

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 802582 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 802582

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D309/30

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 15.08.1980

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 15.08.1980

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 18.02.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

17.08.1979 US 67574

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Merck & Co. Inc., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Willard, Alvin K., United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Novello, F.C., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •Hoffman, William F., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 •Cragoe, Edward Jethro, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

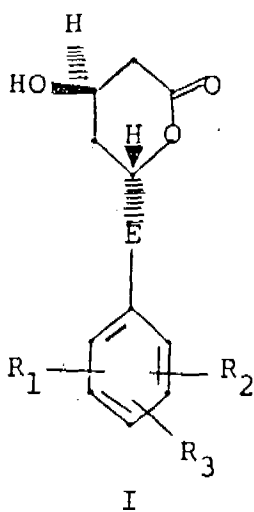
Kolesterolisynteesin substituoituja pyranoni-inhibiittoreita.

Substituerade pyranon-inhibitorer av kolesterolsynteser.

Merck & Co., Inc. P.O. Box 2000, Rahway, New Jersey 07065,
Yhdysvallat

Kolesteroli-synteesin substituoituja pyranoni-inhibiittoreita -
Substituerade pyranonin-inhibitorer av kolesterol-synteser

Tämä keksintö koskee kolesteroli- ja rasvapitoisuutta vähen-
täviä uusia yhdisteitä, joiden rakennekaava (I) on:



jossa

E on yksinkertainen sidos, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
tai $-\text{CH}=\text{CH}-$;

R_1 , R_2 ja R_3 on kukin valittu vastineistaan

H,

halogeeni,

C_{1-4} -alkyyli,

C_{1-4} -halogeenialkyyli,

fenyyli,

fenyyli, jossa on substituenttina

halogeeni,

C_{1-4} -alkoksi,

C_{2-8} -alkanoyylioksi,

C_{1-4} -alkyyli, tai

C_{1-4} -halogeenialkyyli, ja

OR_4 , jossa R_4 on

H,

C_{2-8} -alkanoyyli,

bentsoyyli,

fenyyli,

halogeenifenyyli,

fenyyli- C_{1-3} -alkyyli,

C_{1-9} -alkyyli,

sinnamyli,

C_{1-4} -halogeenialkyyli,

allyyli,

sykloalkyyli- C_{1-3} -alkyyli,

adamantyyli- C_{1-3} -alkyyli, tai

substituoitu fenyyli- C_{1-3} -alkyyli, joissa kussakin

substituentit on valittu vastineistaan

halogeeni,

C_{1-4} -alkoksi,

C_{1-4} -alkyyli, tai

C_{1-4} -halogeenialkyyli;

ja vastaavia dihydroksi-happoja, joita muodostuu laktonirenkaan avautuessa hydrolyyttisesti, ja mainittujen happojen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, ja mainittujen dihydroksi-happojen pienalkyyli- ja fenyyli-, dimetyyliamino- tai asetyyliamino-substituoituja pienalkyyliestereitä; kaikkien mainittujen yhdisteiden ollessa enantiomeereja, joissa kaavan I esittämän trans-rasemaatin tetrahydropyraani-osa vastaa 4 R-konfiguraatiota.

Tämän keksinnön ensisijainen kohde koskee niitä yleiskaavan I mukaisia yhdisterakenteita, joissa

E on $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ tai $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

R_1 , R_2 ja R_3 on kukin valittu vastineistaan halogeeni,

C_{1-4} -alkyyli,

C_{1-4} -halogeenialkyyli,

fenyylit tai substituoitu fenyyli, jossa substituentti on

halogeeni,

C_{1-4} -alkyyli,

C_{1-4} -alkoksi, ja

R_4O , jossa R_4 on

fenyylit,

halogeenifenyylit, tai

substituoitu fenyyli- C_{1-3} -alkyyli, jossa substituentit on valittu vastineistaan

halogeeni ja

C_{1-4} -halogeenialkyyli;

ja vastaavia dihydroksi-happoja, joita muodostuu laktonirenkaan avautuessa hydrolyyttisesti ja mainittujen dihydroksi-happojen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, ja mainittujen dihydroksi-happojen pienalkyyli- ja fenyyli-, dimetyyliamino- tai asetyyliamino-substituoituja pienalkyyliestereitä; kaikkein mainittujen yhdisteiden ollessa enantiomeereina, joissa yleiskaavan I esittämän trans-rasemaatin tetrahydropyraani-osa vastaa 4 R-konfiguraatiota.

Ensisijaisin tämän keksinnön kohde käsittää yleiskaavan I mukaiset yhdiste-rakenteet, joissa

E on $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ tai $-\text{CH}=\text{CH}-$;

R_1 on E:hen nähden orto-asemassa ja on

halogeenifenyylit, halogeenifenyylialkoksi tai halogeenifenyylit,

erityisesti halogeenin ollessa fluori tai kloori;

R_2 ja R_3 ovat halogeeneja, erityisesti

4- ja 6-asemissa olevia klooriatomeja;

ja vastaavat dihydroksi-hapot, jotka ovat muodostuneet laktoni-
 renkaan avautuessa hydrolyyttisesti, ja mainittujen dihydroksi-
 happojen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, ja mainittujen
 dihydroksi-happojen pienalkyyli- ja fenyyli-, dimetyyliamino- tai
 asetyyliamino-substituoidut pienalkyyliesterit; kaikkien mainittu-
 jen yhdisteiden ollessa enantiomeereina, joissa yleiskaavan I
 esittämän trans-rasemaatin tetrahydropyraani-osa vastaa 4 R-kongi-
 guraatiota.

Erityisen ensisijaiseksi on asetettava yhdisteet, joissa R_1
 on halogeenifenyyli, erityisesti fluorifenyyli ja kloorifenyyli.

Näiden yhdisteiden yhteydessä merkintä 4 R osoittaa, että
 absoluuttisen avaruudellisen konfiguraation pyranoni-renkaan 4-hii-
 len kohdalla uskotaan olevan Rectus (R)-sarjaa vastaava. Kaikkien
 syntesoitujen yhdisteiden on todettu olevan oikealle kiertäviä.

On tunnettua, että tietyt mevalonaatti-johdannaiset ehkäise-
 vät kolesterolin biosynteesin, vrt. F.M. Singer ym., Proc. Soc.
 Exper. Biol. Med., 102, 270 (1959) ja F.H. Hulcher, Arch. Biochem.
 Biophys., 146, 422 (1971). Kuitenkaan näiden tunnettujen yhdistei-
 den vaikutuksen ei ole aina todettu olevan tyydyttävä, so. ollak-
 seen käytäntöön sovellettavissa.

Äskettäin Endo ym. ovat ilmoittaneet (U.S. Letters Patent
 4 049 495, Patent 4 137 322 ja Patent 3 983 140) käymistuotteen
 valmistuksesta joka varsin aktiivisesti ehkäisi kolesterolin bio-
 synteesiä. Tämän luonnontuotteen, josta nykyään käytetään nimitystä
 "compactin", Brown ym., (J. Chem. Soc. Perkin I, 1165 (1976) ilmoit-
 tivat omaavan kompleksisen mevalonolaktoni-rakenteen. Käymisliemistä
 tapahtuvan tuotannon alhainen määrä näyttää kuitenkin rajoittavan
 tämän luonnontuotteen toimittamista.

Tuoreessa belgialaisessa patentissa 867 421 paljastetaan
 ryhmä synteettisiä yhdisteitä, joiden yleiskaava II on

Vaikka kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa A on metyyli, ovat mainitun belgialaisen patentin yhdisteiden trans-rasemaattien 4-R-enantiomeereja, myöhemmät alan asiantuntijat eivät näytä olevan perillä näiden yhdisteiden stereokemiasta, puhumattakaan siitä tosiasiasta, että cis- ja transrasemaattien erottamisesta ja jälkimmäisten resoluutiosta olisi seurauksena odottamattoman suuri aktiivisuuden parantaminen, erityisesti ensisijaisen 2,4,6-trisubstituoitumisen esiintyessä fenyyllirenkaassa. Kuitenkin on todettu, että kaavaa I vastaavien trans-rasemaattien 4 R-enantiomeerit ehkäisevät spesifisesti hyvin tehokkaasti 3-hydroksi-3-metyyliglutaryyli-koentsyy-

mi A-reduktaasi-aktiivisuutta, jonka tiedetään olevan nopeutta rajoittava entsyymi kolesterolin biosynteesiprosessissa.

Näiden yhdisteiden kolesterolin biosynteesiä ehkäisevä vaikutus on määritetty kahdella menetelmällä. Koemenetelmä A on toteutettu in vitro-kokein H.J. Knauss'in ym:n menetelmällä, J. Biol. Chem., 234, 2835 (1959) ja aktiivisuus ilmoitettiin moolikonsentraationa IC_{50} (M), joka oli tarpeellinen entsyymaattisen aktiivisuuden ehkäisemiseksi 50 %. Koemenetelmä B oli A. Al. Kandutsch'in ym:n menetelmä, J. Biol. Chem., 248, 8403 (1973), jota käytetään hiiren L-soluissa olevasta etikkahappo- ^{14}C :stä tapahtuvassa biosynteesissä muodostuvan ^{14}C -kolesterolin määrän mittaamiseen. Aktiivisuus ilmoitetaan kolesterolin biosynteesin 50-prosenttista estymistä vastaavana arvona.

Näissä kahdessa kokeessa saadut tulokset, mainitun belgialaisen patentin tiedoituksen mukaisesti, antavat IC_{50} -arvoiksi molemmissa kokeissa 10^{-4} - 10^{-6} . Pienin mainittu 50-prosenttisesti tehoava annos on noin 4×10^{-6} , compactin'in osalta arvon ollessa, samoissa kokeissa, noin $0,8 \times 10^{-8}$. On todettu, että sellainen isomeerin erottaminen lisää huomattavasti ehkäisytehoa, etenkin kun tähän liittyy edullisin fenyyliarenkaan substituenttien R_1 , R_2 ja R_3 2,4,6-yhdistelmän valinta (so. valitsemalla R_1 :ksi ja R_2 :ksi 2,4-dikloori ja R_3 :ksi 6-fenoksi tai fenyylialkoksi), erityisesti halogeenin (lähinnä fluorin) ollessa 6-fenoksi- tai fenyylialkoksiryhmässä. Tällöin 6- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloori-6-fenyylietoksifenyyli)etyyli-7-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin (+) trans-enantiomeeri (esimerkki 14) (tämän keksinnön ensisijainen yhdiste) antaa IC_{50} -arvoksi $6,8 \times 10^{-8}$ menetelmällä A suoritettussa kokeessa. Vieläkin tehokkaampi ja ensisijainen tämän keksinnön yhdiste, 6- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloori-6-p-fluorifenyyli)etenyyli-7-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin (+) trans-enantiomeeri (esimerkki 38), antaa IC_{50} -arvoksi noin $2,8 \times 10^{-9}$, tehon, joka on suurempi kuin compactin'in. Endo'n selostaman tuotteen, testattaessa näitä kahta yhdistettä vastaavien hydroksihappomuotojen natriumsuoloina.

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä, renkaiden välinen yhdistävä ryhmä (E) voi olla yksinkertainen sidos, tyydyttämätön etylenyyli ($-CH=CH-$) tai metyleeni ($-CH_2-$), etyleeni ($-CH_2-CH_2-$) tai trimetylee-

ni ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$). Etyleeni-silta ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) on ensisijainen R_1 :n ollessa fenoksi tai fenalkoksi, ja etylenyyli ($-\text{CH}=\text{CH}-$) R_1 :n ollessa fenyyli.

Kaavassa I bentseenirenkaan substituentteina R_1 , R_2 ja R_3 voivat olla

vety,

halogeeni (F, Cl, Br tai J, F:n ja Cl:n ollessa ensisijaisia),

C_{1-4} -alkyyli,

C_{1-4} -halogeenialkyyli (halogeeni kuten edellä),

fenyyli,

substituoitu fenyyli, jossa substituentti on

halogeeni,

C_{1-4} -alkoksi,

C_{2-8} -alkanoyylioksi, tai

C_{1-4} -alkyyli, tai

C_{1-4} -halogeenialkyyli (halogeeni kuten edellä),

hydroksyyli, tai

substituoitu hydroksyyli, jossa substituentti on

C_{1-9} -alkyyli,

C_{2-8} -alkanoyyli,

bentsoyyli,

fenyyli,

halogeenifenyyli,

fenyyli- C_{1-3} -alkyyli,

sinnamyyli,

C_{1-4} -halogeenialkyyli,

allyyli.

sykloalkyyli- C_{1-3} -alkyyli,

adamantyyli- C_{1-3} -alkyyli, tai

substituoitu fenyyli- C_{1-3} -alkyyli, jossa substituentti halogeeni (kuten edellä),

C_{1-4} -alkoksi,

C_{1-4} -alkyyli tai

C_{1-4} -halogeenialkyyli (halogeeni kuten edellä).

Tämän keksinnön yhdisteiden valmistusta on kuvattu juoksukaavioissa.

Juoksukaavio I esittää yleiskaaviota yhdisteiden syntesoinnista, joissa on vinyleeni-silta laktoni- ja bentseenirenkaiden välissä. Lähtöaineena käytetty bentsaldehydi muutetaan vastaavaksi kanelialdehydiksi (tämä muodostaa silloittavan ryhmän) ja tätä käsitellään aldolirenkation mukaisesti hydroksiketoesterin muodostamiseksi päätealdehydi-osasta. Pelkistettäessä hydroksiketoesteriä saadaan dihydroksiesteriä, josta laktonoimalla saadaan laktonia. Laktoni erotetaan sitten kromatograafisesti cis- ja trans-rasemaateikseen ja jälkimmäinen rasemaatti hajotetaan osiinsa, jolloin saadaan haluttua 4 R-trans-enantiomeeria.

Juoksukaavio II esittää 4 R-trans-laktonien muuttamista edelleen vastaaviksi dihydroksihapoiksi ja niiden suoloiksi ja estereiksi. Vaikkakin tämä sarja on esitetty -CH=CH-silloitetuin yhdistein, samaa sarjaa voidaan käyttää kaikkien muilla tavoilla silloitettujen yhdisteiden vastaavien happojen, suolojen ja esterien valmistamiseen.

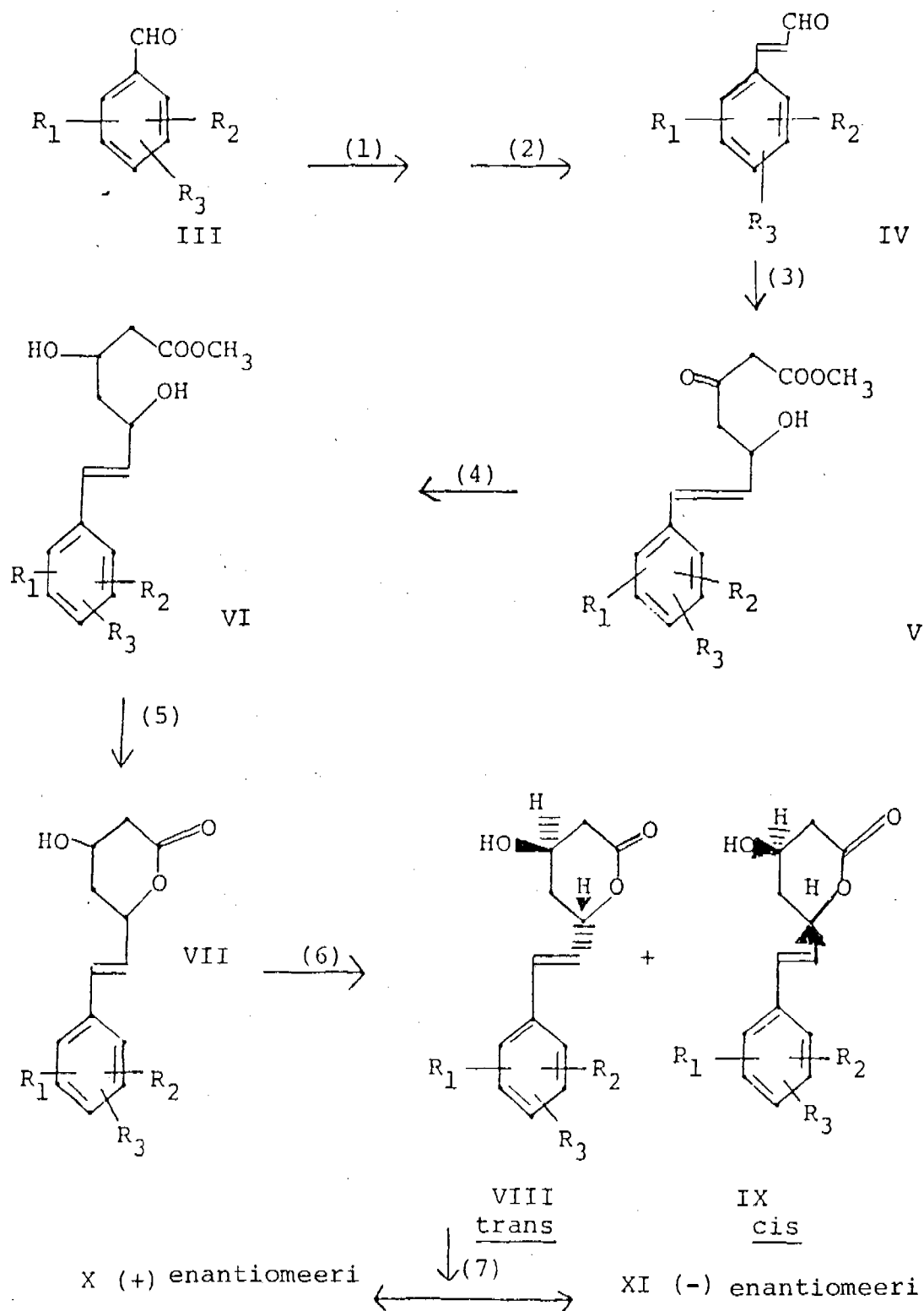
Juoksukaavio III esittää synteettisiä teitä vaihtoehtoisten silloittavien ryhmien, joita esittää E kaavassa I, valmistamiseksi. Yhdisteitä, joissa laktoni- ja fenyyliurenkaiden välillä on yksinkertainen sidos, valmistetaan juoksukaavion I menetelmällä jättämällä vaihe 2 pois. Tässä tapauksessa lähtöaineena käytettävää bentsaldehydiä käytetään suoraan aldoli-renkiossa. Yhdisteitä, joissa on metyleeni (-CH₂-)-silta, valmistetaan käyttämällä lähtöaineena sopivaa fenyyliasetaldehydiä kanelialdehydin asemesta. Yhdisteitä, joissa renkaiden välissä on etyleeni (-CH₂-CH₂-)-silta, valmistetaan pelkistämällä juoksukaaviossa I valmistettuja vinyleenisilloitettuja yhdisteitä. Yhdisteitä, joissa on trimetyleeni-silta (-CH₂-CH₂-CH₂-), valmistetaan käyttämällä lähtöaineena sopivaa 1-bromi-3-fenyylipropania. Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa A on metyyli-ryhmä, valmistetaan juoksukaaviossa IV osoitetulla tavalla. Käyttämällä lähtöaineena sopivaa aldehydiä ja kondensoimalla tätä 1-(tri-n-butyylitannyyli)propan-2-onin kanssa, saadaan β-hydroksiketonia, joka voidaan muuttaa halutuiksi laktoneiksi joko a) asyloimalla 2-bromiasetyyli-bromidin kanssa ja suorittamalla sen

jälkeen molekyylinsisäinen Reformatsky-syklisointi tai b) asyloimalla asetyylikloridin kanssa ja suorittamalla sen jälkeen molekyylinsisäinen Reformatsky-reaktio etyyli-2-bromiasetaatin kanssa, minkä jälkeen seuraa dihyseoksiesterin laktonointi. Cis- ja trans-raseemisten laktonien erottaminen ja sen jälkeen tapahtuva trans-rasemaatin hajottaminen 4 R-enantiomeerin saamiseksi suoritetaan juoksukaaviossa I esitetyllä tavalla.

Juoksukaavio V esittää yksityiskohtia bentsaldehydin synteesistä, joissa on orto-fenyyli-ryhmä, minkä takia seuraa niiden käyttö juoksukaavion I yleikaavion mukaisesti. Tämä juoksukaavio esittää yhteenvetona näin valmistettujen bentsaldehydien käyttöä syntesoitaessa vinyleeni-silloitettuja yhdisteitä kuten juoksukaaviossa I, mutta niitä voidaan ilmeisesti käyttää myös juoksukaaviossa III esitetyllä tavalla yhdisteiden valmistamiseksi, joissa on muita silloittavia ryhmiä. Johtuen (6-fenyyli)fenyyli-ryhmän sisältävien pyranonien erittäin suuresta tehokkuudesta, nämä yhdisteet, jotka on valmistettu juoksukaaviossa V esitetyllä tavalla, ovat erityisen ensisijaisia.

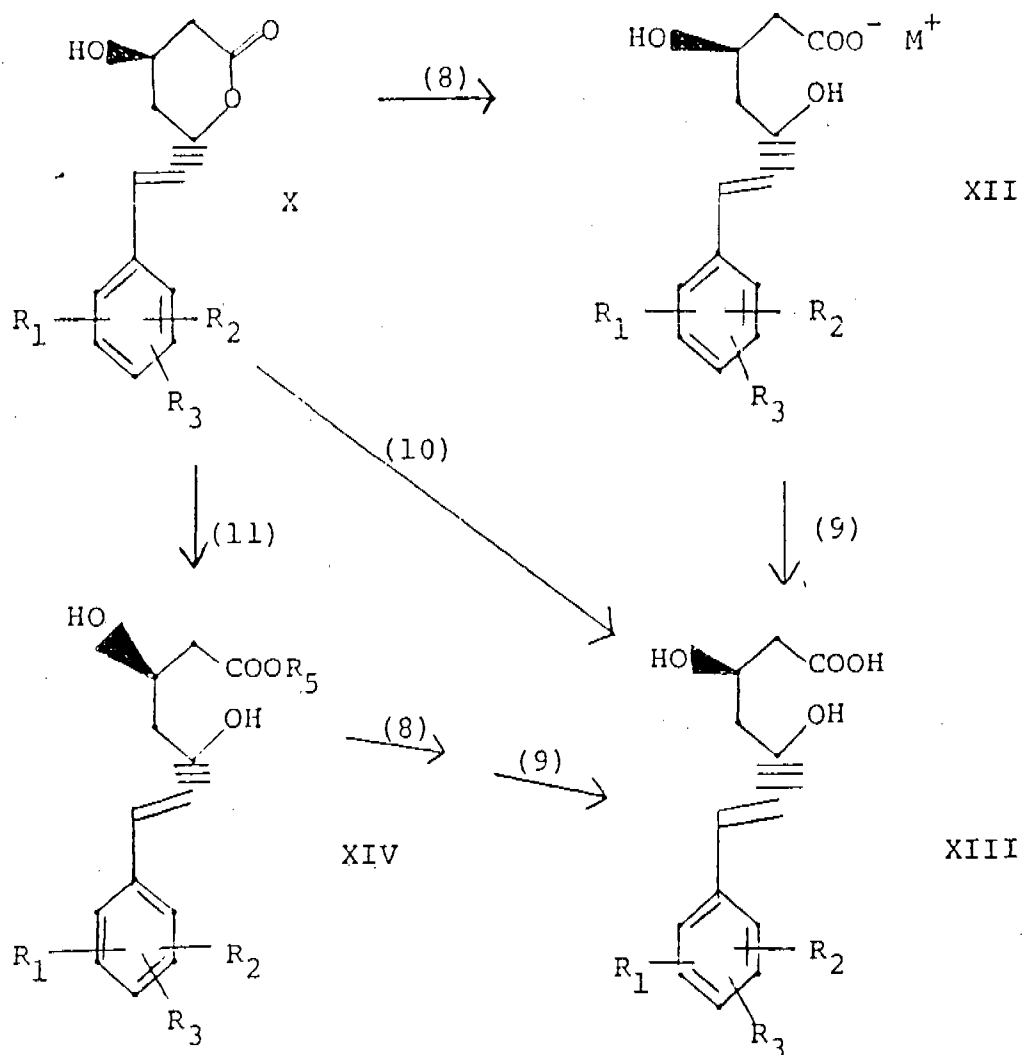
Juoksukaavio VI esittää vaihtoehtoista 6-fenyyli-substituoitujen bentsaldehydien IIIa valmistustapaa. Aniliinin ja substituoitujen bentsaldehydien välisessä reaktiossa muodostuneita imiinejä käsitellään palladium(II)asetaatin kanssa stabiilien kompleksien saamiseksi. Näiden kompleksien annetaan reagoida substituoitujen Grignard-reagenssien kanssa trifenyylifosfiinin läsnäollessa, jolloin saadaan, happamen hydrolyysin jälkeen, 6-fenyyli-substituoituja bentsaldehydejä IIIa.

Juoksukaavio I

Vinyleeni-silloitettujen yhdisteiden synteesi

Määritelmät: R_1 , R_2 ja R_3 ovat kaavan I selityksissä määriteltyjä.

Juoksukaavio II

Suolojen, esterien, vapaiden dihydroksi-happojen valmistus

Määritelmät: R_1 , R_2 ja R_3 ovat kaavan I selityksissä määritellyjä;

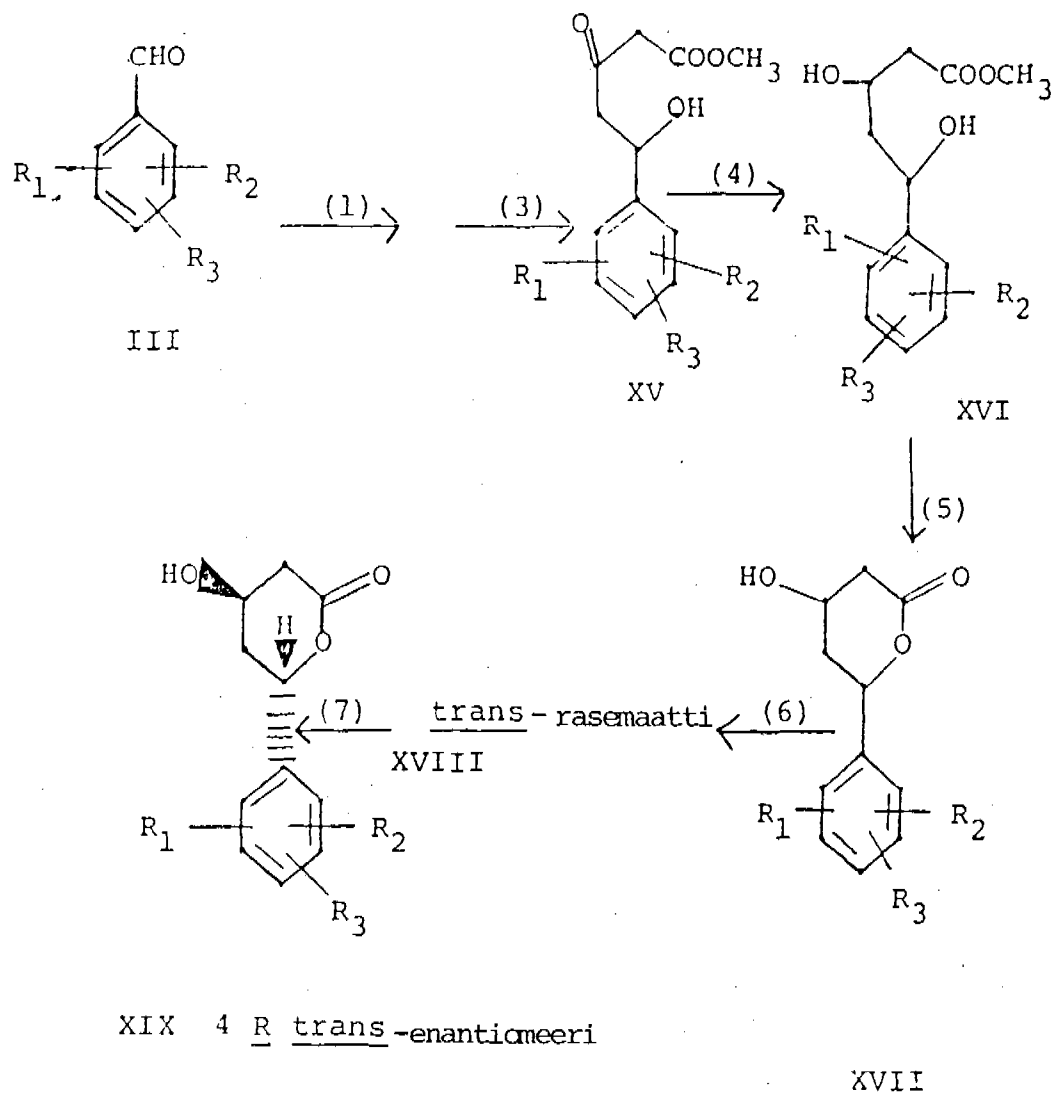
R_5 = C_{1-5} -pienalkyyli tai C_{1-5} -pienalkyyli, jossa on substituenttina fenyyli-, dimetyyliamino- tai asetamino-ryhmä;

M^+ = farmaseuttisesti hyväksyttävä kationi.

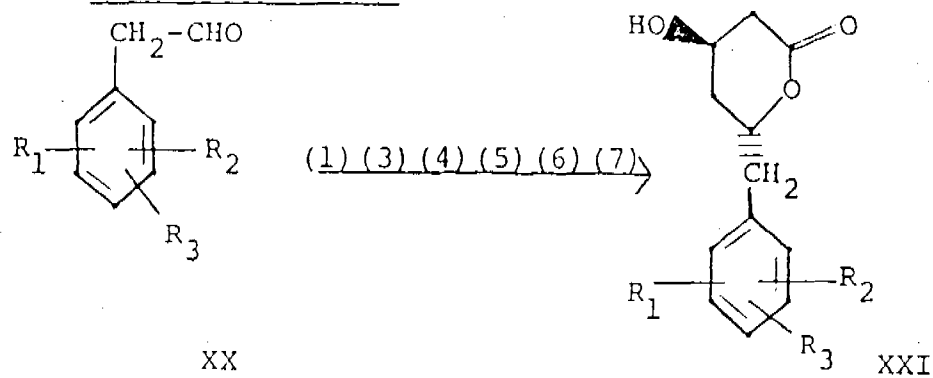
Juoksukaavio III

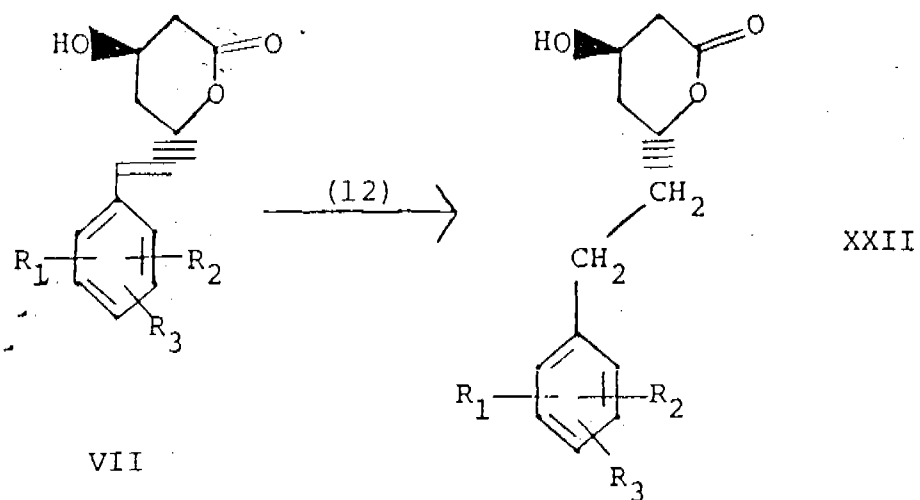
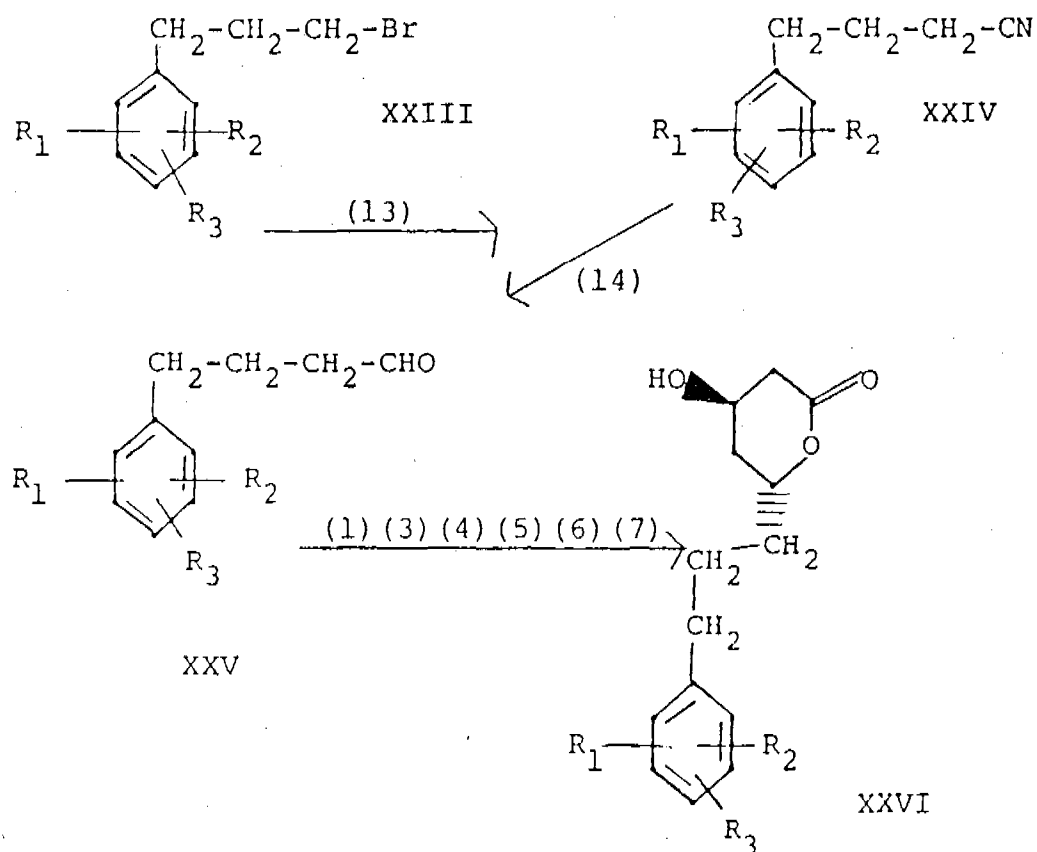
Yhdisteitä, joissa on muita silloittavia ryhmiä

A. Yksinkertainen sidos fenyyliin ja laktonirenkaan välillä
 [Juoksukaavion I mukainen menetelmä jättämällä pois vaihe (2)].



B. Metyleeni-silta

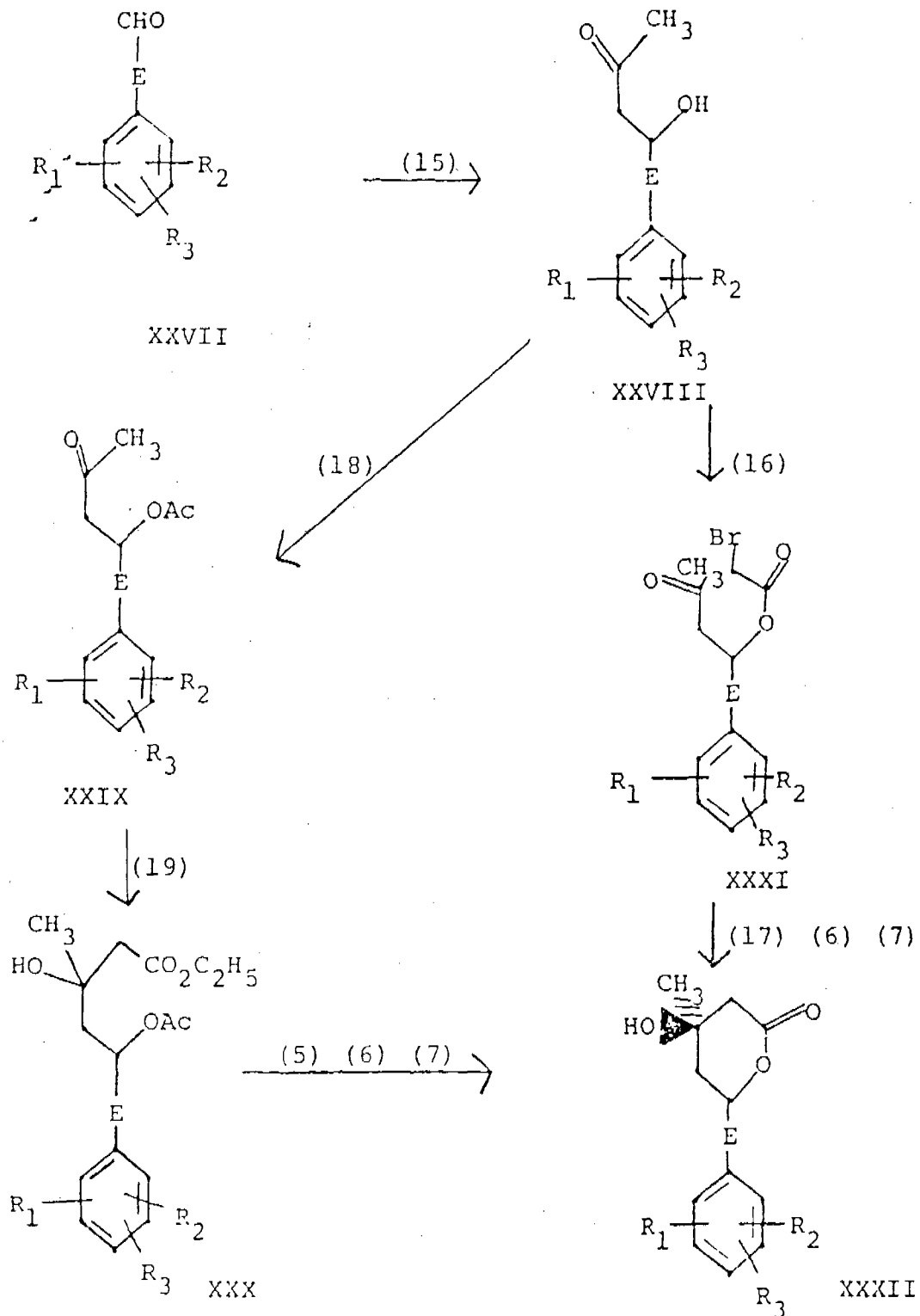


C. Etyleeni-siltaD. Trimetyleen-silta

Määritelmät: R_1 , R_2 ja R_3 ovat kaavan I selityksissä määritettyjä.

Juoksukaavio IV

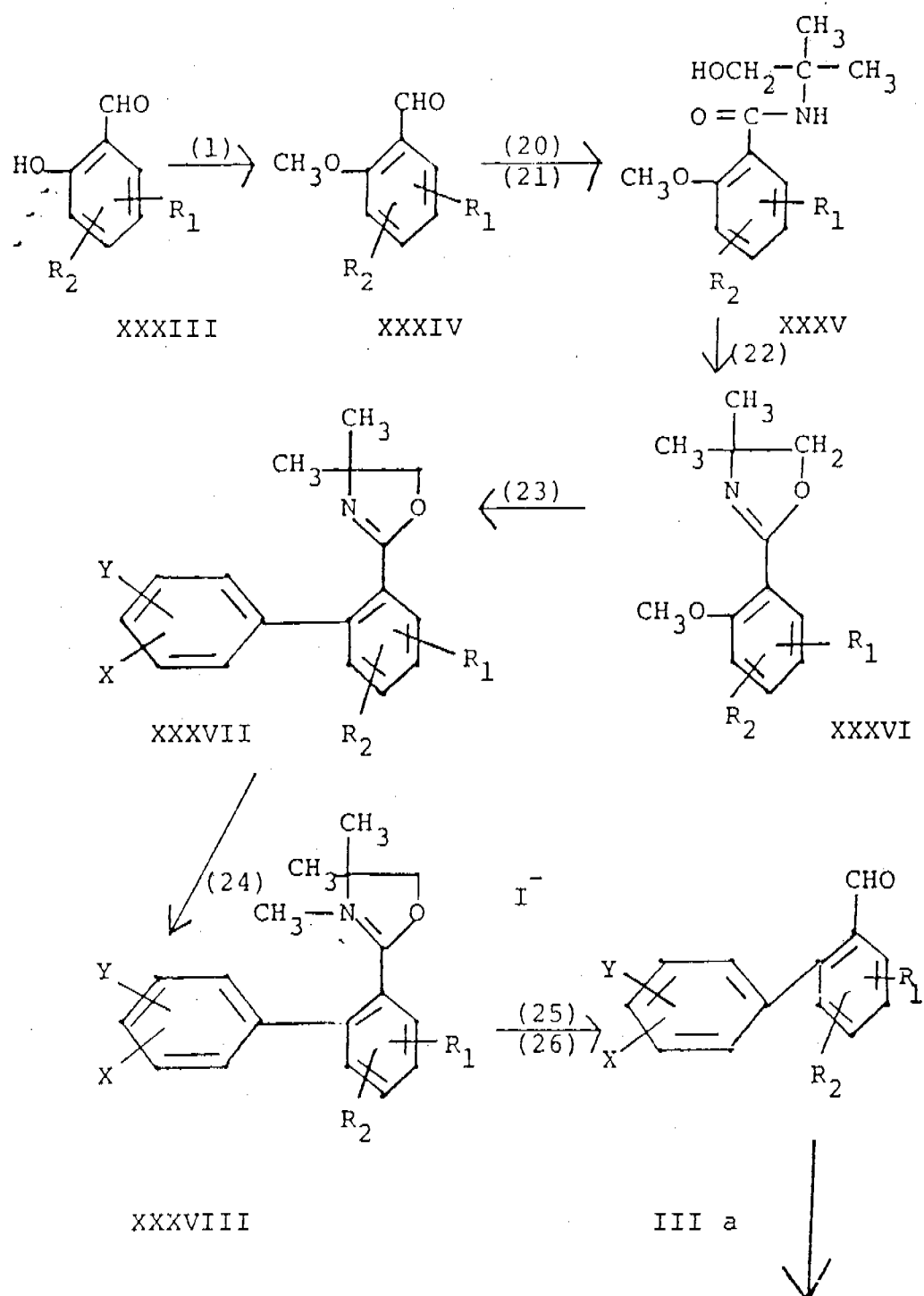
Substituoitujen 4-hydroksi-4-metyyli-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-onien synteesi

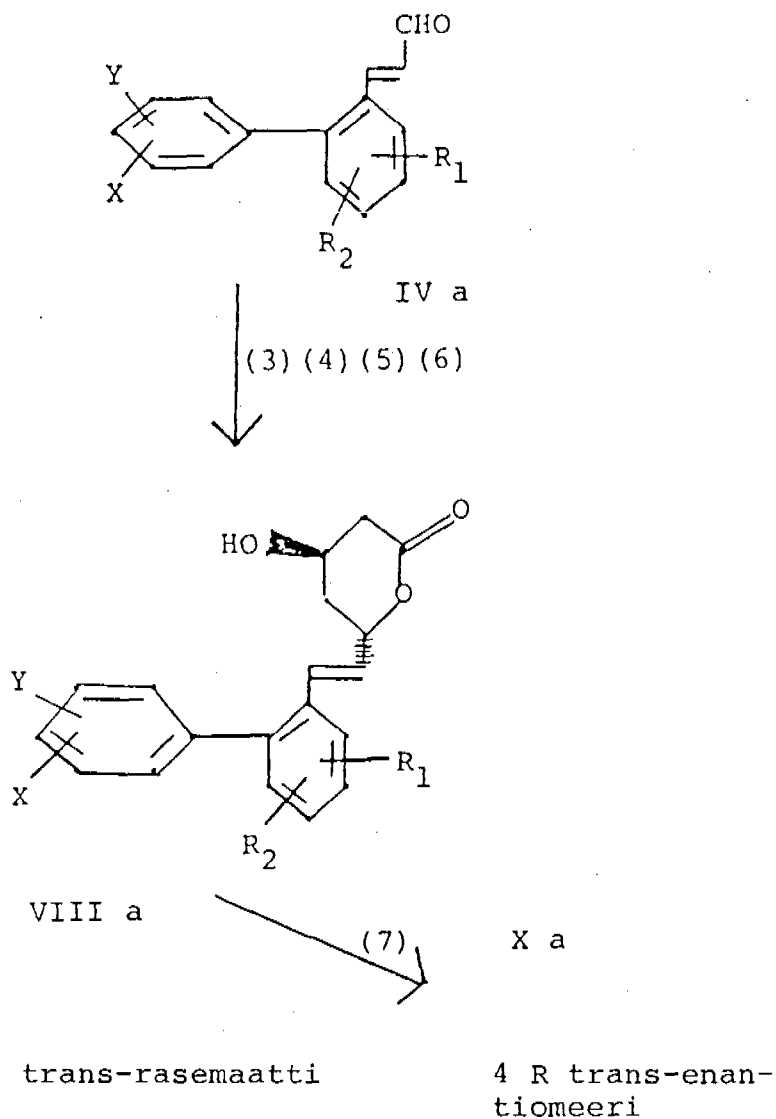


Määritelmät: E, R₁, R₂ ja R₃ ovat kaavan I yhteydessä esitetyissä selityksissä määriteltyjä.

Juoksukaavio V

6-[2-(6-fenyylifenylyli)etenyyli]pyranonien synteesi



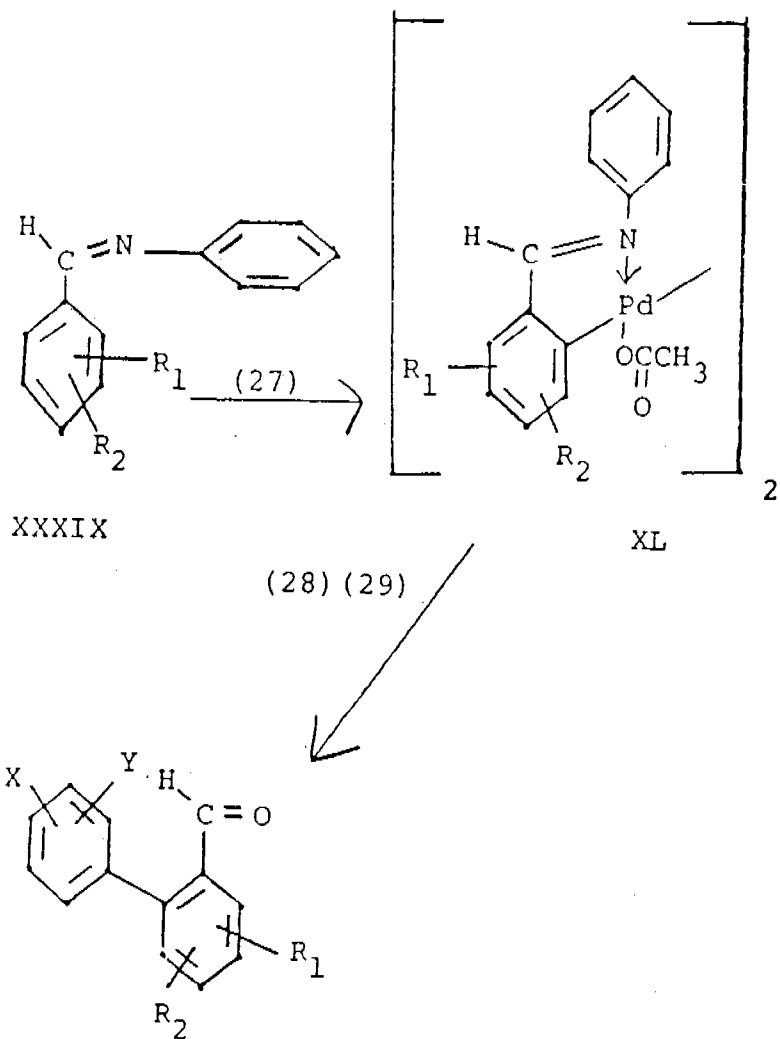


Määritelmät: R₁ ja R₂ ovat kaavan I selityksessä määritellyjä. X ja Y on kumpikin halogeeni, C₁₋₄-alkyyli tai C₁₋₄-alkoksi.

IIIa, IVa, VIIIa ja X ovat tässä erikoismuunnelmia juoksukaavion I yleisistä yhdisteistä.

Juoksukaavio VI

Vaihtoehtoinen bentsaldehydien IIIa valmistusmenetelmä



Määritelmät: R_1 ja R_2 ovat kaavan I selityksessä määritellyjä. X ja Y on kumpikin halogeeni, C_{1-4} -alkoksi tai C_{1-4} -alkyyli.

Reaktiot juoksukaavioissa I-VI

1. Kun R_1 , R_2 tai R_3 on $HO-$, tai siinä on hydroksyyli-substituentti, HO -ryhmä eetteröidään käyttämällä reagenssia R_4X sopivassa liuottimessa kuten DMF:ssa ja sen kaltaisessa liuottimessa sopivan emäksen, lähinnä alkalimetallikarbonaatin kuten K_2CO_3 :n läsnäollessa, saadaan vastaavaa eetteriä R_4O- , jota voidaan käyttää koko järellä olevassa synteesissä. Jos R_4 halutaan poistaa synteesin myöhemmässä vaiheessa, R_4 :ksi valitaan helposti poistettava ryhmä kuten $CH_3OCH_2CH_2OCH_2-$ (MEM-suojaryhmä). MEM-ryhmä poistetaan helposti käsittelemällä Lewis-happo-katalyytin kuten $ZnBr_2$:n kanssa sopivassa liuottimessa kuten CH_2Cl_2 :ssa tai sen kaltaisessa liuottimessa. Kun lähtöaineesta puuttuu hydroksyyli-ryhmä, vaihe (1) voidaan jättää pois.

2. Aldoli-reaktio. Tämä voidaan suorittaa useita teitä:

a) Klassillista aldoli-synteesiä käyttäen, jossa asetaldihydi kondensoidaan lähtöaineena käytettävän bentsaldehydin kanssa, muodostunut β -hydroksialdehydi asetyloidaan etikkahappoanhydridin kanssa ja etikkahappo poistetaan lämmittämällä, jolloin saadaan vastaavaa kanelialdehydiä.

b) Suoraa aldoli-kondensointia käyttäen, jossa sopivasti N-substituoidun etylidenyyli-imiinin, kuten etylideenisykloheksyyli-imiinin ja sen kaltaisen yhdisteen, anioni kondensoidaan lähtöaineena käytettävän bentsaldehydin kanssa huoneen lämpötilassa tai sitä alemmassa lämpötilassa aproottisessa liuottimessa kuten THF:ssa ja sen kaltaisessa liuottimessa, jolloin saadaan β -hydroksi- β -fenyylipropylidenyyli-imiiniä, josta, suorittamalla samanaikaisesti dehydratointi ja imiinin hydrolyysi happamassa väliaineessa, kuten laimeassa HCl :n vesiliuoksessa, saadaan vastaavaa kanelialdehydiä.

c) Käyttämällä ekvivalenttista nukleofiilistä asetaldihydiä; tällöin cis-2-etoksivinyylilitiumia, jota on valmistettu cis-1-etoksi-2-tri-n-butyylitannyylietyleenistä, kondensoidaan lähtöaineena käytettävän bentsaldehydin kanssa, jolloin saadaan allyyli-alkoholia, joka sen jälkeen toisiinnutetaan, sopivissa happamissa olosuhteissa, vastaavaksi kanelialdehydiksi.

3. Dianioni-vaihe. Reaktio asetoetikkaesterin dianionin kanssa sopivassa aproottisessa liuottimessa kuten THF:ssa, dioksaanissa ja näiden kaltaisessa liuottimessa.

4. Pelkistys NaBH_4 :lla sopivassa liuottimessa kuten metanolissa, etanolissa ja näiden kaltaisessa liuottimessa huoneen lämpötilassa tai sen alapuolella olevassa lämpötilassa.

5. Laktonointi. Saippuointi emäksellä (esim. NaOH :lla) vesipitoisessa alkoholissa, jota seuraa happameksi tekeminen ja syklodehydratointi lämmittämällä tolueenin kanssa.

Huomaa: Vaiheet 3, 4 ja 5 suoritetaan tavallisesti sarjassa yhdisteitä V ja VI puhdistamatta.

6. Cis- ja trans-raseemisten seosten erottaminen kromatografisesti silikageelillä tai kiteyttämällä.

7. Trans-rasemaatin hajottaminen enantiomeereikseen käsittelemällä $(+)$ -trans-laktonia joko $\underline{d}$ -(+)- tai $\underline{l}$ -(-)- α -metyylibentsyyliamiinin kanssa, jolloin saadaan diastereomeerisia dihydroksiamideja, jotka erotetaan kromatografioimalla tai kiteyttämällä. Hydrolysoimalla kukin puhdas diastereomeerinen amidi emäksisissä olosuhteissa, kuten NaOH :n etanoliliuoksessa ja vastaavissa olosuhteissa, saadaan vastaavaa enantiomeerisesti puhdasta dihydroksi-happoa, josta laktonoimalla, esim. kiehuvaassa tolueenissa, saadaan puhdasta (+)-trans tai (-)-trans-enantiomeeria. Stereokemiallinen luonne riippuu diastereomeerisen amidin, josta se on saatu, absoluuttisesta stereokemiallisesta luonteesta.

8. Saippuointi M^{+-}OH :lla, jossa M^+ on alkalimetallikationi.

9. Varovainen happokäsittely.

10. Hydrolysointi lievissä olosuhteissa.

11. Laktoni-renkaan nukleofiilinen avaaminen alkoholilla, R_5OH , joko emäksisen katalyytin, erityisesti vastaavan alkoholaatin, R_5O^- , läsnäollessa, tai happamen katalyytin, kuten happamen ioninvaihtajahartsin, esim. Amberlite 120:n läsnäollessa.

12. Hydraus sopivan katalyytin kuten hiilellä olevan rodiumin tai palladiumin läsnäollessa.

13. Reaktio NaCN :n kanssa sopivassa liuottimessa kuten vesipitoisessa etanolissa ja tämän kaltaisessa liuottimessa.

14. Pelkistys DIBAH:lla aproottisessa liuottimessa kuten tolueenissa, eetterissä, THF:ssa ja näiden kaltaisessa liuottimessa, ja jatkokäsittely hapon vesiliuoksen kuten 5-prosenttisen H_2SO_4 :n kanssa.

15. Aldoli-kondensointi 1-(tri-n-butyylitannyyli)propan-2-onin kanssa.

16. Asylointi 2-bromiasetylibromidilla.

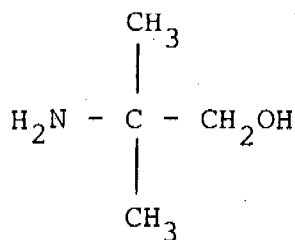
17. Molekyylinsisäinen Reformatsky-reaktio, joka suoritetaan, esimerkiksi, aktivoidun sinkkipölyn, kuprobromidin ja dietyylialuminiumkloridin läsnäollessa.

18. Asylointi asetylikloridilla.

19. Molekyylinsisäinen Reformatsky-reaktio, joka suoritetaan etyyli-2-bromiasetaatin kanssa, esimerkiksi reagenssien läsnäollessa, joita on mainittu vaiheessa (17) edellä.

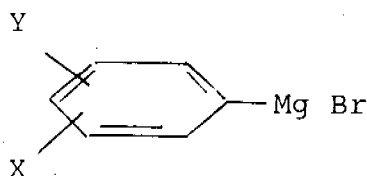
20. Käsittely N-bromisukkiini-imidin kanssa CCl_4 :ssä säteilyttämällä alppiaurinkolampulla (Tetrahedron Letters, 3809 (1979)).

21. Käsittely kahden ekvivalentin kanssa amiinia



22. Reaktio SOCl_2 :n kanssa (J.Org. Chem., 43, 1372 (1978)).

23. Reaktio substituoidun fenyyli-Grignard-reagenssin



kanssa.

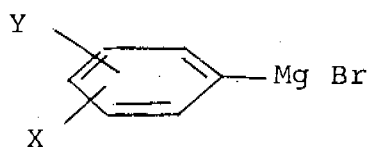
24. Reaktio metyylijodidin kanssa sopivassa liuottimessa kuten asetonissa.

25. Reaktio NaBH_4 :n kanssa sopivassa liuottimessa kuten etanolissa tai metanolissa.

26. Lämmittäminen hapon kanssa (J. Het. Chem., 3, 531 (1966)).

27. Reaktio palladium(II)-asetaatin kanssa etikkahapossa kiehumislämpötilassa.

28. Reaktio substituoidun Grignard-reagenssin



kanssa sopivissa liuottimissa kuten bentseenissä tai tolueenissa trifenyylifosfiinin läsnäollessa.

29. Hydrolysointi 6-norm. HCl:lla ympäristön lämpötilassa.

Tämän keksinnön lisäkohteena on farmaseuttinen seos, joka sisältää ainakin yhtä kaavan I mukaisista yhdisteistä farmaseuttisen väliaineen tai laimentimen yhteydessä. Farmaseuttinen seos voidaan valmistaa klassisella tavalla käyttämällä kiinteitä tai nestemäisiä väliaineita tai laimentimia ja tyypillisiä farmaseuttisia lisäaineita, jotka ovat haluttua antotapaa vastaavan käytännön mukaisia. Yhdisteitä voidaan antaa suun kautta, esimerkiksi, tabletteina, kapseleina, rakeina tai jauheina, tai niitä voidaan antaa parenteraalisesti injektoitavina valmisteina. Annettava annos riippuu annosyksiköstä, oireista ja potilaan iästä ja kehon painosta. Täysikasvuaisille annettava annos on lähinnä välillä 200 - 2 000 mg päivää kohden, joka voidaan antaa yhtenä ainoana annoksena tai yksittäisinä erillisinä annoksina 1-4 kertaa päivässä.

Tyypillinen suun kautta annettavaksi tarkoitettu kapseli sisältää aktiivista aineosaa (250 mg), laktoosia (75 mg) ja magnesiumstearaattia (15 mg). Seos lasketaan 60 mesh'in seulan läpi ja pakataan nro 1:n gelatiinikapseliin.

Tyypillinen injektoitava valmiste valmistetaan panemalla aseptisesti 250 mg steriiliä aktiivista aineosaa pieneen lääkepulloon, kuivattamalla aseptisesti pakastaen ja sulkemalla pullo. Käyttöä varten pikkupullon sisältö sekoitetaan 2 ml:n kanssa fysiologista suolaliuosta, jolloin saadaan valmistetuksi ruiskutettavaa valmistetta.

Tämän keksinnön yhdisteillä on myös käyttökelpoisia sieniä tuhoavia vaikutuksia. Niitä voidaan käyttää, esimerkiksi, lajien *Penicillium sp.*, *Aspergillus niger*, *Cladosporium sp.*, *Cochliobolus Miyabeorus* ja *Hilminthosporium cynodnotis* kontrollointiin. Näitä käyttötarkoituksia varten niitä sekoitetaan sopivien formulointiaineiden, jauheiden, emulgointiaineiden tai liuottimien kuten vesipitoisen etanolin kanssa ja ruiskutetaan tai pölytetään suojatta viin kasveihin.

Tätä keksintöä voidaan valaista seuraavin esimerkein, joissa liuottimien määrät on ilmoitettu tilavuuksina ja prosentteina, ellei toisin ole mainittu, tai painoprosentteina.

Esimerkki 1

(E)-6- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloori-6-fenyylimetoksifenyyli)etenyyli7-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistus

Vaihe A. 2,4-dikloori-6-fenyylimetoksibentsaldehydin valmistus

Kaliumkarbonaattia (9,4 g, 67,8 mmoolia) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli 4,6-dikloorisalisyyli-aldehydiä (10,8 g, 56,5 mmoolia) dimetyylidormamidissa (80 ml). Saatua seosta sekoitettiin 60^o:ssa 30 minuuttia ja lisättiin bentsyylibromidia (10,6 g, 62,1 mmoolia). Tätä seosta sekoitettiin tunnin ajan 60^oC:ssa ja kaadettiin sitten jääveteen (1000 ml), jolloin saatiin otsikon yhdistettä (15,9 g, 100 %), joka sulii heksaanista suoritetun uusintakiteytyksen jälkeen 98-100^oC:ssa), pmr (CDCl₃) δ 5,10 (2H, s), 7,33 (5H, s), 10,40 (H, s).

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₁₄H₁₀Cl₂O₂:

laskettu: C, 59,81; H, 3,58

saatu: C, 59,98; H, 3,58.

Vaihe B. (E)-2,4-dikloori-6-fenyylimetoksikanelialdehydin valmistus

Sekoitettu suspensio, jossa oli 2,4-dikloori-6-fenyylimetoksibentsaldehydiä (15,5 g, 55,1 mmoolia) asetaldehydissä (30 ml), jäähdytettiin 5°C:een ja siihen lisättiin 25-prosenttista kaliumhydroksidin metanoliliuosta (1,4 ml, 6,24 mmoolia) sellaisella nopeudella, että sisälämpötila saatiin pysymään välillä 25-30°C. Saatua liuosta sekoitettiin 30 minuuttia jäähähteessä, lisättiin etikkahappoanhydridiä (30 ml) ja sitten lämmitettiin 30 minuuttia 100°C:ssa. 30°C:een jäähdyttämisen jälkeen liuokseen lisättiin vettä (84 ml) ja 12-norm. suolahappoa (7 ml). Saatua seosta kiehutettiin 30 minuuttia ja sitten jäähdytettiin jäähähteessä, jolloin saatiin hartsimaista kiinteätä ainetta, joka kiteytettiin uudelleen sykloheksaanista, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (5,6 g, 33 %), sp. 109-112°C; pmr (CDCl₃) δ 5,10 (2H, s), 7,33 (5H, s), 9,68 (H, d).

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₁₆H₁₂Cl₂O₂:

laskettu: C, 62,56; H, 3,94

saatu: C, 62,66; H, 3,98.

Vaihtoehtoinen vaihe B: (E)-2,4-dikloori-6-fenyylimetoksikanelialdehydin valmistus

1,6-molaarinen liuos (18,8 ml, 30 mmoolia), jossa oli n-butyylilitiumia heksaanissa, lisättiin varovaisesti sekoitettuun liuokseen, jossa oli vastatislattua di-isopropyliamiinia (3,0 g, 30 mmoolia) kuivassa tetrahydrofuraanissa (200 ml), jota pidettiin 0°C:ssa typpi-atmosfäärin suojaamana. Saatua liuosta sekoitettiin 0°C:ssa 15 minuuttia ja sitten siihen lisättiin etylideenisykloheksyyliamiinia (3,75 g, 30 mmoolia). Liuosta sekoitettiin 15 minuuttia 0°C:ssa, jäähdytettiin -78°C:een ja lisättiin liuos, jossa oli 2,4-dikloori-6-fenyylimetoksibentsaldehydiä (8,4 g, 30 mmoolia) kuivassa tetrahydrofuraanissa (50 ml). Saatua punaista liuosta sekoitettiin -78°C:ssa 15 minuuttia ja sitten 25°C:ssa 60 minuuttia. Reaktioliuokseen lisättiin vettä (200 ml) ja uutettiin eetterillä (3 x 200 ml). Orgaaniset uutteen yhdistettiin, pestiin suolavedellä (3 x 100 ml), kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin jällelle jäi haluttua

hydroksi-imiini-väliyhdistettä ruskeana viskoosina öljynä (12,5 g); pmr (CDCl_3) δ 5,10 (2H, s), 5,50 (H, t), 7,37 (5H, s), 7,70 (H, s).

Liuokseen, jossa öljymäinen imiini (12,5 g) oli tetrahydrofuraanissa (110 ml), lisättiin liuos, jossa oli oksaalihappodihydraattia (11 g, 87,2 mmoolia) vedessä (22 ml). Saatua liuosta kiehutettiin 30 minuuttia, jäähdytettiin 25°C :een ja kaadettiin veteen (500 ml). Saatu seos uutettiin eetterillä (3 x 200 ml). Orgaaniset uutteen yhdistettiin, pestiin suolaliuoksella (3 x 50 ml), kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja suodatettiin. Suodos haihduutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin jällelle jäi otsikon yhdistettä kullanruskeana kiinteänä aineena. Otsikon yhdiste puhdistettiin kiteyttämällä uudelleen sykloheksaanista, jolloin saatiin keltaisia neulasia (4,7 g, 51 %), jotka sulivat $109-111^\circ\text{C}$:ssa: pmr (CDCl_3) δ 5,11 (2H, s), 7,33 (5H, s), 9,68 (H, d).

Vaihtoehto vaihtoehtoiselle vaiheelle B. (E)-2,4-dikloori-6-fenyylimetoksikanelialdehydin valmistus

1,37-molaarinen liuos (24,1 ml, 33 mmoolia), jossa oli n-butyylililitiumia heksaanissa, lisättiin varovaisesti sekoitettuun liuokseen, jossa oli cis-1-etoksi-2-tri-n-butyylitannyylietyleeniä (11,9 g, 33 mmoolia) kuivassa tetrahydrofuraanissa (75 ml) ja jota pidettiin -78°C :ssa typpi-atmosfäärin suojaamana. Saatua liuosta sekoitettiin -78°C :ssa tunnin ajan ja sitten lisättiin liuos, jossa oli 2,4-dikloori-6-fenyylimetoksibentsaldehydiä (8,4 g, 30 mmoolia) kuivassa tetrahydrofuraanissa (50 ml). Saatua ruskeata liuosta sekoitettiin -78°C :ssa tunnin ajan ja annettiin sitten lämmetä 20°C :een. Reaktioseokseen lisättiin kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta (25 ml), laimennettiin vedellä (100 ml) ja sitten uutettiin eetterillä (2 x 200 ml). Orgaaniset uutteen yhdistettiin, pestiin suolaliuoksella (2 x 100 ml), kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja suodatettiin. Suodos haihduutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin jällelle jäi haluttua allyylialkoholi-väliyhdistettä keltaisena öljynä.

Öljy kromatografioitiin piidioksidikolonissa (400 g), joka aiheutti allyylisen toisiintumisen halutuksi tuotteeksi. Eluoitaessa metyleenikloridilla (200 ml) saatiin esijaetta, joka sisälsi

tetrabutyyylitinayhdistettä, joka hävitettiin. Jatkettaessa eluointia metyleenikloridi/metanoli-seoksella (til suhde 98:2, 1500 ml) saatiin otsikon yhdistettä vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, sp. 109-111°C (6,4 g, 70 %).

Vaihe C. Metyyli-(E)-7-(2,4-dikloori-6-fenyyylimetoksifenyyli)-5-hydroksi-3-okso-6-heptenoaatin valmistus

Metyyli-asetoasettaattia (9,56 g, 82,3 mmoolia) lisättiin tiputtamalla sekoitettuun suspensioon, jossa oli natriumhydridiä (50-prosenttinen öljysuspensio) (3,95 g, 82,3 mmoolia) kuivassa tetrahydrofuraanissa 0°C:ssa typpi-atmosfäärin suojaamana. Saatua liuosta sekoitettiin 15 minuuttia 0°C:ssa ja sitten lisättiin 5 minuutin kuluessa 1,6-molaarista liuosta (51,5 ml, 82,3 mmoolia), jossa oli n-butyylilitiumia heksaanissa. Saatua keltaista liuosta sekoitettiin 15 minuuttia 0°C:ssa ja sitten lisättiin liuos, jossa oli (E)-2,4-dikloori-6-fenyyylimetoksikanelialdehydiä (25,3 g, 82,3 mmoolia) kuivassa tetrahydrofuraanissa (150 ml). Saatua oranssinväristä liuosta sekoitettiin 15 minuuttia 0°C:ssa ja sitten reaktio sammutettiin lisäämällä tiputtaen 12-norm. suolahappoa (noin 20 ml). Reaktioseos laimennettiin vedellä (100 ml) ja uutettiin eetterillä (3 x 300 ml). Orgaaniset uutteen yhdistettiin, pestiin suolalioksella (3 x 100 ml), kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja suodatettiin. Suodos haihduutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin jällelle jäi otsikon yhdistettä keltaisena öljynä (34,8 g, 100 %): pmr (CDCl₃) δ 2,75 (2H, d) 3,45 (2H, s), 3,72 (3H, s), 4,71 (H, m), 5,50 (2H, s), 7,37 (5H, s).

Vaihe D Metyyli-(E)-7-(2,4-dikloori-6-fenyyylimetoksifenyyli)-3,5-dihydroksi-6-heptenoaatin valmistus

Natriumtetrahydridoboraattia (1,55 g, 41,1 mmoolia) lisättiin sekoittaen jäähdytettyyn liuokseen (5°C), jossa oli metyyli-(E)-7-(2,4-dikloori-6-fenyyylimetoksifenyyli)-5-hydroksi-3-okso-6-heptenoaattia (34,8 g, 82,3 mmoolia) etanolissa (200 ml) nopeudella, joka riitti pysyttämään sisälämpötilan välillä 15-20°C. Saatua liuosta sekoitettiin jäähauteessa jäähdyttäen 15 minuuttia ja tehtiin sitten happameksi 5-norm. suolahapolla. Saatu seos laimennettiin vedellä (500 ml) ja uutettiin eetterillä (3 x 250 ml). Orgaaniset uutteen

yhdistettiin, pestiin suolaliuoksella (4 x 100 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin jällelle jäi otsikon yhdistettä keltaisena öljynä (34,8 g, 99,5 %): $\text{pmr}(\text{CDCl}_3)$ δ 2,45 (2H, d), 3,65 (3H, s), 4,18 (H, m), 4,45 (H, m), 4,98 (2H, s), 7,28 (5H, s).

Vaihe E. (E)-7-(2,4-dikloori-6-fenyyli-3,5-dihydroksi-6-heptenoyyli)hapon valmistus

Liuosta, jossa oli metyyli-(E)-7-(2,4-dikloori-6-fenyyli-3,5-dihydroksi-6-heptenoaattia (34,8 g, 81,8 mmoolia), 1-norm. natriumhydroksidia (82 ml, 82 mmoolia) ja etanolia (200 ml), sekoitettiin 15 minuuttia 25°C:ssa. Reaktioliuos tehtiin happameksi 6-norm. suolahapolla, laimennettiin vedellä (400 ml) ja uutettiin eetterillä (3 x 200 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin suolaliuoksella (3 x 100 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin jällelle jäi otsikon yhdistettä oranssinvärisenä öljynä (33,3 g, 99 %): $\text{pmr}(\text{CDCl}_3)$ δ 2,47 (2H, d), 4,30 (2H, br m), 4,98 (2H, s) 8,30 (5H, s).

Vaihe F. (E)-6- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloori-6-fenyyli-3,5-dihydroksi-6-heptenoyyli)-etenyyli-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistus

Liuosta, jossa oli (E)-7-(2,4-dikloorifenyyli-3,5-dihydroksi-6-heptenoyyli)happoa (33,3 g, 81,3 mmoolia) tolueenissa (300 ml), lämmitettiin kiehua Dean-Stark-laitteessa. 2 tunnin kuluttua Dean-Stark-laite korvattiin Sochletin laitteella, jossa oli 3 Å:n molekyyliseulaa (100 g). Liuosta kiehutettiin vielä 4 tuntia ja sitten tolueeni poistettiin vakuuissa, jolloin jällelle jäi keltaista öljyä (31,7 g), joka on otsikon yhdisteen cis- ja trans-isomeerien seosta. Öljy kromatografioitiin silikageelikolonissa (900 g). Eluoitaessa metyleenikloridiasetoni-seoksella (9:1, til. suhde, 4000 ml) saatiin esijaetta, joka heitettiin pois. Jatkettaessa eluointia samalla eluentilla (500 ml) saatiin otsikon yhdisteen trans-isomeeria vaaleankeltaisena kiinteänä aineena (5,8 g).

Eluoitaessa kolonnia edelleen samalla eluentilla (3250 ml) saatiin kullanuskeata kiinteätä ainetta (8,8 g), joka on otsikon yhdisteen cis- ja trans-isomeerien seosta. Tämä vis/trans-seos kromatografioitiin käyttämällä Waters Prep LC500:aa. Tämän seoksen erottaminen suoritettiin käyttämällä kahta prep PAK-500/piidioksi-di-panosta sarjassa ja eluoimalla metyleenikloridi-asetoni-seoksella (9:1, tila-suhde). Käyttämällä shave-kiertotislaustekniikkaa saatiin otsikon yhdisteen cis- (4,7 g) ja trans-(3,3 g) isomeereja. Trans-isomeeri-fraktiot, jotka oli koottu kahdesta kromatografioinnista, yhdistettiin ja kiteytettiin uudelleen n-butyylidikloridista, jolloin saatiin otsikon yhdisteen trans-isomeeria (7,3 g, 23 %), sp. 130-131°C: pmr (CDCl₃) δ 2,64 (2H, m), 4,30 (H, m), 5,07 (2H, s), 5,30 (H, m), 7,42 (5H, s).

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₂₀H₁₈Cl₂O₄:

laskettu: C, 61,08; H, 4,61;

saatu: C, 61,12; H, 4,60.

Otsikon yhdisteen cis-isomeeri (4,3 g, 13 %) sulii 130-131,5°C:ssa n-butyylidikloridista suoritettun uusintakiteytyksen jälkeen: pmr (CDCl₃) δ 4,30 (H, m), 4,83 (H, m), 5,12 (2H, s), 7,47 (5H, s).

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₂₀H₁₈Cl₂O₄:

laskettu: C, 61,08; H, 4,61;

saatu: C, 61,55; H, 4,63.

Esimerkki 2

Käyttämällä lähtöaineena 4,6-dikloorisalisyyli-aldehydiä, mutta korvaamalla esimerkin 1 vaiheen A bentsyylibromidi ekvimoolimäärillä seuraavaa alkyylialkaloideja tai tosylaattia ja noudattamalla vaiheiden A-F menetelmää, saatiin vastaavin määrin sopivia alla lueteltuja lopputuotteita.

Alkyylihaloidi tai tosylaatit	Lopputuote	Isomeeri	Sp. 8C	Laskettu	Saatu
n-pentyylijodidi	(E)-6- $\frac{1}{2}$ -(2,4-dikloori-6-n-pentyylioksifenyyli)etenyyli-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni	trans	81-83	57,92 5,94	57,68 6,01
		cis	öljy	57,92 5,94	57,54 6,09
3,4-diklooribentsyylikloridi	(E)-6- $\frac{1}{2}$ -(2,4-dikloori-6-(3,4-dikloorifenyyli)metoksi)-fenyyli/etenyyli-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni	trans	73-75	52,27 3,73	52,03 3,74
difenyyli-metyyli-bromidi	(E)-6- $\frac{1}{2}$ -(2,4-dikloori-6-difenyyli)metoksifenyyli)-etenyyli-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni	trans	135,5- 137	66,53 4,72	66,71 4,63
allylibromidi	(E)-6- $\frac{1}{2}$ -(2,4-dikloori-6-allylioksifenyyli)etenyyli-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni	trans	82-84	55,99 4,70	56,14 4,70
2-metoksietoksi-metyylikloridi	(E)-6- $\frac{1}{2}$ -(2,4-dikloori-6-(2-metoksietoksi)metoksi)-fenyyli/etenyyli-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni	trans	öljy	52,19 5,15	52,04 5,05

Alkyylihaloidi tai tosylaatit	Lopputuote	Isomeeri	Sp. °C	Laskettu	Saatu
metyyli- metyylikloridi	(E)-6- $\frac{1}{2}$ -(2,4-dikloori-6- metyyli)etoksifenyyli)- etenyyli-3,4,5,6-tetra- hydro-4-hydroksi-2H- pyran-2-oni	trans	öljy	49,60 4,44	49,97 4,74
2-(adament-1-yyli)- etyyli-tolueeni-p- sulfonaatti	(E)-6- $\frac{1}{2}$ -(2,4-dikloori-6- (2-adament-1-yylietoksi)- fenyyli)etenyyli-3,4,5,6- tetrahydro-4-hydroksi-2H- pyran-2-oni	trans	174-6	64,52 6,52	64,38 6,70
4-klooribentsyyli- bromidi	(E)-6- $\frac{1}{2}$ -(2,4-dikloori- fenyyli)etoksi-2,4-dikloori- fenyyli-etenyyli-3,4,5,6- tetrahydro-4-hydroksi-2H- pyran-2-oni	trans	111,5- 113	56,16 4,01	56,08 3,98
1-bromi-3-fenyyli- propaani	(E)-6- $\frac{1}{2}$ -(2,4-dikloori-6- (3-fenyyli)propoksi)fenyyli- etenyyli-3,4,5,6-tetrahydro- 4-hydroksi-2H-pyran-2-oni	trans	93-94	62,71 5,26	62,66 5,25
1-bromi-2-fenyyli- etaani	(E)-6- $\frac{1}{2}$ -(2,4-dikloori-6- fenetyyli)fenyyli)etenyyli- 3,4,5,6-tetrahydro-4- hydroksi-2H-pyran-2-oni	trans	125- 126	61,93 4,95	62,18 5,07
sinnamyylibromidi	(E)-6- $\frac{1}{2}$ -(2,4-dikloori- 6-(3-fenyyli-2-propenyyli- oksi)fenyyli)etenyyli- 3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi- 2H-pyran-2-oni	trans	120- 122	63,02 4,81	62,73 4,81

Alkyylihaloidi tai tosyleatti	Lopputuote	Isomeeri	Sp. °C	Laskettu	Saatu
1-bromi-3,5,5-trimetyyli-heksaani	(E)-6-{2- $\sqrt{2}$,4-dikloori-6-(3,5,5-trimetyyliheksyylioksi)fenyyli/etenyyli}-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni	trans	53-66	61,54 7,04	61,60 7,27
4-metyylibentsyyli-bromidi	(E)-6-{2- $\sqrt{2}$,4-dikloori-6-(4-metyylifenyyliemetoksi)fenyyli/etenyyli}-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni	trans	113 - 118	61,92 4,95	62,05 5,05
4-metoksibentsyyli-bromidi	(E)-6-{2- $\sqrt{2}$,4-dikloori-6-(4-metoksifenyyliemetoksi)fenyyli/etenyyli}-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni	trans	114 - 115	59,58 4,76	59,73 4,75
4-fluoribentsyyli-bromidi	(E)-6-{2- $\sqrt{2}$,4-dikloori-6-(4-fluorifenyyliemetoksi)fenyyli/etenyyli}-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni	trans cis	124-6 131-3	58,41 4,17 58,41 4,17	58,26 4,06 58,29 4,06
2-fluoribentsyyli-kloridi	(E)-6-{2- $\sqrt{2}$,4-dikloori-6-(2-fluorifenyyliemetoksi)fenyyli/etenyyli}-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni	trans	140 - 141,5	58,41 4,17	58,43 4,20

Alkyylihaloidi tai tosylatti	Lopputuote	Isomeeri	Sp. °C	Laskettu	Saatu
2,4-difluoribentsyyli- bromidi	(E)-6-{2- $\overline{2}$,4-dikloori-6-(2,4-difluorifenyyli-metoksi)fenyyli}etenyyli-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni	trans	138 - 139	55,96 3,76	56,00 3,82
3-fluoribentsyyli- bromidi	(E)-6-{2- $\overline{2}$,4-dikloori-6-(3-fluorifenyyli-metoksi)fenyyli}etenyyli-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni.	trans	91,5 - 92	58,41 4,17	58,48 4,22
2,3,4,5,6-pentafluori- bentsyylikloridi	(E)-6-{2- $\overline{2}$,4-dikloori-6-(2,3,4,5,6-pentafluorifenyyli-metoksi)fenyyli}etenyyli-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni. 0,5 klooributaani	trans	72-75	49,90 3,33	49,87 3,35

Esimerkki 3

Korvaamalla esimerkin 1 vaiheessa A käytetty 4,6-dikloorisalisyyli-aldehydi ekvimoolimäärällä 3,5-dikloorisalisyyli-aldehydiä ja bentsyylibromidi ekvimoolimäärällä n-pentyylijodidia ja noudattamalla vaiheiden A-F menetelmää, saatiin vastaava määrä seuraavaa lopputuotetta,

(E)-6-[2-(3,5-dikloori-2-pentyylioksifenyyli)etenyyli]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onia, trans-isomeeria: keltaista öljyä;

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{18}H_{22}Cl_2O_4$:

laskettu: C, 57,92; H, 5,94;

saatu: C, 57,83; H, 5,91;

cis-isomeeria. keltaista öljyä;

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{18}H_{22}Cl_2O_4$:

laskettu: C, 57,92; H, 5,94;

saatu: C, 57,54; H, 6,09.

sp purttuun

Esimerkki 4

Korvaamalla esimerkin 1 vaiheessa B käytetty 2,4-dikloori-6-fenyyli-metoksibentsaldehydi ekvimoolimäärillä seuraavia aldehydejä ja noudattamalla sitten vaiheiden B-F menetelmiä, saatiin vastavien määrin sopivia alla lueteltuja lopputuotteita.

Aldehydi	Lopputuote	Isomeeri	Sp. °C	Laskettu	Saatu
2,4-dikloori-bentsaldehydi	(E)-6- β -(2,4-dikloorifenyyli)-etenyyli-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni	trans	146- 148	54,37 4,21	54,57 4,31
		cis	115- 117	54,37 4,21	54,24 3,96
2,4-dimetyyli-bentsaldehydi	(E)-6- β -(2,4-dimetyyli-fenyyli)etenyyli-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni	trans	111- 113	73,14 7,36	73,07 7,46
		cis	110- 112	73,14 7,36	72,77 7,57
2,6-dikloori-bentsaldehydi	(E)-6- β -(2,6-dikloori-fenyyli)etenyyli-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni	trans	102- 104	54,37 4,21	54,65 4,21
		cis	118 119	54,37 4,21	54,37 4,17
2-kloori-bentsaldehydi	(E)-6- β -(2-kloorifenyyli)-etenyyli-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni	trans	129- 131	61,79 5,18	61,89 5,38
4-fenyyli-bentsaldehydi	(E)-6- β -(4-bifenyyli)-etenyyli-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni	trans	148- 150	77,53 6,16	77,74 6,02

Esimerkki 5

Korvaamalla esimerkin 1 vaiheessa C käytetty (E)-2,4-dikloori-6-fenyylimetoksikanelialdehydi ekvimoolimäärillä seuraavia aldehydejä ja noudattamalla vaiheiden C - F menetelmiä, saatiin vastaavin määrin sopivia alla lueteltuja lopputuotteita.

Aldehydi	Lopputuote	Isomeeri	Sp. °C	Laskettu	Saatu
bentsaldehydi	3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-6-fenyyl-2H-pyran-2-oni	trans	91-93	68,73 6,29	68,56 6,49
bentsaldehydi	3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-6-fenyyl-2H-pyran-2-oni	cis	91-93	68,73 6,29	68,72 6,41
(E)-kanelialdehydi	(E)-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-6-(2-fenylietenyyli)-2H-pyran-2-oni	trans	96-98,5	71,54 6,46	71,41 6,59
(E)-kanelialdehydi	(E)-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-6-(2-fenylietenyyli)-2H-pyran-2-oni	cis	91-92,5	71,54 6,46	71,79 6,53
4-fenyylibentsaldehydi	6-(4-bifenyyl-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni	trans	135-137	76,10 6,01	76,28 5,68
4-fenyylibentsaldehydi	6-(4-bifenyyl-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni	cis	146-148	76,10 6,01	76,11 5,67
2,4-diklooribentsaldehydi	6-(2,4-dikloorifenyyl-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni	trans	133-136	50,60 3,86	50,88 3,87
2,4-dikloorifenoksiasetaldehydi	6-(2,4-dikloorifenoksimetyyl-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni	trans	"öljy"	49,51 4,15	49,24 4,10

el. fys.
lume.
tunnus-
luku.

Esimerkki 6(E)-6- $\sqrt{2}$ -(2,3-dikloorifenyyli)etenyyli-7-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistusVaihe A. (E)-2,3-dikloorikanelialdehydin valmistus

Kuivaa aluminiumkloridia (10,5 g, 78,8 mmoolia) lisättiin hitaasti sekoitettuun liuokseen, jossa oli 2,3-diklooribentsoyylikloridia (14,4 g, 68,7 mmoolia) ja bis-trimetyylisilyliasetyleeniä (12,8 g, 75,1 mmoolia) kuivassa metyleenikloridissa, jota pidettiin 0°C:ssa. Tummanruskeata reaktioscosta sekoitettiin 5 minuuttia 0°C:ssa ja 2 tuntia 25°C:ssa ja kaadettiin sitten jääveteen. Orgaaninen tuote uutettiin eetteriin (4 x 200 ml). Eetteriuutteet yhdistettiin, pestiin suolaliuoksella (3 x 100 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin jällelle jäi haluttua trimetyylisilyliasetyleeniketoni-väliyhdistettä ruskeana öljynä (18,4 g, 98 %); pmr (CDCl₃) δ 0,30 (9H, s), 7,47 (3H, m).

Natriummetylaattia (0,81 g, 15,0 mmoolia) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli öljymäistä trimetyylisilyliasetyleeniketonia (18,4 g, 67,8 mmoolia) metanolissa (200 ml), jota pidettiin 0°C:ssa jäähauteessa. Jäähaude poistettiin 5 minuutin kuluttua ja reaktioliuosta sekoitettiin 30 minuuttia 25°C:ssa. Muodostunut liuos jäähdytettiin 0°C:een ja lisättiin hitaasti natriumtetrahydridiboraattia (0,9 g, 23,8 mmoolia). Tätä reaktioliuosta sekoitettiin 30 minuuttia 25°C:ssa ja kaadettiin sitten jääveteen. Orgaaninen tuote uutettiin eetteriin (4 x 150 ml). Eetteriuutteet yhdistettiin, pestiin suolaliuoksella (3 x 100 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin jällelle jäi haluttua β -hydroksidimetyyliasettaalia ruskeana öljynä. Liuokseen, jossa raaka β -hydroksidimetyyliasettaali oli dioksaanissa (100 ml), lisättiin suolahappoa, (6-norm., 50 ml). Saatua seosta lämmitettiin vesihauteella 30 minuuttia, ja kaadettiin sitten jääveteen (1000 ml), jolloin saatiin otsikon yhdistettä ruskeana kiinteänä aineena (12,7 g). Tämä kiinteä aine kromatografioitiin silikageelikolonissa (700 g). Eluoimalla etyyliasettaatti/heksaani-seoksella (til. suhde 2:8, 1250 ml) saatiin esijaetta, joka heitettiin pois. Jatkamalla eluointia samalla eluentilla (1125 ml) saatiin

otsikon yhdistettä (10,6 g, 78 %), joka sulii 94-95°C:ssa, pmr (CDC.₃) δ 6,70 (H, dd), 7,98 (H, d), 9,86 (H, d).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_9H_6Cl_2O$:

laskettu: C, 53,76; H, 3,01;

saatu: C, 53,52; H, 2,86.

Vaihe B. (E)-6- $\sqrt{2}$ -(2,3-dikloorifenyyli)etenyyli-7-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistus

Korvaamalla esimerkin 1 vaiheessa C käytetty (E)-2,4-dikloori-6-fenyyli-2-metoksikanelialdehydi ekvimoolimäärällä (E)-2,3-dikloorikanelialdehydiä ja noudattamalla vaiheiden C-F mukaista menettelyä, saatiin vastaava määrä otsikon yhdistettä.

Trans-isomeeri: sp. 122-123°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{13}H_{12}Cl_2O_3$:

laskettu: C, 54,37; H, 4,21;

saatu: C, 54,31; H, 4,25.

Cis-isomeeri: sp. 131-132°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{13}H_{12}Cl_2O_3$:

laskettu: C, 54,37; H, 4,21;

saatu: C, 54,52; H, 4,25.

Esimerkki 7

(E)-6- $\sqrt{2}$ -(2-bifenyyli)etenyyli-7-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistus

Korvaamalla esimerkin 6 vaiheessa A käytetty 2,3-diklooribentsoylikloridi ekvimoolimäärällä 2-bifenyylikarbonylikloridia ja noudattamalla vaiheiden A ja B menetelmää, saatiin vastaava määrä otsikon yhdistettä, Trans-isomeeri: sp. 89-91°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{18}O_3$:

laskettu: C, 77,53; H, 6,16;

saatu: C, 77,51; H, 6,17.

cis-isomeeri: keltaista lasimaista ainetta.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{18}O_3$:

laskettu: C, 77,53; H, 6,16;

saatu: C, 77,26; H, 6,07.

Esimerkki 8

Trans-6- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloori-6-fenyyli- $\sqrt{2}$ -metoksifenyyli)etyyli-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistus

Liuosta, jossa oli trans-(E)-6- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloori-6-fenyyli-metoksifenyyli)etenyyli/-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onia (1,1 g, 28 mmoolia) tetrahydrofuraanissa (50 ml) sekoitettiin magneettisesti ja hydrattiin huoneen lämpötilassa ja ilmakehän paineessa, jolloin läsnä oli 110 mg 5-prosenttista hiilellä olevaa rodiumkatalyyttiä, kunnes vetyä oli kulunut 1,5 mooliekvivalenttia. Kun katalyytti oli poistettu suodattamalla, suodos haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin jällelle jäi otsikon yhdistettä vaalean-keltaisena öljynä. Öljy kromatografioitiin silikageelikolonissa (200 g). Eluotaessa asetoni-metyleenikloridi-seoksella (til.-suhde 1:9, 560 ml) saatiin esiainetta, joka heitettiin pois. Jatkamalla eluointia samalla eluentilla (240 ml) saatiin otsikon yhdistettä värittömänä öljynä, joka muuttui kiinteäksi trituroitaessa sitä eetterin kanssa. Otsikon yhdiste puhdistettiin kiteyttämällä uudelleen eetteri-heksaani-seoksesta (til-suhde 1:1, 20 ml), jolloin saatiin värittömiä neulasia (0,67 g, 61 %), jotka sulivat 99-101°C:ssa. pmr ($CDCl_3$) δ 1,83 (4H, m), 2,60 (2H, m), 2,90 (2H, m), 4,30 (H, m), 4,62 (H, m), 5,05 (2H, s), 7,42 (5H, s).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{20}Cl_2O_4$:

laskettu: C, 60,77; H, 5,10;

saatu: C, 60,96; H, 4,85.

Esimerkki 9

Korvaamalla esimerkissä 8 käytetty trans-(E)-6- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloori-6-fenyyli- $\sqrt{2}$ -metoksifenyyli)etenyyli/-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni ekvimoolimäärin seuraavia 2H-pyran-2-oneja ja noudattamalla esimerkin 8 menetelmää, saatiin vastaavin määrin seuraavia lopputuotteita.

2H-pyran-2-oni	Lopputuote	Sp. °C	Laskettu	Saatu
trans-(E)-6-(2-fenyyl- etenyyli)-3,4,5,6- tetrahydro-4-hydroksi	trans-6-(2-fenyyl- etenyyli)-3,4,5,6- tetrahydro-4-hydroksi- 2H-pyran-2-oni	76-77	C 70,88 H 7,32	71,02 7,41
trans-(E)-6-(2-fenyyl- etenyyli)-3,4,5,6- tetrahydro-4-hydroksi	trans-6-(2-fenyyl- etenyyli)-3,4,5,6- tetrahydro-4-hydroksi- 2H-pyran-2-oni	95-97	C 54,00 H 4,88	53,80 4,71
cis-(E)-6-(2-fenyyl- etenyyli)-3,4,5,6- tetrahydro-4-hydroksi	cis-6-(2-fenyyl- etenyyli)-3,4,5,6- tetrahydro-4-hydroksi- 2H-pyran-2-oni	öljy	C 54,00 H 4,88	53,89 4,90
trans-(E)-6-(2-fenyyl- etenyyli)-3,4,5,6- tetrahydro-4-hydroksi	trans-6-(2-fenyyl- etenyyli)-3,4,5,6- tetrahydro-4-hydroksi- 2H-pyran-2-oni	öljy	C 77,00 H 6,80	77,17 6,85

39

pyr. kaur.
tamm.
huur.

2H-pyran-2-oni	Lopputuote	Sp. °C	Laskettu	Saatu
cis-(E)-6- $\bar{2}$ -(2,4-dikloori-6-dikloori-6-fenyylimetoksifenyylimetyyli)-metoksifenyylimetyyli-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi	cis-6- $\bar{2}$ -(2,4-dikloori-6-fenyylimetoksifenyylimetyyli)-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni	96-98	C 60,77 H 5,10	60,73 5,24
trans-(E)-6- $\bar{2}$ -(2,4-dikloori-6-sykloheksyylimetoksifenyylimetyyli)-metoksifenyylimetyyli-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi	trans-6- $\bar{2}$ -(2,4-dikloori-6-sykloheksyylimetoksifenyylimetyyli)-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni	154-155	C 59,85 H 6,53	59,87 6,44
trans-(E)-6- $\bar{2}$ -(2,4-dikloori-6-fenoksifenyylimetyyli)-fenyylimetyyli-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi	trans-6- $\bar{2}$ -(2,4-dikloori-6-fenoksifenyylimetyyli)-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni	öljy	C 59,85 H 4,76	59,84 5,10

2H-pyran-2-oni	Lopputuote	Sp. °C	Laskettu	Saatu
<u>trans</u> -(E)-6- $\{2-\overline{2},4$ -dikloori-6-(4-fluorifenyyli- fenyylimetoksi)fenyyli/- etenyyli $\}$ -3,4,5,6-tetra- hydro-4-hydroksi	<u>trans</u> -6- $\{2-\overline{2},4$ -dikloori- 6-(4-fluorifenyyli- fenyylimetoksi)fenyyli/- etenyyli $\}$ -3,4,5,6-tetra- hydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni	151- 152	C H 58,12 4,63	58,13 4,68
<u>trans</u> -(E)-6- $\{2-\overline{2},4$ -dikloori-6-(2-fluorifenyyli- fenyylimetoksi)fenyyli/- etenyyli $\}$ -3,4,5,6-tetra- hydro-4-hydroksi	<u>trans</u> -6- $\{2-\overline{2},4$ -dikloori- 6-(2-fluorifenyyli- fenyylimetoksi)fenyyli/- etenyyli $\}$ -3,4,5,6-tetra- hydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni	98- 100	C H 58,12 4,63	58,24 4,63
<u>trans</u> -(E)-6- $\{2-\overline{2},4$ -dikloori-6-(3-fluorifenyyli- fenyylimetoksi)fenyyli/- etenyyli $\}$ -3,4,5,6-tetra- hydro-4-hydroksi	<u>trans</u> -6- $\{2-\overline{2},4$ -dikloori- 6-(3-fluorifenyyli- fenyylimetoksi)fenyyli/- etenyyli $\}$ -3,4,5,6-tetra- hydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni	106- 115	C H 58,12 4,63	58,20 4,72

Esimerkki 10(E)-6- β -(3,4-dikloorifenyyli)etenyyli-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistus:Vaihe A. (E)-3,4-dikloorikanelialdehydin valmistus

Reaktioseosta, jossa oli natriumtetrahydrodiboraattia (0,76 g, 20 mmoolia), kadmiumkloridia. 2,5 dimetyyliformamidia (3,7 g, 12,6 mmoolia) ja heksametyylifosforiamidia (5 ml) asetonitriilissä (100 ml), sekoitettiin magneettisesti 0°C:ssa 5 minuuttia. Sekoitettuun reaktioseokseen lisättiin nopeasti liuos, jossa oli (E)-3-fenyyli-2-propenoyylikloridia (4,7 g, 20 mmoolia) asetonitriilissä (25 ml) ja sekoittamista jatkettiin 5 minuuttia. Reaktioseos sammutettiin 6-norm. suolahapolla ja kaadettiin veteen (500 ml). Tämä vesiseos uutettiin eetterillä (3 x 200 ml). Eetteriuutteet yhdistettiin, pestiin suolaliuoksella (3 x 100 ml), kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin jällelle jäi otsikon yhdistettä keltaisena kiinteänä aineena. Tämä keltainen kiinteä aine kromatografioitiin silikageelikolonissa (200 g). Eluoimalla metyleenikloridilla (500 ml) saatiin esijaetta, joka heitettiin pois. Jatkettaessa eluointia samalla eluentilla (550 ml) saatiin otsikon yhdistettä vaaleankeltaisena kiinteänä aineena (2,2 g, 54 %), joka sulii 92-94°C:ssa;

pmr (CDCl₃) δ 6,6 (H, dd), 9,72 (H, d).

Vaihe B. (E)-6- β -(3,4-dikloorifenyyli)etenyyli-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistus

Korvaamalla esimerkin 1 vaiheessa C käytetty (E)-2,4-dikloori-6-fenyyli-2,4-dikloorikanelialdehydi ekvimoolimäärällä (E)-3,4-dikloorikanelialdehydiä ja noudattamalla vaiheiden C-F menetelmää, saatiin vastaava määrä otsikon yhdistettä.

trans-isomeeri: sp. 116-118°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₁₃H₁₂Cl₂O₃:

laskettu: C, 54,37; H, 4,21;

saatu: C, 54,60; H, 3,96.

Esimerkki 11Trans-(E)-6- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloori-6-fenoksifenyyli)etenyyli7-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistusVaihe A. 2,4-dikloori-6-fenoksibentsaldehydin valmistus

Natriummetylaattia (0,54 g, 10 mmoolia) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli 4,6-dikloorisalisyyliä (1,9 g, 10 mmoolia) metanolissa (15 ml). Kun reaktioliuosta oli sekoitettu 15 minuuttia 25°C:ssa, lisättiin yhtenä etänä difenyylijodoniumkloridia (3,16 g, 10 mmoolia). Muodostunutta reaktioseosta kiehutettiin 30 tuntia ja sitten haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännös suspendoitiin veteen (100 ml) ja seos uutettiin eetterillä (3 x 50 ml). Eetteriuutteet yhdistettiin, pestiin suolaliuoksella (2 x 50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin jällelle jäi otsikon yhdistettä ruskeana öljynä, joka muuttui kiinteäksi trituroitaessa heksaanin kanssa. Tämä kiinteä aine kiteytettiin uudelleen heksaanista, jolloin saatiin vaaleankeltaisia neulasia (0,8 g, 30 %), jotka sulivat 99-101°C:ssa; pmr (CDCl₃) δ 6,68 (H, d), 7,28 (6H, m), 10,58 (H, s).

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₁₃H₈Cl₂O₂:

laskettu: C, 58,45; H, 3,02;

saatu: C, 58,26; H, 3,01.

Vaihe B. Trans-(E)-6- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloori-6-fenoksifenyyli)-etenyyli7-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistus

Korvaamalla esimerkin 1 vaiheessa B käytetty 2,4-dikloori-6-fenyyli-6-fenoksibentsaldehydi ekvimoolimäärällä 2,4-dikloori-6-fenoksibentsaldehydiä ja noudattamalla vaiheiden B-F menetelmää, saatiin vastaava määrä otsikon yhdistettä: trans-isomeeri, sp. 124-126°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₁₉H₁₆Cl₂O₄:

laskettu: C, 60,17; H, 4,25;

saatu: C, 60,33; H, 4,30.

Esimerkki 12

Korvaamalla esimerkin 11 vaiheessa A käytetty difenyylijodoniumkloridi ekvimoolimäärillä seuraavia substituoituja difenyylijodoniumklorideja ja noudattamalla oleellisesti esimerkin 11 vaiheiden A ja B menetelmää, saatiin vastaavin määrin seuraavia lopputuotteita.

Difenyylijodoniumkloridin
substituentit

Lopputuote

4,4'-difluori

trans-(E)-6- { 2- $\sqrt{2}$,4-dikloori-6-(4-fluorifenoksi) fenylyli/etenyyli } -
3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-
2-oni

2,2'-metoksi

trans-(E)-6- { 2- $\sqrt{2}$,4-dikloori-6-(2-metoksifenoksi) fenylyli/etenyyli } -
3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-
2-oni

4,4'-dimetyyli

trans-(E)-6- { 2- $\sqrt{2}$,4-dikloori-6-(4-metyylifenoksi) fenylyli/etenyyli } -
3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-
2-oni

Esimerkki 13

(⁺) Trans-(E)-6- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)etenyyli/-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin optisten isomeerien erottaminen

Vaihe A. Diastereomeeristen amidien (diastereomeerit A ja B) valmistus ja eristäminen

Liuosta, jossa oli (⁺)-trans-(E)-6- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-etenyyli/-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onia (2,87 g, 10 mmoolia) d-(+)- α -metyylibentsyyliamiinissa (15 ml), sekoitettiin 18 tuntia 25°C:ssa ja kaadettiin sitten veteen (100 ml). Tämä vesi-seos tehtiin happameksi 6-norm. suolahapolla ja sitten uutettiin eetterillä (3 x 100 ml). Eetteriuutteet yhdistettiin, pestiin suolaliuoksella (4 x 75 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja suodattettiin. Haihduttamalla suodos kuiviin vakuumissa saatiin väliyhdisteinä diastereomeerisia amideja kullanuskeana viskoosisena öljynä (4,1 g).

Kullanruskea viskoosinen öljy (3,1 g, 7,6 mmoolia) kromatografioitiin silikageelikolonissa (200 g). Eluoitaessa asetoni-metyleenikloridiseoksella (til.suhde 1:4, 1200 ml) saatiin esi-jaetta, joka heitettiin pois. Jatkettaessa eluointia samalla elu-entilla (1000 ml) saatiin diastereomeerisia amideja viskoosisena öljynä (3,0 g).

Diastereomeeriset amidit erotettiin kromatografioimalla Waters Prep LC500:lla. Erottaminen suoritettiin käyttämällä sarjas- sa kahta prep PAK-500-piidioksidi-patruunaa ja eluoimalla asetoni-metyleenikloridi-seoksella (til.suhde 1:4). Käyttämällä shave-kier- totislaustekniikkaa saatiin diastereomeeria A (1,36 g) ja diaste- reomeeria B (1,20 g).

Kiteyttämällä diastereomeeri A uudelleen n-butyylidikloridis- ta saatiin värittämiä kasaumia (1,0 g), jotka sulivat 106-108°C:ssa; pmr (CDCl₃) δ 1,47 (3H, d); 2,33 (2H, d), 4,30 (H, m), 5,17 (H, q), 7,33 (8H, m).

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₂₁H₂₃Cl₂NO₃:

laskettu: C, 61,77; H, 5,68; N, 3,43;

saatu: C, 61,78; H, 5,78; N, 3,50.

Kiteyttämällä diastereomeeri B uudelleen n-butyylidikloridi- petrolieetteriseoksesta saatiin vaaleankeltaista kiinteätä ainetta, joka sulii 55-60°C:ssa; pmr (CDCl₃) δ 1,47 (3H, d), 2,33 (2H, d), 4,30 (H, m), 5,17 (H, q), 7,33 (8H, m).

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₂₁H₂₃Cl₂NO₃:

laskettu: C, 61,77; H, 5,68; N, 3,43;

saatu: C, 61,41; H, 5,87; N, 3,30.

Vaihe B. (+)-trans-(E)-6- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)etenyyli-7-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistus

Vaiheen A diastereomeeria A (0,74 g, 1,8 mmoolia) liuotettiin 95-prosenttiseen etanoliin (25 ml), jossa oli 1-norm. natriumhydrok- sidia (3,6 ml, 3,6 mmoolia) ja liuosta kiehutettiin 54 tuntia. Liuotin poistettiin vakuuissa ja jäännös suspendoitiin veteen (100 ml) ja tehtiin happameksi 6-norm. suolahapolla. Tämä vesiseos uutettiin eetterillä (3 x 75 ml). Eetteriuutteet yhdistettiin, pes- tiin suolaliuoksella (2 x 50 ml), kuivatettiin magnesiumsulfaatilla

ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin jällelle jäi väliyhdiste-happoa keltaisena öljynä (0,54 g).

Liuosta, jossa keltainen öljy oli tolueenissa (150 ml), 5 tunnin ajan kiehutettiin soxhlet-laitteen läpi, jossa oli molekyyliseulaa (3 Å). Liuos haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin jällelle jäi otsikon yhdistettä keltaisena kiinteänä aineena. Otsikon yhdiste puhdistettiin kiteyttämällä uudelleen eetteristä ja sitten n-butyylidikloridista, jolloin saatiin valkeita neulasia (0,11 g, 20 %), jotka sulivat 114-115°C:ssa; pmr (CDCl₃) δ 2,03 (2H, m), 2,73 (2H, m), 4,46 (H, m), 5,41 (H, m), 6,19 (H, dd), 7,01 (H, d), 7,14-7,50 (3H, m).

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₁₃H₁₂Cl₂O₃:

laskettu: C, 54,37; H, 4,21;

saatu: C, 54,51; H, 4,32.

$[\alpha]_D^{25} = +5,9^\circ$ (c 0,425; kloroformi).

Vaihe C. (-)trans-(E)-6- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)etenyyli/-
3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistus

Vaiheen A diastereomeeria B (1,1 g, 2,7 mmoolia) liuotettiin 95-prosenttiseen etanoliin (25 ml), jossa oli 1-norm. natriumhydroksidia (5,4 ml, 5,4 mmoolia) ja liuosta kiehutettiin 18 tuntia. Etanoli poistettiin vakuuissa ja jäännös suspendoitiin veteen (100 ml) ja tehtiin happameksi 6-norm. suolahapolla. Tämä vesiseos uutettiin eetterillä (2 x 100 ml). Eetteriuutteet yhdistettiin, pestiin suolaliuoksella (3 x 50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin jällelle jäi väliyhdiste-happoa keltaisena öljynä (0,85 g).

Liuosta, jossa keltainen öljy oli tolueenissa (150 ml), kiehutettiin 5 tunnin ajan soxhlet-laitteen läpi, jossa oli molekyyliseulaa (3 Å). Liuos haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin jällelle jäi otsikon yhdistettä keltaisena kiinteänä aineena. Otsikon yhdiste kiteytettiin uudelleen kahdesti n-butyylidikloridista, jolloin saatiin valkeita neulasia (0,34 g, 44 %), jotka sulivat 114-115°C:ssa; pmr (CDCl₃) δ 2,03 (2H, m), 2,73 (2H, m), 4,46 (H, m), 5,41 (H, m),

6,19 (H, dd), 7,01 (H, d), 7,14-7,50 (3H, m).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{13}H_{12}Cl_2O_3$:

laskettu: C, 54,37; H, 4,21;

saatu: C, 54,31; H, 4,26.

$[\alpha]_D^{25} = -6,6^\circ$ (c 0,555 kloroformi).

Esimerkki 14

(⁺) trans-6- β -(2,4-dikloori-6-fenyylimetoksifenyyli)etyyli-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin optisten isomeerien erottaminen

Vaihe A. Diastereomeeristen amidien (diastereomeerit A ja B) valmistus ja erottaminen

Korvaamalla esimerkin 13 vaiheessa A käytetty (⁺) trans-(E)-6- β -(2,4-dikloorifenyyli)etenyyli-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni ekvimoolimäärällä (⁺) trans-6- β -(2,4-dikloori-6-fenyylimetoksifenyyli)-etyyli-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onia ja korvaamalla d-(+)- α -metyylilibentsyyliamiini l-(-)-isomeerilla ja noudattamalla esimerkin 13 vaiheessa A selostettua menetelmää, saatiin vastaavat määrät diastereomeerisia amideja:

Diastereomeeri A: sp. 177-179°C; pmr (CDCl₃) δ 1,45 (3H, d), 2,22 (2H, d), 2,83 (2H, m), 3,74 (H, m), 4,13 (H, m), 5,04 (2H, s), 6,86 (H, d), 7,05 (H, d), 7,33 (5H, s), 7,82 (5H, s).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{28}H_{31}Cl_2NO_4$:

laskettu: C, 65,11; H, 6,05; N, 2,71;

saatu: C, 65,28; H, 6,34; N, 2,95.

Diastereomeeri B: sp. 130-132°C; pmr (CDCl₃) δ 1,45 (3H, d), 2,22 (2H, d), 2,83 (2H, m), 3,74 (H, m), 4,13 (H, m), 5,04 (2H, s), 6,86 (H, d), 7,05 (H, d), 7,33 (5H, s), 7,82 (5H, s).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{28}H_{31}Cl_2NO_4$:

laskettu: C, 65,11; H, 6,05; N, 2,71;

saatu: C, 65,24; H, 6,27; N, 2,88.

Vaihe B. (+)-trans-6- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloori-6-fenyylimetoksifenyyli)etyyli-7-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni
0,1 n-butylikloridi-solvaatin valmistus

Korvaamalla esimerkin 13 vaiheessa B käytetty diastereomeeri A ekvimoolimäärällä edellisessä vaiheessa saatua diastereomeeria A ja noudattamalla siinä selostettua menetelmää, saatiin vastaava määrä otsikon yhdistettä, sp. 108-112°C; pmr (CDCl₃) δ 1,91 (4H, m), 2,61 (2H, m), 2,93 (2H, m), 4,30 (H, m), 4,70 (H, m), 5,06 (2H, s), 6,33 (H, d), 7,02 (H, d), 7,43 (5H, s).

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₂₀H₂₀Cl₂O₄·0,1 C₄H₉Cl:

laskettu: C, 60,56; H, 5,21;

saatu: C, 60,93; H, 5,73.

$[\alpha]_D^{25} = +16,6^\circ$ (c, 0,1; kloroformissa).

Vaihe C. (-)-trans-6- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloori-6-fenyylimetoksifenyyli)etyyli-7-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni.

0,1 n-butylikloridisolvaatin valmistus

Korvaamalla esimerkin 13 vaiheessa C käytetty diastereomeeri B ekvimoolimäärällä edellä olevan vaiheen A diastereomeeria B ja noudattamalla siinä selostettua menetelmää, saatiin vastaava määrä otsikon yhdistettä, sp. 104-111°C; pmr (CDCl₃) δ 1,91 (4H, m), 2,61 (2H, m), 2,93 (2H, m), 4,30 (H, m), 4,70 (H, m), 5,06 (2H, s), 6,33 (H, d), 7,02 (H, d), 7,43 (5H, s).

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₂₀H₂₀Cl₂O₄·0,1 C₄H₉Cl:

laskettu: C, 60,56; H, 5,21;

saatu: C, 60,62; H, 5,46.

$[\alpha]_D^{25} = -17,7^\circ$ (c, 0,1; kloroformissa).

Esimerkki 15

(E)-6- $\sqrt{2}$ -(2,6-dikloorifenyyli)etenyyli-7-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-4-metyyli-2-metyyli-2H-pyran-2-onin valmistus

Vaihe A. 6-(2,4-dikloorifenyyli)-4-hydroksi-5-heksen-2-onin valmistus

Yhdistettiin 2-asetoksipropeenaa (3,3 ml, 30 mmoolia) ja tri-n-butyylitinametylaattia (5,7 g, 24 mmoolia) ja sekoitettiin

60-70°C:ssa N₂:n suojaamana tunnin ajan ja sen jälkeen käsiteltiin vakuumissa vielä 30 minuuttia. Lisättiin 3-(2,4-dikloorifenyyli)propenaalia (4 g, 20 mmoolia) ja reaktioseosta sekoitettiin 70°C:ssa N₂:n suojaamana 4 tuntia. Sitten kirkas reaktioseos jäädytettiin, lisättiin malonihappoa (1 g, 10 mmoolia) eetterissä (20 ml) ja kiehutettiin 30 minuuttia. Kun reaktioseos oli jäädytetty -20°C:een, se suodatettiin ja sakka pestiin eetterillä (4 x 10 ml). Eetteriliuokset yhdistettiin, haihdutettiin kuiviin ja jällelle jäänyt öljy kromatografioitiin 60 mm:n kolonnissa, jonne oli 15 cm silikageeliä (230-400 mesh). Eluoimalla kloroformi-metanoliseoksella (til.suhde 99:1, 2,0 l) saatiin otsikon yhdistettä paksuna keltaisena öljynä (4,2 g, 81 %); pmr (CDCl₃) δ 2,2 (3H, s), 2,73 (2H, d), 4,73 (H, m), 6,10 (H, dd).

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₁₂H₁₂Cl₂O₂:

laskettu: C, 55,62; H, 4,67;

saatu: C, 55,55; H, 4,72.

Vaihe B. 6-(2,4-dikloorifenyyli)-2-okso-5-heksen-4-yyli-2-bromiasetaatin valmistus

2-bromiasetyylibromidia (1,1 ml, 13,2 mmoolia) lisättiin tiputtamalla sekoitettuun liuokseen, jossa oli 6-(2,4-dikloorifenyyli)-4-hydroksi-5-heksen-2-onia (3,4 g, 13,1 mmoolia) ja pyridiiniä (1,07 ml, 13,2 mmoolia) eetterissä (100 ml) 0°C:ssa. Jäähaude poistettiin ja reaktioseosta sekoitettiin 20°C:ssa 2 tuntia ja sitten laimennettiin H₂O:lla (100 ml). Orgaaninen kerros eroitettiin ja pestiin 1-norm. HCl:lla (100 ml), H₂O:lla (2 x 100 ml) ja suolaliuoksella, kuivattiin MgSO₄:lla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jällelle jäänyt öljy kromatografioitiin 60 mm:n kolonnissa 15 cm:llä silikageeliä (230-400 mesh). Eluoimalla metyleenikloridi-asetoni-seoksella (til.suhde 99:1, 1,9 l) saatiin otsikon yhdistettä (2,8 g, 56 %); pmr (CDCl₃) δ 2,2 (3H, s), 2,92 (2H, t), 3,85 (2H, s), 5,9 (H, m), 6,15 (H, m), 6,95-7,5 (4H, m).

Vaihe C. (E)-6-[2-(2,5-dikloorifenyyli)etenyyli]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-4-metyyli-2H-pyran-2-onin valmistus

Liuos, jossa oli 6-(2,4-dikloorifenyyli)-2-okso-5-heksen-4-

yyli-2-bromiasetaattia (2,8 g, 7,4 mmoolia) kuivassa THF:ssa (50 ml), lisättiin tiputtamalla voimakkaasti sekoitettuun lietteeseen, jossa oli aktivoitua sinkkipölyä (720 mg, 11,1 moolia), kuprobromidia (60 mg, 0,4 mmoolia), dietyylialuminiumkloridia (25-prosenttista tolueeniliuosta; 3,2 ml, 8 mmoolia) ja kuivaa THF:a (50 ml) N_2 :n suojaamana $20^{\circ}C$:ssa. Sekoittamista jatkettiin 5 tuntia ennen kuin reaktio sammutettiin pyridiinillä (8 ml), minkä jälkeen lisättiin H_2O :ta (500 ml) ja uutettiin eetterillä (3 x 150 ml). Yhdistetyt eetteriuutteet pestiin 1-norm. HCl:lla (2 x 50 ml), H_2O :lla (2 x 250 ml) ja suolaliuoksella, sitten kuivatettiin ($MgSO_4$), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin jällelle jäi tarttuisaa, vaaleankeltaista kiinteätä ainetta (1,8 g), joka oli otsikon yhdisteen cis- ja trans-isomeerien seosta. Tätä raakatuotetta digeroitiin kerran eetterin (40 ml) kanssa ja kiteytettiin sitten n-butyylidikloridista (25 ml), jolloin saatiin otsikon yhdisteen trans-isomeeria pieninä, värittöminä kiteinä (550 mg), sp. $136-138^{\circ}C$.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{14}H_{14}Cl_2O_3$:

laskettu: C, 55,83; H, 4,69;

saatu: C, 56,07; H, 4,66.

Edellä mainitut digerointi- ja kiteytyssuodokset yhdistettiin, haihdutettiin kuiviin ja kromatografioitiin käyttämällä Waters Prep LC 500-valmistetta. Erottaminen suoritettiin käyttämällä kahta prep PAK 500/silica-patruunaa sarjassa ja eluoimalla metyleenikloridi-asetoni-seoksella (til.suhde 15:1). Käyttämällä shave-kiertotislaustekniikkaa otsikon yhdisteen cis- (220 mg) ja trans- (230 mg) isomeerit eroitettiin toisistaan. Otsikon yhdisteen cis-isomeeri kiteytettiin n-butyylidikloridi-heksaaniseoksesta (til.suhde 2:1), jolloin saatiin 120 mg kiinteätä ainetta, sp. $135-137^{\circ}C$.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{14}H_{14}Cl_2O_3$:

laskettu: C, 55,83; H, 4,69;

saatu: C, 55,46; H, 4,71.

Epimeeriset alkoholit ovat helposti eroitettavissa analyytistä ohutkerroskromatografiaa käyttäen (fluoresoiva silikageeli (40 Å), 1 x 3 tuumaa, MK6F, Whatman) ja eluoimalla metyleenikloridi-

asetoni-seoksella (til.suhde 9:1): cis-alkoholi, R_f 0,25; trans-alkoholi, R_f 0,30.

Esimerkki 16

Vaihtoehtoinen menetelmä (E)-6- $\sqrt{2}$ -(2,6-dikloorifenyyli)-etenyyli/-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-4-metyyli-2H-pyran-2-onin valmistamiseksi

Vaihe A. 6-(2,4-dikloorifenyyli)-2-okso-5-heksen-4-yyli-asetaatin valmistaminen

Asetyylikloridia (1,2 ml, 16,5 mmoolia) lisättiin tiputtamalla sekoitettuun liuokseen, jossa oli 6-(2,4-dikloorifenyyli)-4-hydroksi-5-heksen-2-onia (3,9 g, 15 mmoolia) pyridiinissä (60 ml) 0°C:ssa. Jäähaude poistettiin, ja reaktioseosta sekoitettiin 20°C:ssa 2 tuntia ja sitten laimennettiin eetterillä (300 ml). Eetteriliuos pestiin 1-norm. HCl:lla (3 x 300 ml) ja kyllästetyllä NaHCO₃:lla, kuivattiin MgSO₄:lla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jällelle jäänyt vaaleankullanruskea öljy (4,1 g) kromatografioitiin 50 mm:n kolonnissa 15 cm:llä silikageeliä (230-400 mesh). Eluoimalla metyleenikloridilla (2 l) saatiin otsikon yhdistettä vaaleankeltaisena öljynä (3,95 g, 87 %); pmr (CDCl₃) δ 2,03 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,83 (2H, dd).

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₁₄H₁₄Cl₂O₃:

laskettu: C, 55,83; H, 4,69;

saatu: C, 55,82; H, 4,76.

Vaihe B. Etyyli-5-asetoksi-7-(2,4-dikloorifenyyli)-3-hydroksi-3-metyyli-6-heptenoaatin valmistus

Liuos, jossa oli 6-(2,4-dikloorifenyyli)-2-okso-5-heksen-4-yyli-asetaatia (1,3 g, 4,3 mmoolia) ja etyylibromiasetaattia (0,47 ml, 4,2 mmoolia) kuivassa THF:ssa (10 ml), lisättiin tiputtamalla voimakkaasti sekoitettuun lietteeseen, jossa oli aktivoitua sinkkipölyä (490 mg, 7,5 mmoolia), kuprobromidia (29 mg, 0,2 mmoolia), dietyyli-aluminiumkloridia (25-prosenttista tolueeniliuosta, 1,72 ml, 4,3 mmoolia) ja kuivaa THF:a (5 ml) N₂:n suojaamana 20°C:ssa. Sekoittamista jatkettiin 5 tuntia ennen pyridiinillä sammuttamista (3,5 ml). Veden (50 ml) lisäämisen jälkeen seos uutettiin eetterillä (3 x 80 ml). Yhdistetyt eetteriuutteet pestiin 1-norm. HCl:lla

(2 x 25 ml), H₂O:lla (2 x 50 ml) ja suolaliuoksella, sitten kuivattiin (MgSO₄), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin jällelle jäi raakaa otsikon yhdistettä vaaleankeltaisena öljynä (1,2 g); pmr (CDCl₃) δ 1,28 (3H, t), 1,33 (3H, t); 2,10 (3H, s).

Vaihe C. (E)-6-[2-(2,6-dikloorifenyyli)etenyyli]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-4-metyyli-2H-pyran-2-onin valmistus

Etyyli-5-asetoksi-7-(2,4-dikloorifenyyli)-3-hydroksi-3-metyyli-6-heptenoaattia (1,2 g, 3,2 mmoolia) sekoitettiin 1-norm. NaOH:n (6,4 ml, 6,4 mmoolia) kanssa 50°C:ssa tunnin ajan. Vesiliuos laimennettiin H₂O:lla (50 ml) ja pestiin eetterillä (2 x 50 ml). Vesikerros tehtiin happameksi 12-norm. HCl:lla ja uutettiin eetterillä (2 x 50 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin suolaliuoksella, kuivattiin MgSO₄:lla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin jällelle jäi raakaa dioli-happoa, joka laktonisoitiin kiehattamalla 3 tuntia tolueenissa (75 ml) Soxhlet-uutinta käyttäen, joka oli täytetty 3 Å:n molekyyliseulalla. Tolueeni haihdutettiin pois ja jäännös kromatografioitiin 50 mm:n kolonnissa 15 cm:llä silikageeliä (230-400 mesh). Eluoimalla kloroformi-metanoliseoksella (til.suhde 19:1, 400 ml), saatiin otsikon yhdistettä (120 mg, 12 %), HPLC:n avulla määritettynä cis-(46 %) ja trans- (54 %) isomeerien seoksena.

Esimerkki 17

(E)-6-[2-(2'-metoksi-1,1'-bifenyl-2-yyli)etenyyli]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistus

Vaihe A. 2-(2'-metoksi-1,1'-bifenyl-2-yyli)-4,4-dimetyyli-2-oksatsoliinin valmistus.

Liuos, jossa oli 2-metoksifenyylimagnesiumbromidia, valmistettu 2-bromianisolistista (22,4 g, 120 mmoolia) ja magnesiumista (2,9 g, 120 moolia), kuivassa THF:ssa (75 ml), lisättiin tiputtamalla sekoitettuun liuokseen, jossa oli 2-(2-metoksifenyyli)-4,4-dimetyyli-2-oksatsoliinia (20,4 g, 100 mmoolia) kuivassa THF:ssa (150 ml) N₂:n suojaamana 20°C:ssa. Liuoksen sekoittamista jatkettiin 20 tuntia sitten reaktioseos sammutettiin lisäämällä kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta. Saatu seos uutettiin eetterillä (2 x 500 ml), kuivattiin MgSO₄:lla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jään-

nös kromatografioitiin silikageelillä (etyyliasettaatti-heksaani-seoksella), jolloin saatiin otsikon yhdistettä värittöminä kiteinä (25,3 g, 90 %), sp. 129-131°C.

Vaihe B. 2'-metoksi-1,1'-bifenyyli-2-karboksyylihapon valmistus.

2-(2'-metoksi-1,1'-bifenyl-2-yyli)-4,4-dimetyyli-2-oksatso-liinia (25 g, 90 mmoolia) liuotettiin 4,5-norm. HCl:öön (1,5 l) ja lämmitettiin kiehattaen 20 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen heterogeeninen seos uutettiin eetterillä (3 x 200 ml). Eetteriuutteet yhdistettiin ja pestiin H₂O:lla ja suolaliuoksella, kuivattiin MgSO₄:lla, suodatettiin ja haihdutettiin sitten kuiviin, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (15,4 g, 75 %), sp. 196-197°C, värittömänä kiinteänä aineena.

Vaihe C. 2'-metoksi-1,1'-bifenyyli-2-karbonyylikloridin valmistus

2'-metoksi-1,1'-bifenyyli-2-karboksyylihappoa (32 g, 100 mmoolia) liuotettiin tionyylikloridiin (40 ml) ja liuosta kiehutettiin 3 tuntia. Liuos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikon yhdistettä.

Vaihe D. (E)-6- $\sqrt{2}$ -(2'-metoksi-1,1'-bifenyl-2-yyli)etenyyli/7-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistus

Käyttämällä 2,3-diklooribentsoylikloridin asemesta lähtöaineena 2'-metoksi-1,1'-bifenyyli-2-karbonyylikloridia, otsikon yhdistettä valmistettiin noudattamalla esimerkin 6 vaiheen A ja sitten esimerkin 1 vaiheiden C-F menetelmiä.

Esimerkki 18

(E)-6- $\sqrt{2}$ -(4'-kloori-1,1'-bifenyl-2-yyli)etenyyli/7-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistus

Käyttämällä 2-metoksifenyyylimagnesiumbromidin asemesta lähtöaineena 4-kloorifenyyylimagnesiumbromidia, otsikon yhdistettä valmistettiin noudattamalla esimerkin 17 vaiheiden A-D menetelmää.

Esimerkki 19

(E)-6- $\sqrt{2}$ -(4'-fluori-1,1'-bifenyl-2-yyli)etenyyli/7-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistus

Käyttämällä 2-metoksifenyyylimagnesiumbromidin asemesta lähtöaineena 4-fluorifenyyylimagnesiumbromidia, otsikon yhdistettä valmistettiin noudattamalla esimerkin 17 vaiheiden A-D menetelmää.

Esimerkki 20

(E)-6- $\sqrt{2}$ -(4'-metyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etenyyli-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistus

Käyttämällä 2-metoksifenyyylimagnesiumbromidin asemesta lähtöaineena 4-metyylifenyyylimagnesiumbromidia, otsikon yhdistettä valmistettiin noudattamalla esimerkin 17 vaiheiden A-D menetelmää.

Esimerkki 21

6- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloori-6-hydroksifenyyli)etyyli-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistus

Vaihe A. 6- { 2- $\sqrt{2}$,4-dikloori-6-(2-metoksietoksimetoksi)fenyyli/etyyli } -3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistus

Käyttämällä lähtöaineena (E)-6 { 2- $\sqrt{2}$,4-dikloori-6-(2-metoksietoksimetoksi)fenyyli/etenyyli } -3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onia ja noudattamalla esimerkin 8 menetelmää, otsikon yhdistettä saatiin viskoosisena kullanvärisenä öljynä; pmr (CDCl₃) δ 2,63 (2H, d), 3,36 (3H, s), 3,55 (2H, m), 3,8 (2H, m), 4,35 (H, m), 4,73 (H, m), 5,27 (2H, s), 7,6 (2H, dd).

Vaihe B. 6- { 2-(2,4-dikloori-6-hydroksifenyyli)etyyli } -3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistus.

Sinkkibromidia (2,4 g, 10 mmoolia) lisättiin liuokseen, jossa oli 6- { 2- $\sqrt{2}$,4-dikloori-6-(2-metoksietoksimetoksi)fenyyli/etyyli } -3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onia (780 mg, 2 mmoolia) metyleenikloridissa (12 ml). Saatua seosta sekoitettiin 20°C:ssa 2 tuntia, sitten reaktio sammutettiin kyllästetyllä natriumvetykarbonaatti-liuoksella (50 ml) ja laimennettiin eetterillä (200 ml). Eetterikerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin MgSO₄:lla, suodattettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös kromatografioitiin 50 mm:n alipaine-kolonissa 6 tuumalla silikageeliä (230-400 mesh). Kolonni eluoitiin 470 ml:lla metyleenikloridi-asetoni-seosta (til.suhde 4:1). Seuraavista 330 ml:sta saatiin otsikon yhdistettä kullanvärisenä lasimaisena aineena (100 mg, 16 %); pmr (CDCl₃) δ 2,62 (2H, d), 4,29 (H, m), 4,78 (H, m), 6,87 (2H, s).

Esimerkki 22

6- {2- $\sqrt{2}$,4-dikloori-6-(4-trifluorimetyylifenyyli)metoksi) fenyyli/etyyli} -3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistus

Noudattamalla esimerkin 1 vaiheen A menetelmää, mutta korvaamalla siinä käytetyt 4,6-dikloorisalisyyli-aldehydi ja bentsyylibromidi ekvimoolimäärillä 6- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloori-6-hydroksifenyyli)etyyli-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onia ja 4-trifluorimetyylibentsyylibromidia, saatiin otsikon yhdistettä, sp. 104-105°C.

Esimerkki 23

6- $\sqrt{2}$ -(2-asetoksi-4,6-dikloorifenyyli)etyyli-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistus

Asetyylikloridia (0,08 ml, 1,05 mmoolia) lisättiin tiputtamalla sekoitettuun liuokseen, jossa oli 6- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloori-6-hydroksifenyyli)etyyli-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onia (300 mg, 1 mmooli) ja pyridiiniä (0,09 ml, 1,05 mmoolia) eetterissä (10 ml) 0°C:ssa. Jäähaude poistettiin ja reaktioseosta sekoitettiin 20°C:ssa tunnin ajan ja sitten laimennettiin H₂O:lla (10 ml). Orgaaninen kerros eroitettiin ja pestiin 1-norm. HCl:lla (10 ml), H₂O:lla (2 x 10 ml) ja suolaliuoksella, kuivattiin MgSO₄:lla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikon yhdistettä.

Esimerkki 24

6- $\sqrt{2}$ -(2-bentsoyylioksi-4,6-dikloorifenyyli)etyyli-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistus

Noudattamalla esimerkin 23 menetelmää, mutta korvaamalla siinä käytetty asetyylikloridi ekvivalenttimäärällä bentsoyylikloridia, saatiin otsikon yhdistettä.

Esimerkki 25

(E)-trans-6- $\sqrt{2}$ -(3-trifluorimetyylifenyyli)etenyyli-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistus

Korvaamalla esimerkin 1 vaiheessa B käytetty 2,4-dikloori-6-fenyyli-metoksibentsaldehydi ekvimoolimäärällä 3-trifluorimetyylibentsaldehydiä ja noudattamalla vaiheiden B-F menetelmää, saadaan vastaava määrä otsikon yhdistettä.

Esimerkki 26Trans-6-(2-kloorifenyyylimetyyli)-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistus

Korvaamalla esimerkin 1 vaiheessa B käytetty 2,4-dikloori-6-fenyyli-2-metoksybentsaldehydi ekvimoolimäärällä o-kloorifenyyliasetaldehydiä ja noudattamalla vaiheiden B-F menetelmää, saadaan vastaava määrä otsikon yhdistettä.

Esimerkki 27(E)-6-(2-(2,4-dikloori-6-metoksyfenyyli)etenyyli)-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistus

Noudatetaan esimerkin 1 menetelmää käyttämällä vaiheessa A bentsyylibromidin asemesta ekvivalenttimäärin metyylijodidia. Saadaan yllä mainittua yhdistettä.

Esimerkki 28(E)-6-(2-(2,4-dikloori-6-syklopropyyli)etenyyli)-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistus

Noudatetaan esimerkin 1 menetelmää käyttämällä vaiheessa A bentsyylibromidin asemesta ekvivalenttimäärin syklopropyyli-2-jodidia. Saadaan yllä mainittua yhdistettä.

Esimerkki 29Trans-6-(3-fenyylibutyryyli)-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oniVaihe A. 4-fenyylibutyronitriilin valmistus

Seosta, jossa on 1-bromi-4-fenyylibutaania (58,8 g, 0,24 moolia) ja natriumsyanidia (25 g, 0,5 moolia) etanolin (300 ml) ja veden (100 ml) seoksessa, lämmitetään kiehattaen ja sekoittaen 5 tuntia. Saatu reaktioseos konsentroidaan vakuumissa ja uutetaan eetterillä. Eetteriuute suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin vakuumissa, jolloin saadaan otsikon yhdistettä, joka puhdistetaan tislamalla.

Vaihe B. 4-fenyyli-1-butanaalin valmistus

Sekoitettuun suspensioon, jossa on 4-fenyylibutyronitriiliä (21,7 g, 0,12 moolia) eetterissä (400 ml) 78°C:ssa, lisätään 85 ml 25,3-prosenttista di-isobutyryyaluminiumhydridiä tolueenissa tunnin kuluessa. Tunti tämän jälkeen kuivajää-asetoni-haude poistetaan ja reaktioseosta sekoitetaan ympäristön lämpötilassa 3 tuntia. Reaktioseos lisätään hitaasti 5-prosenttiseen rikkihapon vesiliuokseen

ja sen jälkeen uutetaan usealla eetterierällä. Eetteriuutteet yhdistetään, pestään vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Eetterin poistamisen jälkeen jällelle jäänyt keltainen öljy tislataan vakuumissa, jolloin saadaan öljyä.

Vaihe C. Trans-6-(3-fenyylipropyli)-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni

Tätä tuotetta valmistetaan 4-fenyyl-1-butanaalista samalla tavalla kuin esimerkin 1 vaiheissa C, D ja E. Tuote puhdistetaan kolonnissa kromatograafisesti ja suurpaine-nestekromatografiaa käyttäen, jolloin saadaan otsikon yhdistettä.

Esimerkki 30

6- { 2- / 6- / (4-asetoksifenyyli)metoksi } -2,4-dikloorifenyyli } -etyyli } -3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistus

Noudattamalla esimerkin 1 vaiheen A menetelmää, mutta korvaamalla siinä käytetyt 4,6-dikloorisalisyyli-aldehydi ja bentsyylibromidi ekvimoolimäärillä 6- / 2- (2,4-dikloori-6-hydroksifenyyli) etyyli } -3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onia ja 4-(bromimetyyli) fenoli-asetaattia, saadaan otsikon yhdistettä.

Esimerkki 31

6- { 2- / 2,4-dikloori-6- (4-hydroksifenyyli)metoksifenyyli } -etyyli } -3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistus

Noudattamalla esimerkin 16 vaiheen C menetelmää, mutta korvaamalla siinä käytetty etyyli-5-asetoksi-7-(2,4-dikloorifenyyli)-3-hydroksi-3-metyyli-6-heptenoaatti ekvimoolimäärällä 6- { 2- / 6- (4-asetoksifenyyli)metoksi } -2,4-dikloorifenyyli } -etyyli } -3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onia, saadaan otsikon yhdistettä.

Esimerkki 32

(E)-trans-6- { 2- / 3,5-dikloori-4'-fluori-2-(1,1'-bifenyl)yyli } -etenyyli } -3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistus.

Vaihe A. 2,4-dikloori-6-metoksibentsaldehydin valmistus

Korvaamalla esimerkin 1 vaiheessa A käytetty bentsyylibromidi ekvimoolimäärällä metyylijodidia, saadaan vastaava määrä otsikon yhdistettä valkeana jauheena, sp. 110-111°C.

Vaihe B. N-(2-hydroksi-1,1-dimetyylietyyli)-2,4-dikloori-6-metoksibentsamidin valmistus

Suspensiota, jossa oli 2,4-dikloori-6-metoksibentsaldehydiä (3 g, 15 mmoolia) ja Npbromisukkiini-imidiä (3,6 g, 20 mmoolia) hiilitetrakloridissa (30 ml), valotettiin 150 watin valonheitinlampulla typen suojaamana sekoittamalla voimakkaasti vesihauteella seitsemän minuuttia. Samea seos jäähdytettiin 0°C:een, laimennettiin metyleenikloridilla (30 ml) ja lisättiin tiputtamalla liuos, jossa oli 2-amino-2-metyylipropanolia (3 ml, 30 mmoolia) metyleenikloridissa (30 ml). Jäähaude poistettiin ja seosta sekoitettiin 20°C:ssa kaksikymmentä tuntia.

Reaktioseos suodatettiin ja koottu kiinteä aines pestiin lisätyllä metyleenikloridilla (50 ml). Kirkkaat suodokset yhdistettiin ja pestiin H₂O:lla (100 ml), 5-prosenttisella HCl:lla (100 ml), 5-prosenttisella NaOH:lla (100 ml), H₂O:lla (100 ml) ja suolaliuoksella, sitten kuivattiin (MgSO₄), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä valkeana jauheena (3,6 g, 82 %), sp. 130-132°C. Kiteyttämällä heksaani-toluueeni-seoksesta (til.suhde 10:8) saatiin otsikon yhdisteen analyyttistä näytettä, sp. 131-132°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₁₂H₁₅Cl₂NO₃:

laskettu: C, 49,33; H, 5,18; N, 4,79;

saatu: C, 49,51; H, 5,27; N, 4,62.

Vaihe C. 2-(2,4-dikloori-6-metoksifenyyli)-4,4-dimetyyli-2-oksatsoliinin valmistus

N-(2-hydroksi-1,1-dimetyylietyyli)-2,4-dikloori-6-metoksibentsamidiin (5,5 g, 18,8 mmoolia) lisättiin tiputtamalla tionyylikloridia (5,5 ml) ja sekoitettiin magneettisekoittajalla 20°C:ssa 30 minuuttia. Lisättiin kuivaa eetteriä (100 ml) ja seosta sekoitettiin vielä tunnin ajan, ja oksatsoliini-hydrokloridi-sakka koottiin talteen suodattamalla. Suola neutraloitiin 20-prosenttisella natriumhydroksidilla, jolloin saatiin alkalista seosta, joka uutettiin eetterillä. Eetteriuute kuivattiin (MgSO₄) ja konsentroitiin, jolloin saatiin öljyä (3,6 g, 70 %), joka kiteytyi paikoillaan ollessaan, sp. 47-50°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{12}H_{13}Cl_2NO_2$:

laskettu: C, 52,57; H, 4,78; N, 5,11;

saatu: C, 52,60; H, 4,98; N, 4,99.

Vaihe D. 2-(3,5-dikloori-4'-fluori-2-[1,1'-bifenyl]yyli-4,4-dimetyyli-2-oksatsoliinin valmistus

Korvaamalla 2-(2-metoksifenyyli)-4,4-dimetyyli-2-oksatsoliini ja 2-metoksifenyyli-magnesiumbromidi ekvimoolimäärillä 2-(2,4-dikloori-6-metoksifenyyli)-4,4-dimetyyli-2-oksatsoliinia ja 4-fluorifenyyli-magnesiumbromidia, otsikon yhdistettä valmistettiin noudattamalla esimerkin 17 vaiheen A menetelmää, (85 %), sp. 93-95°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{17}H_{14}Cl_2FNO$:

laskettu: C, 60,37; H, 4,17; N, 4,14;

saatu: C, 60,72; H, 4,17; N, 3,89.

Vaihe E. 2-(3,5-dikloori-4'-fluori-2-[1,1'-bifenyl]yyli)-3,4,4-trimetyyli-2-oksatsoliumjodidin valmistus

Liuosta, jossa oli 2-(3,5-dikloori-4'-fluori-2-[1,1'-bifenyl]yyli-4,4-dimetyyli-2-oksatsoliinia (4,6 g, 13,6 mmoolia) ja metyylijodidia (7 ml) nitrometaanissa (30 ml), sekoitettiin vesihauteella kuusitoista tuntia. Jäähdytynyt reaktioseos laimennettiin kuivalla eetterillä (200 ml) ja jäähauteessa jäähdyttämisen jälkeen, kiteinen tuote koottiin talteen, jolloin saatiin 6 g (92 %) otsikon yhdistettä, sp. 214-216°C, hajoten. Kiteyttämällä asetonitriili-eetteriseoksesta (til.suhde 1:3) saatiin otsikon yhdistettä analyyttisenä näytteenä, sp. 218-219,5°C, hajoten.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{18}H_{17}Cl_2FJNO$:

laskettu: C, 45,03; H, 3,57; N, 2,92;

saatu: C, 44,94; H, 3,47; N, 2,83.

Vaihe F. 3,5-dikloori-4'-fluori-1,1'-bifenyyli-2-karboksi-aldehydin valmistus

Voimakkaasti sekoitettuun suspensioon, jossa oli 2-(3,5-dikloori-4'-fluori-2-[1,1'-bifenyl]yyli-3,4,4-trimetyyli-2-oksatsoliumjodidia (5,9 g, 12,3 mmoolia) etanolissa (50 ml), lisättiin annok-sittain natriumboorihydridiä (550 mg, 18 mmoolia). Kaksi tuntia ympäristön lämpötilassa sekoittamisen jälkeen kirkas liuos laimen-

nettiin 3-normaalisisällä suolahapolla (100 ml) ja sekoitettiin vesihauteella kaksi tuntia. Sitten reaktioseos jäädytettiin, laimennettiin H_2O :lla (200 ml) ja uutettiin eetterillä (300 ml). Eetteriuute pestiin H_2O :lla (2 x 200 ml) ja suolaliuoksella, sitten kuivattiin ($MgSO_4$), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin va-
kuumissa, jolloin saatiin 2,72 g (82 %) otsikon yhdistettä, sp. 66-68°C. Kiteytettäessä petrolieetteristä saatiin otsikon yhdisteen analyyttistä näytettä, sp. 73-74°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{13}H_7Cl_2FO$:

laskettu: C, 58,02; H, 2,62;

saatu: C, 58,15; H, 2,52.

Vaihe G. (E)-trans-6- $\sqrt{2}$ -(3,5-dikloori-4'-fluori-2- $\sqrt{1,1'$ -bifenyl/yyli)-etyyli $\sqrt{7}$ -3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistus

Korvaamalla esimerkin 1 vaihtoehtoisen vaiheen B vaihtoehtoisessa menetelmässä käytetty 2,4-dikloori-6-fenyyli- $\sqrt{2}$ -metoksi-bentsaldehydi ekimoolimäärällä 3,5-dikloori-4'-fluori-1,1'-bifenyyli-2-karboksialdehydiä ja noudattamalla sitten vaiheiden B-F menetelmiä, saatiin vastaava määrä otsikon yhdistettä, sp. 121-122°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{15}Cl_2FO_3$:

laskettu: C, 59,86; H, 3,97;

saatu: C, 59,70; H, 3,97.

Otsikon yhdisteen cis-isomeeria saatiin vastaavin saannoin n-butyylidikloridista kiteyttämisen jälkeen, sp. 107-108°C.

Esimerkki 33

Käyttämällä lähtöaineena 2-(2,4-dikloori-6-metoksifenyyli)-4,4-dimetyyli-2-oksatsoliinia, mutta korvaamalla esimerkin 31 vaiheessa D käytetty 4-fluorifenyyli- $\sqrt{2}$ -magnesiumbromidi ekimoolimäärällä seuraavia Grignard-reagensseja ja noudattamalla vaiheiden D-G menetelmiä, saatiin vastaavin määrin sopivia alla lueteltuja loppu-
tuotteita.

Grignard-reagenssi	Lopputuote	sp. °C	Laskettu	Saatu
fenyylili	(E)- <u>trans</u> -6- <u>2</u> -(3,5-dikloori-2- <u>1</u> ,1'-bifenyl ₁ /yyli)etenyyli ₁ /-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni	113-115°	C, 62,83 H, 4,44	C, 62,47 H, 4,64
4-kloorifenyylili	(E)- <u>trans</u> -6- <u>2</u> -(3,4',5-trikloori-2- <u>1</u> ,1'-bifenyl ₁ /yyli)-etenyyli ₁ /-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni	116,5-118°	C, 57,38 H, 3,80	C, 57,07 H, 3,85

Esimerkki 343,5-dikloori-4'-fluori-1,1'-bifenyyli-2-karboksialdehydin vaihtoehtoinen valmistusmenetelmäVaihe A. Bis- μ -(asetaatto-0:0')bis-(3,5-dikloori-2- ζ (fenyylimino)metyyli/fenyylimino)metyyli/fenyylimino-C,N/dipalladiumin valmistus

Seosta, jossa oli N- ζ (2,4-dikloorifenyyli)metyleenibentseeniä (2,5 g, 10 mmoolia) ja palladium (II)-asetaatia (2,24 g, 10 mmoolia) etikkahapossa (50 ml), lämmitettiin kiehua tunnin ajan sekoittaen. Samea liuos suodatettiin ja suodos laimennettiin vedellä (300 ml), jolloin saatiin otsikon yhdistettä punaisena kiinteänä aineena (3,9 g, 94 %). Kiteyttämällä etikkahappo-vesiseoksesta (til.suhde 7:1) saatiin analyyttinen näyte otsikon yhdistettä, sp. 203-205°C; pmr (CDCl₃) δ 1,73 (3H, s), 6,50 (H, d, J=1,5Hz), 6,97 (2H, m), 7,12 (H, d, J=1,5Hz), 7,33 (3H, m), 8,03 (H, s).

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₃₀H₂₂Cl₂N₄O₄Pd₂:

laskettu: C, 43,42; H, 2,67; N, 3,38;

saatu: C, 43,54; H, 2,59; N, 3,13.

Vaihe B. 3,5-dikloori-4'-fluori-1,1'-bifenyyli-2-karboksialdehydin valmistus

Liuosta, jossa oli bis- μ -(asetaatto-0:0')bis- ζ 3,5-dikloori-2- ζ (fenyylimino)metyyli/fenyylimino-C,N/dipalladiumia (8,29 g, 10 mmoolia) ja trifenyylifosfiinia (21,0 g, 80 mmoolia) kuivassa bentseenissä (150 ml), sekoitettiin 30 minuuttia ympäristön lämpötilassa N₂:n suojaamana. 4-fluorifenyylimagnesiumbromidi, joka oli valmistettu 4-bromifluoribentseenistä (15,4 g, 88 mmoolia) ja magnesiumista (1,94 g, 80 mmoolia) kuivassa eetterissä (100 ml) N₂:n suojaamana ympäristön lämpötilassa, lisättiin yhtenä eränä edellä mainittuun liuokseen. Saatua seosta sekoitettiin tunnin ajan ympäristön lämpötilassa. Kun tähän oli lisätty 6-norm. HCl:a (50 ml) sekoittaen tunnin ajan, seos suodatettiin. Suodos laimennettiin eetterillä (300 ml) ja pestiin suolaliuoksella (2 x 100 ml). Orgaaninen kerros suodatettiin uudelleen keltaisen kiinteän aineen poistamiseksi ja suodos pestiin suolaliuoksella (2 x 100 ml), kuivattiin

MgSO₄:lla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös kromatografioitiin piidioksidi-kolonnissa (1000 g). Eluoimalla eetteri-heksaani-seoksella (til.suhde 1:39, 5500 ml) saatiin esijaetta, joka heitettiin pois. Jatkettaessa eluointia eetteri-heksaani-seoksella (til.suhde 1:9, 5700 ml) saatiin otsikon yhdistettä keltaisena kiinteänä aineena (4,5 g, 84 %), sp. 73-74°C; pmr (CDCl₃) δ 7,03-7,40 (5H, m), 7,53 (H, d, J=1,4Hz), 10,13 (H, s).

Esimerkki 35

Käyttämällä lähtöaineena bis/μ-(asetaatto-O:O')bis-√3,5-dikloori-2-7(fenyyli-imino)metyyli/7fenyyli-C,N/dipalladiumia, mutta korvaamalla esimerkin 34 vaiheessa B käytetty 4-fluorifenyyylimagnesiumbromidi ekvimoolimäärillä seuraavia Grignard-reagensseja ja noudattamalla vaiheen B menetelmää, saatiin vastaavin määrin alla lueteltuja sopivia lopputuotteita.

Grignard	Lopputuote	pmr (δ)
4-metyylifenyyli	3,5-dikloori-4'-metyyli-1,1'- bifenyyli-2-karboksisaldehydi	2,40 (3H, S), 7,13-7,40 (5H, m), 7,50 (H, d, J=1,5Hz), 10,06 (H, S)
4-metoksisifenyyli	3,5-dikloori-4'-metoksi-1,1'- bifenyyli-2-karboksisaldehydi	3,85 (3H, S), 6,93-7,50 (6H, m), 10,03 (H, S)
3-fluorifenyyli	3,5-dikloori-3'-fluori-1,1'- bifenyyli-2-karboksisaldehydi	6,93-7,60 (6H, m), 10,16 (H, S),

Esimerkki 36

Korvaamalla esimerkin 1 vaihtoehtoisen vaiheen B vaihtoehtoisessa menetelmässä käytetty 2,4-dikloori-6-fenyylimetoksibentsaldehydi ekvimoolimäärin seuraavia aldehydejä, ja noudattamalla sitten esimerkin 1 vaiheita C-F, saatiin vastaavia alla lueteltuja pyran-2H-oneja.

Aldehydi-lähtöaine	Lopputuote	Analyysi		
		Sp.	Laskettu	Saatu
3,5-dikloori-4'-metyyli- 1,1'-bifenyyli-2-karboksi- aldehydi	(E)-trans-6- { 2-(3,5-dikloori- 4'-metyyli-2- $\angle$ 1,1'-bifenyl/yyli)- etenyyli }-3,4,5,6-tetrahydro-4- hydroksi-2H-pyran-2-oni	119°-	C: 63,67	63,69
		119,5°	H: 4,81	4,88
3,5-dikloori-4'-metoksi- 1,1'-bifenyyli-2-karboksi- aldehydi	(E)-trans-6- { 2-(3,5-dikloori- 4'-metoksi-2- $\angle$ 1,1'-bifenyl/yyli)- etenyyli }-3,4,5,6-tetrahydro-4- hydroksi-2H-pyran-2-oni			
3,5-dikloori-3'-fluori- 1,1'-bifenyyli-2-karboksi- aldehydi	(E)-trans- 6- { 2-(3,5-dikloori- 3'-fluori-2- $\angle$ 1,1'-bifenyl/yyli)- etenyyli }-3,4,5,6-tetrahydro-4- hydroksi-2H-pyran-2-oni	130°-	C: 59,86	59,75
		132°	H: 3,97	3,94.

Esimerkki 37

(⁺)-trans-6-{2-[2,4-dikloori-6-(4-fluorifenyyli)metoksi]fenyyli}etyyli}-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin optisten isomeerien erottaminen

Vaihe A. Diastereomeeristen amidien valmistus ja erottaminen
(diastereomeerit A ja B).

Liuosta, jossa oli (⁺)-trans-6-{2-[2,4-dikloori-6-(4-fluorifenyyli)metoksi]fenyyli}etyyli}-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onia (28,3 g, 68 mmoolia) ja 1-(-)- α -metyylibentsyyliamiinia (16,5 g, 136 mmoolia) tetrahydrofuraanissa (350 ml), kiehuttettiin 20 tuntia. Tetrahydrofuraani poistettiin vakuuissa ja jäännöstä sekoitettiin eetterissä (500 ml) ja sakka koottiin talteen, jolloin saatiin diastereomeeria A, jota sekoitettiin kahdesti 15 minuuttia kiehuavassa eetterissä (500 ml), jolloin saatiin väritöntä kiinteätä ainetta (13,0 g, 36 %), joka sulii 185°-188°C:ssa.

Vaihe B. (+)-trans-6-{2-[2,4-dikloori-6-(4-fluorifenyyli)metoksi]fenyyli}etyyli}-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistus

Korvaamalla esimerkin 13 vaiheessa B käytetty diastereomeeri A ekvimoolimäärällä edellä vaiheessa A saatua diastereomeeria A ja noudattamalla siinä selostettuja menetelmiä, saatiin vastaava määrä otsikon yhdistettä, joka kiteytettiin uudelleen n-butyylidikloridi-petrolieetteri-seoksesta (til.suhde 4:3), sp. 133-135°C; pmr (CDCl₃) δ 1,53-2,20 (5H, m), 2,66 (2H, m), 2,93 (2H, m), 4,36 (H, m), 4,73 (H, m), 5,04 (2H, s), 6,85 (H, d), 7,03-7,53 (5H, m).

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₂₀H₁₉Cl₂FO₄:

laskettu: C, 58,12; H, 4,63;

saatu: C, 58,25; H, 4,71.

$[\alpha]_D^{25} = +17,8^\circ$ (C, 1,0; kloroformissa).

Esimerkki 38

(+)-(E)-(3R^x, 5S^x)-7-(3,5-dikloori-4'-fluori[1,1'-bifenyl]-2-yyli)-3,5-dihydroksi-6-heptenoyylihapon ammoniumsuolan valmistus

Vaihe A. Diastereomeeristen amidien valmistus ja erottaminen

Korvaamalla esimerkin 37 vaiheessa A käytetty (⁺)-trans-6-{2-[2,4-dikloori-6-(4-fluorifenyyli)metoksi]fenyyli}etyyli}-3,4,5,6-

tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni ekvimooolimäärällä (+)-trans-(E)-6- $\{2-[3,5\text{-dikloori-4'-fluori-}1,1'\text{-bifenyl-2-yyli)etenyyli}\}$ -3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onia, ja noudattamalla siinä selostettua menetelmää, saatiin vastaava määrä diastereomeeria A värittöminä kiteinä, jotka sulivat $128,5^{\circ}\text{--}129^{\circ}\text{C}$:ssa.

Vaihe B. (+)-(E)-(3R^x, 5S^x)-7- $\{3,5\text{-dikloori-4'-fluori-}1,1'\text{-bifenyl-2-yyli}\}$ -3,5-dihydroksi-6-heptenoyylihapon, ammoniumsuolan valmistus

Vaiheen A diastereomeeria A (6,2 g, 12,3 mmoolia) liuotettiin 95-prosenttiseen etanoliin (600 ml), jossa oli 1-norm. NaOH:a (60 ml, 60 mmoolia), ja liuosta kiehutettiin 16 tuntia. Liuotin poistettiin vakuuissa ja jäännös suspendoitiin jääveteen (200 ml) ja eetteriin (500 ml) ja sen jälkeen tehtiin happameksi 3-norm. HCl:lla (50 ml). Eetterikerros pestiin peräkkäin jääkylmällä 1-normaalilla HCl:lla (200 ml), suolaliuoksella (2 x 200 ml) kuivattiin MgSO₄:lla, ja suodatettiin. Kylmän eetteriliuoksen läpi johdettiin kuplina 2 minuutin ajan vedetöntä ammoniakkaa. Voimakasta sekoittamista jatkettiin sitten 20°C :ssa tunnin ajan ja sen jälkeen seos jäähdytettiin hitaasti noin 5°C :een. Suodattamalla saatiin otsikon yhdistettä ohuina värittöminä neulasina (4,3 g, 84 %), sp. $105^{\circ}\text{--}108^{\circ}\text{C}$ hajoten; pmr (d₆ - DMSO) δ 1,15 (H, m), 1,41 (H, m), 1,99 (H, dd), 2,14 (H, dd), 3,66 (H, m), 4,11 (H, dd), 5,52 (H, dd), 6,38 (H, d), 7,23-7,42 (5H, m), 7,69 (H, d).

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₁₉H₂₀Cl₂FNO₄:

laskettu: C, 54,82; H, 4,84; N, 3,36;

saatu: C, 55,13; H, 4,98; N, 3,07.

$[\alpha]_D^{27} = +10,75^{\circ}$ (C, 1,6; vedessä).

Esimerkki 39

(+)-(4R, 6S)-(E)-6-[2-(4'-fluori-3,3',5-trimetyl-1,1'-bifenyl-2-yl)-etenyyli]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni

Vaihe 1: N-[2,4-dimetyylifenyyli]metyyleeni/bentsamiinin valmistus

2,4-dimetyylibentsaldehydin (53,7 g, 0,4 mol), juuri tislatus aniliinin (37,5 g, 0,4 mol) ja tolueenin (150 ml) seosta refluksoiti Dean-Stark-sulkua (atseotrooppista vedenerotinta) käyttäen 2 h. Liuos

jäähdytettiin ja konsentroitiin alipaineessa. Jäännös tislattiin paineessa 0,2 mmHg, jolloin saatiin keltainen öljymäinen tuote (83,3 g, saanto 97 %),
 kp. 122 - 130°C, joka muuttui kiinteäksi jäähtyessään.

Vaihe 2: Bis[$\bar{u}$ -(asetano-0:0')]bis(3,5-dimetyyli-2-[$\bar{i}$ fenylimino)metyyli] $\bar{f}$ enyyli-C, $\bar{N}$ -dipalladiumin valmistus.

N-[$\bar{2}$,4-dimetyyllifenyyli)-metyleeni] $\bar{b}$ entsamiinin (58,7 g, 0,28 mol) ja palladium(II)asetaatin (62,9 g, 0,28 mol) seosta refluksoitiin etikkahapossa (1 l) sekoittaen tunnin ajan. Jäähdytettiin 50°C:n lämpötilaan, suodatettiin ja suodos kaadettiin veteen (4 l). Vesi-pitoista seosta sekoitettiin yön yli ja suodatettiin. Kiinteä jäännös pestiin moncen kertaan kylmällä vedellä ja kuivattiin monta tuntia imun avulla ja kuivattiin vakuumiuunissa (45°C) 2 päivää, jolloin saatiin haluttu tuote kelta-oranssina kiinteänä aineena (101,3 g, saanto 97 %).

Vaihe 3: 4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyyli-2-karboksialdehydin valmistus.

Kolmikaulapulloon (1 l), joka oli varustettu magneettisauvalla, putkellä typen johtamista varten, tiputusputkella (250 ml) ja kuivausputkella suljetulla palautusjäähdyttäjällä, laitettiin 4,5 g (0,185 mol) magnesiumkiteitä. Laitteistoa lämmitettiin typpi suoja-kaasuna ja annettiin sitten jäähtyä huoneen lämpötilaan. 5-bromi-2-fluoritolueeni (35,0 g, 0,185 mol) liuotettiin eetteriin (300 ml) ja 40 ml tätä liuosta lisättiin Mg-kiteiden päälle. Seosta lämmitettiin hieman reaktion alkuun saattamiseksi ja loppu eetteriliuos lisättiin sellaisella nopeudella, että liuos kiehui koko ajan (1 h). Seosta refluksoitiin sekoittaen vielä 30 min ja jäähdytettiin huoneen lämpötilaan.

Tällä aikaa Pd-kompleksi (45,2 g, 0,06 mol), joka saatiin vaiheessa 2, oli lisätty 3 l:n kolmikaulapullossa olevaan tolueeniin (1 l). Näin saatua seosta

sekoitettiin voimakkaasti ja refluksoitettiin (1 h) Dean-Stark-sulkua käyttäen vesijäämien poistamiseksi.

Seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan typpi suoja-kaasuna, trifenyylifosfiini (64,0 g, 0,24 mol) lisättiin ja sekoitettiin 30 min. Grignard-reagenssi lisättiin tiputussuppilon avulla hitaasti ja tasaisesti, ja reaktioseosta sekoitettiin 1 h. Lisättiin 200 ml 6 N HCl, sekoitettiin vielä 1 h ja suodatettiin. Kiinteää jäännös pestiin moneen kertaan tolueenilla. Suodos ja pesuliuokset yhdistettiin ja kerrokset erotettiin. Tolueenieetteriliuos pestiin kahdesti 200 ml:lla kylmää suolaliuosta ja kuivattiin MgSO_4 :lla. Suodattamalla ja haihduttamalla saatiin mustaa öljyä (70 g), joka puhdistettiin kromatograafisesti 120 mm:n pylväällä (1,5 kg 230 - 400 mesh silikageeliä) eluenttina 40 til-% CH_2Cl_2 -heksaaniseos. Kerättiin 2 kpl 1000 ml:n fraktioita ja 20 kpl 500 ml:n fraktioita, puhdas tuote oli fraktioissa 5 - 14. Fraktiot 14 - 17 sisälsivät haluttua aldehydiä ja 2,4-dimetyylibentsaldehydiä. Tuotetta saatiin kaikkiaan 19 - 21 g vaalean keltaisena kiinteänä aineena (saanto 70 %); tuote näkyi yhtenä täplänä TLC-levyllä ($R_f = 0,30$ Silica Gel GF-levyllä 40 til-% CH_2Cl_2 -heksaaniseos eluenttina), sp. 75 - 78°C. Puhtaan sublimoidun tuotteen sp. on 78 - 80°C.

Vaihe 4: 3-(4'-fluori-3,3',5-trimetyl- $\bar{1}$,1'-bifenyl $\bar{7}$ -2-yyli-2-propenaalin valmistus

Kuivaan nelikaulapulloon (1 l), joka oli varustettu magneettisauvalla, putkella typen johtamista varten, lämpömittarilla, kuivausputkella suljetulla tiputussuppilolla ja septumkorkilla, lisättiin kuivaan THF:een (200 ml) liuotettu (2)-1-etoksi-2-tributyylistan-nyylietyleeni (68,5 g, 0,19 mol) ja jäähdytettiin sitten hiilihapojää-asetonihauteessa. n-butyylililitium (1,48 M heksaaniliuos, 130 ml, 0,19 mol) lisättiin ruiskulla 25 min:n aikana. Sekoitettiin -75°C:ssa 1 h.

THF:een (150 ml) liuotettu 4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyyli-2-karboksialdehydi (40,7 g, 0,168 mol) lisättiin pisaroittain tunnin aikana -75°C :ssa. Sekoitettiin 10 min, kylmähaude poistettiin ja reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 1,5 h. Lisättiin hitaasti ja tasaisesti kyll NaCHO_3 -liuos (150 ml), lisättiin eetteriä (500 ml) ja vettä (500 ml) ja erotettiin kerrokset. Vesikerrosta uutettiin eetterillä kahdesti. Eetteriuutteet yhdistettiin, pestiin kylmällä vedellä ja kyll. suolaliuoksessa ja kuivattiin MgSO_4 :lla. Suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin ruskeankeltaista öljyä (120 g), joka puhdistettiin kromagografisesti silikageelillä (2,6 kg, 230 - 400 mesh, 140 mm:n kolonni). Eluoiitiin CH_2Cl_2 -heksaaniseoksella (tilavuussuhteessa 3:1) 21 fraktiota (1 l kukin), pääosa tuotteesta oli fraktioissa 11 - 19. Haihdutuksen jälkeen öljy liuotettiin lämpimään heksaaniin (60 ml); lisättiin kiteytymiskeskuskuksia ja jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, jolloin saatiin valkea kiteinen saostuma (20,6 g), sp. $82 - 85^{\circ}\text{C}$. Fraktiot 9 ja 10 käsiteltiin erikseen ja niistä saatiin heksaanista uudelleen kiteytettynä vielä 3,6 g tuotetta; saatu kokonaismäärä oli 24,2 g (saanto 54 %).

Vaihe 5: Metyyli-(E)-7-(4'-fluori-3,3',5-trimetyl-1,1'-bifenyl)-2-yyli)-5-hydroksi-3-okso-6-heptenoaatin valmistus

Metyyliasetoasetatti (12,31 g, 0,106 mol) lisättiin pisaroittain ja sekoittaen kuivaan tetrahydrofuraaniin (180 ml) suspentoituun natriumhydridiin (50 % öljysuspensio, 5,09 g, 0,0106 mol) 0°C :ssa (pinnan alle, pitäen lämpötila alle 10°C) ja typpi suojakaasuna. Saatua liuosta sekoitettiin 0°C :ssa 15 min ja käsiteltiin sitten 1,40 M n-butyylilitiumin heksaaniliuoksella (78,7 ml, 0,106 mol), joka lisättiin pisaroittain 20 min:n aikana ruiskulla. Sekoitettiin 0°C :ssa 20 min, hauhde vaihdettiin jää-asetonihauteeseen ja sekoitettiin vielä 5 min.

Lisättiin kuivaan THF:een (150 ml) liuotettu 3-(4'-fluori-3,3',5-trimetyl- $\bar{1}$,1'-bifenyl-2-yyli-2-propenaali (26,5 g, 0,099 mol) pisaroittain 15 min:n aikana, siten että lämpötila pysyi 10°C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 0°C:ssa 30 min ja lisättiin hitaasti 45 ml 6 N HCl. Seos laimennettiin vedellä (300 ml) ja uutettiin kolmesti eetterillä. Eetteriuutteet yhdistettiin, pestiin kylmällä vedellä ja kyll. suolaliuoksella, kuivattiin MgSO_4 :lla, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin keltainen öljy (38 g); näkyi yhtenä täplänä TLC-levyllä (Silica Gel GF), R_f -0,49 (5 til-% asetoni- CH_2Cl_2).

Vaihe 6: Metyyli-(E)-7-(4'-fluori-3,3',5-trimetyl- $\bar{1}$,1'-bifenyl-2-yyli)-3,5-dihydroksi-6-heptenoaatin valmistus

Natriumborohydridi (1,92 g, 0,0507 mol) lisättiin annoksittain 10 min:n aikana sekoittaen kylmään (0°C) liuokseen, jossa oli metyyli-(E)-7-(4'-fluori-3,3',5-trimetyl- $\bar{1}$,1'-bifenyl-2-yyli)-5-hydroksi-3-oksi-6-heptenoaattia (37,5 g) metanolissa (400 ml). Kirkasta reaktioseosta sekoitettiin 15 min ja laimennettiin sitten vedellä (300 ml). Pitäen lämpötila alle 10°C:ssa jäähautteen avulla seos tehtiin happamaksi 12 N HCl:lla (22 ml). Uutettiin kolmeste eetterillä (250 ml kerralla), eetteriuutteet yhdistettiin, pestiin kylmällä vedellä ja kyll. suolaliuoksella, kuivattiin MgSO_4 :lla ja haihdutettiin jäykkäliikkeiseksi öljyksi (38 g). Tuote näky yhtenä täplänä TLC-levyllä (Silica Gel GF), R_f = 0,21 (10 til-% asetoni- CH_2Cl_2 -seos).

Vaihe 7: (+)-trans-(E)-6- $\bar{2}$ -(4'-fluori-3,3',5-trimetyl- $\bar{1}$,1'-bifenyl-2-yl)-etenyyli-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin valmistus

Metanoliin (150 ml) liuotettua metyyli-(E)-7-(3'-fluori-3,3',5-trimetyl- $\bar{1}$,1'-bifenyl-2-yyli)-3,5-dihydroksi-6-heptenoaatin (37,7 g, 0,0976 mol) ja 1 N natriumhydroksidin (100 ml, 0,10 mol) seosta

sekoitettiin huoneen lämpötilassa 15 min. Metanoli poistettiin haihduttamalla (30°C), reaktioseos laimennettiin vedellä (600 ml), tehtiin happamaksi väkevällä HCl :lla ja uutettiin eetterillä ($3 \times 300 \text{ ml}$). Eetteriuutteet yhdistettiin, pestiin kylmällä vedellä ja kyll. suolaliuoksella, kuivattiin MgSO_4 :lla ja haihdutettiin, jolloin saatiin kellanoranssi öljy (37 g).

Epäpuhdasta öljymäistä diolihappoa tolueeniin (300 ml) liuotettuna refluksoitiin Dean-Stark-sulan alla 1 h. Haihduttamalla saatiin keltainen öljy (37 g), joka oli cis- ja trans-laktonien seos. Tuote puhdistettiin kromatografisesti 140 mm:n kolonnissa (230 - 400 mesh silikageeli), eluuttina 10 til-% asetoni- CH_2Cl_2 .

Kun oli kerätty 3 kpl 1 l:n fraktioita ja 25 kpl 500 ml:n fraktioita, eluointia jatkettiin 20 til-% asetoni- CH_2Cl_2 -seoksella ja kerättiin 6 kpl 1 l:n fraktioita, jotka sisälsivät pääasiassa cis-rasemaattia (84 %). 500 ml:n fraktiot 12 - 15 yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin trans-rasemaattia vaalean keltaisena öljynä (90 % puhdasta HPLC:lla analysoituna). Tämä kiteytettiin Et_2O -heksaani-seoksesta, jolloin saatiin kiinteä tuote (5 g), sp. $115 - 117^{\circ}\text{C}$. Fraktiot 16 - 25 yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin vaalean keltaista öljyä (12 g), joka oli trans- ja cis-rasemaattien 6:4 -seos.

Tämä seos (12 g) puhdistettiin uudelleen kromatografisesti kahdesti Waters Prep LC500:lla, käyttäen kahta preparatiivista PAK-500 silikapatruunaa sarjassa ja eluoiden asetoni- CH_2Cl_2 -seoksella (1:9, tilavuussuhteina). Saatiin 5 g trans-isomeeria ja 4 g cis-isomeeria. Trans-rasemaatit, jotka oli kerätty molemmista kromatografisista erotuksista, yhdistettiin valkeaksi kiteiseksi aineeksi (10 g), sp. $115 - 117^{\circ}\text{C}$. Kaikka kromatografisesti ja Waters-erotuksesta saadut

saadut cis-fraktiot yhdistettiin, jolloin saatiin 9 g tuotetta, joka kiteytyi seisoessaan.

Vaihe 8: (3R, 5S)-N-((S)- α -metyyli-bentsyyli)-7-(4'-fluori-3,3',5-trimetyl[1,1'-bifenyl]-2-yyli)-3,5-dihydroksi-6-heptenamidin valmistus

THF:een (35 ml) liuotettua (⁺)-trans-(E)-6- β -(4'-fluori-3,3',5-trimetyl[1,1'-bifenyl]-2-yl)etenyyli-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-onia (10 g, 28,2 mmol) ja (S)-(-)- α -metyyli-bentsylamiinia (36,35 ml, 24,17 g, 282 mmol) sekoitettiin varovasti refluksoiden typen alla 16 h. Reaktioseos jäähdytettiin, laimennettiin Et₂O:lla (400 ml) ja pestiin vedellä (2 x 200 ml), 3 N HCl:lla (2 x 300 ml) ja kyll. suolaliuoksella (2 x 200 ml), kuivattiin MgSO₄:lla ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin, jolloin saatiin seos keskenään diastereomeerisiä amideja vaalena keltävänä kumimaisena aineena.

Jäänös liuotettiin Et₂O:een (100 ml) ja käsiteltiin heksaanilla, kunnes liuos sameni. Lisättiin kiteytymiskeskuksia ja jäähdytettiin 0°C:een. Kiinteä aine, 1,5 g, sp. 110 - 12°C, kerättiin suodattamalla. Suodos haihdutettiin, jolloin muodostui kumimainen tuote (12 g).

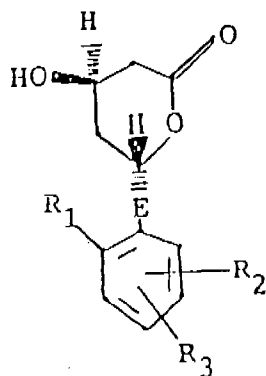
Tämä diastereomeeristen amidien seos puhdistettiin kromatografisesti Waters Prep LC500:lla. Seos erotettiin käyttäen kahta preparatiivista PAK-500/silika-patruunaa sarjassa eluoiden metyleenikloridi-asetoni-seoksella (80:20, tilavuussuhde). Seos jaettiin ja eluoitiin kahdessa erässä. Saatiin kaksi diastereomeeriä (1) (4,5 g, sp. 110 - 12°C) ja (2) (3,5 g, 52,6 % teoreettisesta), sep. 86 - 9°C. Yhdiste (2), joka on 99 % puhdasta HPLC:lla analysoituna, on haluttu diastereomeeri. (2):n kiteytyksistä saadut emäliuokset yhdistettiin (1,9 g, 85 % (2)).

Vaihe 9: (+)-(4R, 6S)-(E)-6- $\sqrt{2}$ -4'-fluori-3,3'-trimetyl/ $\sqrt{1,1'$ -bifenyl $\sqrt{7}$ -2-yl)-etenyyli $\sqrt{3,4,5,6}$ -tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni

Liuosta, jossa oli N-((S)- α -metyylibentsyyli)-7-(4'-fluori-3,3',5,-trimetyl/ $\sqrt{1,1'$ -bifenyl $\sqrt{7}$ -2-yyli-3,5-dihydroksi-6-heptenamidia (3,5 g, 7,35 mmol), diastereomeeri (2) yo. vaiheesta 8, 1 N NaOH (44 ml, 44 mmol) ja H₂O (44 ml) EtOH:ssa (300 ml) refluksoitiin typen alla 14 h. Liuotin haihdutettiin alipaineessa (40°C). Jäännös liuotettiin jääveteen (300 ml) ja Et₂O:een (500 ml), jäähdytettiin ja lisättiin sekcitteen ja hitaasti 3 N HCl (50 ml). Orgaaninen kerros erotettiin ja pestiin jääkylmällä 1 N HCl:lla (200 ml) ja kyll. suolaliuoksella (2 x 200 ml), kuivattiin MgSO₄:lla ja suodatettiin. Liuotin haihdutettiin alipaineessa ja jäännös liuotettiin tolueeniin (500 ml) ja refluksoitiin tolueenissa Dean-Stark-sulun alla 2 h. Haihdutettaessa saatiin keltaista öljyä, joka puhdistettiin kromatografisesti 50 mm:n kolonnissa (230 - 400 mesh silikageeli) eluenttina asetoni-metyleenikloridi (tilavuussuhteessa 10:90) ja keräten 10 ml fraktioita. Tuote oli fraktioissa 19 - 31, minkä jälkeen eluoitui fraktioita, jotka olivat lievästi kontaminoituneita cis-laktonilla. Vähemmän puhtaat fraktiot yhdistettiin ja haihdutuksen jälkeen rikastettiin kiteyttämällä Et₂O-heksaanista. Yhdistetty saanto oli 1,6 g, 61 %. Tuote oli 99 % puhdasta HPLC-analyysin perusteella, sp. 87 - 9°C. $\sqrt{\alpha}_D^{25} + 40,56^\circ$ (c = 1,075, CHCl₃).

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava



I

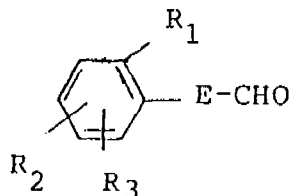
jossa E on $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ tai $-\text{CH}=\text{CH}-$,

R_1 on halogeenilla ja/tai C_{1-4} -alkyyllillä substituoitu fenyyli, tai OR_4 , jossa R_4 on substituoimaton tai halogeenillä substituoitu fenyyli- C_{1-3} -alkyyli,

R_2 ja R_3 ovat toisistaan riippumatta vety, halogeeni, tai C_{1-4} -alkyyli,

ja vastaavien dihydroksihappojen valmistamiseksi, joita muodostuu avattaessa laktonirengas hydrolyytisesti, ja mainittujen happojen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen ja niiden alempi-alkyyli- ja fenyyli-, dimetyyliamino- tai asetyyliaminosubstituoitujen alempi-alkyyliestereiden valmistamiseksi, jotka kaikki mainitut yhdisteet ovat edellä esitetyn kaavan I mukaisen trans-rasemaatin 4-R enantiomeerejä,

t u n n e t t u siitä, että asetetikkaesterin dianionin aldoli-kondensoidaan aldehydin kanssa, jonka kaava on



II

jossa E, R_1 , R_2 ja R_3 merkitsevät samaa kuin edellä, minkä jälkeen seuraa 3-keto-ryhmän pelkistys hydrolyysiksi, esterin saippuointi ja karboksyylin laktonointi 6-hydroksyylin kanssa, sekä haluttaessa, silloittavan E-ryhmän kaksoissidosten pelkistäminen, jonka jälkeen cis- ja trans-rasemaatit erotetaan, ja 4(R)-transenantiomeerit eristetään.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa

E on $-\text{CH}=\text{CH}-$ tai $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

R_1 on halogeenifenyyli- C_{1-3} -alkoksi tai halogeenifenyyli,

R_2 on 2-asemassa oleva halogeeni, ja

R_3 on 4-asemassa oleva halogeeni,

tai vastaavien dihydroksihappojen valmistamiseksi, joita muodostuu avattaessa laktonirengas hydrolyyttisesti, ja mainittujen happojen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen ja alempi-alkyyli- ja fenyyli-, dimetyyliamino- tai asetyyliamino-substituoitujen alempi-alkyyliestereiden valmistamiseksi, jotka kaikki yhdisteet ovat edellä esitetyn kaavan I trans-rasemaatin 4-R enantiomeerejä.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa

E on $-\text{CH}=\text{CH}-$,

R_1 on fluorifenyyli,

R_2 on 2-asemassa oleva halogeeni ja

R_3 on 4-asemassa oleva halogeeni,

tai vastaavien dihydroksihappojen valmistamiseksi, joita muodostuu avattaessa laktonirengas hydrolyyttisesti, ja mainittujen happojen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen ja alempi-alkyyli- ja fenyyli-, dimetyyliamino- tai asetyyliamino-substituoitujen alempi-alkyyliestereiden valmistamiseksi, jotka kaikki yhdisteet ovat edellä esitetyn kaavan trans-rasemaatin 4-R enantiomeerejä.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

FI H 812049 , H 822151.

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

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

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

25/6-89 Pekka J. Mäkinen

Allekirjoitus