu farmaceutycznym.

Sposobem według wynalazku wytwarza się związki o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy prosty lub rozgałęziony zawierający 1—10 atomów węgla, niepodstawiony lub podstawiony rodnikiem alkoksylowym, rodnik cykloalkilowy zawierający 5—7 atomów węgla lub rodnik adamantylowy, R_5 oznacza rodnik alkilowy lub atom wodoru, n oznacza liczbę całkowitą 5, 6, 7 lub 8 oraz ich soli nietoksycznych.

W niniejszym opisie rodniki alkilowe i reszty alkilowe grup alkoksylowych mogą być proste lub rozgałęzione i mogą zawierać 1—6 atomów węgla, o ile nie zaznaczono inaczej.

Związki o ogólnym wzorze 1 posiadają przynajmniej trzy asymetryczne atomy węgla, przy czym dwa z nich umieszczone są w pozycji 1 i 2 pierścienia, a trzeci jest atomem węgla grupy metylidynowej łączącej grupy winylową, R_1 i OK. Inne asymetryczne atomy węgla mogą znajdować się w wymienionych rodnikach alkilowych lub resztach grup oznaczonych symbolami R_1 i R_5 . Wiadomo, że obecność takich atomów prowadzi do wystąpienia nowych lub w resztach grup oznaczonych symbolami R_1 i R_5 . Wiadomo, że obecność takich atomów prowadzi do wystąpienia izomerów.

2

Jednak wszystkie związki o ogólnym wzorze 1 wytworzone sposobem według wynalazku posiadają taką konfigurację, że łańcuchy przyłączone do atomów węgla w pozycji 1 i 2 są w stosunku do siebie w pozycji trans.

Sposobem według wynalazku wytwarza się wszystkie izomery odpowiadające wzorowi ogólnemu 1 i ich mieszaniny, w których łańcuchy przyłączone do atomów w pozycji 1 i 2 są odpowiednio w pozycji trans.

Sposób według wynalazku polega na kwaśnej hydrolizie związku o ogólnym wzorze 2, w którym A oznacza grupę o ogólnym wzorze 3, w którym R_7 oznacza grupy alkilowe proste lub rozgałęzione zawierające 1—6 atomów węgla, lub R_7 razem tworzą łańcuch etylenowy niepodstawiony lub podstawiony przy każdym atomie węgla jednakowymi grupami alkilowymi, prostymi lub rozgałęzionymi, zawierającymi 1—6 atomów węgla, zaś pozostałe symbole mają znaczenie podane wyżej.

Produktem wyjściowym w sposobie według wynalazku są aldehydy o ogólnym wzorze $R_6O(CH_2)_nCHO$, w którym R_6 oznacza atom wodoru lub odpowiednią grupę ruchomą pod wpływem kwasu, a n ma znaczenie podane wyżej.

Jako odpowiednie grupy ruchome pod wpływem kwasu rozumie się grupy łatwe do wyeliminowania drogą hydrolizy kwaśnej, nie powodujące reakcji ubocznych, takie jak grupa czterowodoropi-

ranylo-2 niepodstawiona lub podstawiona na przykład niższym rodnikiem alkilowym.

Przebieg całego procesu jest przedstawiony na schemacie. We wzorach występujących w tym schemacie R_1 , R_5 , R_6 mają znaczenie podane wyżej, a A oznacza grupę o wzorze 3, w którym R_7 oznacza jednakowe rodniki alkilowe tworzące łańcuch etylenowy niepodstawiony lub podstawiony przy każdym atomie węgla jednakowymi grupami alkilowymi, zaś R_8 oznacza rodnik alkilowy.

Korzystnie grupy R_7 tworzą razem łańcuch etylenowy. Sposób według wynalazku składa się tylko z 8 etapów przedstawionych na schemacie i pozwala na użycie stosunkowo tanich surowców, co stanowi znaczną korzyść w zestawieniu ze znanymi dotychczas sposobami wytwarzania tych sa-

nych związków

W celu otrzymania 2-hydroksyalkilocyklopenten-2-onów-1 o ogólnym wzorze 9, prowadzi się reakcję ~~redukcji~~ wzorze 10 z enaminą cyklopentanową, na przykład z morfolino-enaminą, w obojętnym rozpuszczalniku organicznym takim jak węglowodór aromatyczny, na przykład benzen, przy ciągłym usuwaniu wody, korzystnie w temperaturze 60—120°C, a następnie prowadzi się hydrolizę w środowisku kwaśnym, na przykład za pomocą kwasu solnego, korzystnie w temperaturze pokojowej, po czym ogrzewa się z kwasem, na przykład ze stężonym kwasem solnym, korzystnie w temperaturze około 100°C i w obojętnym rozpuszczalniku organicznym takim jak alkohol, na przykład butanol, co powoduje migrację wiązania podwójnego z pozycji egzocyklicznej do endocyklicznej.

Następnie na otrzymane hydroksyalkilocyklopenten-2-ony-1 o wzorze 9 działa się źródłem cyjanowodoru, na przykład cyjanohydryną acetonu, w obecności zasady, takiej jak węglan metalu alkalicznego, na przykład węglan sodu, w rozpuszczalniku wodnoorganicznym, takim jak wodny roztwór niższego alkanolu, na przykład wodny roztwór etanolu, korzystnie w temperaturze 50—110°C w stanie łagodnego wrzenia pod chłodnicą zwrotną. W reakcji tej otrzymuje się ketonitryle o wzorze 8.

Następnie przystępuje się do otrzymywania produktów o ogólnym wzorze 7. Ponieważ w produktach tych A oznacza grupę o wzorze 3, a więc będących ketalami, stosuje się lub przystosowuje do ich wytworzenia znany sposób przemiany ketonów w ketale, na przykład przez reakcję związku o wzorze 8 z odpowiednim alkoholem lub diolem w obecności katalizatora o charakterze kwasowym, na przykład kwasu p-toluenosulfonowego, z ciągłym usuwaniem wody.

Korzystnie reakcję tę przeprowadza się w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego, takiego jak węglowodór aromatyczny, na przykład benzen, w podwyższonej temperaturze, tak, aby można było usuwać wodę w aparacie Deana-Starka.

W celu otrzymania związków o wzorze 6 podaje się redukcji związku o wzorze 7. Redukcję prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym takim jak niższy eter dwualkilowy, na przykład eter dwuetylowy, korzystnie w temperaturze

od -80°C do +30°C, za pomocą znanego redukującego kompleksu metalu, korzystnie wodoru dwualkiloglinowego, na przykład wodoru dwuizobutyloglinowego w obojętnym rozpuszczalniku organicznym takim jak węglowodór aromatyczny, na przykład benzen.

2-Hydroksyalkilocyklopentanokarbonylowe o wzorze 6 są związkami nowymi i są produktami kluczowymi w sposobie według wynalazku.

Dla otrzymania nienasyconych ketonów o wzorze 5 prowadzi się reakcję związków o wzorze 6 z metylenotrójfenylo- lub trójalkilofosfanem o ogólnym wzorze $(Q)_3P = CHCOR_1$, w którym Q oznacza rodnik fenyłowy niepodstawiony lub podstawiony niższym rodnikiem alkilowym lub oznacza niższy rodnik alkilowy, korzystnie rodnik n-butyłowy, a R_1 ma znaczenie podane wyżej. Reakcję korzystnie prowadzi się w temperaturze 20—100°C, w stanie łagodnego wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Przez utlenienie ketonów o wzorze 5 otrzymuje się kwasy cyklopentanoalkanokarbonylowe o wzorze 4. Reakcję prowadzi się korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, za pomocą znanego środka stosowanego do przekształcania końcowych grup hydroksymetylowych w grupy karbonylowe bez naruszania wiązań podwójnych węgiel-węgiel lub grupy A, na przykład za pomocą trójtlenku chromu i kwasu siarkowego w dwumetyloformamidzie, korzystnie w temperaturze -5 do +10°C.

Redukcja kwasów cyklopentanoalkanokarbonylowych o wzorze 4 prowadzi do kwasów cyklopentanoalkanokarbonylowych o wzorze 2. Redukcję korzystnie przeprowadza się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak niższy alkanol, na przykład etanol, za pomocą znanego środka redukującego stosowanego do redukcji grupy ketonowej do grupy hydroksylowej bez naruszania podwójnych wiązań węgiel-węgiel, korzystnie za pomocą borowodoru metalu, na przykład borowodoru sodu, ewentualnie w obecności zasady, takiej jak wodorotlenek metalu alkalicznego, na przykład roztwór wodorotlenku sodu.

Z produktów o ogólnym wzorze 2 otrzymuje się następnie produkty o ogólnym wzorze 1.

Jeśli w ogólnym wzorze 2A oznacza grupę o wzorze 3, tzn. jeśli ma się do czynienia z ketalami, wówczas poddaje się je kwaśnej hydrolizie w środowisku wodnym, na przykład za pomocą wodnego roztworu kwasu solnego w temperaturze 45—70°C, otrzymując kwasy 5-(3-hydroksyalkenyl)-2-keto-cyklopentylo alkanokarbonylowe o wzorze 1. Jak wiadomo ze znanych sposobów, może okazać się korzystne równoczesne prowadzenie hydrolizy i etapu konwersji związków o wzorze 4 do związków o wzorze 2, w którym stosuje się środek redukujący, taki jak borowodorek metalu i zakwasza się sól metalu dla wydzielenia produktu o wzorze 2, tak modyfikując warunki procesu, by równocześnie zachodziła hydroliza ketalu do ketonu o wzorze 1. W ten sposób zmniejsza się liczbę operacji z ośmiu, jak to wykazano na schemacie, do siedmiu.

Enaminy cyklopentanonów służące jako produkty wyjściowe można sporządzić z cyklopentanonu

i aminy drugorzędowej, korzystnie w węglowodór-
aromatycznym, na przykład w benzenie lub
w toluenie, według metody G. Storka i współprac.
(J. Am. Chem. Soc., 85, 207 (1963)). Korzystnymi
aminami drugorzędownymi są drugorzędowe zasady
heterocykliczne o 5 do 6 członach zawierające a-
tom azotu, mogące zawierać w pierścieniu jeden
lub kilka heteroatomów dodatkowych, takich jak
tlen i azot. Przykładem takiej zasady jest mor-
folina. Jeśli amina zawiera więcej niż jeden atom
azotu, wówczas jeden atom azotu jest drugorzędo-
wy a pozostałe trzeciorzędowe.

Aldehydy o ogólnym wzorze 10 wytwarza się
przez zastosowanie lub adaptację znanych metod
lub przez reakcję nityrylu o ogólnym wzorze
 $R_6O(CH_2)_nCN$, w którym n i R_6 mają wyżej po-
dane znaczenie, w obojętnym rozpuszczalniku or-
ganicznym, takim jak niższy eter dwualkilowy,
na przykład eter dwuetylowy, z wodorkiem dwu-
alkiloglinowym, na przykład wodorkiem dwuizo-
butyloglinowym, w obojętnym rozpuszczalniku or-
ganicznym, takim jak węglowodór aromatyczny,
na przykład benzen, korzystnie w temperaturze
-80 do +30°C.

Aldehydy o wzorze 10, w którym R_6 oznacza
grupę labilną pod wpływem kwasów, na przykład
grupę czterowodoropiranylową-2, co jest zaznaczo-
ne symbolem R_6 , można również otrzymać przez
utlenienie związku o ogólnym wzorze $R_6O(CH_2)_n$
-CH₂OH, w którym n i R_6 mają znaczenie podane
wyżej, za pomocą znanego środka stosowanego do
przekształcania grupy hydroksymetylowej w grupę
formylową bez naruszenia wiązania eterowego,
na przykład za pomocą dwumetylosulfotlenku i
kompleksu pirydyna/bezwodnik siarkowy w tem-
peraturze pokojowej.

Nityryle o ogólnym wzorze $R_6O(CH_2)_nCN$ są pro-
duktami handlowymi lub łatwymi do otrzymania
znanymi metodami.

Korzystną metodą wytwarzania aldehydów o
wzorze 10, w którym $n = 6$, jest redukcja kwasu
aleurytynowego (9,10,16-trójhdroksypentadekano-
karboksylowego-1) będącego produktem handlo-
wym. Redukcję prowadzi się znanymi sposobami,
na przykład za pomocą nadjodanu sodu w roztwo-
rze wodnym, korzystnie w temperaturze 10-15°C,
lub za pomocą czteroocianu ołowiu.

Przez redukcję związków o budowie analogicznej
do kwasu aleurytynowego można wytworzyć al-
dehydy o ogólnym wzorze 10, w którym $n = 5$, 7
lub 8.

Ketonitryle o wzorze 8, w którym R_6 oznacza
rodnik alkilowy a zwłaszcza rodnik metylowy
przedstawiony symbolem R'_6 , a n ma znaczenie
podane wyżej, korzystnie otrzymuje się przez al-
kilowanie odpowiednich ketonitryli o wzorze 8, w
którym R_6 oznacza atom wodoru, rodnik hydrokso-
ylowy lub grupę $-(CH_2)_nCH_2OH$ korzystnie osłania-
ną za pomocą odpowiedniej grupy ochronnej, któ-
rą usuwa się następnie znanymi sposobami. Wy-
mieniony sposób jest korzystniejszy od sposobu
stosującego jako produkt wyjściowy enaminę al-
kilocyklopentanonu, gdyż w tym ostatnim przy-
padku tworzy się znaczna ilość 5-hydroksyalkilo-
2-alkilocyklopenten-2-onów-1 obok poszukiwanych
2-hydroksyalkilo-5-alkilocyklopenten-2-onów-1 o

wzorze 9, co wymaga zastosowania rozdzielenia izo-
merów w czasie trwania cyklu reakcyjnego.

W rezultacie korzystnym sposobem wytwarzania
ketonitryli, o wzorze 8, w którym R_6 oznacza rod-
nik alkilowy, korzystnie metylowy, a n ma zna-
czenie wyżej podane, jest kwaśna hydroliza zwią-
zków o ogólnym wzorze 11, w którym R_6 , R_6 i n
mają znaczenie wyżej podane, na przykład za po-
mocą silnego kwasu mineralnego, takiego jak kwas
nadchlorowy, w obecności niższego alkanolu, na
przykład etanolu.

Związki o ogólnym wzorze 11 wytwarza się ko-
rzystnie przez alkilowanie związków o ogólnym
wzorze 12, w którym R_6 i n mają znaczenie po-
dane wyżej, a R_6 oznacza grupę alkilową, korzyst-
nie etylową, za pomocą związku o ogólnym wzo-
rze R_5Z_1 w którym R_5 ma znaczenie podane wy-
żej, a Z_1 oznacza atom chlorowca korzystnie jodu.
Reakcję prowadzi się w obecności zasady, na przy-
kład węglanu potasu, metylanu sodu lub etylenu
sodu, w obecności polarnego obojętnego rozpusz-
czalnika organicznego, na przykład acetonu lub
niższego alkanolu, na przykład metanolu lub eta-
nolu, korzystnie w podwyższonej temperaturze, na
przykład w temperaturze wrzenia pod chłodnicą
zwrotną.

Związki o ogólnym wzorze 1 wytwarza się przez
reakcję związków o ogólnym wzorze 13, w którym
 R_6 i n mają znaczenia wyżej podane, ze szczawia-
nem dwualkilowym o ogólnym wzorze R_6OOC -
-COOR₆, w którym R_6 ma znaczenie wyżej poda-
ne, w obecności zasady takiej jak niższy alkoho-
lan sodu, na przykład metylan sodu, lub wodo-
rek sodu. Reakcję przeprowadza się korzystnie
w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, na
przykład w benzenie, w temperaturze 0-30°C.

Związki o ogólnym wzorze 13 otrzymuje się z
ketonitryli o wzorze 8, w którym R_6 oznacza atom
wodoru, a n ma znaczenie wyżej podane, stosu-
jąc znane sposoby osłaniania grupy hydroksylo-
wej przez grupę R'_6 , na przykład gdy R'_6 oznacza
grupę czterowodoropiranylową-2 przez działanie
3,4-dwuwodoro-2H-piranu w obecności kwasu, na
przykład kwasu solnego lub p-toluenosulfonowego.

Reakcję korzystnie przeprowadza się w obecno-
ści obojętnego rozpuszczalnika organicznego, na
przykład benzenu lub chloroformu, korzystnie w
temperaturze 40-70°C.

Metylenotrójfenylo-lub-trójkilofosfany o wzo-
rze $(Q)_3P = CHCOR_1$ stosowane, jak wspomniano
poprzednio, do reakcji z 2-hydroksyalkilocyklopent-
anokarbalddehydami o wzorze 6, w celu wytwa-
rzania nienasyconych ketonów o wzorze 5, mogą
być otrzymane przez reakcję chlorowcometyloketo-
nu o ogólnym wzorze $Z_2-CH_2-COR_1$, w którym R_1
ma znaczenie wyżej podane, a Z_2 oznacza atom
chloru lub bromu, z odpowiednią trójfenylo- lub
trójkilofosfiną, w dogodnym rozpuszczalniku or-
ganicznym, na przykład w chloroformie, w atmo-
sferze azotu, korzystnie w temperaturze 20-100°C,
a zwłaszcza w temperaturze wrzenia pod chłod-
nicą zwrotną, a następnie przez reakcję wytwor-
zonego halogenku 2-ketoalkilofosfoniowego z za-
sadą nieorganiczną, na przykład z wodnym roz-
tworem węglanu sodu w temperaturze pokojowej.

Jak powiedziano poprzednio, związki o wzorze 1 mogą być stosowane w postaci nietoksycznych soli.

Przez nietoksyczne sole pochodnych cyklopentanonu o ogólnym wzorze 1 rozumie się sole, których kationy są nieszkodliwe dla organizmów zwierzęcych przy stosowaniu w dawkach leczniczych tak, aby korzystne własności związków wyjściowych o wzorze 1 nie zostały popsułe przez uboczne działanie samych kationów. Korzystnie stosuje się sole rozpuszczalne w wodzie. Korzystnie jako sole stosuje się sole metali alkalicznych, na przykład sodu lub potasu, sole amonowe i sole amin farmaceutycznie dopuszczalnych, tzn. nietoksycznych.

Aminy nadające się do tworzenia takich soli z kwasami karboksylowymi są ogólnie znane i stanowią, na przykład, aminy otrzymane w teorii przez zastąpienie jednego lub kilku atomów wodoru w amoniaku rodnikami, które mogą być jednakowe lub różne gdy zastąpionych jest więcej niż jeden atomów wodoru i mogą stanowić rodniki alkilowe o 1–6 atomach węgla, rodniki hydroksyalkilowe o 3–6 atomach węgla, rodniki cykloalkilowe o 3–6 atomach węgla, rodniki fenyłowe, rodniki fenyloalkilowe o 7–11 atomach węgla, rodniki fenyloalkilowe o 7–15 atomach węgla, w których reszta alkilowa jest zastąpiona grupami hydroksylowymi.

Rodniki fenyłowe i reszty fenyłowe rodników fenyloalkilowych mogą być niepodstawione lub podstawione rodnikami alkilowymi zawierającymi 1–6 atomów węgla.

Aminy nadające się do stosowania w sposobie według wynalazku mogą być także aminami otrzymanymi teoretycznie przez zastąpienie dwóch atomów wodoru w amoniaku przez łańcuch węglowodorowy, który może być przerwany przez atomy azotu, tlenu lub siarki tak, aby utworzyć wraz z atomem azotu amoniaku, do którego przyłączone są grupy końcowe, pierścienie heterocykliczne o pięciu lub sześciu członach, niepodstawione lub podstawione jednym lub dwoma rodnikami alkilowymi o 1–6 atomach węgla.

Przykładem odpowiednich kationów amin są kationy: mono-, dwu- i trójmetyloamoniowe; mono-, dwu- i trójetyloamoniowe; mono-, dwu- i trójpropyloamoniowe; mono-, dwu- i trójizopropyloamoniowe; etyłodwumetyloamoniowy; mono-, dwu- i trój-2-hydroksyetyloamoniowe; etylo-bis-(2-hydroksyetylo)amoniowy; butylo-mono-(2-hydroksyetylo)amoniowy; trój-(hydroksymetylo)amoniowy; 1-etylo-2-metylopiperidyniowy, cykloheksyloamoniowy, benzyloamoniowy, benzylodwumetyloamoniowy, dwubenzyloamoniowy, 2-hydroksy-fenyloetyloamoniowy, piperidyniowy, morfoliniowy, piroolidyniowy, piperazyniowy, 1-metylopiperidyniowy, 4-etylomorfoliniowy, 1-izopropilopiroolidyniowy, 1,4-dwumetylopiperazyniowy, 1-butylopiperidyniowy, 2-metylopiperidyniowy, 1,3-dwuhydroksy-2-hydroksymetylo-propyloamoniowy.

Nietoksyczne sole wytwarza się na drodze reakcji stechiometrycznych ilości związku o ogólnym wzorze 1, w którym R_3 oznacza grupę karboksylową, z odpowiednimi zasadami, na przykład z wodorotlenkiem lub węglanem metalu alkalicznego,

go, wodorotlenkiem amonu, z amoniakiem lub z aminą w dogodnym rozpuszczalniku, korzystnie w wodzie w przypadku wytwarzania soli metali alkalicznych, bądź w wodzie lub izopropanolu w przypadku soli amonowych lub aminy.

Sole wydziela się z roztworu przez jego liofilizację lub przez filtrację gdy są wystarczająco nierozpuszczalne w środowisku reakcji, po ewentualnym usunięciu części rozpuszczalnika.

Przez termin „znane metody” rozumie się metody stosowane do tego celu lub opisane w literaturze.

Jak już zaznaczono poprzednio, w związku z obecnością kilku asymetrycznych atomów węgla, może wystąpić pewna ilość izomerów, które mogą być rozdzielone znanymi metodami. Na przykład diastereoizomery mogą być rozdzielone za pomocą chromatografii, przy użyciu metod absorpcji selektywnej, w roztworach lub w fazie gazowej, stosując odpowiednie adsorbenty. Postacie enancjomorficzne kwasnych produktów o wzorze 1 można rozdzielić poprzez wytworzenie soli aktywnej zasady, a następnie rozdzielanie otrzymanej pary diastereoizomerów, na przykład na drodze frakcjonowanej krystalizacji w dogodnym rozpuszczalniku, a następnie regeneracji rozdzielczek kwasów enancjomorficznych o wzorze 1.

Nowe związki o wzorze 1 posiadają interesujące własności farmakologiczne i z racji własności obniżania ciśnienia, rozszerzania oskrzeli, inhibicji wydzielania żołądkowego i stymulowania skurczów macicznych znajdują zastosowanie w lecznictwie.

W badaniach laboratoryjnych związki te powodują:

a) spadek o 10 mm Hg średniego ciśnienia krwi u szczura o ciśnieniu normalnym uspiętego uretanem i potraktowanego pempidyną przy podaniu leku drogą dożylną w dawce 0,0005–2,0 mg/kg ciężaru ciała;

b) inhibicji w 50% zwężenia oskrzeli wywołanego podaniem środka powodującego zwężenie oskrzeli (na przykład histaminy lub 5-hydroksytryptaminy) u świnki morskiej uspiętej uretanem, przy podaniu leku drogą dożylną w dawce 0,005–100 mg/kg ciężaru ciała zwierzęcia;

c) inhibicji w 50% wydzielania żołądkowego spowodowanego u szczura pentagastryną przy jej podaniu doustnym w wodnym roztworze chloru sodu przy dawce leku 1,0–100 mg/kg ciężaru ciała zwierzęcia/min.

d) wzrost o 100% amplitudy skurczów macicy u ciężarnego szczura przy podaniu w dawce 0,1–10 mg/kg ciężaru ciała.

Szczególnie interesujące są związki oraz ich sole nietoksyczne o ogólnym wzorze 1 w którym R_1 oznacza drugorzędową grupę alkilową, tzn. te związki, w których R_1 jest rozgałęziony na atomie węgla przyłączonym do grupy CHOH , a zwłaszcza kwas 6-(5-3-hydroksy-4-metylookten-1-yl)-(2-keto-cyklopentyl)-heksanokarboksylowy-1 i jego nietoksyczne sole.

Ten nowy produkt posiada poważne działanie rozszerzające oskrzela przy stosunkowo niewysokim działaniu obniżającym ciśnienie, dzięki czemu jest on szczególnie użyteczny jako środek roz-

szerzający oskrzela w tych przypadkach, gdy wytwarzanie działania obniżającego ciśnienie jest przeciwwskazane.

Przykładem innych interesujących produktów jest kwas 6-(5-(3-hydroksy-5-metyloheksen-1-ylo)-2-ketocyklopentyl)-heksanokarboksylowy-1, kwas 6-(5-(3-cyklopentyl-3-hydroksypropen-1-ylo)-2-ketocyklopentyl)-heksanokarboksylowy-1, kwas 6-(5-(3-hydroksydodecen-1-ylo)-2-ketocyklopentyl)-heksanokarboksylowy-1, kwas 6-(5-(3-hydroksy-5-metylookten-1-ylo)-2-ketocyklopentyl)-heksanokarboksylowy-1, kwas 6-(5-(3-hydroksy-6-metylookten-1-ylo)-2-keto-cyklopentyl)-heksanokarboksylowy-1, kwas 6-(5-(3-hydroksy-7-metylookten-1-ylo)-2-ketocyklopentyl)-heksanokarboksylowy-1, kwas 6-(5-(3-cykloheksyl-3-hydroksypropen-1-ylo)-2-ketocyklopentyl)-heksanokarboksylowy-1, kwas 6-(5-(3-hydroksy-8-metoksyokten-1-ylo)-2-ketocyklopentyl)-heksanokarboksylowy-1, kwas 6-(5-(3-adamantyl-3-hydroksy-propen-1-ylo)-2-ketocyklopentyl)-heksanokarboksylowy-1, kwas 6-(5-(3-hydroksyokten-1-ylo)-3-metylo-2-ketocyklopentyl)-heksanokarboksylowy-1, kwas 6-(5-(3-acetoksy-4-metylookten-1-ylo)-2-ketocyklopentyl)-heksanokarboksylowy-1.

Związki o ogólnym wzorze 1 są najczęściej stosowane w postaci środków farmaceutycznych zawierających te związki jako składnik aktywny lub co najmniej jeden z nowych związków w postaci soli nietoksycznych w mieszaninie z farmaceutycznie dopuszczalną substancją rozcieńczającą lub zaprawiającą.

W praktyce klinicznej nowe związki wchodzące w zakres niniejszego wynalazku są zazwyczaj podawane doustnie, doodbytniczo, dopochwowo, pozajelitowo lub w postaci aerozolu.

Jako środki do podawania doustnego można przytoczyć tabletki, pigułki, proszki do zamglawiania i granulki.

Preparaty do wstrzyknięć zawierają zazwyczaj przynajmniej 0,25% wagowych składnika aktywnego, a pozostałe preparaty 0,1% wgowych.

Dawki do stosowania zależą oczywiście od pożądanego wyniku leczenia, sposobu podawania, czasu leczenia i indywidualnej wrażliwości.

Dawki dla dorosłego wynoszą zazwyczaj 0,02—2,0 mg do podawania w aerozolu jako środka rozszerzającego oskrzela, oraz 0,002—2,0 mg/kg ciężaru ciała do podawania drogą dożylną, korzystnie z szybkością 0,0001—1,0 mg/kg ciężaru ciała i na minutę jeśli stosuje się je jako środek obniżający ciśnienie. Przy podawaniu doustnym jako inhibitory wydzielania żołądkowego zazwyczaj stosuje się 0,001-0,3 mg/kg ciężaru ciała, a przy podawaniu dożylnym 0,01—1,0 mg/kg ciężaru ciała, korzystnie z szybkością 0,02—20 mg/kg ciężaru ciała i na minutę jeśli używa się je jako stymulatory skurczów macicy. Oczywiście dawki te mogą być w miarę potrzeby powtarzane.

Związki o ogólnym wzorze 1 i ich sole nietoksyczne mogą być podawane doustnie jako środki rozszerzające oskrzela za pomocą wszelkich znanych metod podawania drogą inhalacji produktów, które same nie są gazami.

Roztwór związku aktywnego w farmaceutycznie dopuszczalnym rozpuszczalniku, takim jak woda,

może być podawany w postaci bardzo drobnych cząstek nadających się do inhalacji za pomocą aparatów do zamglawiania lub pulweryzatorów mechanicznych zwykłego typu.

Korzystne jest rozcieńczanie roztworu do zamglawiania, zwłaszcza wodą: szczególnie nadają się do inhalacji roztwory zawierające 0,2—20 mg, korzystnie 0,2—5 mg produktu aktywnego na ml roztworu.

Roztwory mogą zawierać substancje stabilizujące, takie jak kwaśny siarczyn sodu i środki buforujące, dzięki którym roztwór staje się izotoniczny, na przykład chlorek sodu, cytrynian sodu i kwas cytrynowy.

Związki aktywne mogą być również podawane na drodze inhalacji w postaci aerozoli otrzymanych z kompozycji farmaceutycznych samonapędzających się.

Poniższe przykłady ilustrują sposób według wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Kwas 6-(5-(3-hydroksy-4-metylookten-1-ylo)-2-ketocyklopentyl)-heksanokarboksylowy-1

a) Wytwarzanie 2-(7-hydrokseyheptyl)-cyklopenten-2-onu-1. W temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin, w atmosferze azotu ogrzewa się mieszaninę 22 g 7-(czterowodoropiranyloksy-2)-heptanal i 21,4 g 1-morfolinocyklopentenu (czyli morfolinoenaminy cyklopentanonu) w 25 ml benzenu, usuwając w sposób ciągły wytworzoną wodę, przy użyciu nasadki Deana-Starka.

Dodaje się 10 ml benzenu, a następnie wkrapla się 28 ml 18% kwasu solnego i miesza się w ciągu 2 godzin. Oddziela się warstwę organiczną i odparowuje ją. Do pozostałości dodaje się 72 ml stężonego kwasu solnego i 300 ml butanolu. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 100°C w ciągu 1 godziny i zateża roztwór do otrzymania substancji oleistej. Dodaje się eter dwuetylowy i przemycywa eterowy roztwór kwaśnym węglanem sodu, następnie wodą i suszy nad siarczanem sodu. Odparowuje się rozpuszczalnik, i destyluje pozostałość pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 11,7 g 2-(7-hydrokseyheptyl)-cyklopenten-2-onu-1 o temperaturze wrzenia 125—170°C (0,15 mm Hg, n_D^{25} 1,490, λ_{max} 228 mμ w etanolu).

7-(czterowodoropiranyloksy-2)-heptanal użyty jako surowiec otrzymuje się w sposób następujący.

Do mieszaniny 284 g 6-hydrokseyheksanokarbonitrylu i 10 kropli stężonego kwasu solnego wkrapla się w temperaturze 40°C przy mieszaniu, 272 g 3,4-dwuwodoro-2H-piranu. Pozwala się na ogrzanie mieszaniny do temperatury 65°C i utrzymuje się tę temperaturę w ciągu 1 godziny. Roztwór oziębia się, dodaje do niego 500 ml benzenu i przemycywa roztworem kwaśnego węglanu sodu a następnie wodą i suszy nad siarczanem sodu. Odparowuje się rozpuszczalnik i destyluje pozostałość pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 411 g 6-(czterowodoropiranyloksy-2)-heksanokarbonitrylu o temperaturze wrzenia 100—130°C/0,1 mm Hg, n_D^{25} 1,455.

W temperaturze 10°C wkrapla się 19,4 g wodoru dwuizobutyloglinowego w 50 ml bezwodnego benzenu do mieszanego roztworu 6-(cztero-

wodoropiranyloksy-2)-heksanokarbonitrylu w 200 ml bezwodnego eteru dwuetylowego. Miesza się roztwór w temperaturze 10°C w ciągu 30 minut i dodaje go do 300 ml 2n kwasu siarkowego o temperaturze 0°C. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 30°C w ciągu 30 minut, nasyca chlorem sodu i rozdziela utworzone warstwy. Warstwę wodną ekstrahuje się eterem dwuetylowym, łączy warstwy organiczne, przemywa je roztworem węglańu sodu, a następnie wodnym roztworem chlorku sodu i suszy nad siarczanem sodu. Odparowuje się rozpuszczalnik i destyluje pozostałość pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 12,7 g (7-(czterowodoropiranyloksy-2)heptanal o temperaturze wrzenia 78—106°C/0,1 mm Hg, n_D^{25} 1,456.

Można również postępować jak poprzednio lecz zastępując 7-(czterowodoropiranyloksy-2)heptanal 7-hydroksyheptanalem, otrzymanym jak podano poprzednio dla 7-(czterowodoropiranyloksy-2)heptanal lecz stosując 6-hydroksyheksanokarbonitryl zamiast 6-(czterowodoropiranyloksy-2)-heksanokarbonitrylu.

7-Hydroksyheptanal można korzystnie otrzymać w jednym etapie, wychodząc z kwasu aleurytynowego i stosując metodę opisaną poniżej.

Do 100 g kwasu aleurytynowego dodaje się roztwór 13,2 g wodorotlenku sodu w 660 ml wody i miesza zawiesinę w temperaturze 0—10°C. Otrzymuje się zawiesinę aleurytynianu sodu, do której dodaje się w ciągu 1 godziny roztwór 80 g nadjodanu sodu w 800 ml wody, utrzymując temperaturę poniżej 15°C. Dodaje się 200 ml dwuchlorometanu i miesza mieszaninę w ciągu 2,5 godz. o temperaturze wrzenia 15°C. Dodaje się jeszcze 300 ml dwuchlorometanu oraz 100 ml nasyconego roztworu kwaśnego węglańu sodu i energicznie miesza. Utworzony osad jodanu sodu usuwa się przez odsączenie i oddziela się warstwę dwuchlorometanu.

Warstwę wodną przemywa się 500 ml dwuchlorometanu, łączy ekstrakty dwuchlorometanowe i suszy je nad siarczanem magnezu. Usuwa się dwuchlorometan pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze poniżej 40°C i otrzymuje 43 g 7-hydroksyheptanolu, λ_{max} 3400 cm^{-1} , 2700 cm^{-1} , 1710 cm^{-1} .

b) Wytwarzanie 2-(7-hydroksyheptylo)-3-ketocyklopentanokarbonitrylu

Mieszaninę 17 g 2-(7-hydroksyheptylo)-cyklopentan-2-onu-1, 8,5 g cyjanohydryny acetonu, 8 ml wodnego 6% roztworu węglańu sodu i 50 ml metanolu miesza się i ogrzewa w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Odparowuje się metanol pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje 100 ml wody i ekstrahuje mieszaninę eterem dwuetylowym. Ekstrakt suszy się nad siarczanem magnezu, odparowuje rozpuszczalnik i destyluje pozostałość pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 13,3 g 2-(7-hydroksyheptylo)-3-ketocyklopentanokarbonitrylu o temperaturze wrzenia 144—182°C/0,15 mm Hg, n_D^{25} 1,4795.

c) Wytwarzanie 7-cyjano-6-(7-hydroksyheptylo)-1,4-dwuoksaspiro(4,4)nonanu.

Ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3,5 godz. z ciągłym usuwa-

niem wody, mieszaninę 20 g 2-(7-hydroksyheptylo)-3-ketocyklopentanokarbonitrylu, 5,6 g glikolu etylenowego, 1 g kwasu p-toluenosulfonowego i 160 ml benzenu. Mieszaninę oziębia się do temperatury pokojowej, dodaje bezwodny węgiel sodu i po odsączeniu węglańu sodu, usuwa się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 10,3 g 7-cyjano-6-(7-hydroksyheptylo)-1,4-dwuoksaspiro(4,4)nonanu, wrzącego w temperaturze 166—182°C/0,1 mm Hg. Odpowiednią ilość tego produktu, stosowaną do następnego etapu, poddaje się powtórnej destylacji, odbierając frakcję o temperaturze wrzenia 177—179°C/0,1 mm Hg. Analiza elementarna dla wzoru $C_{15}H_{25}NO_4$. Obliczono: C 67,37% H 9,42% N 5,24%. Otrzymano: C 67,1% H 9,2% N 4,88%.

d) Wytwarzanie 7-formylo-6-(7-hydroksyheptylo)-1,4-dwuoksaspiro(4,4)nonanu

Do roztworu 43,2 g 7-cyjano-6-(7-hydroksyheptylo)-1,4-dwuoksaspiro(4,4)nonanu w 432 ml eteru dwuetylowego dodaje się w temperaturze 10—15°C przy energicznym mieszanii roztwór 53 g wodoru dwuizobutyloglinowego w 145 ml bezwodnego benzenu.

Mieszaninę w temperaturze pokojowej kontynuuje się jeszcze w ciągu 1,5 godz i mieszaninę dodaje się do 1 litra 2n kwasu octowego w temperaturze poniżej 15°C. Oddziela się warstwę organiczną i ekstrahuje warstwę wodną eterem dwuetylowym. Warstwy organiczne łączy się, przemywa wodnym roztworem kwaśnego węglańu sodu, suszy nad siarczanem sodu, usuwa rozpuszczalnik i destyluje pozostałość pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 25,3 g 7-formylo-6-(7-hydroksyheptylo)-1,4-dwuoksa-spiro(4,4)nonanu o temperaturze wrzenia 164—200°C/0,04—0,05 mm Hg v_{max} 1710 cm^{-1} , 2700 cm^{-1} (film cieczy).

e) Wytwarzanie 6-(7-hydroksyheptylo)-1,4-dwuoksa-7-(3-keto-4-metylookten-1-ylo)-spiro(4,4)nonanu. Mieszaninę 3,88 g 7-formylo-6-(7-hydroksyheptylo)-1,4-dwuoksa-spiro(4,4)nonanu i 6,0 g 2-metylopentanokarbonylo-metylenotrójfenylofosfanu w 30 ml bezwodnego czterowodorofuranu ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin, w atmosferze azotu. Rozpuszczalnik odpędza się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozciera się z eterem naftowym (frakcja 60—80°C), pozostawia w temperaturze 0°C, odsącza w celu usunięcia tlenku trójfenylofosfiny i odparowuje przesącz. Otrzymuje się 5,56 g 6-(7-hydroksyheptylo)-1,4-dwuoksa-7-(3-keto-4-metylookten-1-ylo)-spiro(4,4)nonanu, v_{max} 1620 cm^{-1} , 1660 cm^{-1} .

Produkt ten stosuje się bez oczyszczania do następnej operacji.

2-Metylopentanokarbonylo-metylenotrójfenylofosfan stosowany jako surowiec sporządzono w sposób następujący. Roztwór 49,4 g 1-chloro-3-metyloheptanonu-2 i 79,5 g trójfenylofosfiny w 250 ml chloroformu nasyca się azotem i utrzymuje w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu w ciągu nocy.

Odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje pozostałość (surowy chlor-2-keto-3-metylo-heptylo-trójfenylofosfoniowy)

porcjami do roztworu 109 g węglanu sodu w 1500 ml wody i miesza mieszaninę energicznie w ciągu 24 godzin. Roztwór ekstrahuje się eterem dwuetylowym i suszy ekstrakty eterowe nad siarczanem magnezu. Odparowuje się rozpuszczalnik, oziębia pozostałość i rozciera ją z eterem naftowym (frakcja 60—80°C). Otrzymuje się 35,2 g 2-metylopentanokarbonylo-metylenotrójfenylofosfanu o temperaturze topnienia 107—109°C.

1-chloro-3-metyloheptanon-2 stosowany jako produkt wyjściowy sporządzono w sposób następujący.

W temperaturze -40°C wkrapla się 42,5 g chloru 2-metylopentanokarbonylu do roztworu 24 g dwuazometanu w 600 ml eteru dwuetylowego i miesza się roztwór w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej. Przepuszcza się powoli przez roztwór gazowy chlorowódor, do całkowitego wysycenia. Dodaje się potłuczony lód w takiej ilości, by otrzymać około 1 litr wodnego roztworu. Oddziela się warstwę organiczną i ekstrahuje warstwę wodną eterem dwuetylowym. Warstwy organiczne łączy się, suszy nad siarczanem magnezu, odparowuje i destyluje pozostałość pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 49,5 g 1-chloro-3-metyloheptanonu-2 o temperaturze wrzenia 109—110°C/13 mm Hg.

f) Wytwarzanie kwasu 6-(1,4-dwuoksa-7-(3-keto-4-metylookten-1-ylo)-spiro)4,4(nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1

Do roztworu 5,56 g 6-(7-hydroksyheptylo)-1,4-dwuoksa-7-(3-keto-4-metylookten-1-ylo)-spiro(4,4)-nonanu w 70 ml bezwodnego dwumetyloformamidu dodaje się podczas mieszania porcjami 6,0 g trójtlenku chromu osuszonego nad P_2O_5 , utrzymując temperaturę poniżej 0°C.

Dodaje się 2 ml stężonego kwasu siarkowego w 70 ml dwumetyloformamidu i miesza całość w temperaturze poniżej 10°C w ciągu 1 godziny. Dodaje się eter dwuetylowy, a następnie najmniejszą ilość wody wystarczającą do utworzenia dwóch warstw łatwych do rozdzielania. Oddziela się warstwę eterową i miesza z 2n roztworem węglanu sodu. Oddziela się warstwę wodną, przemywa eterem dwuetylowym, pokrywa ją warstwą eteru dwuetylowego i zakwasza do pH 4 przez dodanie kroplami stężonego kwasu solnego. Oddziela się warstwę eterową i ekstrahuje warstwę wodną eterem dwuetylowym, łączy się, warstwy eterowe, suszy je nad siarczanem sodu i odparowuje.

Otrzymuje się 1,4 g kwasu 6-(1,4-dwuoksa-7-(3-keto-4-metylookten-1-ylo)-spiro)4,4(nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1, $\nu_{\max} = 1620 \text{ cm}^{-1}$, 1660 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} .

Produkt ten stosuje się bez oczyszczania do następnego etapu.

g) Wytwarzanie kwasu 6-(5-(3-hydroksy-4-metylookten-1-ylo)-2-ketocyklopentylo)-heksanokarboksylowego-1

Do roztworu 0,7 g kwasu 6-(1,4-dwuoksa-7-(3-keto-4-metylookten-1-ylo)-spiro)4,4(nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1 w 10 ml etanolu i 0,65 ml wodorotlenku sodu wkrapla się roztwór 0,07 g borowodoru sodu w 0,7 ml 0,2 n wodorotlenku sodu. Utworzony roztwór miesza się w ciągu 4,5 godzin, po czym odparowuje się etanol pod zmniejs-

szonym ciśnieniem. Dodaje się 10 ml wody, przemywa roztwór eterem dwuetylowym, pokrywa roztwór warstwą eteru dwuetylowego i zakwasza do pH 1 przez dodanie kroplami stężonego kwasu solnego. Oddziela się warstwę eterową, a warstwę wodną ekstrahuje dwukrotnie eterem dwuetylowym. Ekstrakty eterowe łączy się, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje rozpuszczalnik.

Pozostałość ogrzewa się z 10 ml 2n kwasu solnego w temperaturze 65—75°C, w ciągu 1 godz. 10 min, przy mieszaniu. Mieszaninę oziębia się i ekstrahuje dwukrotnie eterem dwuetylowym. Ekstrakty suszy się nad siarczanem magnezu i odparowuje. Pozostałość oczyszcza się za pomocą chromatografii preparatywnej, cienkowarstwowej na silikazelu, stosując jako eluent mieszaninę benzen-dioksan-kwas octowy 65:115-1. Otrzymuje się 0,33 g kwasu 6-(5-(3-hydroksy-4-metylookten-1-ylo)-2-ketocyklopentylo)-heksanokarboksylowego-1, $\nu_{\max} = 980 \text{ cm}^{-1}$, 1700 cm^{-1} , 1710 cm^{-1} .

Analiza elementarna dla wzoru $C_{21}H_{36}O_4$.

Obliczono: C 71,6% H 10,3%

Otrzymano: C 71,8% H 10,2%

Przykład II. Kwas 6-(5-(3-hydroksyokten-1-ylo)-2-ketocyklopentylo)-heksanokarboksylowy-1

a) Wytwarzanie 6-(7-hydroksyheptylo)-1,4-dwuoksa-7-(3-ketookten-1-ylo)-spiro(4,4)nonanu

Mieszaninę 6 g 7-formylo-6-(7-hydroksyheptylo)-1,4-dwuoksa-spiro(4,4)nonanu, sporządzonego jak w przykładzie I, i 8,5 g pentanokarbonylo-metylenotrójfenylofosfanu w 50 ml bezwodnego czterowodorofuranu ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu w ciągu 16 godzin. Usuwa się rozpuszczalnik pod próżnią, a pozostałość rozciera się z eterem naftowym (frakcja 60—80°C) utrzymuje w temperaturze 0°C w ciągu doby, odsącza w celu usunięcia tlenku trójfenylofosfiny i odparowuje przesącz. Pozostałość rozciera się znowu z eterem naftowym (frakcja 60—80°C) tak, aby usunąć tlenek trójfenylofosfiny, odsącza i odparowuje. Otrzymuje się 7,5 g 6-(7-hydroksyheptylo)-1,4-dwuoksa-7-(3-ketookten-1-ylo)-spiro(4,4)nonanu, $\nu_{\max} = 1620 \text{ cm}^{-1}$, 1660 cm^{-1} .

Pentanokarbonylo-metylenotrójfenylofosfan użyty jako produkt wyjściowy sporządzono w sposób następujący:

Roztwór 33 g 1-chloroheptanonu-2 i 60 g trójfenylofosfiny w 50 ml chloroformu nasyca się azotem i utrzymuje w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu doby w atmosferze azotu. Odparowuje się chloroform pod zmniejszonym ciśnieniem i rozpuszcza pozostałość w 150 ml dwuchlorometanu. Dodaje się 600 ml bezwodnego eteru dwuetylowego, wytrącając 60 g chloru 2-ketoheptylotrójfenylofosfoniowego o temperaturze topnienia 165—168°C. 23 g tego produktu dodaje się porcjami do roztworu 25 g węglanu sodu w 250 ml wody i miesza się energicznie mieszaninę w ciągu 24 godzin. Roztwór ekstrahuje się eterem dwuetylowym, a ekstrakty eterowe suszy nad siarczanem magnezu. Odparowuje się rozpuszczalnik, pozostałość pozostawia do oziębienia i rozciera ją z eterem naftowym (frakcja 40—60°C). Otrzymuje się ciało stałe, z którego po rekryształizacji z eteru naftowego (frakcja 60—80°C) uzyskuje się

17 g pentanokarbonylo-metylenotrójfenylofosfanu o temperaturze topnienia 73–74°C.

b) Wytwarzanie kwasu 6-(1,4-dwuoksa-7-(3-ketookten-1-ylo)-spiro(4,4)-nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1

Do roztworu 2,5 g 6-(7-hydrokseyheptylo)-1,4-dwuoksa-7-(3-ketookten-1-ylo)-spiro(4,4)nonanu w 40 ml bezwodnego dwumetyloformamidu dodaje się porcjami, przy mieszaniu, w temperaturze poniżej 0°C 2,80 g trójtlenku chromu wysuszonego nad P_2O_5 . Następnie dodaje się roztwór 1 ml kwasu siarkowego w 30 ml dwumetyloformamidu i miesza mieszaninę w temperaturze poniżej 0°C w ciągu 15 minut. Dodaje się 50 ml eteru dwuetylowego a potem najmniejszą ilość wody wystarczającą do utworzenia dwóch warstw rozdzielających się.

Oddziela się warstwę eterową, suszy ją nad siarczanem magnezu i odparowuje. Otrzymuje się 2,23 g kwasu 6-(1,4-dwuoksa-7-(3-ketookten-1-ylo)-spiro(4,4)(nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1.

Produkt ten może być użyty bez oczyszczania do następnego etapu.

c) Wytwarzanie kwasu 6-(5-(3-hydroksyokten-1-ylo)-2-ketocyklopentyllo)-heksanokarboksylowego-1.

Do roztworu 2,23 g kwasu 6-(1,4-dwuoksa-7-(3-ketookten-1-ylo)-spiro(4,4)(nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1 w 54 ml etanolu i 5,4 ml 1 n wodorotlenku sodu wkradła się roztwór 0,54 g boro-wodoru sodu w 5,4 ml 0,2 n wodorotlenku sodu. Otrzymany roztwór miesza się w ciągu doby, a następnie usuwa etanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Warstwę wodną pokrywa się warstwą eteru dwuetylowego i zakwasza do pH 1 przez dodanie kroplami stężonego kwasu solnego. Oddziela się warstwę eterową, a warstwę wodną ekstrahuje dwukrotnie eterem dwuetylowym. Ekstrakty eterowe łączy się, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość (1,09 g) miesza się z 5 ml wody i 10 ml 2n kwasu solnego i ogrzewa w temperaturze 50°C przy mieszaniu w ciągu 3 godzin. Mieszaninę oziębia się, ekstrahuje dwukrotnie eterem dwuetylowym, ekstrakty eterowe łączy się, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Pozostałość (0,89 g) oczyszcza się przez chromatografię preparatywną na cienkiej warstwie silikażelu, stosując jako eluent mieszaninę benzen-dioksan-kwas octowy 65–15–1. Otrzymuje się 0,7 g kwasu 6-(5-(3-hydroksyokten-1-ylo)-2-keto-cyklopentyllo)-heksanokarboksylowego-1, $\nu_{\max} = 980 \text{ cm}^{-1}$, 1700 cm^{-1} , 1720 cm^{-1} .

Analiza elementarna dla wzoru $C_{40}H_{74}O_4$.

Obliczono: C 70,96% H 10,12%

Otrzymano: C 70,7% H 10,0%

Przykład III. Kwas 6-(5-(3-hydroksey-5-metyloheksen-1-ylo)-2-ketocyklopentyllo)-heksanokarboksylowy-1

a) Wytwarzanie 6-(7-hydrokseyheptylo)-7-(5-metylo-3-ketohexen-1-ylo)-1,4-dwuoksa-spiro(4,4)nonanu

Postępuje się jak w przykładzie III (a) przy otrzymywaniu 6-(7-hydrokseyheptylo)-1,4-dwuoksa-7-(3-ketookten-1-ylo)-spiro(4,4)-nonanu, lecz zastępując pentanokarbonylo-metylenotrójfenylofosfan odpowiednią ilością 3-metylobutyrylo-metylenotrójfenylofosfanu. Otrzymuje się surowy 6-(7-hydroksey-

-heptylo)-7-(5-metylo-3-ketohexen-1-ylo)-1,4-dwuoksa-spiro(4,4)nonan. Produkt ten stosuje się bez żadnego oczyszczania do następnej fazy procesu. 3-Metylobutyrylo-metylenotrójfenylofosfan o temperaturze topnienia 114–116°C, posiada $\nu_{\max} = 1540 \text{ cm}^{-1}$, 1440 cm^{-1} , 1400 cm^{-1} (na płytkach z KBr), analiza elementarna: dla wzoru $C_{24}H_{42}O_2P$

Obliczono: C 80,0% H 7,0%

Otrzymano: C 80,3% H 7,2%

10 Związek ten otrzymano w sposób opisany w przykładzie II (a) dla wytwarzania pentanokarbonylo-metylenotrójfenylofosfanu, lecz zastępując 1-chloroheptan-2 sporządzonym według Azingera i współprac. (Annalen 672, 156 (1964)) 1-chloro-4-metylopentan-2. Temperatura topnienia przejściowego chlorku 4-metylo-2-ketopentylotrójfenylofosfoniowego wynosi 208°C.

b) Wytwarzanie kwasu 6-(7-(5-metylo-3-ketohexen-1-ylo)-1,4-dwuoksa-spiro(4,4)(nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1

Postępując jak opisano w przykładzie II (b) wytwarzania kwasu 6-(1,4-dwuoksa-7-(3-ketookten-1-ylo)-spiro(4,4)(nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1 lecz zastępując 6-(7-hydrokseyheptylo)-1,4-dwuoksa-7-(3-ketookten-1-ylo)-spiro(4,4)nonan odpowiednią ilością 6-(7-hydrokseyheptylo)-7-(5-metylo-3-ketohexen-1-ylo)-1,4-dwuoksa-spiro(4,4)nonanu, sporządza się kwas 6-(7-(5-metylo-3-ketohexen-1-ylo)-1,4-dwuoksa-spiro(4,4)-nonylo-6)-heksanokarboksylowy-1.

c) Wytwarzanie kwasu 6-(5-(3-hydroksey-5-metyloheksen-1-ylo)-2-ketocyklopentyllo)-heksanokarboksylowego-1

Postępuje się jak w przykładzie II (c) wytwarzania kwasu 6-(5-(3-hydroksyokten-1-ylo)-2-ketocyklopentyllo)-heksanokarboksylowego-1, lecz zastępując kwas 6-(1,4-dwuoksa-7-(3-ketookten-1-ylo)-spiro(4,4)(nonylo-6)-heksanokarboksylowy-1, odpowiednią ilością kwasu 6-(7-(5-metylo-3-ketohexen-1-ylo)-1,4-dwuoksa-spiro(4,4)(nonylo-6)heksanokarboksylowego-1, sporządza się kwas 6-(5-(3-hydroksey-5-metyloheksen-1-ylo)-2-ketocyklopentyllo)-heksanokarboksylowy-1, $\nu_{\max} = 980 \text{ cm}^{-1}$, 1700 cm^{-1} , 1720 cm^{-1} ; NMR (w roztworze o stężeniu około 10% w deuteriochloroformie): dublet przy 0,9 δ , J = 6 c/sek, multiplety przy 1,55 δ , 2,0–2,6 δ , 5,6 δ , multiplet szeroki przy 3,76–4,15; singlet przy 7,45 δ ;

Analiza elementarna dla wzoru $C_{40}H_{74}O_4$

Obliczono: C 70,3% H 9,9%

Otrzymano: C 69,9% H 9,7%

Przykład IV. Kwas 6-(5-(3-cyklopentyllo-3-hydroksypropen-1-ylo)-2-ketocyklopentyllo)-heksanokarboksylowy-1

a) Wytwarzanie 7-(3-cyklopentyllo-3 ketopropen-1-ylo)-6-(7-hydrokseyheptylo)-1,4-dwuoksa-spiro(4,4)nonanu

Postępując jak w przykładzie II (a) wytwarzania 6-(7-hydrokseyheptylo)-1,4-dwuoksa-7-(3-ketookten-1-ylo)-spiro(4,4)nonanu, lecz zastępując pentanokarbonylo-metylenotrójfenylofosfan odpowiednią ilością cyklopentyllokarbonylo-metylenotrójfenylofosfanu, sporządza się surowy 7-(3-cyklopentyllo-3-ketopropen-1-ylo)-6-(7-hydrokseyheptylo)-1,4-dwuoksa-spiro(4,4)nonan.

Produkt ten stosuje się bez dalszego oczyszczania do następnej fazy procesu.

Cyklopentylotkarbonylo-metylenotrójfenylofosfan stosowany jako produkt wyjściowy ma temperaturę topnienia 158–160° i posiada $\nu_{\max}$ przy: 1530 cm⁻¹, 1440 cm⁻¹, 1400 cm⁻¹, 1110 cm⁻¹ (na płytkach z KBr); analiza elementarna: dla wzoru C₂₅H₂₅OP

Obliczono: C 80,6% H 6,7%

Otrzymano: C 81,1% H 6,9%

Związek ten otrzymano w sposób opisany w przykładzie II (a) wytwarzania pentanokarbonylo-metylenotrójfenylofosfanu, lecz zastępując 1-chloroheptanon-2 ketonem chlorometylocyklopentylowym, sporządzonym według Moussersona i współprac. (Bull. Soc. Chim. France, 1952, 767 i Compt. rend., 232, 1562 (1951)), przy stosowaniu gazowego chlorowodoru w miejsce stężonego kwasu solnego. Przejściowy chlorek 2-cyklopentyl-2-ketotrójfenylofosfoniowy ma temperaturę topnienia 160°C.

b) Wytwarzanie kwasu 6-(7-(3-cyklopentyl-3-ketopropen-1-yl)-1,4-dwuoksa-spiro(4,4)(nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1.

Postępując jak w przykładzie II (b) wytwarzania kwasu 6-(1,4-dwuoksa-7-(3-ketookten-1-yl)-spiro(4,4)(nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1, lecz zastępując 6-(7-hydroksoheptylo)-1,4-dwuoksa-7-(3-ketookten-1-yl)-spiro(4,4)nonan odpowiednią ilością 7-(3-cyklopentyl-3-ketopropen-1-yl)-6-(7-hydroksoheptylo)-1,4-dwuoksa-spiro(4,4)nonanu, sporządza się kwas 6-(7-(3-cyklopentyl-3-ketopropen-1-yl)-1,4-dwuoksa-spiro(4,4)(nonylo-6)-heksanokarboksylowy-1. Produkt ten stosuje się bez żadnego oczyszczania do następnej fazy procesu.

c) Wytwarzanie kwasu 6-(5-(3-cyklopentyl-3-hydroksypropen-1-yl)-2-ketocyklopentyl)-heksanokarboksylowego-1.

Postępując jak w przykładzie II (c) wytwarzania kwasu 6-(5-(3-hydroksyokten-1-yl)-2-ketocyklopentyl)-heksanokarboksylowego-1 lecz zastępując kwas 6-(1,4-dwuoksa-7-(3-ketookten-1-yl)-spiro(4,4)(nonylo-6)-heksanokarboksylowy-1 odpowiednią ilością kwasu 6-(7-(3-cyklopentyl-3-ketopropen-1-yl)-1,4-dwuoksa-spiro(4,4)(nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1, sporządza się kwas 6-(5-(3-cyklopentyl-3-hydroksypropen-1-yl)-2-ketocyklopentyl)-heksanokarboksylowy-1, $\nu_{\max} = 1725$ cm⁻¹, 1700 cm⁻¹, 98 cm⁻¹.

Analiza elementarna dla wzoru C₂₀H₃₂O₄:

Obliczono: C 71,4% H 9,5%

Otrzymano: C 71,1% H 9,4%

Przykład V. Stosuje się z 0,30 g kwasu 6-(5-(3-hydroksy-4-metylookten-1-yl)-2-ketocyklopentyl)-heksanokarboksylowego-1, sporządzonego jak w przykładzie I, który oczyszcza się i rozdziela na dwa stereoisomery za pomocą chromatografii preparatywnej na cienkiej warstwie silikażelu, stosując jako eluent mieszaninę octan etylu-cykloheksan-kwas mrówkowy 40-40-1 objętościowo, chromatogram rozwija się czterokrotnie, pozostawiając po każdym rozwinięciu do wysuszenia w temperaturze pokojowej. Pozycje dwóch pasm ustala się przez spryskanie niewielkiego pasemka chromatogramu roztworem kwasu fosfomolibdenowego w etanolu o stężeniu 10% wagowo-objętościowych.

Pozostałą część każdego pasma zdejmuję się z płytki i ekstrahuje każdą oddzielnie w aparacie Soxhleta za pomocą eteru dwuetylowego. Po odparowaniu do sucha ekstraktów eterowych otrzymuje się dwa diastereoizomery kwasu 6-(5-(3-hydroksy-4-metylookten-1-yl)-2-ketocyklopentyl)-heksanokarboksylowego-1, jeden oznaczony jako „związek 5a”, najbliższy początku chromatogramu (80 mg), drugi oznaczony jako „związek 5b”, najbardziej oddalony od początku chromatogramu (70 mg).

Wartości stałych widma NMR dla związku 5a (w roztworze o stężeniu około 10% w deuteriochloroformie) multiplety przy 0,65–1,05 δ , 1,05–2,7 δ , 3,75–4,2 δ , 5,45–5,70 δ i singlet przy 4,96 δ .

Wartości stałych widma NMR dla związku 5b są identyczne, z wyjątkiem singletu (przypisanego atomem wodoru grup hydroksylowej i karboksylowej), który występuje przy 5,1 δ zamiast 4,96 δ .

Przykład VI. Postępuje się jak w przykładzie V, stosując tą samą mieszaninę do elucji 0,30 g kwasu 6-(5-(3-hydroksyokten-1-yl)-2-ketocyklopentyl)-heksanokarboksylowego-1 sporządzonego jak w przykładzie II. Za pomocą chromatografii preparatywnej na cienkiej warstwie silikażelu rozdziela się dwa składniki, nazwane „związkiem 6a”, najbardziej oddalonym od początku chromatogramu (50 mg) i „związkiem 6b”, najbliższym początku chromatogramu (40 mg). Związki te są prawdopodobnie parami diastereoizomerów enancjomerów.

Wyniki badania widma NMR (w roztworze o stężeniu około 10% w deuteriochloroformie). Są identyczne dla obu składników: multiplety przy 1,05–2,0 δ ; 2,0–2,7 δ ; 3,85–4,3 δ i 5,45–5,70 δ singlet przy 6,65 δ ; triplet przy 0,89.

Jeden ze związków jest nowym diastereoizomerem 2a-(6-karboksyheksyl)-3 β -(3 β -hydroksyokten-1-yl)-cyklopentanonu a drugi związek jest znany diastereoizomerem 2a-(6-karboksyheksyl)-3 β -(3 β -hydroksyokten-1-yl)-cyklopentanonu.

Przykład VII. Kwas 6-(5-(3-hydroksynonen-1-yl)-2-ketocyklopentyl)-heksanokarboksylowy-1 a) Wytwarzanie 6-(7-hydroksoheptylo)-1,4-dwuoksa-7-(3-ketoonen-1-yl)-spiro(4,4)nonanu

Postępując jak opisano w przykładzie I (e) wytwarzania 6-(7-hydroksoheptylo)-1,4-dwuoksa-7-(3-keto-4-metylookten-1-yl)-spiro(4,4)nonanu, lecz zastępując 2-metylopentanokarbonylo-metylenotrójfenylofosfan odpowiednią ilością heksanokarbonylo-metylenotrójfenylofosfanu, sporządza się surowy 6-(7-hydroksoheptylo)-1,4-dwuoksa-7-(3-ketoonen-1-yl)-spiro(4,4)nona, wystarczająco czysty do użycia go w tej postaci w następnej fazie procesu.

Stosowany jako produkt wyjściowy heksanokarbonylo-metylenotrójfenylofosfan ma temperaturę topnienia 87–88°C.

Analiza elementarna: dla wzoru C₂₆H₂₈O₄

Obliczono: C 80,7% H 7,45%

Otrzymano: C 79,9% H 7,5%

Produkt ten sporządzono w sposób opisany w przykładzie I (a) dla wytwarzania 2-metylopentanokarbonylo-metylenotrójfenylofosfanu, lecz zastępując 1-chloro-3-metyloheptanon-2 odpowiednią ilością 1-chlorooktanonu-2, otrzymanego według

Archera, Unsera i Froelicha (J. Am. Chem. Soc., 78, 6182 (1956)). Przejściowy chlorek 2-ketooktylo-trójfenylofosfoniowy ma temperaturę topnienia 179–181°C.

b) Wytwarzanie kwasu 6-(1,4-dwuoksa-7-(3-ketononen-1-ylo)-spiro)4,4(nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1.

Postępując jak opisano w przykładzie I (f) wytwarzania kwasu 6-(1,4-dwuoksa-7-(3-keto-4-metylookten-1-ylo)-spiro)4,4(nonylo-6)heksanokarboksylowego-1, lecz zastępując 6-(7-hydroksoheptylo)-1,4-dwuoksa-7-(3-keto-4-metylookten-1-ylo)-spiro(4,4)-nonan odpowiednią ilością 6-(7-hydroksoheptylo)-1,4-dwuoksa-7-(3-ketononen-1-ylo)-spiro(4,4)nonanu, sporządza się kwas 6-(1,4-dwuoksa-7-(3-ketononen-1-ylo)-spiro)4,4(nonylo-6)-heksanokarboksylowy-1, $\nu_{\max} = 1620 \text{ cm}^{-1}$, 1600 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} .

c) Wytwarzanie kwasu 6-(5-(3-hydroksynonen-1-ylo)-2-ketocyklopentyl)-heksanokarboksylowego-1.

Jak opisano w przykładzie I (g) wytwarzania kwasu 6-(5-(3-hydrokso-4-metylookten-1-ylo)-2-ketocyklopentyl)-heksanokarboksylowego-1, lecz zastępując kwas 6-(1,4-dwuoksa-7-(3-keto-4-metylookten-1-ylo)-spiro)4,4(nonylo-6)-heksanokarboksylowy-1 odpowiednią ilością kwasu 6-(1,4-dwuoksa-7-(3-ketononen-1-ylo)-spiro)4,4(nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1, sporządza się kwas 6-(5-(3-hydroksynonen-1-ylo)-2-ketocyklopentyl)-heksanokarboksylowy-1.

Analiza elementarna: dla wzoru $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_4$.

Obliczono: C 71,6% H 10,3%

Otrzymano: C 71,3% H 10,3%

Kwas ten posiada $\nu_{\max} = 980 \text{ cm}^{-1}$, 1705 cm^{-1} , 1725 cm^{-1} , widmo NMR (w roztworze o stężeniu 10% w deuteriochloroformie): triplet przy 0,9 δ ($J = 5,5$ cykli/sek), multiplety przy 1,05–2,0 δ ; 2,0–2,7 δ ; 3,9–4,4 δ ; 5,25–5,75 δ i szeroki singlet przy 7,04 δ .

Przykład VIII. Postępując w sposób opisany w przykładzie II (c) wytwarzania kwasu 6-(5-(3-hydroksoykten-1-ylo)-2-ketocyklopentyl)-heksanokarboksylowego-1, lecz zastępując kwas 6-(1,4-dwuoksa-7-(3-ketookten-1-ylo)-spiro)4,4(nonylo-6)-heksanokarboksylowy-1 odpowiednimi ilościami kwasów: 6-(1,4-dwuoksa-7-(3-ketodecen-1-ylo)-spiro)4,4(nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1; 6-(1,4-dwuoksa-7-(3-ketododecen-1-ylo)-spiro)4,4(nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1; 6-(1,4-dwuoksa-7-(3-ketohepten-1-ylo)-spiro)4,4(nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1; 6-(1,4-dwuoksa-7-(3-ketoheksen-1-ylo)-spiro)4,4(nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1; 6-(1,4-dwuoksa-7-(5-metylo-3-ketookten-1-ylo)-spiro)4,4(nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1; 6-(1,4-dwuoksa-7-(7-metylo-3-ketopropen-1-ylo)-spiro)4,4(nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1; 6-(1,4-dwuoksa-7-(6-metylo-3-ketookten-1-ylo)-spiro)4,4(nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1; 6-(1,4-dwuoksa-7-(3-cykloheksylo-3-ketopropen-1-ylo)-spiro)4,4(nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1; 6-(1,4-dwuoksa-7-(8-metoksy-3-ketookten-1-ylo)-spiro)4,4(nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1; które to kwasy sporządzono w niżej opisany sposób, otrzymuje się odpowiednio:

Kwas 6-(5-(3-hydroksydecen-1-ylo)-2-ketocyklo-

pentyl)-heksanokarboksylowy-1, $\nu_{\max} = 980 \text{ cm}^{-1}$, 1700 cm^{-1} , 1725 cm^{-1} ; widmo NMR (w roztworze o stężeniu około 10% w deuteriochloroformie): triplet przy 0,86 δ ($J = 5,0$ cykli/sek), multiplety przy 1,05–2,05 δ , 2,05–2,70 δ , 3,85–4,25 δ , 5,45–5,70 δ , singlet przy 6,10 δ ;

Analiza elementarna: dla wzoru $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4$.

Obliczono: C 72,2% H 10,4%

Otrzymano: C 72,4% H 10,4%

Kwas 6-(5-(3-hydroksydodecen-1-ylo)-2-ketocyklopentyl)-heksanokarboksylowy-1, $\nu_{\max} = 980 \text{ cm}^{-1}$, 1700 cm^{-1} , 1720 cm^{-1} widmo NMR (w roztworze o stężeniu około 10% w deuteriochloroformie): triplet przy 0,89 δ ($J = 5,5$ cykli/sek), multiplety przy 1,55 δ , 2,0–2,7 δ , 5,57 δ , multiplet szeroki przy 4,15 δ , singlet przy 6,5 δ ;

Analiza elementarna: dla wzoru $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_4$.

Obliczono: C 73,1% H 10,7%

Otrzymano: C 73,0% H 10,6%

Kwas 6-(5-(3-hydroksohepten-1-ylo)-2-ketocyklopentyl)-heksanokarboksylowy-1, $\nu_{\max} = 970 \text{ cm}^{-1}$, 1700 cm^{-1} , 1720 cm^{-1} ; widmo NMR (w roztworze o stężeniu około 10% w deuteriochloroformie): triplet przy 0,9 ($J = 5,0$ cykli/sek); multiplety przy 1,05–2,0 δ ; 2,0–2,7 δ , 3,85–4,25 δ , 5,45–5,70 δ , singlet przy 6,99 δ ;

Analiza elementarna: dla wzoru $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_4$.

Obliczono: C 70,5% H 9,9%

Otrzymano: C 71,0% H 9,5%

Kwas 6-(5-(3-hydroksoheksen-1-ylo)-2-ketocyklopentyl)-heksanokarboksylowy-1, $\nu_{\max} = 980 \text{ cm}^{-1}$, 1700 cm^{-1} , 1720 cm^{-1} , widmo NMR (w roztworze o stężeniu około 10% w deuteriochloroformie): triplet przy 0,9 δ ($J = 5,5$ cykli/sek), multiplety przy 1,1–2,1 δ , 2,0–2,6 δ , 5,55 δ , szeroki multiplet przy 3,8–4,3 δ , singlet przy 7,1 δ ;

Analiza elementarna dla wzoru $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_4$.

Obliczono: C 69,8% H 9,7%

Otrzymano: C 69,4% H 9,8%

Kwas 6-(5-(3-hydrokso-5-metylookten-1-ylo)-2-ketocyklopentyl)-heksanokarboksylowy-1, $\nu_{\max} = 980 \text{ cm}^{-1}$, 1700 cm^{-1} , 1720 cm^{-1} ; widmo NMR (w roztworze o stężeniu około 10% w deuteriochloroformie): triplet przy 0,88 δ , dublet przy 0,91 δ , multiplety przy 1,0–2,0 δ , 2,0–2,5 δ , 5,52 δ , szeroki multiplet przy 4,1 δ , singlet przy 6,25 δ ;

Analiza elementarna: dla wzoru $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_4$.

Obliczono: C 71,6% H 10,3%

Otrzymano: C 71,6% H 10,4%

Kwas 6-(5-(3-hydrokso-7-metylookten-1-ylo)-2-ketocyklopentyl)-heksanokarboksylowy-1, $\nu_{\max} = 980 \text{ cm}^{-1}$, 1700 cm^{-1} , 1720 cm^{-1} ; widmo NMR (w roztworze o stężeniu około 10% w deuteriochloroformie): dublet przy 0,9 δ ($J = 5,7$ cykli/sek), multiplety przy 1,05–2,0 δ , 2,0–2,7 δ , 5,66 δ , szeroki multiplet przy 4,15 δ , singlet przy 5,58 δ ;

Analiza elementarna: dla wzoru $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_4$.

Obliczono: C 71,6% H 10,3%

Otrzymano: C 71,2% H 10,1%

Kwas 6-(5-(3-cykloheksylo-3-hydroksypropen-1-ylo)-2-ketocyklopentyl)-heksanokarboksylowy-1, $\nu_{\max} = 980 \text{ cm}^{-1}$, 1700 cm^{-1} , 1725 cm^{-1} ;

Analiza elementarna: dla wzoru $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_4 \cdot 1/4 \text{ H}_2\text{O}$.

Obliczono: C 71,1% H 9,7%

Otrzymano: C 71,2% H 10,3%

Kwas 6-(5-(3-hydroksy-6-metylookten-1-ylo)-2-ketocyklopentylo)-heksanokarboksylowy-1, $\nu_{\max} = 980 \text{ cm}^{-1}$, 1700 cm^{-1} , 1720 cm^{-1} ; widmo NMR (w roztworze o stężeniu około 10% w deuteriochloroformie): multiplety przy 0,7—1,5 δ , 1,05—2,7 δ , 5,5—5,7 δ , szeroki multiplet przy 4,11 δ , singlet przy 6,85 δ ,

Analiza elementarna: dla wzoru $C_{21}H_{36}O_4$

Obliczono: C 71,6% H 10,3%

Otrzymano: C 71,2% H 10,6%

Kwas 6-(5-(3-hydroksy-8-metoksyokten-1-ylo)-2-ketocyklopentylo)-heksanokarboksylowy-1, $\nu_{\max} = 980 \text{ cm}^{-1}$, 1700 cm^{-1} , 1720 cm^{-1} ; widmo NMR (w roztworze o stężeniu około 10% w deuteriochloroformie): multiplety przy 1,05—2,01 δ , 2,05—2,7 δ , 5,58 δ , singlety przy 3,30 δ , 7,17 δ , triplet przy 3,36 δ , szeroki multiplet przy 3,8—4,3 δ ;

Analiza elementarna: dla wzoru $C_{21}H_{36}O_5$

Obliczono: C 68,5% H 9,8%

Otrzymano: C 68,5% H 10,2%

Półprodukty-kwasy 6-(7-alkenyl-1,4-dwuoksa-spiro)4,4(nonylo-6)-heksanokarboksylowe-1 sporządzono w sposób następujący. Postępując jak opisano w przykładzie II (a i b) wytwarzania kwasu 6-(1,4-dwuoksa-7-3-ketookten-1-ylo(-spiro)4,4(nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1, lecz zastępując użyty jako produkt wyjściowy 1-chloroheptanon-2 odpowiednimi ilościami: 1-chlorononanon-2, 1-chloroundekanon-2, 1-chloroheksanon-2, 1-chloropentanon-2, i chloro-4-metyloheptanon-2, 1-chloro-5-metyloheptanon-2, 1-chloro-6-metyloheptanon-2, ketonu chlorometylocykloheksylowego i 1-chloro-7-metoksyheptanon-2, sporządza się, przechodząc przez następujące związki przejściowe: chlorek 2-ketononylotrójfenylofosfoniowy o temperaturze topnienia 205—207°C, chlorek 2-ketoundecylołotrójfenylofosfoniowy o temperaturze topnienia 170°C, chlorek 2-ketoheksylołotrójfenylofosfoniowy, chlorek 2-ketopentylotrójfenylofosfoniowy o temperaturze topnienia 159°C, chlorek 2-keto-4-metyloheptylotrójfenylofosfoniowy, chlorek 2-keto-5-metyloheptylotrójfenylofosfoniowy, chlorek 2-keto-6-metyloheptylotrójfenylofosfoniowy o temperaturze topnienia 160°C, chlorek 2-keto-2-cykloheksyloetylótrójenylofosfoniowy o temperaturze topnienia 181—183°C, chlorek 2-keto-7-metoksyheptylotrójfenylofosfoniowy o temperaturze topnienia 100—102°C, heptanokarbonylo-metylenotrójfenylofosfan o temperaturze topnienia 74—76°C, nonanokarbonylo-metylenotrójfenylofosfan o temperaturze topnienia 74—76°C, butanokarbonylo-metylenotrójfenylofosfan o temperaturze topnienia 54—56°C, butyrylo-metylenotrójfenylofosfan o temperaturze topnienia 158—161°C, 3-metylopentanokarbonylo-metylenotrójfenylofosfan o temperaturze topnienia 90—93°C, 4-metylopentanokarbonylo-metylenotrójfenylofosfan o temperaturze topnienia 65—68°C, 5-metylopentanokarbonylo-metylenotrójfenylofosfan, o temperaturze topnienia 99—104°C, cykloheksylokarbonylo-metylenotrójfenylofosfan o temperaturze topnienia 164—165°C, 6-metoksy-pentanokarbonylo-metylenotrójfenylofosfan, 6-(7-hydroksyheptylo)-1,4-dwuoksa-7-(3-ketodecen-1-ylo)-spiro(4,4)-nonan, 6-(7-hydroksyheptylo)-1,4-dwuoksa-7-(3-ketododecen-1-ylo)-spiro(4,4)-nonan, 6-(7-hydroksyhep-

tylo)-1,4-dwuoksa-7-(3-ketodecen-1-ylo)-spiro(4,4)-nonan, 6-(7-hydroksyheptylo)-1,4-dwuoksa-7-(3-ketohexen-1-ylo)-spiro(4,4)-nonan, 6-(7-hydroksyheptylo)-1,4-dwuoksa-7-(5-metylo-3-ketookten-1-ylo)-spiro(4,4)-nonan, 6-(7-hydroksyheptylo)-1,4-dwuoksa-7-(6-metylo-3-ketookten-1-ylo)-spiro(4,4)-nonan, 6-(7-hydroksyheptylo)-1,4-dwuoksa-7-(7-metylo-3-ketookten-1-ylo)-spiro(4,4)-nonan, 6-(7-hydroksyheptylo)-1,4-dwuoksa-7-(3-cykloheksylo-3-ketopropen-1-ylo)-spiro(4,4)-nonan, 6-(7-hydroksyheptylo)-1,4-dwuoksa-7-(8-metoksy-3-ketookten-1-ylo)-spiro(4,4)-nonan.

Otrzymane 7-alkenyl-6-(7-hydroksyheptylo)-1,4-dwuoksa-spiro(4,4)-nonany były produktami surowymi, wystarczająco czystymi do użycia jako surowce do wytwarzania kwasów 6-(7-alkenyl-1,4-dwuoksa-spiro)4,4(nonylo-6)-heksanokarboksylowych-1, odpowiednio:

kwasu 6-(1,4-dwuoksa-7-3-ketodecen-1-ylo(-spiro)4,4(nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1, $\nu_{\max} = 1620 \text{ cm}^{-1}$, 1660 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} ; kwasu 6-(1,4-dwuoksa-7-3-ketododecen-1-ylo(-spiro)4,4(nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1; kwasu 6-(1,4-dwuoksa-7-3-ketodecen-1-ylo(-spiro)4,4(nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1, $\nu_{\max} = 1620 \text{ cm}^{-1}$, 1660 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} ; kwasu 6-(1,4-dwuoksa-7-3-ketohexen-1-ylo(-spiro)4,4(nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1; kwasu 6-(7-5-metylo-3-ketookten-1-ylo(-1,4-dwuoksa-spiro)4,4(nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1; kwasu 6-(7-6-metylo-3-ketookten-1-ylo(-1,4-dwuoksa-spiro)4,4(nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1; kwasu 6-(7-7-metylo-3-ketookten-1-ylo(-1,4-dwuoksa-spiro)4,4(nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1, kwasu 6-(7-3-cykloheksylo-3-ketopropen-1-ylo(1,4-dwuoksa-spiro)4,4(nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1, $\nu_{\max} = 1620 \text{ cm}^{-1}$, 1660 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} ; kwasu 6-(7-8-metoksy-3-ketookten-1-ylo(-1,4-dwuoksa-spiro)4,4(nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1.

Przykład IX. Kwas 6-(5-3-adamantylo-3-hydroksypropen-1-ylo(-2-ketocyklopentylo)-heksanokarboksylowy-1

a) Wytwarzanie 7-(3-adamantylo-3-ketopropen-1-ylo)-6-(7-hydroksyheptylo)-1,4-dwuoksa-spiro(4,4)-nonanu

Ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 4 dni mieszaninę 2,7 g 7-formylo-6-(7-hydroksyheptylo)-1,4-dwuoksa-spiro(4,4)-nonanu, sporządzonego jak w przykładzie I (d) i 4,38 g adamantylokarbonylo-metylenotrójfenylofosfanu, sporządzonego według Kuchera (Coll. Czech. Chem. Comm., 33 880 (1968)) w 60 ml sześciometylotrójamidu kwasu fosforowego. Do uprzednio ochłodzonej mieszaniny reakcyjnej dodaje się eter dwuetylowy i oddziela się ciało stałe przez odsączenie. Przesącz przemywa się dwukrotnie wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje.

Otrzymuje się 7-(3-adamantylo-3-ketopropen-1-ylo)-6-(7-hydroksyheptylo)-1,4-dwuoksa-spiro(4,4)-nonan, $\nu_{\max} = 1620$ i 1680 cm^{-1} . Produkt ten jest wystarczająco czysty do użycia bez dalszego oczyszczania do następnej fazy procesu.

b) Wytwarzanie kwasu 6-(7-3-adamantylo-3-ketopropen-1-ylo(-1,4-dwuoksa-spiro)4,4(nonylo-6)-heksanokarboksylowego-1

Postępuje się jak opisano w przykładzie II (b) wytwarzania kwasu 6-(1,4-dwuoksaspiro)-4,4(nonylo)-6-heksanokarboksylowego-1, lecz zastępując 6-(7-hydroksyheptylo)-1,4-dwuoksaspiro-4,4(nonylo)-6-heksanokarboksylowego-1 odpowiednią ilością 7-(3-adamantylo)-3-ketopropen-1-ylo-6-(7-hydroksyheptylo)-1,4-dwuoksaspiro-4,4(nonylo)-6-heksanokarboksylowego-1.

c) Wytwarzanie kwasu 6-(5)-3-adamantylo-3-hydroksypropen-1-ylo(-2-ketocyklopentylo)-heksanokarboksylowego-1.

Postępuje się jak w przykładzie II (c) wytwarzania kwasu 6-(5)-3-hydroksyokten-1-ylo(-2-ketocyklopentylo)-heksanokarboksylowego-1, lecz zastępując kwas 6-(1,4-dwuoksaspiro)-4,4(nonylo)-6-heksanokarboksylowy-1 odpowiednią ilością kwasu 6-(7)-3-adamantylo-3-ketopropen-1-ylo(-1,4-dwuoksaspiro)-4,4(nonylo)-6-heksanokarboksylowego-1. Otrzymuje się kwas 6-(5)-3-adamantylo-3-hydroksypropen-1-ylo(-2-ketocyklopentylo)-heksanokarboksylowy-1, $\nu_{\max} = 980 \text{ cm}^{-1}$, 1630 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} , 1730 cm^{-1} ; widmo NMR (w roztworze o stężeniu około 10% w deuteriochloroformie): multiplety przy 1,58, 1,68, 1,98, 3,7, 4,35, 5,2, 5,75 δ .

Przykład XI. Kwas 6-(5)-3-hydroksyokten-1-ylo(-3-metylo-2-ketocyklopentylo)-heksanokarboksylowy-1

a) Wytwarzanie 3-keto-2-(7)-czterowodoropiranyloksy-2-(heptylo)-cyklopentanokarbonitrylu

Do mieszaniny 10 g 2-(7-hydroksyheptylo)-3-ketocyklopentanokarbonitrylu, sporządzonego jak w przykładzie I (b) i 4 kropli stężonego kwasu solnego wkrapla się w temperaturze 40°C przy mieszaniu 7,3 g 3,4-dwuodoro-2-H-piranu. Pozwala się mieszaninie ogrzać do temperatury 65°C i utrzymuje się w tej temperaturze w ciągu 1 godziny.

Roztwór oziębia się, dodaje 50 ml benzenu, przemywa wodnym roztworem kwaśnego węgla sodu, a następnie wodą i suszy nad siarczanem sodu. Usuwa się rozpuszczalnik pod próżnią, otrzymując 15 g 3-keto-7-(7)-czterowodoropiranyloksy-2-(heptylo)-cyklopentanokarbonitrylu, wystarczającego czystego do użycia bez dalszego oczyszczania do następnej fazy procesu.

b) Wytwarzanie 4-etoksali-3-keto-2-(7)-czterowodoropiranyloksy-2-(heptylo)-cyklopentanokarbonitrylu

Do 5,9 g suchego metylanu sodu dodaje się oziębiony w lodzie roztwór 15 g 3-keto-2-(7)-czterowodoropiranyloksy-2-(heptylo)-cyklopentanokarbonitrylu i 15,9 g szczawianu dwuetylu w 110 ml bezwodnego benzenu. Mieszaninę pozostawia się na 24 godziny w temperaturze pokojowej, po czym dodaje wodę z lodem. Mieszanina rozdziela się na dwie warstwy. Warstwę wodną przemywa się benzenem i łączy się frakcje benzenowe. W temperaturze 0°C dodaje się 150 ml 30% roztworu fosforanu jednosodowego. Frakcję benzenową prze-
mywa się oziębionym w lodzie 4% roztworem wodorotlenku sodu, ekstrakty alkaliczne łączy z wodnym roztworem fosforanu jednosodowego, miesza w temperaturze 0°C w ciągu 15 minut i ekstra-

kuje eterem dwuetylowym. Ekstrakty eterowe łączy się, prze-
mywa wodą i suszy nad siarczanem sodu. Rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 11,2 g 4-etoksali-
lo-3-keto-2-(7)-czterowodoropiranyloksy-2-(heptylo)-cyklopentanokarbonitrylu, $\nu_{\max} = 1720 \text{ cm}^{-1}$, 1670 cm^{-1} , 1605 cm^{-1} .

c) Wytwarzanie 4-metylo-3-keto-2-(7)-czterowodoropiranyloksy-2-(heptylo)-cyklopentanokarbonitrylu

Miesza się i ogrzewa w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 22 godzin mieszaninę 11,2 g 4-etoksali-3-keto-2-(7)-czterowodoropiranyloksy-2-(heptylo)-cyklopentanokarbonitrylu, 22 g bezwodnego węgla potasu, 67 ml jodku metylu i 450 ml acetonu (nie osuszane-
go). Oziębia się, odsącza i zateża przesącz pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się wodę i ekstrahuje mieszaninę eterem dwuetylowym. Ekstrakty eterowe łączy się i prze-
mywa kolejno 2n wodorotlenkiem sodu a następnie wodą i suszy nad siarczanem sodu. Odparowuje się eter pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 8,3 g surowego 4-metylo-3-keto-2-(7)-czterowodoropiranyloksy-2-(heptylo)-cyklopentanokarbonitrylu, $\nu_{\max} = 1730 \text{ cm}^{-1}$, wystarczającego czystego do użycia w następnym etapie procesu bez dalszego oczyszczania.

d) Wytwarzanie 2-(7-hydroksyheptylo)-4-metylo-3-ketocyklopentanokarbonitrylu

Do roztworu 8,3 g 4-metylo-3-keto-2-(7)-czterowodoropiranyloksy-2-(heptylo)-cyklopentanokarbonitrylu w 35 ml bezwodnego etanolu dodaje się 6 kropli 60% roztworu wodnego kwasu nadchlorowego. Po 24 godzinach dodaje się chloroform i prze-
mywa stopniowo 2n roztworem węgla sodu a następnie nasyconym roztworem chlorku sodu i suszy nad siarczanem sodu. Odpędza się rozpuszczalniki i destyluje pozostałość pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 3,5 g 2-(7-hydroksyheptylo)-4-metylo-3-ketocyklopentanokarbonitrylu o temperaturze wrzenia $140-200^{\circ}\text{C}/0,15 \text{ mm Hg}$, $\nu_{\max} = 1730 \text{ cm}^{-1}$.

Analiza elementarna: dla wzoru $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2$

Obliczono: C 70,8% H 9,8% N 5,9%

Otrzymano: C 70,2% H 10,0% N 5,4%

e) Wytwarzanie kwasu 6-(5)-3-hydroksyokten-1-ylo(-3-metylo-2-ketocyklopentylo)-heksanokarboksylowego-1

Postępuje się jak opisano w przykładzie I (c-g) wytwarzania kwasu 6-(5)-3-hydroksy-4-metylo-
kten-1-ylo(-2-ketocyklopentylo)-heksanokarboksylowego-1, lecz zastępując wyjściowy 2-(7-hydroksyheptylo)-3-ketocyklopentanokarbonitryl 2-(7-hydroksyheptylo)-4-metylo-3-ketocyklopentanokarbonitrylem. Otrzymuje się kwas 6-(5)-3-hydroksyokten-1-ylo(-3-metylo-2-ketocyklopentylo)-heksanokarboksylowy-1, $\nu_{\max} = 980 \text{ cm}^{-1}$, 1700 cm^{-1} , NMR (w roztworze o stężeniu około 10% w deuteriochloroformie): triplet przy 0,89 ($J = 5,5$ cykli/sek), dwa dublety przy 1,04 δ i 1,10 δ ($J = 6,0$ cykli/sek), multiplety przy 1,0-2,1 δ , 2,0-2,75 δ , 5,53 δ i jeden singlet przy 6,56 δ ;

Analiza elementarna: dla wzoru $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_4$

Obliczono: C 71,6% H 10,3%

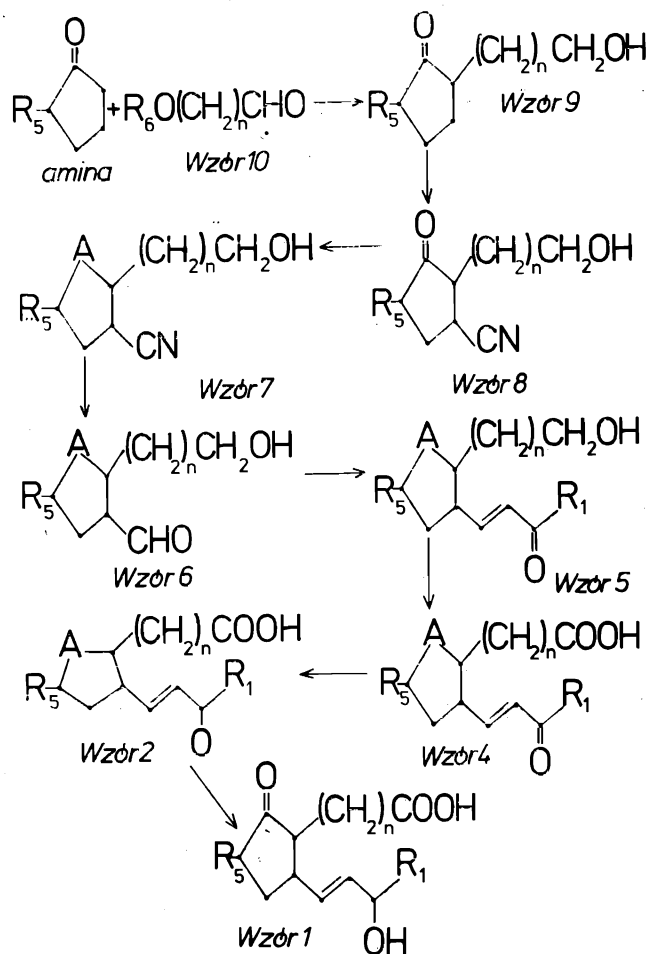
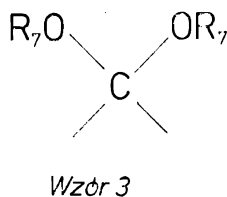
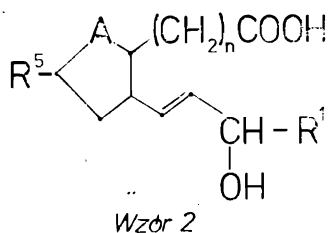
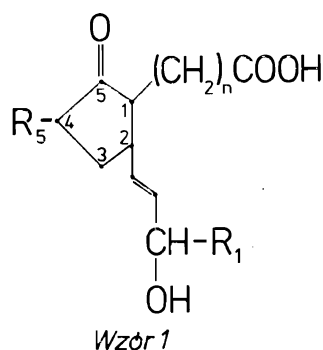
Otrzymano: C 71,0% H 10,6%

Z preparatu tego otrzymuje się kolejno: 7-cyjanoo-6-(7-hydrokseyheptylo)-9-metylo-1,4-dwuoksa-spiro(4,4)nonan, 7-formylo-6-(7-hydrokseyheptylo)-9-metylo-1,4-dwuoksa-spiro(4,4)nonan, 6-(7-hydrokseyheptylo)-9-metylo-7-(3-ketookten-1-ylo)-1,4-dwuoksa-spiro(4,4)nonan i kwas 6-(9-metylo-1,4-dwuoksa-7-(3-ketookten-1-ylo(-spiro)4,4(nonylo-6)-heksanokarboksylowy-1.

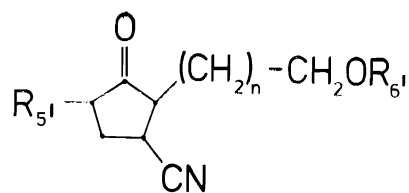
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania pochodnych cyklopentanu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy prosty lub rozgałęziony zawierający 1—10 atomów węgla, niepodstawiony lub podsta-

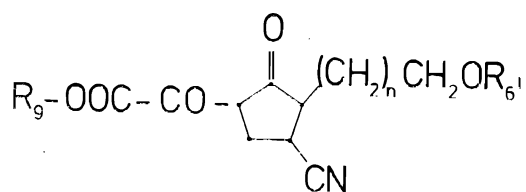
wiony rodnikiem alkoksylowym rodnik cykloalkilowy zawierający 5—7 atomów węgla lub rodnik adamantylowy, R_5 oznacza rodnik alkilowy lub atom wodoru, n oznacza liczbę całkowitą 5, 6, 7 lub 8 oraz ich soli nietoksycznych, **znamienny tym**, że poddaje się kwaśnej hydrolizie związek o ogólnym wzorze 2, w którym A oznacza grupę o wzorze 3, gdzie R_7 oznacza grupy alkilowe proste lub rozgałęzione zawierające 1—6 atomów węgla lub R_7 tworzą razem łańcuch etylenowy niepodstawiony lub podstawiony przy każdym atomie węgla jednakowymi grupami alkilowymi, prostymi lub rozgałęzionymi, zawierającymi 1—6 atomów węgla, a pozostałe symbole mają znaczenie podane wyżej.



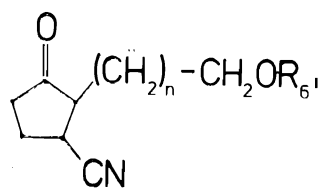
Schemat.



Wzór 11



Wzór 12



Wzór 13