



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

215150
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 23 01 79
(21) [PV 4928-80]
(32) (31) (33) Právo přednosti od 26 01 78
(19616 A/78) Itálie
(40) Zveřejněno 30 10 81
(45) Vydáno 15 10 84

(51) Int. Cl.³
C 07 C 177/00
C 07 C 59/46
C 07 C 59/80
//A 61 K 31/557

(72)
Autor vynálezu

GANDOLFI CARMELO, MILÁN, PASSAROTTI CARLO, GALLARATE
VARESE, FAVA WILLIAM, MILÁN, FUMAGALLI ANGELO, MONZA
(MILÁN), FAUSTINI FRANCO a CESERANI ROBERTO, MILÁN (Itálie)

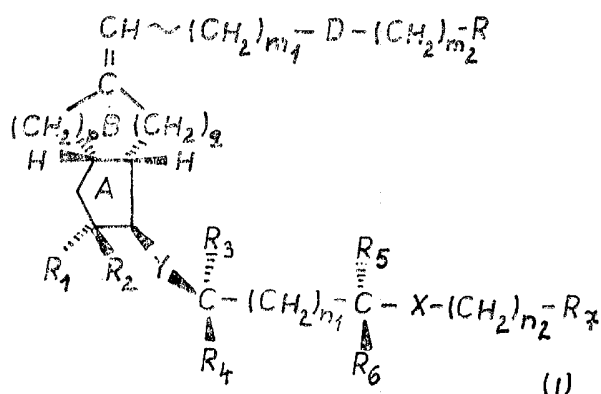
(73)
Majitel patentu

FARMITALIA CARLO ERBA S.p.A., MILÁN (Itálie)

(54) Způsob výroby 9-deoxy-9a-methylenisosterá prostacyklinu PGI₂

1

Vynález se týká způsobu výroby 9-deoxy-9a-methylenisosterá prostacyklinu PGI₂ obecného vzorce I,



ve kterém

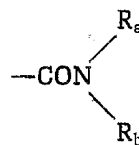
R je substituent ze skupiny zahrnující
a) volnou karboxylovou skupinu nebo esterifikovanou karboxylovou skupinu vzorce —COOR₉, kde R₉ značí C₁₋₁₂alkyl nebo C₂₋₁₂alkenyl,

b) skupinu obecného vzorce —C(OR')₃, ve kterém každý jednotlivý substituent R' značí nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

2

c) skupinu obecného vzorce —CH₂—R'', ve kterém R'' představuje hydroxylovou skupinu nebo alkoxy skupinu s 2 až 7 atomy uhlíku,

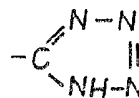
d) skupinu obecného vzorce



ve kterém

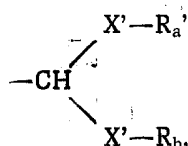
se Ra, Rb volí ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkanoylskupinu s 2 až 6 atomy uhlíku a fenylovou skupinu,

e) kyanovou skupinu,
f) zbytek vzorce



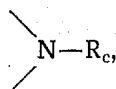
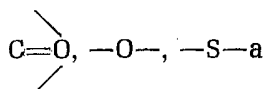
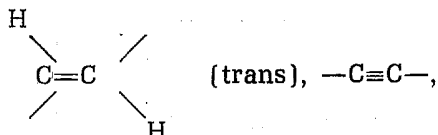
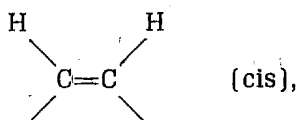
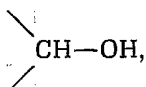
g) skupinu vzorce —CHO,
h) zbytek vzorce

3



ve kterém každý jednotlivý substituent X' značí nezávisle atom kyslíku nebo atom síry a skupiny R_a' , R_b' , které mohou být stejné nebo rozdílné, představují alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo tvoří dohromady rovně probíhající nebo rozvětvený alkylenový řetězec s 2 až 6 atomy uhlíku,

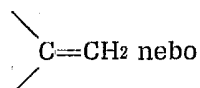
D je substituent ze skupiny zahrnující zbytky vzorců



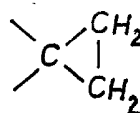
kde R_c představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkanoylskupinu s 2 až 6 atomy uhlíku,

jeden ze substituentů R_1 a R_2 a nezávisle na nich jeden ze substituentů R_3 a R_4 značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenyl (nebo naftyl) — (C_1-C_6) alkylovou skupinu a druhý značí atom vodíku, hydroxylovou skupinu, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenyl (nebo naftyl) — (C_1-C_6) alkoxykupinu, nebo R_1 , R_2 a nezávisle na nich R_3 a R_4 , tvoří společně oxoskupinu,

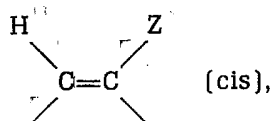
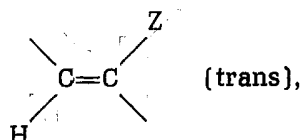
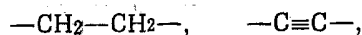
R_5 a R_6 , které mohou být stejné nebo rozdílné, značí jednotlivě atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo atom atom halogenu, nebo R_5 a R_6 spolu s atomem uhlíku, na kterém jsou vázány, tvoří zbytek vzorce



4

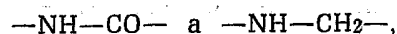


Y představuje skupiny vzorců

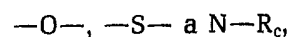
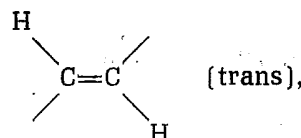
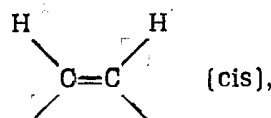


ve kterých

Z značí atom vodíku nebo atom halogenu, a dále skupiny vzorců



X značí skupinu vzorců $-(\text{CH}_2)_{m_3}-$, ve kterém m_3 je nula nebo 1,



kde R_c má shora uvedený význam,

m_1 , m_2 , n_1 , n_2 , které mohou být stejné nebo rozdílné, značí nulu nebo celé číslo 1 až 12 tak, aby souče $m_1 + m_2$ nebo $n_1 + n_2$ byl menší nebo rovný 15,

p , q značí jednotlivě nulu nebo celé číslo 1 až 3 tak, aby součet $p + q$ bylo celé číslo 1 až 6,

R_7 je substituent ze skupiny zahrnující

a') atom vodíku,

b') alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

c') monocyklický C_{3-9} cykloalkyl nebo cykloalkenyl, norbornyl nebo adamantyl, popřípadě uvedené skupiny substituované alespoň jednou alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxykupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,

d') fenylovou nebo naftyllovou skupinu, popřípadě substituovanou alespoň jedním atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupinu

nou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinou,

e') nasycený nebo nenasycený 5 nebo 6-členný heteromonocyklický kruh, obsahující alespoň jeden heteroatom, jímž je atom kyslíku, síry nebo dusíku, a popřípadě substituovaným alespoň jedním atomem halogenu halogenalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinou nebo alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, a rovněž laktonů odvozených od sloučenin obecného vzorce I, jakož i jejich farmaceuticky nebo veterinárně vhodných solí.

Vynález dále zahrnuje laktony odvozené od sloučenin obecného vzorce I a rovněž farmaceuticky nebo veterinárně vhodné soli, optické antipody, geometrické isomery a diastereomery sloučenin obecného vzorce I a jejich směsí.

Ve vzorcích uvedených v popisu tohoto vynálezu značí přerušované čáry (-----), že jimi připojené substituenty jsou v případě kruhu v α -konfiguraci, tj. pod rovinou kruhu, v případě bicyklo[(p+q+1),3,0]alkanového systému (složeného z kondenzovaných kruhů A a B) v endo konfiguraci a v případě postranního uhlíkatého řetězce v S-konfiguraci. Plné čáry ve formě klínu () naproti tomu značí, že jimi připojené substituenty jsou v případě kruhu v β -konfiguraci, tj. nad rovinou kruhu, v případě bicyklo[(p+q+1),3,0]alkanového systému v exo-konfiguraci a v případě uhlíkatého řetězce v R-konfiguraci. Vlnitá čára (ξ) označuje substituent s nedefinovanou stechiometrií; takto připojené substituenty mohou být v případě kruhu v α - nebo v β -konfiguraci, v případě bicykloalkanového systému v endo- nebo exo-konfiguraci a v případě postranního uhlíkatého řetězce v R nebo S-konfiguraci.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich deriváty popsané v tomto vynálezu mají cis spojení mezi kondenzovanými kruhy A a B; atomy vodíku vázané na bicyklický systém v místě spojení kruhů jsou oba připojeny z vnější strany dvouplochého úhlu tvořeného rovinami kruhů v přirozené konfiguraci.

Postranní uhlíkatý řetězec na cyklopentanovém kruhu A (ω -řetězec) je v poloze trans vzhledem ke kruhu B a v poloze exo vzhledem k bicyklickému systému.

U každé sloučeniny podle vynálezu jsou možné dva geometrické isomery, což je způsobeno uspořádáním substituentů na dvojně vazbě vázané exocyklicky na kruhu B: uhlíkatý řetězec vázaný na tuto dvojnou vazbu (řetězec α) může být buď na stejné straně, nebo na opačné straně než řetězec cyklopentanového kruhu A (řetězec ω).

V prvním případě je exocyklická dvojná vazba definována jako cis a v druhém případě jako trans. V obecném vzorci I a v dalších obecných vzorcích, které následují, symbol $\sim$ značí, že vzorcem jsou pokryty

oba zmíněné geometrické isomery, jak jednotlivě, tak ve směsích.

Shora uvedená uspořádání substituentů se týkají přirozených sloučenin. Jejich enantiomery, spadající rovněž do rozsahu tohoto vynálezu, vykazují na všech asymetrických centrech opačnou stereochemii, než mají přirozené sloučeniny. Jsou tedy zrcadlovými obrazy poslůže uvedených látek a u jejich názvů se z důvodu přesného označení používá prefixu „ent“. Označení d, l je používáno pro směsi obsahující ekvimolární množství přirozených sloučenin a odpovídající enantiomerů.

Alkylové, alkenylové, alkoxylové a alkanoylové skupiny mohou mít rozvětvený nebo přímý uhlíkatý řetězec a mohou být popřípadě substituované jedním nebo více atomy halogenu, alkoxylovými skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku a arylovými, zvláště fenylovými skupinami.

Substituent R značí výhodně volnou nebo esterifikovanou nebo ve formě soli přítomnou karboxylovou skupinu.

Alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku představuje výhodně methylovou, ethylovou nebo propylovou skupinu.

Alkoxy skupinou s 2 až 7 atomy uhlíku je například acetoxy, propionyloxy- nebo benzyloxy skupina.

Alkanoylskupina s 2 až 6 atomy uhlíku představuje výhodně acetylovou nebo propionylovou skupinu.

Alkylenový zbytek s 2 až 6 atomy uhlíku představuje výhodně ethylenovou nebo propylenovou skupinu.

Alkaxyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku představuje výhodně methoxy-, ethoxy- nebo propoxy skupinu.

Aryl-(C₁—C₆)alkylovou skupinou je výhodně benzylová skupina.

Aryl-(C₁—C₆)alkoxy skupina představuje výhodně benzyloxy skupinu.

Alkenylová skupina s 2 až 10 atomy uhlíku představuje výhodně skupinu obecného vzorce —CH=CHR₂, ve kterém R₂ představuje atom vodíku nebo rozvětvenou nebo přímo probíhající alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, s výhodou vinylovou skupinu.

Alkinylová skupina s 2 až 10 atomy uhlíku představuje výhodně skupinu obecného vzorce —C≡C—R₂, ve kterém R₂ má shora uvedený význam, s výhodou ethinylovou skupinu.

Halogenalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku představuje výhodně trihalogenalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, zvláště trifluormethylovou skupinu.

Značí-li substituent Z atom halogenu, je to s výhodou atom chloru nebo bromu.

Substituenty R₅ a R₆ se nezávisle na sobě s výhodou volí ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a atom fluoru.

Značí-li R₇ alkylovou skupinu s 1 až 4

atomy uhlíku, je to výhodně methylová skupina.

Značí-li R₇ arylovou skupinu, je to s výhodou fenyllová, α-naftyllová nebo β-naftyllová skupina.

Značí-li R₇ cykloalifatický zbytek, může to být mono-, bi- nebo tricyklický zbytek. V případě monocyklického zbytku je to s výhodou cykloalkylová nebo cykloalkenylová skupina se 3 až 9 atomy uhlíku, například cyklopentyllová, cyklohexyllová, cykloheptylová, cyklopentenyllová, cyklohexenyllová nebo cykloheptenyllová skupina. V případě bicyklického zbytku je to s výhodou norbornyllová skupina. V případě tricyklického zbytku je to s výhodou adamantyllová skupina.

Značí-li R₇ cykloalifatický zbytek, je výhodné, je-li to shora uvedená monocykloalifatická skupina.

Značí-li R₇ heterocyklický kruh, může to být mono- nebo bicyklický zbytek, obsahující jako heteroatom alespoň jeden z atomů dusíku, síry a kyslíku. Je však výhodné, je-li heterocyklem monocyklický zbytek definovaný shora uvedeným způsobem, zvláště tetrahydrofurylový, tetrahydrothienyllový, tetrahydropyranylový, pyrrolylový, pyrazolylový, oxazolylový, isoxazolylový, pyridylový, pyrazinylový, pyrimidinylový nebo pyridazinylový zbytek.

Značí-li R esterifikovanou karboxylovou skupinu obecného vzorce —COOR₈, představuje R₈ s výhodou alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, zvláště methylovou, ethylovou, propylovou nebo heptylovou skupinu, nebo alkenylovou skupinu s 2 až 12 atomy uhlíku, zvláště allylovou skupinu.

Indexy m₁, m₂, n₁, n₂ představují nezávisle na sobě s výhodou nulu, 1, 2 nebo 3.

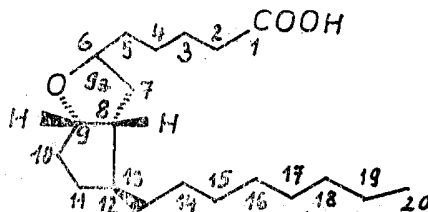
Farmaceuticky nebo veterinárně vhodné soli sloučenin obecného vzorce I mohou být tvořeny jak s anorganickými, tak s organickými kyselinami a bázemi.

Jako farmaceuticky nebo veterinárně vhodných anorganických kyselin lze použít kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové nebo sírové a jako organických kyselin lze použít kyseliny citrónové, fumarové, vinné, jablečné, maleinové, methansulfonové nebo ethansulfonové. Jako vhodných anorganických bází lze použít hydroxidů alkalických kovů, hydroxidů kovů alkalických zemin, hydroxidu zinečnatého nebo hydroxidu hlinitého. Jako vhodných organických bází lze použít různých aminů, jako methylaminu, diethylaminu, trimethylaminu, ethylaminu, dibutylaminu, triisopropylaminu, N-methylhexylaminu, decylaminu, dodecylaminu, allylaminu, krotylaminu, cyklopentylaminu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, dibenzylaminu, α-fenylethylaminu, β-fenylethylaminu, ethylendiaminu, diethylentriaminu a jiných podobných alifatických, aromatických a heterocyklických aminů, jako piperidinu, morfolinu, pyrrolidinu nebo piperazinu, a rovněž jejich substituovaných derivátů, jako

1-methylpiperidinu, 4-ethylmorfolinu, 1-isopropylpyrrolidinu, 2-methylpyrrolidinu, 1,4-dimethylpiperazinu nebo 2-methylpiperidinu, a hydrofilních derivátů aminů, jako mono-, di- a triethanolaminu, 2-amino-2-butanolu, 2-amino-1-butanolu, 2-amino-2-ethyl-1,3-propandiolu, 2-amino-2-methyl-1-propanolu, tris-(hydroxymethyl)aminomethanu, N-fenylethanolaminu, N-(p-terc. amylfenyl)-diethanolaminu, efedrinu nebo prokainu, a α- a β-aminokyselin, jako lysinu a argininu.

Podle vynálezu se dá jako výhodných solí používat takových sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R značí skupinu obecného vzorce —COOR_d, ve kterém R_d představuje farmaceuticky nebo veterinárně vhodný kation odvozený od některé ze shora uvedených bází.

V popisu tohoto vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I uvádějí jako deriváty bicyklo[(p+q+1),3,0]alkanů nebo, výhodněji, jako deriváty kyseliny prostacyklanové, sloučeniny o 20 atomech uhlíku vzorce



ve kterém poloha kyslíkového atomu je označována jako 9a-poloha.

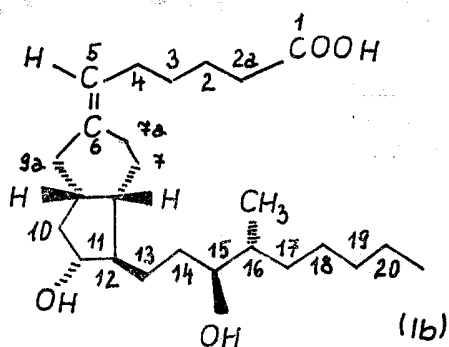
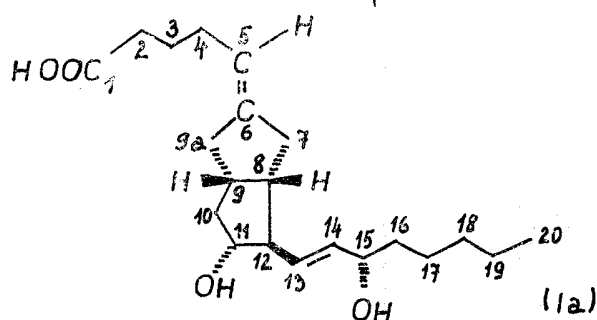
Podle tohoto názvosloví je sloučenina obecného vzorce I, ve kterém p=q=1, derivátem bicyklo[3,3,0]oktanu nebo, výhodněji, derivátem kyseliny 9a-deoxy-9a-methylenprostacyklanové, neboť heteroatom v poloze 9a kyseliny prostacyklanové je nahrazen methylenovou skupinou. Sloučenina obecného vzorce I, ve kterém p=2 a q=1, je derivátem bicyklo[4,3,0]nonanu nebo, výhodněji, derivátem kyseliny 9a-deoxy-9a,9b-dimethylenprostacyklanové, neboť heteroatom v poloze 9a kyseliny prostacyklanové je nahrazen dvěma methylenovými skupinami. Analogicky sloučenina obecného vzorce I, ve které p=2 a q=1, je derivátem bicyklo[5,3,0]dekanu nebo, výhodněji, derivátem kyseliny 9a-deoxy-9a,9b,9c-trimethylenprostacyklanové.

Analogické deriváty kyseliny prostacyklanové obecného vzorce I, ve kterém q=2 nebo q=3, se označují jako deriváty kyseliny 7a-homo- nebo 7a,7b-dihomo-prostacyklanové, a sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém se p nebo q rovná nule, se nazývají deriváty kyseliny 9a-nor-methylen- nebo 7-nor-methylenprostacyklanové.

Stejného názvosloví (homo, dihomo, nor, dinor atd.) se používá k označování prodloužení (prvně uvedené prefixy) nebo zkrácení (posléze uvedené prefixy) α- a ω-řetězců o jeden, dva nebo více uhlíkových

atomů, vztaženo na původní počet uhlíkových atomů kyseliny prostacyklanové.

Jako příklad tohoto názvosloví je uveden plný název dvou sloučenin Ia a Ib.



V následujících a dalších názvech sloučenin t = trans a c = cis.

Sloučenina Ia: kyselina 7-endo-hydroxy-6-exo-(3''S-hydroxy-okt-1'-trans-1'-enyl)bi-cyklo[3,3,0]oktyl-3(5')-pent-5'-trans-enová; nebo kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienová,

sloučenina Ib: kyselina 8-endo-hydroxy-7-exo-3''R-hydroxy-4'S-methyl-non-1'-yl)bi-cyklo[4,3,0]nonyl-3(6')-hex-6'-cis-enová, nebo kyselina 5c-11 α ,15R-dihydroxy-16S-20-dimethyl-9a-deoxy-9a-methylen-7a,2a,di-homo-prostacykl-5-enová.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R značí volnou nebo ve formě soli přítomnou karboxylovou skupinu, R₇ značí rovněž probíhající nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou shora uvedeným způsobem, nasyceným monoheterocyklický zbytek (výhodně tetrahydrofurylový nebo tetrahydrothienylový zbytek) nebo monocykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, a ve kterém ostatní substituenty mají shora uvedený význam.

Zvláště výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou tyto sloučeniny:

kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienová,

kyselina 5c,13t-11 α ,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienová,

kyselina 5c-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-enová a její 15R epimer,

kyselina 5c-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-en-13 inová a její 15R epimer,

16S-methylderiváty shora uvedených kyselin a 20-methylderiváty shora uvedených kyselin,

kyselina 5c,13t-4-oxo-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienová,

1,4- γ -lakton kyseliny 5c,13t-4s,11 α ,15S-trihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienové a její 4R epimer,

sodná sůl kyseliny 5c,13t-4s,11 α ,15S-trihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienové a její 4R epimer,

kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-17-cyklohexyl-18,19,20-trinor-prostacykla-5,13-dienová,

kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-17-fenyl-18,19,20-trinor-prostacykla-5,13-dienová,

kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-17'(2')-tetrahydrofuryl-18,19,20-trinor-prostacykla-5,13-dienová,

kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-16-m-trifluormethyl-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-prostacykla-5,13-dienová,

kyselina 5c,13t-11 α ,15(S)-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-16-methyl-16-butoxy-18,19,20-trinor-prostacykla-5,13-dienová,

kyselina 5c-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-16R-fluorprostacykl-5-en-13-inová,

kyselina 5t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienová,

kyselina 5t,13t-11 α ,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienová,

kyselina 5t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-enová a její 15R epimer,

kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-en-13-inová a její 15R epimer,

16S-methylderiváty shora uvedených kyselin a 20-methylderiváty shora uvedených kyselin,

kyselina 5t,13t-4-oxo-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienová,

1,4- γ -lakton kyseliny 5t,13t-4S,11 α ,15S-trihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienové a jeho 4R epimer,

sodná sůl kyseliny 5t,13t-4S,11 α ,15S-trihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienové a její 4R epimer,

kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-17-cyklohexyl-18,19,20-trinor-prostacykla-5,13-dienová,

kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-17-fenyl-18,19,20-trinor-prostacykla-5,13-dienová,

kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-17(2')-tetrahydrofuryl-18,19,20-trinor-prostacykla-5,13-dienová,

kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-16-m-trifluormethyl-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-prostacykla-5,13-dienová,

kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-16-methyl-16-butoxy-18,19,20-trinor-prostacykla-5,13-dienová,

kyselina 5t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-16R-fluorprostacykl-5-en-13-inová,

kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-deoxy-9a-nor-methylenprostacykla-5,13-dienová,

kyselina 5c-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-nor-ethylen-20-methyl-13,14-didehydroprostacykl-5-en-13-inová,

kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-7-normethylenprostacykla-5,13-dienová,

kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-7-nor-methylen-17-fenyl-18,19,20-trinor-prostacykla-5,13-dienová,

kyselina 5c-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-7-nor-methylen-16S-fluor-13,14-didehydroprostacykl-5-en-13-inová a její 16R-fluorisomer,

kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,9b-dimethylenprostacykla-5,13-dienová,

kyselina 5c-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,9b-dimethylenprostacykl-5-en-13-inová,

kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,9b-dimethylen-17-cyklohexyl-18,19,20-trinor-prostacykla-5,13-dienová,

kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylenprostacykla-5,13-dienová,

kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethyl-15-methylprostacykla-5,13-dienová,

kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylen-16S-methylprostacykla-5,13-dienová a její 16R-methylisomer,

kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylen-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-prostacykla-5,13-dienová,

kyselina 5c-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylenprostacykl-5-en-13-inová,

kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,9b,7a-homo-trimethylen-2-nor-prostacykla-5,13-dienová,

kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-nor-methylenprostacykla-5,13-dienová,

kyselina 5t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-nor-methylen-20-methyl-13,14-didehydroprostacykl-5-en-13-inová,

kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-7-nor-methylenprostacykla-5,13-dienová,

kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-7-nor-methylen-17-fenyl-18,19,20-trinor-prostacykla-5,13-dienová,

kyselina 5t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-7-nor-methylen-16S-fluor-13,14-didehydroprostacykl-5-en-13-inová a její 16R-fluorisomer,

kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,9b-dimethylenprostacykla-5,13-dienová,

kyselina 5t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,9b-dimethylenprostacykl-5-en-13-inová,

kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,9b-dimethylen-17-cyklohexyl-18,19,20-trinor-prostacykla-5,13-dienová,

kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylenprostacykla-5,13-dienová,

kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homodimethylen-15-methylprostacykla-5,13-dienová,

kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylen-16S-methylprostacykla-5,13-dienová a její 16R-methylisomer,

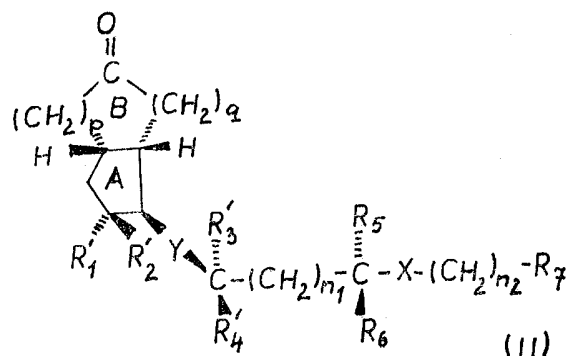
kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylen-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-prostacykla-5,13-dienová,

kyselina 5t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylenprostacykl-5-en-13-inová,

kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,9b,7a-homo-trimethylen-2-nor-prostacykla-5,13-dienová,

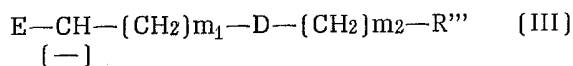
a rovněž 11-deoxyderiváty, 11-epimery, 15R-hydroxyisomery a všechny enantiomery shora uvedených sloučenin a rovněž jejich farmaceuticky nebo veterinárně vhodné soli.

Sloučeniny obecného vzorce I se podle vynálezu vyrábějí tím způsobem, že se sloučenina obecného vzorce II,



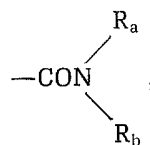
ve kterém p, q, Y, n₁, n₂, X, R₅, R₆ a R₇ mají shora uvedený význam, jeden ze substituentů R₁', R₂' a nezávisle na nich jeden ze substituentů R₃', R₄' značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenyl (nebo naftyl)-(C₁-C₆)alkylovou skupinu, a druhý značí atom vodíku, hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenyl (nebo naftyl)-(C₁-C₆)alkoxy skupinu nebo chránicí skupinu vázanou na bicyklický systém nebo na postranní uhlíkatý řetězec etherovou vazbou, anebo R₁', R₂' a nezávisle na nich R₃' a R₄' tvoří dohromady

chránicí skupinu ketonové funkce, alkyluje sloučeninou obecného vzorce III,



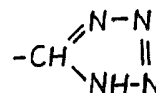
ve kterém

D, m₁ a m₂ mají shora uvedený význam, E značí skupinu vzorce (C₆H₅)₃P— nebo (R_eO)₂P—(O)—, v němž každý jednotlivý substituent R_e značí nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu a R''' se volí ze skupiny zahrnující a") karboxyskupinu, buď volnou, nebo esterifikovanou skupinu vzorce —COOR₉, kde R₉ značí C₁₋₁₂alkyl nebo C₂₋₁₂alkenyl, nebo karboxyskupinu ve formě příslušné soli, b") skupinu obecného vzorce —C(OR')₃, ve kterém R' má shora uvedený význam, c") skupinu obecného vzorce —CH₂—R^{IV}, ve kterém R^{IV} značí acyloxyskupinu s 2 až 7 atomy uhlíku nebo chránicí skupinu vázanou na —CH₂— etherickou vazbou, d") skupinu obecného vzorce

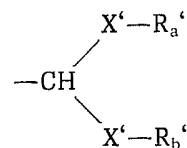


ve kterém

R_a a R_b mají shora uvedený význam, e") kyanovou skupinu, f") zbytek vzorce



a g") zbytek obecného vzorce



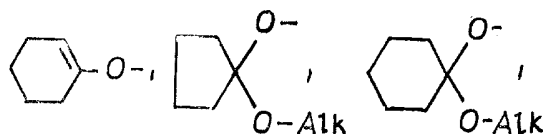
ve kterém

X', R_a' a R_b' mají shora uvedený význam, a poté se popřípadě odstraní každá z přítomných chránicích skupin a/nebo se popřípadě připraví lakton nebo příslušná sůl sloučeniny obecného vzorce I, a/nebo se popřípadě připraví volná sloučenina obecného vzorce I z její soli, a/nebo se popřípadě směs isomerních sloučenin obecného vzorce I rozdělí na příslušné individuální isomery.

V případě, že ve shora popsáních postupech jsou ve sloučeninách obecného vzorce I specifikovány pouze jeden nebo více substituentů, mají všechny ostatní substi-

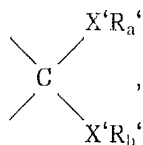
tuenty význam již dříve u obecného vzorce I uvedený.

Jako chránicích skupin pro hydroxylové skupiny lze použít takových etherových nebo esterových zbytků, které lze snadno odštěpit za mírných podmínek, například kyselou hydrolýzou. Jako výhodných chránicích skupin lze používat silyletherů, například trialkylsilyletherů, jako trimethyl-, dimethyl-terc.butyl-, dimethylisopropyl- nebo dimethylethylsilyletherů, a rovněž acetalových a enoetherových zbytků, například tetrahydropyranyletherového, tetrahydrofuranyletherového, dioxanyletherového nebo oxathianyletherového zbytku, obecných vzorců



ve kterých Alk značí alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

Ketony se výhodně chrání ve formě ketalů nebo thioketalů obecného vzorce



ve kterém

X' , R_a' , R_b' mají shora uvedený význam.

Alkylace sloučeniny vzorce II sloučeninou vzorce III se provádí za použití přebytku, alespoň 1,1 molekvivalentu, sloučeniny vzorce III na jeden mol sloučeniny vzorce II. Reakce se výhodně provádí v inertním rozpouštědle, například v lineárním nebo cyklickém etheru, jako v diethyletheru, tetrahydrofuranu, dioxanu nebo dimethoxyethanu, v alifatickém nebo aromatickém uhlovodíku, jako v n-hexanu, n-heptanu, benzenu nebo toluenu, anebo v halogenovaném uhlovodíku, jako v dichlormethanu nebo tetrachlormethanu, a rovněž ve směsích uvedených rozpouštědel.

V případě, že ve sloučeninách obecného vzorce III zbytek E značí skupinu $(C_6H_5)_3P-$, lze při alkylaci používat jako zvláště vhodných rozpouštědel dimethylsulfoxidu, hexamethyltriimidu kyseliny fosforečné a dalších aprotických rozpouštědel. Dimethylsulfoxid poskytne reakci s hydridem alkalického kovu dimethylsulfinylkarbaniont, který poté může z příslušných fosforanů a fosfonátů vytvořit karbanionty obecného vzorce III; toto rozpouštědlo je proto obzvláště výhodné, neboť karbanionty vzorce III lze připravovat in situ.

Shora popsané alkylace se dají provádět při reakční teplotě v rozmezí od teploty mra-

zu až po teplotu varu vody, ale zvláště výhodně při teplotě místnosti.

Při reakci sloučeniny vzorce II se sloučeninou vzorce III se získává směs geometrických isomerů, neboť reakcí nově vzniklá exocyklická dvojná vazba může být cis nebo trans. Je-li třeba, lze jednotlivé geometrické isomery oddělit frakční krystalizací z vhodného rozpouštědla nebo chromatografií, buď na tenké vrstvě, nebo sloupcovou, nebo kapalinovou při nízkém, středním nebo vysokém tlaku. Jako nosiče lze při chromatografii používat silikagelu nebo křemičitanu hořečnatého a jako mobilní fáze vhodného rozpouštědla, například cyklohexanu, n-hexanu, benzenu, methylenchloridu, ethyletheru, isopropyletheru, ethylacetátu nebo methylacetátu.

Je-li třeba, lze etherické chránicí skupiny odstranit z hydroxylových skupin mírnou kyselou hydrolýzou, například působením mono- nebo polykarboxylových kyselin, jako kyseliny octové, mravenčí, citrónové, šťavelové nebo vinné, ve vhodném rozpouštědle, jako ve vodě, acetonu, tetrahydrofuranu, dimethoxyethanu nebo v alkoholu o nízké molekulové hmotnosti, nebo působením sulfonové kyseliny, jako kyseliny p-toluensulfonové, v alkoholu o nízké molekulové hmotnosti, jako v bezvodém ethanolu nebo methanolu, nebo za použití ionexu polystyren-sulfonového typu. Například lze použít 0,1 až 0,25 N polykarboxylové kyseliny (jako kyseliny šťavelové nebo citrónové) ve vhodném nízkovroucím rozpouštědle mísitelném s vodou, které se dá po skončení reakce snadno odstranit za sníženého tlaku.

Silyletherové chránicí zbytky lze selektivně odstraňovat v přítomnosti jiných chránicích skupin působením F^- iontu ve vhodném rozpouštědle, jako v tetrahydrofuranu nebo v dimethylformamidu.

Esterové chránicí skupiny lze odstranit typickými způsoby zmýdelnění popsanými níže.

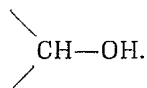
Ketalové a thioketalové chránicí skupiny ketonů se obvykle odstraňují stejně jako acetalové nebo thioacetalové skupiny, mírnou kyselou hydrolýzou za podmínek popsaných výše.

Thioketalové a thioacetalové chránicí skupiny lze selektivně odstranit v přítomnosti jiných chránicích skupin v molekule, například působením chloridu rtuťnatého v prostředí vodního acetonu nebo acetonitrilu, nebo ve směsi těchto rozpouštědel, v přítomnosti uhličitánů kovů alkalických zemin, například uhličitánu vápenatého nebo hořečnatého.

Následující reakce se všechny provádějí za použití standardních postupů: případná převedení sloučeniny obecného vzorce I na jinou sloučeninu obecného vzorce I, eventuální příprava laktanu nebo soli, příprava volné sloučeniny obecného vzorce I z její soli a případné rozdělení směsi isomerů na jednotlivé isomery.

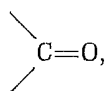
Tak například lze sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R_3 a R_4 značí atomy vodíku, připravit ze sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů R_3 a R_4 značí atom vodíku a druhý představuje hydroxylovou skupinu tak, že se ze zmíněného alkoholu připraví tosylát, například působením tosylchloridu v přítomnosti báze, a získaný tosylát se zredukuje buď borohydridem sodným, nebo kyanoborohydridem sodným v prostředí vody, vodného alkoholu nebo dimethylformamidu, nebo hydridem lithnohlinitým v prostředí bezvodého rozpouštědla, jako ethyletheru nebo tetrahydrofuranu, při teplotě v rozmezí od teploty místnosti až po teplotu varu použitého rozpouštědla.

Analogicky lze sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R_1 a R_2 značí atomy vodíku, připravit ze sloučeniny obecného vzorce I, v němž jeden ze substituentů R_1 a R_2 značí atom vodíku a druhý hydroxylovou skupinu, a sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém D značí skupinu $-\text{CH}_2-$, lze připravit ze sloučeniny obecného vzorce I, v němž D značí skupinu

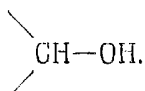


Sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R_3 a R_4 tvoří společně oxoskupinu, lze připravit ze sloučeniny obecného vzorce I, v němž jeden ze substituentů R_3 a R_4 značí atom vodíku a druhý představuje hydroxylovou skupinu, selektivní oxidací přebytkem aktivovaného kyslíčnicku manganičitého v prostředí inertního, výhodně chlorovaného rozpouštědla, jako v methylenchloridu nebo chloroformu, při teplotě místnosti, nebo alternativně působením 1,1 až 1,2 molekulvalentů dichlordikyanbenzochinonu v inertním rozpouštědle, jako v dioxanu, benzenu nebo v jejich směsích, při teplotě v rozmezí od 40 °C do až po teplotu varu použitého rozpouštědla.

Analogickým způsobem lze sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R_1 a R_2 tvoří společně oxoskupinu, připravit ze sloučeniny obecného vzorce I, v němž jeden ze substituentů R_1 a R_2 značí atom vodíku a druhý hydroxylovou skupinu, a sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém D značí skupinu



lze připravit ze sloučeniny obecného vzorce I, v němž D značí skupinu



Má-li se oxidovat pouze jedna z několika sekundárních alkoholických funkcí, musí se ostatní chránit shora uvedeným způsobem; po skončení reakce se chráncí skupiny opět odstraní.

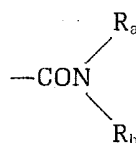
Sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů R_1 a R_2 značí alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo aryl(C_1-C_6)alkoxykupinu, lze připravit ze sloučeniny obecného vzorce I, v němž jeden ze substituentů R_1 a R_2 značí hydroxylovou skupinu, etherifikací, analogickým způsobem, jak bylo popsáno u přípravy sloučenin obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů R_3 a R_4 značí hydroxylovou skupinu. Opět, má-li se etherifikovat pouze jedna z několika přítomných sekundárních alkoholických funkcí, musí se ostatní chránit a po skončení reakce se chráncí skupiny opět odstraní.

Sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R značí esterifikovanou karboxylovou skupinu (například alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku), lze připravit ze sloučeniny obecného vzorce I, v němž R značí volnou karboxylovou skupinu, známými standardními postupy, například reakcí s příslušným alkoholem, jako s alifatickým alkoholem s 1 až 12 atomy uhlíku, v přítomnosti kyselého katalyzátoru, jako kyseliny p-toluensulfonové, nebo alternativně působením diazoalkanu.

Sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R značí esterifikovanou karboxylovou skupinu (například alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku), lze popřípadě převést na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R značí volnou karboxylovou skupinu, za použití standardních způsobů zmýdelnění, například působením hydroxidu alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin ve vodě nebo vodném alkoholu a následujícím okyselením reakční směsí.

Sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R značí skupinu $-\text{CH}_2-\text{R}''$ a R'' představuje hydroxylovou skupinu, lze připravit ze sloučeniny obecného vzorce I, v němž R značí volnou nebo esterifikovanou karboxylovou skupinu, redukcí esterové skupiny hydridem lithnohlinitým v prostředí ethyletheru nebo tetrahydrofuranu při teplotě varu reakční směsí.

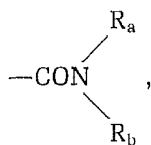
Sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R značí volnou karboxylovou skupinu, lze popřípadě převést na sloučeninu obecného vzorce I, v němž R značí skupinu obecného vzorce



a R_a a R_b mají shora uvedený význam, působením aminu vzorce HNR_aR_b v přítomnosti kondenzačního činidla, například kar-

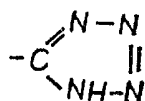
bodiimidu, jako dicyklohexylkarbodiimidu.

Sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R značí ester karboxylové skupiny, lze převést na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R značí skupinu vzorce

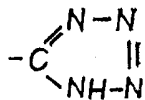


zahříváním s aminem vzorce HNR_aR_b ve vhodném organickém rozpouštědle k varu po dobu 2 až 3 hodin.

Sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R značí zbytek



se dá připravit ze sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R značí volnou karboxylovou skupinu, tím způsobem, že se výchozí karboxylová kyselina převede nejprve na příslušný halogenid kyseliny (výhodně chlorid, například zahříváním s thionylchloridem nebo oxalylchloridem v dichlorethanu nebo dioxanu k varu pod zpětným chladičem), ze kterého se připraví amid (například působením amoniaku), který se dehydratuje na nitril (například v přítomnosti p-toluensulfonchloridu v pyridinu při 90 až 100 °C), a získaný nitril se posléze nechá reagovat s azidem sodným v přítomnosti chloridu amonického v dimethylformamidu při teplotě v rozmezí od teploty místnosti do 100 °C. Tento postup převedení karboxylové skupiny na nitril a skupinu



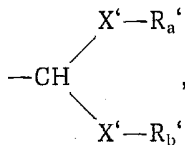
se s výhodou provádí na výchozí látce.

Sloučenina obecného vzorce I, ve které R značí volnou nebo esterifikovanou karboxylovou skupinu, se dá popřípadě převést na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R značí skupinu —CHO , za použití standardních postupů, například tak, že se z kyseliny nebo esteru připraví nejprve odpovídající chlorid a ten se poté podrobí Rosenmundově reakci, způsobem popsaným v Org. Reactions 4, 362 (1948).

Sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R značí skupinu —C(OR')_3 a R' má shora uvedený význam, se dá připravit ze sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R značí volnou nebo esterifikovanou karboxylovou skupinu, tím způsobem, že se posléze uvedená sloučenina převede známým způsobem

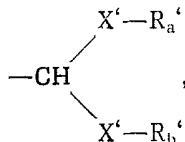
na hydrochlorid karboximidoesteru a ten se nechá reagovat s vhodným alkoholem, způsobem popsaným například v časopisu J. Amer. Chem. Soc. 64, 1827 (1942).

Acetalizace, například eventuální příprava sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R značí skupinu obecného vzorce



ve kterém X' značí atom kyslíku a R_a' a R_b' mají shora uvedený význam, se provádí tím způsobem, že se výchozí aldehyd buď uvede do reakce s alkoholem nebo glykolem v přítomnosti katalyzátoru, jako kyseliny p-toluensulfonové nebo sulfonované pryskyřice, ve vhodném rozpouštědle, které umožňuje odstraňování vznikající vody azeotropní destilací, nebo se podrobí výměnné reakci s aceton-dioxolanem, při které se odstraňuje vznikající aceton, nebo se uvede do reakce s orthoesterem, při které se oddestilovává vznikající alkohol. Acetal lze rovněž připravit z příslušného thioacetalu reakcí s vhodným alkoholem nebo glykolem v přítomnosti rtuťnaté soli, výhodně chloridu rtuťnatého, jakožto katalyzátoru výměnné reakce, a uhlíčitanu kovu alkalických zemin, v prostředí inertního rozpouštědla.

Thioacetalizace, například příprava sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R značí skupinu obecného vzorce



v němž X' značí atom síry a R_a' a R_b' mají shora uvedený význam, ze sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R značí skupinu —CHO , se výhodně provádí tím způsobem, že se výchozí aldehyd uvede do reakce s mono- nebo dimerkaptanem, jako s methylmerkaptanem, ethylmerkaptanem, dithioethylenglykolem (1,2-ethandithiolem) nebo dithiopropylenglykolem (1,3-propandithiolem) v přítomnosti katalyzátoru, jako bor-trifluoridetherátu, v prostředí inertního rozpouštědla, výhodně halogenovaného nebo aromatického uhlovodíku, například methylenchloridu, chloroformu, benzenu nebo toluenu.

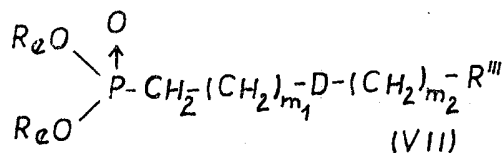
Odpovídající ketaly nebo thioketaly lze připravovat z výchozích ketalů způsoby popsanými výše pro přípravu acetalů a thioacetalů.

Příprava laktonů a solí ze sloučenin obecného vzorce I a rovněž příprava volných sloučenin obecného vzorce I z jejich solí se provádí obvyklými postupy.

Rovněž rozdělení směsí isomerů obecné-

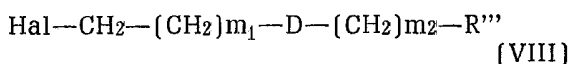
ho vzorce I na jednotlivé isomery se provádí obvyklými pracovními postupy, například frakční krystalizací nebo chromatografií.

Sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém E značí skupinu vzorce $(R_eO)_2P \rightarrow [O]$ (R_e má shora uvedený význam), se připravují tak, že se sloučenin obecného vzorce VII,



ve kterém R_e , m_1 , D , m_2 a R''' mají shora uvedený význam, uvede do reakce alespoň s jedním molekulivalem silné báze, například s hydridem alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, jako s hydridem sodným, draselným, lithným nebo vápenatým, nebo s alkoholátem alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, jako s terciárním butylátem sodným nebo draselným, nebo s amidem alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, jako s amidem sodným, nebo se solí karboxamidu s alkalickým kovem nebo kovem alkalických zemin, jako se sodnou solí acetamidu nebo sukcinimidu.

Sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém E značí skupinu vzorce $(C_6H_5)_3P-$, se připravují tím způsobem, že se sloučenina obecného vzorce VIII,

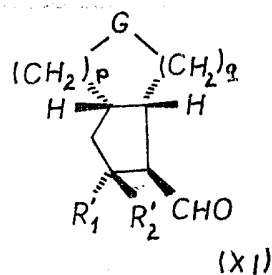


ve kterém m_1 , D , m_2 a R''' mají shora uvedený význam a Hal značí atom halogenu, uvede do reakce s 1,1 až 1,3 molekulivalem trifenylofosfinu v prostředí organického rozpouštědla, jako benzenu, acetonitrilu nebo diethyletheru, a získaná fosfoniová sůl se nechá reagovat s ekvivalentním množstvím anorganické báze, jako hydroxidu sodného, hydroxidu draselného, uhličitanu sodného nebo hydrogenuhličitanu sodného.

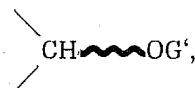
Sloučenina obecného vzorce VII se dá připravovat obvyklými metodami, například způsobem popsaným Coreyem a spolupracovníky v časopise J. Amer. Chem. Soc. **90**, 3247 (1968) a **88**, 5654 (1966). Sloučeninu vzorce VIII lze rovněž připravit obvyklými způsoby.

Sloučeniny obecného vzorce II jsou nové látky.

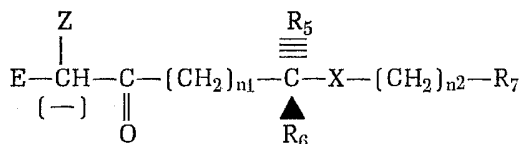
Sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém Y značí skupinu $-CH_2-CH_2-$, $-C \equiv C-$ nebo $-CH=CZ-$ (trans) a Z má shora uvedený význam, se dají připravovat tak, že se a^{iv}) sloučenina obecného vzorce XI,



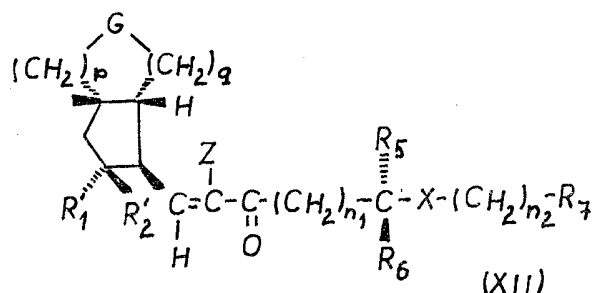
ve kterém p , q , R_1 a R_2 mají shora uvedený význam a G značí chráněnou karbonylovou skupinu nebo skupinu vzorce



ve kterém G' představuje silyletherový nebo acetalový zbytek uvede do reakce se sloučeninou vzorce



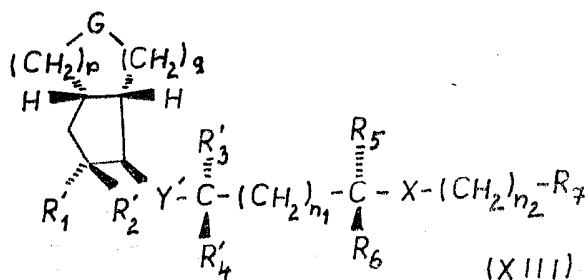
a získá se sloučenina obecného vzorce XII,



ve kterém

G, p , q , R_1 , Z , R_2 , n_1 , R_5 , R_6 , X , n_2 a R_7 mají shora uvedený význam,

b^{iv}) získaná sloučenina obecného vzorce XII se popřípadě převede na sloučeninu obecného vzorce XIII,

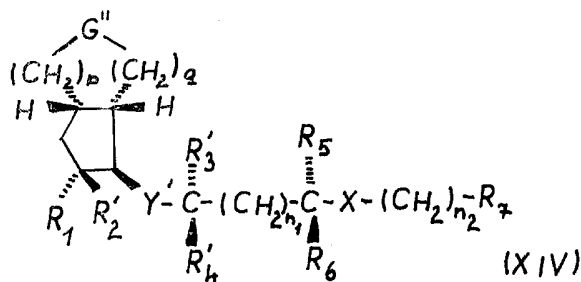


ve kterém

G, p , q , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n_1 , R_5 , R_6 , X , n_2 a R_7 mají shora uvedený význam,

Y značí skupinu $-CH_2-CH_2-$, $-C \equiv C-$ nebo $-CH=CZ-$ (trans) a Z má shora uvedený význam,

c^{IV}) odstraní se chránicí skupina přítomná v G a získá se sloučenina obecného vzorce XIV,

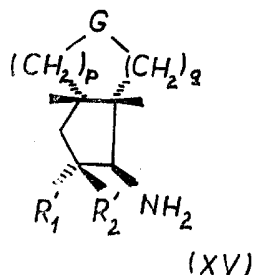


ve kterém

q, p, R₁', R₂', Y', R₃', R₄', n₁, R₅, R₆, X, n₂ a R₇ mají shora uvedený význam a G'' značí hydroxylovou skupinu nebo skupinu C=O, a

d^{IV}) sloučenina obecného vzorce XIV, ve kterém G'' značí hydroxylovou skupinu a ve kterém ostatní hydroxylové skupiny, jsou-li přítomné, jsou chráněny shora uvedeným způsobem, se popřípadě zoxiduje.

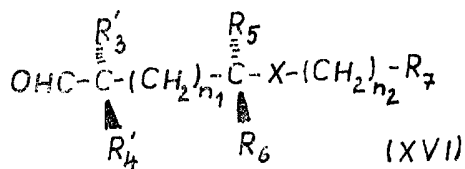
Sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém Y značí skupinu —NHCH₂—, se dají připravovat tak, že se sloučenina obecného vzorce XV,



ve kterém

G, p a q mají shora uvedený význam a

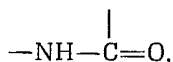
R₁', R₂' mají shora uvedený význam, s výjimkou, že nepředstavují hydroxylovou skupinu, uvede do reakce s aldehydem obecného vzorce XVI,



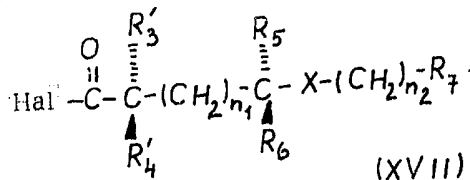
ve kterém

R₃', R₄', n₁, R₅, R₆, X, n₂ a R₇ mají shora definovaný význam, v přítomnosti redukčního činidla, a poté se odstraní chránicí skupina přítomná v G a popřípadě další přítomné chránicí skupiny.

Sloučenina obecného vzorce II, ve kterém Y značí skupinu



se dají připravit tím způsobem, že se sloučenina obecného vzorce XV uvede do reakce se sloučeninou obecného vzorce XVII,



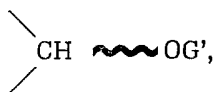
ve kterém

Hal značí atom halogenu, výhodně chloru, a

R₃', R₄', n₁, R₅, R₆, X, n₂ a R₇ mají shora uvedený význam, v přítomnosti báze, a poté se odstraní chránicí skupiny.

Sloučeniny obecného vzorce XII lze popřípadě převádět na sloučeniny obecného vzorce XIII podobnými způsoby, jaké byly popsány výše u přípravy analogických sloučenin obecného vzorce I z příslušných keto-derivátů obecného vzorce I: například nukleofilní adicí na karbonyl postranního ω-řetězce, etherifikací vzniklých alkoholů, dehydrohalogenací a hydrogenací.

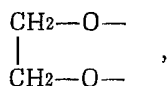
Jak bylo uvedeno výše, v případě, že G značí skupinu



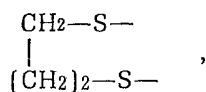
může chránicí skupina G' představovat silyletherový zbytek (například trialkylsilyl-etherový, jako trimethyl-, dimethyl-terc.-butyl-, dimethylisopropyl- nebo dimethylethyl-silyletherový, ale výhodně dimethyl-terc.-butylsilyletherový zbytek) nebo acetaletherový zbytek (například tetrahydropyranyl-etherový, tetrahydrofuryletherový, dioxanyl-etherový nebo oxathianyletherový, ale výhodně tetrahydropyranyletherový zbytek).

Chránicí skupina G' ve sloučenině obecného vzorce XIII se dá odstranit shora popsanými způsoby: silyletherová skupina selektivně fluoridovým aniontem acetaletherová kyselou hydrolýzou. Má-li se chránicí skupina G' odstraňovat v přítomnosti jiných labilních etherových skupin v molekule, musí být posléze uvedené chránicí skupiny acetaletherového typu v případě, že G' je silyletherová skupina, anebo silyletherového typu v případě, že —OG' je acetaletherová skupina.

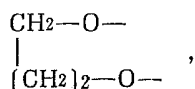
V případě, že G značí chráněnou karbonylovou skupinu, je výhodné, je-li to karbonylová skupina chráněná ve formě acetalu nebo thioacetalu, například jako dimethoxyacetal, diethoxyacetal, dimethylthioacetal nebo diethylthioacetal, výhodně jako dimethoxyacetal, nebo ve formě ketalu nebo thio-ketalu, například jako ethylendioxyketal



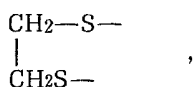
propylendithioketal



propylendioxyketal



nebo ethylendithioketal



výhodně jako ethylendithioketal

Odstraňování uvedených chránicích skupin ze sloučenin obecného vzorce XIII a rovněž případné chránění volných hydroxylových skupin ve sloučenině obecného vzorce XIV, například ve formě acetaetherů nebo silyletherů, lze provádět shora uvedenými způsoby.

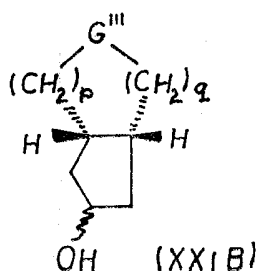
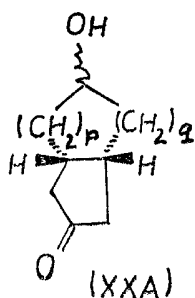
Sloučeninu obecného vzorce XIV, ve kterém G^{'''} značí hydroxylovou skupinu, lze oxidovat běžnými způsoby používanými pro oxidaci sekundárních alkoholů: například působením roztoku kysličníku chromového v kyselině sírové na roztok příslušného alkoholu v organickém rozpouštědle, jako v acetonu, za obvyklých reakčních podmínek.

Redukční aminace mezi sloučeninou obecného vzorce XV a aldehydem obecného vzorce XVI se provádí za reakčních podmínek typických pro tuto reakci, výhodně za použití smíšeného hydridu, jako boro-hydridu sodného nebo hydridu lithnohlinitého, jako redukčního činidla.

Reakce sloučeniny obecného vzorce XV se sloučeninou obecného vzorce XVII se provádí za podmínek obvyklých pro acylaci aminů.

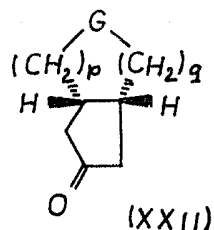
Sloučeniny obecného vzorce XI lze připravovat tím způsobem, že se

a^{vi}) sloučenina obecného vzorce XXI A nebo XXI B



ve kterých

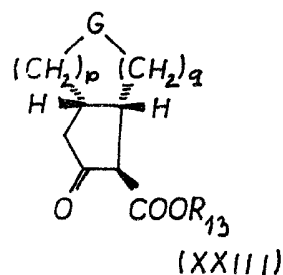
p, q mají shora uvedený význam a G^{'''} značí shora uvedeným způsobem chráněnou karboxylovou skupinu, převede na sloučeninu obecného vzorce XXII,



ve kterém

p, q, G mají shora uvedený význam,

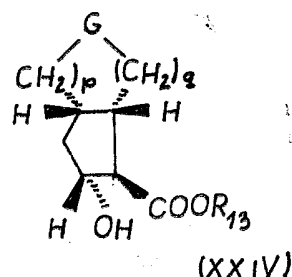
b^{vi}) získaná sloučenina obecného vzorce XXII se uvede do reakce se sloučeninou obecného vzorce O=C(OR₁₃)₂, ve kterém R₁₃ značí alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo aryl-(C₁-C₆)alkylovou skupinu, a získá se sloučenina obecného vzorce XXIII,



ve kterém

p, q, G a R₁₃ mají shora uvedený význam,

c^{vi}) získaná sloučenina obecného vzorce XXIII se zredukuje na sloučeninu obecného vzorce XXIV,

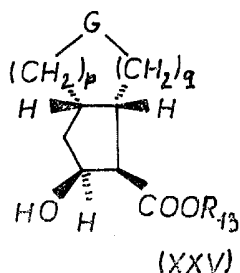


ve kterém

G, p, q a R₁₃ mají shora uvedený význam,

d^{vi}) sloučenina obecného vzorce XXIV se popřípadě rozdělí na jednotlivé optické antipody,

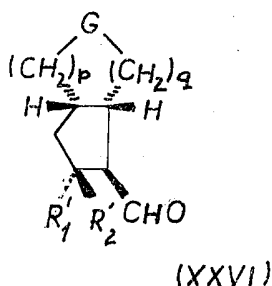
e^{vi}) sloučenina obecného vzorce XXIV se popřípadě převede na sloučeninu obecného vzorce XXV,



ve kterém

G, p, q, R₁₃ mají shora uvedený význam, a

F^{VI}) sloučenina obecného vzorce XXIV nebo XXV se převede na sloučeninu obecného vzorce XXVI,



ve kterém

G, p, q, R_{1'} a R_{2'} mají shora uvedený význam.

Sloučeninu obecného vzorce XXII, ve kterém G značí skupinu vzorce



ve kterém

G' má shora uvedený význam, lze připravovat ze sloučenin obecného vzorce XXI A známými způsoby, například tak, že se nechá reagovat v přítomnosti báze se silylhalogenidem, silazanem nebo silyltrifluoracetamidem, nebo například tak, že se nechá reagovat známým způsobem s vinyléterem obecného vzorce



ve kterém

X'' značí —O—, —S— nebo (CH₂)_r (r=0,1).

Sloučeniny obecného vzorce XXII, ve kterém G značí chráněnou karboxylovou skupinu, lze připravovat ze sloučenin obecného vzorce XXI B buď oxidací přebytkem komplexu pyridinu s kysličníkem chromovým v prostředí pyridinu, nebo oxidací podle Muffata, působením dicyklohexylkarbodi-

imidu ve směsi benzenu s dimethylsulfoxidem v přítomnosti pyridiniumtrifluoracetátu.

Reakce sloučeniny obecného vzorce XXI se sloučeninou obecného vzorce O=C(OR₁₃)₂ (R₁₃ má shora uvedený význam, ale s výhodou představuje methylovou skupinu) se provádí v přítomnosti 2 až 4 mol silné báze, jako methoxidu sodného, ethoxidu sodného, hydridu sodného nebo draselného nebo terc.-butoxidu draselného, za použití přebytku 6 až 12 mol diesteru kyseliny uhlíkové na jeden mol ketonu, popřípadě v prostředí inertního rozpouštědla, a za vyloučení vzdušného kyslíku a vlhkosti. Reakce se provádí při teplotě v rozmezí asi od 0 do 80 °C, výhodně při 60 až 80 °C, po dobu 10 minut až 1 hodiny. Výtěžky kolísají v rozmezí od 5 do 90 %, v závislosti na teplotě, reakční době a koncentraci složek.

Sloučeninu obecného vzorce XXIII lze redukovat buď borohydridem alkalického kovu, nebo kovu alkalických zemin, výhodně při pH v rozmezí 5,3 až 7,2, nebo ethanolickým roztokem borohydridu sodného v prostředí směsi methylenchloridu s ethanolom při —20 °C. Redukce je obvykle skončena během 30 minut a poté se přebytek redukčního činidla rozloží přidáním snadno redukovatelné látky, jako acetonu, a donoru protonů, jako kyseliny octové.

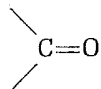
Sloučeninu obecného vzorce XXIV, ve kterém G má shora uvedený význam, lze rozdělit na jednotlivé optické antipody tak, že se ester obvyklým způsobem zmýdelní, získaná kyselina se převede na sůl s opticky aktivní bází, jako s chininem, cinchoninem, efedrinem, 1-fenyl-1-aminoethanem, dihydroabiethylaminem, amfetaminem nebo argininem, a získaná směs diastereomerních solí se rozdělí, například frakční krystalizací. Opticky aktivní kyselina se získá tak, že se uvedeným způsobem připravená jednotná sůl převede na sodnou sůl a vodný roztok této soli se okyslí na takové pH, které nevadí chránicí skupině přítomné v G. Optickému štěpení může popřípadě předcházet hydrolýza chránicích skupin; v tomto případě se po skončení dělení racemické směsi chránicí skupiny opět do molekuly zavedou.

Opticky aktivní volnou kyselinu připravenou uvedeným způsobem lze poté převést obvyklými způsoby, například působením diazoalkanu, na opticky aktivní ester obecného vzorce XXIV.

Stejným postupem lze popřípadě rozdělit na jednotlivé optické antipody i racemickou směs sloučenin obecného vzorce XXV.

Alternativně lze rozdělit na příslušné optické antipody sloučeniny obecných vzorců XXIV a XXV, ve kterých G značí chráněnou karboxylovou skupinu, tím způsobem, že se odstraní chránicí skupiny na karboxylové skupině v G, získaný keton se nechá reagovat s primárním aminem, například s argininem, lysinem, alaninem, 1-fenyl-1-ethyl-

aminem, 1-fenyl-1-propylaminem a podobnými, a směs získaných opticky aktivních diastereomerních Schiffovýchází se rozdělí známými způsoby, například frakční krystalizací nebo vysokotlakou kapalinovou chromatografií. Jednotné opticky aktivní iminosloučeniny se zhydrolyzují známým způsobem na



sloučeniny a získané opticky aktivní ketoestery se převedou ketalizací nebo acetalizací, provedenou obvyklým způsobem, na opticky aktivní antipody obecného vzorce XXIV nebo XXV.

Sloučeninu obecného vzorce XXIV lze popřípadě převést na sloučeninu obecného vzorce XXV za použití buď racemické směsi, nebo jednotlivých isomerů rozdělených shora uvedeným způsobem, jako výchozích látek. Při této transformaci dojde k inverzi volné hydroxylové skupiny na cyklopentanovém kruhu. Transformace se provádí tak, že se hydroxylová skupina zesterifikuje, například působením 2 až 4 molekvivalentů trifenyfosfinu spolu s 2 až 4 molekvivalenty karboxylové kyseliny, jako kyseliny octové, benzoové nebo p-fenylbenzoové, nebo působením 2 až 4 molekvivalentů ethyl-azobiskarboxylátu v inertním rozpouštědle, jako v aromatickém uhlovodíku, popřípadě halogenovaném, například v benzenu nebo chlorbenzenu, nebo v cyklickém etheru, jako v tetrahydrofuranu, a uvedeným způsobem vytvořená esterová funkce se poté selektivně zmydlní, například transesterifikací v prostředí inertního alkoholu obecného vzorce $R_{13}OH$ v přítomnosti uhličitane alkalického kovu, výhodně bezvodého uhličitane draselného.

Sloučeninu obecného vzorce XXVI lze připravovat ze sloučenin obecných vzorců XXIV nebo XXV známými způsoby, výhodně přes sloučeninu níže uvedeného obecného vzorce XXVII. Hydroxylovou skupinu ve sloučeninách obecných vzorců XXIV a XXV lze například převést na alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo na aryl-(C₁—C₆)alkoxy skupinu, nebo na labilní ether, jako silyl-ether nebo acetaether, za použití preparačních postupů popsanych výše u analogických reakcí sloučenin obecného vzorce I.

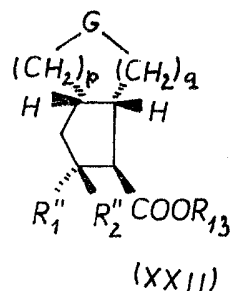
Volnou hydroxylovou skupinu ve sloučenině obecného vzorce XXIV nebo XXV lze oxidovat na oxoskupinu a získaný keton převést na ketal nebo thioketal postupem popsaným výše pro sloučeniny obecného vzorce I.

Volná hydroxylová skupina ve sloučeninách obecných vzorců XXIV a XXV se dá nahradit atomem vodíku, například tak, že se na zmíněnou hydroxysloučeninu působí chloridem sulfonové kyseliny, jako p-toluensulfonyl-, methansulfonyl- nebo benzen-

sulfonylchloridem, a získaný sulfonát se poté zredukuje obvyklými způsoby, například působením hydridu lithnohlinitého.

V posléze uvedeném případě se zredukuje současně i karboxylová esterová skupina —COOR₁₃ na primární alkoholickou skupinu —CH₂OH, kterou lze poté oxidovat na žádaný aldehyd Moffatovým činidlem.

Shora uvedenými postupy získaná sloučenina obecného vzorce XXVII,



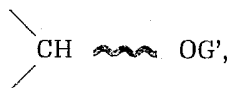
ve kterém jeden ze substituentů R₁'' a R₂'' značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, arylou skupinu nebo aryl-(C₁—C₆)alkylovou skupinu a druhý představuje hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aryl-(C₁—C₆)alkoxy skupinu nebo labilní etherickou skupinu, nebo R₁'' a R₂'' tvoří společně chránicí skupinu ketonické funkce, se dá převést na odpovídající sloučeninu obecného vzorce XXVI redukcí obvyklými způsoby, například působením diisobutylaluminiumhydridu nebo diisobutylaluminiumhydridu lithného.

Sloučeninu obecného vzorce XXVII lze rovněž zredukovat obvyklým způsobem působením hydridu lithnohlinitého, přičemž se získá odpovídající primární alkohol; posléze uvedený alkohol se dá rovněž připravit z volné kyseliny obvyklou redukcí diboranem v tetrahydrofuranu. Potřebná volná kyselina se připraví zmydlněním esteru. Takto získaný primární alkohol se dá poté oxidovat na žádaný aldehyd, například Moffatovým činidlem, jak bylo uvedeno výše.

Sloučeniny obecného vzorce XV lze připravovat známými způsoby, například za použití výchozích sloučenin obecného vzorce XXVII, ve kterých všechny sekundární alkoholické funkce jsou chráněny ve formě acetaetherů v případě, že skupina —OG' značí silyletherovou skupinu, nebo ve formě silyletherů v případě, že skupina —OG' značí acetaetherovou skupinu. Tak například lze sloučeninu obecného vzorce XV připravit ze sloučeniny obecného vzorce XXVII postupem, který zahrnuje

a^{vii}) případné selektivní odstranění chránicí skupiny přítomné v G,

b^{vii}) případnou oxidaci volné hydroxylové skupiny uvolněné ze skupiny



na keton, například Jonesovým činidlem,

c^{vii}) zmydelnění esteru na kyselinu,

d^{vii}) převedení kyseliny na smíšený anhydrid, například reakcí s chloridem kyseliny, například s alkyl-, benzyl- nebo pivallychlormravenčanem, v inertním bezvodém rozpouštědle, jako v acetonu, tetrahydrofuranu nebo methylenchloridu,

e^{vii}) převedení smíšeného anhydridu na azid, například působením azidu alkalického kovu v acetonovém roztoku,

f^{vii}) přípravu aminu z azidu Curtiovým odbouráním, a posléze

g^{vii}) případné převedení získaného aminu obecného vzorce XV na jinou sloučeninu.

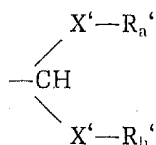
Sloučeniny obecných vzorců XVI a XVII jsou známé látky, které lze připravovat známými způsoby.

Sloučeniny obecného vzorce XVIII lze připravit následujícím postupem ze sloučenin obecného vzorce XI, ve kterém v případě, když G představuje skupinu



značí G' výhodně silyletherový zbytek, a když jeden ze substituentů R₁' a R₂' značí atom vodíku a druhý představuje hydroxylovou skupinu, je posléze uvedená skupina chráněna, výhodně ve formě acetaetheru nebo esteru:

a^{viii}) aldehydická skupina se převede na acetalovou nebo thioacetalovou skupinu (výhodně thioacetalovou) obecného vzorce



(X', R_a' a R_b' mají shora uvedený význam),

b^{viii}) skupina G se popřípadě selektivně odstraní působením fluoridových iontů,

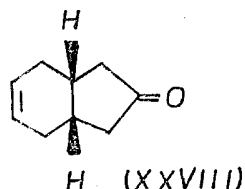
c^{viii}) volná hydroxylová skupina se popřípadě zoxiduje na ketoskupinu Jonesovým činidlem a

d^{viii}) chránicí skupiny (R₁' a R₂') na sekundární hydroxylové skupině se selektivně odstraní.

Sloučeniny obecných vzorců XXI A a XXI B se dají připravovat známými způsoby. Například sloučenina obecného vzorce XXI A, ve kterém p=q=1, se připravuje selektivní redukcí bicyklo[3,3,0]oktan-3,7-dionu [J. Amer. Chem. Soc. 82, 6347 (1960)] nebo redukcí monoketalu bicyklo[3,3,0]oktan-3,7-dionu [J. Org. Chem. 39, 2377 (1974)] s následujícím odstraněním ketalové skupiny z karboxylové funkce.

V obou případech je získaný hydroxyketon obecného vzorce XXI, ve kterém p=q=1, endo-hydroxy a exo-hydroxyderivátů, ve kterém je přítomno přibližně 80 % endo-derivátů. Směs se dá snadno rozdělit na jednotlivé isomery po převedení na odpovídající racemické siloxyderiváty, například frakční krystalizací nebo chromatografií, jak bylo již několikrát výše popsáno.

Sloučenina obecného vzorce XXI, ve kterém p=1 a q=2, se dá připravit z bicyklo[4,3,0]non-7-en-3-onu obecného vzorce XXVIII,



ve kterém jsou oba kruhy spojeny cis, tím způsobem, že se ketonická skupina chrání shora uvedeným způsobem ve formě ketalu nebo thioketalu, dvojná vazba se obvyklým způsobem podrobí hydroboraci a posléze se odstraní shora uvedeným způsobem skupiny chránící ketoskupinu.

Sloučeninu obecného vzorce XXVIII lze syntetizovat například způsobem, který popsal J. P. Videl [„Stereochemie et Selectivité Reactionelle en Serie Bicyclo[n,3,0]alcanique”, Université de Sciences et Techniques du Languedoc, Académie de Montpellier, pořadové číslo C. N. R. S. A. O. 11257 (1974)].

Sloučenina obecného vzorce XXI A, ve kterém p=1 a q=2 (připravenou například shora popsaným způsobem), lze převést na jinou sloučeninu obecného vzorce XXI například tak, že se provede ketalizace nebo thioketalizace, oxidace a Bayerova-Villigerova reakce a získaný produkt se upraví analogickými způsoby, jak bylo uvedeno výše.

Sloučeninu obecného vzorce XXI B, ve kterém p je nula a q je 1, nebo p je 1 a q je nula, lze připravit z příslušného bromhydrinu, 5-exo-brom-6-endo-hydroxy-bicyklo[3,2,0]heptan-2-onu [J. Chem. Soc., Perkin, 1, 1767 (1965)], známými způsoby: uvedený bromhydrin se například převede na příslušný acetal, thioacetal, ketal nebo thioketal, který se dehalogenuje na sloučeninu obecného vzorce XXI B za použití známých metod organické chemie, například redukcí

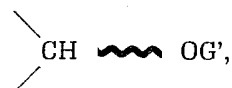
chromatými solemi nebo katalytickou hydrogenací v přítomnosti paládía na uhlíčitanu vápenatém nebo paládía na aktivním uhlí v přítomnosti akceptoru kyseliny halogenvodíkové, nebo redukcí tributylcínhydridem.

Sloučenina obecného vzorce XXI B, ve kterém $p=2$ a $q=1$, nebo $q=2$ a $p=1$, se dá připravit například ze sloučeniny obecného vzorce XXVIII tímto postupem: karbonylová skupina se zredukuje na alkohol, například působením hydridu lithnohlinitého v ethyletheru, vzniklá alkoholická skupina se chrání, například ve formě tetrahydropyranyl-etheru nebo silyletheru, olefinická dvojná vazba se obvyklým způsobem hydroboruje, získaný produkt se oxiduje, pak se odstraní chránicí skupina z hydroxyskupiny a produkt se acetalizuje nebo ketalizuje.

Sloučenina obecného vzorce XXI B, ve kterém $p=q=2$, lze připravit známými způsoby, například z 2-hydroxyperhydro-azulen-

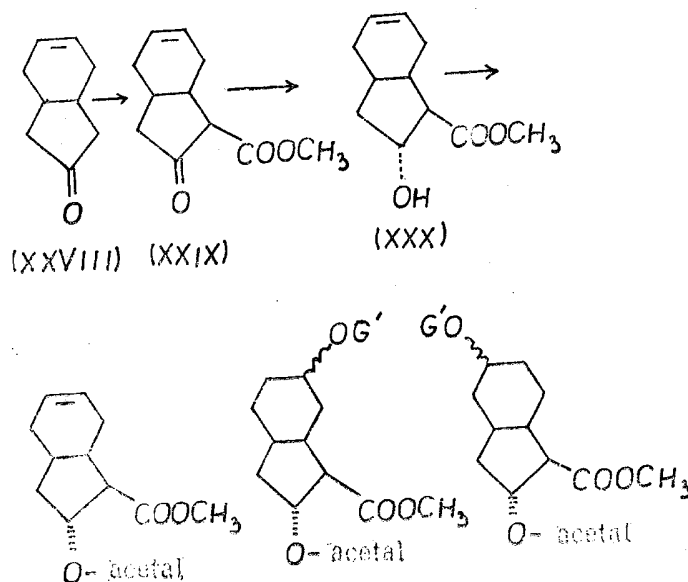
-6-onu, který lze získat způsobem popsaným D. K. Banerjeem a K. Sankarou Ram. v časopise Ind. J. of Chem., svazek X, strana 1) (1972).

Sloučeniny obecného vzorce XXVIII lze rovněž použít jako výchozí látky pro přípravu sloučenin obecného vzorce XI, ve kterém G značí skupinu vzorce



ve kterém

G' představuje zbytek silyletheru a ve kterém v případě, že jeden ze substituentů R_1' a R_2' značí atom vodíku a druhý hydroxylovou skupinu, je posléze uvedená skupina s výhodou chráněna ve formě acetaetheru nebo esteru, postupem podle reakčního schématu.



(XXXI)

(XXXIIa: $G'=H$)

(XXXIIb: G' =silyletherový zbytek)

(XXXIIIa: $G'=H$)

(XXXIIIb: G' =silyletherový zbytek)

Sloučenina obecného vzorce XXVIII se známými způsoby, například těmi, které byly popsány výše, převede v β -ketoester vzorce XXIX, který se zredukuje na β -hydroxyester vzorce XXX, jehož hydroxylová skupina se chrání ve formě acetaetheru; olefinická dvojná vazba v získaném acetaetheru vzorce XXXI se podrobí obvyklým způsobem hydroboraci a získá se směs alkoholů vzorců XXXIIa a XXXIIIa, která se rozdělí chromatografií nebo frakční krystalizací; jednotlivé alkoholy se převedou na příslušné silylethery vzorců XXXIIb a XXXIIIb, které se zredukovat na sloučeniny obecného vzorce

XI, například působením diisobutylaluminhydridu v prostředí toluenu.

Sloučeniny obecného vzorce I vykazují stejnou farmakologickou účinnost jako přírodní prostacyklin PGI_2 , avšak ve srovnání s PGI_2 jsou sloučeniny podle vynálezu výhodnější pro svou větší stabilitu při pH v rozmezí od 0 do 11, zvláště při fyziologickém pH; to způsobuje, že látky obecného vzorce I mají déle trvající a konstantnější biologickou účinnost. Příčinou této větší stability je, že chemická struktura sloučenin obecného vzorce I je odlišná od struktury přirozeného prostacyklinu.

Vzhledem k tomu, že v systému 2-oxabicyclo[3,3,0]oktanu přirozeného prostacyklinu je jako heteroatom vestaven atom kyslíku, je prostacyklin exocyklickým enoletherem, a proto je mimořádně citlivý vůči kyselinám. Produkt reakce prostacyklinu s kyselinami, 6-keto- $PGF_{1\alpha}$, nevykazuje téměř žádnou z aktivit charakteristických pro při-

rozený prostacyklin. Naproti tomu sloučeniny obecného vzorce I neobsahují kyslík v bicyklickém systému, a nejsou tedy enol-ethery. Vzhledem k tomu, že nejsou tak vysoce labilní jako přirozené deriváty, lze je podávat orálně.

Kromě toho ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém je přítomna trojná vazba v poloze 13,14 postranního ω -řetězce, nebo ve kterém je přítomna vhodná bránicí skupina, jako alkylová skupina s 1 až 6 atomy nebo elektron-receptorová skupina, například atom fluoru, v blízkosti hydroxylové skupiny v poloze 15 (R_3 nebo R_4 značí hydroxylovou skupinu), jsou odolnější vůči metabolickému odbourávání způsobované enzymy (například 15-PG dehydrogenázou) než přirozený prostacyklin.

Farmakologické účinnosti přirozeného prostacyklinu jsou známy. Tak například inhalačně podávaný prostacyklin zabráňuje u astmatických pacientů vzniku nespecificky vyvolaných (například působením vodní mlhy nebo námahy) stahů průdušek [viz S. Bianco a spolupracovníci. J. Res. Medical Science 6, 256 (1978)]. Při infuzním podání u lidí vykazuje prostacyklin hypotenzivní a vasodilatační účinnost a má rovněž antiagregační a desagregační účinky vůči krevním destičkám [viz Szekely a spolupracovníci, Pharm. Res. Comm. 10, 545 (1978)].

Prostacyklin má rovněž stimulační účinky na dělohu opic a žen; prostacyklin vykazuje dále u pokusných zvířat luteolytickou účinnost a má schopnost chránit žaludeční sliznici před tvorbou vředů, vyvolávanou u pokusných zvířat, například krys, nesteroidními protizánětlivými látkami, například kyselinou acetylsalicylovou (ASA) nebo indometacinem.

U přirozeného prostacyklinu jsou uvedené účinnosti spojeny s význačnou chemickou nestálostí substance, která způsobuje, že látka není vhodná pro farmaceutické použití. Jak již bylo výše řečeno, sloučeniny obecného vzorce I mají farmakologické účinky podobné účinkům přirozeného prostacyklinu, avšak jsou prosté nežádoucí chemické nestálosti PGI_2 .

Dále v tabulce je uvedena jednak in vitro inhibiční účinnost na agregaci destiček vyvolanou dávkou $10 \mu M$ ADP v plazmě bohaté na destičky, jednak hypotenzivní účinnost u anestezovaných krys dvou látek podle vynálezu a PGI_2 :

Látka	antiagregační účinek in vitro	hypotenzivní účinnost
	$IC_{50} \text{ ng/ml}$	relativní účinnost
(1)	1	100
(2)	25	1,15
(3)	20	0,25
(1) PGI_2 ,		
(2) kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-		

-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienová,

(3) kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylenprostacykla-5,13-dienová.

IC_{50} = koncentrace inhibující z 50 % agregaci destiček.

Protivředová účinnost kyseliny dl-5,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-7-nor-methylenprostacykla-5,13-dienové je ve srovnání s účinností PGI_2 , po podání v dávkách vyvolávajících stejný antiagregační účinek, asi 10krát vyšší.

Rovněž luteolytická účinnost in vitro u křečků je ve srovnání s PGI_2 po podání v dávkách vyvolávajících stejný antiagregační účinek, asi pětkrát vyšší u kyseliny dl-5,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,9b-dimethylen-17-cyklohexyl-18,19,20-trinor-prostacykla-5,13-dienové a osmkrát vyšší u kyseliny 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylen-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-prostacykla-5,13-dienové.

Co se týče prostacyklinové a prostaglandinové účinnosti, lze sloučenin obecného vzorce I používat v humánním a veterinárním lékařství všude tam, kde jsou terapeuticky indikovány přirozené prostaglandiny a prostacyklin.

Tak například lze sloučenin obecného vzorce I používat, vzhledem k jejich význačnému bronchodilatačnímu účinku, k léčení astmatu. Při této aplikaci lze sloučeniny podle vynálezu podávat různými způsoby: orálně ve formě tablet, tobolek a pilulek, nebo ve formě roztoků, jako kapek nebo sirupů, rektálně ve formě čípků, intravenózně, intramuskulárně nebo subkutánně, inhalačně ve formě aerosolů nebo roztoků pomocí inhalátorů, nebo vdechováním ve formě prášků. Vhodná dávka při této indikaci je asi 0,01 až 4 mg na kg, podávaná 1 až 4krát denně; přesná výše dávky závisí na věku, hmotnosti a stavu nemocného a rovněž na způsobu podávání.

Při antiastmatických aplikacích lze sloučeniny obecného vzorce I kombinovat s jinými antiastmatiky, například se sympatomimetiky, jako s isoproterenolem, efedrinem a podobnými, s xanthinovými deriváty, jako s theofylinem a aminofylinem, a s kortikosteroidy, jako s prednisolonem a ACTH.

Sloučeniny obecného vzorce I mají dále oxytoxickou účinnost a lze jich proto používat místo oxytocinu k vyvolávání porodních stahů nebo k vypuzení mrtvého plodu, a to jak v humánním, tak ve veterinárním porodnictví. Pro uvedenou aplikaci se sloučeniny podle vynálezu podávají intravenózně v dávce asi $0,01 \mu g/kg/min$ až do skončení porodu, anebo orálně.

Sloučeniny obecného vzorce I mají rovněž luteolytickou účinnost a lze jich proto používat k řízení plodnosti; jejich výhodou je, že mnohem méně stimulují hladké svalstvo a nemají vedlejší účinky přirozených prostaglandinů, jako jsou zvracení a průjem.

Sloučeniny obecného vzorce I mají dále protivředovou účinnost a lze jich používat ke snižování a řízení sekrece žaludečních šťáv u savců. Tímto způsobem snižují nebo eliminují tvorbu gastrointestinálních vředů a urychlují vyléčení vředů v gastrointestinálním traktu již přítomných. V těchto případech lze sloučeniny podle vynálezu aplikovat intravenosní infusí nebo ve formě intravenosních, subkutánních nebo intramuskulárních injekcí. Pro intravenosní infusi se používá dávek v rozmezí od 0,1 do 500 $\mu\text{g/kg/min}$. Celková denní dávka jak při injekční aplikaci, tak při infusi činí řádově 0,1 až 20 mg/kg, v závislosti na věku, hmotnosti a stavu nemocného nebo zvířete a na způsobu podávání.

Stejně jako u přirozených prostacyklinů je však i u sloučenin obecného vzorce I jejich nejvýznamnější vlastností jejich antiagregační účinnost vůči krevním destičkám, tj. schopnost inhibovat shlukování krevních destiček, snižovat jejich vzájemnou přilnavost, zabráňovat tvorbě krevních sraženin a rozpouštět právě vzniklé krevní sraženiny. Tato antiagregační účinnost vůči krevním destičkám je rovněž spojena s relaxací koronárních artérií. Z uvedených důvodů jsou sloučeniny podle vynálezu vhodné k prevenci a léčení infarktů myokardu a obecně k léčení a prevenci trombózy a k léčení dalších cévních onemocnění, jako aterosklerózy, arteriosklerózy a hlavně dihyperlipidemie.

Při těchto aplikacích sloučenin podle vynálezu lze používat normálních způsobů podávání, například intravenosního, subkutánního, intramuskulárního a dalších. V náhlých situacích se dává přednost intravenosní aplikaci, v dávkách v rozmezí od 0,005 do 20 mg/kg/den, opět v závislosti na věku, hmotnosti a stavu pacienta a na způsobu podávání.

Jak bylo uvedeno výše, sloučenin obecného vzorce I lze používat v humánní a veterinární terapii při různém způsobu podávání. Lze je aplikovat orálně ve formě tablet, tobolek, kapek nebo sirupů, rektálně ve formě čípků, parenterálně ve formě roztoků nebo suspensí, podávaných podkožně nebo nitrosvalově, injekčně, s výhodou u náhlých případů, inhalačně ve formě aerosolů nebo pomocí inhalátorů ve formě roztoků, ve formě sterilních implantátů s protrahovaným účinkem, nebo endovaginálně, například ve formě vaginálních čípků.

Farmaceutické a veterinární přípravky obsahující sloučeniny obecného vzorce I lze připravovat za použití běžných nosičů a/nebo ředidel. Například pro intravenosní injekce nebo infuze se s výhodou připravují sterilní isotonisované vodné roztoky. Pro podkožní nebo nitrosvalové injekce se používá sterilních vodných roztoků nebo suspensí ve vodném nebo nevodném prostředí. Pro sterilní implantáty se používá sterilních výlisků nebo tobolek ze silikonové-

ho kaučuku obsahujících nebo impregnovaných účinnou látkou.

Jako vhodných nosičů a ředidel pro přípravu uvedených farmaceutických přípravků lze používat vody, želatiny, laktózy, glukózy, sacharózy, manitolu, sorbitolu, celulózy, talku, kyseliny stearové, stearanu vápenatého a hořečnatého, glykolů, škrobu, arabské gumy, tragantu, kyseliny alginové, alginátů, lecithinu, polysorbátů, rostlinných olejů apod.

Inhalačně lze sloučeniny podle vynálezu podávat pomocí inhalátorů, za použití vodných suspensí nebo roztoků sloučenin obecného vzorce I, výhodně ve formě jejich solí, například sodné soli. Nebo lze sloučeniny obecného vzorce I suspendovat nebo rozpustit v jednom z běžných zkapalněných hnacích plynů, jako dichlordifluormethanu nebo dichlortetrafluorethanu, a plnit jimi vhodné tlakové nádoby, jako aerosolové bombičky. Není-li účinná látka ve zkapalněném hnacím plynu rozpustná, musí se za účelem přípravy uvedeného typu farmaceutického přípravku přidat spolurozpouštědlo, například ethanol, dipropylenglykol a/nebo povrchově aktivní látka.

V následujících příkladech provedení se používá těchto zkratk:

THP = tetrahydropyranyl,
DMtB = dimethyl-terc.butyl,
DIOX = 1,4-diox-2-enyl,
THF = tetrahydrofuran,
DMSO = dimethylsulfoxid,
DIBA = diisobutylaluminiumhydrid a
DMF = dimethylformamid.

Způsob podle vynálezu je blíže objasněn dále v příkladech provedení, které však rozsah vynálezu žádným způsobem neomezuji.

Příklad 1

K roztoku 11,6 g ($8,4 \times 10^{-2}$ mol) bicyklo[3,3,0]oktan-3,7-dionu ve směsi 100 ml methylenchloridu se 100 ml ethanolu se za míchání přidá 1,1 g (0,029 mol) borohydridu sodného. Směs se míchá 45 minut při teplotě místnosti, pak se přebytek redukčního činidla rozloží pomalým přidáním 20 ml acetonu a roztok se zneutralizuje 1,4 ml kyseliny octové. Rozpouštědla se oddestilují za sníženého tlaku, odparek se vyjme do směsi vody s methylenchloridem, organický podíl se oddělí a rozpouštědlo se odpaří k suchu. Odparek poskytne po sloupcové chromatografii na silikagelu, za použití směsi hexanu s ethyletherem v poměru 70 : 30 jako elučního činidla, 9,1 g 7 ξ -hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-3-onu.

IC (film) 3400, 1740 cm^{-1} .

K roztoku posléze uvedené sloučeniny (0,065 mol) ve 27 ml bezvodého dimethylformamidu se přidá 12,8 g dimethyl-terc.butylsilylchloridu a 8,85 g imidazolu a směs se zahřívá 5 hodin na 60 °C. Po ochlazení se reakční směs zředí dvěma objemy vody

a produkt se vyjme do ethyletheru (3×40 ml a 2×20 ml). Spojené etherické extrakty se promyjí 5% roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a pak vodou do neutrální reakce a rozpouštědlo se oddestiluje; získá se 15,8 g (výtěžek 95 %) surového produktu. Po chromatografickém rozdělení na silikagelu se získá 2,85 g dimethyl-terc.butylsilyl-etheru 7-exo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-3-onu (t. t. 40 až 42 °C) a 11,8 g 7-dimethyl-terc.butylsilyl-etheru 7-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-3-onu, t. t. 51 až 52 °C.

K roztoku posléze uvedené sloučeniny (11,8 g, $4,03 \times 10^{-2}$ mol) ve 295 ml methylkarbonátu (Me_2CO_3) se za míchání za vyloučení vody a v inertní atmosféře přidá opatrně 6,95 g 80% hydridu sodného. Po skončení vývoje vodíku se reakční směs zahřívá 40 minut na 75 až 80 °C. Po ochlazení se roztok zředí dvěma objemy ethyletheru, opatrně se přikape 13 g ledové kyseliny octové a pak se přidá vodný roztok pufru o pH 5,2 až 5,5. Organická vrstva se oddělí, vodný podíl se vytřepe ethyletherem, spojené organické extrakty se vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje. Získá se 12,82 g surového d,l-7-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-3-on-2-methoxykarbonyl-7-dimethyl-terc.butylsilyl-etheru (85 % z teoretických 14,49 g výtěžku), který po přečištění sloupcovou chromatografií na silikagelu (45 g/g, za použití směsi hexanu s ethyletherem v poměru 97 : 3 jako elučního činidla) poskytne 10,81 g čistého produktu, $\lambda_{\text{max}} = 254$ nm, $\epsilon = 7000$.

Za použití exo-isomeru jako výchozí látky se stejným postupem získá 7-dimethyl-terc.butylsilyl-ether d,l-7-exo-hydroxybicyklo[3,3,0]oktan-3-on-2-methoxykarbonyl-esteru, $\lambda_{\text{max}} = 254$ nm, $\epsilon = 6500$.

Příklad 2

K roztoku 7,5 g d,l-7-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-3-on-2-methoxykarbonyl-7-dimethyl-terc.butylsilyl-etheru (DMtB-silyl-etheru) v 75 ml dichlormethanu a 75 ml ethanolu se za chlazení na -20 °C a za míchání přidá 0,9 g borohydridu sodného. Reakční směs se míchá 15 minut při teplotě místnosti a pak se přebytek redukčního činidla rozloží přidáním 12 ml acetonu.

Směs se ochladí na 0 °C, přidá se 20 ml 20% dihydrogenfosforečnanu draselného, rozpouštědla se oddestilují za sníženého tlaku a vodný roztok se několikrát extrahuje ethyletherem. Organické extrakty se spojí, promyjí 5 ml vody a rozpouštědlo se oddestiluje. Odparek poskytne po překrystalizování z n-hexanu 4,8 g d,l-3,7-endo-dihydro-bicyklo[3,3,0]oktan-2-exo-methoxykarbonyl-7-DMtB-silyl-etheru, t. t. 68 až 70 stupňů Celsia. Matečné louhy se chromatografují na 25 g silikagelu, za použití směsi n-heptanu s ethyletherem v poměru 90 : 10 jako elučního činidla; získá se dalších 2 g

produktu, který je dostatečně čistý a lze ho použít pro další práci jako takového.

K roztoku 6 g d,l-3,7-endo-dihydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-2-exo-methoxykarbonyl-7-DMtB-silyl-etheru ve 100 ml směsi methanolu s vodou v poměru 80 : 20 se přidají 2 gramy hydroxidu draselného a směs se zahřívá 30 minut k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku, zkoncentrovaný roztok se okyslí na pH 5,1 a produkt se vytřepe do ethylacetátu. Po oddestilování rozpouštědla ze spojených organických extraktů se získá 5,1 g 7-DMtB-silyl-etheru d,l-3,7-endo-dihydroxy-2-karboxy-bicyklo[3,3,0]oktanu.

K roztoku posléze uvedené kyseliny ve 150 ml acetonitrilu se přidá 2,81 g d-(+)-efedrinu a směs se nechá krystalizovat 4 hodiny při teplotě místnosti. Získá se 2,9 g soli, která po dvojnásobném překrystalizování z acetonitrilu poskytne 1,85 g d-(+)-efedrinové soli 7-DMtB-silyl-etheru (+)-3,7-endo-dihydroxy-2-exo-karboxy-bicyklo[3,3,0]oktanu, $[\alpha]_D = +52^\circ$. Všechny matečné louhy se spojí, rozpouštědlo se odpaří k suchu, odparek se rozpustí ve vodě a k roztoku se přidá roztok 0,68 g hydroxidu sodného ve vodě; d-(+)-efedrin se vytřepe do benzenu, roztok sodné soli kyseliny ve vodě se okyslí na pH 5 a produkt se vyjme do ethylacetátu. Ze spojených organických extraktů se oddestiluje rozpouštědlo, k odparu rozpuštěnému v acetonitrilu se přidá l-efedrin a získaná sůl se několikrát překrystalizuje; získá se 2,3 g l-efedrinové soli (–)-3,7-endo-dihydroxy-2-exo-karboxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-DMtB-silyl-etheru, $[\alpha]_D = -49^\circ$.

Příklad 3

K roztoku 6,28 g 7-DMtB-silyl-etheru d,l-3,7-endo-dihydroxy-2-exo-methoxykarbonyl-bicyklo[3,3,0]oktanu ve 30 ml bezvodého methylenchloridu se přidá 2,19 g 2,3-dihydroxypyranu a 39 mg kyseliny p-toluensulfonové a směs se nechá stát 3 hodiny při teplotě místnosti. Roztok se promyje 5% roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (2×5 ml), a z organického podílu se po oddestilování rozpouštědla získá 8 g 7-DMtB-silyl-etheru 3-THP-etheru d,l-3,7-endo-dihydroxy-2-exo-methoxykarbonyl-bicyklo[3,3,0]oktanu, který se vysuší rozpuštěním v bezvodém benzenu ($2 \times$ po 15 ml) a odpařením roztoku k suchu. Získaný produkt se rozpustí v bezvodém ethyletheru a k roztoku se za míchání během 15 minut přikape suspence 0,6 g hydridu lithnohlinitého ve 40 ml bezvodého ethyletheru. Reakční směs se míchá dalších 30 minut a pak se přebytek redukčního činidla rozloží opatrným přidáním 5 ml acetonu a poté ethyl-etheru nasyceného vodou. Směs se vysuší 10 g bezvodého síranu sodného, zfiltruje a rozpouštědlo se oddestiluje; získá se 7,2 g 7-DMtB-silyl-etheru 3-THP-etheru d,l-3,7-

-endo-dihydroxy-2-exo-hydroxymethyl-bicyklo[3,3,0]oktanu, $M^+ 370$ m/e.

Stejným způsobem, ale za použití opticky aktivních výchozích látek se připraví tyto sloučeniny:

7-DMtB-silylether-3-THP-ether nat-3,7-endo-dihydroxy-2-exo-hydroxymethyl-bicyklo[3,3,0]oktanu a

7-DMtB-silylether-3-THP-ether ent-3,7-endo-dihydroxy-2-exo-hydroxymethyl-bicyklo[3,3,0]oktanu.

Použije-li se ve shora popsaném postupu 1,4-diox-2-enu místo 2,3-dihydropyranu, získají se odpovídající 3-(2'-DIOX)-ethery.

Příklad 4

K roztoku 3,8 g d,l-3,7-endo-dihydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-2-exo-methoxykarbonyl-7-DMtB-silyletheru ve 40 ml benzenu se přidá nejprve 3,66 g kyseliny benzoové a 7,9 g trifenyfosfidu a pak za míchání roztok 5,30 g ethyl-azobiskarboxylátu v 15 ml benzenu.

Reakční směs se míchá 40 minut a pak se postupně promyje 2 N kyselinou sírovou (2×20 ml), roztokem uhličitany sodného (3×15 ml) a posléze vodou do neutrální reakce. Po oddestilování rozpouštědla se získá směs 7-DMtB-silyletheru 3-benzoátu d,l-3-exo-7-endo-dihydroxy-2-exo-methoxykarbonyl-bicyklo[3,3,0]oktanu, NMR:

3-endo (H, 5,8 δ m),

2-endo (H 3, 32 δ d, d),

CO_2CH_3 (3H, 3,64 δ , J),

7-endo (H 4, 4 δ m)

a 7-DMtB-silyletheru d,l-7-endo-hydroxy-2-exo-methoxykarbonyl-bicyklo[3,3,0]okt-3-enu, $M^+ 296$ m/e.

Surový reakční produkt se rozpustí v bezvodém methanolu a roztok se míchá 3 hodiny s 0,5 g bezvodého uhličitany draselného. Rozpouštědlo se odpaří k suchu, odparek se vyjme do směsi ethylacetátu s nasyceným vodným roztokem dihydrogenfosforečnanu draselného, organický podíl se promyje do neutrální reakce a rozpouštědlo se oddestiluje. Odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu, za použití nejprve hexanu a poté směsi hexanu s ethyletherem jako elučních činidel, a získá se:

a) 1,01 g 7-DMtB-silyletheru d,l-7-endo-hydroxy-2-exo-methoxykarbonyl-bicyklo[3,3,0]okt-3-enu, který se rozpustí v methanolu, k roztoku se přidá 0,3 g 5% paládia na uhličitany vápenatém a směs se hydrogenuje při teplotě místnosti za atmosférického tlaku; získá se 7-DMtB-silylether d,l-7-endo-hydroxy-2-exo-methoxykarbonyl-bicyklo[3,3,0]oktanu, $M^+ 296$ m/e.

b) 2,01 g 7-DMtB-silyletheru d,l-3-exo-7-endo-dihydroxy-2-exo-methoxykarbonyl-

-bicyklo[3,3,0]oktanu, $M^+ 300$ m/e, který se zmýdelní způsobem popsaným v příkladu 2 působením 5% roztoku uhličitany draselného ve směsi methanolu s vodou 80 : 20, a získaný 7-DMtB-silylether kyseliny d,l-3-exo-7-endo-dihydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-2-exo-karboxylové se rozdělí na jednotlivé optické antipody za pomoci (+)- a (—)-amfetaminu.

Získaný 7-DMtB-silylether (+)-3-exo-7-endo-dihydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-2-exo-karboxylové kyseliny se převede působením etherického roztoku diazomethanu na příslušný methylester. Ester poskytne reakcí s 2,3-dihydropyranem a následující redukcí hydridem lithnohlinitým v prostředí etheru 3-THP-ether-7-DMtB-silylether (+)-3-exo-7-endo-dihydroxy-2-exo-hydroxymethyl-bicyklo[3,3,0]oktanu, $M^+ 370$ m/e.

Analogickým způsobem se připraví (—)-enantiomer a racemická směs.

Příklad 5

K roztoku 5 g 7-DMtB-silyletheru methylesteru kyseliny d,l-7-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-3-exo-karboxylové ve 100 ml vodného methanolu se přidají 2 g hydroxidu draselného a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Methanol se oddestiluje za sníženého tlaku, ze zbylého vodného roztoku draselné soli kyseliny se rozpouštědlem vyextrahují neutrální nečistoty, roztok se okyslí a produkt se vyjme do ethyletheru. Etherické extrakty se spojí a rozpouštědlo se oddestiluje. Získá se 4,5 g d,l-kyseliny, která se rozdělí na optické antipody pomocí (+)- a (—)-efedrinu.

1,32 g získaného DMtB-silyletheru (—)-7-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-2-exo-karboxylové kyseliny se rozpustí ve 20 ml tetrahydrofuranu a přidá se 10 ml 1 M roztoku boranu v THF. Reakční směs se nechá stát 4 hodiny při teplotě místnosti, pak se přebytek činidla rozloží opatrným přidáním 20 ml 1,5 N hydroxidu sodného a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbylý vodný roztok se extrahuje ethyletherem, organické extrakty se spojí, promyje do neutrální reakce a rozpouštědlo se odpaří k suchu; získá se 1,02 g 7-DMtB-silyletheru (—)-7-endo-hydroxy-2-exo-hydroxymethyl-bicyklo[3,3,0]oktanu, $M^+ 270$ m/e.

Příslušný (+)-isomer a racemická směs se připraví analogickým způsobem.

Příklad 6

Roztok 0,74 g d,l-2-exo-hydroxymethyl-3-exo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-bicyklo[3,3,0]oktanu v 15 ml bezvodého methylenchloridu se celý najednou přidá k roztoku 3,1 g Collinsova činidla $[(\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_3)_2 \cdot \text{CrO}_3]$ ve 40 ml bezvodého methylenchloridu za míchání a ochlazení na 0 až 5 °C. Směs se míchá 15 minut, pak se přidá filtrační hlinka a suspence se zfiltruje; získá

se čirý roztok příslušného d,l-2-exo-formyl-derivátu. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku, odparek se rozpustí v bezvodém benzenu a roztok se přidá k roztoku sodné soli dimethyl-(2-oxooktyl)fosfonátu. Posléze uvedená sůl se připraví tak, že se roztok 0,59 g (2-oxooktyl)dimethylfosfonátu v 10 ml benzenu přikape k suspenzi 0,07 gramu 80% hydridu sodného ve 20 ml benzenu a směs se míchá asi 1 hodinu, až se přestane vyvíjet vodík. Po přidání aldehydu se směs míchá dalších 20 minut, pak se zneutralizuje přidáním přebytkového 25% vodného roztoku dihydrogenfosforečnanu sodného a organická vrstva se oddělí. Po jejím vysušení se rozpouštědla oddestilují a odparek se čistí chromatografií na silikagelu za použití směsi cyklohexanu s ethyletherem jako elučního činidla. Získá se 0,81 g d,l-2-exo-[3'-oxo-non-1'-trans-1'-enyl]-lo[3,3,0]oktanu, olej, $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} = 228 \text{ nm}$, $\epsilon = 8940$.

Příklad 7

K roztoku 1,05 g d,l-2-exo-hydroxymethyl-3-exo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-bicyklo[3,3,0]oktanu v 8 ml směsi benzenu s DMSO v poměru 75 : 25 se přidá 0,89 g dicyklohexylkarbodiimidu a pak za míchání 1,42 ml roztoku pyridiniumtrifluoracetátu. Směs se míchá 3 hodiny, pak se přidá 20 ml benzenu a přbytek karbodiimidu se rozloží přikapáním roztoku 0,13 g kyseliny šťavelové ve 3,8 ml vody. Benzenový podíl se oddělí, promyje se do neutrální reakce a zahustí se za sníženého tlaku na malý objem; získá se roztok 2-exo-formyl-3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-bicyklo[3,3,0]oktanu (neizolovaná sloučenina).

Uvedeným postupem lze připravit d,l-nat- a enantioformylderiváty. Stejným způsobem, ale za použití 7-dimethyl-terc.butylsilyletheru 7-exo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-3-onu připraveného způsobem popsaným v příkladech 1, 2 a 3, se získá 2-exo-formyl-3-endo-THP-oxy-7-exo-DMtB-silyloxy-bicyklo[3,3,0]oktan.

Příklad 8

Roztok 322 mg (2-oxoheptyl-dimethylfosfonátu v 5 ml benzenu se přidá k suspenzi 43,5 mg 80% hydridu sodného v 10 ml benzenu a směs se míchá až do skončení vývoje vodíku. Pak se za vyloučení světla přidá 258 mg jemně rozestřeného N-bromsukcinimidu a směs se míchá dalších 5 minut.

K získanému roztoku fosfonátového karbaniontu se přidá roztok 0,37 g 2-exo-formyl-3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-bicyklo[3,3,0]oktanu v 5 ml benzenu a směs se míchá dalších 15 minut. Reakční směs se roztřepe mezi benzen a 15% roztok dihydrogenfosforečnanu sodného, organický

podíl se vysuší, zahustí na malý objem a chromatografuje na silikagelu za použití směsi cyklohexanu s ethyletherem v poměru 80 : 20 jako elučního činidla. Získá se 0,42 g 2-exo-[2'-brom-3'-oxo-okt-1'-enyl]-3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-bicyklo[3,3,0]oktanu, $\lambda_{\text{max}} = 251 \text{ nm}$, $\epsilon = 9250$.

Použije-li se (2-oxo-3R-fluor-heptyl)-dimethylfosfonátu jako výchozí látky, získá se uvedeným postupem odpovídající 2-exo-[2'-brom-3'-oxo-4'R-fluor-okt-1'-trans-enyl]-derivát, $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} = 252 \text{ nm}$, $\epsilon = 89400$.

Příklad 9

Roztok 0,3 g [2-oxo-4(2')-tetrahydrofuryl-butyl]dimethylfosfonátu se za míchání přikape k suspenzi 36 mg 80% hydridu sodného v 5 ml benzenu. Směs se míchá až do skončení vývoje vodíku, pak se přidá roztok 0,37 g 2-exo-formyl-3-endo-THP-oxy-7-exo-DMtB-silyloxy-bicyklo[3,3,0]oktanu a reakční směs se míchá dalších 20 minut. Roztok se roztřepe mezi benzen a 20% vodný roztok dihydrogenfosforečnanu sodného, organický podíl se oddělí, zahustí na malý objem a chromatografuje na silikagelu za použití směsi benzenu s ethyletherem jako elučního činidla. Získá se 0,35 g 2-exo-[3'-oxo-5'(2'')-tetrahydrofuryl-pent-1'-trans-enyl]-3-endo-THP-oxy-7-exo-DMtB-silyloxy-bicyklo[3,3,0]oktanu ($\lambda_{\text{max}} = 229 \text{ nm}$, $\epsilon = 8800$).

Příklad 10

Použije-li se při postupu popsaném v příkladu 9 jako výchozí látky 2-exo-formyl-3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-bicyklo[3,3,0]oktanu místo uvedeného 2-exo-formyl-7-exo-bicyklo-derivátu, a použije-li se jako druhé reakční komponenty jednoho z uvedených fosfonátů:

(2-oxo-heptyl)-dimethylfosfonátu,

(2-oxo-oktyl)-dimethylfosfonátu,

(2-oxo-3S-methylheptyl)-dimethylfosfonátu,

(2-oxo-4-cyklohexylbutyl)-dimethylfosfonátu,

(2-oxo-4-fenylbutyl)-dimethylfosfonátu,

(2-oxo-3-m-trifluormethylfenoxypropyl)-dimethylfosfonátu a

(2-oxo-3-methyl-3-butoxybutyl)-dimethylfosfonátu, připraví se tyto sloučeniny:

3-endo-THP-oxy-7-exo-DMtB-silyloxy-2-exo-[3'-oxo-okt-1'-trans-1'-enyl]bicyklo[3,3,0]oktan, $\lambda_{\text{max}} = 228 \text{ nm}$, $\epsilon = 8700$,

3-endo-THP-oxy-7-exo-DMtB-silyloxy-2-exo-
-[3'-oxo-non-1'-trans-1'-enyl]bicyklo-
[3,3,0]oktan, $\lambda_{\max} = 228$ nm, $\epsilon = 8950$,

3-endo-THP-oxy-7-exo-DMtB-silyloxy-2-exo-
-[3'-oxo-4'S-methyl-okt-1'-trans-1'-enyl]-
bicyklo[3,3,0]oktan, $\lambda_{\max} = 228$ nm, $\epsilon =$
 $= 8400$,

3-endo-THP-oxy-7-exo-DMtB-silyloxy-2-
-exo-[3'-oxo-5'-cyklohexyl-pent-1'-trans-
-1'-enyl]bicyklo[3,3,0]oktan, $\lambda_{\max} = 228$
nm, $\epsilon = 9100$,

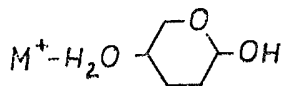
3-endo-THP-oxy-7-exo-DMtB-silyloxy-2-exo-
-[3'-oxo-5'-fenyl-pent-1'-trans-1'-enyl]bi-
cyklo[3,3,0]oktan, $\lambda_{\max} = 227$ nm, $\epsilon =$
 $= 14\,250$,

3-endo-THP-oxy-7-exo-DMtB-silyloxy-2-exo-
-[3'-oxo-4'-m-trifluormethylfenyloxy-but-
-1'-trans-1'-enyl]bicyklo[3,3,0]oktan, ne-
zaznamenáno a

3-endo-THP-oxy-7-exo-DMtB-silyloxy-2-exo-
-[3'-oxo-4'-methyl-4'-butoxy-pent-1'-trans-
-1'-enyl]bicyklo[3,3,0]oktan, nezazname-
náno.

Příklad 11

Roztok 0,3 g d,l-2-exo-(2'-brom-3'-oxo-4'R-
fluor-okt-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-THP-oxy-
-7-endo-DMtB-silyloxy-bicyklo[3,3,0]oktanu
v 10 ml bezvodého etheru se během 15 mi-
nut přikape k 0,1 M roztoku borohydridu zi-
nečnatého v ethyletheru (10 ml). Reakční
směs se míchá 2 hodiny, pak se přebytek
redukčního činidla rozloží nasyceným vod-
ným roztokem chloridu sodného a 2 N ky-
selinou sírovou, etherická vrstva se oddělí
a promyje vodou, 5% roztokem hydrogen-
uhličitanu sodného a vodou. Po oddestilo-
vání rozpouštědla se získá směs 3'S a 3'R
hydroxyderivátů, která se rozdělí kapalino-
vou chromatografií za použití isopropyletheru
jako rozpouštědla. Získá se 0,11 g d,l-
2-exo-(2'-brom-3'S-hydroxy-4'R-fluor-okt-
-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-THP-oxy-7-endo-
-DMtB-silyloxy-bicyklo[3,3,0]oktanu,

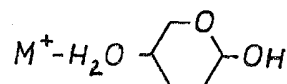


($C_{25}H_{40}O_2$) = 442, 444 m/e, a 0,1 g přísluš-
ného 3'R-epimeru.

Příklad 12

K roztoku 0,3 g 2-exo-[3'-exo-5'(2'')-tetra-
hydrofuryl-pent-1'-trans-1'-enyl]-3-endo-
-THP-oxy-7-exo-DMtB-silyloxy-bicyklo-
[3,3,0]oktanu ve směsi 3 ml methylenchloridu
se 3 ml etbanolu za chlazení na -10
až -15 °C přidá 25 mg borohydridu sodné-

ho a směs se míchá 30 minut. Přebytek re-
dukčního činidla se rozloží přidáním 1,5 ml
acetonu a 3 ml nasyceného roztoku dihyd-
rogenfosforečnanu sodného, rozpouštědla se
oddestilují za sníženého tlaku a vodný roz-
tok se vyextrahuje methylenchloridem. Orga-
nický podíl se vysuší bezvodým síranem sod-
ným, rozpouštědlo se oddestiluje a odparek
se čistí chromatografií na silikagelu za po-
užití směsi hexanu s ethyletherem jako e-
lučního činidla. Získá se 0,1 g 2-oxo-[3'S-
hydroxy-5'(2'')-tetrahydrofuryl-pent-1'-
-trans-1'-enyl]-3-endo-THP-oxy-7-exo-DMtB-
-silyloxy-bicyklo[3,3,0]oktanu a 0,11 g pří-
slušného 3'R-isomeru, u obou



374 m/e.

Příklad 13

Postupem popsáním v příkladech 11 a
12 za použití jednoho z α,β -nenasycených ke-
tonů připravených způsobem popsáním v
příkladech 8, 9 a 10 se připraví tyto slou-
čeniny:

3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-2-
-exo-(2'-brom-3'S-hydroxy-okt-1'-trans-
-1'-enyl)bicyklo[3,3,0]oktan,
[$M^+ - H_2O - 102$] 424, 426 m/e,

3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-2-
-exo-(3'S-hydroxy-okt-1'-trans-1'-enyl)-
bicyklo[3,3,0]oktan,
[$M^+ - H_2O - 102$] 346 m/e,

3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-2-
-exo-(3'S-hydroxy-4'S-methyl-okt-1'-
-trans-1'-enyl)bicyklo[3,3,0]oktan,
[$M^+ - H_2O - 102$] 360 m/e,

3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-2-
-exo-(3'S-hydroxy-non-1'-trans-1'-enyl)-
bicyklo[3,3,0]oktan,
[$M^+ - H_2O - 102$] 360 m/e,

3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-2-
-exo-(3'S-hydroxy-cyklohexyl-pent-1'-
-trans-1'-enyl)bicyklo[3,3,0]oktan,
[$M^+ - H_2O - 102$] 386 m/e,

3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-2-
-exo-(3'S-hydroxy-5'-fenyl-pent-1'-trans-
-1'-enyl)bicyklo[3,3,0]oktan,
[$M^+ - H_2O - 102$] 380 m/e,

3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-
-2-exo-(3'S-hydroxy-4'-m-trifluormetyl-
fenyloxy-but-1'-trans-1'-enyl)bicyklo[3,3,0]-
oktan, [$M^+ - H_2O - 102$] 450 m/e,

3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-2-exo-(3'S-hydroxy-4'-methyl-4'-butoxy-pent-1'-trans-1'-enyl)bicyklo[3,3,0]oktan, [M⁺-102] 396 m/e,

3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-2-exo-(2'-brom-3'R-hydroxy-okt-1'-trans-1'-enyl)bicyklo[3,3,0]oktan, [M⁺-H₂O-102] 424, 426 m/e,

3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-2-exo-(3'R-hydroxy-okt-1'-trans-1'-enyl)bicyklo[3,3,0]oktan, [M⁺-H₂O-102] 346 m/e,

3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-2-exo-(3'R-hydroxy-4'S-methyl-okt-1'-trans-1'-enyl)bicyklo[3,3,0]oktan, [M⁺-H₂O-102] 360 m/e,

3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-2-exo-(3'R-hydroxy-non-1'-trans-1'-enyl)bicyklo[3,3,0]oktan, [M⁺-H₂O-102] 360 m/e,

3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-2-exo-(3'R-hydroxy-5'-cyklohexyl-pent-1'-trans-1'-enyl)bicyklo[3,3,0]oktan, [M⁺-H₂O-102] 386 m/e,

3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-2-exo-(3'R-hydroxy-5'-fenyl-pent-1'-trans-1'-enyl)bicyklo[3,3,0]oktan, [M⁺-H₂-102] 380 m/e,

3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-2-exo-(3'R-hydroxy-4'-m-trifluormethyl-fenoxy-but-1'-trans-1'-enyl)bicyklo[3,3,0]oktan, [M⁺-H₂O-102] 450 m/e a

3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-2-exo-(3'S-hydroxy-4'-methyl-4'-butoxy-pent-1'-trans-1'-enyl)bicyklo[3,3,0]oktan, [M⁺-102] 396 m/e.

Příklad 14

K roztoku 1,17 g 2-exo-(3'S-hydroxy-okt-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-bicyklo[3,3,0]oktanu ve 12 ml bezvodého methylenchloridu se přidá 120 mg 2,3-dihydropyranu a 5 mg kyseliny p-toluen-sulfonové a směs se nechá stát 4 hodiny při teplotě místnosti. Roztok se promyje postupně 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou a rozpouštědlo se oddestiluje.

Získaný surový 2-exo-(3'S-THP-oxy-okt-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxybicyklo[3,3,0]oktan (1,45 g) se rozpustí ve 12 ml THF, k roztoku se přidá 2 g tetrabutylamoniumfluoridu a směs se míchá 12 hodin při teplotě místnosti. Roztok se zahustí na malý objem a zkoncentrovaná směs se čistí chromatografií na silikagelu za použití ethyletheru jako elučního činidla. Získá se 920 mg 3,3'-bis-THP-etheru 2-exo-3'S-hydroxy-okt-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-7-

-endo-dihydroxy-bicyklo[3,3,0]oktanu, IČ (film) 3400 cm⁻¹.

Příklad 15

Postupem popsaným v příkladu 14 za použití sloučenin připravovaných způsobem popsaným v příkladech 11, 12 a 13 jako výchozích látek se připraví tyto 3,3'-bis-THP-ethery bicyklo[3,3,0]oktanů:

2-exo-(2'-brom-3'S-hydroxy-4'-fluor-okt-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-7-endo-dihydroxy-, IČ(film) 3400 cm⁻¹,

2-exo-(2'-brom-3'R-hydroxy-4'R-fluor-okt-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-7-endo-dihydroxy-, IČ(film) 3400 cm⁻¹,

2-exo-(3'S-hydroxy-5'-(2'')-tetrahydrofuryl-pent-1',trans-1'-enyl)-3-endo-7-exo-dihydroxy-, IČ(film) 3400 cm⁻¹,

2-exo-(3'R-hydroxy-5'-(2'')-tetrahydrofuryl-pent-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-7-exo-dihydroxy-, IČ(film) 3400, 1250 cm⁻¹,

2-exo-(2'-brom-3'S-hydroxy-okt-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-7-endo-dihydroxy-, IČ(film) 3400, 1250 cm⁻¹,

2-exo-(2'-brom-3'R-hydroxy-okt-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-7-endo-dihydroxy-, IČ(film) 3400, 1250 cm⁻¹,

2-exo-(3'S-hydroxy-okt-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-7-endo-dihydroxy-, IČ(film) 3400, 1250 cm⁻¹,

2-exo-(3'R-hydroxy-okt-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-7-endo-dihydroxy-, IČ(film) 3400, 1250 cm⁻¹,

2-exo-(3'S-hydroxy-4'S-methyl-okt-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-7-endo-dihydroxy-, IČ(film) 3400, 1250 cm⁻¹,

2-exo-(3'R-hydroxy-4'S-methyl-okt-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-7-endo-dihydroxy-, IČ(film) 3400, 1250 cm⁻¹,

2-exo-(3'S-hydroxy-non-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-7-endo-dihydroxy-, IČ(film) 3400, 1250 cm⁻¹,

2-exo-(3'S-hydroxy-5'-cyklohexyl-pent-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-7-endo-dihydroxy-, IČ(film) 3400, 1250 cm⁻¹,

2-exo-(3'S-hydroxy-5'-fenyl-pent-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-7-endo-dihydroxy-, IČ(film) 3400, 1250 cm⁻¹,

2-exo-(3'R-hydroxy-5'-fenyl-pent-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-7-endo-dihydroxy-,
IČ(film) 3400, 1250 cm^{-1} ,

2-exo-(3'S-hydroxy-4'-m-trifluor-methylfenoxy-but-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-7-endo-dihydroxy-,
IČ(film) 3400, 1250 cm^{-1} ,

2-exo-(3'R-hydroxy-4'-m-trifluor-methylfenoxy-but-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-7-endo-dihydroxy-,
IČ(film) 3400, 1250 cm^{-1} ,

2-exo-(3'S-hydroxy-4'-methyl-4'-butoxy-pent-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-7-endo-dihydroxy-,
IČ(film) 3400, 1250 cm^{-1} ,

2-exo-(3'R-hydroxy-4'-methyl-4'-butoxy-pent-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-7-endo-dihydroxy-,

Příklad 16

Roztok 0,4 g kysličníku chromového se postupně v několika dávkách za míchání přidá ke 4 ml pyridinu. K takto připravenému komplexu se přidá roztok 0,36 g 3,3'-bis-THP-etheru 2-exo-(3'S-hydroxy-5'-(2'')-tetrahydrofuryl-pent-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-7-endo-dihydroxy-bicyklo[3,3,0]oktanu ve 4 ml pyridinu, směs se nechá stát přes noc při teplotě místnosti, pak se zředí 3 objemy benzenu a zfiltruje. Z filtrátu se oddestilují rozpouštědla a odparek se roztrépe mezi benzen a 2 N kyselinu sírovou. Vodný podíl se znovu vyextrahuje benzenem, organické podíly se spojí, promyjí postupně vodou, roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a opět vodou a rozpouštědlo se oddestiluje. Získá se 0,31 g 3,3'-bis-THP-etheru 2-exo-(3'S-hydroxy-5'-(2'')tetrahydrofuryl-pent-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu, IČ(film) 1740, 1220 cm^{-1} .

Příklad 17

K roztoku 0,8 g 3,3'-bis-THP-etheru 2-exo-(3'S-hydroxy-okt-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-7-endo-dihydroxy-bicyklo[3,3,0]oktanu ve 20 ml acetonu se za míchání a za chlazení na -10 až -6 $^{\circ}\text{C}$ přidá během 15 minut 1,6 ml Jonesova činidla. Reakční směs se míchá dalších 15 minut, pak se přidá 80 ml benzenu, organická vrstva se oddělí, promyje 15% vodným roztokem síranu amonného do neutrální reakce, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje. Získá se 0,71 g 3,3'-bis-tetrahydropyranyletheru 2-exo-(3'S-hydroxy-okt-1'-enyl)-3-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu, IČ(film) 1741 cm^{-1} .

Příklad 18

Ze triolů popsaných v příkladu 15 se za použití oxidačních postupů popsaných v pří-

kladech 16 a 17 připraví tyto 3,3'-bis-THP-ethery 3-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onů:

2-exo-(2'-brom-3'S-hydroxy-4'R-fluor-okt-1'-trans-1'-enyl)-,
IČ(film) 1740 cm^{-1} ,

2-exo-(2'-brom-3'R-hydroxy-4'R-fluor-okt-1'-trans-1'-enyl)-,
IČ(film) 1740 cm^{-1} ,

2-exo-(3'S-hydroxy-5'-(2'')-tetrahydrofuryl-pent-1'-trans-1'-enyl)-,
IČ(film) 1740 cm^{-1} ,

2-exo-(3'R-hydroxy-5'-(2'')-tetrahydrofuryl-pent-1'-trans-1'-enyl)-,
IČ(film) 1740 cm^{-1} ,

2-exo-(2'-brom-3'S-hydroxy-okt-1'-trans-1'-enyl)-,
IČ(film) 1740 cm^{-1} ,

2-exo-(2'-brom-3'R-hydroxy-okt-1'-trans-1'-enyl)-,
IČ(film) 1740 cm^{-1} ,

2-exo-(3'S-hydroxy-non-1'-trans-1'-enyl)-,
IČ(film) 1740 cm^{-1} ,

2-exo-(3'R-hydroxy-non-1'-trans-1'-enyl)-,
IČ(film) 1740 cm^{-1} ,

2-exo-(3'S-hydroxy-5'-cyklohexyl-pent-1'-trans-1'-enyl)-,
IČ(film) 1740 cm^{-1} ,

2-exo-(3'R-hydroxy-5'-cyklohexyl-pent-1'-trans-1'-enyl)-,
IČ(film) 1740 cm^{-1} ,

2-exo-(3'S-hydroxy-5'-fenyl-pent-1'-trans-1'-enyl)-,
IČ(film) 1740 cm^{-1} ,

2-exo-(3'R-hydroxy-5'-fenyl-pent-1'-trans-1'-enyl)-,
IČ(film) 1740 cm^{-1} ,

2-exo-(3'S-hydroxy-4'-m-trifluormethyl-fenoxy-but-1'-trans-1'-enyl)-,
IČ(film) 1740 cm^{-1} ,

2-exo-(3'R-hydroxy-4'-m-trifluormethyl-fenoxy-tut-1'-trans-1'-enyl)-,
IČ(film) 1740 cm^{-1} ,

2-exo-(3'S-hydroxy-4'-methyl-4'-butoxy-pent-1'-trans-1'-enyl)-,
IČ(film) 1740 cm^{-1} a

2-exo-(3'R-hydroxy-4'-methyl-4'-butoxy-pent-1'-trans-1'-enyl)-,
IČ(film) 1740 cm^{-1} .

Příklad 19

Roztok 2,1 g d,l-2-exo-(3'-oxo-non-1'-trans-1'-enyl)-3-exo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyl-oxy-bicyklo[3,3,0]oktanu (přípraveného způsobem popsaným v příkladu 17) ve směsi methylenchloridu s ethanolom se zredukuje postupem podle příkladu 12 působením 0,17 g borohydridu sodného při -15°C ; získá se 2,01 g d,l-2-exo-[3'-(S,R)-hydroxy-non-1'-trans-1'-enyl]-3-exo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-bicyklo[3,3,0]oktanu.

Získaný produkt, aniž by se rozdělával na jednotlivé 3'S a 3'R alkoholy, se rozpustí ve 30 ml methylenchloridu a nechá se reagovat s 0,4 g 2,3-dihydropyranu v přítomnosti 25 mg kyseliny p-toluensulfonové. Získaný 3,3'-bis-THP-ether d,l-2-exo-[3'-(S,R)-hydroxy-non-1'-trans-1'-enyl]-3-exo-hydroxy-7-endo-DMtB-silyloxy-bicyklo[3,3,0]oktanu se bez dalšího čištění nechá reagovat se 2,5-molekvivalenty tetrabutylamoni-fluoridu v prostředí THF za účelem odstranění silyletherové chránicí skupiny.

Získaný 3,3'-bis-THP-ether d,l-2-exo-[3'-(S,R)-hydroxy-non-1'-trans-1'-enyl]-3-exo-7-endo-dihydroxy-bicyklo[3,3,0]oktanu (1,660 g) se poté oxiduje komplexem pyridinu s kysličníkem chromovým a získá se 1,25 g 3,3'-bis-THP-etheru d,l-2-exo-[3'-(S,R)-hydroxy-non-1'-trans-1'-enyl]-3-exo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu, IČ(film) 1740 cm^{-1} .

Příklad 20

Roztok [2-oxo-5,5,5-trimethoxy-pentyl]-dimethylfosfonátu v 10 ml THF se přikape za míchání k suspenzi 68 mg 80% hydridu sodného v 10 ml bezvodého THF. Směs se míchá až do skončení vývoje vodíku, pak se přidá roztok 0,67 g 3,3'-bis-THP-etheru d,l-2-exo-[3'-(S,R)-hydroxy-non-1'-trans-1'-enyl]-3-exo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu v 5 ml THF a roztok se zahřívá za míchání 6 hodin na 40 až 45 $^{\circ}\text{C}$. K reakční směsi se přidá 20% roztok dihydrogenfosforečnanu sodného, THF se oddestiluje za sníženého tlaku, vodný roztok se vyextrahuje ethyletherem, spojené organické extrakty se vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje. Odparek poskytne po přečištění chromatografií na silikagelu za použití směsi cyklohexanu s ethyletherem jako elučního činidla 0,76 g 11,15-bis-THP-etheru trimethylorthoesteru kyseliny d,l-5t,13t-4-oxo-11 β ,15(S,R)-dihydroxy-20-methyl-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienové.

K roztoku posléze uvedeného sloučeniny v 15 ml bezvodého methanolu se přidá 6 mg kyseliny p-toluensulfonové a směs se nechá stát 5 hodin při teplotě místnosti. Pak se přidá 0,1 ml pyridinu, roztok se odpaří k suchu a odparek se čistí na silikagelu, za použití směsi isopropyletheru s ethyletherem jako elučního činidla. Získá se 0,20 g trimethylorthoesteru kyseliny d,l-5t,13t-4-

-oxo-11 β ,15S-dihydroxy-20-methyl-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienové, IČ(film) 1700, 1690 cm^{-1} , $\text{M}^{+}-\text{H}_2\text{O}$ 420 m/e, a 0,21 g příslušného 15R-epimeru.

Příklad 21

Postupem popsaným v příkladu 20 za použití bicyklo[3,3,0]oktan-7-onů připravených způsobem popsaným v příkladech 16, 17 a 18 se připraví trimethylorthoestery těchto kyselin:

kyseliny 5,13t-4-oxo-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienové, $\text{M}^{+}-\text{H}_2\text{O}$ 406,

kyseliny 5,13t-4-oxo-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-methylprostacykla-5,13-dienové, $\text{M}^{+}-\text{H}_2\text{O}$ 420 m/e,

kyseliny 5,13t-4-oxo-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-17(2')-tetrahydrofuryl-18,19,20-trinorprostacykla-5,13-dienové, $\text{M}^{+}-\text{H}_2\text{O}$ 434 m/e,

kyseliny 5,13t-4-oxo-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-16-m-trifluormethylfenoxy-17,18,19,20-tetranorprostacykla-5,13-dienové, $\text{M}^{+}-\text{H}_2\text{O}$ 510 m/e a rovněž jejich 15R-epimerů.

Každý jednotlivý orthoester popsaný v příkladech 20 a 21 se pak převede na methylester tak, že se refluxuje v methanolu (13 ml/g) se 2 ml 0,2 N kyseliny šťavelové; žádaný produkt se izoluje odpařením methanolu a vyjmutím odparku do ethyletheru. Následujícím zmýdlením získaných methylesterů působením 2% roztoku hydrogenuhlitanu draselného v prostředí 80% vodného methanolu se připraví volné kyseliny.

Příklad 22

K roztoku 0,45 g trimethylorthoesteru kyseliny 5,13t-4-oxo-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienové ($\lambda_{\text{max}} = 244 \text{ nm}$, $\epsilon = 9850$) v 6 ml methanolu se přidá 1,2 ml 0,2 N vodné kyseliny šťavelové a směs se zahřívá 2 hodiny pod zpětným chladičem k varu. Methanol se oddestiluje za sníženého tlaku a vodný roztok se vytřepe ethyletherem; po odpaření rozpouštědla se získá 0,42 odpovídajícího methylesteru.

Roztok posléze uvedeného esteru v 6 ml bezvodého ethyletheru se přikape během 10 minut za míchání k 0,1 M roztoku borohydridu zinečnatého (10 ml). Směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti, pak se přebytek redukčního činidla rozloží 2 N kyselinou sírovou, organická vrstva se oddělí a promyje do neutrální reakce. Po oddestilování rozpouštědla se získá 0,4 g methylesteru kyseliny 5,13t-4(S,R),11 α ,15S-trihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienové. Uvedená směs isomerů se rozdělí chromatografií na silikagelu za použití směsi ethyletheru s ethylacetátem jako elučního-

ho činidla. Získá se 0,11 g methylesteru kyseliny 5,13t-4S,11 α ,15S-trihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienové, $\text{IC}(\text{film})$ 3400 cm^{-1} (široký) $\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$ 344 m/e, a 0,14 g 4R-epimerního methylesteru.

K roztoku posléze uvedené sloučeniny v 5 ml methanolu se přidá 0,05 g hydroxidu lithného a 0,3 ml vody a směs se míchá 6 hodin při teplotě místnosti. Po oddestilování methanolu za sníženého tlaku, okyselení zbylého vodného roztoku na pH 5,6 a rychlém vyextrahování ethylacetátem se získá kyselina 5,13t-4R,11 α ,15S-trihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienová.

Působením 0,5 dílu polystyrensulfonové pryskyřice (v H^+ formě) na ethylacetátový roztok posléze uvedené sloučeniny za míchání se kvantitativně získá 1,4- γ -lakton kyseliny 5,13t-4R,11 α ,15S-trihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienové, t. t. 51 až 52 $^{\circ}\text{C}$, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ 330 m/e.

Analogickým způsobem se připraví 4S-epimerní γ -lakton.

Příklad 23

V atmosféře inertního plynu se suspenze 0,4 g hydridu sodného (75% disperze v minerálním oleji) ve 13,5 ml DMSO zahřívá za míchání 4 hodiny na 60 až 65 $^{\circ}\text{C}$. Pak se směs ochladí na teplotu místnosti a při 20 až 22 $^{\circ}\text{C}$ se přikape nejprve roztok 2,6 g 4-karboxybutyl-trifenylfosfoniumbromidu v 6 ml DMSO a pak 0,85 g 3,3'-bis-THP-etheru 2-exo-(3'S-hydroxy-non-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu.

Reakční směs se míchá 3 hodiny, pak se zředí 35 ml vody a vodná fáze se vyextrahuje ethyletherem (5 $\times$ 12 ml) a pak směsí ethyletheru s benzenem (7 $\times$ 12 ml). Spojené organické extrakty se poté vytřepou 0,5 N hydroxidem sodným (3 $\times$ 15 ml) a vodou do neutrální reakce a pak se zlikvidují. Spojené vodné alkalické extrakty se okyselí na pH 5,3 a produkt se vyjme do směsi ethyletheru s pentanem v poměru 1 : 1. Spojené organické extrakty se promyjí do neutrální reakce, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědla se oddestilují; získá se 0,86 g 11,15-bis-THP-etheru kyseliny 5,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-methylprostacykla-5,13-dienové. Uvedená kyselina se poté zesterifikuje působením diazomethanu a pyranolové chránicí skupiny se odstraní tímto způsobem:

K roztoku methylesteru v bezvodém methanolu se přidá roztok 10^{-2} molekulvalentní kyseliny p-toluensulfonové a směs se nechá stát 4 hodiny. Kyselina p-toluensulfonová se zneutralizuje pyridinem a rozpouštědlo se oddestiluje. Odparek poskytne po přečištění chromatografií na silikagelu methylester kyseliny 5,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-methylprostacykla-5,13-dienové, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ 360 m/e, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ 360 m/e, který se pak rozdělí kapalinovou chromatografií na jednotlivé 5c,13t- a 5t,13t-isomery.

Analogickým způsobem se získá kyselina

5t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-methylprostacykl-5-en-13-inová [NMR (CDCl_3) δ ppm: 0,90 (3H, t); 4,00 (1H, m); 4,40 (1H, t); 5,30 (1H, t)] a její 5c-isomer [NMR (CDCl_3) δ ppm: 0,90 (3H, t); 4,00 (1H, m); 4,40 (1H, t); 5,27 (1H, t)] a také kyselina 5t-11 α ,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-methylprostacykl-5-en-13-inová [NMR (CDCl_3) δ ppm: 0,90 (3H, t); 4,00 (1H, m); 4,39 (1H, t); 5,30 (1H, t)] a její 5c-isomer [NMR (CDCl_3) δ ppm: 0,90 (3H, t); 4,00 (1H, m); 4,40 (1H, t); 5,28 (1H, t)].

Příklad 24

Za míchání a vnějšího chlazení při reakční teplotě 20 až 22 $^{\circ}\text{C}$ se k roztoku čerstvě sublimovaného terciárního butylátu draselného ve 12 ml bezvodého DMSO přidá nejprve roztok 1,8 g 4-karboxybutyl-trifenylfosfoniumbromidu v 10 ml DMSO a pak 0,65 gramu 3,3'-bis-THP-etheru 2-exo-(2'-brom-3'S-hydroxy-okt-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu v 5 ml DMSO.

Reakční směs se míchá 8 hodin při teplotě místnosti, pak se zředí stejným objemem vody, okyselí na pH 5 a vyextrahuje směsí ethyletheru s pentanem 1 : 1. Kyselý vodný podíl se zlikviduje a spojené organické extrakty se vytřepou nejprve 0,8 N hydroxidem sodným (5 $\times$ 20 ml) a pak vodou do neutrální reakce. Organický podíl se nechá stranou a vodný alkalický extrakt se okyselí na pH 5 a produkt se vyjme do směsi ethyletheru s pentanem 1 : 1. Spojené organické extrakty se vysuší bezvodým síranem sodným, sušidlo se odfiltruje a k filtrátu se přidá etherický roztok diazomethanu až do trvalého žlutého zabarvení.

Po oddestilování těkavých složek se získá surový 11,15-bis-THP-ether methylesteru kyseliny 11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-en-13-inové. Z uvedeného produktu se odstraní chránicí pyranolové skupiny a směs isomerů se rozdělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií. Získá se methylester kyseliny 5c-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-en-13-inové, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ 344 m/e, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ 300 m/e, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_5\text{H}_{11}$ 273 m/e, a příslušný 5t geometrický isomer.

Analogickým způsobem se získají sloučeniny připravené v příkladu 24.

Příklad 25

Postupem popsáním v příkladech 33 a 24 za použití 3,3'-bis-THP-etherů bicyklo[3,3,0]oktan-7-onů připravených způsobem popsánými v příkladech 16, 17, 18 a 19 jako výchozích látek se získají methylestery těchto kyselin:

kyseliny 5c,13t-11 β ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienové, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ 346 m/e,

kyseliny 5c-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-

-9a-methylen-16R-fluorprostacykl-5-en-13-inové,
 $M^+ - H_2O$ 362 m/e,

kyseliny 5c-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-16S-fluorprostacykl-5-en-13-inové,
 $M^+ - H_2O$ 362 m/e,

kyseliny 5c-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-17(2')-tetrahydrofuryl-18,19,20-trinor-prostacykl-5-en-13-inové,
 $M^+ - H_2O$ 386 m/e,

kyseliny 5c-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-en-13-inové,
 $M^+ - H_2O$ 344 m/e,

kyseliny 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienové,
 $M^+ - H_2O$ 346 m/e, $M^+ - H_2O - C_2H_4O$ 288 m/e,
 $M^+ - H_2O - C_5H_{11}$ 261 m/e,

kyseliny 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-16S-methylprostacykla-5,13-dienové,
 $M^+ - H_2O$ 360 m/e,

kyseliny 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-methylprostacykla-5,13-dienové,
 $M^+ - H_2O$ 360 m/e,

kyseliny 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-17-cyklohexyl-18,19,20-trinor-prostacykla-5,13-dienové,
 $M^+ - H_2O$ 372 m/e,

kyseliny 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-17-fenyl-18,19,20-trinor-prostacykla-5,13-dienové,
 $M^+ - H_2O$ 380 m/e,

kyseliny 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-16-m-trifluormethyl-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-prostacykla-5,13-dienové,
 $M^+ - H_2O$ 450 m/e,

kyseliny 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-16-methyl-16-butoxy-18,19,20-trinor-prostacykla-5,13-dienové,
 M^+ 552 m/e jako bis-trimethylsilylether,

a rovněž jejich 5-trans geometrických isomerů, zejména methylester kyseliny 5t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-en-13-inové, a 15R-epimerů obou geometrických isomerů, zejména methylester kyseliny 5t-11 α ,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-en-13-inové.

Všechny methylestery se pak zmýdelní a získají se volné kyseliny, zejména kyselina 5t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-en-13-inová [NMR ($CDCl_3$)

δ ppm: 0,90 (3H, t); 4,00 (1H, m); 4,40 (1H, široké t); 5,28 (1H, široké t)] a kyselina 5t-11 α ,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-en-13-inová [NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,90 (3H, t); 4,00 (1H, m); 4,39 (1H, široké t); 5,29 (1H, široké t)].

Příklad 26

Roztok 0,45 g 3,3'-bis-THP-etheru 2-exo-(3'S-hydroxy-okt-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu v ethylacetátu se hydrogenuje při teplotě místnosti a za atmosférického tlaku v přítomnosti 0,1 g 5% paládia na uhlíčitanu vápovodíku. Po odfiltrování katalyzátoru a oddestilování rozpouštědla se získá 0,42 g 3,3'-bis-THP-etheru 2-exo-(3'S-hydroxy-okt-1'-enyl)-3-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu.

Reakcí této sloučeniny s Wittigovým činidlem, připraveným za 4-karboxybutylfosfoniumbromidu, způsobem popsaným v příkladech 23, 24 a 25, se získá produkt, který po esterifikaci diazomethanem a odstranění chránicích pyranových skupin poskytne 0,12 g methylesteru kyseliny 11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-enové, M^+ 366 m/e. Uvedený methylester se rozdělí na jednotlivé 5-cis a 5-trans geometrické isomery kapalinovou chromatografií.

Příklad 27

Způsobem popsaným v příkladech 25 a 26, ale za použití (3-karboxypropyl)fosfoniumbromidu místo (4-karboxybutyl)fosfoniumbromidu se získají tyto kyseliny:

kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-2-nor-prostacykla-5,13-dienová,
 $M^+ - H_2O$ 318 m/e,

kyselina 5c-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-2-nor-prostacykl-4-enová,
 M^+ 338 m/e a

kyselina 5c-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-2-nor-prostacykl-5-en-13-inová,
 $M^+ - H_2O$ 316 m/e.

Příklad 28

Způsobem popsaným v příkladech 25 a 26, ale za použití (5-karboxypentyl)fosfoniumbromidu jako výchozí látky se připraví

kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-2a-homo-prostacykla-5,13-dienová,
 M^+ 580, $M^+ - CH_3$ 565 m/e jako tris-trimethylsilylethery a

kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-methyl-2a-homo-prostacykla-5,13-dienová,
M⁺ 594, M⁺-CH₃ 579 m/e jako trimethylsilyl ethery.

Příklad 29

K roztoku 2,2 g 3-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu ve 100 ml bezvodého benzenu se přidají 4 ml ethylenglykolu a 0,2 g kyseliny p-toluensulfonové (monohydrátu) a směs se zahřívá 12 hodin k varu pod zpětným chladičem za současného oddestilování vody vznikající při reakci. K roztoku se přidají 0,25 ml pyridinu, směs se ochladí a roztok se promyje vodou, roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a vodou. Po oddestilování rozpouštědla se získá 2,32 gramu 7,7-ethylendioxy 3-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu; IČ(film) 3450 cm⁻¹ a žádná absorpce při 1745 cm⁻¹.

K roztoku posléze uvedeného produktu ve 40 ml acetonu se za chlazení na -5 °C přidá 4,1 ml Jonesova činidla. Směs se míchá 20 minut při -5 °C, pak se přebytek oxidačního činidla rozloží přidáním 4 ml isopropylalkoholu, přidá se 150 ml benzenu a benzenový roztok se promyje postupně 20% roztokem síranu amonného, vodou, 5% roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a vodou. Po oddestilování rozpouštědla se získá 2,1 g 7,7-ethylendioxy d,l-bicyklo[3,3,0]oktan-3,7-dion-2-karboxymethylesteru, t. t. 40 až 42 °C.

Tato sloučenina se uvede v reakci s methylkarbonátem postupem uvedeným v příkladu 1, čímž se získá 7,7-ethylenoxid d,e-bicyklo[3,3,0]oktan-3,7-dion-2-karboxymethylester, $\lambda_{\max}$ = 254 nm, ϵ = 7000.

Roztok posléze uvedené látky ve směsi 20 ml methylenchloridu s 20 ml ethanolu se redukuje způsobem popsaným v příkladu 2, působením borohydridu sodného při -20 stupních Celsia, a získá se 1,72 g 7,7-ethylendioxy d,l-2-exo-methoxykarbonyl-3-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu, IČ(film) 3400 cm⁻¹ 1720 cm⁻¹.

K roztoku posléze uvedené sloučeniny (157 g) ve 3 ml dimethylformamidu se přidá 1,3 g dimethyl-terc.butylsilylchloridu a 0,885 g imidazolu a směs se nechá stát 5 hodin při 0 °C. Za chlazení se k reakční směsi přidá voda a roztok se zpracuje obvyklým způsobem; získá se 2,3 g 3-dimethyl-terc.butylsilyl etheru d,l-3-endo-hydroxy-2-exo-hydroxymethyl-7,7-ethylendioxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu, IČ(film) 1710 cm⁻¹.

Následující redukcí tohoto produktu hydridem lithnohlinitým v prostředí bezvodého ethyletheru způsobem popsaným v příkladu 3 se kvantitativně získá 3-dimethyl-terc.butylsilyl ether d,l-3-endo-hydroxy-2-exo-hydroxymethyl-7,7-ethylendioxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu, IČ(film) 3400 cm⁻¹.

Příklad 30

Způsobem popsaným v příkladu 29, ale za použití dithioethylenglykolu místo ethylenglykolu se připraví odpovídající 7,7-ethylendithioanalogue.

Příklad 31

1,8 g 3-dimethyl-terc.butylsilyl etheru d,l-3-endo-hydroxy-2-exo-hydroxymethyl-7,7-ethylendioxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu se zoxiduje způsobem popsaným v příkladu 18 a získá se odpovídající 2-formylderivát. Tento produkt se uvede do reakce s (2-oxo-heptyl)-dimethylfosfonátem způsobem popsaným v příkladu 9 a získá se 1,23 g 3-dimethyl-terc.butylsilyl etheru d,l-3-endo-hydroxy-2-exo-[3'-oxo-okt-1'-trans-1'-enyl]-7,7-ethylendioxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu ($\lambda_{\max}$ = 228 nm, ϵ = 8980).

Posléze uvedená sloučenina se zredukuje způsobem popsaným v příkladu 11 působením borohydridu zinečnatého v prostředí etheru a získá se 1,22 g 3-dimethyl-terc.butylsilyl etheru d,l-endo-hydroxy-2-exo-[3'-(S,R)-hydroxy-okt-1'-trans-1'-enyl]-7,7-ethylendioxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu.

K roztoku posléze uvedeného produktu ve 25 ml methanolu se přidá 10 ml 1N kyseliny sírové a směs se zahřívá 50 minut k varu pod zpětným chladičem. Methanol se oddestiluje za sníženého tlaku, vodný roztok se vyextrahuje ethyletherem, organické extrakty se spojí a rozpouštědlo se odpaří k suchu.

Získá se 0,72 g surového d,l-endo-hydroxy-2-exo-[3'-(S,R)-hydroxy-okt-1'-trans-1'-enyl]-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu. Z uvedeného produktu se chromatografií na silikagele za použití směsi hexanu s ethyletherem jako elučního činidla oddělí jednotlivé isomery, které se převedou způsobem popsaným v příkladu 14, působením 2,3-dihydropyranu v prostředí methylenchloridu, na příslušné tetrahydropyranyl ethery. Uvedeným způsobem se z 3'-S-hydroxyisomeru připraví sloučenina identická po všech stránkách s 3,3'-bis-tetrahydropyranyl etherem 2-exo-[3'S-hydroxy-okt-1'-trans-1'-enyl]-3-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu, připraveným způsobem popsaným v příkladu 17.

Podobně se způsobem popsaným v příkladech 29 a 31 dají připravit všechny sloučeniny popsané v příkladech 16, 17 a 18.

Příklad 32

4,8 g d,l-3-endo-hydroxy-2-exo-methoxykarbonyl-7,7-ethylendioxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu se zmýdlní 40 minutovým vařením se 100 ml 2,5% roztoku uhlčitanu draselného ve směsi methanolu s vodou 80 : 20. Po zpracování reakční směsi způsobem popsaným v příkladu 2 se získá 4,02 g 7,7-e-

thylendioxiidu d,l-3-endo-hydroxy-2-exo-karboxy-bicyklo-3-[3,3,0]oktan-7-onu.

Uvedená sloučenina se rozpustí v 80 ml bezvodého tetrahydrofuranu, roztok se ochladí na -10°C a za stálého chlazení na -10°C se přikape nejprve roztok 2,1 g triethylaminu ve 12 ml bezvodého tetrahydrofuranu a pak roztok 2,2 g chlormravenčanu ethylnatého ve 12 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 1 hodinu při -10°C , pak se pomalu přidá roztok 1,4 g azidu sodného ve 12 ml vody a směs se míchá dalších 25 minut. Rozpouštědla se oddestilují za sníženého tlaku, zahustěný roztok se zředí vodou a vyloučený 2-exo-karboxyazid se rychle odfiltruje a vysuší se za sníženého tlaku.

K roztoku 4,01 g posléze uvedené sloučeniny v 8 ml pyridinu se přidají 4 ml acethydridu a směs se nechá stát 24 hodin při 4 až 8°C . K reakční směsi se přidá ledová voda, roztok se okyslí 2 N kyselinou sírovou a promyje do neutrální reakce, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získá se 7,7-ethylendioxid 3-acetát azidu kyseliny 3-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-on-2-exo-karboxylové (4,1 g), $\text{I}\check{\text{C}}(\text{film})$ 2215 cm^{-1} .

Posléze uvedený produkt se suspenduje ve směsi kyseliny octové (50 ml) s vodou (8 ml) a směs se zahřeje na 40°C . Když se začne vyvíjet dusík, zvýší se teplota na 60 až 70°C a směs se na této teplotě udržuje 2 hodiny. Přebytek kyseliny octové se odstraní destilací s vodní párou, zbylý vodný roztok se vyextrahuje směsí ethyletheru s ethylacetátem a vodný podíl se zalkalizuje hydroxidem sodným na pH 9.

Alkalický roztok se vytřepe ethyletherem, organický podíl se promyje nasyceným vodným roztokem soli a rozpouštědlo se odpaří; získá se 1,92 g 3-acetátu 3-endo-hydroxy-2-exo-amino-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu ($-\text{HCl}$, t. t. 111 až 113°C).

Reakcí posléze uvedené sloučeniny se směsným anhydridem připraveným z chlormravenčanu ethylnatého a 2-acetátu kyseliny 2S-hydroxyheptanové se získá 3-acetát 3-endo-hydroxy-2-exo-(2'S-acetoxyheptanoylamino)-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu, M^{+} 367 m/e.

Roztok této sloučeniny v bezvodém dimethylsulfoxidu se pak uvede do reakce s ylidem připraveným ze 4-karboxybutyl-trifenylfosfoniumbromidu a po zmýdelnění získaného produktu se získá kyselina 5t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-12-aza-13-oxoprostacykl-5-enová, M^{+} 583 m/e jako tris-trimethylsilylether.

Analogickým způsobem se z kyseliny 2'R-hydroxypentanové se připraví odpovídající 15R-epianalog.

Příklad 33

K roztoku 2-exo-brom-3-endo-hydroxy-bicyklo[3,2,0]heptan-6-onu v benzenu se při-

dá ethylenglykol (15 ml) a kyselina p-toluensulfonová (0,9 g) a směs se zahřívá 12 hodin k varu za současného oddestilování vody vznikající při reakci. K reakční směsi se přidá pyridin (0,6 ml), roztok se ochladí na teplotu místnosti, promyje vodou, 2,5% vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a vodou a vysuší. Část benzenu (100 ml) se oddestiluje za sníženého tlaku, k zahustěnému roztoku se přidá v atmosféře dusíku tributylcínhydrid (41 g) a směs se zahřívá 8 hodin na 55°C . Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs promyje nasyceným vodným roztokem dihydrogenfosforečnanu sodného, roztok se vysuší a rozpouštědlo se odpaří k suchu. Odparek poskytne po přečištění na sloupci silikagelu (240 g), za použití směsi benzenu s ethyletherem jako elučního činidla, 14,9 g 3-endo-hydroxy-bicyklo[3,2,0]heptan-6-on-6,6-ethylendioxiidu, $\text{I}\check{\text{C}}(\text{film})$ 3460 cm^{-1} , M^{+} 242 m/e jako trimethylsilylether.

Příklad 34

K roztoku 3-endo-hydroxy-bicyklo[3,2,0]heptan-6-on-6,6-ethylendioxiidu (12,75 g) ve směsi benzenu (340 ml) s DMSO (112 ml) se za míchání přidá dicyklohexylkarbodiimid (46,35 g), pyridin (5,9 g) a kyselina trifluoroctová (5,4 g). Reakční směs se míchá 6 hodin, pak se zředí benzenem (600 ml) a vodou (50 ml), vyloučená dicyklohexylmočovina se odfiltruje, organický podíl se promyje vodou, vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje; získá se bicyklo[3,2,0]heptan-3,6-dion-6,6-diethylendioxid, $\text{I}\check{\text{C}}(\text{film})$ 1742 cm^{-1} , M^{+} 168 m/e.

Roztok takto získaného surového produktu v dimethylkarbonátu (70 ml) se přidá k suspenzi hydridu sodného (80% disperze v minerálním oleji, 4 g), směs se míchá při teplotě místnosti až do skončení vývoje vodíku a pak se zahřívá 40 minut na 75 až 80°C stupňů Celsia. Po ochlazení se reakční směs zředí benzenem (350 ml), okyslí kyselinou octovou (8,4 g), roztok se promyje vodou, vysuší a rozpouštědlo se odpaří k suchu. Získá se směs (1 : 1) d,l-bicyklo[3,2,0]heptan-3,6-dion-2-methoxykarbonyl-6,6-ethylendioxiidu, M^{+} 226 m/e ($p=0$, $q=1$) a d,l-bicyklo[3,2,0]heptan-3,6-dion-4-methoxykarbonyl-6,6-ethylendioxiidu, M^{+} 226 m/e ($p=1$, $q=0$), která se rozdělí na jednotlivé isomery chromatografií na silikagelu (prostém iontů Fe^{2+} a Fe^{3+}), za použití směsi hexanu s ethyletherem jako elučního činidla.

Příklad 35

Za použití postupu popsaného v příkladu 34 se oxidací 14,85 g 3-endo-hydroxy-bicyklo[4,3,0]nonan-7-on-7,7-ethylendioxiidu získá 13,9 g bicyklo[4,3,0]nonan-3,7-dion-7,7-ethylendioxiidu, $\text{I}\check{\text{C}}(\text{film})$ 1740 cm^{-1} , M^{+} 196 m/e,

ze kterého se karbomethoxylací získá 4,2 g d,l-bicyklo[4,3,0]nonan-3,7-dion-2-methoxykarbonyl-7,7-ethylendioxiidu, $M^+ 254$ m/e ($p = 1$, $q = 2$) a 4,8 g d,l-bicyklo[4,3,0]nonan-3,7-dion-4-methoxykarbonyl-7,7-ethylendioxiidu, který lze rovněž pojmenovat jako d,l-bicyklo[4,3,0]nonan-3,8-dion-2-methoxykarbonyl-8,8-ethylendioxiid ($p = 2$, $q = 1$), $M^+ 254$ m/e.

Příklad 36

Roztok (2-oxo-heptyl)-dimethylfosfonátu (0,33 g) v bezvodém benzenu (5 ml) se za míchání přidá k suspenzi hydridu sodného (80% disperze v minerálním oleji, 43,5 mg) v bezvodém benzenu (10 ml). Po 1 hodině se přidá N-bromsukcinimid (260 mg) a pak, po 5 minutách, se přikape roztok bicyklo[4,3,0]nonan-3-endo,8 ξ -dihydroxy-2-exo-formyl-3-THP-ether-8-DMtB-silyletheru (0,4 g) v toluenu (5 ml).

Reakční směs se míchá 15 minut, pak se promyje vodným roztokem dihydrogenfosforečnanu sodného (15%), vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získá se 2-exo-(2'-brom-3'-oxo-okt-1'-trans-enyl)-3-endo-THP-oxy-8 ξ -DMtB-silyloxy-bicyklo[4,3,0]nonan, $\lambda_{\max}$ 251 nm, $\epsilon = 8900$.

Příklad 37

Roztok (3-fenoxy-2-oxo-propyl)-dimethylfosfonátu (2,85 g) v benzenu (10 ml) se za míchání přidá k suspenzi hydridu sodného (80% disperze v minerálním oleji, 0,33 g) v benzenu (50 ml). Směs se míchá 45 minut, pak se přidá roztok 2-exo-formyl-3-endo-THP-oxy-7 ξ -DMtB-silyloxy-bicyklo[4,3,0]nonanu (3,82 g) v toluenu a roztok se míchá dalších 20 minut. Organický podíl se promyje 20% vodným roztokem dihydrogenfosforečnanu sodného a vodou, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje. Surový produkt poskytne po chromatografii na silikagelu (38 g) za použití směsi benzenu s ethyletherem jako elučního činidla 2-exo-(3'-oxo-4'-fenoxy-but-1'-trans-enyl)-3-endo-THP-oxy-7 ξ -DMtB-silyloxy-bicyklo[4,3,0]nonan (3,97 g), $[M^+ - 102]$ 412 m/e.

Stejným postupem, ale za použití (5-cyklohexyl-2-oxo-butyl)-dimethylfosfonátu a aldehydů popsaných v příkladu 49 se připraví.

2-exo-(3'-oxo-5'-cyklohexyl-pent-1'-trans-enyl)-3-endo-THP-oxy-7 ξ -DMtB-silyloxy-bicyklo[4,3,0]nonan, $\lambda_{\max}$ 228 nm, $\epsilon = 9300$, a

2-exo-(3'-oxo-5'-cyklohexyl-pent-1'-trans-enyl)-3-endo-THP-oxy-8 ξ -DMtB-silyloxy-bicyklo[4,3,0]nonan, $\lambda_{\max}$ 228 nm, $\epsilon = 9450$.

Příklad 38

DMtB-silylethery α,β -nenasycených keto-

nů, získané způsobem popsaným v příkladech 36 a 37, se a) zredukuje na allylové alkoholy, b) nově vzniklá hydroxylová skupina se chrání ve formě THP-etheru, poté se c) DMtB-silyletherová chránicí skupina selektivně odstraní a získaný sekundární alkohol se d) zoxидуje na keton; posléze e) se odstraní všechny zbývající chránicí skupiny a f) získaná směs epimerních silylových alkoholů se rozdělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií na silikagelu. Za použití $2 \cdot 10^{-2}$ molárních navážek se postupuje tímto způsobem:

a) Redukce: K roztoku DMtB-silyletheru α,β -nenasyceného ketonu ($2 \cdot 10^{-2}$ mol) ve směsi methylenchloridu s ethanolem (1:1, 180 ml) se za chlazení na -10 až -15 °C přidá $1 \cdot 10^{-2}$ mol (0,32 g) borohydridu sodného a směs se míchá 30 minut. Přebytkový hydrid se rozloží přidáním acetonu (10 ml) a pak nasyceného vodného roztoku dihydrogenfosforečnanu sodného (25 ml).

Rozpouštědla se oddestilují za sníženého tlaku a odparek se roztkepě mezi vodu a methylenchlorid. Organický podíl se oddělí, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje. Získá se směs 3'S a 3'R allylových alkoholů-DMtB-silyletheru ($2 \cdot 10^{-2}$ mol).

b) Chránění allylových alkoholů ve formě THP-etherů: Surová směs DMtB-silyletherů 3'S a 3'R allylových alkoholů ($2 \cdot 10^{-2}$) se rozpustí v methylenchloridu (30 ml) a k roztoku se za míchání přidá 2,3-dihdropyran (2 g) a kyselina p-toluensulfonová (0,038 gramu). Po dvou hodinách se reakce přeruší přidáním pyridinu (0,5 ml) a rozpouštědla se oddestilují za sníženého tlaku. Získá se surová směs THP-etherů-silyletherů 3'S, 3'R alkoholů.

c) Desilylace: K roztoku posléze uvedeného produktu v bezvodém THF (80 ml) se přidá suchý tetrabutylamoniumfluorid (14 g) a směs se nechá stát 12 hodin při teplotě místnosti. Roztok se zahustí za sníženého tlaku na malý objem a zahuštěná směs se chromatografuje na silikagelu (40 gramů), za použití ethyletheru jako elučního činidla; získá se směs 3'S, 3'R-THP-etherů příslušných sekundárních alkoholů (asi $2 \cdot 10^{-2}$ mol).

d) Oxidace: K roztoku posléze uvedeného 3'S, 3'R-THP-etheru volného sekundárního alkoholu ve směsi benzenu s DMSO (75:25, 60 ml) se za míchání postupně přidá dicyklohexylkarbodiimid (6,5 g), pyridin (1 ml) a kyselina trifluoroctová (0,5 ml). Po 4,5 hod. se reakční směs zředí benzenem (100 ml) a přidá se vodný roztok kyseliny šťavelové (3 g). Vyloučená dicyklohexylmochovina se odfiltruje, organický filtrát se promyje do neutrální reakce, roztok se vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje.

e, f) Depyranylizace a chromatografické rozdělení směsi: Roztok posléze uvedeným způsobem připravených 3'S, 3'R-THP-etherů ketonu v methanolu (30 ml) se míchá 3

hodiny při teplotě místnosti s kyselinou p-toluensulfonovou (0,18 g). Směs se zalkalizuje pyridinem (0,5 ml) a rozpouštědlo se oddestiluje. Odparek se rozpustí ve směsi cyklohexanu s ethylacetátem (80 : 20) a roztok se nastříkne do vstupu vysokotlaké kapalinové chromatografie; získají se tyto ketoalkoholy:

2-exo-(2'-brom-3'S-hydroxy-okt-1'-trans-enyl)-3-endo-hydroxy-bicyklo[4,3,0]-nonan-8-on,
 $M^+ - H_2O$ 340, 342 m/e,

2-exo-(2'-brom-3'R-hydroxy-okt-1'-trans-enyl)-3-endo-hydroxy-bicyklo[4,3,0]-nonan-8-on,
 $M^+ - H_2O$ 340, 342 m/e,

2-exo-(3'S-hydroxy-4'-fenoxy-but-1'-trans-enyl)-3-endo-hydroxy-bicyklo[4,3,0]-nonan-7-on,
 M^+ 460 m/e jako bis-trimethylsilylether,

2-exo-(3'R-hydroxy-4'-fenoxy-but-1'-trans-enyl)-3-endo-hydroxy-bicyklo[4,3,0]-nonan-7-on,
 M^+ 460 m/e jako bis-trimethylsilylether,

2-exo-(3'S-hydroxy-5-cyklohexyl-pent-1'-trans-enyl)-3-endo-hydroxy-bicyklo[4,3,0]nonan-7-on,
 $M^+ - H_2O$ 302 m/e,

2-exo-(3'R-hydroxy-5-cyklohexyl-pent-1'-trans-enyl)-3-endo-hydroxy-bicyklo[4,3,0]nonan-7-on,
 $M^+ - H_2O$ 302 m/e,

2-exo-(3'S-hydroxy-5-cyklohexyl-pent-1'-trans-enyl)-3-endo-hydroxy-bicyklo[4,3,0]nonan-8-on,
 $M^+ - H_2O$ 302 m/e a

2-exo-(3'R-hydroxy-5-cyklohexyl-pent-1'-trans-enyl)-3-endo-hydroxy-bicyklo[4,3,0]nonan-8-on,
 $M^+ - H_2O$ 302 m/e.

Příklad 39

Suspenze hydridu sodného (80% disperze v minerálním oleji, 2,1 g) v bezvodém DMSO (70 ml) se míchá v atmosféře dusíku 4 hodiny při 65 °C. Po ochlazení na 25 až 30 °C se k reakční směsi přidá suchý 4-karboxybutyl-trifenylfosfoniumbromid (13 gramů) a získá se tmavě červeně zbarvený roztok ylidu.

K tomuto roztoku se přidá roztok 2-exo-(2'-brom-3'S-hydroxy-okt-1'-trans-enyl)-3-endo-hydroxy-bicyklo[4,3,0]nonan-8-onu (1,79 g) v bezvodém DMSO (6 ml) a reakční směs se míchá 1 hodinu při 28 °C a pak 4 hodiny při 40 °C. Poté se směs ochladí na teplotu místnosti, zředí vodou (80 ml, okyselí na pH 4,5 přidáním 4 N roztoku kyseliny sírové a produkt se vytřepe do ethyletheru (4 × 50 ml, 2 × 25 ml). Vodný roztok se zlikviduje, spojené organické extrakty se promyjí vodou (vodné promývací podíly se odloží stranou) a pak 1 N roztokem hydroxidu sodného (5 × 10 ml) a vodou do neutrální reakce. Spojené vodné alkalické extrakty se okyselí na pH 5 a vyextrahují ethyletherem. Po oddestilování rozpouštědla se získá kyselina 5(Z,E)-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,9b-dimethylen-prostacykl-5-en-13-inové (směs 5c- a 5t-isomerů), M^+ 362, $M^+ - H_2O$ 344, $M^+ - 2 H_2O$ 328, $M^+ - H_2O - C_5H_{11}$ 273 m/e.

Směs se rozdělí na jednotlivé geometrické isomery chromatografií na kyselém silikagelu (40 g na každý g kyseliny), za použití směsi cyklohexanu s ethyletherem jako elučního činidla.

Příklad 40

K roztoku čerstvě přesublimovaného terciárního butylátu draselného (3,36 g) v bezvodém DMSO (36 ml) se za míchání v atmosféře dusíku přidá 6,5 g 4-karboxybutyl-trifenylfosfoniumbromidu; získá se tmavě červeně zbarvený roztok ylidu.

K tomuto roztoku se přidá roztok 2-oxo-3'R-hydroxy-4'-fenoxy-but-1'-trans-enyl v bezvodém DMSO (3 ml) a reakční směs se míchá 5 hodin při 42 °C. Po ochlazení se roztok zředí vodou (50 ml), směs se okyselí na pH 5 a vyextrahuje ethyletherem (4 × 10 ml). Vodný podíl se zlikviduje a spojené etherické extrakty se promyjí vodou (10 ml, promývací kapalina se zlikviduje) a pak 0,5 N roztokem hydroxidu sodného (4 × 6 ml) a vodou do neutrální reakce. Spojené vodné alkalické extrakty se okyselí na pH 5 a produkt se vyjme do ethyletheru.

Organické extrakty se spojí, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje; získá se kyselina 5(Z,E),13t-11 α ,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylen-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-prostacykla-5,13-dienová (směs (5c- a 5t-geometrických isomerů), M^+ 400, $M^+ - H_2O$ 382 m/e.

Směs se rozdělí na jednotlivé geometrické isomery chromatografií na kyselém silikagelu (40 g SiO_2 na každý gram kyseliny) za použití směsi cyklohexanu s ethylacetátem jako elučního činidla.

Příklad 41

Způsobem popsaným v příkladech 39 a 40 za použití ketoalkoholů získaných postupem podle příkladu 37 jako výchozích látek se připraví tyto kyseliny prostacyklinové:

kyselina 5c,11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,9b-dimethylenprostacykl-5-en-13-inová,
 M^+ 362, $M^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_5\text{H}_{11}$ 273 m/e,

kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylen-16-fenoxy-17,19,19,20-tetranor-prostacykla-5,13-dienová,
 M^+ 400 m/e,

kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,9b-dimethylen-17-cyklohexyl-18,19,20-trinor-prostacykla-5,13-dienová,
 M^+ 404 m/e a

kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylen-17-cyklohexyl-18,19,20-trinor-prostacykla-5,13-dienová,
 M^+ 404 m/e.

Příklad 42

Způsobem popsaným v příkladu 1 se 30 g 2-acetoxyperhydroazulenu-6-onu, který lze rovněž označovat jako 3-endo-hydroxy-bicyklo[5,3,0]dekan-8-on-3-acetát (a který lze získat způsobem popsaným D. K. Banerjeem a spolupracovníky v časopisu Indian J. Chem. **10** 1, 1972), převede na odpovídající ethylen-dioxid (29,1 g). Uvedená sloučenina se zmýdelní působením 2% roztoku uhličitanu draselného ve vodném methanolu a získaný 3-endo-hydroxy-bicyklo[5,3,0]dekan-8-on-8,8-ethylen-dioxid se zoxiduje způsobem popsaným v příkladu 2. Získaný keton se uvede do reakce s dimethylkarbonátem (viz postup popsaný v příkladu 2) a převede se na d,l-bicyklo[5,3,0]dekan-3,8-dion-2-methoxykarbonyl-8,8-ethylen-dioxid (21,2 g) λ_{max} 254 nm, $\epsilon = 7000$.

Příklad 43

Ethylen-dioxidy bicyklo- β ketoesterů získané způsobem popsaným v příkladech 34, 35 a 42 se zredukuje tímto postupem:

K roztoku ethylen-dioxidu bicyklo- β -ketoesteru ($2,5 \cdot 10^{-2}$ mol) ve směsi methylenchloridu s ethanolem (1:1, 150 ml) se za míchání a za chlazení na -20°C po částech přidá borohydrid sodný (0,9 g) a směs se míchá dalších 30 minut při -20°C . Přbytek hydridu se rozloží přidáním acetonu (12 mililitrů), pak se reakční směs nechá ohřát na teplotu místnosti a přidá se 20% vodný roztok dihydrogenfosforečnanu draselného. Rozpouštědla se oddestilují, odparek se zředí vodou (20 ml) a produkt se vyjme do methylenchloridu. Organické extrakty se spojí, promyjí vodou do neutrální reakce, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje. Odparek se rozpustí v absolutním methanolu (20 ml), přidá se methoxid sodný (0,54 g) a směs se nechá stát 12 hodin při teplotě místnosti. Po okyselení kyselinou octovou (0,59 g) se rozpouštědla oddestilují a zbytek se vyjme do methylenchloridu. Získá se asi $0,22 \cdot 10^{-2}$ mol těchto ethylenoxidů bicyklo- β -hydroxy-esterů:

d,l-3-endo-hydroxy-bicyklo[3,2,0]heptan-6-on-exo-methoxykarbonyl-6,6-ethylen-dioxidu,
 M^+ 300 m/e jako trimethylsilylether,

d,l-3-endo-hydroxy-bicyklo[3,2,0]heptan-6-on-4-exo-methoxykarbonyl-6,6-ethylen-dioxidu, který lze pojmenovat rovněž jako d,l-3-endo-hydroxy-bicyklo[3,2,0]heptan-7-on-2-exo-methoxykarbonyl-7,7-ethylen-dioxidu, M^+ 300 m/e jako trimethylsilylether,

d,l-3-endo-hydroxy-bicyklo[4,3,0]nonan-7-on-2-exo-methoxykarbonyl-7,7-ethylen-dioxidu,
 M^+ 328 m/ jako trimethylsilylether,

d,l-3-endo-hydroxy-bicyklo[4,3,0]nonan-8-on-2-exo-methoxykarbonyl-8,8-ethylen-dioxidu,
 M^+ 328 m/e jako trimethylsilylether a

d,l-3-endo-hydroxy-bicyklo[5,3,0]dekan-8-on-2-exo-methoxykarbonyl-8,8-ethylen-dioxidu,
 M^+ 342 m/e jako trimethylsilylether.

V dalším se $2 \cdot 10^{-2}$ mol každé ze shora uvedených sloučenin rozpustí v bezvodém methylenchloridu (25 ml), k roztoku se přidá 2,3-dihydropyran (2 g) a kyselina p-toluensulfonová (38 mg, $2 \cdot 10^{-4}$ mol) a směs se nechá reagovat 2 hodiny při teplotě místnosti. Reakce se přeruší přidáním pyridinu (0,1 ml) a rozpouštědla se oddestilují za sníženého tlaku. Získají se odpovídající 3-THP-ethery, kterých se dá použít pro další práci bez jakéhokoliv čištění.

Příklad 44

3-Endo-hydroxy-2-exo-karboxymethylestery a jejich 3-THP-ethery získané způsobem popsaným v příkladu 43 se zredukují na odpovídající 2-exo-hydroxymethylderiváty tímto způsobem:

Roztok $2 \cdot 10^{-2}$ mol příslušného β -keto-esteru (buď alkoholu, nebo 3-THP-etheru) v bezvodém ethyletheru (25 ml) se za míchání přikape k suspenzi hydridu lithnohlinitého (0,4 g) v bezvodém ethyletheru (50 mililitrů). Reakční směs se míchá 30 minut, pak se přebytečný hydrid rozloží přidáním acetonu (5 ml) a ethyletheru nasyceného vodou. K suspenzi se přidá bezvodý síran hořečnatý (12 g), směs se zfiltruje a rozpouštědlo se odpaří k suchu.

Uvedeným způsobem se připraví tyto 3-endo-hydroxy-2-exo-hydroxymethylsloučeniny:

bicyklo[3,2,0]heptan-6-on-6,6-ethyldioxid,
 M^+ 342 m/e jako bis-trimethylsilylether,

bicyklo[3,2,0]heptan-7-on-7,7-ethyldioxid,
 M^+ 342 m/e jako bis-trimethylsilylether,

bicyklo[4,3,0]nonan-7-on-7,7-ethyldioxid,
 M^+ 370 m/e jako bis-trimethylsilylether,

bicyklo[4,3,0]nonan-8-on-8,8-ethyldioxid,
 M^+ 370 m/e jako bis-trimethylsilylether,

bicyklo[5,3,0]dekan-8-on-8,8-ethyldioxid,
 M^+ 384 m/e jako bis-trimethylsilylether

a jejich 3-endo-hydroxy-THP-ethery, jak v racemické, tak v opticky aktivní formě (nat, ent), použije-li se při uvedeném postupu opticky aktivního materiálu, získaného rozštěpením výchozích racemických sloučenin.

Příklad 45

Z 2-exo-hydroxy-methyl-THP-etherů připravených způsobem popsaným v příkladu 44 a z 12 β -hydroxymethyl-11-acetátů se připraví odpovídající aldehydy tímto oxidačním postupem:

K roztoku hydroxymethylsloučeniny ($2 \cdot 10^{-3}$ mol) ve směsi benzenu s DMSO (75:25, 6 ml) se za míchání postupně přidá dicyklohexylkarbodiimid (0,64 g), pyridin (0,1 ml) a kyselina trifluoroctová. Reakční směs se míchá 4,5 hodiny, pak se zředí benzenem (20 ml) a vodou (10 ml) a míchá se dalších 30 minut. Vyloučená dicyklohexylmočovina se odfiltruje, organický filtrát se promyje vodou do neutrální reakce a zahustí na 10 ml. Získá se roztok těchto aldehydů v bezvodém benzenu:

3-endo-THP-oxy-2-exo-formyl-bicyklo-[3,2,0]-6-on-6,6-ethyldioxidu,
 $[M^+ - 102]$ 180 m/e,

3-endo-THP-oxy-2-exo-formyl-bicyklo-[3,2,0]heptan-7-on-7,7-ethyldioxidu,
 $[M^+ - 102]$ 180 m/e,

3-endo-THP-oxy-2-exo-formyl-bicyklo-[4,3,0]nonan-7-on-7,7-ethyldioxidu,
 $[M^+ - 102]$ 208 m/e,

3-endo-THP-oxy-2-exo-formyl-bicyklo-[4,3,0]nonan-8-on-8,8-ethyldioxid,
 $[M^+ - 102]$ 208 m/e,

3-endo-THP-oxy-2-exo-formyl-bicyklo-[5,3,0]dekan-8-on-8,8-ethyldioxid,
 $[M^+ - 102]$ 222 m/e,

11-acetát methylesteru kyseliny 5-(Z, E), resp. 5c,5t- ω (20) $\rightarrow$ 12)oktanor-12 β -formyl-11 α -hydroxy-9a-deoxy-9a,9b,7-homo-trimethylen-2-nor-prostacykl-4-enové,
 M^+ 322 m/e a

11-acetát methylesteru kyseliny 5-(Z, E), resp. 5c,5t- ω (20) $\rightarrow$ 12)oktanor-12 β -formyl-11 α -hydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylenprostacykl-5-enové,
 $M \rightarrow$ 322 m/e.

Uvedené sloučeniny se použijí bez dalšího čištění v následující Wittigově-Hornerově reakci.

Příklad 46

Roztok (2-oxo-heptyl)dimethylfosfonátu (0,49 g) v benzenu (6 ml) se za míchání přikape k suspenzi hydridu sodného (80% disper v minerálním oleji, 66 mg, $2,2 \cdot 10^{-3}$ mol) v benzenu (15 ml). Směs se míchá dalších 45 minut a pak se k ní přidá roztok $2 \cdot 10^{-3}$ mol 11-acetátu methylesteru kyseliny 5t- ω (20) $\rightarrow$ 12)oktanor-12 β -formyl-11 α -hydroxy-9a-deoxy-9a,9b,7a-homo-trimethylen-2-nor-prostacykl-5-enové v benzenu (10 mililitrů). Reakční směs se míchá další jednu hodinu, pak se reakce přeruší přidáním roztoku kyseliny octové (132 mg) v benzenu (5 ml), organický podíl se promyje vodou do neutrální reakce, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje. Odparek (1,2 g) se chromatografuje na silikagelu (10 g), za použití směsi cyklohexanu s ethylacetátem jako elučního činidla; získá se 11-acetát methylesteru kyseliny 5t-13t-11 α -hydroxy-15-oxo-9a-deoxy-9a,9b,7a-homo-trimethylen-2-nor-prostacykla-5,13-dienové (0,76 g), $\lambda_{\max}$ 228 nm, $\epsilon = 9800$, M^+ 418, $M^+ - CH_3CO_2H$ 358 m/e.

Shora uvedeným postupem, ale za použití jiných aldehydů, popsaných v příkladu 45, se připraví tyto α,β -nenasycené ketony:

11-acetát methylesteru kyseliny 5t,13t-11 α -hydroxy-15-oxo-9a-deoxy-9a,9b,7a-homo-trimethylen-2-nor-prostacykla-5,13-dienové, $\lambda_{\max}$ 228 nm, $\epsilon = 9900$ a směs odpovídajících 5(Z,E)-isomerů, M^+ 418, M^+ -CH₃CO₂H 358 m/e,

11-acetát methylesteru kyseliny 5t,13t-11 α -hydroxy-15-oxo-9a-deoxy-9a,7a-dimethylen-prostacykla-5,13-dienové, $\lambda_{\max}$ 229 nm, $\epsilon = 10\,000$ a příslušné 5c a 5(Z,E)-isomery, M^+ 418, M^+ -CH₃CO₂H 358 m/e

a tyto 2-exo-(3'-oxo-okt-1'-trans-enyl)-3-endohydroxy-THP-ethery:

bicyklo[3,2,0]heptan-6-on-6,6-ethylendioxiu, $[M^+ - 102]$ 276, m/e,

bicyklo[3,2,0]heptan-7-on-7,7-ethylendioxiu, $[M^+ - 102]$ 276, m/e,

bicyklo[4,3,0]nonan-7-on-7,7-ethylendioxiu, $[M^+ - 102]$ 304 m/e,

bicyklo[4,3,0]nonan-8-on-8,8-ethylendioxiu, $[M^+ - 102]$ 304 m/e a

bicyklo[5,3,0]dekan-8-on-8,8-ethylendioxiu, $[M^+ - 102]$ 318 m/e.

Příklad 47

Způsobem popsaným v příkladu 46, ale za použití různých dimethylfosfonátů se připraví tyto α,β -nenasycené ketony:

a) reakcí 3-endo-HHP-oxy-formyl-bicyklo[3,2,0]heptan-7-on-7,7-ethylendioxiu ($2 \cdot 10^{-3}$ mol) s [2-oxo-3(S,R)-fluor-heptyl]-dimethylfosfonátem (0,54 g) se získá 3-endo-THP-oxy-2-exo 3'-oxo-4'(R,S)-fluor-okt-1'-trans-enyl-bicyklo[3,2,0]heptan-7-on-7,7-ethylendioxiu (0,72 g), $\lambda_{\max}$ 229 nm, $\epsilon = 9900$, $[\alpha]_D = +98^\circ$ (chloroform),

b) reakcí heptanal-6-on-6,6-ethylendioxiu ($2 \cdot 10^{-3}$ mol) s [2-oxo-oktyl]-dimethylfosfonátem se získá 3-endo-THP-oxy-2-exo (3'-oxo-non-1'-trans-enyl)-bicyklo[3,2,0]heptan-6-on-6,6-ethylendioxiu, $\lambda_{\max}$ 228 nm, $\epsilon = 9300$, $[M^+ - 102]$ 290 m/e,

c) reakcí příslušného heptanal-7-on-7,7-ethylendioxiu s [2-oxo-4-fenylbutyl]-dimethylfosfonátem (0,565 g) se získá 3-endo-THP-oxy-2-exo-(3'-oxo-5'-fenyl-pent-1'-trans-enyl)-bicyklo[3,2,0]heptan-7-on-7,7-ethylendioxiu, $[M^+ - 102]$ 310 m/e a

d) reakcí příslušného aldehydu nonan-7-

-on-7,7-ethylendioxiu s 0,52 g [2-oxo-3S-methylheptyl]-, popřípadě s [2-oxo-3R-methylheptyl]dimethylfosfonátem se získají 3-endo-THP-oxy-2-exo-(3'-oxo-4'S-methyl-okt-1'-trans-enyl)-bicyklo[4,3,0]nonan-7-on-7,7-ethylendioxiu, $[M^+ - 102]$ 318 m/e, popřípadě 3-endo-THP-oxy-2-exo-3'-oxo-4'R-methyl-okt-1'-trans-enyl)-bicyklo[4,3,0]nonan-7-on-7,7-ethylendioxiu, $[M^+ - 102]$ 318 m/e.

Příklad 48

K roztoku 3-endo-THP-oxy-2-exo-(3'-oxo-4'(R,S)-fluor-okt-1'-trans-enyl)-bicyklo[3,2,0]heptan-7-on-7,7-ethylendioxiu v bezvodém pyridinu (15 mol) se za míchání přidá 0,8 g pyridinhydrobromidperbromidu [C₅H₅N.HBr.Br₂] a směs se míchá další 4 hodiny při teplotě místnosti. Vyloučená látka se odfiltruje a organický filtrát se rozřepe mezi ledovou vodu, 2 N kyselinu sírovou a ethylacetát. Organický extrakt se promyjí vychlazenou 0,5 N kyselinou sírovou, solankou, 1x roztokem uhličitanu sodného a vodou do neutrální reakce.

Získá se 0,71 g příslušné 2'-brom-4'(R,S)-fluorsloučeniny, která je směsí dvou diastereoisomerních 4'S- a 4'R-derivátů.

Po rozdělení uvedené směsi vysokotlakou kapalinovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu s ethyletherem (85 : 15) jako elučního činidla se získají tyto jednotlivé isomery:

0,22 g 3-endo-THP-oxy-2-exo-(2'-brom-3'-oxo-4'R-fluor-okt-1'-trans-enyl)-bicyklo[3,2,0]heptan-7-on-7,7-ethylendioxiu, $\lambda_{\max}$ 250 nm, $\epsilon = 9830$ a

0,19 g 4'S-fluorisomeru, $\lambda_{\max}$ 251 nm, $\epsilon = 9750$, $[M^+ - 102]$ 372, 374 m/e.

Stejným postupem, ale za použití jiných α,β -nenasycených ketonů se připraví tyto sloučeniny:

3-endo-THP-oxy-2-exo-(2'-brom-3'-oxo-non-1'-trans-enyl)-bicyklo[3,2,0]heptan-6-on-6,6-ethylendioxiu, $[M^+ - 102]$ 368, 370 m/e a

3-endo-THP-oxy-2-exo-(2'-brom-3'-oxo-okt-1'-trans-enyl)bicyklo[4,3,0]nonan-7-on-7,7-ethylendioxiu, $[M^+ - 102]$ 382, 384 m/e.

Příklad 49

Za použití α,β -nenasycených ketonů popsaných v příkladech 46, 47 a 48 jako výchozích látek se následujícím postupem získají příslušné sekundární allylové alkoholy:

Roztok α,β -nenasyceného ketonu ($2 \cdot 10^{-3}$ mol) v bezvodém ethyletheru (20 mol) se za míchání během 30 minut přikape k roztoku 0,25 M borohydridu zinečnatého v bezvodém etheru (48 ml) a směs se míchá další 2 ho-

diny. Přebytkový hydrid se rozloží přidáním nasyceného roztoku chloridu sodného, organická vrstva se oddělí, promyje do neutrální reakce, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje. Získaná směs isomerů poskytne vysokotlakou kapalinovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu s ethylacetátem jako elučního činidla:

11-acetát methylesteru kyseliny
5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,9b,7a-homo-trimethylen-2-nor-prostacykla-5,13-dienové, M^+ 420 m/e, a jeho 5(Z,E)- a 5t geometrické isomery,

11-acetát methylesteru kyseliny
5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylenprostacykla-5,13-dienové, M^+ 420 m/e a jeho 5(Z,E) a 5c geometrické isomery,

a tyto 2-exo-(3'S-hydroxy-okt-1'-trans-enyl)-3-endo-THP-oxy-deriváty sloučenin:

bicyklo[3,2,0]heptan-6-on-6,6-ethylendioxi-
du, M^+ 380 m/e,

bicyklo[3,2,0]heptan-7-on-7,7-ethylendioxi-
du, M^+ 380 m/e,

bicyklo[4,3,0]nonan-7-on-7,7-ethylendioxi-
du, M^+ 408 m/e,

bicyklo[4,3,0]nonan-8-on-8,8-ethylendioxi-
du, M^+ 408 m/e,

a tyto 3-endo-THP-oxy-deriváty:

2-exo-(2'-brom-3'S-hydroxy-4'R-fluor-okt-1'-trans-enyl)-bicyklo[3,2,0]-
heptan-7-on-7,7-ethylendioxi-
du, M^+ 476, 478 m/e,

2-exo-(2'-brom-3'S-hydroxy-4'S-fluor-okt-1'-trans-enyl)-bicyklo[3,2,0]-
heptan-7-on-7,7-ethylendioxi-
du, M^+ 476, 478 m/e,

2-exo-(2'-brom-3'S-hydroxy-non-1'-trans-enyl)-bicyklo[3,2,0]heptan-6-on-6,6-
ethylendioxi-
du, M^+ 472, 474 m/e,

2-exo-(3'S-hydroxy-non-1'-trans-enyl)-bicyklo[3,2,0]heptan-6-on-6,6-
ethylendioxi-
du, M^+ 394 m/e,

2-exo-(3'S-hydroxy-5'-fenyl-pent-1-trans-enyl)-bicyklo[3,2,0]heptan-7-on-7,7-
ethylendioxi-
du, M^+ 414 m/e,

2-exo-(2'-brom-3'S-hydroxy-okt-1'-trans-enyl)-bicyklo[4,3,0]nonan-7-on-7,7-
ethylendioxi-
du, M^+ 486, 488 m/e,

2-exo-(3'S-hydroxy-4'S-methyl-okt-1'-trans-enyl)-bicyklo[4,3,0]nonan-7-on-7,7-
ethylendioxi-
du, M^+ 422 m/e,

2-exo-(3'S-hydroxy-4'R-methyl-okt-1'-trans-enyl)-bicyklo[4,3,0]nonan-7-on-7,7-
ethylendioxi-
du, M^+ 422 m/e,

11-acetát methylesteru kyseliny
5c,13t-11 α ,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a,9b,7a-homo-trimethylen-2-nor-prostacykla-5,13-dienové, M^+ 420 m/e a jeho 5(Z,E) a 5t geometrické isomery,

11-acetát methylesteru kyseliny
5t,13t-11 α ,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylenprostacykla-5,13-dienové, M^+ 420 m/e a jeho 5(Z,E) a 5c geometrické isomery,

a tyto 2-exo-(3'R-hydroxy-okt-1'-trans-enyl)-3-endo-THP-oxyderiváty sloučenin:

bicyklo[3,2,0]heptan-
6-on-6,6-ethylendioxi-
du, M^+ 380 m/e,

bicyklo[3,2,0]heptan-
7-on-7,7-ethylendioxi-
du, M^+ 380 m/e,

bicyklo[4,3,0]nonan-
7-on-7,7-ethylendioxi-
du, M^+ 408 m/e,

bicyklo[4,3,0]nonan-
8-on-8,8-ethylendioxi-
du, M^+ 408 m/e,

a tyto 3-endo-THP-oxyderiváty sloučenin:

2-exo(2'-brom-3'R-hydroxy-4'-R-fluor-okt-1'-trans-enyl)-bicyklo-
[3,2,0]heptan-7-on-7,7-ethylendioxi-
du, M^+ 476, 478 m/e,

2-exo(2'-brom-3'R-hydroxy-4'S-fluor-okt-1'-trans-enyl)-bicyklo-
[3,2,0]heptan-7-on-7,7-ethylendioxi-
du, M^+ 476, 478 m/e,

2-exo(2'-brom-3'R-hydroxy-non-1'-trans-enyl)-bicyklo[3,2,0]heptan-
6-on-6,6-ethylendioxi-
du, M^+ 472, 474 m/e,

2-exo-(3'R-hydroxy-4'R-methyl-okt-1'-trans-enyl)-bicyklo[4,3,0]nonan-7-on-7,7-ethylendioxiu, M^+ 422 m/e.

Příklad 50

Každý z bicyklo-THP-oxy-ethylendioxiu připravených způsobem popsaným v příkladu 49 se převede na příslušnou kyselinu prostacyklenovou tímto postupem:

K roztoku 1.10^{-3} mol bicyklo-THP-oxy-ethylendioxiu v acetonu (15 ml) se přidá 1 N vodná kyselina šťavelová (10 ml) a směs se zahřívá 8 hodin k varu pod zpětným chladičem. Aceton se oddestiluje za sníženého tlaku, vodný roztok se vytřepe ethyletherem a spojené etherické extrakty se zpracují obvyklým způsobem. Po oddestilování rozpouštědla se získá asi $0,6$ až 1.10^{-3} mol příslušného hydroxyketonu.

Roztok posléze uvedeného ketonu v bezvodém DMSO (2 ml) se přidá k roztoku ylidu připraveného tímto způsobem:

Terciární butoxid draselný (1,35 g) se vnese, v atmosféře dusíku, do bezvodého DMSO (15 ml) a pak se přidá 4-karboxybutyltrifenylfosfoniumbromid (2,6 g); získá se tmavě červeně zbarvený roztok ylidu. Po přidání ketonu se reakční směs zahřívá 6 hodin na 40 až 42 °C, pak se ochladí, zředí vodou (20 ml), okyselí na pH 5,1 a vytřepe ethyletherem (5 × 25 ml). Vodný podíl se nechá stranou, organické extrakty se spojí, promyjí vodou (5 ml; promývací kapalina se zlikviduje) a pak se extrahují 0,5 N roztokem hydroxidu sodného (6 × 6 ml) a pak vodou do neutrální reakce. Vodné alkalické podíly se spojí, roztok se okyselí na pH 5 a produkt se vyjme do ethyletheru.

Spojené organické extrakty se promyjí vodou (2 ml), vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje; získá se směs 5Z a 5E kyselin. Jednotlivé geometrické isomery se získají rozdělením směsi chromatografií na kyselém silikagelu (prostém Fe^{2+} a Fe^{3+} iontů), za použití směsi methylenchloridu s ethylacetátem jako elučního činidla (30 g silikagelu na každých 0,2 g kyseliny):

Uvedeným způsobem se připraví tyto kyseliny:

kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-nor-methylenprostacykla-5,13-dienová, M^+ 552, $M^+ - CH_3$ 537, $M^+ - C_5H_{11}$ 481 m/e jako tris-trimethylsilyl ether,

kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-nor-methylen-20-methylprostacykla-5,13-dienová, M^+ 566, $M^+ - CH_3$ 551, $M^+ - C_6H_{13}$ 481 m/e jako trimethylsilyl ether,

kyselina 5t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-nor-methylen-20-methylprostacykl-5-en-13-inová, M^+ 564, $M^+ - CH_3$ 549, $M^+ - C_6H_{13}$ 479 m/e jako trimethylsilyl ether,

kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-7a-nor-methylenprostacykla-5,13-dienová,

kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylenprostacykla-5,13-dienová, M^+ 364, $M^+ - H_2O$ 346, $M^+ - 2H_2O$ 328, $M^+ - H_2O - C_5H_{11}$ 275 m/e,

kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,9b-dimethylenprostacykla-5,13-dienová, $M^+ - H_2O$ 346, $M^+ - 2H_2O$ 348 m/e,

kyselina 5t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-7a-nor-methylen-16S-fluorprostacykl-5-en-13-inová, M^+ 352 m/e,

kyselina 5t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-7a-nor-methylen-16R-fluorprostacykl-5-en-13-inová, M^+ 352 m/e,

kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-7a-nor-methylen-17-fenyl-18,19,20-trinor-prostacykla-5,13-dienová, M^+ 370 m/e,

kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylen-16S-methylprostacykla-5,13-dienová, M^+ 378, $M^+ - H_2O$ 360 m/e,

kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylen-16R-methylprostacykla-5,13-dienová, M^+ 378, $M^+ - H_2O$ 360 m/e,

kyselina 5t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylenprostacykl-5-en-13-dienová, M^+ 362 m/e,

kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-nor-methylenprostacykla-5,13-dienová, M^+ 336, $M^+ - C_5H_{11} - H_2O$ 247 m/e,

kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-nor-methylen-20-methylprostacykla-5,13-dienová, M^+ 350 m/e,

kyselina 5c-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-nor-methylen-20-methylprostacykl-5-en-13-inová, M^+ 348 m/e,

kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-7a-nor-methylenprostacykla-5,13-dienová, $M^+ - H_2O$ 318 m/e,

kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylenprostacykla-5,13-dienová, $M^+ - H_2O$ 364 m/e,

kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,9b-dimethylenprostacykla-5,13-dienová, $M^+ - H_2O$ 346 m/e,

kyselina 5c-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-7a-nor-methylen-16S-fluorprostacykl-5-en-14-inová, M^+ 352 m/e,

kyselina 5c-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-7a-nor-methylen-16R-fluor-prostacykl-5-en-13-inová, $M^+ - H_2O$ 334 m/e,

kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-7a-nor-methylen-17-fenyl-18,19,20-trinor-prostacykla-5,13-dienová, $M^+ - H_2O$ 352 m/e,

kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylen-16S-methyl-prostacykla-5,13-dienová, M^+ 378 m/e,

kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylen-16R-methyl-prostacykla-5,13-dienová, M^+ 378 m/e,

kyselina 5c-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylen-prostacykl-5-en-13-inová, M^+ 362 m/e,

a 15R-isomery uvedených kyselin.

Příklad 51

K roztoku bicyklo[4,3,0]nonan-7-en-3-onu (11,42 g) v ethanolu (80 ml) se za míchání po částech přidá borohydrid sodný (2,5 g). Směs se míchá další 2 hodiny, pak se okyselí kyselinou octovou (5 ml) a rozpouštědla se oddestilují. Odparek se roztřepe mezi vodou a methylenchlorid, organický podíl se oddělí a rozpouštědlo se odpaří k suchu. K roztoku získaného bicyklo[4,3,0]non-7-en-3-olu (11 gramů) v bezvodém DMF se postupně přidá dimethyl-terc.butylsilylchlorid (15,6 g) a imidazol (10,85 g) a směs se zahřívá 6 hodin na 60 °C. Roztok se ochladí, zředí vodou (66 ml), produkt se vyextrahuje důkladně ethyletherem a etherický extrakt se zpracuje obvyklým způsobem.

Získaný bicyklo[4,3,0]non-7-en-3-ol-3-DMtB-silylether (19,1 g) se rozpustí v bezvodém THF (100 ml) a k roztoku se za chlazení a za míchání, v atmosféře dusíku, při 0 °C přidá 1 M roztok boranu v THF (75 ml). Reakční směs se míchá 2 hodiny při 25 °C a pak se přidá 1 N roztok hydroxidu sodného (25 ml) a 30% peroxid vodíku (25 ml). Směs se zahřívá 2 hodiny na 60 °C, pak se ochladí, zředí benzenem (400 ml), organický podíl se oddělí, promyje 1% roztokem uhličitanu sodného, nasyceným roztokem siřičitanu sodného, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se a rozpouštědlo se oddestiluje. Získaný surový bicyklo[4,3,0]nonan-7(8) ξ -3-dihydroxy-3-DMtB-silylether (20,3 g) se rozpustí ve směsi benzenu s DMSO 75:25 (150 ml) a k roztoku se za míchání postupně přidá dicyklohexylkarbodiimid (16 g), pyridin (2 ml) a kyselina trifluoroctová (1 ml). Po 5 hodinách se reakční směs zředí benzenem (400 ml), přidá se voda (50 ml) a roztok kyseliny šťavelové (6 gramů) ve vodě (75 ml) a po dalších 30 minutách míchání se odfiltruje vyloučená močovina.

Z filtrátu se oddělí organický podíl, promyje se vodou do neutrální reakce a rozpouštědlo se oddestiluje. Získaný bicyklo[4,3,0]nonan-7(8)-on-3-ol-DMtB-silylether (18,25 g) se rozpustí v methanolu (60 ml), k roztoku se přidá 1,8 g kyseliny p-toluensulfonové a směs se nechá stát 12 hodin. Pak se přidá pyridin (1,95 g), rozpouštědlo se odpaří k suchu a odparek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethyletheru s ethylacetátem jako elučního činidla; získá se bicyklo[4,3,0]nonan-7(8)-on-3-ol (10 g).

K roztoku posléze uvedeného sloučeniny v benzenu (50 ml) se přidá bezvodý ethylen-glykol (5,2 g) a kyselina p-toluensulfonová (0,62 g) a směs se zahřívá k varu za oddestilování vznikající vody. Po 14 hodinách se přidá pyridin (2 ml), roztok se ochladí, promyje vodou, 2% roztokem uhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného do neutrální reakce. Po oddestilování rozpouštědel se získá bicyklo[4,3,0]nonan-7(8)-on-3-hydroxy-7,7(8,8)-ethylen-dioxid, olej $IC(film)$ 3400 cm^{-1} , M^+ 198 m/e.

Příklad 52

Zmýdlením methylesteru kyseliny d,l-3-endo-hydroxy-bicyklo[4,3,0]nonan-8-on-8,8-ethylen-dioxid-2-exo-karboxylové (4,5 g) působením 2% roztoku uhličitanu draselného v 80% vodném methanolu se získá odpovídající volná kyselina (4,2 g). K roztoku uvedené volné kyseliny (4,2 g) v acetonitrilu (120 ml) se přidá d-(+)-efedrin (2,3 g) a směs se nechá stát 4 hodiny při teplotě místnosti. Vyloučená sůl (2,8 g) se překrystaluje znovu z acetonitrilu; získá se 2,15 g d-(+)-efedriniové soli kyseliny (+)-bicyklo[4,3,0]nonan-8-on-8,8-ethylen-dioxid-3-endo-hydroxy-2-exo-karboxylové.

Všechny matečné louhy se spojí, rozpouštědlo se oddestiluje, odparek se rozpustí ve vodě a roztok se zalkalizuje 1 N hydroxidem sodným na pH 12 až 13; d-(+)-efedrin se vyjme do etheru, alkalický vodný podíl se okyselí na pH 5 a vytřepe do ethylacetátu. Ze spojených organických extraktů se oddestiluje rozpouštědlo, odparek se rozpustí v acetonitrilu a za použití (–)-efedrinu se opakuje shora uvedený postup štěpení; získá se l-(–)efedriniová sůl kyseliny (–)bicyklo[4,3,0]nonan-8-on-8,8-ethylen-dioxid-3-endo-hydroxy-2-exo-karboxylové. Každá z uvedených solí se jednotlivě rozpustí ve vodě, roztok se zalkalizuje hydroxidem sodným, opticky aktivní báze se zregeneruje vytřepáním do etheru, vodný alkalický podíl se okyselí na pH 5 až 5,1 a opticky aktivní kyselina se vyextrahuje do ethylacetátu. Získá se kyselina (+)-bicyklo[4,3,0]nonan-8-on-8,8-ethylen-dioxid-3-endo-hydroxy-2-exo-karboxylová a kyselina (–)bicyklo[4,3,0]nonan-8-on-8,8-ethylen-dioxid-3-endo-hydroxy-2-exo-karboxylová.

Uvedené opticky aktivní kyseliny se pře-

vedou působením diazomethanu na odpovídající methylestery.

Příklad 53

Roztok 26 g d,l-endo-hydroxy-bicyklo[4,3,0]nonan-2-exo-methoxykarbonyl-7-on-7,7-ethylendioxydu v acetonu (100 ml) se zahřívá k varu pod zpětným chladičem s 2 N kyselinou sírovou (20 ml) po dobu 4 hodin. Aceton se oddestiluje za sníženého tlaku a vodný podíl se vyextrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí do neutrální reakce, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje; získá se 21,2 g d,l-3-endo-hydroxy-bicyklo[4,3,0]nonan-2-exo-methoxykarbonyl-7-onu.

K roztoku získaného ketonu v bezvodém acetonitrilu (250 ml) se přidá d-1-fenyl-1-ethylamin (12,1 g) a pak se pomalu během 30 minut oddestiluje 50 ml rozpouštědla. Směs se pomalu ochladí na teplotu místnosti a vyloučená Schiffova báze se odfiltruje; získá se 12,12 g (+)-3-endo-hydroxy-7,7-(1'-fenyl-1'-ethylidenimino)-2-exo-methoxykarbonyl-bicyklo[4,3,0]nonanu.

Matečné louhy se dále zahustí a získá se 6 g racemického materiálu. Dalším zahutěním matečných louhů až na objem 80 ml se získá 11,42 g (—)-endo-hydroxy-7,7-(1'-fenyl-1'-ethylidenimino)-2-exo-methoxykarbonyl-bicyklo[4,3,0]nonanu.

Získané Schiffovy báze se každá separátně rozštěpí na opticky aktivní keton rozpouštěním v methanolicke 2 N kyselině sírové (200 ml) a refluxováním roztoku po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku, produkt se vyjme do ethylacetátu, spojené organické extrakty se promyjí do neutrální reakce, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získá se 8,1 g (+)-3-endo-hydroxy-bicyklo[4,3,0]nonan-2-exo-methoxykarbonyl-7-onu a 7,2 g (—)-3-endo-hydroxy-bicyklo[4,3,0]nonan-2-exo-methoxykarbonyl-7-onu.

Uvedeným způsobem se všechny ethylen-dioxydy esterů kyseliny bicyklo-β-hydroxykarboxylových popsané v příkladu 43 podrobí optickému štěpení a získají se tyto 3-endo-hydroxyalkoholy:

(+)-bicyklo[3,2,0]heptan-6-on-2-exo-karboxymethylesteru,

(+)-bicyklo[3,2,0]heptan-7-on-2-exo-karboxymethylesteru,

(+)-bicyklo[4,3,0]nonan-7-on-2-exo-karboxymethylesteru,

(+)-bicyklo[4,3,0]nonan-8-on-2-exo-karboxymethylesteru,

(+)-bicyklo[5,3,0]dekan-8-on-2-exo-karboxymethylesteru,

(—)-bicyklo[3,2,0]heptan-6-on-2-exo-karboxymethylesteru,

(—)-bicyklo[3,2,0]heptan-7-on-2-exo-karboxymethylesteru,

(—)-bicyklo[4,3,0]nonan-7-on-2-exo-karboxymethylesteru,

(—)-bicyklo[4,3,0]nonan-8-on-2-exo-karboxymethylesteru a

(—)-bicyklo[5,3,0]dekan-8-on-2-exo-karboxymethylesteru.

Způsobem popsaným v příkladu 42 se shora uvedené ketony převedou na odpovídající ethylen-dioxydy.

Příklad 54

K roztoku čerstvě sublimovaného terciárního butylátu draselného (3 g) v bezvodém DMSO (30 ml) se přidá postupně při teplotě místnosti v atmosféře dusíku 4-karboxybutyl-trifenylfosfoniumbromid (5,4 g) a roztok 2-exo-(3'S-hydroxy-non-1'-inyl)-3-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu (600 mg) v DMSO (5 ml).

Reakční směs se udržuje po 15 hodin při teplotě místnosti v atmosféře dusíku a pak se nalije do 30% vodného roztoku dihydrogenfosforečnanu sodného. Vodná směs se extrahuje ethyletherem a spojené etherické extrakty se extrahují vodným 1 N hydroxidem sodným. Vodný alkalický extrakt se pak okyselí na pH 5 a opět extrahuje ethyletherem. Organická fáze se promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří do sucha. Zbytkový olej se podrobí chromatografii na silikagelu se směsí ethylether (95,5) — kyselina octová (0,5) jako elučním činidlem a získá se 90 mg kyseliny 5c-11α,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-methylprostacykl-5-en-13-inové [NMR (CDCl₃) δ ppm: 0,90 (3H, t); 4,00 (1H, m); 4,40 (1H, t); 5,27 (1H, t)] a 130 mg kyseliny 5t-11α,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-methylprostacykl-5-en-13-inové [NMR (CDCl₃) δ ppm: 0,90 (3H, t); 4,00 (1H, m); 4,40 (1H, t); 5,30 (1H, t)].

Analogickým způsobem, ale za použití 2-exo-(3'R-hydroxy-non-1'-inyl)-3-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu jako výchozí látky se získá kyselina 5c-11α,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-methylprostacykl-5-en-13-inová [NMR (CDCl₃) δ ppm: 0,90 (3H, t); 4,00 (1H, m); 4,40 (1H, t); 5,28 (1H, t)] a kyselina 5t-11α,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-methylprostacykl-5-en-13-inová [NMR (CDCl₃) δ ppm: 0,90 (3H, t); 4,00 (1H, m); 4,39 (1H, t); 5,30 (1H, t)], zatímco za použití 2-exo-(3'S-hydroxy-okt-1'-inyl)-3-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu nebo popřípadě jeho 3'R-hydroxyisomeru jako výchozí látky se získají kyselina 5c-11α,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-en-13-inová [NMR (CDCl₃) δ ppm: 0,90 (3H, t); 4,00 (1H, m); 4,39 (1H, široké t); 5,29 (1H, ši-

roké t]] a kyselina 5t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-en-13-inová [NMR (CDCl₃) δ ppm: 0,90 (3H, t); 4,00 (1H, m); 4,40 (1H, široké t); 5,28 (1H, široké t]] nebo popřípadě kyselina 5c-11 α ,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-en-13-inová [NMR (CDCl₃) δ ppm: 0,90 (3H, t); 4,00 (1H, m); 4,40 (1H, široké t); 5,28 (1H, široké t]] a kyselina 5t-11 α ,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-en-13-inová [NMR (CDCl₃) δ ppm: 0,90 (3H, t); 4,00 (1H, m); 4,39 (1H, široké t); 5,29 (1H, široké t)].

Příklad 55

Za míchání a vnějšího chlazení, aby se reakční teplota udržela na 20 až 22 °C, se postupně přidá dicyklohexylkarbodiimid (12,7 g), pyridin (1,65 ml) a kyselina trifluoroctová (0,83 ml) k roztoku 3-THP-etheru 7,7-ethylendioxydu 2-exo-hydroxymethyl-3-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu ve směsi benzen s DMSO 75 : 25 (80 ml). Reakční směs se zředí benzenem (50 ml), zfiltruje, promyje vodou do neutrální reakce a vysuší síranem sodným.

Rozpouštědla se odpaří na malý objem (30 ml) a tento roztok se za míchání přidá k roztoku fosfonátu sodného připraveného přidáním roztoku 2-oxo-oktyl-dimethylfosfonátu (10,8 g) v benzenu (30 ml) k suspenzi 80% hydridu sodného (1,35 g) v benzenu (125 ml). Po 15 minutách je reakce dokončena a reakční směs se zahřívá s kyselinou octovou (6 ml), promyje vodou do neutrální reakce, vysuší síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří za vakua do sucha, odparek se chromatografuje na silikagelu. Za použití n-hexanu s ethylacetátem (80 : 20) jako elučního činidla se získá jako žlutý olej 3-THP-ether 7,7-ethylendioxydu 2-exo-(3'-oxo-non-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu (12,7 g), IČ (čisté) ν cm⁻¹: 2970, 1690, 1670, 1625, NMR (CDCl₃) δ = 0,88 (3H, t); 3,2 ÷ 4,2 (7H, m); 4,60–4,75 (1H, m); 6,18–6,20 (1H, d); 6,79÷6,89 (1H, dd).

K roztoku této sloučeniny v suchém pyridinu (100 ml) se za míchání přidá pyridinbromhydrobromid (24 g). Po 1,30 hod. se směs zředí 30% vodným roztokem dihydrogenfosforečnanu sodného (500 ml) a extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se spojí a promyjí do neutrální reakce, vysuší síranem sodným a odpaří za vakua do sucha. Odparek se vyčistí na silikagelu (eluční činidlo hexan s ethyletherem, 80 : 20) a získá se 3-THP-ether 7,7-ethylendioxydu 2-exo-(2'-brom-3'-exo-non-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu (13 g), IČ (čisté) ν cm⁻¹: 2940, 1685, 1610.

Roztok získaného bromketonu (12,6 g) v methanolu (32 ml) se přikapává do roztoku borohydridu sodného (4,2 g) v methanolu (65 ml), ochlazeného na -20 °C. Redukce je skončena za 1. hodinu. Reakční

směs se pak zředí přebytkem 30% vodného roztoku dihydrogenfosforečnanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Organické extrakty se spojí, promyjí solným roztokem, vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za vakua do sucha. Odparek (12 g) se rozpustí v acetonu (100 ml) a pak se nechá reagovat s 1 N vodným roztokem kyseliny šťavelové (50 ml) po 12 hodin při 40 stupních Celsia.

Po odstranění acetonu při 50 °C za vakua se vodná suspenze extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se spojí, promyjí solným roztokem, vysuší síranem sodným a po odpaření rozpouštědla se odparek podrobí chromatografii na silikagelu. Za použití n-hexanu s ethylacetátem (50 : 50) se získají tyto ketoalkoholy:

2-exo-(2'-brom-3'R-hydroxy-non-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu (3 g) a

2-exo-(2'-brom-3'S-hydroxy-non-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-on (4,2 g).

Pod atmosférou inertního plynu (N₂) se k roztoku terciárního butylátu draselného (18 g) v bezvodém DMSO (180 ml) přidá 4-karboxybutyl-trifenylfosfoniumbromid (32,4 g) za vzniku červeného roztoku ylidu. Pak se přidá po 5 minutách roztok shora získaného 3'Salkoholu (4,2 g). Reakční směs se udržuje v atmosféře inertního plynu po 15 hodin za míchání při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí přebytkem 30% vodného roztoku dihydrogenfosforečnanu sodného ($\approx$ 350 ml) a extrahuje se ethyletherem (5 $\times$ 50 ml). Etherické extrakty se spojí, promyjí solným roztokem (15 ml) a pak se extrahují 1 N roztokem hydroxidu sodného (5 $\times$ 15 ml) a vodou až do neutrální reakce promývacích vod.

Zásadité extrakty se spojí a okyselí na pH 5 a pak se extrahují ethyletherem (3 $\times$ 30, 1 $\times$ 15, 1 $\times$ 10). Tyto organické extrakty se spojí, promyjí solným roztokem, vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za vakua do sucha. Odparek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití etheru s kyselinou octovou (100 : 0,5) jako elučního činidla za vzniku v pořadí kyseliny 5Z-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-methyl-prostacykl-5-on-13-inové (1,21 gramu), NMR (CDCl₃) δ ppm: 0,90 (3H, t); 4,00 (1H, m); 4,40 (1H, t); 5,27 (1H, t); a kyseliny 5E-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-methylprostacykl-5-en-13-inové (1,84 g), IČ (čisté), ν (cm⁻¹): 3350, 2115, 1705, NMR (CF₃CO₂D) δ = 0,9 (3H, t); 4,00 (1H, m); 4,40 (1H, t); 5,30 (1H, t); 6,38 (3H, m).

Analogickým způsobem, ale za použití 3'Ralkoholu jako výchozí látky získaného po Wittigově reakci s 4-karboxybutyl-trifenylfosfoniumbromidem a chromatografické se-

paraci na SiO_2 za použití ethyletheru s kyselinou octovou [99,5:0,5] se získají tyto sloučeniny v pořadí:

kyselina 5Z-11 α ,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-methylprostacykl-5-en-13-inová (0,4 g), NMR (CDCl_3) δ ppm: 0,90 (3H, t); 4,00 (1H, m); 4,40 (1H, t); 5,28 (1H, t); a

kyselina 5E-11 α ,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-methylprostacykl-5-en-13-inová (0,8 g), NMR (CDCl_3) δ ppm: 0,90 (3H, t); 4,00 (1H, m); 4,39 (1H, t); 5,30 (1H, t).

Příklad 56

Postupem popsaným v příkladu 55, ale za použití 2-oxo-nonyl-dimethylfosfonátu místo 2-oxo-oktyl-dimethylfosfonátu se získají tyto sloučeniny:

kyselina 5Z-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-ethylprostacykl-5-en-13-inová, m/e 358 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 340 ($\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$); NMR (CDCl_3): 0,88 (3H, t); 2,37 (2H, t); 3,98 (1H, m); 4,40 (1H, t); 5,30 (1H, široké t); 5,98 (3H, široké);

kyselina 5E-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-ethylprostacykl-5-en-13-inová, m/e 358 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 340 ($\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$), NMR (CDCl_3): 0,88 (3H, t); 2,36 (2H, t); 3,98 (1H, m); 4,39 (1H, t); 5,30 (1H, široké t); 5,62 (3H, široké) a jejich 15R epimery:

kyselina 5Z-11 α ,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-ethylprostacykl-5-en-13-inová, m/e 358 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 340 ($\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$) a

kyselina 5E-11 α ,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-ethylprostacykl-5-en-13-inová, m/e 358 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 340 ($\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$).

Příklad 57

Způsobem podle příkladu 55 za použití 2-oxo-decyl-dimethylfosfonátu, 2-oxo-isodecyl-dimethylfosfonátu, 2-oxo-undecyl-dimethylfosfonátu a 2-oxo-isoundecyl-dimethylfosfonátu se získají níže uvedené sloučeniny:

kyselina 5E-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-n-propylprostacykl-5-en-13-inová, HS (hmotové spektrum): m/e 372 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 0,88 (3H, t), 4,37 (1H, t), 5,26 (1H, t), 7,21 (3H, široký pás),

kyselina 5Z-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-n-propylprostacykl-5-en-13-inová, HS: m/e 372 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), NMR (CDCl_3) δ ppm: 0,88 (3H, t), 4,36 (1H, t), 5,23 (1H, t), 7,34 (3H, široký),

kyselina 5E-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-isopropylprostacykl-5-en-13-inová, HS: m/e 372 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), NMR (CDCl_3) δ ppm: 0,86 (6H, d), 4,38 (1H, t), 5,24 (1H, t), 7,52 (3H, široký),

kyselina 5Z-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-isopropylprostacykl-5-en-13-inová, HS: m/e 372 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), NMR (CDCl_3) δ ppm: 0,85 (6H, d), 4,36 (1H, t), 5,25 (1H, t), 6,24 (3H, široký),

kyselina 5E-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-n-butylprostacykl-5-en-13-inová, HS: m/e 386 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), NMR (CDCl_3) δ ppm: 0,89 (3H, t), 4,39 (1H, t), 5,28 (1H, t), 7,88 (3H, široký),

kyselina 5Z-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-n-butylprostacykl-5-en-13-inová, HS m/e 386 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), NMR (CDCl_3) δ ppm: 0,89 (3H, t), 4,39 (1H, t), 5,25 (1H, t), 6,70 (3H, široký),

kyselina 5E-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-isobutylprostacykl-5-en-13-inová, HS: m/e 386 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), NMR (CDCl_3) δ ppm: 0,86 (6H, d), 4,34 (1H, t), 5,26 (1H, t), 7,32 (3H, široký),

kyselina 5Z-11 α ,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-isobutylprostacykl-5-en-13-inová, HS: m/e 386 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$) NMR (CDCl_3) δ ppm: 0,86 (6H, d), 4,32 (1H, t), 5,27 (1H, t), 6,54 (3H, široký),

kyselina 5E-11 α ,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-n-propylprostacykl-5-en-13-inová, HS: m/e 372 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), NMR (CDCl_3) δ ppm: 0,88 (3H, t), 4,38 (1H, t), 5,26 (1H, t), 6,26 (3H, široký),

kyselina 5Z-11 α ,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-n-propylprostacykl-5-en-13-inová, HS: m/e 372 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), NMR (CDCl_3) δ ppm: 0,88 (3H, t), 4,38 (1H, t), 5,24 (1H, t), 6,02 (3H, široký),

kyselina 5E-11 α ,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-isopropylprostacykl-5-en-13-inová, HS: m/e 372 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), NMR (CDCl_3) δ ppm: 0,86 (6H, d), 4,37 (1H, t), 5,27 (1H, t), 6,58 (3H, široký),

kyselina 5Z-11 α ,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-isopropylprostacykl-5-en-13-inová, HS: m/e 372 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), NMR (CDCl_3) δ ppm: 0,86 (6H, d), 4,36 (1H, t), 5,27 (1H, t), 6,36 (3H, široký),

kyselina 5E-11 α ,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-n-butylprostacykl-5-en-13-inová, HS: m/e 386 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), NMR (CDCl_3) δ ppm: 0,89 (3H, t), 4,39 (1H, t), 5,26 (1H, t), 6,40 (3H, široký),

kyselina 5Z-11 α ,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-n-butylprostacykl-5-en-13-inové, HS: m/e 386 ($M^+ - H_2O$), NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,89 (3H, t), 4,39 (1H, t), 5,25 (1H, t), 6,43 (3H, široký),

kyselina 5E-11 α ,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-isobutylprostacykl-5-en-13-inová, HS: m/e 386 ($M^+ - H_2O$), NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,86 (6H, d), 4,38 (1H, t), 5,25 (1H, t), 6,58 (3H, široký) a

kyselina 5Z-11 α ,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-isobutylprostacykl-5-en-13-inová, HS: m/e 386 ($M^+ - H_2O$), NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,87 (6H, d), 4,37 (1H, t), 5,25 (1H, t), 6,04 (3H, široký).

Příklad 58

Způsobem podle příkladu 55, za použití 2-oxo-3R-methylheptyl-dimethylfosfonátu a d,l-2-exo-hydroxymethyl-3-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-on-7,7-ethylendioxi-3-THP-etheru jako výchozích látek, po bromaci intermediárně vzniklého α,β -nenasyčeného ketonu pyridiniumhydrotribromidem, redukcí borohydridem sodným, odstranění chránicích skupin a po chromatografickém rozdělení směsi se získá d,l-2-exo-(2'-brom-3'S-hydroxy-4'R-methyl-okt-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-on, NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,76 (3H, d), 1,00 (3H, d), 3,73 (1H, d), 5,83 (1H, d), 5,85 (1H, d), a jeho 3'R-epimer.

Tyto meziprodukty se převedou rovněž způsobem podle příkladu 55, na

kyselinu d,l-5(Z,E)-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-16R-methylprostacykl-5-en-13-inovou a

kyselinu d,l-5(Z,E)-11 α ,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-16R-methylprostacykl-5-en-13-inovou, NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,97 (3H, d), 4,27 (1H, široký d), 5,25 (1H, široký t).

Příklad 59

d,l-16(R,S)-Fluor-20-methylkarboprostacyklin

[kyselina d,l-5E,13E-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-16(R,S)-fluor-20-methylprostacykl-5,13-dienová]

d,l-3 α -Hydroxy-2 β -[3'-S-hydroxy-4'-(R,S)-fluor-1'-trans-nonenyl]-7-oxo-bicyklo[3,3,0]oktan (320 mg) se nechá reagovat způsobem podle příkladu 24 a získá se 103 miligramů v nadpisu uvedené sloučeniny a rovněž její 5Z-isomer, kyselina d,l-5Z,13E-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-16(R,S)-fluor-20-methylprostacykl-5,13-dienová a 15R-epimery obou kyselin. V nadpisu uvedená sloučenina má při chromatografii na tenké vrstvě, v soustavě diethylether se 2 % kyseliny octové, R_F asi 0,25.

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,89 (3H, t), 3,77 (1H, m), 4,0–4,3 (1,5H, m), 4,67 (0,5H, m), 5,27 (1H, t); H na C_{16} : $J_{H-F} = \sim 50$ Hz.

Příklad 60

Způsobem popsaným v příkladech 23 a 24, za použití příslušných bicyklo[3,3,0]oktan-7-on-3,3'-bis-THP-etherů připravených podle příkladů 16, 17, 18 a 19, se získají tyto methylestery:

methylester kyseliny 5Z-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-16R-fluorprostacykl-5-en-13-inové, $M^+ - H_2O$ 362,

methylester kyseliny 5Z-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-16S-fluorprostacykl-5-en-13-inové, $M^+ - H_2O$ 362,

methylester kyseliny 5E-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-16R-fluorprostacykl-5-en-13-inové, $M^+ - H_2O$ 362,

methylester kyseliny 5E-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-16S-fluorprostacykl-5-en-13-inové, $M^+ - H_2O$ 362,

methylester kyseliny 5Z-11 α ,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-16R-fluorprostacykl-5-en-13-inové, $M^+ - H_2O$ 362,

methylester kyseliny 5Z-11 α ,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-16S-fluorprostacykl-5-en-13-inové, $M^+ - H_2O$ 362,

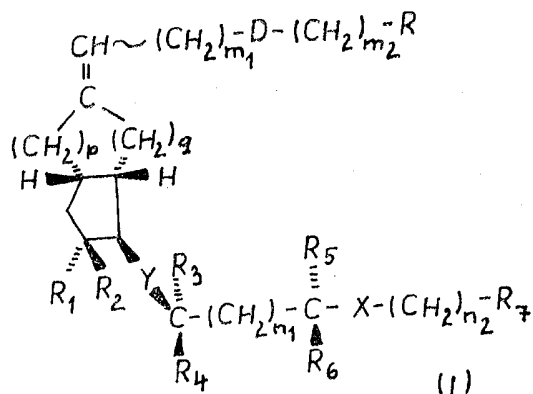
methylester kyseliny 5E-11 α ,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-16R-fluorprostacykl-5-en-13-inové, $M^+ - H_2O$ 362 a

methylester kyseliny 5E-11 α ,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-16S-fluorprostacykl-5-en-13-inové, $M^+ - H_2O$ 362.

Všechny methylestery se potom zmýdelní a poskytnou volné kyseliny.

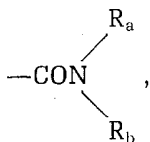
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby 9-deoxy-9a-methylenisosterů prostacyklinu PGI₂ obecného vzorce I,

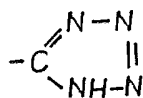


ve kterém

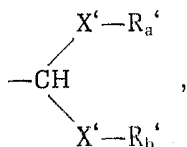
R je substituent ze skupiny zahrnující a) volnou karboxylovou skupinu nebo esterifikovanou karboxylovou skupinu vzorce $-\text{COOR}_9$, kde R_9 značí C_{1-12} alkyl nebo C_{2-12} alkenyl, b) skupinu obecného vzorce $-\text{C}(\text{OR}')_3$, ve kterém každý jednotlivý substituent R' značí nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, c) skupinu obecného vzorce $-\text{CH}_2-\text{R}''$, ve kterém R'' představuje hydroxylovou skupinu nebo alkoxy skupinu s 2 až 7 atomy uhlíku, d) skupinu obecného vzorce



ve kterém se R_a , R_b volí ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkanoylskupinu s 2 až 6 atomy uhlíku a fenylovou skupinu, e) kyanovou skupinu, f) zbytek vzorce



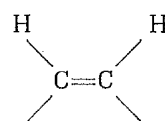
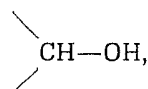
g) skupinu vzorce $-\text{CHO}$, h) zbytek vzorce



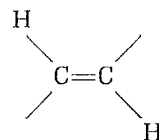
ve kterém každý jednotlivý substituent X'

značí nezávisle atom kyslíku nebo atom síry a skupiny R_a , R_b , které jsou stejné nebo rozdílné, představují alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo tvoří dohromady rovněž probíhající nebo rozvětvený alkylenový řetězec s 2 až 6 atomy uhlíku,

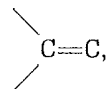
D je substituent ze skupiny zahrnující zbytky vzorců $-\text{CH}_2-$,



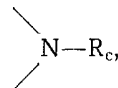
(cis),



(trans), $-\text{C}\equiv\text{C}-$,

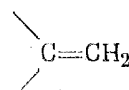


$-\text{O}-$, $-\text{S}-$ a

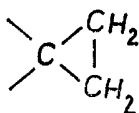


kde R_c představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkanoylskupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, jeden ze substituentů R_1 a R_2 a nezávisle na nich jeden ze substituentů R_3 a R_4 značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenyl (nebo naftyl)- (C_1-C_6) alkylovou skupinu a druhý značí atom vodíku, hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenyl (nebo naftyl)- (C_1-C_6) alkoxy skupinu, nebo R_1 a R_2 , a nezávisle na nich R_3 a R_4 , tvoří společně oxoskupinu,

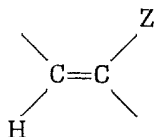
R_5 a R_6 , které jsou stejné nebo rozdílné, značí jednotlivě atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo atom halogenu, nebo R_5 a R_6 spolu s atomem uhlíku, na kterém jsou vázány, tvoří zbytek vzorce



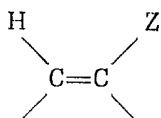
nebo



Y představuje skupiny vzorců
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$,

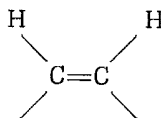


(trans)

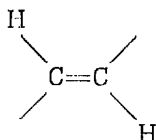


(cis), ve kterých Z značí atom vodíku nebo atom halogenu, a dále skupiny vzorců
 $-\text{NH}-\text{CO}-$ a $-\text{NH}-\text{CH}_2-$,

X značí skupinu vzorců $-(\text{CH}_2)_{m_3}-$, ve kterém m_3 je nula nebo 1,



(cis),



(trans),

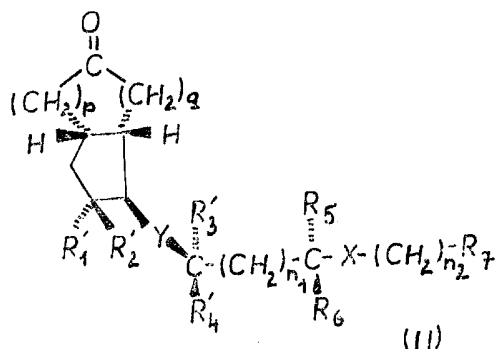
$-\text{O}-$, $-\text{S}-$ a $\text{N}-\text{R}_c$, kde R_c má shora uvedený význam,

m_1 , m_2 , n_1 a n_2 , které jsou stejné nebo rozdílné, značí nulu nebo celé číslo 1 až 12, přičemž součet $m_1 + m_2$ nebo $n_1 + n_2$ je menší nebo rovný 15,

p a q značí jednotlivě nulu nebo celé číslo 1 až 3, přičemž součet $p + q$ je celé číslo 1 až 6, a

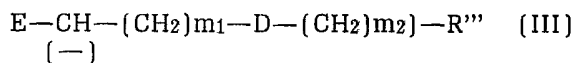
R_7 je substituent ze skupiny zahrnující a') atom vodíku, b') alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, c') monocyklický C_{3-9} cykloalkyl nebo cykloalkenyl, norbornyl nebo adamantyl, popřípadě uvedené skupiny substituované alespoň jednou alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, d') fenylovou nebo naftylovou skupinu, popřípadě substituovanou alespoň jedním atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinou, e') na-

sycený nebo nenasycený 5 nebo 6členný heteromonocyklický kruh, obsahující alespoň jeden heteroatom, jímž je atom kyslíku, síry nebo dusíku, a popřípadě substituovaný alespoň jedním atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinou nebo alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, jakož i laktónů odvozených od sloučenin obecného vzorce I a rovněž farmaceuticky nebo veterinárně vhodných solí, optických antipodů, geometrických isomerů a diastereomerů sloučenin obecného vzorce I a jejich směsí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II,



(II)

ve kterém p , q , Y , n_1 , n_2 , X , R_5 , R_6 a R_7 mají shora uvedený význam, jeden ze substituentů R_1' a R_2' a nezávisle na nich jeden ze substituentů R_3' a R_4' značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, alkinylou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenyl (nebo naftyl)-(C₁-C₆)alkylovou skupinu, a druhý značí atom vodíku, hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenyl(nebo naftyl)-(C₁-C₆)alkoxy skupinu nebo chránicí skupinu vázanou na bicyklický systém nebo na postranní uhlíkatý řetězec etherovou vazbou, anebo R_1' a R_2' a nezávisle na nich R_3' a R_4' tvoří dohromady chránicí skupinu ketonové funkce, alkyluje sloučeninou obecného vzorce III,

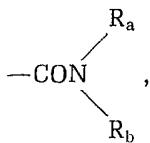


(-)

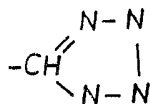
ve kterém

D , m_1 , m_2 mají shora uvedený význam, E značí skupinu vzorce $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}-$ nebo $(\text{R}_c\text{O})_2\text{P}-(\text{O})-$, ve kterém každý jednotlivý substituent R_c značí nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu a R''' se volí ze skupiny zahrnující a'') karboxyskupinu, buď volnou, nebo esterifikovanou skupinu vzorce $-\text{COOR}_9$, kde R_9 značí C₁₋₁₂alkyl nebo C₂₋₁₂alkenyl, nebo karboxyskupinu ve formě příslušné soli, b'') skupinu obecného vzorce $-\text{C}(\text{OR}')_3$, ve kterém R' má shora uvedený význam, c'') skupinu obecného vzorce $-\text{CH}_2-\text{R}^{\text{IV}}$, ve kterém R^{IV} značí acyl-

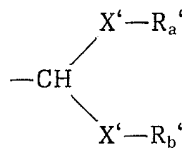
oxyskupinu s 2 až 7 atomy uhlíku nebo chránicí skupinu vázanou na $-\text{CH}_2-$ etherickou vazbou, d“) skupinu obecného vzorce



ve kterém R_a a R_b mají shora uvedený význam, e“) kyanovou skupinu, f“) zbytek



a g“) zbytek obecného vzorce



ve kterém X' , R_a' a R_b' mají shora uvedený význam, a poté se popřípadě odstraní každá z přítomných chránicích skupin a/nebo se popřípadě sloučenina obecného vzorce I převede na lakton nebo příslušnou sůl, a/nebo se popřípadě připraví volná sloučenina obecného vzorce I z její soli, a/nebo se popřípadě směs isomerních sloučenin obecného vzorce I rozdělí na příslušné individuální isomery.