

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 771875 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 771875

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **14.06.1977**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **14.06.1977**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **16.12.1977**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

15.06.1976 GB 7624712 29.09.1976 GB 7640472
01.03.1977 GB 778647

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Beecham Group Limited, Beecham House, Great West Road, Brentford, Middlesex, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Luk, Kong, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •Clayton, J.P., United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 •Rogers, Norman Harold, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Kemialliset välituotteet

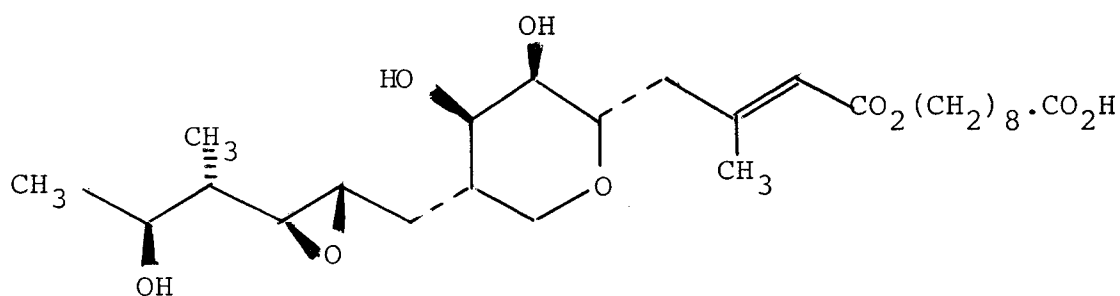
Kemiska mellanprodukter

BEECHAM GROUP LIMITED, Beecham House, Great West Road, Brentford,
Middlesex, Iso-Britannia

Kemialliset välituotteet - Kemiska mellanprodukter

Esillä oleva keksintö koskee kemiallisia välituotteita ja erikoisesti allyylikarboksyylihappoa ja sen suoloja, jotka ovat käyttökelpoisia valmistettaessa antibakteerisesti aktiivisten esterien luokka.

Pseudomoonihapolla on rakenne (I):



ja brittiläisessä patentissa n:o 1 395 907 on esitetty, että sillä on bakteereja tappava aktiivisuus. Nyt on todettu, että molekyylin allyylikarboksyylihapporyhmä on käyttökelpoinen valmistettaessa muita esteröityjä johdannaisia.

Näin ollen esillä olevan keksinnön avulla aikaansaadaan yhdiste, jolla on kaava (II):

Kaavan (II) mukaista yhdistettä, jossa kaksoissidos on E-avaruusrakenteessa, nimitämme moonihapoksi ja sitä nimitetään täällä nimellä tässä selityksessä. Vastaavaa Z-isomeeriä nimitetään isomoonihapoksi. Oletamme, että moonihapolla on sellainen absoluuttinen stereoke-mia, joka on esitetty kaavassa (IIA):

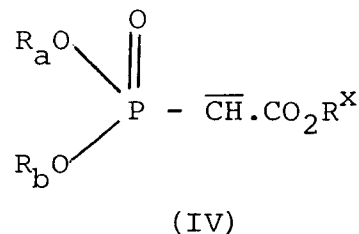
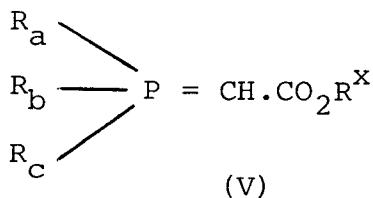
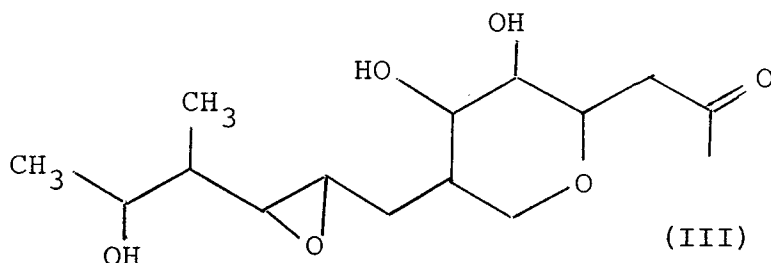


Yhdisteen (II) suolat voivat olla farmaseuttisesti käyttökelpoisia, mutta niiden ei tarvitse olla, koska yhdisteen (II) käyttö perustuu sen käyttöön kemiallisena välituotteena. Tämän yhdisteen sopivia suoloja ovat mm. metallisuolat, esim. aluminiumsuoja, alkalimetallisuolat, kuten natrium- tai kaliumsuolat, maa-alkalimetallisuolat, kuten kalsium- tai magnesiumsuolat, ammonium- tai substituoitua ammoniumsuolat, esim. sellaiset, jotka on muodostettu alempien alkyyliamiinien, kuten trietyyliamiinin, hydroksi-alempi alkyyliamiinin, kuten 2-hydroksietyyliamiinin, bis-(2-hydroksietyyli)-amiinin tai tri-(2-hydroksietyyli)-amiinin, sykloamiinien, kuten bisykloheksyyliamiinin, tai prokaiinin, dibentsyyliamiinin, N,N-dibentsyyli-etyleenidiamiinin, 1-efenamiinin, N-etyylipiperidiinin, N-bentsyyli- β -fenetyyliamiinin, dehydroabietyyliamiinin, N,N'-bis-dehydroabietyyli-etyleenidiamiinin, tai pyridiinityyppisten emästen, kuten pyridiinin, kolloidiinin tai kinoliinin kanssa.

Keksinnön mukaisessa yhdisteessä (II) on trisubstituoitu kaksoissi-

dos ja se voi tämän johdosta esiintyä sekä E(luonnollisessa) että Z(iso)geometrisessä muodossa. On ymmärrettävää, että molemmat kaavan (II) mukaisen yhdisteen geometriset isomeerit sisältyvät keksinnön piiriin, samoin kuin näiden kahden isomeerien seokset. Koska kuitenkin kaavan (II) määrätyn esteröidyn johdannaisen E-isomeerillä on yleensä suurempi aktiivisuus, on edullista käyttää tätä isomeeriä.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa kaavan (III) mukaisesta välituoteketonista millä hyvänsä tunnetulla menetelmällä, jolla ketoni voidaan muuttaa α, β -tyydyttämättömäksi hapoksi. Eräs tällainen menetelmä käsittää kaavan (III) mukaisen yhdisteen, jossa hydroksyyli-ryhmät voidaan suojata kaavan (IV) tai (V) mukaisella yhdisteellä:

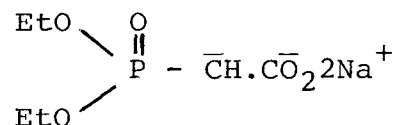


joissa kaavoissa (IV) ja (V) R_a, R_b ja R_c ovat samanlaisia tai erilaisia ja kukin on alempi alkyyli, aryyli tai aralkyyli ja R^x on vety tai karboksyyli-suojaryhmä, joka on poistettavissa neutraaleissa olosuhteissa, ja poistamalla tämän jälkeen mahdolliset hydroksyyli- tai karboksyyli-suojaryhmät.

Edullisin keksinnön mukaisen menetelmän toteuttamismuoto keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi käsittää yhdisteen (III) saatamisen reagoimaan yhdisteen (IV) kanssa. Tässä tapauksessa R_a ja R_b ovat edullisesti metyyli tai etyyli. Siinä tapauksessa, että yhdiste (III) saatetaan reagoimaan yhdisteen (V) kanssa, ovat R_a, R_b ja R_c kaikki edullisesti fenyyliä.

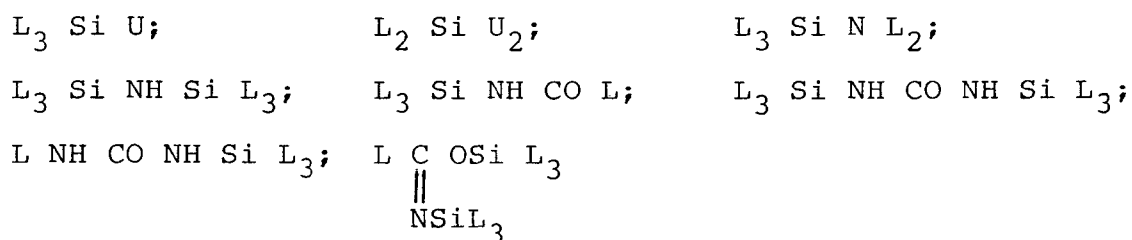
Reaktio toteutetaan tavallisesti inertissä liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, heksaanissa, bentseenissä, tetrahydrofuraanissa, esim. lämpötilassa noin 10-100°C, edullisesti inertisessä kaasukehässä, kuten typpikehässä. Näissä olosuhteissa reaktio tapahtuu tasaisesti muutaman minuutin ja muutaman tunnin välisenä aikana ja tuote voidaan erottaa millä hyvänsä tavanomaisella menetelmällä, esim. haihduttamalla liuotin tai saostamalla saostusaineella, jota seuraa suodattaminen. Useissa tapauksissa voidaan reaktio toteuttaa liuottimessa, johon tuote on liukenematon, ja tällaisissa tapauksissa saostettu kiinteä aine voidaan ottaa talteen suodattamalla. Tuotteen puhdistaminen voi tapahtua millä hyvänsä tavanomaisella kromatograafisella tai uudelleenkiteyttämismenetelmällä.

Siinä tapauksessa, että yhdiste (III) saatetaan reagoimaan yhdisteen (IV) kanssa ja ryhmä R^X on vety, on sopivaa käsitellä yhdistettä (IV) ensin voimakkaalla emäksellä. Voidaan käyttää esim. natriumhydridiä, joka muodostaa dinatriumsuolan



joka saatetaan reagoimaan yhdisteen (III) kanssa.

Vaihtoehtoisesti voi ryhmä R^X olla karboksyyli-suojaryhmä, joka poistetaan reaktion jälkeen. Johtuen molekyylin herkkyydestä sekä hapon että emäksen suhteen on tällainen karboksyyli-suojaryhmä voitava poistaa sopivan lievissä olosuhteissa. Sopivia karboksyyli-suojaryhmiä ovat esim. 2,2,2-trikloorietyyliesteri (joka voidaan poistaa sinkin avulla alemmassa alkoholissa, esim. metanolissa), fenyyli-, pentakloorifenyyli-, bentsyyli- ja t-butyyliesteriryhmät. Muita sopivia karboksyyli-suojaryhmiä ovat silyyliryhmät. Tässä tapauksessa saatetaan karboksyylihappo reagoimaan silyloimisaineen, kuten halosilaanin tai silatsaanin kanssa, jolla on kaava



joissa kaavoissa U on halogeeni ja eri ryhmät L, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat kukin vety tai alkyyli, alkoksi, ariyli tai aralkyyli. Eräs edullinen silyloimisaine on N,O-bis-(trimetyylisilyyli)asetamidi, joka aikaansaa hapon trimetyylisilyylijohtannaisen.

Ennen edellä esitettyä keksinnön mukaista menetelmää voi olla edullista suojata hydroksyyli-ryhmät yhdisteessä (III). Vaikkakin reaktio yhdisteen (IV) tai (V) kanssa on mahdollinen ilman hydroksyyli-suojausta, saadaan yleensä tuotetta (II) suuremmalla saannolla mikäli hydroksyyli-ryhmät ovat suojatut. Tällaisten suojaryhmien tulee myös olla poistettavissa sopivan lievissä olosuhteissa, ja sopivia ryhmiä ovat mm. silyyli-ryhmät, jotka aikaansaadaan silyloimisaineen avulla, kuten edellä on esitetty. Erittäin sopivia hydroksyylin suojaryhmiä ovat trimetyylisilyyli, t-butyylidimetyylisilyyli ja metyyliitiometyyli. Edullisin hydroksyylin suojaryhmä on trimetyylisilyyli, koska se voidaan poistaa helposti reaktion päättymisen jälkeen.

Kaavan (II) mukaisia yhdisteitä voidaan myös valmistaa saattamalla ketoni, jolla on kaava (III), reagoimaan

(a) etynyylieetterin kanssa, jolla on kaava (VI):



jossa kaavassa R^{X} on määritelty edellä ja käsittelemällä tuotetta tämän jälkeen hapolla,

(b) α -litium-karboksyylihappojohdannaisen kanssa, jolla on kaava (VII):



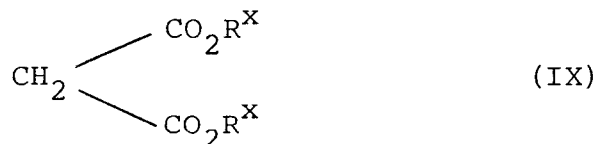
jossa kaavassa R^{X} on määritelty edellä ja R^{Y} on silyyli-ryhmä, edullisesti trimetyylisilyyli,

(c) malonihappojohdannaisen kanssa, jolla on kaava (VIII):



jossa kaavassa R^{X} on määritelty edellä, titaani-kloridin ja pyridiinin läsnäollessa,

(d) reagenssin kanssa yhdisteen (V) muuttamiseksi enamiiniksi, ja saattamalla tämä enamiini tämän jälkeen reagoimaan sellaisen malonihappojohdannaisen kanssa, jolla on kaava (IX):



jossa kaavassa R^{X} on määritelty edellä.

Kaavan (III) mukainen yhdiste on arvokas välituote ja muodostaa myös keksinnön osan.

Tämä yhdiste voidaan valmistaa sellaisella menetelmällä, joka käsittää kaavan (I) mukaisen pseudomoonihapon tai sen esterin käsittelemisen otsonilla.

Tämä reaktio voidaan toteuttaa suojaamatta hydroksyyli-ryhmiä pseudomoonihapossa ja se toteutetaan edullisesti alhaisessa lämpötilassa, esim. välillä -50 ja -80°C , edullisesti välillä -70 ja -80°C .

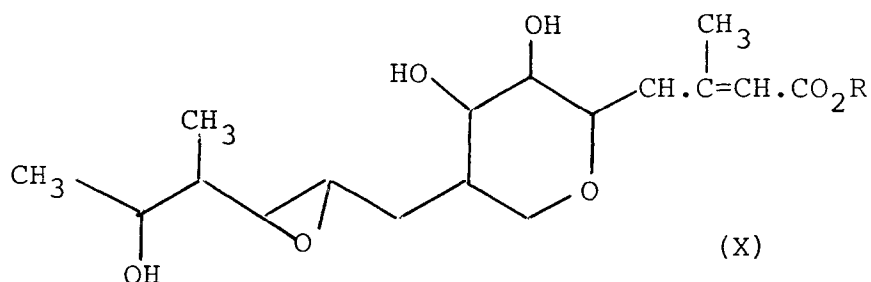
On huomattava, että yhdisteen (III) triasetaatijohdannainen on esitetty brittiläisessä patentissa n:o 1 395 907 pseudomoonihapon rakennetta koskevan selityksen yhteydessä. Yhdiste (III) ei kuitenkaan kuulu tämän patentin suojapiiriin eikä patenttijulkaisussa ole esitetty menetelmää asetaattiryhmien poistamiseksi yhdisteen (III) valmistusta varten.

Kaavan (II) mukainen yhdiste voidaan myös valmistaa kaavan (II) mukaisen yhdisteen esterin kemiallisen tai entsymaattisen hydrolyysin avulla sellaisissa olosuhteissa, jotka eivät vaikuta haitallisesti molekyylin muuhun osaan.

Kaavan (II) mukaisen yhdisteen esterit sisältyvät suomalaiseen patenttiin n:o (pat.hak. n:o 77 1876) ja mitä hyvänsä tällaista esteriä voidaan käyttää yhdisteen (II) hydrolysoimiseksi. Tavallisesti on edullista käyttää luonnossa esiintyvää esteriä tai kaavan (I) mukaista pseudomoonihappoa.

Eräs erittäin edullinen menetelmä tämän hydrolyysin toteuttamiseksi yhdisteen (II) valmistusta varten käsittää:

(a) sellaisen yhdisteen suojaamisen, jolla on kaava (X):



jossa kaavassa R on esterin muodostava radikaali, hydroksyyli-suojaryhmällä, joka on kestävä alkalisisissa olosuhteissaja joka voidaan poistaa heikosti happamissa olosuhteissa,

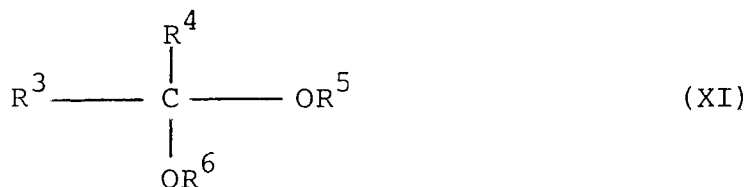
(b) saadun yhdisteen esteriradikaalin $-CO_2R$ hydrolysoimisen alkalisisissa olosuhteissa, ja

(c) hydroksyyლისuojaryhmän poistamisen.

Hydroksyyli-suojaryhmän valinta on tärkeä esillä olevassa menetelmässä, koska kaavan (II) $\overline{[ja (X)]}$ mukainen molekyyli muuttuu helposti alkalisisissa olosuhteissa, jotka ovat välttämättömät esterihydrolyysivaiheen toteuttamiseksi. Voi olla ainoastaan välttämätöntä suojata hydroksyyli-ryhmä molekyylin asemassa 4, mutta tämä aikaansaadaan kaikkein sopivimmin joko suojaamalla glykoliryhmä, so. hydroksyyli-ryhmät asemassa 3 ja 4, yhdellä ainoalla suojaryhmällä, tai suojaamalla kaikki kolme hydroksyyli-ryhmää.

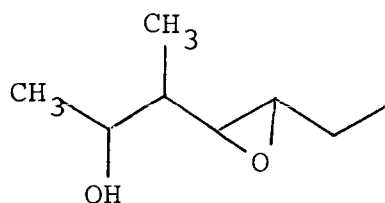
Sopivan hydroksyyli-suojaryhmän valinta on myös tärkeä ja sen tulee (a) reagoida helposti hydroksiryhmän kanssa, (b) olla pysyvä alkalisisissa olosuhteissa ja (c) olla joko poistettavissa heikosti happamissa olosuhteissa, jotka eivät aiheuta molekyylin rakenteen muuttumista, tai muutettavissa heikosti happamissa olosuhteissa joksikin toiseksi ryhmäksi, joka voidaan poistaa alkalisisissa tai entsyymaattisissa olosuhteissa.

Edullisesti suojataan glykoliryhmä, ja sopivia reagensseja hydroksisuojarjhmän muodostamiseksi ovat mm. sellaiset yhdisteet, joilla on kaava (XI):



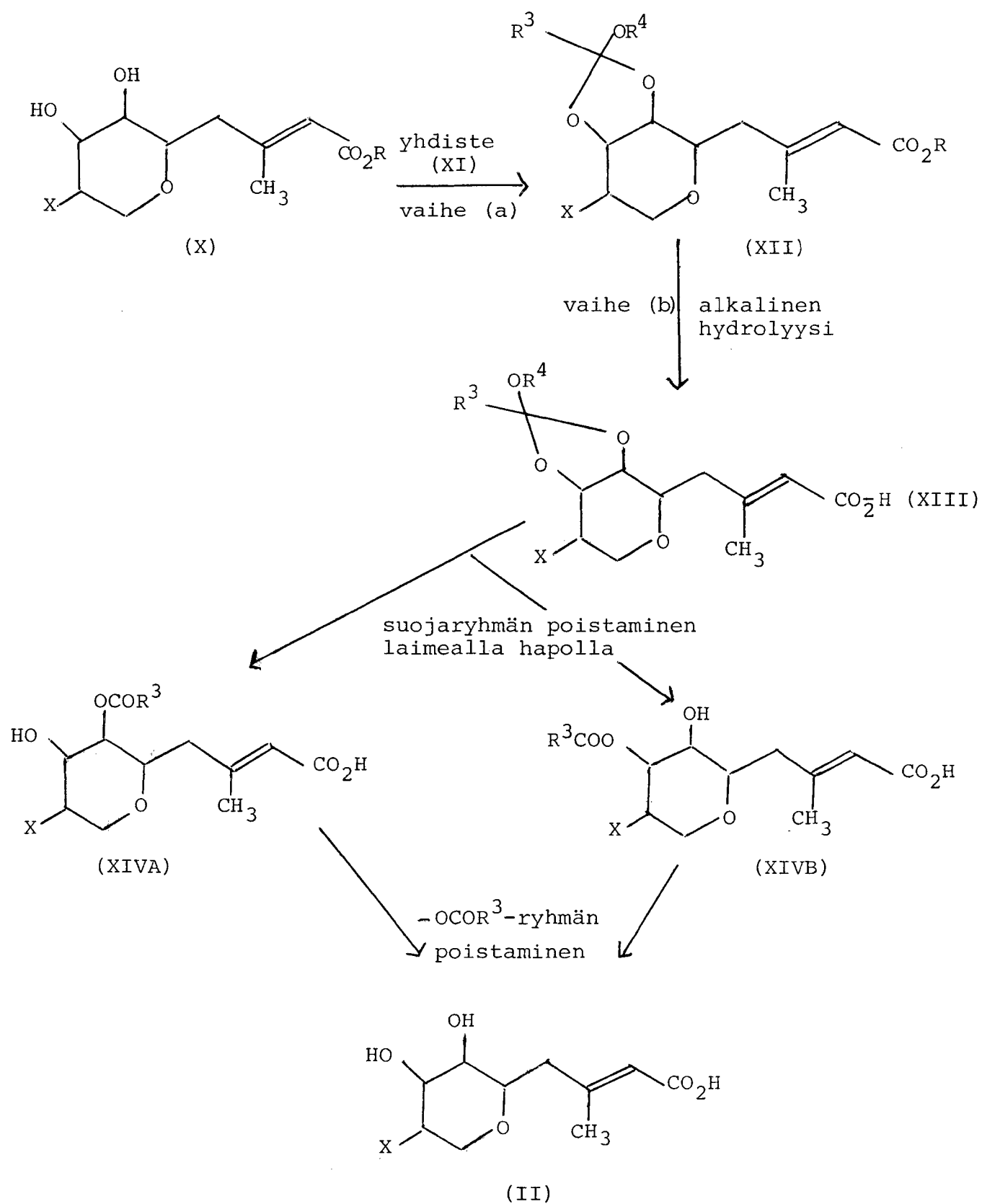
jossa kaavassa R^3 on vety tai C_{1-6} -alkyyyliryhmä, ja R^4 , R^5 ja R^6 ovat kukin erikseen C_{1-6} -alkyyyliryhmä.

Kaavan (XI) mukaisen yhdisteen käyttö hydrolyysikäsitteilyssä on esitetty kaaviossa A, jossa X on jäännös



(jossa hydroksyyyliryhmä voi olla myös suojattu reaktion aikana).

KAAVIO A



Ryhmä R^3 voi olla esim. vety, metyyli, etyyli, n- tai iso-propyyli. Kaikkein sopivimmin R^3 on vety niin, että kaavan (XI) mukainen yhdiste on trialkyyliortoformaatti. Tällaisessa tapauksessa ovat ne ryhmät, jotka jäävät kiinnittyneiksi hydroksyyliiryhmiin kaavoissa (XIVA) ja (XIVB), formyyliiryhmiä ja ne voidaan poistaa helposti heikosti alkalisisissa olosuhteissa vapaan hydroksyyliiryhmän uudelleenmuodostamiseksi hajottamatta molekyylin jäljelle jäänyttä osaa. Mikäli ryhmä R^3 on C_{1-6} -alkyyliiryhmä, voidaan vastaavat C_{1-6} -alkano-yyli-suojaryhmät yhdisteissä (XIVA) ja (XIVB) myös poistaa joko kemiallisen tai entsyymaattisen hydrolyysimenetelmän avulla.

Ryhmät R^4 , R^5 ja R^6 voivat olla esim. metyyli-, etyyli-, n- tai iso-propyyli, n- tai iso-, sek- tai tert-butyyli. Ryhmät R^4 , R^5 ja R^6 ovat edullisesti samanlaisia ja kukin niistä on metyyliiryhmä. Ryhmä R on sopivasti $-(CH_2)_8CO_2H$, ts. kaavan (X) mukainen lähtöaine on pseudomoonihappo.

On huomattava, että yhdisteen (XII) muodostaminen kaaviossa A lisää uuden optisesti aktiivisen keskuksen molekyyliin ja yhdiste (XII) saadaan tavallisesti kahden epimeerin seoksena. On tarpeetonta erottaa näitä epimeerejä ja optisesti aktiivinen keskus poistuu kun tämä glykoli-suojaryhmä mahdollisesti poistetaan.

Vaiheen (b) alkalinen hydrolyysi voidaan toteuttaa millä hyvänsä tavanomaisella menetelmällä. Sopivia tämän vaiheen emäksiä ovat epäorgaaniset emäkset, erikoisesti alkalimetallihydroksidit, kuten natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, karbonaatit, kuten kaliumkarbonaatti, ja bikarbonaatit, kuten natriumbikarbonaatti ja kaliumbikarbonaatti. Reaktio toteutetaan yleensä ympäristön lämpötilassa 1-10 tunnin kuluessa. Sopiva lämpötila on $20-80^\circ C$, edullisesti $50-80^\circ$, erikoisesti $60-70^\circ C$.

Hydroksyyli-suojaryhmä poistetaan sitten tavanomaisella menetelmällä riippuen käytetyn hydroksyyli-suojaryhmän laadusta ja kaavan (II) mukainen yhdiste erotetaan.

Hydroksyyli-suojaryhmä voi olla sellainen, että se voidaan poistaa suoraan, tai vaihtoehtoisesti se voidaan muuttaa käsittelemällä heikolla hapolla erilaiseksi suojaryhmäksi, joka voidaan sitten poistaa alkalisisissa olosuhteissa. Tämä viimeksimainittu tapaus on esitetty kaaviossa A, jossa glykoli-suojaryhmä muutetaan hapon avulla

ryhmäksi $-\text{OCOR}^3$, joka sitten poistetaan.

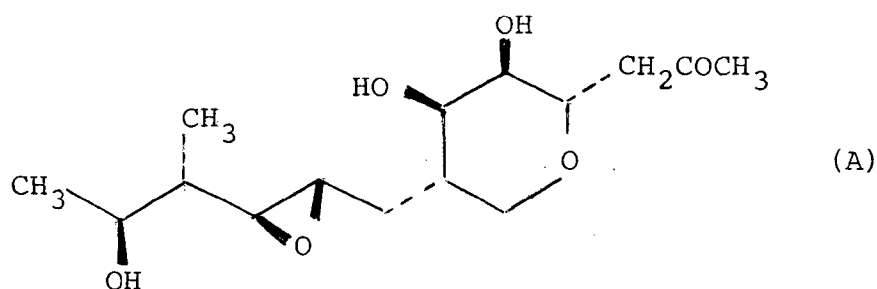
Hydroksyyllisuojarahmā poistetaan sitten tavanomaisella menetelmällä, jota käytetään määrätyn hydroksyyli-suojarahmän poistamiseksi ja kaavan (II) mukainen yhdiste erotetaan.

Yhdiste (II) on arvokas välituote valmistettaessa sen bakteereja tappavia aktiivisia estereitä, kuten suomalaisessa patentissa n:o (pat.hak. n:o 77 1876) on esitetty.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä.

Esimerkki 1

2S-asetonyyli-3R,4R-dihydroksi-5S-(2S,3S-epoksi-5S-hydroksi-4S-metyyliheksyyli)-2,3,5,6-tetrahydropyranin valmistus
(yhdiste A)



Otsonoidun hapen (noin 1 %) annettiin poreilla sellaisen liuoksen lävitse, jossa oli metyyliipseudomonaattia (0,514 g) metanolissa (8 ml) ja pyridiinissä (2 tippaa) lämpötilassa -78°C 1/2 tuntia (siksi kunnes kehittyi sininen väri). Ylimäättäinen otsoni puhallettiin pois kuivan typen avulla lämpötilassa -78°C . Tämän jälkeen lisättiin trietyylifosfiittia (80 %; 0,3 ml) ja reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan. Liuotin poistettiin huoneen lämpötilassa tyhjössä ja jäännöstä käsiteltiin kromatograafisesti piioksidigeelillä (20 g). Elutoitaessa patsaskloroformi-metanolilla (93:7) nopeudella 2 ml min^{-1} saatiin otsikossa mainittu yhdiste (0,299 g), sp. $85-86^{\circ}$ (kloroformista), $[\alpha]_D^{20} + 11,9^{\circ}$ (c, 1,0 CHCl_3), vmaks (CHCl_3) 1708, 1112, 1080 ja 1050 cm^{-1} .

Esimerkki 2

4-3R,4R-dihydroksi-5S-(2S,3S-epoksi-5S-hydroksi-4S-metyyliheksyyli)-2,3,5,6-tetrahydropyran-2S-yyli-3-metyyllibut-2E-enonihapon (moonihappo) valmistus

a) Lähtien pseudomoonihaposta (suojaamatta)

Natriumpseudomonaattia (10 mg) ja kaliumkarbonaattia (15 mg) liuotettiin veteen (2 ml). Saatua liuosta kuumennettiin lämpötilassa 60°C ja reaktiota säädettiin analyyttisen korkeapaine-nestekromatograafisen menetelmän avulla, joka osoitti 1 1/2 tunnin kuluttua, että moonihapon optimimuuttuminen oli tapahtunut.

Moonihapon läsnäolon vahvistamiseksi jäähdytettiin reaktioseos, laimennettiin vedellä (3 ml), kyllästettiin natriumkloridilla, kerrostettiin etyyliasetaatin kanssa (10 ml) ja pH säädettiin arvoon 2,0 nopeasti sekoittamalla. Orgaaninen kerros erotettiin ja vesifaasi uutettiin uudelleen etyyliasetaatilla (2 x 10 ml). Värittömät etyyliasetaattiuutteet yhdistettiin, niitä käsiteltiin ylimäärin käytetyllä diatsometaanin eetteriliuoksella ja haihdutettiin kuiviin. Saatu esteriseos tutkittiin h.p.l.c.-menetelmällä käyttäen useita liuotinjärjestelmiä. Kromatogrammin päähuipuilla todettiin olevan identtiset retentioajat metyyylimonaatin ja metyylipseudomonaatin autenttisiin näytteisiin verrattuna, mikä vahvisti moonihapon läsnäolon yhdessä hydrolysaatissa olevan lähtöaineena käytetyn pseudomoonihapon kanssa.

b) Lähtien metyyylimonaatista

Metyylimonaatin (10 mg) liuos metanolissa (0,5 ml) lisättiin kaliumkarbonaatin (15 mg) liuokseen vedessä (0,5 ml). Liuosseos kuumennettiin lämpötilaan 60°C. Puolen tunnin kuluttua vahvasti huippuretentioaikojen vertailu autenttisen moonihapon kanssa h.p.l.c.-analyysiä käyttäen hydrolysaatissa olevan moonihapon esiintymisen.

Esimerkki 3

Moonihapon valmistus ketoni-A:sta käyttäen Wittig-kondensaatiota

(1) Dietyylikarboksimeyleenifosfonaatti

Trietyylifosfonoasettaattia (44,8 g; 0,2 M) liuotettiin 1-n natriumhydroksidiliuokseen (200 ml; 0,2 M) ja sekoitettiin huoneen lämpötilassa yli yön. Tämän jälkeen säädettiin pH arvosta 9,0 arvoon 1,0 laimean kloorivetyhapon avulla. Liuos kyllästettiin natriumkloridilla ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 100 ml). Viimemainittu pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin tyhjöissä, jolloin saatiin viskoottinen väritön öljy, joka kiteytyi valkoiseksi, kiinteäksi aineeksi kun sitä pidettiin huoneen lämpötilan alapuolella (37,4 g; 96 %). Ohutkerroskromatografiassa todettiin yksi komponentti klo-

roformissa arvossa $R_f = 0,02$ ja sitä voitiin tarkastella jodihöyryssä, $n_D^{23} = 1,3900$. δ (CDCl_3) 9,33 (1H, s, CO_2H), 4,07 (4H, oktetti, $\text{Me}-\underline{\text{CH}_2}-\text{O}-\text{P}$, $J_{\text{HH}} = 6$ Hz, $J_{\text{HP}} = 8$ Hz), 2,88 (2H, d, $\text{P}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CO}_2\text{H}$, $J_{\text{HP}} = 22$ Hz) ja 9,25 (6H, t, $\underline{\text{CH}_3}-\text{CH}_2$, $J = 6$ Hz). Säteilystettäessä arvossa δ 9,25 saadaan kaksoisjuova arvossa 4,07 ja $J_{\text{HP}} = 8$ Hz, ν_{maks} (kalvo) 1730 ($\text{C}=\text{O}$ Str.), 1230 ($\text{P}=\text{O}$ str.), 1170 ($\text{P}-\text{O}$ vib.), 1050 ($\text{P}-\text{O}$ vib.) cm^{-1} . (Todettu: C 37,10; H 7,07; P 15,66 %; $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{PO}_5$ vastaa: C 36,74; H 6,69; P, 15,79 %).

(2) Moonihappo

N,O-bistrimetyylisilyyliasetamidia (1,52 ml; 6 mM) lisättiin liuokseen, jossa oli 2-asetonyyli-3,4-dihydroksi-5-(5-hydroksi-2,3-epoksi-4-metyyliheksyyli)-2,3,5,6-tetrahydropyraania (302 mg; 1 mM) kuivassa asetonitriilissä (6 ml). Liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunti ja se haihdutettiin tämän jälkeen kuiviin tyhjässä lämpötilassa 40°C . Öljymäinen jäännös liuotettiin kuivaan dimetyyliformamidiin (6ml) käyttöä varten seuraavassa vaiheessa.

Natriumhydridiä (114 mg; puhtaus 80 %; 3,8 mM) lisättiin annoksitain 1/2 tunnin kuluessa dietyylikarboksimeetyleenifosfonaatin (392 mg; 2 mM) liuokseen kuivassa dimetyyliformamidissa (5 ml) lämpötilassa 0° tyypikehässä. Seosta sekoitettiin lämpötilassa 0°C vielä 2 tuntia. Edellä mainitun silyloidun ketonin liuos lisättiin tipotain tähän seokseen lämpötilassa 0°C tyypikehässä ja saatua reaktioseosta sekoitettiin yli yön huoneen lämpötilassa. Viimemainittu haihdutettiin kuiviin ja tumma jäännös liuotettiin veteen (10 ml) ja etanoliin (10 ml) ja pH säädettiin arvoon 1,8. Viiden minuutin kuluttua huoneen lämpötilassa laimennettiin liuos vedellä (15 ml), kyllästettiin natriumkloridilla ja uutettiin etyyliasetaatilla (4 x 10 ml). Viimemainittu pestiin suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin tyhjässä moonihapon saamiseksi.

Saadun öljyseoksen näyte liuotettiin etyyliasetaattiin ja sitä käsiteltiin diatsometaanilla, jolloin läsnä oleva moonihappo muutettiin metyyylimonaatiksi. Viimemainitun läsnäolo voitiin vahvistaa neljän analyyttisen h.p.l.c.-vertailun avulla käyttäen autenttista puhdasta metyyylimonaattia.

Esimerkki 4

4- α -3R,4R-dihydroksi-5S-(2S,3S-epoksi-5S-hydroksi-4S-metyyliheksyyli)-
2,3,5,6-tetrahydropyran-2S-yyli β -3-metyyllibut-2E-eenihappo
(moonihappo) (käyttäen suojausta)

Pseudomoonihappoa (10 g; 20 mM) liuotettiin trimetyyliortoformaattiin (50 ml). Sitten lisättiin p-tolueenisulfonihappoa (20 mg) ja liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1/2 tuntia ja se haihdutettiin tämän jälkeen kuiviin tyhjössä. Saatu öljy liuotettiin l-n natriumhydroksidiliuokseen (100 ml ; 100 mM) ja liuosta sekoitettiin lämpötilassa 65°C 2 tuntia. Hydrolyysin (hplc) päättymisen jälkeen jäädytettiin liuos ja pH säädettiin arvoon 7,0 kloorivetyhapon avulla. Lisättiin metanolia (75 ml) ja pH säädettiin arvoon 2,0 5-n kloorivetyhapon avulla ja reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1/4 tuntia. Tämän jälkeen säädettiin pH uudelleen arvoon 9-9,5 natriumhydroksidiliuoksella ja pidettiin tässä arvossa siksi, kunnes oli tapahtunut O-formaatin täydellinen hydrolyysi (noin 3 tuntia huoneen lämpötilassa; hplc). Tämän jälkeen pH säädettiin arvoon 7,0 ja liuos haihdutettiin pieneen tilavuuteen (10-20 ml), kyllästettiin natriumkloridilla, kerrostettiin etyyliasetaatin kanssa ja samalla sekoittaen säädettiin pH arvoon 3,0. Etyyliasetaattikerros erotettiin, pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja haihdutettiin öljyksi, joka liuotettiin veteen lisäämällä l-n natriumhydroksidiliuosta pH-arvoon 7,5 saakka. Saatu natriummonaatin ja natrium-9-hydroksimononaaatin liuos haihdutettiin kuiviin tyhjössä (12,64 g). Tämä kiinteä aine uutettiin etanolilla (2 x 50 ml) ja suodatettiin. Etanolisuodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin natriummonaattia (9,62 g) valkoisena kiinteänä aineena. Viimemainittu liuotettiin veteen etyyliasetaatin avulla ja hapotettiin pH-arvoon 3,0. Etyyliasetaattiuute pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja haihdutettiin tyhjössä öljyksi (8,48 g). Hangattaessa kuivan eetterin kanssa saatiin moonihappoa valkoisena kiinteänä aineena, joka otettiin talteen ja kuivattiin (2,62 g; 38 %), sp. 133-135°C (kiteet etanolista, sp. 146-147°C) (todettu: C 59,0, 8,2 % C₁₇H₂₈O₇ vastaa: C 59,3; H 8,2 %). Tlc-analyysissä esiintyi yksi komponentti R_f = 0,44 kloroformissa asetonissa ja etikkahapossa suhteessa 12:5:3 ja yksi huippu hplc-analyysissä α -D-13° (c, 1,0 EtOH) ja -20° (c, 1,0 1 % NaHCO₃), vmaks (KBr) 3300, 2960, 2950, 1690, 1640, 1450, 1250 cm⁻¹, λ maks 221 nm (ϵ m 11,200), δ _H (d⁶-DMSO) 5,55 (1H, s, =CH), 2,05 (3H, s, -C=C), 1,05 (3H, d, >CHCH₃) ja 0,80 (3H, d, >CHCH₃),
 $\begin{array}{c} | \\ \text{CH}_3 \end{array}$

δ_C (d^6 -DMSO) (2 signaalia DMSO-huippujen alapuolella) 167,3, 156,4, 117,6, 74,5, 69,4, 68,2, 67,7, 64,6, 59,0, 54,6, 37,3, 31,47, 20,0, 18,4 ja 11,6, m/e 227 (82 %, $M^+ - H_2O - C_5H_7O_2$), 141 (43 %) 111 (100 %).

Esimerkki 5

Natriummonaatti

Esimerkissä 7 valmistettu moonihappo (3,44 g; 1 mM) suspendoitiin veteen (10 ml). Sitten lisättiin 1/10-n natriumhydroksidiliuosta (10 ml; 1 mM) sekoitettuun suspensioon siksi, kunnes täydellinen liukeneminen oli tapahtunut (pH 7,5). Viimemainittu jäädytyskuivattiin ja kuivattiin lopuksi tyhjässä P_2O_5 :n avulla. (3,66 g; 100 %). $[\alpha]_D^{20} - 20^\circ$ (c, 1,0 H_2O) vmaks (KBr) 3400, 2970, 1650, 1550 cm^{-1} . λ maks (EtOH) 214 nm (ϵ m 14,600), δ_H (d^6 -DMSO) 5,16 (1H, s, =CH), 1,95 (3H, s, =CCH₃), 1,05 (3H, s, >CHCH₃) ja 0,79 (3H, d, >CHCH₃).

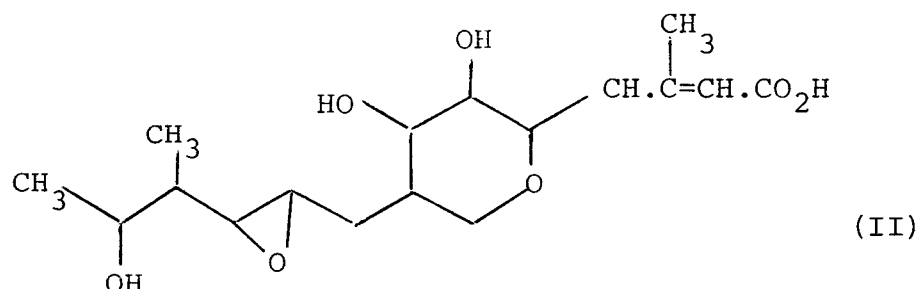
Esimerkki 6

Moonihapon parannettu erottaminen

Puhdasta, kiteistä pseudomoonihappoa (1,00 g; 2 mM) liuotettiin trimetyyliortoformaattiin (10 ml) ja sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 min p-tolueenisulfonihapon (10 mg) kanssa. Liuotin poistettiin sitten alipaineessa ja jäännösöljy liuotettiin välittömästi 1-n NaOH:on (10 ml; 10 mM). Liuosta sekoitettiin lämpötilassa 65°C 3 tuntia, se jäähdytettiin sitten ja pH säädettiin arvoon 7,0 väkellä HCl:llä. Lisättiin metanolia (10 ml), pH säädettiin arvoon 2,0 5-n HCl:llä ja liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 15 min. pH nostettiin sitten arvoon 9,0-9,5 NaOH:lla ja pidettiin tässä arvossa 3 tuntia, jonka jälkeen HPLC-analyysissä ilmeni, että O-formaatti oli täysin hydrolysoitunut. Tämän jälkeen säädettiin pH arvoon 7,0 ja liuos haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Jäännökseksi jäänyt kiinteä aine liuotettiin veteen (20 ml), kyllästettiin NaCl:llä, kerrostettiin etyyliasetaatin kanssa ja hapotettiin pH-arvoon 3. Orgaaninen kerros erotettiin ja vesikerros uutettiin vielä 5 x 50 ml:lla etyyliasetaattia. Yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivattiin vedettömällä $MgSO_4$:llä ja liuotin poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin keltaista öljyä (1,3777 g; 1433/50/1). Hangattaessa kuivan dietyylieetterin kanssa saatiin moonihappoa (puhtaus suurempi kuin 90 % HPLC- ja TLC-kokeissa) valkoisena kiinteänä aineena (0,393 g; 1433/50/2). Lisää valkoista kiinteätä ainetta (0,146 g (1433/50/3) saatiin emäliuoksista. Kokonaissaanto oli 0,539 g (78 %). Sp. 130-133°C. Tuote oli identtistä autenttisen moonihapon kanssa HPLC- ja TLC-kokeissa (kloroformi/asetatti/etikkahappo 50:50:7).

Patenttivaatimukset

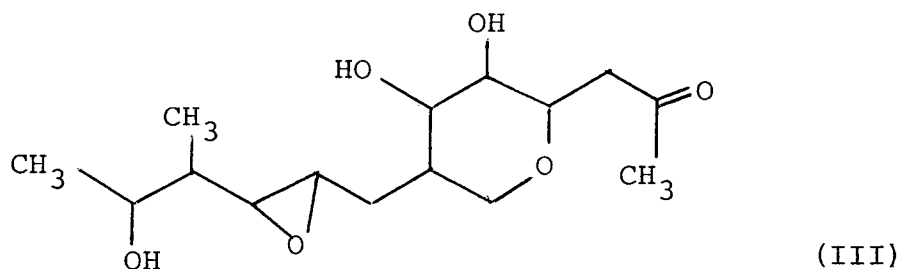
1. Yhdiste, jolla on kaava (II) tai sen suola:



2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on alkalimetallisuolan muodossa.

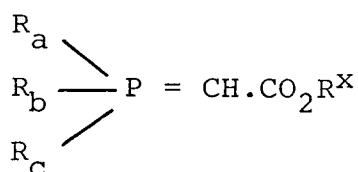
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että kaksoissidos on E-avaruusrakenteessa.

4. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että se käsittää yhdisteen, jolla on kaava (III):

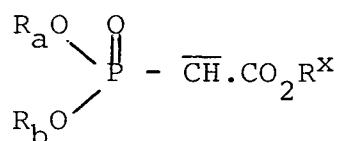


PL 852
jossa hydroksyyli-ryhmät voivat olla suojatut, saattamisen reagoimaan sellaisen yhdisteen kanssa, jonka tiedetään muuttavan ketonin α, β -tyydyttämättömäksi hapoksi,

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdiste (III), jossa hydroksyyli-ryhmät voivat olla suojattuja, saatetaan reagoimaan kaavan (IV) tai (V) mukaisen yhdisteen kanssa:



(V)



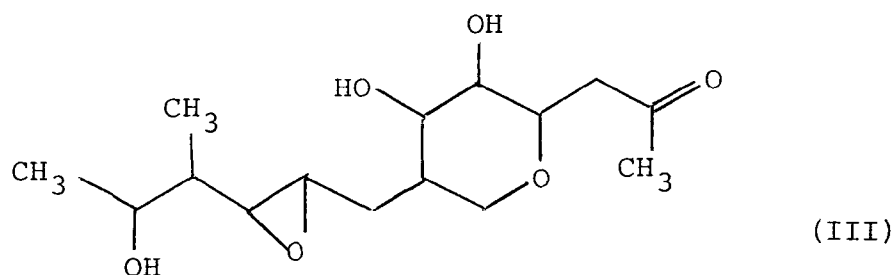
(IV)

joissa kaavoissa (IV) ja (V) R_a , R_b ja R_c ovat samanlaisia tai eri-

laisia ja kukin niistä on alempi alkyyli, aryyli tai aralkyyli ja R^X on vety tai karboksyyლისuojaryhmä, joka voidaan poistaa neutraaleissa olosuhteissa, ja poistamalla tämän jälkeen hydroksyyli- tai karboksyyli-suojaryhmät.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdiste (III) saatetaan reagoimaan yhdisteen (IV) kanssa, jossa R_a ja R_b ovat metyyli tai etyyli.

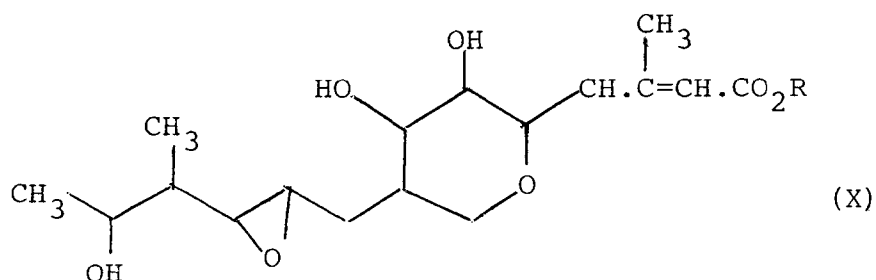
7. Yhdiste, jolla on kaava (III):



8. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että se käsittää edellä esitetyn kaavan (II) mukaisen yhdisteen esterin hydrolysoimisen olosuhteissa, jotka eivät vahingoita molekyylin muuta osaa.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se käsittää

(a) sellaisen yhdisteen suojaamisen, jolla on kaava (X):

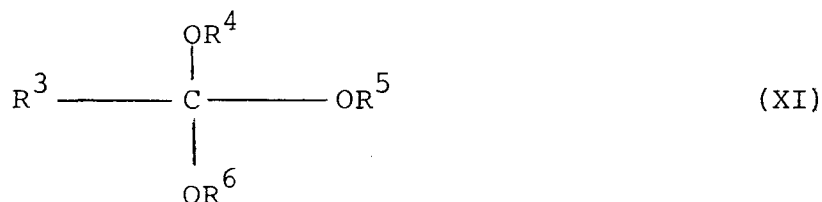


jossa kaavassa R on esterinmuotostusradikaali, hydroksyyli-suojaryhmällä, joka on pysyvä alkalisissa olosuhteissa ja poistettavissa heikosti happamissa olosuhteissa,

(b) esteriradikaalin $-CO_2R$ hydrolysoimisen saadusta yhdisteestä alkalisissa olosuhteissa, ja

(c) hydroksyyლისuojaryhmän poistamisen.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssi, jota käytetään hydroksyyli-suojaryhmän muodostamiseksi, on yhdiste, jolla on kaava (XI):



jossa kaavassa R^3 on vety tai C_{1-6} -alkyyli-ryhmä ja R^4 , R^5 ja R^6 ovat kukin erikseen C_{1-6} -alkyyli-ryhmä.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^3 on vety.

12. Jonkin patenttivaatimuksista 9-11 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (X) mukainen yhdiste on pseudomoonihappo tai sen esteri.

13. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se on oleellisesti sellainen kuin esimerkissä 3 on kuvattu.

14. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se on oleellisesti sellainen kuin esimerkissä 2 tai 4 on kuvattu.

15. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on valmistettu jonkin patenttivaatimuksen 4-6 tai 8-14 mukaisella menetelmällä.

L 11

Hak.n:o 771875

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB 1,395,907 C07 D 315/00

NO _____

SE _____

US _____

Käännä

Vänd

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksaa. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

12/8-85 Petteri Salmi

Allekirjoitus