

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

96 861

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 10.04.72 (P. 154 642)

Pierwszeństwo: 12.04.71 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 15.05.73

Opis patentowy opublikowano: 15.11.78 r.

MKP C07c 61/32

Int. Cl.² C07C 177/00



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: The Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan
(Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych analogów prostaglandyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych analogów prostaglandyn o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru, grupę metylową lub etylową i w którym co najmniej jeden z podstawników R_1 lub R_2 jest różny od wodoru, ich odbicia lustrzanego lub mieszaniny racemicznej.

Prostaglandyny te są pochodnymi prostaglandyny PGF_2 , przy czym prostaglandyna PGF_{2a} posiada budowę określoną wzorem 3.

Odbicie lustrzane każdego wzoru reprezentuje cząsteczkę enancjomeru. Racemat prostaglandyny składa się z jednakowej ilości obu izomerów. Stereochemii prostaglandyn poświęcona jest publikacja w Nature, 212, 38, 1966.

We wszystkich wzorach podanych w niniejszym opisie linia przerywana oznacza podstawienie w pierścieniu cyklopentanu w konfiguracji alfa, to znaczy wiązanie jest skierowane pod płaszczyznę rysunku, na przykład podstawniki przy atomach węgla C_8 , C_9 i C_{11} we wzorze 3. Gruba ciągła linia oznacza podstawienie w konfiguracji beta, to znaczy wiązanie jest skierowane nad płaszczyznę rysunku, na przykład podstawnik przy atomie węgla w pozycji 12. Grupa hydroksylowa łańcucha bocznego przy atomie węgla C_{15} ma konfigurację alfa.

Nowe analogi kwasu prostanowego wytwarzane sposobem według wynalazku posiadają wzór o-

2

gólny 1 lub są kombinacją tego wzoru i jego odbicia lustrzanego.

Każdy z nowych analogów kwasu prostanowego posiada jedną lub dwie grupy metylowe lub etylowe podstawione przy atomie węgla C_{16} sąsiadującym z atomem węgla C_{15} podstawionym grupą hydroksylową. Są to więc odpowiednio: 16-metyloprostaglandyna, 16-etyloprostaglandyna, 16,16-dwumetyloprostaglandyna, 16,16-dwuetyloprostaglandyna oraz 16-metylo-16-etyloprostaglandyna, na przykład 16-metylo- PGF_{2a} , 16-etylo- PGF_{2a} , 16,16-dwumetylo- PGF_{2a} , 16,16-dwuetylo- PGF_{2a} , 16-metylo-16-etylo- PGF_{2a} .

Podobnie jak naturalne, także nowe 16- lub 16,16-podstawione analogi prostaglandyny posiadają kilka centrów asymetrii, ponadto jednak występuje tu dodatkowe centrum asymetrii przy atomie węgla C_{16} , jeśli jest on podstawiony tylko jedną grupą jak to ma miejsce w związkach 16-metylo- lub 16-etylo-PG. Związek 16-metylo- PGF_2 posiada więc dwa epimery C_{16} , oba o takiej samej konfiguracji i przy innych centrach asymetrii jak w przypadku naturalnych związków typu PGF_{2a} , to znaczy konfiguracji alfa dla łańcucha bocznego przy atomie węgla C_8 oraz także alfa dla grup hydroksylowych przy atomach węgla C_9 , C_{11} i C_{15} .

W zakres niniejszego wynalazku wchodzi również mieszaniny racemiczne nowych analogów kwasu prostanowego. Dla uproszczenia w opisie

metylbenzoiłową, 3,5-dwumetylobenzoiłową, 2-izopropylotoluiłową, 2,4,6-trójmetylobenzoiłową, pięciometylobenzoiłową, α -fenylo-/2-, 3- lub 4-/toluiłową, 2-, 3- lub 4-fenetylobenzoiłową, 2-, 3- lub 4-nitrobenzoiłową, 2,4-, 2,5- lub 3,5-dwunitrobenzoiłową, 3,4-dwumetylo-2-nitrobenzoiłową, 4,5-dwumetylo-2-nitrobenzoiłową, 2-nitro-6-fenetylobenzoiłową, 3-nitro-2-fenetylobenzoiłową, monoester grupy ftaloilowej, na przykład grupę o wzorze 18, monoester grupy izoftaloilowej, na przykład grupę o wzorze 19 lub monoester grupy tereftaloilowej, na przykład grupę o wzorze 20; grupę 1- lub 2-naftoilową, podstawioną grupą ftaloilową, na przykład 2-, 3-, 4-, 5-, 6- lub 7-metylo-1-naftoilową, 2-izopropyl-1-naftoilową, 4,5-dwumetylo-1-naftoilową, 2- lub 4-etylo-1-naftoilową, 6-izopropyl-4-metylo-1-naftoilową, 8-benzyl-1-naftoilową, 3-, 4-, 5- lub 8-nitro-1-naftoilową, 4,5-dwunitro-1-naftoilową, 3-, 4-, 6-, 7- lub 8-metylo-1-naftoilową, 4-etylo-2-naftoilową, 5- lub 8-nitro-2-naftoilową, 4-etylo-2-naftoilową, 5- lub 8-nitro-2-naftoilową, lub R_4 oznacza grupę acetylową. Można więc stosować chlorek benzoiłu, chlorek 4-nitrobenzoiłu, chlorek 3,5-dwunitrobenzoiłu i inne, które w razie potrzeby otrzymuje się z odpowiednich kwasów w reakcji z pięciochlorkiem fosforu. Korzystnym jest by środki acylujące nie posiadały dużych podstawników tworzących zawadę przestrzenną, na przykład III-rz.-butylowego, przy atomach węgla w pierścieniu sąsiadującym z grupą karbonylową.

Związek o wzorze 9 otrzymuje się odszczepiając atom jodu w związku o wzorze 8 przy pomocy odczynników nie reagujących z pierścieniem laktonowym lub resztą OR_4 , na przykład pyłu cynkowego, wodoru sodowego, hydrazyny i palladu, wodoru i niklu Raney'a lub platyny i innych. Szczególnie korzystnym jest wodorek trójbutylowy w benzenie, w temperaturze około 25°C, w obecności 2,2'-azodwu/2-metylopropionitrylu/ jako inicjatora reakcji.

Związek o wzorze 10 otrzymuje się na drodze demetylacji związku o wzorze 9, stosując reagenty nie atakujące OR_4 , na przykład trójbromek lub trójchlorek boru w temperaturze 0–5°C; w obojętnym rozpuszczalniku.

Związek o wzorze 11 otrzymuje się utleniając grupę $-CH_2OH$ w związku o wzorze 10 do grupy $-CHO$, w warunkach nie naruszających pierścienia laktonowego. Do tych celów służyć może odczynnik Jones'a /dwuchromian+kwas siarkowy/, trójoctan ołowiu lub odczynnik Collins'a /pirydyna+ CrO_3 /, stosowane w temperaturze 0–10°C.

Związek o wzorze 12 otrzymuje się w reakcji Wittiga alkilując związek o wzorze 11 przy pomocy pochodnej sodowej estru dwumetylowego kwasu 2-ketoheptylofosfonowego. W reakcji otrzymuje się w sposób stereospecyficzny pochodną amono-laktonową o konfiguracji trans /D. H. Wadsworth i inni, J. Org. Chem., 30 680 /1965/.

Związek o wzorze 13 otrzymuje się w postaci mieszaniny izomerów alfa i beta na drodze redukcji związku o wzorze 12, stosując dowolny ze znanych środków redukujących grupę karbonylową ale nie naruszających grup estrowych lub podwójnego wiązania węgiel-węgiel. Mogą to być

borowodorki metali, szczególnie sodu, potasu i cynku, wodorek litowo-trój-III-rz.butylotlenoglinowy, borowodorki trójalkoksyłowe metali, na przykład borowodorek trójmetoksosodowy, borowodorek litowy, wodorek dwuizobutyloglinowy oraz borany, na przykład bran dwuizobutyloamylu, jeśli nie jest niezbędną ochroną wiązania podwójnego węgiel-węgiel. Celem otrzymania związków typu PG o konfiguracji naturalnej związek o wzorze 13 o konfiguracji alfa oddziela się od izomeru beta chromatograficznie na żelu krzemionkowym.

Związek o wzorze 14 otrzymuje się z kolei w reakcji deacylacji związku o wzorze 13 przy pomocy węglanów metali alkalicznych, na przykład węglanu potasowego w metanolu, w temperaturze 25°C. Związek ten ewentualnie poddaje się reakcji z dwuhydropiraniem w obojętnym rozpuszczalniku na przykład chlorku metylenu, w obecności kwasowych środków kondensujących otrzymując związek o wzorze 2, w którym R_3 oznacza grupę czterohydropiranylową. Związek o wzorze ogólnym 14 odpowiada związkowi o wzorze ogólnym 2, w którym R_3 oznacza atom wodoru.

Sposobem według wynalazku wytwarza się jedno- i dwupodstawione w pozycji 16 związki typu PG zarówno optycznie czynne jak i racemiczne. Stosując racemiczne półprodukty, na przykład racemiczny aldehyd o wzorze 11, i racemiczne fosfoniany Wittiga otrzymuje się oczywiście racemiczne produkty końcowe, natomiast z optycznie czynnych związków przejściowych otrzymuje się również optycznie czynne produkty. Mieszaniny racemiczne rozdziela się na izomery optyczne wykorzystując znane sposoby, na przykład kwas o wzorze 1 poddaje się reakcji z optycznie czynną zasadą, na przykład brucyną lub strychniną, otrzymując mieszaninę dwu diastereoizomerów, które rozdziela się następnie przy pomocy krystalizacji frakcjonowanej. Diastereoizomeryczną sól rozkłada się kwasem otrzymując optycznie czynny kwas o wzorze 1.

Otrzymane produkty, racematy lub optycznie czynne izomery, wykazują, jak to stwierdzono testami biologicznymi, wysoką aktywność biologiczną i są wysoce użyteczne w rozmaitych przypadkach. Na przykład stymulują mięśnie gładkie, jak to stwierdzono w teście na skrawkach tych mięśni /J. R. Weeks i inni, Journal of Applied Physiology, 256, 783 /1968/ oraz hamują wydzielanie soku żołądkowego, co zostało stwierdzone w testach in vivo na zwierzętach laboratoryjnych /A. Robert, Antisecretory Property of Prostaglandins, Prostaglandin Symposium of the Worcester Foundation for Experimental Biology, Interscience, 1968, str. 47–54/.

Jedno- lub dwupodstawione w pozycji 16 związki o wzorze 1 wywołują efekty biologiczne takie jak odpowiednie znane związki PGF_a i PGF_b . Każdy z tych nowych związków jest użyteczny odpowiednio do celów opisanych powyżej i podaje się je w taki sam sposób.

Znane związki typu PGF_a i PGF_b wywołują równocześnie wielorakie efekty biologiczne, nawet w niskich dawkach. W wielu zastosowaniach znane prostaglandyny wykazują niewygodnie krótki

okres działania. W przeciwieństwie do tego nowe analogi o wzorze 1 są znacznie bardziej specyficzne jeśli chodzi o powodowanie efektów biologicznych podobnych do wywoływanych przez prostaglandyny i charakteryzują się znacznie przedłużonym okresem działania. Dlatego też każda z nowych prostaglandyn może być stosowana zamiast odpowiedniej znanej prostaglandyny. Nieoczekiwane okazało się, że nowe analogi są o wiele bardziej użyteczne, gdyż charakteryzują się bardziej zróżnicowanym i węższym zakresem aktywności biologicznej, a więc ich działanie jest bardziej specyficzne i powodujące mniejszą ilość i słabszych oddziaływań ubocznych. Wobec ich przedłużonej aktywności można często stosować mniejsze dawki osiągając ten sam rezultat leczenia.

Ponadto nowe analogi, w odróżnieniu do znanych prostaglandyn, można z dobrymi rezultatami podawać doustnie, podjęzykowo, dopochwowo lub doodbytniczo obok zwykłego podawania w postaci iniekcji domięśniowych, podskórnych i dożylnych lub infuzji. Ułatwia to utrzymanie stałego poziomu leku w organizmie przy pomocy niższych wielkości dawek i umożliwia samemu pacjentowi zażywanie leków.

Podstawione w pozycji 16 związki typu PGF_2 , podstawione wzorem 1, stosowane są w postaci wolnych kwasów, estrów lub dopuszczalnych w farmacji soli. Korzystnie stosuje się związki o wzorze 1, w których grupa karboksylowa zestryfikowana jest alkanolem o 1–4 atomach węgla. Z estrów alkilowych korzystne są estry metylowe i etylowe, charakteryzujące się najlepszą wchłanianością w organizmie ludzkim i zwierzęcym.

Związki o wzorze 1 podaje się w różny sposób na przykład dożylnie, domięśniowo, podskórnie, dopochwowo, doodbytniczo, miejscowo, dopoliczkowo, podjęzykowo oraz w postaci wszczepów dla uzyskania przedłużonego działania. Dla dożylnych iniekcji lub wlewań korzystny jest jałowy izotoniczny roztwór wodny. W tym przypadku korzystnie, celem uzyskania lepszej rozpuszczalności w wodzie, stosuje się związek w postaci wolnego kwasu lub dopuszczalnej w farmacji soli. Dla iniekcji domięśniowych i podskórnych stosuje się roztwory lub zawiesiny substancji w postaci wolnego kwasu, soli lub estru w rozpuszczalnikach wodnych lub niewodnych. Formy doustne, tabletki, kapsułki i roztwory takie jak syropy, eliksiry stosuje się łącznie ze zwykłymi nośnikami farmaceutycznymi. Czopki do podawania doodbytniczego lub dopochwowo przygotowuje się w zwykły sposób.

Następujące przykłady ilustrują sposób według wynalazku. Widma w podczerwieni wykonywano na spektrofotometrze Perkins-Elmora, Model 421. Jeśli nie podano inaczej stosowano czyste nierozcieńczalne próbki preparatów. Widma magnetycznego rezonansu jądrowego wykonywano na spektrofotometrze Varian A-60 stosując jako standard wewnętrzny czterometylosilan. Widma masowe wykonywano na aparacie typu Consolidated Electrodynamics Corporation Model 21-110 B High Resolution Spectromotor.

Przykład I. Wytwarzanie 16-metylo- PGF_2 ,

/wzór 1 i R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza grupę metylową/

Wytwarzanie γ -laktanu kwasu 3 α -benzoilooksy-4-jod-o-2 β -metoksymetylocyklopentanooctowego /wzór 8/, R_4 oznacza grupę benzoilową/.

Postępowanie według schematu 2. Do mieszaniny 75 g optycznie czynnego lewoskrętnego /-/ γ -jodolaktanu związku o wzorze 7 /E. J. Corey i inni, J. Am. Chem. Soc., 92, 347, 1970/ w 135 ml suchej pirydyny znajdującej się w atmosferze azotu dodaje się 30,4 ml chlorku benzoilu, chłodząc by temperatura utrzymywała się w granicach 20–40°C. Całość miesza się dodatkowo w ciągu 30 minut, dodaje 250 ml toluenu i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 1 litrze octanu etylu i następnie przemywa kolejno 10% kwasem siarkowym, nasyconym roztworem chlorku sodowego, nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodowego i znów nasyconym roztworem chlorku sodowego. Roztwór octanowy suszy się nad siarczanem sodowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 95 g oleistego produktu. Po krystalizacji otrzymuje się związek o wzorze 8 o temperaturze topnienia 84–86°C i $[\alpha]_D^{25} + 7$ /chloroform/. W widmie w podczerwieni występują pasma absorpcji przy długości fali odpowiadającej 1768, 1722, 1600, 1570, 1490, 1275, 1265, 1180, 1125, 1090, 1060, 1030 oraz 710 cm^{-1} . W widmie magnetycznego rezonansu jądrowego występują ugrupowania sygnałów o następujących wartościach δ : 1–3,45, 3,3, 3,58, 4,38, 5,12, 5,51, 7,18–7,58 i 7,83–8,05.

Potwierdzając opisany sposób postępowania jodolaktan optycznie czynnego związku o wzorze 7 przekształca się w związek o wzorze 8, stosując zamiast chlorku benzoilu chlorek kwasowy o wzorze $R_4\text{Cl}$, w którym R_4 oznacza podstawioną grupę benzoilową, na przykład 2-, 3- lub 4-metylobenzoilową, 2-, 3- lub 4-etylobenzoilową, 2-, 3- lub 4-izopropylbenzoilową, 3,5-dwumetylobenzoilową, 2-izopropylotoluilową, 2,4,6-trójmetylobenzoilową, pięciometylobenzoilową, α -fenylo-2-, 3- lub 4-/toluilową, 2-, 3- lub 4-fenetylobenzoilową, 2-, 3- lub 4-nitrobenzoilową, 2,4- 2,5- lub 3,5-dwunitrobenzoilową, 4,5-dwumetylo-2-nitrobenzoilową, 3,4-dwumetylo-2-nitrobenzoilową, 2-nitro-6-fenetylobenzoilową, 3-nitro-2-fenetylobenzoilową; monoester grupy ftaloilowej, na przykład grupę o wzorze 18, monoester grupy izoftaloilowej, na przykład grupę o wzorze 19, monoester grupy tereftaloilowej, na przykład grupę o wzorze 20; grupę 1- lub 2-naftaloilową, podstawioną grupę naftaloilową na przykład 2-, 3-, 4-, 5-, 6- lub 7-metylo-1-naftaloilową, 2- lub 4-etylo-1-naftaloilową, 2-izopropyl-1-naftaloilową, 4,5-dwumetylo-1-naftaloilową, 6-izopropyl-4-metylo-1-naftaloilową, 8-benzyl-1-naftaloilową, 3-, 4-, 5- lub 6-nitro-1-naftaloilową, 4,5-dwunitro-1-naftaloilową, 3-, 4-, 6-, 7- lub 8-metylo-2-naftaloilową, 4-etylo-2-naftaloilową, 5- lub 8-nitro-2-naftaloilową; lub R_4 oznacza grupę acetylową.

Powtarzając opisany sposób postępowania, ale zastępując optycznie czynny jodolaktan związek o wzorze 7 jego odbiciem lustrzanym lub mieszaniną racemiczną oraz stosując chlorek benzoilu albo którykolwiek z opisanych powyżej związków o

wzorce R_4Cl , otrzymuje się odpowiednio mieszaninę racemiczną związku o wzorze 8.

Wytwarzanie γ -laktanu kwasu 3 α -benzoiloksy-5 α -hydroksy-2 β -metoksymetylocyklopentanooctowego /wzór 9: R_4 oznacza grupę benzoilową/.

Postępowanie według schematu 2. Do roztworu 60 g związku benzoksyloвого o wzorze 8, w którym R_4 oznacza grupę benzoilową otrzymuje się jak opisano poprzednio, w 240 ml suchego benzenu dodaje się około 60 mg 2,2'-azodwu/2-metylopropionitrylu. Mieszaninę chłodzi się do temperatury 15°C i przy mieszaniu dodaje się porcjami tak, aby temperatura nie przekroczyła 25°C, roztwór 75 g wodorku trójbutyllocynowego w 600 ml eteru. Po zakończeniu reakcji, co stwierdza się na podstawie chromatografii cienkowarstwowej, mieszaninę zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem do uzyskania oleju. Olej miesza się z 600 ml skellysovu B /izomer heksanu/ i 600 ml wody i całość miesza się w czasie 30 minut. Do oddzielonej warstwy wodnej, zawierającej otrzymany produkt, dodaje się 450 ml octanu etylu i chlorek sodowy w ilości potrzebnej do wysycenia fazy wodnej. W czasie tej operacji produkt przechodzi do warstwy octanowej, którą po oddzieleniu suszy się nad siarczanem magnezu i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 39 g wymienionego w tytule γ -laktanu w postaci oleju. Badanie analityczne próbki tego związku wykazują:

$[\alpha]_D^{25} -99^\circ /CHCl_3$; absorpcję w promieniowaniu podczerwonym przy 1775, 1715, 1600, 1585, 1490, 1315, 1275, 1180, 1110, 1070, 1055, 1025 i 715 cm^{-1} , sygnały magnetycznego rezonansu jądrowego przy następujących wielkościach δ : 2,15—3,0, 3,25, 3,34, 4,84—5,17, 5,17—5,4, 7,1—7,5 i 7,8—8,05 oraz następujące sygnały widma masowego 290, 168, 105 i 77.

Powtarzając sposób postępowania, ale stosując w miejsce związku 8 jego izomer optyczny lub mieszaninę racemiczną, przekształca się je w odpowiedni optycznie czynny lub racemiczny związek o wzorze 9.

Wytwarzanie γ -laktanu kwasu 3 α -benzoiloksy-5 α -hydroksy-2 β -hydroksymetylopentanooctowego wzór 10: R_4 oznacza grupę benzoilową/.

Postępowanie według schematu 2. Do umieszczonego w atmosferze azotu, ochłodzonego do temperatury 0—5°C roztworu 20 g laktanu o wzorze 9 w 320 ml chlorku metylenu wkrapla się przy intensywnym mieszaniu, w ciągu 50 minut, w temperaturze 0—5°C roztwór 24,8 ml trójbromku boru w 320 ml dwuchlorometanu. Mieszanie i chłodzenie kontynuuje się w ciągu 1 godziny. Gdy reakcja jest zakończona, co stwierdza się metodą chromatografii cienkowarstwowej, dodaje się ostrożnie roztwór 78 g jednowodnego węglanu sodowego w 200 ml wody i całość miesza w temperaturze 0—5°C w ciągu 10—15 minut, nasycza chlorkiem sodowym i oddziela warstwę octanową. Warstwę wodną ekstrahuje się powtórnie octanem etylu, który po oddzieleniu dołącza się do pierwszej frakcji.

Połączone ekstrakty przemywa się solanką, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod zmniejsz-

szonym ciśnieniem otrzymując 18,1 g wymienionego γ -laktanu o wzorze 10 w postaci oleju.

Analiza związku wykazuje: temperaturę topnienia 116—118°C; $[\alpha]_D^{25} -80^\circ /CHCl_3$; absorpcję w promieniowaniu podczerwonym przy 3460, 1735, 1708, 1600, 1500, 1490, 1325, 1280, 1205, 1115, 1090, 1070, 1035, 1025, 730 i 720 cm^{-1} ; sygnały magnetycznego rezonansu jądrowego przy 2,1—3,0, 3,58, 4,83—5,12, 5,2—5,45, 7,15—7,55 i 7,8—8,0 δ .

Powtarzając opisany sposób postępowania ale stosując w miejsce związku o wzorze 9 jego izomery optyczne lub mieszaninę racemiczną, przekształca się je w odpowiedni optycznie czynny lub racemiczny związek o wzorze 10.

Wytwarzanie γ -laktanu kwasu 3 α -benzoiloksy-2 β -karboksyladehydo-5 α -hydroksycyklopenanooctowego /wzór 11: R_4 oznacza grupę benzoilową/.

Postępowanie według schematu 2. Do umieszczonej w atmosferze azotu mieszaniny suchego dwuchlorometanu i 28 g odczynnika Collinsa /J. O. Collins i współpracownicy /Tetrahedron Lett, 3365, 1968 r /przy intensywnym mieszaniu dodaje się w temperaturze 10°C ochłodzony również do tej temperatury roztwór 5 g optycznie czynnego laktanu o wzorze 10 w 150 ml dwuchlorometanu. Po dodatkowym mieszaniu trwającym 5 minut dodaje się 100 ml suchego benzenu, a następnie mieszaninę sączy się i roztwór zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Objętość doprowadza się do 150 ml dodając odpowiednią ilość benzenu otrzymując roztwór wymienionego γ -laktanu o wzorze 11.

Z zateżonego do konsystencji oleju roztworu związku, otrzymanego według powyższego przepisu, wydziela się przez dodanie eteru optycznie czynny związek o wzorze 11 w postaci żółtych kryształów wykazujący temperaturę topnienia 115°C, oraz sygnały w widmie magnetycznego rezonansu jądrowego przy 1,8—3,7, 4,9—5,2, 5,54—5,77, 7,2—7,6, 7,7—8,0 i 9,8 δ .

Powtarzając opisany sposób postępowania ale stosując w miejsce związku o wzorze 10 jego izomer optyczny lub mieszaninę racemiczną, przy czym R_4 ma jedno z podanych poprzednio znaczenie, na przykład oznacza grupę 2-metylobenzoilową, pięciometylobenzoilową, 2,5 dwunitrobenzoilową, metyloftaloilową 1-naftoilową, acetylową itp. przekształca się je w optycznie czynny lub racemiczny związek o wzorze 11.

Wytwarzanie 2-keto-3-metyloheptylofosfonianu dwumetylowego, $CH_3/CH_2/3-CH/CH_3/-CO-CH_2-PO/OCH_3/2$.

Do roztworu 25,3 g metylofosfonianu dwumetylowego w 475 ml czterohydrofuranu ochłodzonego do temperatury -65°C dodaje się powoli 150 ml n-butyloplitu, a następnie do tak sporządzonej mieszaniny dodaje się roztwór 18,4 g racemicznego estru etylowego kwasu 2-metylokapronowego w 50 ml czterohydrofuranu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze -70°C w ciągu 2 godzin. Następnie dodaje się 16 ml kwasu octowego i mieszaninę zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość wytrząsa się z mieszaniną 400 ml dwuchlorometanu i 50 ml wody i po rozdzieleniu fazę organiczną suszy się nad siarczanem magnezu, a następnie zagęszcza. Otrzymany pro-

dukt destyluje się zbierając w temperaturze 126—129°C przy ciśnieniu 1 mm Hg 16,7 g wymienionego fosfonianu.

Powtarzając opisany sposób postępowania stosując jednak w miejsce racematu izomery $+/-$ lub $-/-$ estru kwasu 2-metylokapronowego [P. A. Levene i współpracownicy — J. Biol. Chem. 70, 211, /1926 r/ i 80, 571, /1929/] otrzymuje się odpowiednio optycznie czynne związki.

Wytwarzanie γ -laktonu kwasu 3 α -benzoiloksy-5 α -hydroksy-2 β -3-keto-4-metylo-trans-oktenylo-1/-1 α -cyklopentanooctowego /wzór 12: R₁ oznacza atom wodoru, R₂ oznacza grupę metylową, R₄ oznacza grupę benzoilową/.

Postępowanie według schematu 2. Do ochłodzonej do temperatury 5°C zawiesiny 1,62 g /55%/ wodoru sodu w 100 ml czterohydrofuranu dodaje się przy mieszaniu roztwór 7,9 g racemicznego 2-keto-3-metyloheptylofosfonianu dwumetylowego, otrzymanego jak opisano poprzednio w 36 ml czterohydrofuranu i całość miesza się w temperaturze 25°C, w ciągu 2,5 godziny. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury -10°C i dodaje 108 ml roztworu optycznie czynnego aldehydu o wzorze 11, w którym R₄ oznacza grupę benzoilową. Po 1,5 godziny do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 1,8 ml kwasu octowego i odparowuje czterohydrofuran pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu i roztwór przemywa się solanką, a następnie suszy nad siarczanem sodu i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem.

Chromatografia na żelu krzemionkowym przy użyciu mieszaniny 25—30% octanu etylu w skellysolwie B /izomer heksanu/ prowadzi do otrzymania epimeru C-16, związku, wymienionego γ -laktonu o wzorze 12.

Powtarzając opisany sposób postępowania i stosując optycznie czynny aldehyd o wzorze 11, ale w miejsce racemicznego fosfonianu stosując jego optycznie czynne izomery, otrzymuje się odpowiednie optycznie czynne związki o wzorze 12.

Powtarzając opisany sposób postępowania, ale stosując w miejsce aldehydu o wzorze 11 jego izomer optyczny lub mieszaninę racemiczną opisaną w przykładzie IV i stosując jeden z izomerów optycznych lub mieszaninę racemiczną opisanego w przykładzie V fosfonianu, otrzymuje się odpowiednie pochodne o wzorze 12, w którym R₄ odpowiada podstawnikowi R₄ w związku aldehydowym o wzorze 11. Optycznie czynne związki aldehydowe o wzorze 12 poddaje się podobnie jak opisano poprzednio reakcji z mieszaniną racemiczną fosfonianu, otrzymując odpowiednie pary diastereoizomerów tj. epimerów przy węglu 16 związku o wzorze 12. Rozdziela się je ogólnie znanymi metodami na przykład metodą chromatografii na żelu krzemionkowym.

Poddając reakcji optycznie czynne aldehydy z optycznie czynnym fosfonianem, otrzymuje się odpowiednie optycznie czynne związki o wzorze 12. Poddając reakcji mieszaninę racemiczną aldehydów o wzorze 11 z mieszaniną racemiczną fosfonianów otrzymuje się dwie pary racematów o wzorze 12, które można rozdzielić na poszczególne

racematy na przykład metodą chromatografii na żelu krzemionkowym. Poddając reakcji racemiczne aldehydy z optycznie czynnym fosfonianem, otrzymuje się odpowiednie pary diastereoizomerów, które rozdziela się metodą chromatografii na żelu krzemionkowym.

Wytwarzanie γ -laktonu kwasu 3 α -benzoiloksy-5 α -hydroksy-2 β -3 α -hydroksy-4-metylo-trans-oktenylo-1/-1 α -cyklopentanooctowego /wzór 13: R₁ oznacza atom wodoru, R₂ oznacza grupę metylową, R₄ oznacza grupę benzoilową, a ~ oznacza konfigurację alfa/.

Postępowanie według schematu 2. Roztwór 2,75 g epimeru 16 ketonu o wzorze 12, w którym R₁ oznacza atom wodoru, R₂ — grupę metylową, a R₄ — grupę benzoilową, otrzymanego jak opisano poprzednio w 14 ml 1,2-dwumetoksyetanu dodaje się przy mieszaniu do ochłodzonej do temperatury -10°C mieszaniny borowodoru cynku, otrzymanego z 4,92 g bezwodnego chlorku cynku i 1,12 g borowodoru sodu w 48 ml suchego 1,2-dwumetoksyetanu. Mieszanie kontynuuje się w ciągu 2 godzin w temperaturze 0°C, ostrożnie dodaje się 7,8 ml wody i 52 ml octanu etylu, a następnie sączy. Przesącz rozdziela się, warstwę octanową przemywa solanką, suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując mieszaninę izomerów 15-alfa i 15-beta związku o wzorze 13. Mieszaninę poddaje się rozdzielowi chromatograficznemu na kolumnie wypełnionej żel krzemionkowym stosując octan etylu. Otrzymuje się 15-alfa /mniej polarny/ i 15-beta izomer epimerów C₁₆ γ -laktonu o wzorze 13 wymienionego w tytule.

Powtarzając opisany sposób postępowania, ale stosując inne izomery optyczne lub racemiczne ketony o wzorze 12 otrzymane z optycznie czynnych o wzorze 12 opisane poprzednio, w których R₄ oznacza grupę benzoilową, przekształca się je w odpowiednie optycznie czynne lub racemiczne związki hydroksylowe o wzorze 13.

Powtarzając opisany sposób postępowania, ale stosując optycznie czynne lub racemiczne ketony o wzorze 12 opisane poprzednio, w których R₄ oznacza grupę inną niż grupa benzoilową, przekształca się je w odpowiednie związki 3' α - i 3' β -hydroksylowe, w których R₄ ma takie same znaczenie jak w wyjściowym ketonie.

Wytwarzanie γ -laktonu kwasu 3 α ,5 α -dwydroksy-2 β -3 α -hydroksy-4-metylo-trans-oktenylo-1/-1 α -cyklopentanooctowego /wzór 14: R₁ oznacza atom wodoru, R₂ oznacza grupę metylową/.

Postępowanie według schematu 2. Do roztworu 2,2 g mieszaniny epimerów przy atomie węgla C₁₆ alfa i beta związków alfa-hydroksylowych o wzorze 13, otrzymanych jak opisano poprzednio w 25 ml metanolu dodaje się 0,79 g węglanu potasu i miesza w czasie 1 godziny w temperaturze 25°C. Następnie dodaje się 80 ml chloroformu, sączy i zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w dwuchlorometanie i przemywa solanką. Po zagęszczeniu roztworu pozostałość zawiesza się w skellysolwie B, a następnie zatęża otrzymując mieszaninę odpowiednich alfa i

beta-epimerów C_{16} związków o wzorze 14 wymienionych w tytule.

Powtarzając opisany sposób postępowania ale stosując inne izomery optyczne lub mieszaniny racemiczne związków hydroksylowych o wzorze 13, w którym R_4 oznacza grupę benzoilową, otrzymuje się odpowiednie optycznie czynne lub racemiczne związki o wzorze 14.

Również optycznie czynne lub racemiczne związki o wzorze 13, w których R_4 oznacza inną grupę niż grupa benzoilowa przekształca się w odpowiednie optycznie czynne lub racemiczne związki o wzorze 14.

Wytwarzanie eteru 3,3'-dwu/czterohydropiranylowego γ -laktanu kwasu 3 α ,5 α -dwyhydroksy-2 β -3 α -hydroksy-4-metylo-trans-oktenylo-1/-1 α -cyklopentanooctowego. /wzór 2: R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza grupę metylową, R_3 oznacza grupę czterohydropiranylową/.

Roztwór 1,3 g diolu o wzorze 14 otrzymanego jak opisano poprzednio, 4,25 ml dwuhydropiranu i 0,019 g kwasu p-toluenosulfonowego w 35 ml dwuchlorometanu miesza się w temperaturze około 25°C w ciągu 30 minut. Mieszaninę reakcyjną przemycywa się roztworem kwaśnego węglanu potasu, suszy i zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 2,7 g związku wymienionego w tytule eteru o wzorze 3.

Powtarzając opisany sposób postępowania dla innych związków optycznie czynnych lub racemicznych o wzorze 14, otrzymuje się odpowiednie optycznie czynne lub racemiczne związki o wzorze 2, w którym R_1 oznacza atom wodoru, a R_2 grupę metylową a R_3 oznacza grupę czterohydropiranylową.

Wytwarzanie eteru 3,3'-dwu/czterohydropiranylowego γ -laktanu kwasu 3 α ,5 α -dwyhydroksy-2 β -3 α -hydroksy-4-trans-oktenylo-1/-1 α -cyklopentanooctowego /wzór 4: R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza grupę metylową a $\sim$ oznacza konfigurację alfa lub beta/.

Postępowanie według schematu 1. Do ochłodzonego do temperatury -70°C roztworu 2,7 g eteru czterohydropiranylowego γ -laktanu kwasu 3 α ,5 α -dwyhydroksy-2 β -3 α -hydroksy-4-metylo-trans-oktenylo-1/-1 α -cyklopentanooctowego w 30 ml toluenu wkrapla się przy mieszaniu roztwór 2,6 g wodoru dwuizobutyloglinowego i mieszaninę kontynuuje się w temperaturze -70°C w ciągu 30 minut. Następnie dodaje się ostrożnie mieszaninę 12 ml czterohydrofuranu i 6 ml wody i sączy. Przesącz przemywa się solanką, suszy i zagęszcza, otrzymując 2,4 g mieszaniny izomerów alfa i beta pochodnych hydroksylowych o wzorze 4. Mieszanina ta nie wykazuje absorpcji w świetle podczerwonym charakterystycznej dla ugrupowania laktonowego.

Powtarzając opisany sposób postępowania, ale stosując do reakcji inne optycznie czynne lub racemiczne pochodne o wzorze 2, otrzymuje się odpowiednie optycznie czynne lub racemiczne pochodne o wzorze 4.

Wytwarzanie eteru 11,15-dwu/czterohydropiranylowego związku PGF_{2 α} . /wzór 5: R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza grupę metylową/.

Postępowanie według schematu 1. Do otrzymanego z 0,90 g 60% wodoru sodowego roztworu dwumetylosulfinylokarbamiidu sodu w 19 ml dwumetylosulfotlenku dodaje się 5,94 g bromku 4-karboksybutylotrójfenylofosfoniowego i mieszaninę kontynuuje się w ciągu 20 minut w temperaturze około 25°C. Następnie do tej mieszaniny wkrapla się 6,24 g eteru 3,3'-dwu/czterohydropiranylowego/ γ -laktanu kwasu 3 α ,5 α -dwyhydroksy-2 β -3 α -hydroksy-4-trans-oktenylo-1/-1 α -cyklopentanooctowego o wzorze 4 w 4 ml dwumetylosulfotlenku. Całość miesza się w temperaturze około 25°C w ciągu 16 godzin, następnie rozcieńcza 30 ml benzenu i wkrapla przy chłodzeniu i mieszaniu 3,64 g kwaśnego siarczanu potasu w 30 ml wody. Fazę organiczną oddziela się, przemycywa wodą, suszy i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość poddaje się rozdzielowi chromatograficznemu na żelu krzemionkowym stosując mieszaninę chloroform-metanol /10:1/. Otrzymuje się 1,5 g wymienionego związku o wzorze 5.

Powtarzając opisany sposób postępowania, ale stosując w miejsce użytego związku, inne optycznie czynne lub racemiczne pochodne o wzorze 4, otrzymuje się odpowiednie optycznie czynne lub racemiczne związki o wzorze 5.

Wytwarzanie 16-metylo-PGF_{2 α} . /wzór 1: R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza grupę metylową/.

Postępowanie według schematu 1. Do roztworu 0,6 g eteru dwu/czterohydropiranylowego PGF_{2 α} o wzorze 5 w 5 ml czterohydrofuranu dodaje się 15,5 ml 67% wodnego roztworu kwasu octowego. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze około 55°C w ciągu 2 godzin, a następnie zateża pod ciśnieniem 1 mm Hg. Pozostałość rozpuszcza się w benzenie i poddaje rozdzielowi na żelu krzemionkowym stosując do elucji mieszaninę chloroform-metanol /4:1/. Frakcje zawierające pożądany produkt, co stwierdza się metodą chromatografii cienkowarstwowej stosując system A-IX', łączy się i zateża. Otrzymuje się 0,23 g 16-metylo-PGF_{2 α} o wzorze 1.

Analiza spektrografii masowej tego związku wykazuje: M^+ , 656.4135.

Powtarzając opisany sposób postępowania, ale stosując w miejsce związku użytego powyżej inne racemiczne lub optycznie czynne pochodne 16-metylo-PGF_{2 α} o wzorze 5, przekształca się je w odpowiednie optycznie czynne lub racemiczne 16-metylo-PGF_{2 α} związki o wzorze 1.

Przykład II. Wytwarzanie 16,16-dwumetylo-PGF_{2 α} . /wzór 1: R_1 i R_2 oznaczają grupy metylowe/.

Wytwarzanie 2-keto-3,5-dwumetyloheptylofosfonianu dwumetylowego $CH_3/CH_2/CH_2/COOH_2PO/-/OCH_3/2$.

Do roztworu 73,7 g metylofosfonianu dwumetylowego w 1,3 l czterohydrofuranu ochłodzonego do temperatury około -66°C dodaje się powoli 400 ml n-butylo-litu. Następnie dodaje się roztwór 53 g 2,2-dwumetylokapronianu etylu w 150 ml czterohydrofuranu i całość miesza się w temperaturze -70°C w ciągu 2 godzin. Po upływie tego czasu dodaje się 46 ml kwasu octowego i miesza-

nę tę zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość wytrząsa się z 1,2 l dwuchlorometanu i 150 ml wody. Po rozdzieleniu faz, fazę organiczną suszy się nad siarczanem magnezu, zateża, a pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 41,6 g związku o temperaturze wrzenia 117–120°C/1 mm Hg.

Wytwarzanie γ -laktanu kwasu 3 α -benzoiloksy-5 α -hydroksy-2 β -/3-keto-4,4-dwumetylo-trans-oktenylo-1/-1 α -cyklopentanooctowego /wzór 12: R₁ i R₂ oznaczają grupy metylowe, R₄ oznacza grupę benzoilową/.

Postępowanie według schematu 2. Do ochłodzonego do temperatury 5°C roztworu 2,26 g wodorku sodowego /55%/ w 250 ml czterohydrofuranu dodaje się przy mieszaniu roztwór 11,0 g 2-keto-3,3-dwumetyloheptylofosfonianu dwumetylowego otrzymanego jak opisano poprzednio. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze około 25°C w ciągu 2,5 godziny, chłodzi następnie do temperatury –10°C i dodaje się 150 ml benzenowego roztworu aldehydu o wzorze 11, w którym R₄ oznacza grupę benzoilową, otrzymaną jak w przykładzie I. Po upływie 1,5 godziny dodaje się 2 ml kwasu octowego i oddestylowuje się czterohydrofuran pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu, przeływa solanką, suszy nad siarczanem sodu, a następnie zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość poddaje się rozdzielowi chromatograficznemu na żelu krzemionkowym stosując 25–30% roztwór octanu etylu w skellysolwie B i otrzymując odpowiedni optycznie czynny związek o wzorze 12 wymieniony w tytule, w ilości równej 4,6 g, o temperaturze topnienia 82–83°C.

Powtarzając opisany sposób postępowania ale stosując inne izomery optyczne lub mieszaninę racemiczną związku o wzorze 11, otrzymuje się odpowiednio optycznie czynne lub racemiczne związki o wzorze 12, w którym R₄ oznacza tę samą grupę jak w aldehydzie o wzorze 11.

Wytwarzanie γ -laktanu kwasu 5 α -benzoiloksy-5 α -hydroksy-2 β -/3-hydroksy-4,4-dwumetylo-trans-oktenylo-1/-1 α -cyklopentanooctowego /wzór 13: R₁ i R₂ oznaczają grupy metylowe, R₄ oznacza grupę benzoilową, ~ oznacza konfigurację alfa lub beta/.

Postępowanie według schematu 2. Do mieszaniny borowodorku cynku, otrzymanego z 7,95 g bezwodnego chlorku cynku i 1,75 g borowodorku sodowego, w 71 ml suchego 1,2-dwumetoksyetanu dodaje się przy mieszaniu i ochłodzeniu do temperatury 10°C roztwór 4,65 g γ -laktanu kwasu 3 α -benzoiloksy-5 α -hydroksy-2 β -/3-keto-4,4-dwumetylo-trans-oktenylo-1/-1 α -cyklopentanooctowego o wzorze 12 w 30 ml 1,2-dwumetoksyetanu. Mieszanie kontynuuje się w ciągu dwóch godzin i w temperaturze 0°C, a następnie dodaje się ostrożnie 12 ml wody i 25 ml octanu etylu. Mieszaninę sączy się, przesącza rozdziela i warstwę organiczną przeływa się solanką, suszy nad siarczanem sodu, a następnie zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się mieszaninę alfa i beta izomerów związku o wzorze 13, które poddaje się

rozdzielowi chromatograficznemu na kolumnie wypełnionej żelą krzemionkowym, stosując do elucji octan etylu. Otrzymuje się 2,1 g izomeru alfa oraz 0,4 g izomeru beta.

Powtarzając opisany sposób postępowania ale stosując inne optycznie czynne lub racemiczne ketony o wzorze 12, przekształca się je w odpowiednie związki hydroksylowe o wzorze 13, w którym R₄ ma znaczenie takie samo jak w ketonie o wzorze 12.

Wytwarzanie γ -laktanu kwasu 3 α ,5 α -dwyhydroksy-2 β -/3 α -hydroksy-4,4-dwumetylo-trans-oktenylo-1/-1 α -cyklopentanooctowego /wzór 14: R₁ i R₂ oznaczają grupy metylowe/.

Postępowanie według schematu 2. Do roztworu 2,1 g optycznie czynnego alfa-hydroksylowego związku o wzorze 13, otrzymanego jak opisano poprzednio w 35 ml metanolu dodaje się 0,72 g węglanu potasowego i całość miesza się w temperaturze około 25°C w ciągu 1 godziny. Po upływie tego czasu dodaje się 75 ml chloroformu i po przesączeniu zagęszcza się roztwór pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w dwuchlorometanie, przeływa solanką, zateża pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie po dodaniu skellysolwu B i ponownym zateżeniu otrzymuje się 1,4 g odpowiedniego optycznie czynnego związku o wzorze 14.

Powtarzając opisany sposób postępowania, ale stosując inne izomery optyczne lub mieszaninę racemiczną związku o wzorze 13, posiadającego grupę R₄ inną niż grupa benzoilowa, otrzymuje się odpowiednie optycznie czynne lub racemiczne związki o wzorze 14.

Wytwarzanie eteru 3,3'-dwy/czterohydropiranylowego/ γ -laktanu kwasu 3 α ,5 α -dwyhydroksy-2 β -/3 α -hydroksy-4,4-dwumetylo-trans-oktenylo-1/-1 α -cyklopentanooctowego. /wzór 2: R₁ i R₂ oznaczają grupy metylowe, R₃ oznacza grupę czterohydroksypirazyliową/.

Roztwór 1,4 g γ -laktanu kwasu 3 α ,5 α -dwyhydroksy-2 β -/3 α -hydroksy-4,4-dwumetylo-trans-oktenylo-1/-1 α -cyklopentanooctowego o wzorze 14, 4,3 ml dwuhydropiranu i 0,023 g kwasu p-toluenosulfonowego w 30 ml dwuchlorometanu miesza się w temperaturze około 25°C w ciągu 30 minut. Roztwór przeływa się roztworem kwaśnego węglanu potasu, suszy i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 3,0 g odpowiedniego optycznie czynnego związku o wzorze 2.

Powtarzając opisany sposób postępowania przekształca się optycznie czynne lub racemiczne związki o wzorze 14, w odpowiednie optycznie czynne lub racemiczne pochodne o wzorze 2.

Wytwarzanie eteru 3,3'-dwy/czterohydropiranylowego γ -laktanu 3 α ,5 α -dwyhydroksy-2 β -/3 α -hydroksy-4,4-dwumetylo-trans-oktenylo-1/-1 α -cyklopentanoacetaldehydowego /wzór 4: R₁ i R₂ oznaczają grupę metylową, R₃ oznacza grupę czterohydropiranyliową, ~ oznacza konfigurację alfa lub beta/.

Postępowanie według schematu 1. Do mieszanego roztworu 3,0 g optycznie czynnego eteru czterohydropiranylowego γ -laktanu 3 α ,5 α -dwyhydroksy-2 β -/3 α -hydroksy-4,4-dwumetylo-trans-oktenylo-1/-1 α -cyklopentanoacetaldehydowego o wzorze 2 w

25 ml toluenu wkrapla się, utrzymując temperaturę równą -70°C , roztwór 2,5 ml wodorku dwuizobutyloglinowego w 16 ml toluenu. Mieszanie kontynuuje się w temperaturze -70°C w ciągu 30 minut i dodaje się mieszaninę 9 ml czterohydrofuranu i 4,6 ml wody. Po przesączeniu roztwór przemywa się solanką, suszy i zateża, otrzymując mieszaninę alfa i beta izomerów optycznie czynnego związku o wzorze 4 nie wykazującą absorpcji w zakresie promieniowania podczerwonego charakterystycznej dla ugrupowania laktonowego.

Powtarzając opisany sposób postępowania, przekształca się optycznie czynne lub racemiczne związki o wzorze 2 opisane poprzednio w odpowiednie optycznie czynne lub racemiczne związki o wzorze 4.

Wytwarzanie eteru 11,15-dwu/czterohydropiranylowego/ 16,16-dwumetylo-PGF_{2α} /wzór 5: R₁ i R₂ oznaczają grupy metylowe, R₃ oznacza grupę czterohydropiranylową/.

Postępowanie według schematu 2. Do roztworu dwumetylosulfinylokarbanidu sodu otrzymanego z 2 g 60% wodorku sodu w 50 ml dwumetylosulfotlenku dodaje się 10,5 g bromku 4-karboksybutylotrójfenylofosfoniowego. Po mieszanii w temperaturze około 25°C w ciągu 20 minut dodaje się 2,8 g optycznie czynnego eteru 3,3'-dwu/czterohydropiranylowego/ γ-laktonu 3α,5α-dwuhydroksy-2β-/3α-hydroksy-4,4-dwumetylo-trans-oktenylo-1/-1α-cyklopentanoacetaldehydowego o wzorze 4 w 9 ml dwumetylosulfotlenku. Całość miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze około 25°C , a następnie rozcieńcza 30 ml benzenu i wkrapla roztwór 6,4 g kwaśnego siarczanu potasu w 30 ml wody przy ciągłym mieszanii i chłodzeniu. Fazę organiczną przemywa się wodą, suszy i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość poddaje się rozdzielowi chromatograficznemu na żelu krzemionkowym stosując chloroform-metanol w stosunku 10:1/. Otrzymuje się 1,6 g optycznie czynnego związku o wzorze 5.

Powtarzając opisany sposób postępowania przekształca się optycznie czynne lub racemiczne związki o wzorze 4, w odpowiednie optycznie czynne lub racemiczne związki o wzorze 5.

Wytwarzanie 16,16-dwumetylo-PGF_{2α} · /wzór 1: R₁ i R₂ oznaczają grupy metylowe/.

Postępowanie według schematu 1. Do roztworu 0,8 g optycznie czynnego eteru dwu/czterohydropiranylowego 16,16-dwumetylo-PGF_{2α} /wzór 5/, w 5,6 ml czterohydrofuranu dodaje się 18,6 ml 67% wodnego roztworu kwasu octowego. Miesza-

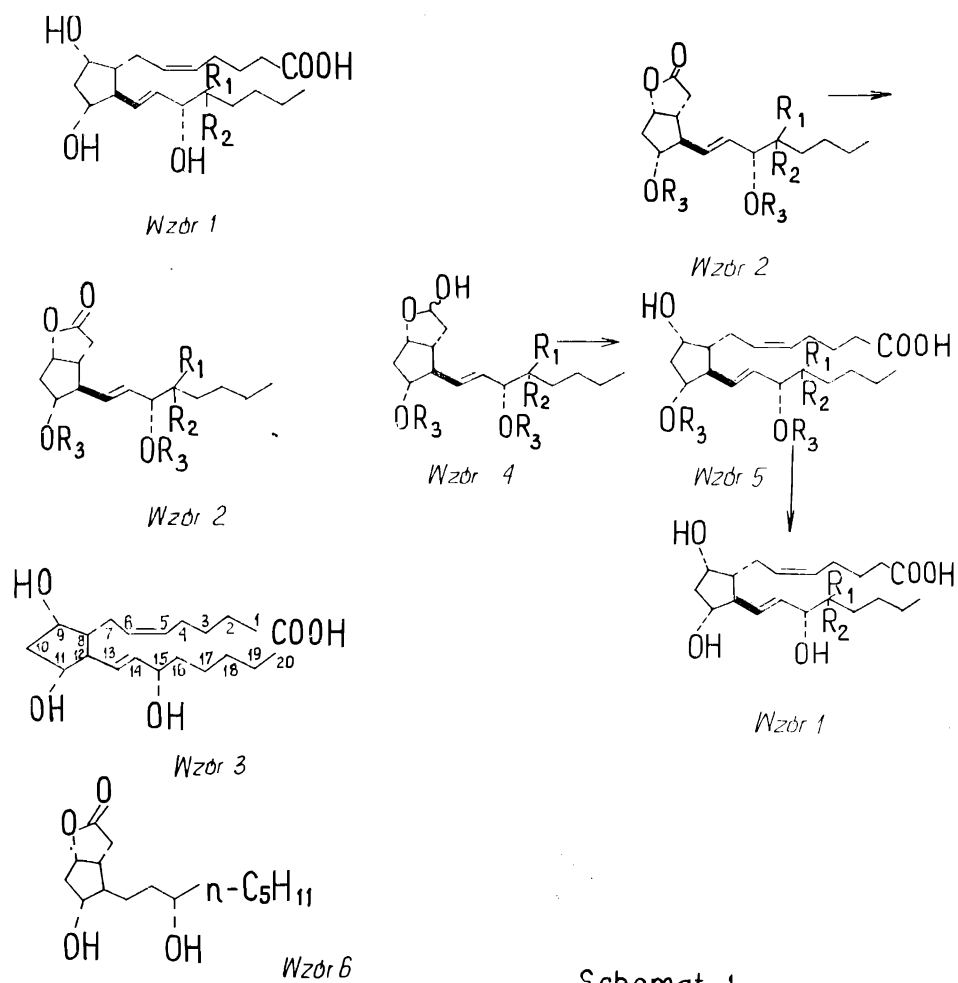
ninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze 55°C w ciągu 2 godzin a następnie zateża pod ciśnieniem wynoszącym 1 mm Hg. Pozostałość rozpuszcza się w benzenie i rozdziela się na żelu krzemionkowym stosując do elucji system chloroform-metanol/4:1/. Frakcje eluatu zawierające pożądany produkt, co stwierdza się przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej, łączy się i zateża otrzymując 0,34 g związku o wzorze 1. Analiza spektrografii masowej wykazuje dla pochodnej trójmetylsililowej: M⁺—CH₃, 655.4047.

Powtarzając opisany sposób postępowania, optycznie czynne lub racemiczne związki o wzorze 5, przekształca się w odpowiednie optycznie czynne lub racemiczne związki o wzorze 1.

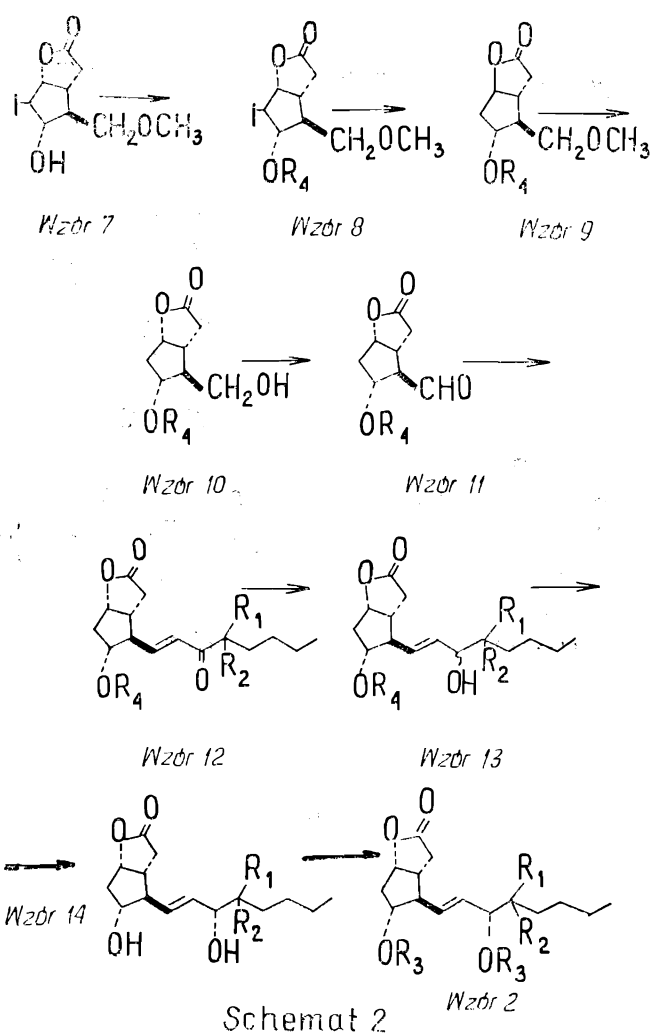
Zastrzeżenia patentowe

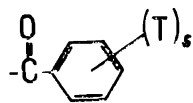
1. Sposób wytwarzania nowych analogów prostaglandyn o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ i R₂ oznaczają atom wodoru, grupę metylową lub etylową i w którym co najmniej jedna z grup R₁ lub R₂ ma znaczenie inne niż atom wodoru, ich odbicia lustrzanego lub mieszaniny racemicznej, znamienny tym, że optycznie czynny związek lub jego mieszaninę racemiczną o wzorze ogólnym 2, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie a R₃ oznacza grupę czterohydropiranylową poddaje się reakcji redukcji w celu przeprowadzenia redukcji grupy ketonowej z ugrupowania laktonowego do grupy hydroksylowej, następnie reakcji alkilowania Wittiga za pomocą pochodnej bromku 4-karboksybutylotrójfenylofosfoniowego i dwumetylosulfinylokarbanidu sodowego, po czym przeprowadza się transformację grupy czterohydropiranyloksylowej do grupy hydroksylowej.

2. Sposób wytwarzania nowych analogów prostaglandyn o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ i R₂ oznaczają atom wodoru, grupę metylową lub etylową i w którym co najmniej jedna z grup R₁ lub R₂ ma znaczenie inne niż atom wodoru, ich odbicia lustrzanego lub mieszaniny racemicznej, znamienny tym, że optycznie czynny związek lub jego mieszaninę racemiczną o wzorze ogólnym 2, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, a R₃ oznacza atom wodoru, poddaje się reakcji redukcji w celu przeprowadzenia redukcji grupy ketonowej z ugrupowania laktonowego do grupy hydroksylowej a następnie reakcji alkilowania Wittiga za pomocą pochodnej 4-karboksybutylotrójfenylofosfoniowego i dwumetylosulfinylokarbanidu sodowego.

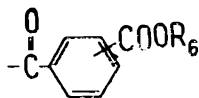


Schemat 1

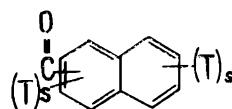




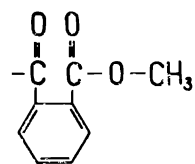
Nzór 15



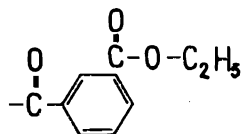
Nzór 16



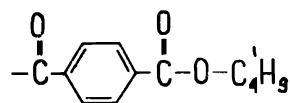
Nzór 17



Nzór 18



Nzór 19



Nzór 20