



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 04.05.72 (P. 155164)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 25.04.73

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07c 69/74
C07c 147/14
C07c 101/00

Int. Cl.² C07C 177/00

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Imperial Chemical Industries Limited, Londyn
(Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu prostanowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu prostanowego, stanowiących analogi naturalnych związków znanych jako prostaglandyna F_{2α} i prostaglandyna E₂.

Nowe związki są pochodnymi cyklopentanu. Ich budowę i numerację atomów węgla przedstawia wzór 1.

Nowe pochodne kwasu prostanowego, wytwarzane sposobem według wynalazku, obejmuje wzór ogólny 2, w którym R¹ oznacza grupę karboksylową lub alkoksycarbonyłową do 11 atomów węgla, R² oznacza grupę wodorotlenową lub alkaniloksylową o 1–4 atomach węgla a R³ oznacza atom wodoru, albo R² i R³ łącznie z atomem węgla, do którego są przyłączone, tworzą grupę ketonową, A oznacza rodnik etylenowy lub winylenowy, X oznacza rodnik alkilenowy o 1–5 atomach węgla ewentualnie podstawiony jednym lub dwoma rodnikami alkilowymi o 1–3 atomach węgla, Y oznacza atom tlenu lub siarki (wzór 5), grupę sulfinyłową lub alkiloiminową zawierającą do 4 atomów węgla, a R⁴ oznacza rodnik aryłowy, benzylowy lub furfuryłowy, ewentualnie podstawione takimi podstawnikami jak atom chlorowca, grupa wodorotlenowa, nitrowa, fenylowa, alkilowa, alkenylowa, chlorowcoalkilowa, alkoksylowa, alkenyloksylowa, acyloaminowa zawierająca 1–4 atomy węgla lub dwualkiloaminowa zawierająca rodniki alkilowe o 1–3 atomach węgla, które przy atomie węgla w pozycji 2, 3 lub 4 są ewentualnie podstawione

2

rodnikiem alkilowym o nie więcej niż 4 atomach węgla. W przypadku gdy R¹ oznacza grupę karboksylową, wzór 2, obejmują także farmakologicznie dopuszczalne sole tych związków.

Jako alkoksycarbonyłową oznaczoną symbolem R¹ wymienia się na przykład grupę metoksycarbonyłową, etoksycarbonyłową, n-butoksycarbonyłową i n-decyloksycarbonyłową.

Jako grupę alkaniloksylową oznaczoną symbolem R² wymienia się np. grupę acetoksy i propionyloksy.

Jako rodnik alkilenowy X, wymienia się np. rodnik metylenowy, etylenowy i trójetylenowy, które mogą być podstawione 1 lub 2 rodnikami metylowymi. Konkretnymi przykładami X są rodnik metylenowy, etylidenowy, izopropylidenowy lub trójmetylenowy.

Jak grupę alkilenoiminową Y wymienia się np. grupę metyloiminową CH₂=N=.

Odpowiednim rodnikiem winylenowym oznaczonym symbolem A jest np. rodnik trans-winylenowy.

Jako rodnik aryłowy R⁴ wymienia się np. rodnik fenylowy i naftylowy, ewentualnie podstawione.

Odpowiednim atomem chlorowca jako podstawniki rodnika R⁴ jest np. atom chloru, bromu i fluoru, podstawnikami alkilowym, alkoksylowym, alkenylowym i alkenyloksylowym w rodniku R⁴ jest np. rodnik metylowy, III-rzęd. butylowy, alilowy, metoksylowy i aliloksylowy, podstawni-

kiem chlorowcoalkilowym w rodniku R^4 jest np. rodnik chloroalkilowy lub fluoroalkilowy, taki jak rodnik trójfluorometyloowy. Jako przykład podstawnika dwualkiloaminowego w rodniku R^4 wymienia się np. grupę dwualkiloaminową o jednakowych rodnikach alkilowych, taką jak grupa dwumetyloaminowa.

Jako rodnik aryłowy podstawiony wymienia się np. rodnik chlorofenyloowy, chloronaftylowy, bromofenylowy, fluorofenylowy, toliłowy, ksylilowy, metylonaftylowy, III-rzęd. butylofenylowy, metylochlorofenylowy, trójfluorometylofenylowy, hydroksyfenylowy, metoksyfenylowy, metoksynaftylowy, dwufenyloowy, dwumetyloaminofenylowy i czterowodoronaftylowy.

Korzystnie rodnik aryłowy zawiera na ogół nie więcej niż 2 podstawniki określone wyżej. Szczególnie korzystnymi rodnikami oznaczonymi symbolem R^4 są rodnik fenylowy, benzylowy, furfurylowy, 1-naftylowy, 2-naftylowy, 2-, 3- i 4-chlorofenylowy, 4-bromofenylowy, 2-, 3- i 4-fluorofenylowy, 2,3-, 2,4- 2,5-, 2,6-, 3,4- i 3,5-dwuchlorofenylowy, 2-, 3- i 4-tolilowy, 2,3-, 3,4- i 3,5-ksylilowy, 4-III-rzęd. butylofenylowy, 3-allilofenylowy, 3-trójfluorometylofenylowy, 4-hydroksyfenylowy, 2-, 3- i 4-metoksyfenylowy, 4-dwufenyloowy, 3-dwumetyloaminofenylowy, 2-chloro-4-metylofenylowy, 1-chloro-2-naftylowy, 4-chloro-2-naftylowy, 6-metylo-2-naftylowy, 6-metoksy-2-naftylowy i 5, 6, 7, 8-czterowodoro-2-naftylowy.

Odpowiednim rodnikiem alkilowym o nie więcej niż 4 atomach węgla, występującym jako podstawnik przy atomie węgla w pozycji 2, 3 lub 4, jest np. rodnik metyloowy.

Jako przykład soli wymienia się sól amonową, alkiloamonową zawierającą 1—4 rodniki alkilowe, każdy o 1—6 atomach węgla, alkanoloaminową zawierającą 1—3 rodniki 2-hydroksyetylowe, sole metali alkalicznych, np. sól z trójetyloaminą, etanoloaminą, dwuetanoloaminą, sól sodową i potasową.

Związki o wzorze 2 mają co najmniej 5 asymetrycznych atomów węgla, mianowicie w pozycjach 8, 9, 11, 12 i 15, z których pozycje 8, 9, 11 i 12 są określone w tym wzorze; poza tym atomy węgla w pozycji 2, 3 i 4 mogą być podstawione asymetrycznie. Wskutek tego związki te mogą występować co najmniej w dwóch postaciach optycznie czynnych oraz jako racematy. Tak więc wynalazek obejmuje wszystkie formy racemiczne i wszystkie pozycje optycznie czynne, przy czym wyodrębnianie związków w ich postaciach optycznie czynnych oraz ustalenie biologicznych własności tych związków prowadzi nie ogólnie znanymi metodami. W zakres wchodzi także obydwie epimery C-15, przy czym epimer bardziej polarny według oznaczenia metodą chromatografii cienkowarstwowej jest bardziej aktywny, np. w próbach na własności luteolityczne. Z tego względu korzystniejszy jest epimer C-15 o większej polarności.

Według wynalazku pochodne kwasu prostanowego o wzorze 2, w którym wszystkie symbole R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, X i Y mają wyżej podane znaczenia, wytwarza się w ten sposób, że poddaje się hydrolizie związków o wzorze 3, lub mieszany bezwodnik

tego związku, w którym to wzorze R^1 , R^2 , R^4 , A, X i Y mają wyżej podane znaczenia, a R^3 , R^4 niezależnie oznaczają grupę 2-czterowodoropiranylową lub acyloksyloową o 1—6 atomach węgla i otrzymany produkt (o wzorze 4) ewentualnie przeprowadza się w sól, albo w celu przeprowadzenia otrzymanego produktu w postać estrową traktuje się go dwuazoalkanem zawierającym 1—11 atomów węgla lub sól otrzymanego produktu traktuje się halogenkiem alkilu zawierającym 1—11 atomów węgla.

Odpowiednim mieszanym bezwodnikiem kwasu o wzorze 3 jest jego mieszany bezwodnik z niższym kwasem alkanokarboksylowym o nie więcej niż 8 atomach węgla, np. z kwasem octowym.

Hydrolizę prowadzi się w środowisku kwaśnym lub zasadowym, np. w wodnym roztworze kwasu octowego lub w wodnym albo alkoholowym roztworze węglanu metalu alkalicznego, np. w metanolowym roztworze węglanu potasu, w temperaturze otoczenia lub podwyższonej — do 60°C.

Stosowany w wynalazku związek wyjściowy o wzorze 3, w którym A oznacza rodnik winylenowy, a Y oznacza atom tlenu lub siarki, otrzymuje się przez poddanie reakcji aldehydu o wzorze 16, w którym Ac oznacza rodnik acetylowy lub p-fenylbenzoilowy, z fosfonianem o wzorze 6, w którym Mc oznacza rodnik metyloowy a X i Y mają wyżej podane znaczenia (otrzymanym z metylofosfonianu dwumetylowego i estru o wzorze R^4 ·COO-alkil, w obecności butylolitu), lub z fosforanem o wzorze $(C_2H_5)_3P:CH\cdot CO\cdot XYR^4$ (otrzymanym z trójfenylofosfiny i związku o wzorze $R^4YX\cdot CO\cdot CH_3J$) z wytworzeniem nasyconego ketonu o wzorze 7, który redukuje się borowodorkiem cynku do odpowiedniego nienasyconego alkoholu o wzorze 8. Acylową grupę ochronną w tym związku usuwa się metanolowym roztworem węglanu potasu, otrzymując diol o wzorze 9, w którym grupy wodorotlenowe osłania się przez przeprowadzenie go w eter dwu(czterowodoropiranylowy) o wzorze 10. Następnie pierścień laktonowy redukuje się wodorkiem dwuizobutyloglinowym i uzyskuje laktol o wzorze 11. Albo diol o wzorze 9 redukuje się wodorkiem dwuizobutyloglinowym do triolu, który można zacylować i selektywnie zhydrolizować do dwu-estru laktolu o wzorze 11, w którym R^1 i R^2 oznaczają grupy acyloksy. Laktol o wzorze 11 poddaje się reakcji z anionem ylidofosfoniowym uzyskanym w wyniku reakcji bromku (4-karboksybutylo)trójfenylofosfonowego z silną zasadą, otrzymując kwas karboksylowy o wzorze 3.

Stosowaną w wynalazku substancję wyjściową o wzorze 3, w którym A oznacza rodnik etylenowy a Y oznacza atom tlenu lub siarki otrzymuje się przez uwodornienie nienasyconego ketonu o wzorze 7 w obecności 5% Pd osadzonego na węglu, jako katalizatora, albo z borkiem niklu, do nasyconego ketonu, a następnie poprzez dalsze reakcje, jak opisano wyżej z nienasyconym ketonem o wzorze 7.

Wyjściową substancję o wzorze 3, w którym R^1 oznacza rodnik alkanoiloksyloowy otrzymuje się z odpowiedniego związku o wzorze 3, w którym R^1 oznacza grupę wodorotlenową, przez acylowanie

bezwodnikiem kwasowym w pirydynie z wytworzeniem grupy estrowej w pozycji 9.

Substancje wyjściowe o wzorze 3, w którym R^1 i R^2 tworzą razem z węglem, do którego są przyłączone, grupę ketonową, wytwarza się z odpowiedniego związku o wzorze 3, w którym R^2 oznacza grupę wodorotlenową, a R^1 oznacza atom wodoru, przez utlenienie związku o wzorze 3 stosując roztwór kwasu chromowego w acetonie (tzw. odczynnik Jonesa) i ewentualnie hydrolizę grupy czterowodoropiranylowej, a następnie estryfikację grupy karboksylowej.

Jak już podano wyżej, optycznie czynny związek według wynalazku otrzymuje się albo przez rozdzielanie związku racemicznego albo wychodząc z optycznie czynnego związku pośredniego, np. z optycznie czynnego aldehydu o wzorze 16, w którym Ac oznacza grupę acetylową lub p-fenylbenzoiłową i postępując jak wyżej z zachowaniem kolejności poszczególnych etapów.

Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują takie same własności farmakologiczne jak prostaglandyny i wobec tego mogą być stosowane do tych samych celów. Jednakże ich działanie jest znacznie silniejsze. Tak np. kwas 16-(4-fluorofenoksy)-9 α , 11 α , 15 α -trójhidroksy-17, 18, 19, 20-tetranor-5-cis-13-transprostadienowy jest około 200-krotnie aktywniejszy od prostaglandyny $F_{2\alpha}$ w badaniach luteolitycznych na chomikach (przy podawaniu doustnym) i około 10-krotnie przy wywoływaniu skurczów mięśni gładkich macicy. Nowe związki są więc skuteczne jako środki antykoncepcyjne, do przerywania ciąży, do regulacji cyklu rujowego, powodują spadek ciśnienia krwi i łagodzą skurcze oskrzelowe; dodane do nasienia podczas sztucznego zapłodniania zwierząt domowych, zwłaszcza świń, zwiększają szanse zapłodnienia.

Korzystną grupą nowych związków, ze względu na ich wysoką aktywność luteolityczną i mięśni gładkich, są te pochodne kwasu prostanowego o wzorze 2, w którym R^4 oznacza rodnik chlorofenyłowy, fluorofenyłowy, trójfliuorometylofenyłowy lub niepodstawiony rodnik naftyłowy, a zwłaszcza rodnik 3- lub 4-chlorofenyłowy, 2- lub 4-fluorofenyłowy, 3-trójfliuorometylofenyłowy lub niepodstawiony rodnik naftyłowy. Szczególnie korzystne są związki o wzorze 2, w którym R^1 oznacza grupę karboksylową lub metoksykarbonyłową, R^2 oznacza grupę wodorotlenową a R^3 oznacza atom wodoru, lub R^1 i R^2 tworzą razem grupę ketonową, A oznacza rodnik winylenowy, X oznacza rodnik metylenowy lub izopropylidenowy, Y oznacza atom tlenu a R^4 oznacza rodnik 3- lub 4-chlorofenyłowy, 2- lub 4-fluorofenyłowy, 3-trójfliuorometylofenyłowy lub 2-naftyłowy i ewentualnie przy atomie węgla w pozycji 2 występuje jako podstawnik rodnik metylołowy.

Wyróżniającymi się pod względem farmakologicznym są następujące związki wytwarzane sposobem według wynalazku: kwas 16-(4-fluorofenoksy)-9 α , 11 α , 15-trójhidroksy-17, 18, 19, 20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowy, ester metylołowy kwasu 16-(4-fluorofenoksy)-9 α , 11 α , 15-trójhidroksy-17, 18, 19, 20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowego, kwas

16-(2-fluorofenoksy)-9 α , 11 α , 15-trójhidroksy-17, 18, 19, 20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowy, kwas 16-(4-chlorofenoksy)-9 α , 11 α , 15-trójhidroksy-17, 18, 19, 20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowy, ester metylołowy kwasu 16-(4-chlorofenoksy)-9 α , 11 α , 15-trójhidroksy-17, 18, 19, 20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowego, kwas 16-(3-chlorofenoksy)-9 α , 11 α , 15-trójhidroksy-17, 18, 19, 20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowy, ester metylołowy kwasu 16-(3-chlorofenoksy)-9 α , 11 α , 15-trójhidroksy-17, 18, 19, 20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowego, kwas 9 α , 11 α , 15-trójhidroksy-16-(3-trójfliuorometylofenoksy)-17, 18, 19, 20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowy, kwas 9 α , 11 α , 15-trójhidroksy-16-(2-naftyloksy)-17, 18, 19, 20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowy, kwas 16-(4-chlorofenoksy)-9 α , 11 α , 15-trójhidroksy-16, 16-dwumetylo-17, 18, 19, 20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowy i kwas 16-(4-chlorofenoksy)-11 α , 15-dwuhidroksy-9-keto-17, 18, 19, 20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowy.

Nowe związki powodują wzmożenie pracy mięśni w czasie połogu i z tego względu mogą mieć takie samo znaczenie jak prostaglandyny E_1 i E_2 pochodzenia naturalnego, w postaci zastrzyków dożylnych zawierających w roztworze wodnym 0,01—10 mg/ml, korzystnie 0,01—1 mg/ml substancji czynnej.

Nowe związki można stosować w połączeniu z innymi substancjami lub równocześnie z czynnikami stymulującym skurcze macicy, np. z oksytocyną, jak przy stosowaniu naturalnej prostaglandyny $F_{2\alpha}$.

Przy regulacji cyklu rui u zwierząt w celu przyspieszenia początku następnego cyklu, nowe związki stosuje się w połączeniu lub równocześnie z gonadotropiną, np. PMSG (surowica gonadotropowa ciężarnej klaczy) lub HCG (ludzka gonadotropina kosmówkowa).

Preparaty farmaceutyczne, zawierające związki czynne wytwarzane sposobem według wynalazku, mogą być stosowane doustnie, np. w postaci kapsułek lub tabletek, lub w postaci płynów do inhalacji, np. jako aerozole, a także do stosowania pozajelitowego, np. w postaci roztworów lub zawiesin wodnych lub olejowych, lub w postaci czopków doodbytniczych lub pochwowych. Wytwarza się je znanymi metodami.

Poniżej podano przykładowo przepis na preparat do wstrzykiwań:

	% wag/obj.
Kwas 16-(4-fluorofenoksy)-9 α , 11 α , 15-trójhidroksy-17, 18, 19, 20-tetranor-5-cis-13-transprostadienowy	0,003
Fosforan sodu	2,90
Wodorofosforan sodu	0,30
Woda do wstrzykiwań do —	100.

Fosforan sodu rozpuścić w około 80% ilości wody, następnie pochodną kwasu protanowego i wreszcie, po ich całkowitym rozpuszczeniu, wodorofosforan sodu, uzupełnić wodą do wstrzykiwań do 100% i doprowadzić do pH 6,7—7,7. Roztwór przesączyć, wyjałowić i napełnić ampułki ze szkła obojętnego, w warunkach aseptycznych. Przed samym użyciem zawartość ampułki rozcieńczyć się roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań.

Wyżej podana pochodna kwasu prostanowego może być zastąpiona dowolnym związkiem objętym wzorem 2.

Wynalazek ilustrują, nie ograniczając jego zakresu, niżej podane przykłady.

Przykład I. Roztwór 120 mg kwasu 9 α -hydroksy-16-fenoksy-11 α ,15-dwu-czterowodoropiranyloksy-2/-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowego w 1,5 ml mieszaniny 2:1 kwasu octowego i wody mieszano w temperaturze 50°C w ciągu 4 godzin, rozpuszczalnik odparowano, pozostałość rozpuszczono w 2 ml roztworu wodnego kwaśnego węglanu sodu, ekstrahowano trzykrotnie po 2 ml octanu etylu, odrzucając ekstrakty. Roztwór wodny zakwaszono 2 N roztworem wodnym kwasu szczawowego do pH 3–4 i ekstrahowano octanem etylu czterokrotnie po 5 ml. Połączone ekstrakty przemyto mieszaniną 1:1 nasyconej solanki i wody, po czym wysuszono.

Po odparowaniu octanu etylu otrzymano pozostałość stanowiącą mieszaninę epimerów C-15 kwasu 9 α ,11 α ,15-trójhdroksy-16-fenoksy-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowego. Epimery C-15 rozdzielono metodą chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym, stosując jako rozpuszczalnik rozwijający mieszaninę benzenu, dioksanu i kwasu octowego w stosunku 20:10:1, przy R_f odpowiednio 0,3 i 0,4. Plamy wykrywano metodą fluorescencji lub przez spryskiwanie płytek roztworem azotanu cerowo-amonowego w kwasie siarkowym.

Widmo MRJ dla każdego z izomerów w deuterowanym acetonie wykazało następujące charakterystyczne pasma:

5,6–6,1 — szerokie pasmo multipletu 5 protonów pierścienia aromatycznego,

4,2–4,8 — szerokie pasma multipletów 4 olefinowych protonów,

2,9–3,8 — szerokie pasma multipletów 3H, H—C—O i 4 protonów ulegających wymianie.

Wyjściowy eter dwu-(czterowodoropiranylowy) otrzymano w następujący sposób. Do 10,3 g roztworu metylofosfonianu dwumetylowego w suchym czterowodorofuranie dodano w temperaturze –78°C w atmosferze azotu 69 ml 1,2 M roztworu n-butylo-litu w heksanie i po upływie 10 minut wkroplono, mieszając w temperaturze –78°C, roztwór 4,1 g chlorku fenyloacetylowego w 20 ml suchego czterowodorofuranu i mieszano w tej samej temperaturze w ciągu 4 godzin. Mieszaninę poreakcyjną zobojętniono kwasem octowym, odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość wytrząsano z mieszaniną 100 ml eteru i 20 ml wody, fazę organiczną oddzielono i przemyto solanką, wysuszono i odparowano rozpuszczalnik. Pozostałość destylowano w temperaturze około 160°C przy ciśnieniu 0,1 mm Hg. Otrzymano 2-keto-3-fenoksypropylofosfonian dwumetylowy.

Do roztworu 1,01 g 2-keto-3-fenoksypropylofosfonianu dwumetylowego w 20 ml suchego 1,2-dwu-metoksyetanu dodano, w temperaturze –78°C, 2,75 ml 1,2 N roztworu n-butylo-litu w heksanie, mieszając przez 15 minut, dodano roztwór 1,95 g 4 β -formylo-2,3,3 α ,6 α , β -czterowodoro-2-keto-5 α -(p-

-fenylobenzoiloksy3-cyklopentano-[b]-furanu w 10 ml 1,2-dwu-metoksyetanu i mieszano przez godzinę. Mieszaninę poreakcyjną zobojętniono lodowatym kwasem octowym i odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 35°C. Pozostałość oczyszczono chromatograficznie na Florisilu, stosując jako eluent roztwór octanu etylu w chlorku metylenu. Otrzymano nienasycony keton w postaci białego osadu $R_f = 0,6$, octan etylu/benzen 1:1.

Do roztworu 500 mg nienasyconego ketonu w 20 ml suchego 1,2-dwu-metoksyetanu dodano, w temperaturze 0°C 1,5 ml 0,5 N roztworu borowodoru cynku w 1,2-dwu-metoksyetanu, mieszano w temperaturze otoczenia przez 30 minut, dodawano nasyconego roztworu wodnego kwaśnego winianu sodu aż do zaprzestania burzenia się cieczy, następnie dodano 100 ml octanu etylu, oddzieloną warstwę organiczną przemyto mieszaniną nasyconej solanki i wody w stosunku 1:1 i wysuszono. Po odparowaniu rozpuszczalników otrzymano mieszaninę epimerycznych nienasyconych alkoholi ($R_f = 0,3$, octan etylu/benzen).

500 g mieszaniny epimerycznych nienasyconych alkoholi mieszano energicznie przez 2 godziny z roztworem 140 mg subtelnie rozdrobnionego bezwodnego węglanu potasu w 10 ml metanolu, dodano 2,1 ml 1 N kwasu solnego i 50 ml octanu etylu, oddzielono warstwę organiczną, przemyto kolejno roztworem kwaśnego węglanu sodu i nasyconą solanką, wysuszono i odparowano do sucha. Pozostałość chromatografowano w 20 g Florisilu. Produkty uboczne usunięto przez wymycie eterem i stosując jako następny eluent octan etylu uzyskano mieszaninę epimerycznych dioli ($R_f = 0,2$, octan etylu).

Do roztworu 316 mg mieszaniny epimerycznych dioli w 3 ml chlorku metylenu dodano kolejno w atmosferze azotu, 1,2 ml podwójnie destylowanego 2,3-dwu-wodoropiranylu i 0,1 ml 1% roztworu bezwodnego kwasu p-toluenosulfonowego w czterowodorofuranie.

Po upływie 10 minut dodano 3 krople pirydyny i 50 ml octanu etylu, przemyto kolejno nasyconym roztworem wodnym kwaśnego węglanu sodu i nasyconą solanką wysuszono i odparowano do sucha. Otrzymano jako oleistą pozostałość mieszaninę epimerycznych eterów dwu-(czterowodoropiranylu). ($R_f = 0,6$, octan etylu).

Do roztworu 420 mg mieszaniny epimerycznych eterów dwu-(czterowodoropiranylu) w 10 ml suchego toluenu dodano w atmosferze azotu, w temperaturze –78°C, 1 ml roztworu 2,2 milimoli/ml wodoru dwuizobutyloglinu w toluenie. Po 15 minutach przerwano reakcję przez dodanie 3 ml metanolu a po dalszych 15 minutach dodano w temperaturze pokojowej 25 ml mieszaniny 1:1 nasyconej solanki i wody, następnie ekstrahowano trzykrotnie octanem etylu po 50 ml. Połączone ekstrakty przemyto nasyconą solanką, wysuszono i odparowano rozpuszczalnik. Otrzymano mieszaninę epimerów, 2,3,3 α ,6 α , β -czterowodoro-2(-1-trans-butylene)-5 α (czterowodoropiranyloksy-2)-cyklopentano-[b]-furanu ($R_f = 0,4$, octan etylu benzen 1:1).

1,11 g drobno sproszkowanego bromku (4-karbo-
ksybutylo)-trójfenylofosfonowego ogrzewano przez
godzinę pod zmniejszonym ciśnieniem i w tempe-
raturze 100°C, następnie wprowadzono suchy azot
do wyrównania ciśnienia, suchy produkt reakcji
rozpuszczono w 5 ml dwumetylosulfotlenku i ochłod-
zono do temperatury pokojowej. Do roztworu
wkroplono 2,35 ml 2 M roztworu metanosulfinylo-
metylku sodu w sulfotlenku dwumetylowym, po
czym dodano roztwór 400 mg mieszaniny epimerów
eteru cyklopenteno-[b]-furano-dwu-(czterowodoropi-
ranylowego) w mieszaninie 10 ml dwumetylosul-
fotlenku i 2 ml benzenu, mieszano przez 3 godzi-
ny i odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym
ciśnieniem w temperaturze poniżej 40°C. Pozosta-
łość wytrąsnięto w mieszaninie 100 ml wody
i 10 ml octanu etylu, fazę wodną oddzielono, wy-
ekstrahowano dwukrotnie po 10 ml octanu etylu,
ekstrakt odrzucono zaś wodny roztwór zakwaszo-
no 2 N kwasem szczawiowym do pH 3–4 i ekstra-
howano pięciokrotnie po 10 ml mieszaniny 1:1
eteru i eteru naftowego o temperaturze wrzenia
40–60°C. Fazę organiczną oddzielono, przemyto
nasyconą solanką, wysuszono i odparowano do su-
cha. Otrzymano jako oleistą pozostałość kwas 9 α -
-hydroksy-16-fenoksy-11 α ,15-dwu-(czterowodoropi-
ranyloksy-2)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prosta-
dienowy. (R_F = 0,5, octan etylu).

Przykład II. Postępowano jak w przykła-
dzie I stosując jako reagent odpowiedni fosfonian.
Otrzymano związki o wzorze 12, w którym znacze-
nie symboli R^1 , A i X podano w tablicy I.

Otrzymane związki identyfikowano analizą wid-
mową MRJ i określano R_f w chromatografii cien-
kowiej lub dokładną masę cząsteczkową w
spektrometrze masowym przez oznaczenie jonu
cząsteczkowego lub jonu M^+ -metylowego w po-
chodnej cztero-(trójmetylosililowej) przez dodanie
do badanego związku dwu-(trójmetylosililotrójfluo-
roacetamidu) zawierającego 1% trójmetylochlo-
rosilanu, znanego pod nazwą Regisil i odstawienie
mieszaniny na godzinę do całkowitego przereago-
wania. W niektórych przypadkach poddawano ana-
lizie również fosfonian i nienasycony keton, sta-
nowiące związki pośrednie.

Wyniki analiz podano w tablicy II, stosując na-
stępujące określenia: mp — bardziej polarny, lp —
mniej polarny, dotyczy izomerów rozdzielonych
na żelu krzemionkowym metodą chromatografii
cienkowiej; (a) — produkty syntezy odpo-
wiednio z bardziej polarnego i mniej polarnego
enolu, stanowiącego związek pośredni; (b) — R_f =
= 0,45 po dwóch próbkach na żelu krzemionkowym
przy użyciu 50% roztworu kwasu octowego w octa-
nie etylu jako roztworu rozwijającego; (c) — R_f =
= 0,50 po dwóch próbkach na żelu krzemionkowym,
jak w b.

Tablica I

Nr zwią- zku	R^1	A	X
1	2	3	4
1	fenyl	—CH:CH—	—CH ₂ —
2	fenyl	—CH:CH—	—CH(CH ₃)—
3	fenyl	—CH:CH—	—C(CH ₃) ₂ —
4	fenyl	—CH:CH—	—(CH ₂) ₃ —
5	benzyl	—CH:CH—	—CH ₂ —
6	2-naftyl	—CH:CH—	—CH ₂ —
7	4-chlorofenyl	—CH:CH—	—CH ₂ —
8	4-chlorofenyl	—CH ₂ :CH ₂ —	—CH ₂ —
9	3-chlorofenyl	—CH:CH—	—CH ₂ —
10	2-chlorofenyl	—CH:CH—	—CH ₂ —
11	2,4-dwuchlo- rofenyl	—CH:CH—	—CH ₂ —
12	4-bromofenyl	—CH:CH—	—CH ₂ —
13	4-fluorofenyl	—CH:CH—	—CH ₂ —
14	4-tolil	—CH:CH—	—CH ₂ —
15	3-tolil	—CH:CH—	—CH ₂ —
16	4-III-rzęd.- butylofenyl	—CH:CH—	—CH ₂ —
17	3-trójfluoro- metylofenyl	—CH:CH—	—CH ₂ —
18	4-metyloksy- fenyl	—CH:CH—	—CH ₂ —
19	2-metyloksy- fenyl	—CH:CH—	—CH ₂ —
20	4-dwufenylil	—CH:CH—	—CH ₂ —

Tablica II

Nr zwią- zku	Izomer	Masa cząsteczkowa		Fosforan tempe- ratura wrzenia °C (mm Hg)	Keton tempera- tura topnienia °C
		Otrzymano	Obliczono		
1	2	3	4	5	6
1	mp	M^+ = 678, 3610	678, 3623	178—185/0,05	155—158
	lp	M^+ = 678			
2	mp	M^+ = CH ₃ = 677, 3540	677, 3545	175/02	—
	lp	M^+ = 692	692		
3	mieszanina	M^+ = CH ₃ = 691, 3660	691, 3703	130/01	—
4	mp	M^+ = 706, 3921	706, 3938	166—168/01	120—122
	lp	M^+ = 706			
5	mieszanina	M^+ = 692, 3733	692, 3781	170/0,1	99—101
6	mp	M^+ = 728, 3744	728, 3781	(temperatura topnienia 85—86°C)	185—187

Tablica II (cd.)

1	2	3	4	5	6
7	mp lp	$M^+ = CH_2 =$ $M^+ = 712$	697, 3001 712	170—173/0,1	132—135
8	mp lp	$M^+ = 714, 3399$ $M^+ = 714$	714, 3391	170—173/0,1	132—135
9	mp lp	$M^+ - CH_2 = 697, 2297$ $M^+ = 712$	697, 3000	180/0,2	—
10	mp lp	$M^+ = 712, 3216$ $M^+ = 712$	731, 2609	174—178/0,1	129—132
11	mp	$M^+ - CH = 731, 2599$	731, 2609	—	136—138
12	mieszanina	$M^+ - CH = 741, 2485$	741, 2497	—	—
13	mp lp	$M^+ = 696, 3448$ $M^+ = 696$	696, 3529	—	162
14	mieszanina	$M^+ = 692, 3738$	692, 3781	164/0,05	149
15	mp lp	$M^+ = 692, 3752$ $M^+ = 692$	692, 3781	180/0,5	140—141
16	mieszanina	$M^+ = 734, 4213$	734, 4251	—	—
17	mp lp	$M^+ = 746, 3467$ (b) (c)	746, 3499	—	115—117
18	mp lp	$M^+ = 708, 3717$ $M^+ = 708$	708, 3731	—	—
19	lp mp	$M^+ = 708$ $M^+ = 708, 3710$	708, 3731	—	—
20	mp lp	$M^+ = 754, 3944$ $M^+ = 754$	754, 3938	(temperatura topnienia) 63—64° C	—

Tablica III

Nr zwią- zku	R ⁴	X	Y	Inne podsta- wniki w kwasie prosta- nowym
1	2	3	4	5
21	fenyl	$-CH_2-$	$-N(CH_3)$	—
22	4-chloro- fenyl	$-C(CH_3)_2-$	$-O-$	—
23	4-chloro- fenyl	$-CH_2-$	$-5-$	—
24	3-fluoro- fenyl	$-CH_2-$	$-O-$	—
25	2-fluoro- fenyl	$-CH_2-$	$-O-$	—
26	3,4-dwu- chloro- fenyl	$-CH_2-$	$-O-$	—
27	2,5-dwu- chloro- fenyl	$-CH_2-$	$-O-$	—
28	2-tolil	$-CH_2-$	$-O-$	—
29	2,3-ksylil	$-CH_2-$	$-O-$	—
30	3,6-ksylil	$-CH_2-$	$-O-$	—
31	2-chloro- -4-chloro- fenyl	$-CH_2-$	$-O-$	—
32	3-dwu- metylo- amino- fenyl	$-CH_2-$	$-O-$	—

Tablica III (cd.)

1	2	3	4	5
33	1-naftyl	$-CH_2-$	$-O-$	—
34	4-chloro- -1-naftyl	$-CH_2-$	$-O-$	—
35	2-naftyl	$-CH_2-$	$-O-$	2-metyl
36	6-metylo- -2-naftyl	$-CH_2-$	$-O-$	—
37	6-meto- ksy-2- -naftyl	$-CH_2-$	$-O-$	—
38	3-chloro- fenyl	$-CH_2-$	$-O-$	2-metyl
39	2,3-dwu- chloro- fenyl	$-CH_2-$	$-O-$	—
40	2,6-dwu- chloro- fenyl	$-CH_2-$	$-O-$	—
41	3,5-dwu- chloro- fenyl	$-CH_2-$	$-O-$	—
42	4-chloro- -3-metylo- fenyl	$-CH_2-$	$-O-$	—
43	3-metoksy- fenyl	$-CH_2-$	$-O-$	—
44	1-chloro- -2-naftyl	$-CH_2-$	$-O-$	—
45	5,6,7,8- -cztero- wodoro- -2-naftyl	$-CH_2-$	$-O-$	—

Podczas wytwarzania związku o wzorze 12, w którym A oznacza rodnik etylenowy, oznaczony numerem 8 w tablicach 1 i 2, otrzymany jako związek pośredni nienasycony keton zredukowano do ketonu nasyconego w następujący sposób.

Rozpuszczono 360 mg bardziej polarnego epimeru (epimery przy bocznym łańcuchu butenyowym, przy węglu w pozycji 3) 4-β-(4-p-chlorofenoksy-3-hydroksybutenyl-1)-2,3,3α,β-czterowodoro-2-keto-5α-(p-fenylbenzoiłoksy)-cyklopentano-[b]-furanu w 25 ml etanolu i otrzymany roztwór dodano do borku niklu, uprzednio otrzymanego z 620 mg octanu niklu i 2,5 ml 1 M roztworu borowodoru sodu, mieszaninę wytrząsano w atmosferze wodoru przez 3 godziny i przesączono. Po odparowaniu przesącza do suchości, jako pozostałość otrzymano 4-β-(4-p-chlorofenoksy-3-hydroksybutyl-1)-2,3,3α,β,6α,β-czterowodoro-2-keto-5α-(p-fenylbenzoiłoksy)-cyklopenteno-[b]-furan, którego wartość R_F (50% octanu etylu w toluenie) wynosiła 0,4. Otrzymany nasycony keton użyto do dalszej reakcji zamiast ketonu nienasyconego, do dalszej reakcji w sposób jak opisano w przykładzie I.

Przykład III. Do roztworu 15 mg bardziej polarnego epimeru C-15 kwasu 16-(4-chlorofenoksy)-

-9α,11α,15-trójhdroksy-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowego w 1 ml etanolu dodano w temperaturze 0°C w nadmiarze roztworu dwuazometanu w eterze i po upływie 10 minut rozpuszczalnik odparowano. Jako pozostałość otrzymano 5 pojedynczy epimer C-15 estru metylowego kwasu 16-(4-chlorofenoksy)-9α,11α,15-trójhdroksy-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowego w postaci jasnego oleju o $R_d = 0,3$ (octan etylu).

Widmo MRJ wykazało następujące charakterystyczne pasma:

6,8—7,2 — 4 protony pierścieni aromatycznych;
3,3—5,7 — 4 protony olefinowe;
3,6 — COOCH₃.

Przykład IV. Postępowano jak w przykładzie 1. stosując jako reagent wyjściowy odpowiedni fosfonian lub odpowiadający mu fosforan o wzorze $R^4CH_2 \cdot CO \cdot CH \cdot P(C_2H_5)_2$, w którym R^4 ma znaczenie jak w tablicy 3.

Otrzymano związki o wzorze 13, w którym rodniki R^4 , X i Y mają znaczenia podane w tablicy III. Związki te były identyfikowane jak w przykładzie I. Wyniki tych badań zestawiono w tablicy IV.

Tablica IV

Nr związku	Izomer (a)	Masa cząsteczkowa		Fosfonian temperatura wrzenia °C (mm Hg)	Keton temperatura topnienia °C
		otrzymano	obliczono		
1	2	3	4	5	6
21	mp	$M^+ = 691, 3994$	691, 3490	(b)	145—150
	lp	691			
22	mp	$M-CH_3^+ = 725, 3302$	725, 3313	150/0,05	(c)
	lp				
23	mp	$M^+ = 728, 2977$	728, 3006	(b)	135—138
	lp				
24	mp	$M^+ = 696, 3496$	696, 3531	(d)	138—139
	lp				
25	mp	$M^+ = 696, 3510$	696, 3531	(e)	144
	lp	696			
26	mp	$M^+ = 746, 2791$	746, 2844	(f)	150—152
	lp	746			
27	mp	$M^+ = 746, 2799$	746, 2844	(g)	187—190
	lp	746			
28	mp	$M^+ = 692, 3813$	692, 3781	154—160/0,05	165—167
	lp	692			
29	mp	$M^+ = 706, 3971$	706, 3935	180/0,15	166—168
	lp	706			
30	mp	$M^+ = 706, 3922$	706, 3935	—	140—142
	lp	706			
31	mp	$M^+ = 726$	726	—	113—115
	lp	726			
32	mp	$M^+ = 721, 4020$	721, 4047	(b)	138—145
	lp	721			
33	mp	$M^+ = 728, 3830$	727, 3781	(h)	185—187
	lp	728			
34	mp	$M^+ = 762, 3356$	762, 3388	(i)	(j)
	lp	762			
35	mp	$M^+ = 742, 3946$	742, 3937	mp 85—86	185—187
	lp	742			

Tablica IV (cd.)

1	2	3	4	5	6
36	mp	M ⁺ = 742, 3902	742, 3937	mp 71—72	153
	lp	742			
37	mp	M ⁺ = 758, 3910	758, 3887	mp 58—59	195
	lp	758			
38	mp	M ⁺ = 726, 3346	726, 3391	180/0,2	(k)
	lp	726			
39	mp	M ⁺ —CH ₃ = 731, 2644	731, 2609	175/0,03	153—155
	lp	M ⁺ —CH ₃ = 731			
40	mp	M ⁺ = 746, 2844	746, 2844	mp 89—90	140—142
	lp	746			
41	mp	M ⁺ = 746, 2829	746, 2844	mp 80—82	138—139
	lp	746			
42	mp	M ⁺ = 726, 3397	726, 3391	—	143
	lp	726			
43	mp	M ⁺ = 708, 3745	708, 3730	—1)	129—130
	lp	708			
44	mieszany	M ⁺ = 762, 3402	726, 3391	mp 61—62	195
45	mp ^(m)				
	lp ⁽ⁿ⁾				

Symbole podane w tablicy IV mają następujące znaczenie:

- (a) mp — bardziej polarny; lp — mniej polarny;
 (b) związki otrzymane z fosforanów (nie z fosfonianów) w sposób opisany niżej;
 (c) R_F = 0,5 (50% octan etylu w toluenie);
 (d) R_F = 0,2 (40% octan etylu w dwuchlorku metylenu);
 (e) R_F = 0,4 (5% kwas octowy w octanie etylu);
 (f) R_F = 0,3 (50% octan etylu w chloroformie);
 (g) R_F = 0,23 (50% octan etylu w chloroformie);
 (h) R_F = 0,3 (50% octan etylu w dwuchlorku metylenu);
 (i) R_F = 10% (10% metanol w octanie etylu);
 (j) R_F = 0,8 (50% octan etylu w toluenie);
 (k) R_F = 0,6 (50% octan etylu w toluenie);
 (l) R_F = 0,4 (50% octan etylu w dwuchlorku metylenu);
 (m) R_F = 0,25 (3% kwas octowy w octanie etylu);
 (h) R_F = 0,30 (3% kwas octowy w octanie etylu);
 (m) i (n); δ 6,8 (1H aromatyczny); 6,6 (2H aromatyczny); 5,4 (2H olefinowy) i 5,7 (2H, olefinowy).

Sposób otrzymywania fosforanu o wzorze R⁴CH₂·CO·CH·P(C₂H₅)₃, który można stosować jako reagent zamiast fosfonianu w procesie wytwarzania pochodnych kwasu prostanowego według wynalazku, podano na przykładzie wytwarzania [3-(3-dwumetylocaminofenoksy)-acetonylideno]-trójfenylofosforanu, w sposób następujący:

Do roztworu 685 mg 3-dwumetyloaminofenolu w 20 ml dwumetoksyetanu dodano, w temperaturze -70°C i w atmosferze azotu, 3,85 ml 1,3 M roztworu n-butylolitu w heksanie i pozostawiono do ogrzania się do temperatury pokojowej, następnie dodano roztwór 2,22 g (3-jodoacetonilideno)-trójfenylofosforanu w 100 ml benzenu i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 2 godziny. Mieszaninę poreakcyjną rozcieńczono 100 ml toluenu, przemyto dwukrotnie wodą po 50 ml, wysuszono, od-

parowano rozpuszczalnik, po czym roztarto z eterem. Otrzymano [3-(3-dwumetyloaminofenoksy)-acetonylideno]-trójfenylofosforan o temperaturze topnienia 110—115°C.

³⁰ W podobny sposób otrzymano analogiczne związki: N-metyloanilinofenylotiofosforan (w postaci żywicy) i 4-chlorofenylotiofosforan o temperaturze topnienia 138—165°C.

Przykład V. Postępowano jak w przykładzie III z tą różnicą, że zamiast bardziej polarnego epimeru C-15 kwasu 16-(4-chlorofenoksy)-9α,11α,15-trójhydroksy-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowego stosowano odpowiednie bardziej polarne epimery C-15 i otrzymano następujące estry metylowe pojedynczych epimerów C-15: ester metylowy kwasu 16-(4-fluorofenoksy)-9α,11α,15-trójhydroksy-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowego, R_F = 0,3 (5% metanol w toluenie), δ = 6,8—7,2 (proton aromatyczny), 3,3—3,7 (4 protony olefinowe), 3,6 (ester metylowy); ester metylowy kwasu 9α,11α,15-trójhydroksy-16-(2-naftyloksy)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowego, M⁺ = 670, 3542 (obliczono 670, 3541); ester metylowy kwasu 9α,11α,15-trójhydroksy-2-metylo-16-(2-naftyloksy)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowego, M⁺ = 684, 3678 (obliczono 684, 3697); ester metylowy kwasu 9α,11α,15-trójhydroksy-16-(6-metylo-2-naftyloksy)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowego, M⁺ = 684, 3739 (obliczono 684, 3698); ester metylowy kwasu 9α,11α,15-trójhydroksy-16-(6-metoksy-2-naftyloksy)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowego, M⁺ = 700, 3681 (obliczono 700, 3647); ester metylowy kwasu 16-(3-chlorofenoksy)-9α,11α,15-trójhydroksy-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowego, R_F = 0,3 (octan etylu), M⁺ = 654, 2973 (obliczono 654, 2995); ester metylowy kwasu 9α,11α,15-trójhydroksy-2-metylo-16-(3-chlorofenoksy)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowego, R_F = 0,4 (octan etylu), M⁺ = 668, 3133 (obliczono 668, 3151).

Przykład VI. 20 mg bardziej polarnego epimeru C-15 kwasu 16-(4-chlorofenoksy)-9 α ,11 α ,15-trójhidroksy-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostanowego zadano nadmiarem wody amoniakalnej i otrzymano sól amonową tego kwasu. Nadmiar amoniaku odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, do pozostałości dodano stechiometryczną ilość azotanu srebra, wytrąconą sól srebrową odsączono, wysuszone, następnie rozpuszczono w 0,5 ml jodku n-butylu i mieszano przez godzinę w temperaturze pokojowej. Otrzymany roztwór wyekstrahowano octanem etylu i odparowano do sucha. Pozostałość oczyszczono chromatograficznie na 1 g Florisilu, stosując jako eluent 50% octan etylu w toluenie. Otrzymano ester n-butyłowy kwasu 16-(4-chlorofenilo)-9 α ,11 α ,15-trójhidroksy-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowego, $M^+ = 696$, 3427 (obliczono 696, 3464), $R_F = 0,4$ (octan winylu).

W podobny sposób, z tą różnicą, że zamiast jodku n-butylu stosowano jodek etylu, otrzymano ester etylowy kwasu 16-(4-chlorofenilo)-9 α ,11 α ,15-trójhidroksy-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowego.

Przykład VII. Roztwór 73 mg mieszanego bezwodnika octowego i bardziej polarnego epimeru C-15 kwasu 9 α -acetoksy-16-(4-chlorofenoksy)-11 α ,16-dwu-(czterowodoropiranyloksy-2-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowego w 2 ml mieszaniny 2:1 kwasu octowego i wody mieszano przez 4 godziny w temperaturze 47°C i w atmosferze azotu, po czym rozpuszczalnik odparowano, pozostałość rozpuszczono w 2 ml roztworu wodnego kwaśnego węgla sodu i ekstrahowano octanem etylu trzykrotnie po 2 ml, odrzucając warstwę organiczną. Warstwę wodną przemyto, zakwaszono 2N kwasem szczawiowym do pH 3–4 i ekstrahowano octanem etylu czterokrotnie po 5 ml. Połączone ekstrakty przemyto mieszaniną 1:1 nasyczonej solanki i wody, wysuszone i odparowano do sucha. Pozostałość oczyszczono chromatograficznie na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent 3% kwas octowy w octanie etylu. Otrzymano bardziej polarny epimer C-15 kwasu 9 α -acetoksy-16-(4-chlorofenoksy)-11 α ,15-dwuhidroksy-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowego, $M^+ = 682$, 2942 (obliczono 682, 2944).

Eter dwu-(czterowodoropiranylowy) stosowany jako związek wyjściowy otrzymano w następujący sposób.

Roztwór 70 mg bardziej polarnego epimeru C-15 kwasu 9 α -hydroksy-16-(4-chlorofenoksy)-11 α ,15-dwu-(czterowodoropiranyloksy-2)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowego w 0,15 ml mieszaniny 2:1 pirydyny i bezwodnika octowego utrzymywano w temperaturze pokojowej w ciągu 16 godzin, po czym odparowano lotne substancje, dodając trzykrotnie po 10 ml cykloheksanu i odparowując go za każdym razem.

Jako pozostałość otrzymano mieszaną bezwodnik kwasu octowego i kwasu 9 α -acetoksy-16-(4-chlorofenoksy)-11 α ,15-dwu-(czterowodoropiranyloksy-2)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowego w postaci żółtego oleju (γ max (CH₂Cl) 1720, 1810 cm⁻¹).

Przykład VIII. W sposób jak opisano w

przykładzie I, stosując jako związki wyjściowe odpowiednie fosfoniany otrzymano:

Kwas 9 α ,11 α ,15-trójhidroksy-16-(4-hydroksyfenoksy)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowy, $R_F = 0,2$ i 0,3 (3% kwas octowy w octanie etylu); $\gamma = 6,82$ (4H, aromatyczny, 5,3–5,7 4H, olefinowy); 3,98–5,1 (i wymienialne protony) stosowano fosfonian o $R_F = 0,2$ (10% metanol w octanie etylu) oraz nienasycony keton o temperaturze topnienia 135–140°C.

Kwas 16-furfurylo-9 α ,11 α ,15-trójhidroksy-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowy, $R_F = 0,5$ (3% kwas octowy w octanie etylu); $\delta = 7,5$ (1H) i 6,3 (2H, protony furylowe); 5,1–5,6 (4H, olefinowe); stosowano fosfonian o temperaturze wrzenia 200°C/0,2 mg Hg i nienasycony keton o temperaturze topnienia 92–93°C.

Kwas 16-(3-allylofenoksy)-9 α ,11 α ,15-trójhidroksy-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowy $M^+ = 718$, 3892 (obliczono 718, 3938). Stosowano fosfonian o $R_F = 0,32$ (octan etylu) i nienasycony keton (enon) o temperaturze topnienia 110–112°C.

Przykład IX. Postępowano jak w przykładzie I, z tą różnicą, że zamiast pochodnej kwasu

Tablica V

Nr związku	R ¹	X	Y
1	2	3	4
46	fenyl	—CH ₂ —	—0—
47	fenyl	—CH(CH ₃)—	—0—
48	fenyl	—(CH ₂) ₃ —	—0—
49	1-naftyl	—CH ₂ —	—0—
50	2-naftyl	—CH ₂ —	—0—
51	4-chlorofenyl	—CH ₂ —	—0—
52	4-chlorofenyl	—CH ₂ —	—0—
53	3-chlorofenyl	—CH ₂ —	—0—
54	2-chlorofenyl	—CH ₂ —	—0—
55	4-chlorofenyl	—C(CH ₃) ₂ —	—0—
56	4-bromofenyl	—CH ₂ —	—0—
57	4-fluorofenyl	—CH ₂ —	—0—
58	3-fluorofenyl	—CH ₂ —	—0—
59	2-fluorofenyl	—CH ₂ —	—0—
60	2,4-dwuchloro-fenyl	—CH ₂ —	—0—
61	2,5-dwuchloro-fenyl	—CH ₂ —	—0—
62	3,5-dwuchloro-fenyl	—CH ₂ —	—0—
63	4-tolil	—CH ₂ —	—0—
64	3-tolil	—CH ₂ —	—0—
65	2-tolil	—CH ₂ —	—0—
66	3,5-ksylil	—CH ₂ —	—0—
67	4-chloro-3-metylofenyl	—CH ₂ —	—0—
68	2-chloro-4-metylofenyl	—CH ₂ —	—0—
69	3-trójkfluorometylofenyl	—CH ₂ —	—0—
70	4-metoksyfenyl	—CH ₂ —	—0—
71	4-metoksyfenyl	—CH ₂ —	—0—
72	4-chloro-1-naftyl	—CH ₂ —	—0—

9 α -hydroksyprostanowego stosowano pochodną kwasu 9-ketoprostanowego. Otrzymano związki o wzorze 14, w którym symbole R⁴, X i Y mają znaczenie jak w tablicy V. W celu dokonania pomiarów widm masowych, kwasy przeprowadzono w estry metylowe przy użyciu dwuazometanu, grupy 9-ketonowe blokowano metyloksylaminą, a grupy wodorotlenowe przy C-11 i C-15 chroniono jeśli zachodziła potrzeba jako pochodne trójmetylosililu.

Widma MRJ określano w deuterowanym acetonie. Wyniki analizy podano w tablicy VI.

Tablica VI

Nr związku	Izomer	Charakterystyka związku
1	2	3
46	mieszanina	R _F = 0,2 (aceton/cykloheksan/octan etylu, 1:2:2) MRJ (δ): 6,98–7,28 (5H, protony aromatyczne); 5,48 (2H, cis, olefiny); 5,78 (2H, trans olefiny); 3,5–4,5 (5H =CH O— i —COOH)
47	mieszanina	M ⁺ = 589, 3267 (obliczono 589, 3255 dla estru metylowego 9-metoksymu pochodnej 11,15-dwutrójmetylosililowej); R _F = 0,4 (3% kwas octowy w octanie etylu)
48	mieszanina	R _F = 0,2 (3% kwas octowy w octanie etylu)
49	mieszanina	R _F = 0,4 (3% kwas octowy w octanie etylu) MRJ (δ): protony aromatyczne 8,3–8,5 (1H); 7,7–7,9 (1H); 7,2–7,5 (4H) i 6,8–7,08 (1H)
50	mieszanina	R _F = 0,3 (3% kwas octowy w octanie etylu) MRJ (δ): protony aromatyczne 7,7–7,8 (3H) i 7,1–7,5 (4H)
51	bardziej polarny	M ⁺ = 609, 2633 (obliczono 609, 2709) dla estru metylowego, 9-metoksymu, pochodnej 11,15-dwutrójmetylosililowej); R _F = 0,4 (3% kwas octowy w octanie etylu)
52	mieszanina	R _F = 0,5 (3% kwas octowy w octanie etylu); MRJ (δ): protony aromatyczne 7,3 (4H)
53	bardziej polarny	R _F = 0,3 (3% kwas octowy w octanie etylu); MRJ (δ): protony aromatyczne 7,15 (1H) i 6,9 (3H)
54	mieszanina	R _F = 0,4 (3% kwas octowy w octanie etylu);

Tablica VI (cd.)

1	2	3
55	mieszanina	R _F = 0,5 (3% kwas octowy w octanie etylu); MRJ (δ): protony aromatyczne 7,28 (2H); 7,19 (2H) i 2 rodniki metylowe 1,25 i 1,30 (6H)
56	mieszanina	M ⁺ = 509, 1417 (obliczono 509, 1413) dla estru metylowego, 9-metoksymu
57	mieszanina	R _F = 0,3 (3% kwas octowy w octanie etylu); MRJ (δ): protony aromatyczne 6,91 (2H) i 7,08 (2H)
58	mieszanina	R _F = 0,3 (2% kwas octowy w octanie etylu); MRJ (δ): protony aromatyczne 7,25 (1H) i 6,63 (3H)
59	mieszanina	R _F = 0,4 (5% kwas octowy w octanie etylu); MRJ (δ): protony aromatyczne 7,05 (4H)
60	mieszanina	R _F = 0,4 (0,25% kwas octowy w octanie etylu); MRJ (δ): protony aromatyczne 7,12 (1H); 7,3 (1H) i 7,41 (1H)
61	mieszanina	R _F = 0,34 (3% kwas octowy w octanie etylu); MRJ (δ): protony aromatyczne 7,3 (1H); 7,15 (1H) i 6,9 (1H)
62	mieszanina	R _F = 0,34 (3% kwas octowy w octanie etylu); MRJ (δ): protony aromatyczne 6,9 (3H)
63	mieszanina	R _F = 0,2 (cykloheksan/octan etylu/aceton) 2:2:1; MRJ (δ): protony aromatyczne 6,7 (2H) i 7,1 (2H) i rodnik metylowy 2,28
64	mieszanina	R _F = 0,5 (3% kwas octowy w octanie etylu); MRJ (δ): protony aromatyczne 7,05 (1H) i 6,73 (3H) i rodnik metylowy 2,28
65	mieszanina	M ⁺ = 589, 3824 (obliczono 309, 1413 dla estru metylowego, metoksymu, pochodnej dwu-trójmetylosililowej); R _F = 0,33 (3% kwas octowy w octanie etylu)
66	mieszanina	R _F = 0,2 (cykloheksan/aceton/octan etylu 4:1:2); MRJ (δ): protony aromatyczne 6,5 (3H) i rodniki metylowe 2,28 (6H)
67	mieszanina	R _F = 0,5 (5% kwas octowy w octanie etylu); MRJ (δ): protony aromatyczne 7,2 (1H), 6,85 (2H) i rodnik metylowy 2,3

Tablica VI (cd.)

1	2	3
68	mieszanina	$R_F = 0,4$ (cykloheksan/octan etylu/aceton, 4:2:1); MRJ (δ): protony aromatyczne 7,18 (1H), 6,80 (2H) i rodnik metylowy 2,2
69	bardziej polarny	$R_F = 0,5$ (5% kwas octowy w octanie etylu); MRJ (δ): protony aromatyczne 7,5 (1H) i 7,25 (3H)
70	mieszanina	$R_F = 0,6$ (3% kwas octowy w octanie etylu);
71	mieszanina	$R_F = 0,6$ (3% kwas octowy w octanie etylu);
72	mieszanina	$R_F = 0,4$ (3% kwas octowy w octanie etylu); MRJ (δ): protony aromatyczne 8,4 (1H), 8,15 (1H), 7,6 (3H) i 7,8 (1H)

Pochodne kwasu 9-ketoprostanowego, stosowane jako substancje wyjściowe, można otrzymać przez utlenienie odpowiedniego 9 α -hydroksy związku w sposób jak opisano niżej przez wytworzenie kwasu 9-keto-16-fenoksy-11 α ,15-dwu-(czterowodoropiranyloksy-2)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowego.

Do roztworu 270 mg kwasu 9 α -hydroksy-16-fenoksy-11 α ,15-dwu-(czterowodoropiranyloksy-2)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowego w 5 ml acetonu dodano w temperaturze -10°C roztwór 0,163 ml kwasu chromowego w acetonie (odczynnik Jonesa).

Po upływie 15 minut dodano 1 kroplę izopropanolu, następnie 20 ml octanu etylu, roztwór przemyto mieszaniną 1:1 nasyconej solanki i wody, wysuszono i odparowano. Pozostałość oczyszczono chromatograficznie na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent mieszaninę eteru i eteru naftowego o temperaturze wrzenia $40-60^\circ\text{C}$, w stosunku 1:1. Otrzymano żądany eter 9-keto-dwu-(czterowodoropiranyloksy-2)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowy, $R_F = 0,2$ (50% octan etylu w toluenie).

Przykład X. Postępowano w sposób jak w przykładzie III z tą różnicą, że zamiast kwasu 16-(4-chlorofenoksy)-9 α ,11 α ,15-trójhdroksy-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowego użyto kwas 11 α ,15-dwuhydroksy-16-(2-naftyloksy)-9-keto-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowy. Otrzymano ester metylowy kwasu 11 α ,15-dwuhydroksy-16-(2-naftyloksy)-9-keto-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowego, $R_F = 0,3$ (octan etylu).

Przykład XI. Do roztworu 12 mg kwasu 16-(4-chlorofenylosulfinylo)-9 α ,11 α ,15-trójhdroksy-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowego w 0,5 ml metanolu dodano w temperaturze 0°C roztwór 5 mg nadjodanu sodowego w 0,5 ml wody. Po upływie 18 godzin odparowano rozpuszczalnik i pozostałość wyekstrahowano acetonem. Otrzymano kwas 16-(4-chlorofenylosulfinylo)-9 α ,11 α ,15-trójh-

droksy-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienowy, $M^+ = 744$, 2918 (obliczono 744, 2956), $R_F = 0,2$ (3% kwasu octowego w octanie etylu).

Przykład XII. Postępowano jak w przykładzie IX, stosując jako substancję wyjściową odpowiedni kwas 9-ketoprostanowy. Otrzymano produkty o wzorze 15, których charakterystykę podano w tablicy VII.

Tablica VII

R ⁴	Izo- mer ¹⁾	Masa cząsteczkowa ²⁾	
		znaleziono	obliczono
3-chloro- fenył	mp	(M-CH ₃) ⁺ = = 680, 2979	680, 3010
	lp	680	
3-trójkfluoro- metylofenyl	mp	M ⁺ = 729, 3538	729, 3524
	lp	729	
2,4-dwu- chlorofenył	mp	M ⁺ = 279, 2907	729, 2869
	lp	729	

¹⁾ mp = bardziej polarny, lp = mniej polarny — na żelu krzemionkowym w chromatografii cienkowarstwowej.

²⁾ mierzono dla pochodnej 9-metoksymu 1,11-15-tris(trójmetylosililowego).

Pochodne kwasu 2-ketoprostanowego, stosowane jako substancje wyjściowe, otrzymano przez utlenienie odpowiednich 9-hydroksy związków, jak to opisano w drugiej części przykładu IX.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu prostanowego o wzorze ogólnym 2, w którym R¹ oznacza grupę karboksylową lub alkoksylkarbonylową do 11 atomów węgla, R² oznacza grupę wodorotlenową lub alkanoiloksylową o 1—4 atomach węgla a R³ oznacza atom wodoru, albo R² i R³ łącznie z atomem węgla, do którego są przyłączone, tworzą grupę ketonową, A oznacza rodnik etylenowy lub winylenowy, X oznacza rodnik alkilenowy o 1—3 atomach węgla ewentualnie podstawiony jednym lub dwoma rodnikami alkilowymi o 1—3 atomach węgla, Y oznacza atom tlenu lub siarki, grupę sulfinylową lub alkiloiminową zawierającą do 4 atomów węgla, a R⁴ oznacza rodnik aryłowy, benzyłowy lub furfuryłowy, ewentualnie podstawione takimi podstawnikami jak atom chlorowca, grupa wodorotlenowa, nitrowa, fenyłowa, alkilowa, alkenylova, chlorowcoalkilowa, alkoksylowa, alkenyloksylowa, acyloaminowa zawierająca 1—4 atomy węgla lub dwualkiloaminowa zawierająca rodniki alkilowe o 1—3 atomach węgla, które przy atomie węgla w pozycji 2, 3 lub 4 są ewentualnie podstawione rodnikiem alkilowym o nie więcej niż 4 atomach węgla, oraz farmakologicznie dopuszczalnych soli w przypadku gdy R¹ oznacza grupę karboksylową, **zastrzeżony** tym, że hydrolizuje się związek o wzorze ogólnym 3, lub mieszaniny bezwodnika tego związku, w którym to wzorze R², R³, R⁴, A, X i Y mają wyżej podane znaczenia, a R⁵ i R⁶ niezależnie oznaczają grupę

2-czterowodoropiranylową lub acyloksylową o 1—6 atomach węgla i otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza się w sól, lub w celu przeprowadzenia otrzymanego produktu w postać estrową traktuje się go dwuazoalkanem zawierającym 1—11 atomów węgla lub sól otrzymanego produktu traktuje się halogenkiem alkilu zawierającym 1—11 atomów węgla.

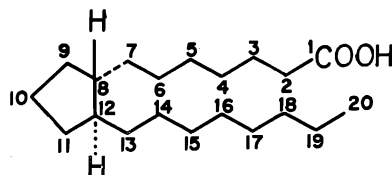
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proces hydrolizy prowadzi się w wodnym lub al-

koholowym roztworze węglanu metalu alkalicznego.

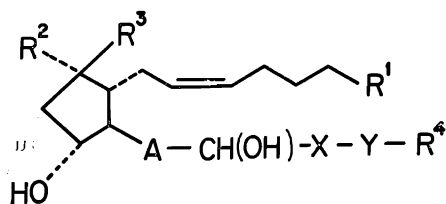
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że stosuje się metanolowy roztwór węglanu potasu.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako sól otrzymanego produktu, którą traktuje się halogenkiem alkilu, stosuje się sól srebrową.

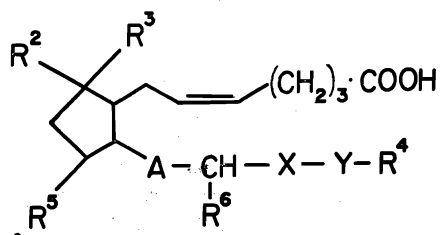
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako halogenek alkilu stosuje się jodek alkilu.



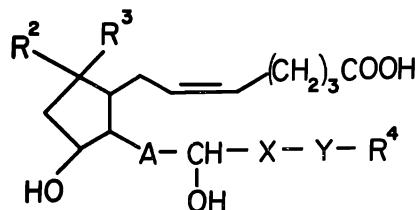
Wzór 1



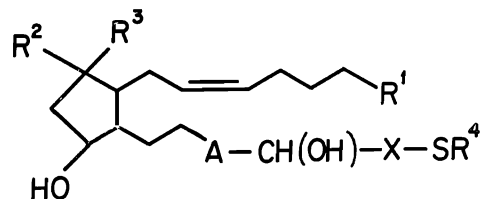
Wzór 2



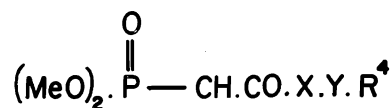
Wzór 3



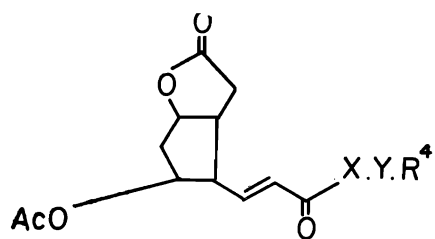
Wzór 4



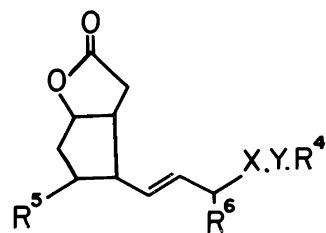
Wzór 5



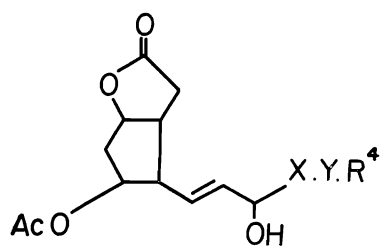
Wzór 6



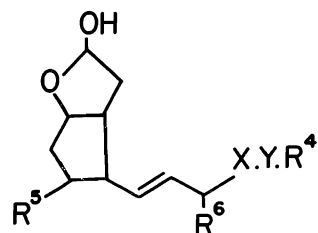
Wzór 7



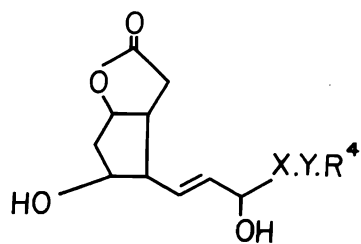
Wzór 10



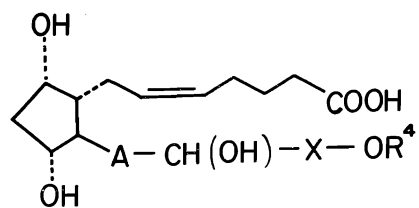
Wzór 8



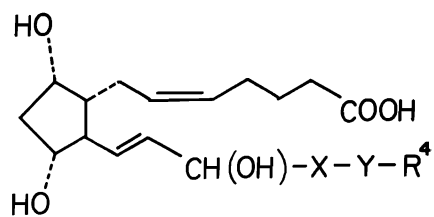
Wzór 11



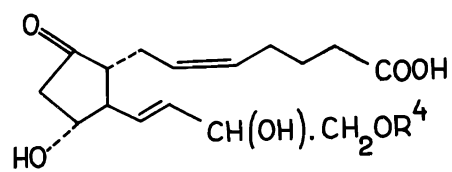
Wzór 9



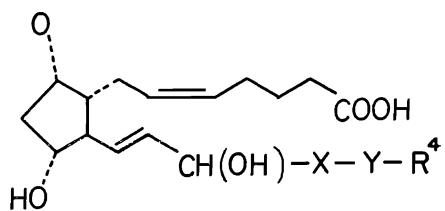
Wzór 12



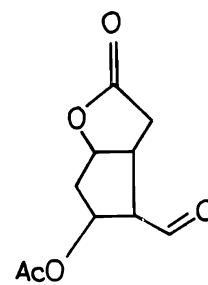
Wzór 13



WZÓR 15



Wzór 14



WZÓR 16