

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

200167
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

[22] Přihlášeno 07 06 73
[21] (FV 4936-77)

[32] [31] [33] Právo přednosti od 07 06 72
(260518) Spojené státy americké

[40] Zveřejněno 30 11 79

[45] Vydáno 15 07 83

[51] Int. Cl.³
C 07 C 177/00

[72]
Autor vynálezu

SCHAAF THOMAS KEN, OLD LYME (Sp. st. a.),
CZUBA LEONARD JOSEPH, CANTERBURY (Velká Británie) a
HESS HANS-JÜRGEN ERNST, OLD LYME (Sp. st. a.)

[73]
Majitel patentu

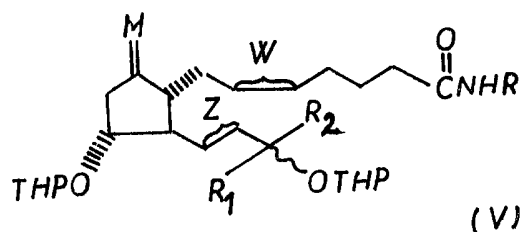
PFIZER INC., NEW YORK (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby 11,15-bis(tetrahydropyranyl)etheru prostaglandinkarboxamidu

1

Vynález se týká způsobu výroby sloučenin, které jsou vhodné jako výchozí látky pro přípravu nových analogů prostaglandinů vyskytujících se v přírodě. Vynález se zvláště týká výroby látek vhodných pro výrobu nových N-substituovaných karboxamidů prostaglandinu.

Vynález se týká způsobu výroby 11,15-bis(tetrahydropyranyl)etheru prostaglandinkarboxamidu obecného vzorce V



kde

R znamená alkanoyl se 2 až 8 atomy uhlíku nebo cykloalkanoyl se 4 až 8 atomy uhlíku, aroyl nebo substituovaný aroyl se 7 až 11 atomy uhlíku, ve kterém substituentem je methyl, halogen nebo methoxyskupina, alkylsulfonyl s 1 až 7 atomy uhlíku, thiofen-sulfonyl, benzensulfonyl nebo toluensulfonyl,

2

R₁ značí vodík nebo alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku,

R₂ představuje alkyl s 5 až 11 atomy uhlíku,

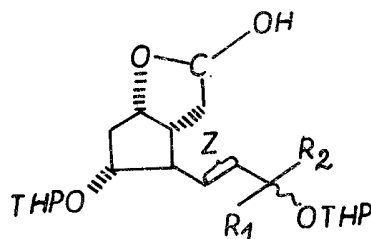
W znamená jednoduchou vazbu nebo cis-dvojnou vazbu,

Z značí jednoduchou vazbu nebo trans-dvojnou vazbu,

M představuje oxoskupinu,

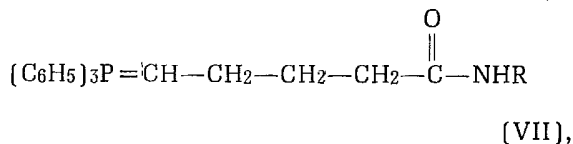


THP znamená 2-tetrahydropyranyl, který se vyznačuje tím, že se nechá reagovat hemiacetal obecného vzorce VI



kde

R₁, R₂, THP a Z mají shora uvedený význam,
s ylidem obecného vzorce VII



kde

R má shora vymezený význam,
za vzniku sloučeniny obecného vzorce V,
kde W znamená cis-dvojnou vazbu a R, R₁,
R₂, Z, M a THP mají shora uvedený význam
a tato sloučenina se potom popřípadě hydro-
genuje na sloučeninu obecného vzorce V,
kde R, R₁, R₂, M, THP a Z mají shora vymeze-
ný význam a W představuje jednoduchou
vazbu.

K výrobě shora uvedených látek vhodných
jako výchozí sloučeniny pro prostaglandino-
vá analoga, příslušný hemiacetolový prekur-
sor se nechá reagovat s dvojsodnou solí no-
vého substituovaného karboxamidu, butyltri-
fenylfosfoniumbromidu, v molárním poměru
asi od 1:2 až 1:10. Takovými prekursorsy jsou
například:

2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-
-2-yloxy)-2 β -(3 α -(tetrahydropyran-
-2-yloxy-trans-1-okten-1-yl)-
-cyklopent-1 α -yl)]acetaldehyd,
 γ -hemiacetal pro PGF_{1 α} , PGE₁, PGA₁,
PGA_{2 α} , PGE₂, PGA₂, 13,14-dihydro-
-PGF_{1 α} , PGE₂ a PGA₁,

2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-
-2-yloxy)-2 β -(3 β -nižší alkyl-3 α -
-(tetrahydropyran-2-yloxy)-trans-1-okten-yl)-
-cyklopent-1 α -yl)]acetaldehyd,
 γ -hemiacetal pro 15-nížší alkylové deriváty
těchto prostaglandinů,

2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-
-2-yloxy)-2 β -nižší alkyl-3 α -
-2-yloxy]okt-1-yl]cyklopent-1 α -yl]-
acetaldehyd,
 γ -hemiacetal pro 13,14-dihydro-
-PGF_{2 α} , PGE₂ a PGA₁,

2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-
-2-yloxy)-2 β -(3 β -nižší alkyl-3 α -
-(tetrahydropyran-2-yloxy-okt-1-yl)-
-cyklopent-1 α -yl)]acetaldehyd,
 γ -hemiacetal pro 15-nížší alkylové
deriváty 13,14-dihydro-
-PGF_{1 α} , PGE₂ a PGA₁

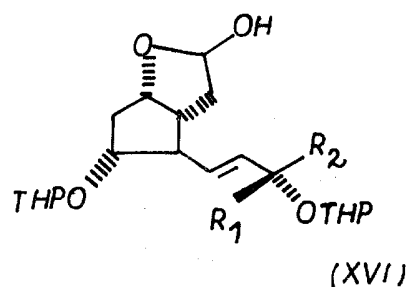
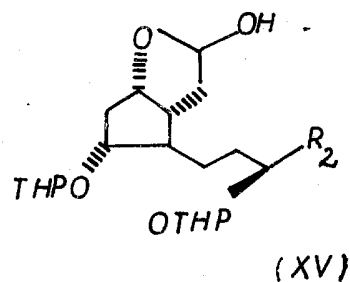
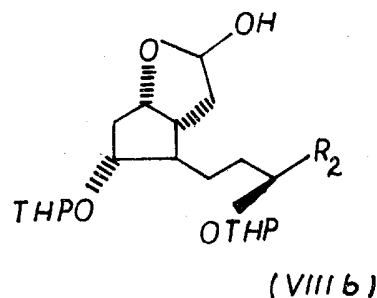
a

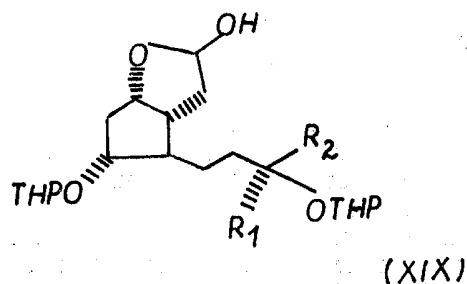
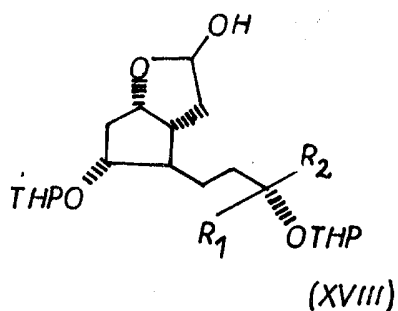
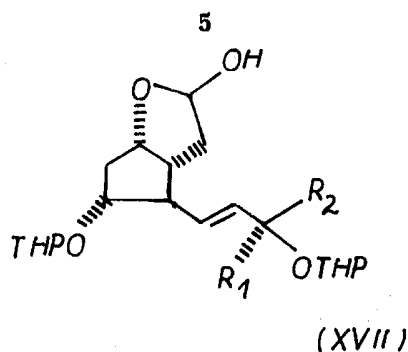
2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-
-2-yloxy)-2 β -(3 α -(tetrahydropyran-
-2-yloxy)-cis-5-trans-1-oktadien-1-yl)-
-cyklopent-1 α -yl)]acetaldehyd,
 γ -hemiacetal pro PGF_{3 α} a PGF₃.

Reakce se s výhodou provádí při teplotě
25 až 65 °C v inertním rozpouštědle, jako v
dimethylsulfoxidu a v inertní atmosféře po
dobu až do 4 hodin nebo dokud reakce není
v podstatě ukončena.

Produkty obsahující substituované kar-
boxamidy se mohou konvergovat na substi-
tuovaná karboxamidová analoga prostaglan-
dinu postupem, který popsal Coreya kol. v
J. Am. Chem. Soc. **93**, 1490 (1971). Postup je
dále popsán detailně v připojených příkla-
dech.

K výrobě 15-epimerních, 15- nižších alky-
lových derivátů nebo 15-emimer-15-nížších
alkylových derivátů všech shora zmíněných
karboxamidů prostaglandinu se použije pou-
ze hemiacetalu obecného vzorce VIIIb a XV
až XIX a postupuje se jako svrchu při výro-
bě požadované sloučeniny.





Následující příklady pouze ilustrují a žádným způsobem neomezují rozsah připojeného předmětu vynálezu. Všechny teploty jsou uvedeny ve stupních Celsia a teploty varu jsou nekorigované.

Příklad 1

K roztoku 5,82 g (12,0 mmolů) [4-(acetylaminokarbonyl)butyl]trifenylfosfoniumbromidu v 6,0 ml suchého dimethylsulfoxidu se přikape 9,8 ml (23,5 mmolů) 2,4 M roztoku methylsulfonylmethidu sodného v dimethylsulfoxidu. K tomuto červenému roztoku ylidu se přikape roztok 1,32 g (3,0 molů) γ -hemiacetalu 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-2 β -(3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-trans-1-okten-1-yl)-cyklopent-1 α -yl]-acetaldehydu ve 3,0 ml suchého dimethylsulfoxidu během 0,5 hodiny. Po 20 hodinovém míchání při teplotě místnosti se reakční směs vylije na led s vodou. Vodný roztok se převrství etherem a intenzivně míchaná směs se okyselí na hodnotu pH 3 přidávkem 10% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Kyselá vodná vrstva se dále dvakrát extrahuje etherem. Spojené etherické extrakty se suší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří, aby se získala polopevná látka o hmotnosti 4,0 g. Tato polopevná látka se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití chloroformu a

potom ethylacetátu, jako eluentů. Po odstranění nečistot s vysokým R_f se dostane 1,15 gramu (67,8% výtěžek) N-acetyl-9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-cis-5-trans-13-prostadienamidu, jako viskózního bezbarvého oleje.

IČ spektrum (CHCl_3) produktu vykazuje silnou absorpci 5,80 μ (karbonily).

NMR spektrum (CDCl_3) vykazuje

multiplet při 5,27 až 5,68 δ pro olefinické protony, široký singlet při 4,60 až 4,80 δ pro OH a NH, multiplety při 3,25 až 4,30 δ pro $-\text{CHO}$ a $-\text{CH}_2\text{O}-$, singlet při 2,37 δ pro $-\text{COCH}_3$ a multiplety při 0,68 až 2,37 δ pro zbývající protony.

Shora uvedený produkt se může podrobit opatrně vedené katalytické redukci pro získání N-acetyl-9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-trans-13-prostanamidu, který se může konvergovat známými reakcemi [E. J. Corey a kol.: J. Am. Chem. Soc. **92**, 2586 (1970)] na N-acetylprostaglandin $F_{1\alpha}$ -karboxamid a N-acetyl-15-methylprostaglandin E_1 -karboxamid, který se může konvergovat na N-acetylprostaglandin A_1 -karboxamid, nebo redukovat na N-acetylprostaglandin $F_{1\beta}$ -karboxamid.

Shora uvedený produkt se může podrobit katalytické redukci, aby se připravil N-acetyl-9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis(tetrahydropyran-2-yloxy)prostanamid, označovaný dále jako sloučenina A. Sloučenina A se může hydrolyzovat, čímž se získá N-acetyl-13,14-dihydroprostaglandin $F_{1\alpha}$ -karboxamid. Sloučenina A se může podrobit oxidaci a potom hydrolyze, aby se připravil N-acetyl-13,14-dihydroprostaglandin E_1 -karboxamid, označovaný dále jako sloučenina B. Sloučenina B se může dehydratovat a připraví se N-acetyl-13,14-dihydroprostaglandin A_1 -karboxamid, nebo redukovat na N-acetyl-13,14-dihydroprostaglandin $F_{1\beta}$ -karboxamid.

Příklad 2

K roztoku 2,03 g (4,00 mmolů) (4-propionylaminokarbonylbutyl)trifenylfosfoniumbromidu (sušenému ve vakuu přes noc při 110 $^\circ\text{C}$ v 5 ml dimethylsulfoxidu se přidá 8,97 mililitru (17,0 mmolů) 1,89 M roztoku methylsulfonylmethidu sodného v dimethylsulfoxidu. K výslednému červenému roztoku ylidu se přikape roztok 876 mg (2,00 mmolů) známého γ -hemiacetalu 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-2 β -(3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-trans-okten-1-yl)-cyklopent-1 α -yl]-acetaldehydu ve 2,0 ml dimethylsulfoxidu. Směs se míchá 2,5 hodiny pod dusíkem a potom se vylije na míchanou směs ledu s vodou a etheru. Vodná vrstva se okyselí přibližně na pH 3 pomocí 10% ky-

seliny chlorovodíkové a okyselená vodná vrstva se dvakrát extrahuje etherem. Spojené etherické extrakty se suší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří, aby se dostal surový olej. Olej se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití benzenu, chloroformu a potom ethylacetátu, jako eluentů. Po odstranění méně polárních nečistot se získá bezbarvý olejovitý N-propionoyl-4 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-cis-5-trans-13-prostadienamid o hmotnosti 507 mg (43,6 % výtěžek).

NMR spektrum (CDCl₃) olejovitého produktu vykazuje

multiplet při 5,66 až 5,27 δ pro olefinické protony,

široký singlet při 4,70 δ pro —O—CH—O—, multiplety při 4,26 až 3,22 δ pro —CHO a CH₂—O,

široký singlet při 9,10 δ pro NH, kvartetové centrum při 2,63 δ pro

NHCCH₂



tripletové centrum při 1,20 δ pro CH₃ a multiplety při 2,83 až 0,67 δ pro zbývající protony.

Příklad 3

K roztoku 1,53 g (3,00 mmolů) [4-(cyklopropankarbonylaminokarbonyl)butyl]trifenylfosfoniumbromidu (sušenému ve vakuu přes noc při 110 °C) ve 4,0 ml dimethylsulfoxidu se přidá 3,38 ml (6,93 mmolů) 2,05 M methylsulfinylmethidu sodného v dimethylsulfoxidu. K výslednému červenému roztoku ylidu se přikape roztok 438 mg (1,00 mmol) známého γ -hemiacetalu 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-2 β -3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-trans-okten-1-yl]-cyklopent-1 α -yl]acetaldehydu ve 2,0 ml dimethylsulfoxidu. Směs se míchá přes noc pod dusíkem a potom se vylije na mchanou směs ledu s vodou a etheru. Vodná vrstva se okyselí přibližně na pH 3 pomocí 10% roztoku kyseliny solné a okyselená vodná vrstva se dvakrát extrahuje etherem. Spojené etherické extrakty se suší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří, aby se získal surový olej. Olej se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití 10% benzenu v chloroformu, jako eluentu. Po odstranění méně polárních nečistot se dostane bezbarvý olejovitý N-cyklopropankarbonyl-4 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-cis-5-trans-13-prostadienamid o hmotnosti 289 mg (49,0 % výtěžek).

IČ spektrum (CHCl₃) olejovitého produktu vykazuje silnou absorpci při 1670 a 1720 cm⁻¹, která se přisuzuje karbonylovým skupinám a při 970 cm⁻¹, která se přisuzuje trans-dvojně vazbě. NMR spektrum (CDCl₃) olejovitého produktu vykazuje multiplet při 5,66 až 5,27 δ pro olefinické protony,

široký singlet při 4,70 δ pro —O—CH—O—, multiplety při 4,26 až 3,22 δ pro —CHO a CH₂—O, široký singlet při 9,10 δ pro NH a multiplety při 2,83 až 0,63 δ pro zbývající protony.

Příklad 4

K roztoku 1,22 g (2,32 mmolů) (4-trimethylacetylaminokarbonylbutyl)trifenylfosfoniumbromidu ve 4,0 ml suchého dimethylsulfoxidu se přidá 2,22 ml (4,54 mmolů) 2,05 M roztoku methylsulfinylmethidu sodného v dimethylsulfoxidu. K tomuto červenému roztoku ylidu se přikape roztok 0,219 gramu (0,5 mmolů) γ -hemiacetalu 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-2 β -3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-trans-1-okten-1-yl]-cyklopent-1 α -yl]acetaldehydu v 1,0 ml suchého dimethylsulfoxidu. Po dvacetihodinovém míchání při teplotě místnosti pod dusíkem se reakční směs vylije na led s vodou. Vodný roztok se převrství etherem a okyselí přibližně na pH 3 přidavkem 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vodná směs se třikrát extrahuje etherem, spojené etherické extrakty se suší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří, čímž se dostane viskózní olej. Čištění surového produktu se provádí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití chloroformu jako eluentu. Výsledná polepvná látka se trituruje etherem a hexanem a dostane se olejovitý N-trimethylacetyl-9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-cis-5-trans-13-prostadienamid o hmotnosti 401 mg.

NMR spektrum (CDCl₃) vykazuje singlet při 1,20 δ pro C(CH₃)₃, široký singlet při 4,48 až 4,73 δ pro OCHO a multiplet při 5,15 až 5,60 δ pro olefinické protony, jako odlišné absorpce.

Příklad 5

K roztoku 10,4 g (20,0 mmolů) (4-methansulfonylaminokarbonyl)butyl]trifenylfosfoniumbromidu ve 12,0 ml suchého dimethylsulfoxidu se přikape 21,8 ml (39,0 mmolů) 1,8 M roztoku methylsulfinylmethidu sodného v suchém dimethylsulfoxidu. Výsledný červený roztok ylidu se míchá pod dusíkem 5 minut a potom se během 30 minut přikape roztok 2,19 g (5,0 mmolů) známého γ -hemiacetalu 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-2 β -3 α -tetrahydropyran-2-yloxy/-trans-1-okten-1-yl]-cyklopent-1 α -yl]acetaldehydu v 5,0 ml suchého dimethylsulfoxidu. Roztok se míchá přes noc a potom se vylije do směsi etheru s ledem a vodou. Intenzívně míchaný roztok se okyselí přibližně na pH 3 pomocí 10% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Okyselená vodná vrstva se extrahuje etherem a spojené etherické extrakty se suší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří, aby se dostal surový žlutý olej. Olej se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití smě-

sí benzenu a chloroformu, jako eluentů. Po odstranění méně polárních nečistot se získá bezbarvý olejovitý N-methansulfonyl-9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-cis-5-trans-13-prostadienamid o hmotnosti 2,59 g (86,4 % výtěžek).

NMR spektrum (CDCl₃) produktu vykazuje multiplot při 5,70 až 5,13 δ přisuzovaný olefinickým protonům, široký singlet při 4,80 až 4,52 δ přisuzovaný OCHO, multiplety při 4,20 až 3,00 δ přisuzované CH—O a CH₂O, singlet při 3,22 δ přisuzovaný SO₂CH₃ a multiplety při 2,75 až 0,68 δ pro zbývající protony.

Příklad 6

K roztoku 2,68 g (5,1 mmolů) [(4-methansulfonylaminokarbonyl)butyl]trifenylfosfoniumbromidu (sušenému přes noc při 144 °C), v 5 ml suchého dimethylsulfoxidu se přikape 6,22 ml (9,7 mmolů) 1,56 M roztoku methylsulfinylmethidu sodného v suchém dimethylsulfoxidu. Výsledný roztok červeného ylidu se míchá pod dusíkem 15 min. a potom se přidá roztok 770 mg (1,50 mmolů) γ -hemiacetalu 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-2 β -(3 β -methyl-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-trans-1-okten-1-yl)cyklopent-1 α -yl]acetaldehydu a γ -hemiacetalu 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-2 β -(3 α -methyl-3 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-trans-1-okten-1-yl)cyklopent-1 α -yl]acetaldehydu ve 2 ml suchého dimethylsulfoxidu. Směs se míchá pod dusíkem přes noc a potom se vylíje na směs vody s ledem a etheru. Vodná vrstva se okyslí 10% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a potom třikrát extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se suší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří, čímž se získá surový žlutý olej, který se čistí na silikagelu sloupcovou chromatografií za použití směsi chloroformu s ethylacetátem, jako eluentů. Pro eluci méně polárních nečistot se získají olejovité produkty, N-methansulfonyl-9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-15 β -methyl-cis-5-trans-13-prostadienamid a N-methansulfonyl-9 α -hydroxy-11 α ,15 β -bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-15 α -methyl-cis-5-trans-13-prostadienamid o hmotnosti 300 mg.

NMR spektrum (CDCl₃) chromatografovaného produktu vykazuje multiplot při 5,60 až 5,09 δ pro olefinické protony, široký singlet při 4,74 až 4,44 δ pro OCHO, multiplety při 4,21 až 3,92 δ pro CH₂O a CHO, singlet při 3,24 δ pro SO₂CH₃, dva singlety při 1,30 a 1,11 δ pro C—CH₃ a multiplety při 2,67 až 0,56 δ pro zbývající protony.

Příklad 7

K roztoku 835 mg (1,61 mmolů) fosfoniumbromidu jako se použil v příkladech 5

a 6, ve 2,0 ml suchého dimethylsulfoxidu se přikape 1,42 ml (2,72 mmolů) 1,91 M roztoku methylsulfinylmethidu sodného v dimethylsulfoxidu. K tomuto červenému roztoku ylidu se přikape roztok 250 mg (0,54 mmolů) γ -hemiacetalu 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-2 β -3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-4,4-dimethyl-trans-1-oktan-1-yl]-cyklopent-1 α -yl]acetaldehydu v 1,0 ml suchého dimethylsulfoxidu během 5 minut. Po dvacetihodinovém míchání při teplotě místnosti se reakční směs vylíje na led s vodou. Vodný roztok se převrství ethylacetátem a intenzívně míchaná směs se okyslí na pH 3 přidáním 10% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Okyselená vodná vrstva se dále dvakrát extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se suší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří, aby se získal surový olej. Olej se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi chloroformu a ethylacetátu, jako eluentů. Po odstranění méně polárních nečistot se dostane požadovaný N-methansulfonyl-9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-16,16-dimethyl-cis-5-trans-13-prostadienamid, jako bezbarvý olej o hmotnosti 249 mg (75,5 % výtěžek).

NMR spektrum (CDCl₃) chromatografovaného produktu vykazuje multiplot při 5,70 až 5,13 δ pro vinylové protony, multiplot při 4,80 až 4,46 δ pro OCHO, singlet při 3,24 δ pro SO₂CH₃, multiplety při 4,26 až 3,05 δ pro CH₂O a CHO, singlet při 0,80 δ pro připojené dimethylové skupiny a multiplety při 2,71 až 0,50 δ pro zbývající protony.

Příklad 8

K roztoku 2,60 g (5,36 mmolů) fosfoniumbromidu jako se použil v příkladech 1. ve 20 mililitrech suchého dimethylsulfoxidu se přikape 5,45 ml (10,22 mmolů), 1,88 M roztoku methylsulfinylmethidu sodného v dimethylsulfoxidu. K tomuto červenému roztoku ylidu se přikape roztok 250 mg (0,54 mmolů) γ -hemiacetalu 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-2 β -3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-4,4-dimethyl-trans-1-oktan-1-yl]-cyklopent-1 α -yl]acetaldehydu v 1,0 ml suchého dimethylsulfoxidu během 5 min. Po 20 hod. míchání při teplotě místnosti se reakční směs vylíje na led s vodou. Vodný roztok se převrství ethylacetátem a intenzívně míchaná směs se okyslí na pH 3 přidáním 10% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Okyselená vodná vrstva se dvakrát extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se suší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří, čímž se dostane surový produkt. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi benzenu a chloroformu, jako eluentů. Po

odstranění méně polárních nečistot se získá požadovaný N-acetyl-9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-16,16-dimethyl-cis-5-trans-13-prostadienamid, jako viskózní bezbarvý olej o hmotnosti 250 mg (78,5 % výtěžek).

NMR spektrum (CDCl₃) chromatografovaného produktu vykazuje singlet při 9,3 δ pro NH, multiplet při 5,65 a 5,22 δ pro olefinické protony,

široký singlet při 4,65 δ pro OCHO, multiplety při 4,20 až 3,20 δ pro CHO a

CH₂O, singlet při 2,32 δ pro COCH₃, singlet při 0,80 δ pro připojené dimethylové skupiny a multiplety při 2,69 až 0,61 δ pro zbývající protony.

Příklad 9

K roztoku 2,42 g (5,00 mmolů) [4-(acetylaminokarbonyl)butyl]trifenylfosfoniumbromidu v 5,0 ml suchého dimethylsulfoxidu se přikape 10,5 ml (10,0 mmolů) 0,95 M roztoku methylsulfinylmethidu sodného v dimethylsulfoxidu. K tomuto červenému roztoku ylidu se přikape roztok 450 miligramů (1,00 mmol) γ -hemiacetalu 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-2 β -3 β -methyl-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-trans-1-okten-1-yl]cyklopent-1 α -yl]acetaldehydu a γ -hemiacetalu 2-[5 α -hydroxy-3 α -tetrahydropyran-2-yloxy)-2 β -(3 α -methyl-3 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-trans-1-okten-1-yl]-cyklopent-1 α -yl]acetaldehydu ve 2,0 ml suchého dimethylsulfoxidu během 0,5 hodiny. Po dvacetihodinovém míchání při teplotě místnosti se reakční směs vylije na led s vodou. Vodný roztok se převrství ethylacetátem a intenzívně míchaná směs se okyselí na pH 3 přidávkem 10% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Okyselená vodná vrstva se dále dvakrát extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se suší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří, aby se dostal surový produkt. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií, čímž se dostane požadovaný N-acetyl-9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-15 β -methyl-cis-5-trans-13-prostadienamid a N-acetyl-9 α -hydroxy-11 α ,15 β -bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-15 α -methyl-cis-5-trans-13-prostadienamid.

Příklad 10

K roztoku 2,53 g (4,36 mmolů) [4-benzensulfonylaminokarbonylbutyl]trifenylfosfoniumbromidu ve 3,0 ml suchého dimethylsulfoxidu se přikape 5,05 ml (8,72 mmolů) 1,73 M roztoku methylsulfinylmethidu sodného v suchém dimethylsulfoxidu. Výsledný červený roztok ylidu se míchá pod dusíkem 5 minut, a potom se přikape roztok 0,476 g (1,09 mmolů) známého γ -hemiaceta-

lu 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-2 β -3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-trans-1-okten-1-yl]cyklopent-1 α -yl]acetaldehydu ve 2,0 ml suchého dimethylsulfoxidu. Roztok se míchá 2,75 hodiny a potom se vylije na směs ethylacetátu a ledu s vodou. Intenzívně míchaný roztok se okyselí přibližně na pH 3 pomocí 10% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Okyselená vrstva se extrahuje ethylacetátem a spojené organické extrakty se suší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří, čímž se dostane surový žlutý olej. Olej se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi chloroformu a ethylacetátu jako eluentů. Po odstranění méně polárních nečistot se získá požadovaný N-benzensulfonyl-9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-cis-5-trans-13-prostadienamid, jako bezbarvý olej o hmotnosti 294 mg (40,8 % výtěžek).

NMR spektrum (CDCl₃) chromatografovaného produktu vykazuje multiplety při 8,19 až 7,92 δ a 7,72 až 7,37 δ pro aromatické protony, multiplet při 5,70 až 5,12 δ pro vinylové protony, multiplet při 4,83 až 4,60 δ pro OCHO, multiplety při 4,29 až 3,20 δ pro CH₂O a CHO a multiplety při 2,49 až 0,70 δ pro zbývající protony.

Příklad 11

K roztoku 2,68 g (4,50 mmolů) [4-(p-toluensulfonylaminokarbonyl)butyl]trifenylfosfoniumbromidu (sušenému přes noc při 144 °C) ve 2,0 ml suchého dimethylsulfoxidu se přikape 4,65 ml (9,00 mmolů) 1,94 M roztoku methylsulfinylmethidu sodného v suchém dimethylsulfoxidu. Výsledný červený roztok ylidu se míchá pod dusíkem 15 minut a potom se přidá 653 mg (1,50 mmolů) známého γ -hemiacetalu 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-2 β -3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-trans-1-okten-1-yl]-cyklopent-1 α -yl]acetaldehydu ve 20 ml suchého dimethylsulfoxidu. Směs se míchá pod dusíkem 5 hodin a potom se vylije na směs ledu s vodou a etherem. Vodná vrstva se okyselí 10% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a potom se třikrát extrahuje etherem. Spojené etherické extrakty se suší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří, aby se získal surový žlutý olej, který se čistí na silikagelu sloupcovou chromatografií. Po odstranění méně polárních látek směsí chloroformu a benzenem se elucí ethylacetátem dostane bezbarvý olejovitý N-p-toluensulfonyl-9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-cis-5-trans-13-prostadienamid o hmotnosti 383 mg (37,9 % výtěžek).

NMR spektrum (CDCl₃) olejovitého produktu vykazuje dva dublety při 7,89 a 7,23 δ (J = 8 cps) pro aromatické protony, multiplet při 5,64 až 5,00 δ pro olefinické protony,

široký singlet při 4,63 δ pro O—CH—O, multiplety při 4,28 až 3,20 δ pro —CHO— a —CH₂O, singlet při 2,42 δ pro —CH₃ a multiplety při 2,68 až 0,48 δ pro zbývající protony.

IČ spektrum (CDCl₃) vykazuje silné absorpce při 1710 cm⁻¹ přisuzované karbonylové absorpci a při 970 cm⁻¹ přisuzované trans-dvojně vazbě.

Příklad 12

K roztoku 2,34 g (4,0 mmolů) [4-(2-thiofensulfonyl)aminokarbonylbutyl]trifenylfosfoniumbromidu ve 2,0 ml suchého dimethylsulfoxidu se přikape 3,59 ml (7,5 mmolů) 2,09 M roztoku methylsulfinylmethidu sodného v suchém dimethylsulfoxidu. Výsledný červený roztok ylidu se míchá pod dusíkem 5 minut a potom se během 10 minut přikape roztok 0,438 g (1,0 mmolů) známého γ -hemiacetalu 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-2 β -/3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-trans-1-okten-1-yl]cyklopent-1 α -yl]acetaldehydu ve 2,0 ml suchého dimethylsulfoxidu. Roztok se míchá přes noc a potom se vylije na směs ethylacetátu a ledu s vodou. Intenzívně míchaný roztok se okyselí přibližně na pH 3 pomocí 10% vodné kyseliny chlorovodíkové. Okyselená vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem a spojené organické extrakty se suší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří, aby se získal surový žlutý olej. Olej se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Po odstranění méně polárních látek a 2% diethylaminem v diethylacetátu se oleuováním ethylacetátem dostane bezbarvý olejovitý N-(2-thiofensulfonyl)-9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis(tetrahydro-

pyran-2-yloxy)-cis-5-trans-13-prostadienamid o hmotnosti 113 mg.

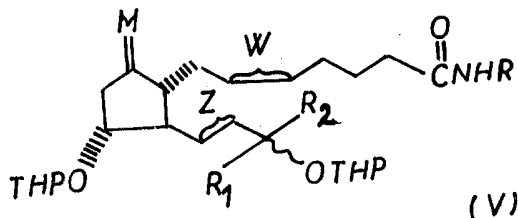
NMR-spektrum (CDCl₃) chromatografovaného produktu vykazuje multiplety při 7,86 až 7,48 δ a 7,23 až 6,90 δ pro thiofenové protony, multiplet při 5,60 až 5,06 δ pro vinylové protony, multiplet při 4,72 až 4,43 δ pro OCHO, multiplety při 4,20 až 3,14 δ pro CH₂O a CHO a multiplety při 2,63 až 0,52 δ pro zbývající protony.

Příklad 13

K roztoku 2,73 g (5,0 mmolů) (4-benzoylaminokarbonylbutyl)trifenylfosfoniumbromidu v 10 ml suchého dimethylsulfoxidu se přidá 2,22 ml (4,54 mmolů) 2,05 M roztoku methylsulfinylmethidu sodného v dimethylsulfoxidu. K červenému roztoku ylidu se přikape roztok 0,219 g (0,5 mmolů) γ -hemiacetalu 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-2 β -/3 α -tetrahydropyran-2-yloxy)-trans-1-okten-1-yl]cyklopent-1 α -yl]actalddehydu v 1,0 ml suchého dimethylsulfoxidu. Po dvacetihodinovém míchání při teplotě místnosti pod dusíkem se reakční směs vylije na led s vodou. Vodný roztok se převrství etherem a okyselí přibližně na pH 3 přidávkou 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vodná směs se dále třikrát extrahuje etherem, spojené etherické extrakty se suší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří, čímž se dostane viskózní olej. Čištění surového produktu se provádí na silikagelu chromatograficky, přičemž se získá N-benzoyl-9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-cis-5-trans-13-prostadienamid.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby 11,15-bis(tetrahydropyranyl)etheru prostaglandinkarboxamidu obecného vzorce V



kde

R znamená alkanoyl se 2 až 8 atomy uhlíku nebo cykloalkanoyl se 4 až 8 atomy uhlíku, aroyl nebo substituovaný aroyl se 7 až 11 atomy uhlíku, ve kterém substituentem je methyl, halogen nebo methoxyskupina, alkylsulfonyl s 1 až 7 atomy uhlíku, thiofen-

sulfonyl, benzensulfonyl nebo toluensulfonyl.

R₁ značí vodík nebo alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku,

R₂ představuje alkyl s 5 až 11 atomy uhlíku,

W znamená jednoduchou vazbu nebo cis-dvojnou vazbu,

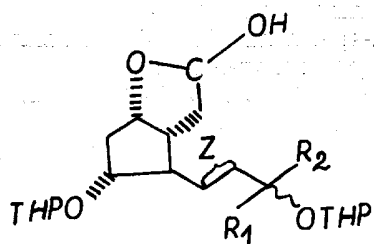
Z značí jednoduchou vazbu nebo trans-dvojnou vazbu,

M představuje oxoskupinu,



THP znamená 2-tetrahydropyranyl, vyznačující se tím, že se nechá reagovat hemiacetal obecného vzorce VI

15



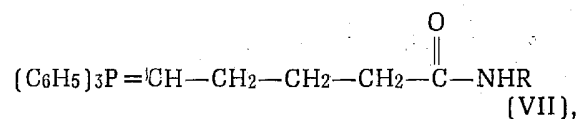
(VI)

kde

R₁, R₂, THP a Z mají shora uvedený význam,

16

s ylidem obecného vzorce VII



kde

R má shora vymezený význam,

za vzniku sloučeniny obecného vzorce V, kde W znamená cis-dvojnou vazbu a R, R₁, R₂, Z, M a THP mají shora uvedený význam a tato sloučenina se potom popřípadě hydrogenuje na sloučeninu obecného vzorce V, kde R, R₁, R₂, M, THP a Z mají shora vymezený význam a W představuje jednoduchou vazbu.