

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 783593 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentsökan - Patent application 783593

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification (IPC<sup>1</sup>)  
C07D 0/

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 23.11.1978

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 23.11.1978

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 26.05.1979

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

25.11.1977 CH 1447977 17.03.1978 CH 293778

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • ZYMA S A, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • ALBERT ALBAN, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

2 • COURBAT PIERRE, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

3 • WEITH ANDRE, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

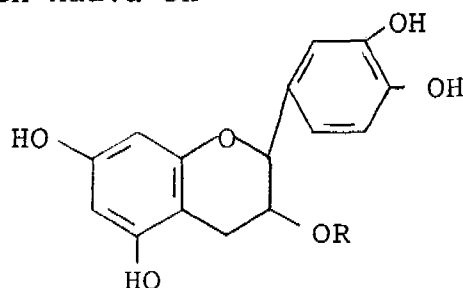
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Förfarande för framställning av 0-substituerade derivat av (+)-cyanidanol-3

Zyma S.A., Route 1'Etraz, 1260 Nyon, Sveitsi

(+)-Syanidanolin-3 uudet O-substituoidut johdannaiset ja menetelmä niiden valmistamiseksi - Nya O-substituerade derivat av (+)-cyanidanol-3 och förfarande för deras framställning

Tämä keksintö koskee uusia (+)-syanidanolin-3 O-substituoituja ja johdannaisia, erityisesti (+)-syanidanolin-3 3-O-substituoituja johdannaisia, joiden kaava on



I

jossa R tarkoittaa mahdollisesti substituoitua hiilivetytähdettä, vähintään kaksi hiiliatomia sisältävän orgaanisen karboksyylihapon, karbonihapon, orgaanisen sulfonihapon asyyliitähdettä tai vähintään yhden happiatomin sisältävän epäorgaanisen hapon tähdettä, lukuunottamatta glykosiditähdettä, sekä niiden suoloja, menetelmää niiden valmistamiseksi, sekä niiden käyttöä terapiassa ja uusia yhdisteitä sisältävissä lääkeaineissa.

Sanonta "alempi" tarkoittaa erityisesti enintään 7 hiiliatomia

ja aivan erityisesti enintään 4 hiiliatomia sisältäviä radikaaleja.

Ryhmä R on mahdollisesti substituoituna hiilivetytähteenä esimerkiksi alifaattinen, sykloalifaattinen, sykloalifaattis-alifaattinen, aromaattinen, aromaattis-alifaattinen, heterosyklinen tai heterosyklis-alifaattinen hiilivetytähde. Näissä tähteissä voi olla substituentteja ja ne sisältävät 1-24 hiiliatomia.

Karboksyylihapon asyyli­tähde on erityisesti alifaattisen, sykloalifaattisen, sykloalifaattis-alifaattisen, aromaattisen, aromaattis-alifaattisen, heterosyklisen tai heterosyklis-alifaattisen hapon tähde, joka mahdollisesti on substituoitu ja joka sisältää 2-24 hiiliatomia.

R on karbonihapon tähteenä esimerkiksi esteröidyn tai amidoituneen karbonihapon tähde.

Orgaanisen sulfonihapon tähde on erityisesti alifaattisen, aromaattisen tai aromaattis-alifaattisen sulfonihapon tähde, joka mahdollisesti on substituoitu ja joka sisältää 1-12 hiiliatomia.

Epäorgaanisen hapon tähde on erityisesti sellaisen hapon tähde, joka keskusatomina sisältää atomin Mendelejeff'in jaksollisen järjestelmän ryhmistä III, IV, V tai VI ja erityisesti jaksoista 1 ja 2. Keskusatomeina voidaan mainita erityisesti esimerkiksi rikki, fosfori, boori ja typpi.

Alifaattinen hiilivetytähde on ensisijassa tyydytetty hiilivetytähde, kuten alkyylitähde, tai tyydyttämätön tähde, kuten alkenyyli- tai alkynyyli­tähde. Se voi olla suora tai haarautunut. Nämä tähteet voivat tarvittaessa olla monosubstituoituja, disubstituoituja tai polysubstituoituja funktionaalisilla ryhmillä.

Sykloalifaattinen tai sykloalifaattis-alifaattinen, mahdollisesti substituoitu hiilivetytähde on esimerkiksi monosyklinen, bisyklinen tai polysyklinen sykloalkyyli tai sykloalkenyyli tai sykloalkyyli- tai sykloalkenyyli-alempialkyyli tai -alempialkenyyli, jossa sykloalkyyli­tähde sisältää esimerkiksi enintään 12, esimerkiksi 3-8, ja erityisesti 3-6 hiiliatomia ytimessä, kun taas sykloalkenyyli­tähde sisältää esimerkiksi enintään 12, esimerkiksi 3-8 ja erityisesti 5 tai 6 hiiliatomia ytimessä, sekä yhden tai kaksi kaksoissidosta, jolloin sykloalifaattis-alifaattisen tähteen alifaattinen osa voi sisältää esimerkiksi enintään 7, mieluummin enintään 4 hiiliatomia. Edellämainitut sykloalifaattiset tai sykloalifaattis-alifaattiset tähteet voivat haluttaessa olla monosubstituoituja, disubstituoituja tai polysubstituoituja.

Mahdollisesti substituoitu aromaattinen hiilivetytähde on esimerkiksi aromaattinen monosyklinen, bisyklinen tai polysyklinen hiilivetytähde, erityisesti fenyyli- tai naftyyli- tai joko tarvittaessa voi olla monosubstituoitu, disubstituoitu tai polysubstituoitu.

Mahdollisesti substituoitu aromaattis-alifaattinen hiilivetytähde on esimerkiksi mahdollisesti substituoitu aromaattinen hiilivetytähde, joka sisältää enintään 3 aromaattista, monosyklistä, bisyklistä ja polysyklistä, mahdollisesti substituoitua hiilivetytähdetä ja se tarkoittaa ensisijassa fenyyli-alempialkyyliä, sekä fenyyli-alempialkenyyli- tai fenyyli-alempialkynyyli- tai nämä tähteet voivat sisältää esimerkiksi 1-3 fenyyli-ryhmää ja voivat tarvittaessa olla monosubstituoituja, disubstituoituja tai polysubstituoituja aromaattisessa ja/tai alifaattisessa osassa.

Heterosyklinen tähde on erityisesti monosyklinen, samoin kuin bisyklinen tai polysyklinen tähde, mieluummin atsa-, tia-, oksa-, tiatsa-, oksatsa- tai diatsasyklinen tähde, joka on tyydytetty tai tyydyttämätön, esimerkiksi aromaattinen ja sisältää mieluummin 2-7 hiiliatomia ja voi tarvittaessa olla monosubstituoitu, disubstituoitu tai polysubstituoitu.

Heterosyklis-alifaattisen tähden alifaattinen osa voi tarkoittaa esimerkiksi samaa kuin edellä on mainittu sykloalifaattis-alifaattisten tai vastaavien aromaattis-alifaattisten tähden alifaattisille tähteille.

Alifaattisen karboksyylihapon asyyli- tai tähteet R ovat ensisijaisesti alkaanikarboksyylihapon tähteitä, erityisesti alempialkaanikarboksyylihapon tähteitä, sekä alkeenikarboksyylihapon, erityisesti alempialkeenikarboksyylihapon tähteitä, samoin kuin alempialkaanidikarboksyylihapon tai alempialkeenidikarboksyylihapon tähteitä.

Sykloalifaattisen, sykloalifaattis-alifaattisen, aromaattisen, aromaattis-alifaattisen, heterosyklisen tai heterosyklis-alifaattisen karboksyylihapon asyyli- tai tähteiden R rengas ja/tai alifaattinen tähde tarkoittaa samaa kuin edellä on mainittu sykloalifaattisille, aromaattisille tai heterosyklisille tähteille tai vastaaville alifaattisille tähteille. Se voi sisältää substituentteja.

Esteröidyn tai amidoidun karbonihapon asyyli- tai tähteet R ovat ensisijassa karbonihapon alifaattisia, aromaattisia tai aralifaattisia estereitä, kuten alempialkoksikarbonyyli-ryhmä, aryylioksikarbonyyli-ryhmä tai aryyli-alempialkoksikarbonyyli-ryhmä, tai karbamiinihapon

alifaattisia, aromaattisia tai aralifaattisia estereitä, joka mieluimmin on mono- tai disubstituoitu alifaattisilla, aromaattisilla tai aralifaattisilla tähteillä.

Funktionaaliset ryhmät jotka esiintyvät lisäsubstituentteina joissakin edellämainituista tähteistä, ovat esimerkiksi vapaita, eetteröityjä tai esteröityjä hydoksi- tai merkaptoryhmiä, kuten alempialkoksi-, alempialkenyylioksi-, alempialkyylimerkaptoto- tai fenyyli-merkaptoryhmiä, jotka on mahdollisesti substituoitu, tai fenyyli-alempialkyylimerkaptoryhmiä, alempialkoksikarbonyylioksiryhmiä, tai alempialkanoyylioksiryhmä, sekä halogeeniatomeja ja nitryhmiä, mahdollisesti substituoituja aminoryhmiä, asyyliiryhmiä, kuten alempialkanoyyliiryhmiä, tai mahdollisesti funktionaalisesti modifioituja karboksiryhmiä, kuten alempialkoksikarbonyyliiryhmiä, mahdollisesti N-substituoituja karbamoyyliiryhmiä tai nitriiliiryhmiä. Aromaattiset tai heterosykliset tähteet voivat substituentteina sisältää lisäksi alkyylitähteitä, mieluimmin alempialkyylitähteitä.

Eetteröidyillä hydroksiryhmillä tarkoitetaan ensisijassa alempialkoksiryhmiä, sekä substituoituja alempialkoksiryhmiä, kuten halogeeni-alempialkoksiryhmiä, sekä alempialkenyylioksiryhmiä, alempialkyleenidioksiryhmiä, sykloalkoksiryhmiä, fenyylioksiryhmiä, fenyylialempialkoksiryhmiä tai alempialkoksiryhmiä, jotka on substituoitu monoatsa-, mono-oxa- tai monotiasyklisillä monosyklisillä, aromaattista luonnetta olevilla ryhmillä, kuten pyridyylialempialkoksiryhmiä, furyyli-alempialkoksiryhmiä tai tienyylialempialkoksiryhmiä.

Eetteröityinä merkaptoryhminä mainittakoon ensisijassa alempialkyylimerkaptoryhmät, fenyylimerkaptoryhmät tai fenyylialempialkyyli-merkaptoryhmät.

Esteröityjä hydroksiryhmiä ovat ensisijassa halogeeniatomit sekä alempialkanoyylioksiryhmät.

Substituoitu aminoryhmä on monosubstituoitu tai disubstituoitu aminoryhmä, jossa substituentit ensisijassa tarkoittavat alifaattisia, sykloalifaattisia, sykloalifaattis-alifaattisia, aromaattisia tai aralifaattisia monovalenttisiä tai bivalenttisiä hiilivetytähhteitä, jotka ovat mahdollisesti substituoituja tai asyyliiryhmiä. Tällaisia aminoryhmiä ovat erityisesti alempialkyyliaminoryhmät tai di-alempialkyyliaminoryhmät tai alempialkyleeniaminoryhmät, jotka mahdollisesti on katkaistu heteroatomeilla, kuten happiatomeilla, rikkiatomeilla tai tarvittaessa mahdollisesti substituoituilla, esi-

merkiksi alempialkyyli-ryhmillä substituoiduilla typpiatomeilla, sekä asyyliaminoryhmät, erityisesti alempialkanoyyliaminoryhmät.

Edelläolevassa, samoin kuin jäljempänä seuraavassa tarkoitetaan yleismääritelmillä seuraavaa:

Alkyyli- tai -tähde on mieluummin alempialkyyli- tai -tähde, esimerkiksi metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, n-butyli-, isobutyli-, sek. butyyli- tai tert. butyyli- tai myös pentyyli-, isopentyyli-, n-heksyyli-, isoheksyyli-, n-heptyli-, oktyli-, nonyyli-, dikyyli-, undekyyli-, dodekyyli-, trikosyyli-, tetrakosyyli- tai ja niiden isomeeri, kun taas alkenyyli- tai -tähde mieluummin on alempialkenyyli- tai -tähde, kuten esimerkiksi vinyli-, allyli-, n-propenyli-, isoprenyyli-, 2- tai 3-metallyli- tai 3-butenyyli- tai alkenyyli- tai -tähde voi olla esimerkiksi propargyyli- tai 2-butyryyli- tai -tähde.

Substituoidut alifaattiset hiilivetytähde sisältävät mieluummin hydroksiryhmiä, alempialkoksi- tai halogeeniatomeja ja ne ovat ensisijassa hydroksi- tai alempialkoksi-alempialkoksi- tai -tähde, joissa hydroksiryhmät tai alempialkoksi-ryhmät mieluummin ovat erotetut ainakin kahdella hiiliatomilla happiatomista, joka sisältää tällä tavalla substituoidun alempialifaattisen tähden, kuten 2-hydroksi-etyyli-, 2-hydroksi-propyyli-, 3-hydroksi-propyyli-, 2,3-dihydroksi-propyyli-, 2-metoksi-etyyli-, 2-etoksi-etyyli-, 2-metoksi-propyyli-, 3-metoksi-propyyli- tai 3-etoksi-propyyli- tai -tähde, samoin kuin hydroksimetyyli- tai -tähde.

Sykloalkyyli- tai -tähde on esimerkiksi syklopropyyli-, syklobutyli-, syklopentyyli-, sykloheksyyli- tai sykloheptyli- tai adamantyyli-ryhmä ja sykloalkenyli-ryhmä on esimerkiksi 2- tai 3-syklopentenyyli-, 1-, 2- tai 3-sykloheksenyyli- tai 3-sykloheptenyyli-, sekä 2-syklopropenyli-ryhmä, sykloalkyyli-alempialkyyli- tai sykloalkyyli-alempialkenyyli- tai -tähde on esimerkiksi syklopropyyli-, syklopentyyli-, sykloheksyyli- tai sykloheptyli-metyyli-, 1,1- tai 1,2-etyyli-, 1,1-, 1,2- tai 1,3-propyyli-, -vinyli- tai -allyli-ryhmä, kun taas sykloalkenyli-alempialkyyli- tai sykloalkenyli-alempialkenyyli- tarkoittaa esimerkiksi 1-, 2- tai 3-syklopentenyyli-, 1-, 2- tai 3-sykloheksenyyli- tai 1-, 2- tai 3-sykloheptenyyli-metyyli-, 1,1- tai 1,2-etyyli-, 1,1-, 1,2- tai 1,3-propyyli-, -vinyli- tai -allyli- tai -tähde.

Naftyyli- tai -tähde on 1- tai 2-naftyyli- tai -tähde, kun taas bifenylyli- tai -tähde on esimerkiksi 4-bifenylyli- tai -tähde.

Fenyylialempialkyyli- tai fenyylialempialkenyyli- tai -tähde on ensisijassa bentsyyli- tai -tähde, sekä 1- tai 2-fenyli-etyyli- tai -tähde, 1-, 2- tai

3-fenyylipropyyli-, difenyyli-metyyli-, trityyli-, 1- tai 2-naftyyli-metyyli-, styryyli- tai kinnamyylitähde. Substituoitu fenyyli-alempialkyyli-tähde on ensisijassa bentsyyli-tähde, joka voi olla monosubstituoitu, disubstituoitu tai polysubstituoitu fenyyli-yhtymässä ja moninkertaisessa substituutiossa voi substituentteina olla erilaisia substituentteja. Substituentit ovat erityisesti halogeeniatomeja tai alempialkyyli-ryhmiä, samoin kuin alempialkoksi-ryhmiä tai tri-fluorimetyyli-ryhmiä, kun taas bentsyyli-tähteet substituoidussa ytimessään sisältävät yhden substituentin, mieluummin para-asemassa.

Heterosykliset tähteet ovat esimerkiksi monoatsa-, monotia-, tai mono-oksa-syklisiä aromaattista luonnetta olevia monosyklisiä tähteitä, kuten pyridyyli-tähteitä, esimerkiksi 2-pyridyyli-, 3-pyridyyli- tai 4-pyridyyli-tähteitä, tienyyli-tähteitä, esimerkiksi 2-tienyyli-tähteitä tai furyyli-tähteitä, esimerkiksi 2-furyyli-tähteitä tai mono-atsasyklisiä aromaattista luonnetta olevia bisyklisiä tähteitä, kuten kinolinyyli-tähteitä, esimerkiksi 2-kinolinyyli- tai 4-kinolinyyli-tähteitä tai isokinolinyyli-tähteitä, esimerkiksi 1-isokinolinyyli-tähteitä tai tiatsa- tai oksatsa-syklisiä, aromaattista luonnetta olevia monosyklisiä tähteitä samoin kuin diatsasyklisiä aromaattista luonnetta olevia tähteitä, kuten oksatsolyyli-, isoksatsolyyli-, tiatsolyyli- tai isotiatsolyyli-tähteitä, sekä pyrimidinyyli-tähteitä. Heterosykliset alifaattiset tähteet ovat alempialkyyli- tai alempialkenyyli-tähteitä, jotka sisältävät heterosyklisiä tähteitä, erityisesti edellämainittuja.

Alkaanikarboksyylihappojen asyyli-tähteet ovat erityisesti propioni-, butyyri-, isobutyry-, valeriaanahapon, samoin kuin näiden korkeampien homologien, kuten steariinihapon tähteitä, ja esimerkiksi 2-10, mieluummin 3-6 hiiliatomia sisältävien alkaanibikarboksyylihappojen tähteet tai esimerkiksi 4-7 hiiliatomia sisältävien alkeeni-dikarboksyylihappojen tähteet ovat esimerkiksi 2-metyylisukkiini-, glutaari-, 3-metyyli-glutaari-, 3-etyyli-glutaari-, adipiini-, pimeliini-, suberiini-, atsealiini- tai sebasiinihapon tähteitä, mieluummin maloni- ja sukkiinihapon tähteitä, ja tyydyttämättömien alifaattisten happojen asyyli-tähteinä mainittakoon akryyli-, propioli-, metakryyli-, krotoni- tai oleiinihapon tähteet, ensisijassa maleiinihapon tai fumaarihapon tähteet.

Karboksyylihappojen asyyli-tähteitä ovat ensisijassa sykloheksaani-, karboksyyli- ja bentsoehappojen tähteet, jotka voivat olla substituoituja esimerkiksi alempialkyyli-ryhmällä, kuten metyyllillä,

alkoksiryhmällä, kuten metoksilla tai etoksilla tai karboksiryhmällä; näistä voidaan mainita ftaalihapon-, isohtaali-, terehtaali-, kinnamoyyli- tai tolueenihapon, sekä nafteeni-1- tai -2- tai 1,2-sykloheksaani-dikarboksyylihapon tähteet.

Heterosyklisten happojen asyyliähteitä ovat esimerkiksi fu-raani-, tenyyli-, nikotiini-, isonikotiini- tai pikoliinihapon tähteet.

Alempialkoksikarbonyyliryhmä on esimerkiksi metoksikarbonyyli-, etoksikarbonyyli-, n-propyylioksi-karbonyyli-, isopropyylioksi-karbonyyli-, tertiobutyyliseksi-karbonyyli- tai tertiopentyyliseksi-karbonyyliryhmä.

Mahdollisesti N-substituoituja karbamoyyliryhmiä ovat esimerkiksi N-alempialkyyli- tai N,N-dialempialkyyli-karbamoyyli-, kuten N-metyyli-, N-etyyli-, N,N-dimetyyli-, tai N,N-dietyyli-karbamoyyliryhmät, N-aryyli-, N,N-di-aryyli- tai N-aryyli-N-alkyyli-karbamoyyliryhmät, kuten N-fenyyli-, N,N-difenyyli- tai N-fenyyli-N-metyyli- tai -etyyli-karbamoyyliryhmät, jotka ovat mahdollisesti substituoituja fenyyli-ryhmässä.

Alempialkoksiryhmä on esimerkiksi metoksi-, etoksi-, n-propyylioksi-, isopropyylioksi-, n-butyyliseksi-, isobutyyliseksi-, sek.-butyylioksi-, tert.butyyliseksi-, n-pentyyliseksi tai tert.pentyyliseksi.

Alempialkenyylioksiryhmä on esimerkiksi vinyyliseksi- tai allyylioksiryhmä.

Alempialkyleeni-dioksiryhmä on esimerkiksi metyleenidioksi- tai etyleenidioksiryhmä, sekä isopropylideenidioksiryhmä.

Sykloalkoksiryhmä on esimerkiksi syklopentyyliseksi-, sykloheksyylioksi- tai adamantyylioksiryhmä.

Fenyylialempialkoksiryhmä on esimerkiksi bentsyylioksi- tai 1- tai 2-fenyylietoksiryhmä.

Pyridyyli-alempialkoksiryhmä on esimerkiksi 2-, 3- tai 4-pyridyyli-metoksiryhmä.

Furyyli-alempialkoksiryhmä on esimerkiksi furfuryylioksiryhmä.

Tienyyli-alempialkoksiryhmä on esimerkiksi 2-tienyylioksiryhmä.

Alempialkyyli-merkaptoryhmä on esimerkiksi metyylimerkaptotai etyylimerkaptoryhmä.

Fenyyli-alempialkyyli-merkaptoryhmä on esimerkiksi bentsyyli-merkaptotai 1- tai 2-fenyylietyylimerkaptoryhmä.

Halogeeni on esimerkiksi bromi, jodi ja erityisesti kloori tai fluori.

Mono- tai dialempialkyyliaminoryhmä on esimerkiksi metyyli-amino-, dimetyyliamino-, etyyliamino- tai dietyyliaminoryhmä.

Alempialkyleeniaminoryhmä, joka mahdollisesti on katkaistu heteroatomeilla, on esimerkiksi pyrrolidino-, piperidino-, morfolino-, tiamorfolino- tai 4-metyyli-piperatsinoryhmä.

Alempialkanoyyliaminoryhmä on esimerkiksi asetyyliamino- tai propionyyli-aminoryhmä.

Mineraalihappojen asyyliähteitä ovat esim. sulfoni-, sulfiini-, sulfeeni-, fosfori-, boori- tai typpihapon tähteet.

Keksinnön mukaiset ne yhdisteet, jotka sisältävät suolan muodostavia ryhmiä, voivat olla myös suolojen muodossa.

Vapaan karboksyyli-ryhmän sisältävien yhdisteiden suoloja ovat esim. metallisuolat, erityisesti alkalimetallisuolat, esimerkiksi natrium- tai kaliumsuolat, kuten myös maa-alkalimetallisuolat, esimerkiksi magnesiumsuolat tai kalsiumsuolat, sekä myös siirtymäryhmän metallien suolat, esimerkiksi sinkki-, kupari-, rauta-, hopea- tai elohopeasuolat tai ammoniumsuolat, esimerkiksi ne jotka saadaan amoniakin tai orgaanisten emästen, kuten trialempialkyyliamiinien, esimerkiksi trimetyyliamiinin tai trietyyliamiinin kanssa, erityisesti myrkyttömät, farmaseuttisesti käyttökelpoiset, edellämäinitun tyyppiset suolat.

Uudet yhdisteet, jotka sisältävät emäksisiä ryhmiä, voivat lisäksi olla additiosuolojen muodossa happojen kanssa, erityisesti myrkyttöminä, farmaseuttisesti käyttökelpoisina suoloina, esimerkiksi suoloina mineraalihappojen, kuten kloorivetyhapon, bromivetyhapon, rikkihapon tai fosforihapon tai karboksyyli- tai orgaanisten sulfonihappojen, esimerkiksi alifaattisten, sykloalifaattisten, sykloalifaattis-alifaattisten, aromaattisten, aralifaattisten, heterosyklisten tai heterosyklis-alifaattisten happojen, esimerkiksi etikka-, propioni-, sukkiini-, glykoli-, maito-, omena-, viini-, sitruuna-, askorbiini-, maleiini-, fenyylietikka-, bentsoe-, amino-4-bentsoe-, antraniili-, hydroksi-4-bentsoe-, salisyyli-, aminosalisyyli-, emboni- tai nikotiinihapon, sekä metaanisulfoni-, etaanisulfoni-, hydroksi-2-etaanisulfoni-, fenyylisulfoni-, metyyli-4-fenyylisulfoni-, naftaleenisulfoni-, sulfaniili- tai sykloheksyylisulfamiinihapon kanssa.

Uudet yhdisteet, jotka sisältävät emäksisiä ryhmiä, voivat olla kvaternääristen ammoniumyhdisteiden muodossa.

Uusilla yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Niillä on erityisesti mielenkiintoinen maksanekroosia ja lipoperok-

sidaatiota estävä aktiviteetti. Yhdisteet pystyvät lisäksi estämään sekä kollageenin hajoamisen että lysosomaalisten entsyymien aktiiviteetin parantamalla lysosomimembraanien stabiliteettiä. Johdannaiset pystyvät myös vaikuttamaan permeabiliteettiin ja vaskulaariseen paineeseen.

Uusien yhdisteiden edut ilmenevät käsiteltäessä maksasairauksia, kuten akuuttista hepatiittia (viraalista, alkoholista, myrkyllistä), liikalihavuutta ja kroonista, erityisesti alkoholi-alkuperää olevaa hepatiittia. Näiden yhdisteiden etujen ansiosta niitä voidaan käyttää myös sellaisten sairauksien hoitoon, jotka ilmenevät sidekalvokudoksen muutoksina, erityisesti kollageenin geneettisten sairauksien, kuten Ehlers-Danlos-sairauden, Marfan-syndrooman, velton ihon (cutis laxa), synnynnäisen luutumisvajauden (osteogenesis imperfecta), mutta myös skolioosin, osteoporoosin, sklerodermian, paradentoosin hoitoon, haavojen parantamiseen, erityisesti makuuhaavojen parantamiseen, samoin kuin erityyppisten reumasairauksien, erityisesti artriittiksen hoitoon.

Uudet yhdisteet ovat myös edullisia verenkiertosairauksien sekä valtimo- että laskimosairauksia vastaan.

Niinpä esimerkiksi yhdisteiden vaikutus eloonjääneiden rottien maksasolujen normaaliin tai patologiseen metabolismiin voidaan osoittaa käyttäen rottien eristettyjä maksasoloja Berry'n ja Friend'in menetelmän mukaan (J.Cell.Biol. 43, 506-520 (1969)), jotka on inkuboitu 8 ml:ssa Krebs-Ringer'in fysiologista liuosta käyttämällä mukana uusia tuotteita 0,5 mg:n määrinä ja lisäämällä eri maksamyrkyjä, tai hiilitetrakloridin lipoperoksidaation estyminen osoitetaan Comporti, Sacconi ja Danzani'n menetelmän mukaan (Enzymologia 28, 185-203 (1965)), jolloin lipoperoksidaation intensiteetti, käytettäessä uusia tuotteita 5-50 µg:n määrinä 4 ml kohti, määritetään muodostuneen malonidialdehydimäärän perusteella. Calaktoosiämiinillä, hiilitetrakloridilla tai etanolilla aikaansaadun kokeellisen hepatiitin modifioituminen voidaan osoittaa rotissa, jotka on esikäsitelty uusilla yhdisteillä oraalisesti tai intraperitoneaalisesti annostamalla 100-500 mg/kg kroonisesti tai akuuttisesti preventiivisenä tai kuratiivisena käsittelynä. Akuuttisissa kokeissa eläimet tapetaan 24 tai 48 tuntia myrkyntämisen jälkeen ja maksan toiminta arvostellaan seuraavissa kokeissa: BSP-suorituskyky (clearance), bilirubiinin plasmapitoisuus, trans-aminaasin plasmapitoisuus, maksan ja seerumin kokonais-triglyseridi- ja lipidipitoisuus, seerumilipoproteiinit. Nämä yhdisteet edistävät myös maksan regene-



tu hydroksi-, alempialkanoyylioksi-, alempialkyylioksi-, alempialkanoyyli-, nitriili-, amino-, mono- tai dialempialkyyliamino-, alempialkyleeniamino-, oksa- tai atsa-alempialkyleeniamino-, amido-, mono- tai dialempialkyyliaminoryhmillä tai halogeeniatomeilla, sykloalifaattinen tähde, jossa on 3-6 hiiliatomia ytimessä, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla hydroksi-, alempialkyylioksi-, alempialkyyli-, karboksi-, okso-, alempialkanoyyliamino-, mono- tai dialempialkyyliamino- tai alempikarbalkoksiryhmillä, alempialkyyli-sykloalifaattinen tähde, jossa on 3-6 hiiliatomia ytimessä, joka on substituoimaton tai substituoitu vähintään yhdellä alempialkyyllillä, fenyyli- tai naftyyli-tähde, joka on substituoimaton, mono-, di- tai trisubstituoitu hydroksi-, alempialkyylioksi-, karboksi-, alempikarbalkoksi-, nitro-, amino-, mono- tai dialempialkyyliaminoryhmillä tai halogeeniatomeilla, fenyyli- tai naftyyli-alempialkyyli tai -alempialkenyyli, joka on substituoimaton tai mono-, di- tai trisubstituoitu aromaattisessa ytimessä hydroksi-, alempialkyylioksi-, karboksi-, alempikarbalkoksi-, alempialkanoyyli-, nitro-, amino-, mono- tai dialempialkyyliamino-, amido-, mono- tai dialempialkyyliamidoryhmillä tai halogeeniatomeilla, atsa-, tia-, oksa-, tiatsa-, oksatsa- tai diatsa-syklinen tähde, joka on mahdollisesti tyydytetty, ja joka on mahdollisesti kondensoitunut fenyyli-yttimeen ja jossa on 2-7 hiiliatomia heterosyklisessä ytimessä, ja joka voi olla mono-, di- tai polysubstituoitu alempialkyyli-, hydroksi-, alempialkyylioksi-, nitro-, karboksi-, alempikarbalkoksi- tai alempialkanoyylioksiryhmillä, heterosyklinen-alempialkyyli-tähde, jossa heterosykli on jonkin edellämainituista, tai alkaanikarboksyyli-, alempialkeenikarboksyyli-, alempialkaani-dikarboksyyli- tai alempialkeenidikarboksyyli-, sykloalempialkaanikarboksyylihapon tähde, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla hydroksi-, alempialkyylioksi-, karboksi-, alempikarbalkoksi-, alempialkyyli-, alempialkanoyyli-, oksoryhmillä tai halogeeniatomeilla, bentsoyyli- tai naftoyyli-tähde, joka mahdollisesti on substituoitu hydroksi-, alempialkyylioksi-, alempialkanoyylioksi-, karboksi-, alempikarbalkoksi-, nitro-, aminoryhmillä tai halogeeniatomeilla, fenyyli- tai naftyyli-alempialkyylihapon tähde, joka on substituoimaton tai substituoitu aromaattisessa osassa yhdellä tai useammalla hydroksi-, alempialkyylioksi-, karboksi-, alempikarbalkoksi-, alempialkanoyyli-, alempialkanoyylioksi-, nitro-, amino-, mono- tai dialempialkyyliaminoryhmillä tai halogeeniatomeilla, atsa-, tia-, oksa-, tiatsa-, oksatsa- tai diatsa-syklisen hapon tähde, joka on tyydytetty

tai tyydyttämätön ja joka voi olla kondensoitunut fenyyli-ryhmään, alempialkanoyylioksikarbonyylitähde, fenyylioksikarbonyylitähde, karbamoyylitähde, joka on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu alempialkyyli-ryhmällä, fenyyli- tai bentsoyylillä, joka mahdollisesti on substituoitu fenyyli-ryhmässä yhdellä tai useammalla hydroksi-, alempialkyylioksiryhmällä tai halogeeniatomeilla, alempialkyyli-sulfonihapon tai fenyyli-sulfonihapon tähde, joka mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla alempialkyyli-, alempialkyyli-oksiryhmällä tai halogeeniatomeilla, tai fosforihapon tähde, joka on substituoimaton tai esteröity yhdellä tai kahdella alempialkyyli- tai yhdellä tai kahdella mahdollisesti substituoitulla fenyyli- tai yhdellä tai kahdella mahdollisesti substituoitulla fenyyli-ryhmällä, sekä niiden suoloja.

Tämä keksintö koskee erityisesti kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R on alempialkyyli-ryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä, kahdella tai useammalla hydroksi-, alempialkyylioksi-, alempialkanoyylioksi-, karboksi-, nitriili-, alempialkanoyyli-, amino-, mono- tai di-alempialkyyliamino-, alempialkyleeniamino- tai oksa- tai atsa-alkyleeniaminoryhmällä tai kloori- tai fluori-atomilla, sykloalifaattinen tähde, jossa on 5 tai 6 hiiliatomia ytimessä, joka on substituoimaton tai substituoitu alempialkyyli-, hydroksi-, alempialkyylioksi-, karboksi-, alempikarbalkoksi-, amino- tai mono- tai di-alempialkyyliaminoryhmällä, sykloalifaattinen alkyyli-ryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia ja jossa rengas sisältää 5 tai 6 hiiliatomia, joka voi olla substituoitu vähintään yhdellä 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkyyli-ryhmällä, fenyyli-ryhmä, joka on substituoimaton tai mono-, di- tai trisubstituoitu hydroksi-, 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkyylioksi-, karboksi-, nitro-, amino-, mono- tai di-alkyyliaminoryhmällä, jossa alkyyli-ryhmässä on 1-4 hiiliatomia, tai kloori- tai fluori-atomilla, bentsoyli-, fenyylietyyli- tai fenyyli-propyyli-ryhmä, joka on substituoimaton tai mono- tai di- tai trisubstituoitu fenyyli-ryhmässä hydroksi-, 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkyylioksi-, karboksi-, 1-4 hiiliatomia sisältävällä karbalkoksi-, nitro-, amino-, mono- tai di-alkyyliaminoryhmällä, jossa alkyyli-ryhmä sisältää 1-4 hiiliatomia, alkyyli-ryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, tai kloori- tai fluori-atomilla, tetrahydropyranyyli-, pyridyyli-, kinolinyyli- tai pyrimidyyli-ryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla nitro-, amino- tai hydroksiryhmällä, 3-18 hiiliatomia sisältävän alkanikarboksyyli-hapon tähde, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla hydroksilla,

karboksilla, 1-5 hiiliatomia sisältävällä karbalkoksilla, 1-5 hiiliatomia sisältävällä alkyylillä, aminolla, 1-4 hiiliatomia sisältävällä mono- tai dialkyyliaminolla, kloori- tai fluoriatomilla, 3-6 hiiliatomia ytimessä sisältävän sykloalkaanikarboksyylihapon tähde, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla hydroksilla, karboksilla, alempikarbalkoksilla, aminolla, 1-4 hiiliatomia sisältävällä mono- tai di-alkyyliaminilla, kloori- tai fluoriatomilla, sykloalkaanialkyylihapon tähde, jos alifaattinen ketju sisältää 1-4 hiiliatomia ja rengas 3-6 ydinhiiliatomia, bentsoyylitähde, joka on substituoimaton tai mono-, di- tai trisubstituoitu hydroksi-, 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkyylioksi-, karboksi-, 1-4 hiiliatomia sisältävällä karbalkoksi-, 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkanoyyli-, 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkanoyylioksi-, nitro-, amino-, 1-4 hiiliatomia sisältävällä mono- tai di-alkyyliaminoryhmillä tai kloori- tai fluoriatomeilla, fenyylialkanoyylihapon tähde, jossa alifaattinen ketju sisältää 1-4 hiiliatomia ja jossa fenyyli voi olla substituoitu kuten on mainittu bentsoyyliryhmälle, nikotiini- tai isonikotiinihapon tähde, alkyylioksi-karbonyylihapon tähde, jossa on 1-4 hiiliatomia alkyyliryhmässä, karbamoyylitähde, joka mahdollisesti on mono- tai disubstituoitu 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkyyliryhmillä tai fenyyli-ryhmillä, jotka ovat substituoimattomia tai substituoituja hydroksi-, metoksi-, etoksiryhmillä tai kloori- tai fluoriatomeilla, tai fosforihapon tähde, joka on substituoimaton tai mono- tai di-metyloitu, etyloitu tai fenyyloitu, sekä niiden suoloja.

Tämä keksintö koskee erityisesti kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R on alempialkyylitähde, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai kahdella hydroksilla, 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkyylioksilla, karboksilla, 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkanoyylioksilla, aminolla, 1-4 hiiliatomia sisältävällä mono- tai dialkyyliaminolla, nitriilillä, 5 tai 6 ydinhiiliatomia sisältävä sykloalifaattinen tähde, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai kahdella, hydroksi-, 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkyylioksi-, karboksi-, 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkanoyylioksi-, amino-, mono- tai di-alempialkyyliaminoryhmällä, sykloalkaanialkyylitähde, jonka alkyyliosa sisältää 1-4 hiiliatomia ja jossa rengas sisältää 5 tai 6 hiiliatomia, fenyyli-ryhmä, joka on substituoimaton tai mono-, di- tai trisubstituoitu hydroksi-, metoksi-, etoksi-, propoksi-, amino- tai nitro-ryhmillä, bentsoyli-, fenyylietyyli- tai

fenyylipropyyli- tai -tähde, joka on substituomaton tai mono- tai disubstituoitu fenyyli-ryhmässä yhdellä tai kahdella hydroksi-, metoksi-, etoksi-, propoksi-, karboksi-, 1-4 hiiliatomia sisältävällä karbalkoksi-, nitro-, amino-, 1-4 hiiliatomia sisältävällä mono- tai di-alkyyliaminoryhmällä, tai kloori- tai fluoriatomilla, tetrahydropyranyyli- tai pyridyyli- tai pyridiini- tai -tähde, joka on substituomaton tai substituoitu nitro-, amino- tai hydroksiryhmällä, 3-18 hiiliatomia sisältävän alkaanikarboksyylihapon tähde, joka on substituomaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla hydroksilla, karboksilla, 1-6 hiiliatomia sisältävällä karbalkoksilla, 1-5 hiiliatomia sisältävällä alkanoyylillä, aminolla, 1-4 hiiliatomia sisältävällä mono- tai di-alkyyliaminolla, tai kloori- tai fluoriatomilla, 5 tai 6 ydinhiiliatomia sisältävän sykloalkanikarboksyylihapon tähde, joka on substituomaton tai substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella hydroksi-, karboksi-, 1-4 hiiliatomia sisältävällä karbalkoksi-, amino-, 1-4 hiiliatomia sisältävällä mono- tai di-alkyyliaminoryhmällä tai kloori- tai fluoriatomilla, sykloalkaanialkyylihapon tähde, jonka alkyyliketjussa on 2-4 hiiliatomia, ja jonka sykloalkaaniosa sisältää 5 tai 6 ydinhiiliatomia, bentsoyyli- tai -tähde, joka on substituomaton tai mono-, di- tai trisubstituoitu hydroksi-, 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkyylioksi-, karboksi-, 1-4 hiiliatomia sisältävällä karbalkoksi-, 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkanoyyli-, 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkanoyylioksi-, nitro-, amino-, 1-4 hiiliatomia sisältävällä mono- tai di-alkyyliaminoryhmällä tai kloori- tai fluoriatomilla, fenyylialkanoylihapon tähde, jonka alifaattinen ketju sisältää 1-4 hiiliatomia ja jossa fenyyli on substituomaton tai substituoitu yhdellä ja kahdella hydroksi-, 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkyylioksi-, amino-, karboksi-, 1-4 hiiliatomia sisältävällä karbalkoksi-, 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkanoyyli-, 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkanoyylioksiryhmällä tai kloori- tai fluoriatomilla, nikotiini- tai isonikotiinihapon tähde, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyylioksidikarbonyyli- tai -tähde, karbamoyyli- tai -tähde, joka mahdollisesti on monosubstituoitu 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkyyli-ryhmällä tai fenyyllillä, tai fosforihapon tähde, joka on substituomaton tai dimetyyli-, dietyyli-, monohydroksifenyyli- tai -fosforihapon tähde.

Keksintö koskee erityisesti esimerkeissä selitettyjä kaavan I mukaisia yhdisteitä.

Uudet yhdisteet voidaan saada ennestään tunnetuilla menetel-



toista astetta, esimerkiksi nitroryhmä, se on mieluimmin meta-ase-  
massa.

Kun  $R_1$  on alifaattinen asyyli- tai alifaattinen osa voi olla 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä ja on mieluimmin metyyli- tai etyyli- tai propyyli- tai butyyli- tai pentyyli- tai heptyyli- tai oktyyli- tai alkyyliryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu alkoksilla, kuten metoksilla. Kun  $R_1$  on aromaattinen tai aralifaattinen asyyli- tai alifaattinen osa voi olla fenyyli, joka on vaihtelevasti substituoitu ja alifaattinen tähde on 1 tai 2 hiiliatomia sisältävä alkyylitähde.

Kun  $R_1$  on alkoksi-karbonyyli, alkyyliosa voi samoin olla substituoitu aryyllillä, joka puolestaan voi olla vaihtelevasti substituoitu, tai halogeeniatomeilla.

Kun  $R_1$  muodostaa asetaalin siihen liittyvän hapen kanssa, tämä asetaali voi olla lineaarinen tai syklinen, kuten esimerkiksi pyranonyyli- tai pyranonyyli-ryhmässä.

Tähteistä  $R_1$  voidaan mainita esimerkiksi allyyli-, metyyli-allyyli-, etyyliallyyli-, buten-2-yyli-, pentan-2-yyli-, metoksimetyyli-, etoksimetyyli-, metoksietoksimetyyli-, asetonyleeni-, propionyyli-, kinnamyyli-, fenasyyli-, bentsyyli-, 2-metyyli-bentsyyli-, 4-metyyli-bentsyyli-, 4-t-butyyli-bentsyyli-, 4-bromi-bentsyyli-, 4-fluori-bentsyyli-, 4-kloori-bentsyyli-, 4-metoksi-bentsyyli-, 4-etoksi-bentsyyli-, 3-nitro-bentsyyli-, 3,5-dinitro-bentsyyli-, 4-syaani-bentsyyli-, kloori- tai bromi- tai 4-fenyyli-fenasyyli- tai metoksikarbonyyli-, etoksikarbonyyli-, 2,2,2-trikloori-etoksikarbonyyli- tai fenoksikarbonyylitähde.

Ryhmät  $OR_1$  voidaan lohkaista hydrolyysillä tai hydrogenolysillä.

Yhdisteiden hydrolyysi voidaan aikaansaada hapoilla, kuitenkin tähän liittyy se vaara että flavonirakenne muuttuu, mikä huomattavasti vähentää menetelmän saantoa. Käytettävissä olevista hapoista pidetään p-tolueenisulfonihappoa parhaimpana, jolloin reaktio voidaan suorittaa esimerkiksi alkoholissa, erityisesti metanolissa. Riippuen hydrolysoitavien substituenttien luonteesta reaktio voi kestää muutaman tunnin tai aina kymmenkunta tuntia, ja se voidaan suorittaa huoneen lämpötilassa mutta voidaan kiihdyttää kuumentamalla, mahdollisesti palautusjäähdyttämällä, jolloin kuitenkin on olemassa se vaara, että halutut tuotteet hajoavat osittain.

Ryhmät  $OR_1$  voidaan lohkaista myös katalyyttisellä hydrolyysillä molekulaarisella vedyllä, tai siirtämällä vetyä in situ vetyä luovuttaen aineen, kuten sykloheksenin avulla. Jos hydrattava yhdiste sisältää suolan muodostavan ryhmän asemassa 3 olevassa substi-

tuentissa, voi tämä ryhmä olla vapaa tai suolan muodossa.

Reaktio voidaan suorittaa liuottimen, kuten veden, metanolin, etanolin, isopropanolin, tertiäärisen butyylialkoholin, etyyliasettaatin, dioksaanin tai tetrahydrofuraanin läsnäollessa. Hydraus suoritetaan huoneen lämpötilassa ja normaalipaineessa, mutta myös yhtä hyvin korotetussa paineessa ja/tai korotetussa lämpötilassa mikä vähentään reaktion kestoaikaa. Reaktio-olosuhteet ja katalysaattorityyppi valitaan mieluummin siten, että vältetään flovaniheterosyklin rakenteen hajoamiselta ja toisaalta myös aromaattisten ydinten sekä haluttujen substituenttien R muuttumiselta. Käytettävistä katalysaattoreista ovat yleensä hienojakoinen palladium tai palladium aktiivihiilellä osoittautuneet tyydyttäväksi ja työskennellään mieluummin huoneen lämpötilassa ja normaalipaineessa.

Tähteessä R olevat hydrattavat ryhmät voivat samanaikaisesti tulla hydratuiksi, erityisesti jos käytetään erittäin reaktiivista katalysaattoria, kuten palladiumia hiilellä. On myös mahdollista vähentää näiden katalysaattoreiden aktiviteettia niin että ryhmät R pysyvät muuttumattomina.

Yhdisteet, jotka sisältävät suolan muodostavia ryhmiä, kuten esimerkiksi vapaita karboksiryhmiä, voidaan riippuen valituista reaktio-olosuhteista saada vapaassa muodossa tai suolojen muodossa, jotka muodot voidaan muuttaa toisikseen. Vapaan karboksiryhmän sisältävien yhdisteiden suoloja ovat esimerkiksi metallisuolat, erityisesti alkalimetallisuolat, esimerkiksi natrium- tai kaliumsuolat, sekä myös maa-alkalimetallisuolat, esimerkiksi magnesiumsuolat tai kalsiumsuolat, tai ammoniumsuolat, esimerkiksi ne jotka saadaan ammoniakkin tai orgaanisten emästen, kuten trialempialkyyliamiinien, esimerkiksi trimetyyliamiinin, trietyyliamiinin kanssa, erityisesti myrkyttömät farmaseuttisesti käyttökelpoiset edellämainittua tyyppiä olevat suolat. Nämä saadaan esimerkiksi käsittelemällä vapaita yhdisteitä metallihydroksideilla tai -karbonaateilla, ammoniakilla tai amiineilla, tai sopivilla ioninvaihtajilla tai organometallisilla aineilla.

Emäksisiä ryhmiä sisältävät yhdisteet voivat myös olla happoadditiosuolojen muodossa, erityisesti myrkyttöminä, farmaseuttisesti käyttökelpoisina suoloina, esimerkiksi mineraalihappojen, kuten kloorivetyhapon, bromivetyhapon, rikkihapon tai fosforihapon kanssa tai orgaanisten karboksyyli- tai sulfonihappojen kanssa, esimerkiksi alifaattisten, sykloalifaattisten, sykloalifaattis-alifaattisten,

aromaattisten, aralifaattisten, heterosyklisten tai heterosyklis-alifaattisten, esimerkiksi etikka-, propioni-, sukkiini-, glykoli-, maito-, omena-, viini-, sitruuna-, askorbiini-, maleiini-, fenyyli-etikka-, bentsoe-, 4-aminobentseo-, antraniili-, 4-hydroksibentsoe-, salisyyli-, amino-salisyyli-, emboni- tai nikotiinihapon kanssa, kuten myös metaanisulfoni-, etaanisulfoni-, 2-hydroksietaanisulfoni-, etyleenisulfoni-, fenyylisulfoni-, p-metyylifenyylisulfoni-, naftaleenisulfoni-, sulfaniili- tai sykloheksyylisulfaamihapon kanssa. Tämän tyyppisiä suoloja voidaan saada esimerkiksi käsittelemällä emäksisiä ryhmiä sisältävät vapaat yhdisteet hapoilla tai sopivilla anioninvaihtajilla.

Emäksisiä ryhmiä sisältävät uudet yhdisteet voidaan muuttaa kvaternääriseksi ammoniumyhdisteiksi käsittelemällä alkylointiaineilla, kuten alempialkyylihalogenideilla, esim. metyylijodidilla, alem-pialkyyli- tai bentsyylisulfaatilla, kuten dimetyylisulfaatilla.

Edellämainitussa menetelmässä käytettävät lähtöaineet ovat osittain tunnettuja, mutta pääosa niistä on uusia. Ne voidaan valmistaa tunnetulla menetelmällä tai aivan erityisesti uudella ja edullisella menetelmällä. Täten saatetaan (+)-syanidanoli-3 tai sen jokin suola reagoimaan alkoholin, jonka kaava on



reaktiokykyisen esterin kanssa, jossa kaavassa  $\text{R}_1$  tarkoittaa samaa kuin edellä, ja tähde R liitetään hydroksiryhmään asemassa 3 eetteröimällä tai esteröimällä.

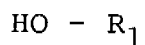
Reaktiivinen esteri on erityisesti esteri vahvan epäorgaanisen hapon, ensisijaisesti halogeenivetyhapon, kuten kloorivety- tai bromivetyhapon tai orgaanisen sulfonihapon, mieluummin alempialkaani-sulfonihapon, esimerkiksi metaani- tai etaanisulfonihapon tai bentseenisulfonihapon kanssa, joka mahdollisesti on substituoitu bentseeniytimessä metyyllillä, kloorilla tai bromilla, esimerkiksi p-tolueenisulfonihapon tai p-bromibentseenisulfoniahpon kanssa.

Tällä menetelmällä saadaan (+)-syanidanolin-3 johdannaisia, jossa neljä fenolista hydroksiryhmää on substituoituja. Näistä tetr-eettäreistä on tetra-O-bentsyyli-5,7,3',4'-(+)-syanidanolia-3 valmistettu pelkästään laboratoriossa (K.Weinges ja D.Seiler, Liebigs Ann. Chem. 714, 193-204 (1968)), jonka menetelmän mukaan (+)-syanidanolia-3 asetoniliuoksessa käsitellään bentsyylikloridilla kaliumjodidin ja kaliumkarbonaatin läsnäollessa tyypiatmosfäärissä ja palautusjääh-

dyttäen usean tunnin ajan. Tämä on klassillinen bentsylointimenetelmä ja saadaan 8-bentsyyli-tetra-0-bentsyyli-5,7,3',4'-(+)-syanidanolin-3 ja tetra-0-bentsyyli-5,7,3',4'-(+)-syanidanolin-3 seos erotamisen ja kiteyttämisen jälkeen etanolista. Viimemainittu yhdiste eristetään lopuksi pylväskromatografoimalla saannon ollessa 1-2 %, mikä on naurettavan pieni saanto ja tekee menetelmän käyttökelvottomaksi teollisessa mittakaavassa tetra-0-bentsyyli-5,7,3',4'-(+)-syanidanolin-3 valmistamiseksi.

Mutta jos bentsyylikloridi korvataan jollakin toisella halogenidilla joka valitaan sopivasti edellämainituista radikaaleista  $R_1$ , saalis on hyväksyttävä erityisesti käytettäessä mahdollisesti substituoituja fenasyyliklorideja ja -bromideja, esimerkiksi fenasyylikloridia tai -bromidia tai 4-bromi-fenasyyli- tai 4-fenyyli-fenasyylikloridia tai -bromidia. Sen jälkeen kun liukenematon kaliumkarbonaatti on suodatettu pois ja asetoni haihdutettu, riittää että jäännös saatetaan kiteytymään sopivasta liuottimesta, kuten esim. asetoni/metanoli-seoksesta. Saadaan vastaavaa tetra-0-eetteriä hyvällä saannolla.

On myös keksitty uusi menetelmä, joka myös on keksinnön kohteena ja jonka avulla välituotteita voidaan valmistaa erittäin hyvällä saannolla. Tälle menetelmälle on tunnusomaista, että (+)-syanidanoli-3 aproottisessa orgaanisessa liuottimessa, jolla on korkea dielektrisyysvakio, saatetaan reagoimaan alkalihydridin tai -karbonaatin kanssa ja että näin saatu (+)-syanidanolin-3 tetra-alkalisuola saatetaan reagoimaan alkoholin, jonka kaava on



reaktiivisen esterin kanssa, käyttäen (+)-syanidanolia-3, alkalihydridiä ja reaktiivista esterä suhteessa 1: noin 4,25: noin 4,5 tai (+)-syanidanolia-3, alkalikarbonaattia ja reaktiivista esterä suhteessa 1: noin 8: noin 6.

Alkalihydridi on erityisesti natriumhydridi jota käytetään mieluummin öljydispersiona. Alkalikarbonaatti on mieluummin kaliumkarbonaatti.

Aproottinen liuotin, jolla on korkea dielektrisyysvakio, on mieluummin amidi, kuten esimerkiksi dimetyyliformamidi, mutta myös sulfoksidi, kuten esimerkiksi dimetyylisulfoksidi. Liuottimena on kuitenkin mieluummin dimetyyliformamidi taloudellisista syistä, koska se voidaan ottaa talteen yksinkertaisesti tislaamalla tavallises-

sa paineessa, lisäksi se on paljon helpommin käsiteltävissä kuin dimetyylisulfoksidi. On myös tärkeätä että reaktioväliaine on mahdollisimman vedetön. Niinpä kuivaamalla dimetyyliformamidi molekyyliseulalla ja samalla tavalla (+)-syanidanolin-3 liuos dimetyyliformamidissa, ei-haluttujen sekundääristen tuotteiden muodostus voidaan pitkälti estää ilman että kuivaus vaikuttaa haitallisesti haluttujen tuotteiden muodostumiseen.

Reaktio voi tapahtua kvaternäärisen ammoniumsuolan, kuten tetra-n-butyyliammoniumvetysulfaatin läsnäollessa, jota käytetään suhteessa 0,1-0,5 moolia moolia kohti (+)-syanidanolia-3 tai crown-eetteriä, mieluummin 18-crown-6, jota käytetään 0,5 moolia moolia kohti (+)-syanidanolia-3.

Reaktio suoritetaan noin  $-25$  - noin  $+50^{\circ}\text{C}$ :n lämpötilassa. Koska on tunnettua että dimetyyliformamidi alkaa hajota huoneen lämpötilassa ollessaan kosketuksessa emäksisten aineiden kanssa, tällainen hajaantuminen estetään mahdollisimman pitkälle suorittamalla varsinainen reaktio tässä liuottimessa noin  $-25$  -  $+25^{\circ}\text{C}$ :n lämpötilassa, erityisesti välillä  $-5$  -  $0^{\circ}\text{C}$ . Dimetyylisulfoksidilla tätä hajaantumisen vaaraa ei ole olemassa, ja reaktio voidaan suorittaa alle  $50^{\circ}\text{C}$ :n, mieluummin  $+15$  -  $+30^{\circ}\text{C}$ :n lämpötilassa esimerkiksi huoneen lämpötilassa.

Keksinnön menetelmän mukaisesti (+)-syanidanolin-3 alkalisuolan muodostumisen jälkeen tämä viimeainittu ei ole pysyvä dimetyyliformamidin ja natriumhydridin väliaineessa alhaisessa lämpötilassa ja tällöin onkin välttämätöntä lisätä välittömästi eetteröimis- tai esteröimisainetta. Ellei näin tehdä reaktion kemiallinen saanto alenee ja vaikeuksia esiintyy tuotteen puhdistamisvaiheessa. Lisättäessä eetteröimis- tai esteröimisainetta voidaan alhainen lämpötila kuitenkin ylläpitää vielä jonkin aikaa minkä jälkeen lämpötilan annetaan kohota vähitellen, esimerkiksi huoneen lämpötilaan. Tässä vaiheessa reaktio on päättynyt ja reaktioväliaine voidaan pitää yli 15 tuntia tässä tilassa muuttamatta puhdistustekniikkaa tai halutun tuotteen laatua. On myös tärkeätä sekoittaa reaktioväliainetta tehokkaasti reaktion aikana.

Reaktion kulkua voidaan kontrolloida piigeeliohutkerroskromatografialla, käyttämällä esimerkiksi kloroformia tai dikloorimetaania liikkuvana faasina.

Sen jälkeen kun reaktioliuotin on poistettu tislaamalla, jäänös liuotetaan sopivaan liuottimeen väliaineen kiteyttämiseksi. Tällaisina tuotteen kiteyttämisluiottimina voidaan mainita trikloori-

etyleenä, joka sopii erityisen hyvin. Muut liuottimet, kuten hiilitetrakloridi, tolueni ja mahdollisesti etyyliasetaatti, etanoli, isopropanoli tai liuotinseokset, kuten esimerkiksi hiilitetrakloridi-n-heksaani tai asetonimetanoli, antavat hyviä tuloksia. Etyylietteri ja n-heksaani sopivat sitä vastoin vähemmän hyvin, kuten myös asetonin, pyridiini, kloroformi, dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi, tetrahydrofuraani ja dikloorimetaani, joihin aineet liukenevat huoneen lämpötilassa.

Tähteen R liittäminen saatuun välituotteeseen voi tapahtua siinänsä tunnetuilla menetelmillä. Niinpä saatetaan esimerkiksi halogeenijohdannainen, jonka kaava on



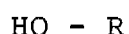
reagoimaan yhdisteiden kanssa. Tämä suoritetaan emäksen läsnäollessa jollaisena käytetään alkalia, kuten natrium- tai kaliumhydroksidia, hopeaoksidia, natriumamidia ja natrium- tai kaliumhydridiä. Tämä eetteröinti voidaan suorittaa ei-reaktiivisessä liuottimessa, kuten dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, toluenissa, mahdollisesti näiden liuottimien seoksissa keskenään tai veden kanssa. Reaktio tapahtuu huoneen lämpötilassa ja se voidaan kiihdyttää kuumentamalla, mahdollisesti käytetyn liuottimen kiehumapisteeseen. Reaktion kesto-aika on muutamasta minuutista useaan päivään, mutta yleensä riittää muutama tunti. Kun emäksenä käytetään suolaa tai potaskaa vesipitoisena liuosena, ja kun välituote on veden kanssa sekoittumattomassa liuottimessa, voidaan käyttää faasiensiirtokatalysaattoreita, kuten tetrabutyyliammoniumbisulfaattia.

Kun R on hydroksialkyylili tai aminoalkyyli, voidaan kaavan II mukaiset johdannaiset saada myös kondensoimalla epoksidi tai atsiriidiiniä välituotteiden kanssa happamassa tai emäksisessä väliaineessa.

Kun R on aromaattinen tähde, voidaan kaavan II mukaiset johdannaiset saada aromaattisen halogenidin reaktiolla. Tämä reaktio suoritetaan inertissä liuottimessa, esimerkiksi tetrahydrofuraanissa, mahdollisesti huoneen lämpötilassa, emäksen läsnäollessa, kuten tertiäärin amiinin, esimerkiksi trimetyyli- tai trietyyliamiinin tai fluoridin, kuten kalium- tai kvaternäärin ammoniumfluoridin läsnäollessa, käyttämällä mahdollisesti mukana crown-eetteriä, kuten 18-Crown-6. Väliaineen alkoholaatti reagoi esimerkiksi heterosyklisen yhdisteen halogenidin kanssa. Voidaan myös käyttää fosforihapon aromaattista diesteriä käyttäen mukana katalyyttisiä määriä sulfonihappoa, esimerkiksi p-tolueenisulfonihappoa.

Kaavan II mukaiset väliaineet, joissa R on vety, liittyvät olefiineihin, jotka ovat substitutoituja elektronia attraboivilla ryhmällä, kuten nitriileillä, nitrolla, ketoneilla tai estereillä, emäksen läsnäollessa, jolloin reagoivat aineet voidaan esimerkiksi liuottaa veteen sekoittumattomaan inerttiin liuottimeen ja emäs voi olla sooda 50 %:sena vesipitoisena liuoksena; voidaan myös käyttää faasinsiirtokatalysaattoria, kuten bentsyyli-trimetyyliammoniumhydroksidia.

Tähteen R liittämiseksi välituotteeseen käytetään mieluummin hapon, jonka kaava on



johdannaista, kuten happohalogenidia, anhydridiä tai asyyლისyanidia, joka voidaan muodostaa in situ. Käytetään emäksistä liuotinta, kuten pyridiiniä, tertiäärisen alifaattisen amiinin, kuten trietyyliamiinin ja/tai pyridiinin läsnäollessa tai ilman sitä tai liuotinseosta joista vähintään yksi liuotin on emäksinen, tai jotakin inerttiä tai emäksistä liuotinta ja katalysaattoria, joka mieluummin on alkalinen. Tätä reaktiota voidaan soveltaa yhtä hyvin N-substituoituihin isosyanaatteihin.

Mineraali- tai sulfonihappojen esterit välituotteiden kanssa voidaan saada saattamalla viimeksin mainitut reagoimaan tämän hapon halogenidin kanssa tai esteröintiin sopivan mineraalisen polyhapon kanssa, jossa yksi tai vastaavasti kaksi hydroksiryhmää ovat substitutoituja tai salvattuja; sitten poistetaan hydrolysoimalla tai hydraamalla läsnäolevat suojaryhmät erikseen tai yhdessä (+)-syani-danolin-3 aromaattisia hydroksiryhmiä suojaavien tähteen  $R_1$  kanssa. Mineraaliset happoesterit voidaan myös saada antamalla niiden anhydridien reagoita suoraan välituotteiden kanssa.

Koska uudet yhdisteet vapaassa muodossa ja suolojensa muodossa ovat hyvin samankaltaisia, on edellä olevassa ja jäljempänä seuraavassa vapailla yhdisteillä tai suoloilla ymmärrettävä tarkoitettavan samanaikaisesti ja tarkoituksenmukaisesti mahdollisesti myös vastaavia suoloja tai vapaita yhdisteitä.

Substituentit R voivat olla optisesti aktiivisia ja uudet yhdisteet voivat olla puhtaiden stereoisomeerien tai stereoisomeerien seosten muodossa. Nämä viimeksin mainitut voidaan, seoksen komponenttien eri fysikokemiallisiin eroavaisuuksiin perustuen, erottaa tunnetulla tavalla puhtaisiin stereoisomeereihin, esimerkiksi kromatografoimalla, esimerkiksi ohutkerroskromatografoimalla tai käyttämällä jo-

takin muuta sopivaa erottamismenetelmää. Erotetaan mieluummin aktiivisempi stereoisomeeri.

Edelläselitetyt menetelmät suoritetaan sinänsä tunnetuilla menetelmillä käyttämällä mukana laimennus- tai liuotinaineita tai ilman niitä, tarvittaessa jäähdyttäen tai kuumentaen, korotetussa paineessa, ja/tai inerttikaasuatmosfäärissä, kuten typpi-atmosfäärissä.

Keksintö koskee myös menetelmän sellaisia suoritustapoja, joissa lähdetään menetelmän mielivaltaisessa vaiheessa välituotteen saatavasta yhdisteestä ja suoritetaan puuttuvat menetelmän vaiheet, tai menetelmä keskeytetään missä tahansa vaiheessa, tai jossa lähtöyhdiste muodostetaan reaktio-olosuhteissa tai käytetään reaktiivisen johdannaisen muodossa. Tässä tapauksessa käytetään lähtöaineena mieluummin sellaisia yhdisteitä, joista saadaan alussa erityisen selitettyjä ja erityisen mielenkiintoisina pidettyjä yhdisteitä.

Tämän keksinnön mukaisia farmakologisesti käyttökelpoisia yhdisteitä voidaan käyttää esimerkiksi farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi, jotka sisältävät tehokkaan määrän aktiiviyhdistettä yhdessä tai sekoitettuna mineraalisten tai orgaanisten, kiinteiden tai nestemäistä, farmasiassa yleisesti käytettyjen, enteraalisen tai parenteraaliseen annostukseen sopivien kantaja-aineiden kanssa. Käytetään mieluummin tabletteja tai liivatekapseleita, jotka sisältävät aktiiviyhdistettä yhdessä laimennusaineiden, esimerkiksi laktoosin, dekstrooin, sakkaroosin, mannitolin, sorbitolin, selluloosan ja/tai glysiinin, ja/tai liukastusaineiden, esimerkiksi piidioksidin, talkin, steariinihapon tai tämän suolojen, kuten magnesiumstearaatin tai kalsiumstearaatin ja/tai polyetyleeniglykolin kanssa; tabletit sisältävät myös apunaineita, esimerkiksi magnesium- ja aluminiumsilikaattia, tärkkelystä, kuten maissitärkkelystä, vehnätärkkelystä, riisitärkkelystä, tai nuolijuuritärkkelystä, liivatetta, traganttikumia, metyyliiselluloosaa, karboksimeyyliiselluloosaa, natriumkarboksimeyyliiselluloosaa ja/tai polyvinyylipyrrolidonia, ja haluttaessa hajottamisainetta, esimerkiksi tärkkelystä, agar-agar'ia, algiinihappo tai sen suolaa, kuten natriumalgiinaattia, ja/tai kuohuseoksia tai adsorptioaineita, väriaineita, makua parantavia aineita, ja makeuttamisaineita. Ruiskutettavat valmisteet ovat mieluummin vesipitoisia, isotonisia liuoksia tai suspensioita, ja suppositoriot ovat ensisijassa rasvaemulsioita tai -suspensioita. Farmaseuttiset valmisteet voivat olla steriloituja tai sisältää li-

säaineita, kuten säilöntäaineita, stabilisointiaineita, kostutusaineita ja/tai emulgoimisaineita, liukoisuutta edistäviä aineita, suoloja osmoottisen paineen säätämiseksi ja/tai puskureita. Nämä farmaseuttiset valmisteet voivat haluttaessa sisältää muita farmakologisesti arvokkaita aineita ja ne valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi tavanomaisilla sekoitus-, granulointi- tai rakeistamismenetelmillä ja ne sisältävät noin 0,1-75 %, erityisesti noin 1-50 % aktiiviainetta.

Tämän keksinnön mukaiset aineet annetaan 1-1000 mg:n, mieluiten 1-500 mg:n annoksina yksikköannosta kohti.

Keksintö koskee myös uusia kaavan II mukaisia välituotteita, joissa  $OR_1$  ja OR tarkoittavat samaa kuin edellä, lukuunottamatta yhdistettä, jossa kaikki tähteet  $R_1$  ovat bentsyyli ja jossa R on vety tai metyyli.

Keksintö koskee myös uusia kaavan II mukaisia lähtöaineita, joissa  $OR_1$  tarkoittaa samaa kuin edellä ja OR on vapaa hydroksiryhmä.

Keksintö selitetään yksityiskohtaisemmin seuraavassa ei-rajoitavissa esimerkeissä, joissa lämpötilat on annettu Celsius-asteina.

#### Esimerkki 1:

3 litran pullossa hydrataan suspensio, jossa on 12 g palladiumkloridia  $PdCl_2$  1800 ml:ssa metanolia 2 tuntia huoneen lämpötilassa; 2400 ml vetyä imeytyy. Metanoli dekantoidaan ja muodostunut palladiummusta huuhdellaan 4 kertaa 800 ml:lla tuoretta metanolia, joka poistaa muodostuneen kloorivetyhapon sekä liukenemattomat muuttumattomat  $PdCl_2$ -jäännökset. Sen jälkeen metanoli korvataan etyyliasetaatilla huuhtomalla 3 kertaa peräkkäin 500 ml:lla etyyliasetaatia. Viimeisen dekantoinnin aikana palladiummustan Ph päälle kaadetaan ohut kerros etyyliasetaatia sen spontaanisen syttymisen estämiseksi joutuessaan kosketukseen ilman kanssa.

Tähän vastavalmistettuun palladiummustan Pd suspensioon lisätään liuos, jossa on 40 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-metyyli-(+)-syanidania 1600 ml:ssa etyyliasetaatia minkä jälkeen hydrataan kolmen tunnin ajan; vedyn kulutus on 6600 ml. Palladium erotetaan suodattamalla ja haihduttamalla suodos kuiviin keskityhjössä 40<sup>o</sup>:ssa. Jäännös liuotetaan uudestaan 2000 ml:aan vettä ja haihdutetaan keskityhjössä 40<sup>o</sup>:ssa noin 100 ml:n tilavuuteen. Tämän toimenpiteen tarkoituksena on poistaa atseotrooppisesti etyyliasetaatia ja tolueeni, joka muodostuu debentsyloinnin aikana ja se toistetaan 3 kertaa ja viimeinen 100 ml kuivataan lyofilisoimalla. Saanto on kvantitatiivinen, nimittäin 18,5 g 3-O-metyyli-(+)-syanida-

nolia-3. Sul.p. 118-120°;  $(\alpha)_{29}^D = +2,76$  EtOH:ssa (c = 0,5).

#### Esimerkki 2:

2000 ml:n pullossa hydrataan 6,0 g palladiumkloridia PdCl<sub>2</sub> suspensiossa, jossa on 900 ml metanolia, 1,5 tuntia huoneen lämpötilassa; 1100 ml vetyä kuluu. Metanolin dekantoimisen jälkeen huuhdellaan 3 kertaa 200 ml:lla metanolia ja sitten 3 kertaa 200 ml:lla etyyliasettaattia.

Sen jälkeen lisätään liuos, jossa on 21,2 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-butyryyli-(+)-syamidanoliala-3 900 ml:ssa etyyliasettaattia ja hydrataan 5 tunnin ajan huoneen lämpötilassa; vedyn kulutus on 3250 ml. Palladium Pd poistetaan suodattamalla ja suodos haihdutetaan keskityhjössä 40°:ssa. Jäännös liuotetaan 500 ml:aan vettä joka haihdutetaan 50 ml:n tilavuuteen. Tämä operaatio toistetaan 4 kertaa etyyliasettaatin ja hydrauksen aikana muodostuneen tolueenin poistamiseksi atseotrooppisesti. Viimeisen haihdutuksen aikana jäännös kuivataan lopuksi 10 mm Hg:ssa 60°:ssa vakiopainoon. 3-O-butyryyli-(+)-syamidanolin-3 saanto on kvantitatiivinen, nimittäin 10,4 g, sul.p. 103-104°.

#### Esimerkki 3:

Menetellään kuten esimerkissä 2 mutta lähdetään 21,6 g:sta 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-O-butyryyli-3-(+)-syamidanoliala-3.

Jäännöksen kuivaamisen jälkeen vakiopainoon kuten esimerkissä 2, se liuotetaan seokseen, jossa on 5500 ml vettä ja 1100 ml etanolia huoneen lämpötilassa, sen jälkeen suodatetaan poimusuodattimen läpi ja suodos väkevöidään keskityhjössä 40°:ssa 2500 ml:n tilavuuteen; muodostuu tahmea öljy. Liuos dekantoidaan ja annetaan olla 4°:ssa 3 tuntia; muodostunut valkoinen sakka suodatetaan, pestään kylmällä vedellä ja kuivataan vakiopainoon 10 mm Hg:ssa fosforipentoksidilla 50°:ssa 3-O-butyryyli-(+)-syamidanolin-3 saanto on 7,3 g eli 67,6 %. Sul.p. 112-113°.

#### Esimerkki 4:

Menetellään kuten esimerkissä 2, mutta lähdetään 22,5 g:sta 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-(3,3-dimetyyli-butanoyyli)-(+)-syamidanoliala-3. 3-O-(3,3-dimetyyli-butanoyyli)-(+)-syamidanolin-3 saanto on kvantitatiivinen eli 11,6 g. Sul.p. 118-120°.

#### Esimerkki 5:

Menetellään kuten esimerkissä 2, mutta lähdetään 22 g:sta 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-2-O-(3-karboksi-propionyyli)-(+)-syamidanoliala-3.

Etyyliasettaatin ja tolueenin atseotrooppisen poistamisen jäl-

keen vedellä, jäännös liuotetaan 1000 ml:aan vettä, haihdutetaan kunnes muodostuu heikko samennus (noin 500 ml), suodatetaan ja suodos lyofilisoidaan vakiopainoon. 3-O-(3-karboksi-propionyyli)-(+)-sy-anidanolin-3 saanto on käytännöllisesti katsoen kvantitatiivinen, eli noin 11,7 g, sul.p. 102-106°.

#### Esimerkki 6:

Menetellään kuten esimerkissä 1, mutta lähdetään 50 g:sta 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-dekanoyyli-(+)-dyanidanolia-3.

Etyyliasetaatin haihduttamisen jälkeen jäännös kuivataan tyhjössä 40°:ssa, liuotetaan 300 ml:aan etanolia, liuos haihdutetaan 50 ml:aan, lisätään 250 ml etanolia ja 250 ml vettä. Tämä liuos haihdutetaan 50 ml:aan, lisätään 500 ml vettä ja liuotin haihdutetaan tyhjössä 40°:ssa. Jäännös kuivataan vakiopainoon suurtyhjössä fosforipentoksidilla. 3-O-dekanoyyli-(+)-sy-anidanolin-3 saanto on 26 g eli 94,3 %, sul.p. 71-74°.

#### Esimerkki 7:

2000 ml:n pullossa valmistetaan liuos, jossa on 26,6 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-palmitoyyli-(+)-sy-anidanolia-3 900 ml:ssa etyyliasetaatia (liuottamista kiihdytetään kuumentamalla). Lisätään 16,0 g 10 %:sta palladiumia aktiivihiilellä ja seos hydrataan. Suodattamalla eristetään palladium ja aktiivihiili, minkä jälkeen suodos haihdutetaan kuiviin. Jäännös on tahmea massa, joka liuotetaan 400 ml:aan kuumaa metanolia. Metanoliseen liuokseen lisätään 1500 ml vettä samalla hämmentäen ja hämmentämistä jatketaan yli yön huoneen lämpötilassa ja sitten 48 tuntia jäähauteessa; muodostunut sakka eristetään suodattamalla ja kuivataan suurtyhjössä fosforipentoksidilla huoneen lämpötilassa. 3-O-palmitoyyli-(+)-sy-anidanolin-3 saanto on 12,4 g eli 78,2 %, sul.p. 67-69°.

#### Esimerkki 8:

Menetellään kuten esimerkissä 2; valmistetaan palladiummustaa hydraamalla 18 g palladiumkloridia  $\text{PdCl}_2$  suspensiona 900 ml:ssa etyyliasetaatia, minkä jälkeen hydrataan 40 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-tetrahydroftalyyli-(+)-sy-anidanolia-3 liuotettuna 1800 ml:aan etyyliasetaatia kuten esimerkissä 1. Orgaanisten liuotinten (etyyliasetaatin ja tolueenin) poistamisen jälkeen atseotrooppisesti vedellä, jäännös kuivataan lopuksi huoneen lämpötilassa suurtyhjössä fosforipentoksidilla vakiopainoon. 3-O-(2-karboksi-sykloheksaani-karbonyyli)-(+)-sy-anidanolin-3 saanto on 22,2 g eli saanto on kvantitatiivinen, sul.p. 138-140°.

Esimerkki 9:

10 litran pullossa hydrataan 30 g palladiumkloridia  $\text{PdCl}_2$  suspensiona 4,5 litrassa metanolia; reaktio kestää yhden tunnin ja 4,92 litraa vetyä kuluu. Muodostunut palladiummusta pestään 4 kertaa 1 litralla metanolia ja sen jälkeen 4 kertaa 1 litralla etyyliasetaattia. Etyyliasetaatilla kostutettuun katalysaattoriin lisätään liuos, jossa on 113 g 5,7,3',4'-tetra-3-O-bentsyyli-(+)-syamidania-3 4 litrassa etyyliasetaattia ja seosta hydrataan noin 1,5 tuntia. Katalysaattori Pd eritetään suodattamalla, pestään suodattimella 250 ml:lla etyyliasetaattia, etyyliasetaattifraktiot yhdistetään ja tislataan keskityhjössä  $40^\circ$ :ssa. Jäännös liuotetaan 5 litraan vettä, saatua suspensiota hämmennetään 30 minuuttia huoneen lämpötilassa ja vesi poistetaan keskityhjössä  $40^\circ$ :ssa noin 500 ml:n tilavuuteen. Tämä toimenpide toistetaan vielä kaksi kertaa ja haihdutetaan lopuksi kuiviin ja jäännös kuivataan vakiopainoon piihappogeelillä tyhjöpaineessa. 3-O-bentsyyli-(+)-syamidanolin-3 saanto on kvantitatiivinen, eli 59 g, sul.p.  $132-135^\circ$  (tuote amorfinen).

Esimerkki 10:

Menetellään kuten esimerkissä 9, mutta lähdetään 115,8 g:sta 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-(4-fluori-bentsyyli)-(+)-syamidania-3. 3-O-(4-fluori-bentsyyli)-(+)-syamidanolin-3 saanto on 61,5 g eli 99,5 %, sul.p.  $131-133^\circ$ .

Esimerkki 11:

Esimerkkiä 9 vastaavasti valmistetaan palladiummustaa lähtemällä 40 g:sta palladiumkloridia  $\text{PdCl}_2$  suspensoituneena 4,5 litraan metanolia, metanoli korvataan etyyliasetaatilla ja hydrataan 130 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-(3,4-dibentsyylioksi-bentsyyli)-(+)syamidania-3 liuotettuna 5,5 litraan etyyliasetaattia. Orgaanisten liuotinten (etyyliasetaatin ja tolueenin) poistamisen jälkeen atseotrooppisesti vedellä, jäännös liuotetaan 500 ml:aan vettä ja tämä liuos lyofilisoidaan vakiopainoon. 3-O-protokatekyyli-(+)-syamidanolin-3 saanto on kvantitatiivinen, eli 57,5 g, sul.p.  $166-168^\circ$ .

Esimerkki 12:

Menetellään kuten esimerkissä 2, mutta lähdetään 24,5 g:sta 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-(asetyyლისალისილყი)-(+)syamidania-3. 3-O-(asetyyლისალისილყი)-(+)dyanidanolin-3 saanto on kvantitatiivinen, eli 13,5 g, sul.p.  $118-119^\circ$ .

Esimerkki 13:

Menetellään kuten esimerkissä 1; valmistetaan palladiummustaa

lähtemällä 24 g:sta palladiumkloridia  $\text{PdCl}_2$  3,6 litrassa metanolia minkä jälkeen hydrataan 64 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-(2-karboksi-bentsoyyli)-(+)-syandidanolia 3 3,5 litrassa etyyliasetaattia. Katalysaattorin suodattamisen ja liuotinten (etyyliasetaatin ja toluenin) haihduttamisen jälkeen jäännös liuotetaan 2 litraan etanolia, liuos haihdutetaan noin 100 ml:aan, tämä toimenpide toistetaan 2 kertaa minkä jälkeen jäännös kuivataan suurtyhjössä  $40^\circ$ :ssa vakio-painoon. 3-O-(2-karboksi-bentsoyyli)-(+)-syandidanolin-3 saanto on kvantitatiivinen eli 35 g, sul.p.  $139-142^\circ$ .

#### Esimerkki 14:

Valmistetaan palladiummustaa kuten esimerkissä 1, sen jälkeen metanoli korvataan etyyliasetaatilla ja hydrataan 30,8 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-(N-fenyylikarbamoyyli)-(+)-syandidanolia-3 1600 ml:ssa etyyliasetaattia. Katalysaattorin suodattamisen jälkeen etyyliasetaatti haihdutetaan noin 50 ml:n tilavuuteen, lisätään 250 ml vettä, pH säädetään arvoon 6 vesipitoisella ln natriumhydroksidiliuoksella. Haihdutetaan kuiviin tyhjössä  $40^\circ$ :ssa ja lisätään 3 kertaa 500 ml vettä ja haihdutetaan, minkä jälkeen jäännös liuotetaan 1 litraan etanolia, joka tislataan, tämä toimenpide toistetaan, lisätään seokseen, jossa on 300 ml etanolia ja 300 ml vettä, minkä jälkeen haihdutetaan ja kaadetaan lopuksi 500 ml:aan vettä joka haihdutetaan 100 ml:aan. Muodostunut sakka suodatetaan ja kuivataan vakio-painoon  $40^\circ$ :ssa tyhjössä. 3-O-(N-fenyylikarbamoyyli)-(+)-syandidanolin-3 saanto on 15,0 g eli 91,6 %, sul.p.  $189-200^\circ$ .

#### Esimerkki 15:

Menetellään kuten esimerkissä 2, mutta lähdetään 18,2 g:sta 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-metaanisulfonyyli-(+)-syandidanolia-3, joka hydrataan 600 ml:ssa etyyliasetaattia. Liuottimet tislataan huoneen lämpötilassa ja jäännös kuivataan huoneen lämpötilassa suurtyhjössä. Jäännös lisätään 500 ml:aan etanolia huoneen lämpötilassa ja tislataan suurtyhjössä  $0^\circ$ :ssa noin 50 ml:aan, tämä toimenpide toistetaan kaksi kertaa, minkä jälkeen kuivataan  $35^\circ$ :ssa 15 minuuttia tyhjössä ja jäännös saatetaan vakio-painoon suurtyhjössä huoneen lämpötilassa. 3-O-metaanisulfonyyli-(+)-syandidanolin-3 saanto on kvantitatiivinen, eli 9,2 g. Aine hajoaa vähitellen huoneen lämpötilassa ja se säilyy useita päiviä jäädytyskoneessa  $-30^\circ$ :ssa.

#### Esimerkki 16:

Esimerkkiä 7 vastaavasti hydrataan 3000 ml:n pullossa liuos, jossa on 40 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-(4-metyyli-bentseeni-

sulfonyyli)-(+)-syanidanolia-3 1,8 litrassa etyyliasetaattia 20 g:lla 10 %:sta palladiumia aktiivihielellä. Hydraus kestää 2.5 tuntia. Palladium ja hiili suodatetaan, suodos haihdutetaan kuiviin tyhjöissä huoneen lämpötilassa, lisätään 1,7 litraa etanolia, joka tislataan 0°:ssa suurtyhjössä. Kun tilavuus on saatettu noin 100 ml:aan, lisätään 800 ml etanolia joka tislataan 0°:ssa suurtyhjössä. Jäännöstä kuumennetaan sen jälkeen 35°:ssa 15 minuuttia suurtyhjössä, ja pidetään huoneen lämpötilassa suurtyhjössä vakiopainoon. 3-O-(4-metyyli-bentseenisulfonyyli)-(+)-syanidanolin-3 saanto on kvantitatiivinen, eli 22 g.

Tuote säilytetään jäähdytyskoneessa -30°:ssa sen hajoamisen estämiseksi.

#### Esimerkki 17:

10 litran pullossa hydrataan 29 g palladiumkloridia  $\text{PdCl}_2$  suspensoituna 2,9 litraan metanolia. Metanoli dekantoidaan, syötetään kloorivetyhappoa ja muodostunut palladiummusta pestään 3 kertaa 300 ml:lla metanolia ja sen jälkeen 3 kertaa 300 ml:lla etyyliasetaattia. Sen jälkeen lisätään liuos, jossa on 54,5 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-(2-syano-etyyli)-(+)-syanidanolia-3 2,9 litrassa etyyliasetaattia palladiummustaan ja seos hydrataan. Katalysaattorin poistamisen jälkeen suodattamalla, liuotin haihdutetaan suurtyhjössä ja jäännös liuotetaan 1,5 litraan vettä ja haihdutetaan Rotavapor'issa 40°:ssa tyhjöissä noin 500 ml:aan. Tämä toimenpide toistetaan 2 kertaa ja viimeinen 500 ml:n fraktio lyofilisoidaan vakiopainoon. Saadaan 3-O-(2-syano-etyyli)-(+)-syanidanolia-3 saannon ollessa 25 g, eli 94 %.

#### Esimerkki 18:

10 litran pulloon lisätään 56 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-(2-syano-etyyli)-(+)-syanidanolia-3, 4 litraa absoluuttista etanolia ja 100 ml kloroformia. Samalla kosteudelta suojaten kuumennetaan 60°:ssa kunnes liukeneminen on tapahtunut täydellisesti, minkä jälkeen annetaan jäähtyä huoneen lämpötilaan ja huuhdellaan argonilla. Argonatmosfäärissä lisätään 25 g 10 %:sta palladiumia aktiivihielellä ja hydrataan. Tällöin kuluu 12 litraa vetyä. Sitten vety korvataan typellä, katalysaattori suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin tyhjöissä. Jäännös sekoitetaan 1 litraan etyyliasetaattia ja saatua suspensiota hämmennetään noin 30 minuuttia 40°:ssa. Liuotin haihdutetaan noin 200 ml:n tilavuuteen, seos jäähdytetään noin 0°:seen, suodatetaan ja sakka pestään etyyliasetaatilla. Etyy-

liasettaattikäsittely toistetaan 2 kertaa. Lopuksi sakka pestään 2 kertaa etyyliasetaatilla ja sen jälkeen 2 kertaa metyleenikloridilla ennenkuin se kuivataan suurtyhjössä 24 tuntia huoneen lämpötilassa. Tuote liuotetaan 2 litraan vettä, liuos saatetaan 200 ml:aan tislamalla keskimääräisessä paineessa, lisätään 1,8 litraa vettä ja haihdutetaan samalla tavalla 200 ml:aan. Tämä lopullinen liuos lyofilisoidaan jäännöksen vakiopainoon. Saadaan 3-O-(3-amino-propyyli)-(+)-syanidanolin-3 kloorihydraattia 21 g:n saannolla, 68,4 %, sul.p. (hajoaa) 195°.

#### Esimerkki 19:

500 ml:n pulloon, joka on varustettu pystyjäähdyttimellä, jonka päähän on asennettu kalsiumkloridiputki, paineentasausbromiampullilla, typen sisäänjohtoputkella, lämpömittarilla ja mekaanisella hämmennyslaitteella, lisätään 5,0 g natriumhydridiä noin 55 %:sena dispersiona öljyssä. Sen jälkeen seoksen läpi syötetään nopea typpivirta 5 minuutin ajan, minkä jälkeen typensyöttöä vähennetään lisäämällä vähitellen bromiampullin kautta 60 ml vedetöntä tetrahydrofuraania. Seos saatetaan 40°:seen ulkoisella öljyhauteella ja lisätään vähitellen, samalla hämmentäen 7,5 ml (17 g) vastatislattua metyylijodidia. Sen jälkeen lisätään vähitellen tunnin ajan liuos, jossa on 52,0 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+)-syanidanolia-3 170 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania. Seoksen annetaan reagoida 1,5 tuntia samalla hämmentäen 40°:n lämpötilassa. Sen jälkeen seos säädetään huoneen lämpötilaan ja lisätään 200 ml vettä ja hämmentetään 15 minuuttia. Reaktioseos suodatetaan poimusuodattimen kautta ja suodos lisätään erotuspulloon, joka sisältää 200 ml tolueenia ja 200 ml vettä. Orgaaninen faasi erotetaan ja pestään 50 ml:lla vettä kun taas vesipitoinen faasi uutetaan 2 kertaa 400 ml:lla metyleenikloridia. Kaikki orgaaniset fraktiot yhdistetään, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjössä noin 40°:ssa. Jäännös kuivataan yli yön 15 mm Hg:ssa 45°:ssa ja se painaa 51 g.

Tämä kuiva jäännös liuotetaan 100°:ssa 510 ml:aan metoksietanolia, suodatetaan kuumana ja suodoksen annetaan jäähtyä vähitellen samalla hämmentäen. 8 tunnin kuluttua muodostunut sakka suodatetaan, pestään 30 ml:lla kylmää metoksietanolia ja kuivataan tyhjössä 50°:ssa yli yön. 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-metyyli-(+)-syanidanolin-3 saanto on 45,5 g, eli 85,5 %, sul.p. 124-125°.

#### Esimerkki 20:

6 litran pulloon, joka on varustettu mekaanisella hämmentimellä ja pystyjäähdyttimellä, lisätään 1,5 l 50 %:sta vesipitoista nat-

riumhydroksidia, liuos, jossa on 52 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+)-syandidanolia-3 1,5 litrassa butyylikloridia ja 6,8 g tetrabutyyliammoniumvetysulfaattia. Kuumennetaan 50<sup>o</sup>:ssa ja tämä lämpötila ylläpidetään 2 tuntia 24 minuuttia samalla voimakkaasti hämmentäen. Jäähdytetään huoneen lämpötilaan, minkä jälkeen molemmat faasit erotetaan, orgaaninen faasi pestään 3 kertaa 300 ml:lla vettä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Suodattamisen jälkeen butyylikloriditislataan ja otetaan talteen. Jäännös kiteytetään kaksi kertaa 3,2 litrasta absoluuttista etanolia. Kuivaamisen jälkeen 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-butyyli-(+)-syandidanolin-3 saanto 40,0 g, eli 70,8 %, sul.p. 55-56<sup>o</sup>.

#### Esimerkki 21:

500 ml:n nelikaulapullossa, joka on varustettu bromin paineentasauspullolla, pystyjäähdyttimellä johon on asennettu kalsiumkloridiputki, typen syöttöputkella ja magneettisella hämmentimellä, lisätään liuos, jossa on 52 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+)-syandidanolia-3 360 ml:ssa vedetöntä pyridiiniä, minkä jälkeen typpi-atmosfäärissä samalla hämmentäen lisätään 17 g butyryylikloridia. Seoksen annetaan reagoida huoneen lämpötilassa samalla hämmentäen 5,2 tuntia ja kaadetaan sitten 500 ml:aan vettä, joka sisältää jäähmurskaa. Seosta sekoitetaan 1 tunnin ajan ja muodostunut öljykerros erotetaan. Öljykerros sekoitetaan heti 500 ml:n kanssa 1n vesipitoista natriumvetykarbonaattiliuosta ja sen jälkeen kaksi kertaa 500 ml:n kanssa vettä; muodostuu kiinteä tuote, joka suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan tyhjiössä. Kiteytetään uudestaan seoksesta, jossa on 3 litraa etanolia ja 400 ml asetonia. Kuivaamisen jälkeen saadaan 5,7,3',4'-tetra -O-bentsyyli-3-O-butyyli-(+)-syandidanolia-3 saannon ollessa 52,4 g eli 91 %, sul.p. 92-93<sup>o</sup>.

#### Esimerkki 22:

Suoritetaan esimerkkiä 21 vastaavasti mutta lähtemällä 21,5 g:sta 3,3-dimetyyli-butanoyylikloridia. Reaktion kesto aika on 1 tunti. Pestään vedellä, minkä jälkeen saadaan 56 g raakaa tuotetta, joka liuotetaan 400 ml:aan asetonia ja tähän liuokseen lisätään vähitellen 3 litraa etanolia ja annetaan kiteytyä 6 päivän ajan. Tällöin saadaan 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-(3-karboksi-propionyyli)-(+)-syandidanolia-3 50,6 g:n saannolla, 84,6 %, sul.p. 95-96<sup>o</sup>.

#### Esimerkki 23:

1 litran pulloon, joka on varustettu kalsiumkloridiputkella varustetulla pystyjäähdyttimellä, lisätään 52 g 5,7,3',4'-tetra--O-bentsyyli-(+)-syandidanolia-3, 400 ml trietyyliamiinia, 80 ml pyri-

diinia ja 16 g sukkiinianhydridiä. Seosta keitetään palautusjähdyttään 1 tunnin ajan, minkä jälkeen liuottimet poistetaan keskityhjöissä 40<sup>o</sup>:ssa. Jäännös pestään 2 kertaa 300 ml:lla vettä, joka on hapotettu pH-arvoon 3 kloorivedyllä, ja sen jälkeen 2 kertaa tislattulla vedellä. Kiteytetään 2 kertaa 3 litrasta etanolia. Saadaan 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-(3-karboksi-propionyli)-(+) -syanidanolia-3 saannon ollessa 47,3 g eli 81,8 %, sul.p. 95-96<sup>o</sup>.

#### Esimerkki 24:

Menetellään kuten esimerkissä 21, mutta käytetään litran pulloa ja lähdetään 104 g:sta 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+) -syanidanolia-3 720 ml:ssa pyridiiniä ja käytetään mukana 61 g kapryylikloridia. Seosta keitetään 50<sup>o</sup>:ssa samalla hämmentäen 1,5 tuntia minkä jälkeen se kaadetaan 3 litraan veden ja jäämurskan seokseen, hämmennetään yhden tunnin ajan, muodostunut sakka suodatetaan, pestään heti 2 kertaa 1 litralla vesipitoista 1n natriumvetykabonaattia, sen jälkeen kaksi kertaa litralla vettä ja kuivataan tyhjöissä huoneen lämpötilassa fosforipentoksidilla. Lopuksi kiteytetään 1,4 litrasta metoksietanolia. Näin saadaan 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-dekanoyyli-(+) -syanidanolia-3 saannon ollessa 212,7 g eli 94,5 %, sul.p. 88-89<sup>o</sup>.

#### Esimerkki 25:

Menetellään kuten esimerkissä 21 käyttäen 44 g palmitoyylikloridia ja keittäen reaktioväliainetta 90<sup>o</sup>:ssa 2 tuntia. Saatu 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-palmitoyyli-(+) -syanidanoli-3 puhdistetaan liuottamalla se kuumana 80 ml:aan asetonia ja lisäämällä tähän liuokseen vähitellen 3 litraa etanolia. Halutun yhdisteen saanto on 68,4 g eli 96,2 %, sul.p. 57-59<sup>o</sup>.

#### Esimerkki 26:

Menetellään kuten esimerkissä 23, mutta käyttämällä 24,5 g tetrahydroftaalianhydridiä. Reaktioseosta kuumennetaan palautusjähdyttään 45 minuuttia, liuotin poistetaan tislamalla keskityhjöissä 40<sup>o</sup>:ssa ja jäännös liuotetaan 600 ml:aan metyleenikloridia ja uuteaan 2 kertaa 500 ml:lla 2n kloorivetyä ja kaksi kertaa 500 ml:lla tislattua vettä. Metyleenikloridiliuos kuivataan magnesiumsulfaatilla ja liuotin haihdutetaan. Jäännös kiteytetään hiilitetrakloridin ja petroleetterin seoksesta. Näin saadaan 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-tetrahydroftalyyli-(+) -syanidanolia-3 saannon ollessa 55,2 g eli 86 %, sul.p. 67-68<sup>o</sup>.

Esimerkki 27:

Menetellään kuten esimerkissä 21, mutta käyttämällä 22,5 g bentsoyylikloridia ja reaktioseosta kuumennetaan 80<sup>o</sup>:ssa 6 tuntia. Saatua kiinteä tuote pestään natriumbikarbonaatilla ja vedellä, minkä jälkeen se kiteytetään uudestaan seoksesta, jossa on 7 litraa etanolia ja 1,25 litraa asetonia. Näin saadaan 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-bentsoyyli-(+)-syamidania-3 saannon ollessa 50,1 g eli 83 %, sul.p. 115-116<sup>o</sup>.

Esimerkki 28:

Menetellään kuten esimerkissä 21, mutta käyttämällä 25,4 g 4-fluoribentsoyylikloridia ja reaktioseos pidetään 7 tuntia huoneen lämpötilassa. Kiinteä tuote liuotetaan lopuksi 3,5 litraan kuumaa asetonia ja saostetaan lisäämällä 800 ml vettä. Jäähdyttämällä saadaan lopuksi 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-(4-fluori-bentsoyyli)-(+)-syamidania-3 saannon ollessa 52,2 g eli 84,4 %, sul.p. 154<sup>o</sup>.

Esimerkki 29:

Menetellään kuten esimerkissä 21, mutta lisätään liuos, jossa on 56,5 g 3,4-dibentsyloksibentsoyylikloridia 130 ml:ssa pyridiiniä. Reaktioseosta hämmennetään huoneen lämpötilassa 2 tuntia 45 minuuttia. Kiinteä lopputuote kiteytetään uudestaan kaksi kertaa asetonista. Näin saadaan 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-(3,4-dibentsyylioksi-bentsoyyli)-(+)-syamidania-3 saannon ollessa 56,5 g eli 73 %, sul.p. 162-163<sup>o</sup>.

Esimerkki 30:

Menetellään kuten esimerkissä 21, mutta lisätään liuos, jossa on 32 g asetyyლისალისილიკლორidia 180 ml:ssa pyridiiniä ja reaktioseosta hämmennetään 2 tuntia 65<sup>o</sup>:ssa. Pestään natriumbikarbonaatilla ja vedellä, minkä jälkeen raaka kiinteä tuote kiteytetään uudestaan ensin 8 litrasta etanolia ja sen jälkeen seoksesta, jossa on 5 litraa etanolia ja 1,2 litraa asetonia. 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-(asetyyლისალისილი)-(+)-syamidaniin-3 saatua jäännös on 44,8 g eli 69 %, sul.p. 136-137<sup>o</sup>.

Esimerkki 31:

6 litran nelikaupullossa, joka on varustettu mekaanisella hämmentimellä, kalsiumkloridiputkella varustetulla pystyjäähdyttimellä, typensyöttöputkella ja lämpömittarilla, lisätään 260 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+)-syamidania-3, 89 g ftaalianhydridiä, 3 litraa trietyyliamiinia ja 1 litra pyridiiniä. Seosta keitetään palautusjäähdyttämällä (92<sup>o</sup>) typpi-atmosfäärissä 9 tuntia, minkä

jälkeen sen annetaan jäähtyä huoneen lämpötilaan ja suodatetaan poimusuodattimen läpi. Haihdutetaan keskityhjössä 40<sup>o</sup>:ssa Rotavapor'issa, öljymäinen jäännös liuotetaan 500 ml:aan metyleenikloridia ja uutetaan 2 kertaa 500 ml:lla 2n vesipitoista kloorivetyä ja sen jälkeen 2 kertaa 500 ml:lla vettä. Orgaaninen liuos kuivataan magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Raaka jäännös kiteytetään uudestaan 2,5 litrasta tolueenia ja 1,6 litrasta ligroiinia. Kiteytyvä tuote kuivataan vakiopainoon suurtyhjössä ja huoneen lämpötilassa. 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-(2-karboksibentsoyyli)-(+)-syani-danolin-3 saanto on 221,6 g eli 69,4 %, sul.p. 127-129<sup>o</sup>.

#### Esimerkki 32:

Menetellään kuten esimerkissä 21, mutta käytetään yhden litran pulloa ja lähdetään 65 g:sta 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+)-syani-danolia-3 800 ml:ssa pyridiiniä. Kuumennetaan 100<sup>o</sup>:ssa typpiatmosfäärissä ja lisätään vähitelleen 17,1 ml (18,7 g) N-fenyyli-isosyanaattia. Annetaan olla 1 tunti 100<sup>o</sup>:ssa, annetaan jäähtyä huoneen lämpötilaan, suodatetaan poimusuodattimen läpi ja lisätään 6 litraa vettä samalla voimakkaasti hämmentäen; muodostuu valkoinen sakka. Sakka suodatetaan, pestään 6 litralla vettä ja kuivataan keskityhjössä 60<sup>o</sup>:ssa 2 vuorokautta. Kiteytetään uudestaan 8 litrasta asetonia ja josta saadaan heti 60,7 g ja väkevöittämisen jälkeen noin 2 litraan, saadaan vielä 16,2 g. 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-(N-fenyylikarbamoyyli)-(+)-syani-danolin-3 saanto on tällöin 76,9 g eli 100 %, sul.p. 204<sup>o</sup>.

#### Esimerkki 33:

750 ml:n kolmikaulapulloon, joka on varustettu magneettisella hämmentimellä, kalsiumkloridiputkella, erotussuppilolla ja typensyöttöputkella, lisätään 65 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+)-syani-danolia-3 liuotettuna 500 ml:aan pyridiiniä ja 25 ml:aan trietyyliamiinia. Seoksen läpi johdetaan typpivirta ja jäähdytetään seos -15<sup>o</sup>:ssa, minkä jälkeen lisätään vähitelleen 30 minuutin ajan 23 g metaanisulfonyylikloridia. Reaktioseosta hämmennetään 30 minuuttia -15<sup>o</sup>:ssa ja kaadetaan sitten 2,5 litraan veden ja jäämurskan seosta. Muodostunut sakka suodatetaan ja sekoitetaan 1 litran kanssa vettä joka suodatetaan ja kuivataan tyhjössä fosforipentoksidilla. Tuote kiteytetään uudestaan 2 litrasta n-butanolia, suodatetaan, pestään 250 ml:lla metanolia ja vielä kerran 500 ml:lla metanolia. Tuote kuivataan tyhjössä fosforipentoksidilla huoneen lämpötilassa.

5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-metaanisulfonyyli-(+)-syandidanolin-3 saanto on 60,5 g eli 83 %, sul.p. 138-139<sup>o</sup>.

Esimerkki 34:

500 ml:n nelikaulapulloon joka on varustettu kalsiumklorodiputkella varustetulla pystyjäähdyttimellä, typensyöttöputkella, lämpömittarilla ja magneettisella hämmentimellä, lisätään 158 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+)-syandidanolia-3 ja 250 ml pyridiiniä. Seosta kuumennetaan 90<sup>o</sup>:ssa ja 5,7,3',4'-tetrabentsyyli-(+)-syandidanoli-3 liukenee. Lisätään sitten kuumana 67 g 4-metyyli-bentseenisulfonyylikloridia ja liuos pidetään typpi-atmosfäärissä samalla hämmentäen ja 90<sup>o</sup>:ssa 4 tuntia. Sen jälkeen reaktioseos jäähdytetään -30<sup>o</sup>:ssa 2,5 tuntia; muodostuu sakka. Lisätään 1,5 litraa vettä, seosta sekoitetaan sekoittimessa ja suodatetaan sakka, joka pestään 1n vesipitoisella natriumbikarbonaattiliuoksella ja sen jälkeen vedellä kunnes suodos on neutraali. Tuote kiteytetään 5 litrasta kloroformia ja 20 litrasta isopropanolia. 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-(4-metyyli-bentseenisulfonyyli)-(+)-syandidanolin-3 saanto on 162,9 g eli 84,3 %, sul.p. 173-174<sup>o</sup>.

Esimerkki 35:

20 litran pulloon, joka on varustettu erotussuppilolla ja mekaanisella hämmentimellä, lisätään peräkkäin ja hämmentäen ensin liuos, jossa on 300 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+)-syandidanolia-3 3 litrassa tolueenia ja sitten 4,5 litraa vesipitoista 50 %:sta natriumhydroksidiliuosta ja lopuksi 16 g Triton B:tä. Samalla hämmentäen lisätään vähitellen 45 minuutin ajan 82 g akrylonitriiliä. Hämmennetään voimakkaasti 2 tuntia huoneen lämpötilassa ja lisätään 30 g akrylonitriiliä ja hämmennetään edelleen yli yön. Kolmas 100 g akrylonitriiliä käsittävä annos lisätään reaktioväliaineeseen. Hämmentämistä jatketaan vielä 2 tuntia minkä jälkeen tolueenifaasi eristetään, pestään 3 kertaa 1 litralla 0,1n kloorivetyä ja sen jälkeen kahdella litralla vettä. Tolueenifaasi kuivataan sitten magnesiumsulfaattilla ja tolueeni haihdutetaan. Jäännös liuotetaan 1,8 litraan asetonia ja asetoniliuos kaadetaan samalla hämmentäen 5,4 litraan kiehuvaa etanolia. 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-(2-syanoetyyli)-(+)-syandidanoli-3 erottuu jäähdytettäessä. Se suodatetaan ja kuivataan. Saanto on 318 g eli 98 %, sul.p. 100-101<sup>o</sup>.

Esimerkki 36:

500 ml:n kolmikaupullopulloon varustetaan typensyöttöputkella, bromin paineentasauspullolla, kalsiumkloridiputkella ja magneettihäm-

mentimellä. Tähän pulloon lisätään 52 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+)-syanidania-3, 260 ml vedetöntä dioksaania ja 130 mg p-tolueenisulfonihappoa. Lisätään vähitellen samalla hämmentäen 26 ml (24 g) dihydropyraania. Hämmentämistä jatketaan huoneen lämpötilassa 2,5 tuntia, minkä jälkeen suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin keskityhjössä. Jäännös liuotetaan 500 ml:aan kloroformia, tämä liuos pestään ensin kaksi kertaa 300 ml:lla natriumbikarbonaatin 1n vesiliuosta ja sen jälkeen 300 ml:lla tislattua vettä. Kloroformiliuos kuivataan magnesiumsulfaattilla, suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännös kuivataan suurtyhjössä huoneen lämpötilassa. Saadaan 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-tetrahydropyranyyli-(+)-syanidania-3 molempien diastereoisomeerien seoksen muodossa, saannon ollessa 56 g eli 95,3 %.

Tuote on liimamaisena massana, jolle suolamispisteen määrittäminen on mahdoton.

#### Esimerkki 37:

Typpi-atmosfäärissä ja voimakkaasti hämmentäen valmistetaan suspensio, jossa on 92,8 g 55 %:sta natriumhydrididispersiota öljyssä (51 g NaH) 1 litrassa vastatislattua dimetyyliformamidia. Tämä suspensio säädetään  $-5 - 0^{\circ}$ :n lämpötilaan ulkopuolisella jäähdytyslaiteella.

Tähän jäähdytettyyn liuokseen lisätään liuos, jossa on 145 g (+)-syanidania-3 2 litrassa vastatislattua dimetyyliformamidia niin että suspension lämpötila pysyy välillä  $-5$  ja  $0^{\circ}$  (lisäyksen kesto-aika on noin 1 tunti). Esiintyy vedyn muodostumista joka poistetaan kierrättämällä typpeä.

Kun (+)-syanidaniin-3 lisäys on päättynyt reaktion annetaan jatkua alhaisessa lämpötilassa 15 minuuttia jona aikana kaasumaisen vedyn muodostus lakkaa käytännöllisesti katsoen kokonaan. Sen jälkeen lisätään noin 1,5 tunnissa 267,5 ml eli 385 g bentsyylibromidia siten, että reaktio-aineen lämpötila pysyy koko ajan välillä  $-5-0^{\circ}$ . Tämä lämpötila ylläpidetään vielä 30 minuuttia bentsyylibromidin lisäämisen jälkeen, minkä jälkeen lämpötilan annetaan nousta vähitellen huoneen lämpötilaan.

Dimetyyliformamidi otetaan talteen tislamalla tyhjössä  $60^{\circ}$ :ssa ja öljymäinen jäännös liuotetaan 3 litraan trikloorietyyleeniä. Tämä orgaaninen liuos pestään 3 kertaa 3 litralla tislattua vettä, ja suodatetaan epäpuhtauksien poistamiseksi suspensiosta.

Väkevöimällä ja jäähdyttämällä vähitellen  $5^{\circ}$ :seen kiteytyy

159 g melkein puhdasta 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+)-syandidanolia-3, saanto 51 %. Tuote on valkoisten neulasten muodossa, sul.p. 144-145°.

Esimerkki 38:

Suoritetaan esimerkin 37 olosuhteissa, mutta käyttämällä etukäteen molekyyliseulalla (4 Å, 2 mm) kuivattua dimetyyliformamidia ja kuivaamalla (+)-syandidanolin-3 liuos dimetyyliformamidissa molekyyliseulalla (4 Å, 2 mm). Saadaan 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+)-syandidanolia-3 55 %:n saannolla.

Esimerkki 39:

Suoritetaan esimerkkiä 37 vastaavasti, mutta korvaamalla bentsyylibromidi 2,25 moolilla bentsyylikloridia. Sen jälkeen kun reaktioväliaineen on annettu palata huoneen lämpötilaan, tämä lämpötila ylläpidetään 10 tuntia samalla hämmentäen ennen dimetyyliformamidin tislamista. 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+)-syandidanolin-3 saanto on 57 %.

Esimerkki 40:

Suspensioon, joka pidetään typpiatmosfäärissä ja jossa on 0,93 g natriumhydridin 55 %:sta disperioista öljyssä (0,51 g NaH) 10 ml:ssa vastatislattua dimetyylisulfoksidia, lisätään vähitellen samalla hämmentäen huoneen lämpötilassa liuos, jossa on 1,45 g (+)-syandidanolia-3 20 ml:ssa vastatislattua dimetyylisulfoksidia. Esiintyy vedyn kehitystä joka vety voidaan poistaa kierrättämällä typpeä seoksen läpi. 1 tunnin hämmentämisen jälkeen huoneen lämpötilassa vedyn muodostus lakkaa käytännöllisesti katsoen kokonaan ja (+)-syandidanolin-3 natriumsuola on osittain saostunut reaktioastian seinille. Lisätään nyt vähitellen 2,68 ml (3,85 g) bentsyylibromidia mikä aikaansaa lievän eksotermisen reaktion. 30 minuutin kuluttua reaktioseos muuttuu kirkkaaksi ja hämmennetään vielä 1 tuntiin ajan huonaan lämpötilassa. Reaktioseos kaadetaan sitten vähitellen samalla hämmentäen 300 ml:aan natriumkloridin 10 %:sta kylmää liuosta. Muodostunut sakka suodatetaan, kuivataan tyhjiössä 80°:ssa ja kiteytetään sitten 40 ml:sta hiilitetrakloridia. Saadaan 1,96 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+)-syandidanolia-3 eli saanto on 60,3 %.

Esimerkki 41:

Menetellään kuten esimerkissä 37, mutta käytetään 416 g  $\alpha$ -bromi-o-ksyleeniä bentsyylibromidin asemasta. Saatu jäännös liuotetaan kloroformiin dimetyyliformamidin poistamisen jälkeen. Tämä liuos pestään tislattulla vedellä, suodatetaan ja haihdutetaan. Jään-

nös kiteytetään bentseenin ja petrolieetterin seoksesta (6:3 til./til.). Saadaan 5,7,3',4'-tetra-O-(2-metyyli-bentsyyli)-(+) -syanidanolia-3 saannon ollessa 51 %, sul.p. 88-90°.

Esimerkki 42:

Menetellään kuten esimerkissä 37, mutta käyttämällä 416 g α-bromi-p-ksyleeniä bentsyylibromidin asemesta. Saatu jäännös liuotetaan kloroformiin dimetyyliformamidin poistamisen jälkeen. Tämä liuos pestään vedellä, suodatetaan ja haihdutetaan. Kiteytetään uudestaan hiilitetrakloridista. Saadaan 5,7,3',4'-tetra-O-(4-metyyli-bentsyyli)-(+) -syanidanolia-3 saannon ollessa 40 %, sul.p. 66-70°.

Esimerkki 43:

Menetellään kuten esimerkissä 37, mutta käyttämällä 562 g 2-bromi-bentsyylibromidia bentsyylibromidin asemesta. Saatu jäännös liuotetaan kloroformiin dimetyyliformamidin poistamisen jälkeen. Tämä liuos pestään vedellä, suodatetaan ja haihdutetaan. Kiteytetään kloroformi-hiilitetrakloridin seoksesta (40:55) til./til.). 5,7,3',4'-tetra-O-(2-bromi-bentsyyli)-(+) -syanidanolin-3 saanto on 74 %, sul.p. 155-157°.

Esimerkki 44:

Menetellään kuten esimerkissä 37, mutta käyttämällä 181 g dimetyylieetterikloridia bentsyylibromidin asemesta. Saatu jäännös liuotetaan kloroformiin dimetyyliformamidin poistamisen jälkeen, pestään 3 kertaa vedellä ja haihdutetaan. Kiteytetään uudestaan ensin n-heksaanista ja sitten metanolin ja veden seoksesta (1:1 til./til.). Saadaan 5,7,3',4'-tetra-O-metoksimetyyli-(+) -syanidanolia-3 40 %:n saannolla. Sul.p. 92-93°.

Esimerkki 45:

Menetellään kuten esimerkissä 37, mutta käyttämällä 272 g allylibromidia bentsyylibromidin asemesta. Saatu dimetyyliformamidiliuos kaadetaan veden ja jäämurskan seokseen; muodostunut valkoinen sakka erotetaan sentrifugoimalla, liuotetaan kloroformiin. Kloroformiliuos kuivataan 3 kertaa vedellä ja haihdutetaan. Jäännös kiteytetään uudestaan n-heksaanista. 5,7,3',4'-tetra-O-allyyli-(+) -syanidanolin-3 saanto on 28 %, sul.p. 78,5-80°.

Esimerkki 46:

Menetellään kuten esimerkissä 37, mutta käyttämällä 244 g etyyliklooriformiaattia bentsyylibromidin asemesta. Dimetyyliformamidin tislauksjäännös liuotetaan kloroformiin ja kloroformiliuos pestään

ensin useita kertoja vedellä ja haihdutetaan sitten. Jäännös liuotetaan metanolin ja veden seokseen (15:5 til./til.), jolloin epäpuhtaudet saostuvat. Annetaan levätä useita päiviä kylmässä, minkä jälkeen päällä oleva kerros tislataan ja 5,7,3',4'-tetra-O-etoksykarbonyyli-(+)-syandidanoli-3 otetaan talteen saannon ollessa 52 %, sul.p. noin 65°.

#### Esimerkki 47:

Liuokseen, jossa on 1,45 g (+)-syandidanolia-3 50 ml:ssa vedetöntä asetonia lisätään 6,91 g vedetöntä kaliumkarbonaattia ja seosta keitetään palautusjäähdyttämällä typpiatmosfäärissä. Sitten lisätään liuos, jossa on 6,26 g p-bromifenasylibromidia 30 ml:ssa vedetöntä asetonia ja keitetään palautusjäähdyttämällä samalla mekaanisesti hämmentäen 3 tuntia. Reaktioliuoksen jäähdyttämisen jälkeen suolat suodatetaan, liuos haihdutetaan kuiviin ja jäännös liuotetaan 50 ml:aan kloroformia. Kloroformiliuos pestään 3 kertaa 50 ml:lla vettä minkä jälkeen kloroformi poistetaan ja saadaan 6,23 g jauhemaista keltaista jäännöstä joka liuotetaan noin 1000 ml:aan eetteriä; liukenematon osa suodatetaan, samoin kuin kiteet jotka muodostuvat jäähdytettäessä. Sen jälkeen eetteriliuos väkevöidään 150 ml:aan jolloin saadaan 2,9 g 5,7,3',4'-tetra-O-(4-bromifenasyli)-(+) -syandidanolia-3 53,8 %:n saantona. Tämä tuote kiteytetään uudestaan etanolista, sul.p. 127-129°.

#### Esimerkki 48:

500 ml:n kolmikaulapullo varustetaan kalsiumkloridiputkella varustetulla pystyjäähdyttimellä, typen syöttöputkella jolla voidaan aikaansaada tyhjä, erotuspulolla paineen tasaamiseksi ja magneettisella hämmentimellä. Pullon läpi syötetään typpivirta ja lisätään 5,4 g natriumhydridiä 55 %:sena suspensiona öljyssä. Pestään 2 kertaa 50 ml:lla vedetöntä heksaania öljyn poistamiseksi, kuivataan natriumhydridi tyhjössä minkä jälkeen lisätään liuos, jossa on 32,5 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+) -syandidanolia-3 200 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania. Keitetään palautusjäähdyttämällä 2 tuntia ja seosta jäähdytetään jäähauteessa minkä jälkeen lisätään vähitellen 45 minuutin ajan liuos, jossa on 9 g metoksimetyylikloridia 40 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania. Hämmennetään jäähauteella 2,5 tuntia. Liuos imetään sintterilasin läpi typpiatmosfäärissä ja suodatetaan sitten celite'n läpi. Suodos haihdutetaan kuiviin huoneen lämpötilassa pyörivässä haihduttimessa. Jäännös kiteytetään 2 kertaa seoksesta, jossa on 200 ml asetonia ja 500 ml propanolia-2. Saanto 25,1 g (72,3 %) 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-

metoksimetyyli-(+)-syaniდანოლია-3, sul.p. 108-110<sup>0</sup>.

Esimerkki 49:

5 litran pullossa hydrataan 7,15 g palladiumkloridia  $\text{PdCl}_2$  suspensoituna 2,4 litraan metanolia. Pääosa metanolista dekantoidaan ja palladium pestään 4 kertaa 4 litralla metanolia ja 4 kertaa 200 ml:lla etyyliasettaattia. Viimeisen dekantoinnin aikana palladiumin päälle kaadetaan ohut kerros etyyliasettaattia. Lisätään liuos, jossa on 20 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-metoksimetyyli-(+)-dyanidania-3 2,4 litrassa etyyliasettaattia; hydraus kuluttaa 3,6 litraa vetyä ja kestää 5 tuntia. Suodatetaan ensin palladium pois ja huuhdellaan 2 kertaa 200 ml:lla etyyliasettaattia. Yhdistetty etyyliasettaattiliuokset haihdutetaan kuiviin, lisätään 700 ml etanolia jäännökseen, haihdutetaan noin 100 ml:aan ja tämä käsitteily toistetaan kerran ja sitten vielä kaksi kertaa 700 ml:lla vettä. Jäännös kuivataan vakiopainoon tyhjässä huoneen lämpötilassa. 3-O-metoksimetyyli-(+)-syanidanolin-3 saanto on kvantitatiivinen, sul.p. 106-109°.

Esimerkki 50:

Kolmikaupulloon A, joka on varustettu typensyöttöputkella, bromipullolla ja poistoputkella, lisätään 42,5 g (37,9 ml) boori-trifluorieteraattia 50 ml:ssa vastatislattua diglyymiä natriumia. Bromipulloon lisätään liuos, jossa on 7,65 g natriumboorihydridiä 250 ml:ssa diglyymiä.

Toisessa nelikaulapullossa B, joka on varustettu bromipullolla, sintteriputkella, joka liittyy pullon A poistoputkeen, erillisellä typensyöttöputkella ja pystyjäähdyttimellä, jonka yläpää sinistä pihhappogeeliä sisältävän putken U välityksellä on yhdistetty asetonia sisältävään pesupulloon, jolloin pulloon B lisätään liuos, jossa on 28 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-(2-syano-etyyli)-(+) -syamidanolia-3 500 ml:ssa vedetöntä natriumille vastatilattua tetrahydrofuraania. Molemmat pullot A ja B varustetaan magneettihämmmentimellä, pulloa A sekoitetaan voimakkaasti ja pulloa B vain varovasti. Kuivan typpivirran annetaan virrata peräkkäin pullon A, pullon B, pullon B pystyjäähdyttimen, putken U ja pesupullon kautta ja siitä ulos. Pulloon A lisätään vähitellen 1,5 tunnissa natriumboorihydridiliuos, joka kosketuksessa trifluorieteraatin kanssa muodostaa boorihydridiä  $B_2H_6$ , joka poistetaan typpivirralla pullosta B, jossa se pelkistää 2-syano-etyyliryhmän 3-amino-propyyli-ryhmäksi. Annetaan reagoida 5,5 tuntia natriumboorihydridin li-

säämisen jälkeen. Pullon B bromiampullin kautta lisätään 100 ml abs. etanolia; esiintyy kaasun muodostusta joka päättyy muutamassa minuutissa. Pullon B reaktiiväliaine tislataan sitten tyhjässä Rotavapor'issa alle 30<sup>0</sup>:n lämpötilassa. Jäännös liuotetaan sitten 200 ml:aan kiehuvaa butanolia-2 ja annetaan olla yli yön 4<sup>0</sup>:ssa; muodostuu öljy. Butanoli-2 sekantoidaan ja käsittely butanolilla-2 toistetaan 4 kertaa.

Yhdistetyt butanoliset uutteet haihdutetaan Rotavapor'issa ja jäännös kuivataan suurtyhjässä fosforipentoksidilla 24 tuntia vakio-painoon. 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-(3-amino-propyyli)-(+) -syamidanolin-3 saanto on 12,9 g eli 45,6 %, sul.p. 93-95<sup>0</sup>.

#### Esimerkki 51:

Typpi-atmosfäärissä samalla voimakkaasti hämmentäen valmistetaan suspensio 65,5 g:sta 55 %:sta natriumhydrididisperiosta öljyssä (36 g HaOH) 700 ml:ssa vastatislattua dimetyyli-formamidia. Tämä suspensio säädetään -5-0<sup>0</sup>:n lämpötilaan jäähdytyshauteella. Tähän jäähdytettyyn suspensioon lisätään vähitellen liuos, jossa on 650 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+)-syamidanolin-3 3800 ml:ssa vastatislattua dimetyyli-formamidia niin että suspension lämpötila pysyy välillä -5-0<sup>0</sup>. 15 minuuttia viimeisen lisäyksen jälkeen lisätään noin 45 minuutissa 178,5 ml eli 257 g bentsyylibromidia siten, että lämpötila pysyy alle 0<sup>0</sup>. Tämä lämpötila ylläpidetään noin 30 minuuttia ja annetaan sitten palata huoneen lämpötilaan samalla hämmentäen. Dimetyyli-formamidi poistetaan tislamalla keskityhjässä 60<sup>0</sup>:ssa Rotavapor'issa ja jäännös lisätään 3 litraan kloroformia huoneen lämpötilassa, pestään sitten 3 kertaa 2 litralla tislattua vettä, kloroformiliuos suodatetaanpoimusuodattimessa ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan 1750 ml:aan kuumaa bentseeniä ja lisätään vähitellen samalla lämmittäen ja hämmentäen petrolieetteriä (k.p. 30-45<sup>0</sup>) kunnes havaitaan samennus (noin 1 litra petrolieetteriä tarvitaan). Jäähdyttämällä saadaan 3,5,6,3',4'-penta-O-bentsyyli-(+)-syamidanolin-3 käytännöllisesti katsoen puhtaana, saannon ollessa 710 g eli 96 %, sul.p. 119-121<sup>0</sup>.

#### Esimerkki 52:

50 ml:n kolmikaupulloon, joka on varustettu 25 ml:n venttiilipullolla paineen tasaamiseksi, työntuloputkella ja kalsiumkloridiputkella varustetulla pystyjäähdyttimellä, lisätään 0,96 g 55 %:sta natriumhydrididispersiota öljyssä (0,53 g NaH) ja seos kuivataan keittämällä typpivirrassa. Jäähdyttämisen jälkeen, jona aikana seoksen läpi johdetaan heikko typpivirta, lisätään 10 ml vastatislattua

dimetyylisulfoksidia ja hämmennetään huoneen lämpötilassa magneettihämmmentimellä. Lisätään sitten vähitelleen venttiilipullosta liuos, jossa on 1,45 g (+)-syandidanolia-3 15 ml:ssa vastatislattua dimetyylisulfoksidia, samalla hämmmentäen huoneen lämpötilassa. Esiintyy vedyn muodostusta. 30 minuuttia (+)-syandidanolin-3 liuoksen lisäämisen jälkeen lisätään vähitelleen venttiilipullon kautta liuos, jossa on 2,74 ml (2,99 g) metoksietoksimetyyli-likloridia ja 10 ml vastatislattua dimetyylisulfoksidia. 30 minuuttia metoksietoksimetyyli-likloridiliuoksen lisäämisen jälkeen reaktioliuos kaadetaan 150 ml:aan natriumkloridilla kyllästettyä vettä ja pH säädetään arvoon 7; saadaan ruskeanmusta tahmea sakka, joka uutetaan 3 kertaa 100 ml:lla tolueenia. Saadut liuokset yhdistetään ja pestään 3 kertaa 50 ml:lla vettä, minkä jälkeen tolueeni haihdutetaan; saadaan 2,88 g öljymäistä punaisenruskeata jäännöstä. Tämä öljy uutetaan 10 kertaa 100 ml:lla n-heksaania palautusjäähdyttäen. Yhdistetyistä n-heksaaniliuoksista erottuu jäähdyttämisen jälkeen 1,53 g 5,7,3',4'-tetra-O-metoksietoksimetyyli-(+)-syandidanolia-3 kellertävänä öljynä. Se hajoaa 150<sup>0</sup>:ssa/ 0,02 mm Hg.

#### Esimerkki 53:

500 ml:n nelikaulapullossa, jossa on varustettu bromipullolla paineen tasaamiseksi, kalsiumkloridiputkella varustetulla pystyjäähdyttimellä, typensyöttöjohdolla ja magneettisella hämmmentimellä, lisätään liuos, jossa on 52 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+)-syandidanolia-3 300 ml:ssa vedetöntä pyridiiniä. Hämmmentämällä typpi-atmosfäärissä lisätään vähitelleen bromipullon kautta 18 g etyyli-klooriformiaattia ja kuumennetaan seosta 60<sup>0</sup>:ssa 7 tuntia. Annetaan jäähtyä minkä jälkeen se sekoitetaan 500 ml:aan veden ja jäämurskan seosta. Muodostunut sakka suodatetaan ja sekoitetaan sen jälkeen 500 ml:n kanssa natriumvetykarbonaatin 0,5n vesiliuosta. Sakka suodatetaan, pestään huolellisesti vedellä ja kuivataan sen jälkeen tyhjössä yli yön. Kiinteä tuote liuotetaan 550 ml:aan asetonia, suodatetaan ja suodosta keitetään lievästi palautusjäähdyttäen 3,3 litran kanssa etanolia. Seoksen annetaan olla 2 päivää huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen sakka suodatetaan ja kiteytetään uudestaan seoksesta, jossa on 250 ml asetonia ja 1,5 litraa etanolia. Kuivaamisen jälkeen saadaan 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-etoksikarbonyyli-(+)-syandidanolia-3 saannon ollessa 42 g eli 73 %, sul.p. 83-84<sup>0</sup>.

Esimerkki 54:

Valmistetaan palladiummustaa lähtemällä 4 g:sta palladiumkloridia kuten esimerkissä 1. Sen jälkeen lisätään liuos, jossa on 15 g (0,021 moolia) 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-etoksikarbonyyli-(+)-syandidanolia-3 600 ml:ssa etyyliasetaattia. Hydrataan 2,5 tuntia jolloin 2,33 litraa vetyä kuluu. Palladium suodatetaan, huuhdellaan kahdesti 200 ml:lla etyyliasetaattia ja yhdistetyt etyyliasetaattiliuokset haihdutetaan kuiviin. Jäännökseen lisätään 500 ml etanolia, joka haihdutetaan noin 50 ml:n tilavuuteen ja lisätään 200 ml etanolia ja 50 ml vettä, haihdutetaan sitten 50 ml:n tilavuuteen, lisätään 50 ml vettä ja haihdutetaan 50 ml:n tilavuuteen. Tämä toimenpide toistetaan minkä jälkeen muodostunut sakka suodatetaan ja kuivataan alennetussa paineessa vakiopainoon. Saadaan 7,4 g (97 %) 3-O-etoksikarbonyyli-(+)-syandidanolia-3, sul.p. 123-124<sup>o</sup>.

Esimerkki 55:

750 ml:n kolmikaupulloon, joka on varustettu bromipullolla paineen tasaamiseksi, kalsiumkloridiputkella varustetulla pystyjäähdyttimellä, typen sisäänjohtoputkella ja magneettisella hämmentimellä, lisätään liuos, jossa on 65 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+)-syandidanolia-3 350 ml:ssa vedetöntä pyridiiniä. Kuumennetaan 60<sup>o</sup>:ssa minkä jälkeen lisätään vähitellen samalla hämmentäen typpi-atmosfäärissä 31 g fenyyliasetyylikloridia. Annetaan reagoida samoissa olosuhteissa 6 tuntia, minkä jälkeen reaktioseoksen annetaan jäähtyä ja kaadetaan 1 kg:aan murskattua jäätä. Seosta hämmentetään kunnes jää on sulanut ja vesi dekantoidaan muodostuneen tahmean sakan eristämiseksi. Pestään 2 kertaa litralla ln vesipitoista natriumvetykarbonaattiliuosta ja sitten 2 kertaa litralla vettä. Kuivataan tyhjiössä yli yön ja tuote kiteytetään 1,2 litrasta metoksietanolia. Kuivaamisen jälkeen saadaan 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-fenyyliasetyyli-(+)-syandidanolia-3 saannon ollessa 57,4 g (75 %), sul.p. 83-85<sup>o</sup>.

Esimerkki 56:

250 ml:n kaksikaupullossa, joka on varustettu kalsiumkloridiputkella varustetulla pystyjäähdyttimellä, typensisäänjohtoputkella ja magneettisella hämmentimellä, lisätään 6,5 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+)-syandidanolia-3, 1,9 g 2,4-dinitrofluoribentseeniä, 3 g kaliumfluoridia, 500 mg 18-Crown-6 ja 100 ml vedetöntä tetrahydrofuraania. Keitetään palautusjäähdyttäen samalla hämmentäen typpi-atmosfäärissä 24 tuntia. Jäähdyttämisen ja 250 ml:n tolueenilisäyksen jälkeen pestään 4 kertaa 300 ml:lla natriumkloridin kyllästet-

tyä vesiliuosta. Orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla ja liuottimet poistetaan haihduttamalla tyhjössä. Jäännös pestään 2 kertaa 25 ml:lla petrolieetteriä (k.p. 30-45°) ja liuotetaan sitten 65 ml:aan kloroformia ja lisätään vähitellen tämä liuos 325 ml:aan kiehuvaan absoluuttista etanolia. Annetaan jäähtyä, jolloin saadaan öljy, joka erotetaan dekantoimalla. Pestään pienessä määrässä etanolia ja kuivataan alennetussa paineessa 24 tuntia. Saadaan 1,5 g (62 %) 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-(2,4-dinitro-fenyyli)-(+) -syamidania-3 joka jähmettyy, sul.p. 61-62°.

#### Esimerkki 57:

50 ml:n kolmikaupullossa, joka on varustettu kalsiumkloridiputkella varustetulla pystyjäähdyttimellä, typensyöttöputkella, membraanilla ja magneettihämmmentimellä lisätään 400 mg 55 %:sta natriumhydridiä öljydispersiona. Seoksen läpi johdetaan voimakas typipvirta 5 minuutin ajan, minkä jälkeen typensyöttöä vähennetään ja lisätään 5 ml vedetöntä natriumin päälle vastatislattua tetrahydrofuraania. Seosta kuumennetaan 40°:ssa ja ruiskeen avulla lisätään ensin liuos, jossa on 0,5 ml vastatislattua metyylijodidia 10 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania ja sen jälkeen liuos, jossa on 2,3 g 5,7,3',4'-tetra-O-metoksimetyyli-(+)-syamidania-3 10 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania. Reaktioseosta hämmennetään 40°:ssa tunnin ajan ja suodatetaan. Suodokseen lisätään 20 ml tolueenia ja 40 ml vettä, hämmennetään ja annetaan levätä ennen orgaanisen faasin erottamista joka pestään uudestaan 10 ml:lla vettä. Pesuvedet yhdistetään ja uutetaan 30 ml:lla metyleenikloridia. Yhdistetyt orgaaniset utteet kuivataan sitten magnesiumsulfaatilla, suodataan ja haihdutetaan Rotavapor'issa jolloin niistä erottuu öljy joka ei jähmety. Tämä jäännösöljy liuotetaan 55 ml:aan metanolia ja käsitellään aktiivihielemalla, minkä jälkeen metanoli haihdutetaan ja öljy uutetaan kahdesti 25 ml:lla petrolieetteriä (k.p. 50-70°) kuumana. Yhdistetyt petrolieetterifraktiot haihdutetaan Rotavapor'issa huoneen lämpötilassa ja jäännösöljy, joka muodostaa 5,7,3',4'-tetra-O-metoksimetyyli-3-O-metyyli-(+)-syamidania-3 kuivataan alennetussa paineessa vakio painoon. IR (nujol)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2920, 1615, 1590, 1507, 1494, 1440, 1400, 1260, 1220, 1155, 1070, 1000, 920, 822.

#### Esimerkki 58:

Litran pullo varustetaan hämmmentimellä, lämpömittarilla, piigeeliputkella varustetulla pystyjäähdyttimellä, typensisäänjohdolla, 250 ml:n venttiilipullolla ja laite kuivataan 100°:ssa tyhjössä yli yön. Pulloa lämmitetään öljytermostaattihautella. Lisätään ensin

110 g kuivaa kaliumkarbonaattia heikossa typpivirrassa ja istten 250 ml kuivaa dimetyyliformamidia. Sen jälkeen kaadetaan liuos, jossa on 29,0 g (+)-syanidania-3 250 ml:ssa kuivaa dimetyyli-formamidia jota on kuivattu yli yön molekyyliseulalla 40 Å ja lopuksi 71,25 ml bentsyylibromidia, joka on laimennettu 100 ml:lla kuivaa dimetyyliformamidia. Kuumennetaan 100<sup>o</sup>:ssa 5,5 tuntia samalla hämmentäen ja typpivirrassa. Saatu suspensio suodatetaan kuumana, suodos haihdutetaan tyhjössä Rotavapor'issa 80<sup>o</sup>:ssa ja siihen lisätään 250 ml kloroformia. Kloroformiliuos suodatetaan ja lasketaan sitten litran venttiilipulloon jossa se pestään 3 kertaa 250 ml:lla vettä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Jään-nökseen liuotetaan 750 ml hiilitetrakloridia palautusjäähdyttären. Ruskea tahmea jäännös erotetaan ja annetaan kiteytyä samalla hämmentären normaalilämpötilassa jäähdyttären väliaikaisesti jää-kaapissa. Saadaan 31,2 g tuotetta joka on identtin esimerkin 37 tuotteen kanssa, sul.p. 144-145<sup>o</sup>.

#### Esimerkki 59:

Valmistetaan palladiummustaa lähtemällä 15 g:sta palladiumkloridia kuten esimerkissä 1. Lisätään liuos, jossa on 40 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-fenyyliasetyyli-(+)-syanidania-3 2,25 litrassa etyyliasetaattia. Hydrataan 3 päivää, jolloin 1,25 l vetyä kuluu. Palladium suodatetaan ja pestään 2 kertaa 300 ml:lla etyyliasetaattia, minkä jälkeen yhdistetyt etyyliasetaattiliuokset haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännökseen lisätään 500 ml etanolia, joka haihdutetaan alennetussa paineessa noin 50 ml:n tilavuuteen ja tämä toimenpide toistetaan. Lisätään sitten 250 ml etanolia ja 250 ml vettä ja haihdutetaan edelleen alennetussa paineessa 50 ml:aan. Lisätään 500 ml vettä, joka haihdutetaan samoissa olosuhteissa 50 ml:n tilavuuteen, lisätään 500 ml vettä, joka haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös kuivataan vakiopainoon suurtyhjössä yli yön, jolloin saadaan 3-O-fenyyliasetyyli-(+)-syanidania-3, sul.p. 102-103<sup>o</sup>.

#### Esimerkki 60:

250 ml:n kolmkaulapullossa, joka on varustettu bromin paineen tasauspullolla, kalsiumkloridiputkella varustetulla pystyjäähdyttimellä, typensyöttöputkella ja magneettihämmentimellä, valmistetaan liuos, jossa on 24,8 g nikotinoyylikloridia 100 ml:ssa vedetöntä pyridiiniä. Lisätään vähitelleen samalla hämmentären ja typpi-atmosfäärissä 56 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+)-syanidania-3 neljä-

nä annoksena, joista ensimmäinen on 26 g ja kolme seuraavaa 10 g ja annetaan levätä tunnin verran kunkin annoksen lisäämisen välillä. Kuumennetaan 60<sup>o</sup>:ssa 20 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen liuos kaadetaan yhteen kg:aan murskattua jättä ja sekoitetaan sekoittimessa kunnes jää on sulanut. Neste dekantoidaan, jolloin jäännöksenä saadaan tahmea sakka, joka pestään 2 kertaa vedellä, 2 kertaa 1N natriumbikarbonaatilla ja 2 kertaa vedellä, ja sekoitetaan sekoittimessa. Liukenematon aineosa joka on aina tahmea, kuivataan tyhjöissä yli yön. Lisätään 120 ml asetonia, hämmennetään 10 minuuttia ja annetaan olla 2 tuntia -30<sup>o</sup>:ssa. Sakka suodatetaan ja käsitellään uudestaan asetonilla samalla tavalla. Tuote kiteytetään 950 ml:sta metoksietanolia ja 1,9 litrasta absoluuttista etanolia. Näin saadaan 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-nikotinoyyli-(+)-syanidanolia-3, sul.p. 137-138<sup>o</sup>.

#### Esimerkki 61:

Hydrataan 1,5 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-nikotinoyyli-(+)-syanidanolia-3 käyttämällä mukana 100 ml vedetöntä etanolia, 300 mg trifluorimetaanisulfonihappoa ja 1,0 g 10 %:sta palladiumia aktiivihielellä, samalla lämmittäen 50<sup>o</sup>:ssa. Reaktio kestää 5 tuntia ja 500 ml vetyä kuluu. Seos jäähdytetään ja suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin. Lisätään 100 ml tislattua vettä, joka haihdutetaan noin 10 ml:n tilavuuteen. Tämä toimenpide toistetaan kolme kertaa, minkä jälkeen tuote lyofilisoidaan. Saadaan 3-O-(3-piperidiini-karbonyyli)-(+)-syanidanolia-3 trifluorimetaanisulfonaattia kvantitatiivisena saantona (2 diastereoisomeerin seos), sul.p. 125-130<sup>o</sup> (epäselvä).

#### Esimerkki 62:

500 ml:n pulloon, joka on varustettu pystyjäähdyttimellä ja "vibromisher"illä lisätään 5,2 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+)-syanidanolia-3 ja 200 ml tolueenia. Kuumennetaan noin 90<sup>o</sup>:ssa kunnes aine on liuennut, minkä jälkeen lisätään 200 ml 50 %:sta natriumhydroksidiliuosta, 2,7 g tetrabutyyliammoniumsulfaattia ja 3,0 g 2-sykloheksyyli-etyylibromidia. Pysytetään 90<sup>o</sup>:ssa samalla voimakkaasti hämmentäen 10 tuntia, minkä jälkeen lisätään 1,5 g 2-sykloheksyyli-etyylibromidia. Pidetään vielä 15 tuntia 90<sup>o</sup>:ssa samalla voimakkaasti hämmentäen, minkä jälkeen seoksen annetaan jäähtyä huoneen lämpötilaan. Molemmat faasit erotetaan ja orgaaninen faasi pestään kolme kertaa 250 ml:lla vettä. Tolueeni kuivataan magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan sitten kuiviin. Jäännös liuotetaan 60 ml:aan absoluuttista etanolia, joka on lämmitetty 60<sup>o</sup>:seen. Hämmen-

netään 15 minuuttia ja suodatetaan liukenemattomat aineosat pois kuumana. Sakka kuivataan tyhjössä ja kiteytetään sitten 80 ml:sta metoksietanolia. Saadaan 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-(2-sykloheksyyli-etyyli)-(+)-syamidania-3, sul.p. 110°.

Esimerkki 63:

Hydrataan 1,0 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-(2-sykloheksyyli-etyyli)-(+)-syamidania-3 liuotettuna 90 ml:aan etyyliasettaattia käyttämällä mukana 400 mg 10 %:sta palladiumia aktiivihie-  
lellä. 180 ml vetyä kuluu. Suodatetaan ja liuotin ja muodostunut tolueeni haihdutetaan pois. Öljymäinen jäännös liuotetaan 100 ml:aan etanolia, haihdutetana melkein kuiviin, minkä jälkeen lisätään 100 ml etanolia ja haihdutetaan uudestaan. Lisätään 50 ml etanolia ja 50 ml vettä ja seos haihdutetaan. Jäännökseen lisätään 150 ml vettä, joka haihdutetaan kuiviin ja jäännös kuivataan fosforipentoksidilla suurtyhjössä vakuiopainoon. Saadaan 3,0-(2-sykloheksyyli-etyyli)-(+)-syamidania-3, sul.p. 99-102°.

Esimerkki 64:

6 litran pullossa, joka on varustettu pystyjäähdyttimellä ja mekaanisella hämmentimellä, lisätään 65 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+)-syamidania-3 ja 2 litraa tolueenia. Kuumennetaan kunnes aineet ovat liuenneet, minkä jälkeen lisätään 1,5 litraa 50 %:sta natriumhidroksidiliuosta, 34 g tetrabutyyliammoniumbisulfaattia ja 40 g 3-fenyyli-propyylibromidia. Kuumennetaan 50°:ssa samalla voimakkaasti hämmentäen 48 tuntia, minkä jälkeen liuoksen annetaan jäähtyä huoneen lämpötilaan. Molemmat faasti erotetaan ja pestään orgaaninen faasi kolme kertaa vedellä. Tolueeni kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan. Öljymäinen jäännös pestään 200 ml:lla petroleetteriä ja sen jälkeen 150 ml:lla vedetöntä etanolia. Tuote kiteytetään 600 ml:sta metoksietanolia. Saadaan 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-(3-fenyyli-propyyli)-(+)-syamidania-3, sul.p. 96-97°.

Esimerkki 65:

Hydrataan 40,0 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-(3-fenyyli-propyyli)-(+)-syamidania-3 liuotettuna 3 litraan etyyliasettaattia käyttämällä mukana 16 g 10 %:sta palladiumia aktiivihie-  
lellä. Reak-  
tio kestää 6 tuntia ja 6,2 litraa vetyä kuluu. Suodatetaan ja muodostunut tolueeni haihdutetaan pois. Lisätään 250 ml vettä, häm-  
mennetaan ja haihdutetaan tyhjössä kunnes kiinteä aine jähmetty  
massaksi. Suodatetaan ja sakka pestään huolellisesti vedellä. Kui-  
vaamisen jälkeen vakuiopainoon saadaan 3-O-(3-fenyyli-propyyli)-(+)-

syamidania-3, sul.p. 190-192<sup>o</sup>.

Esimerkki 66:

3 litran pulloon, joka on varustettu pystyjäähdyttäjällä ja mekaanisella hämmentimellä, lisätään 52 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+)-syamidania-3 ja 500 ml tolueenia. Kuumennetaan kunnes aine liukenee ja lisätään sitten 187 g propyylikloridia, 750 ml 50 %:sta natriumhydroksidia ja 6,8 g tetrabutyyliammoniumbisulfaattia. Kuumennetaan 50<sup>o</sup>:ssa samalla voimakkaasti hämmentäen 24 tuntia, minkä jälkeen liuoksen annetaan jäähtyä huoneen lämpötilaan. Molemmat faasit erotetaan ja orgaaninen faasi pestään 3 kertaa 500 ml:lla natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta. Orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin haihdutetaan; lisätään 100 ml hiilitetrakloridia ja haihdutetaan kuiviin. Tuote kiteytetään seoksesta, jossa on 1,8 litraa etanolia ja 0,3 litraa asetonia. Saadaan 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-propyyli-(+)-syamidania-3, sul.p. 92-93<sup>o</sup>

Esimerkki 67:

Valmistetaan palladiummustaa lähtemällä 12 g:sta palladiumkloridia kuten esimerkissä 1. Lisätään liuos, jossa on 41,6 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-propyyli-(+)-syamidania-3 1,8 litrassa etyyliasetaattia. Hydrataan 6 tunnin ajan, jolloin kuluu 6,25 litraa vetyä. Suodatetaan palladium. Pestään 2 kertaa 200 ml:lla etyyliasetaattia. Yhdistetyt liuokset haihdutetaan kuiviin. Lisätään 500 ml vettä ja haihdutetaan alennettussa paineessa noin 50 ml:n tilavuuteen. Tämä toimenpide toistetaan 3 kertaa ja tuote lyofilisoidaan. Saadaan 3-O-propyyli-(+)-syamidania-3, kvantitatiivisena saantona, sul.p. 94-96<sup>o</sup>.

Esimerkki 68:

Litran nelikaulakolvissa, joka on vaurstettu kalsiumkloridiputkella varustetulla pystyjäähdyttimellä, bromin paineentasauspöllä, hämmentimellä ja typen syöttöputkella, lisätään liuos, jossa on 65,0 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+)-syamidania-3 500 ml:ssa vedetöntä pyridiiniä. Sen jälkeen lisätään vähitelleen typpi-atmosfäärissä 34,5 g dietyylikloorifosfaattia. Hämmennetään typpi-atmosfäärissä ja huoneen lämpötilassa 8 tuntia. Reaktioseos kaadetaan yhteen litraan jään ja veden seosta ja hämmennetään. Vesi dekantoidaan muodostuneesta tahmeasta massasta. Tämä viimeainittu pestään 5 kertaa 500 ml:lla vettä, minkä jälkeen sen annetaan olla tyhjössä 40<sup>o</sup>:ssa yli yön jona aikana se jähmettyy. Tuote kiteyte-

tään 720 ml:sta hiilitetrakloridia ja 2,8 litrasta petrolieetteriä. Saadaan dietyylifosfaattia ja 5,7,3',4'-2R,3S-tetrabentsyylioksi-3-flavanyylifosfaattia kuivaamisen jälkeen suurtyhjössä ja vakiopainoon, sul.p. 96°.

Esimerkki 69:

Valmistetaan palladiummustaa lähtemällä 13 g:sta palladiumkloridia kuten esimerkissä 1. Lisätään liuos, jossa on 30,0 g dietyylifosfaattia ja 5,7,3',4'-2R,3S-tetrabentsyylioksi-3-flavanyylifosfaattia 1,3 litrassa etyyliasetaattia. Hydrataan 3 tuntia jolloin 3,9 litraa vetyä kuluu. Palladium suodatetaan ja pestään kaksi kertaa 200 ml:lla etyyliasetaattia. Yhdistetyt liuokset haihdutetaan kuiviin. Jäännökseen lisätään 750 ml vettä, joka haihdutetaan alennetussa paineessa noin 100 ml:n tilavuuteen. Tämä toimenpide toistetaan 2 kertaa minkä jälkeen tuote lyofilisoidaan. Saadaan dietyylifosfaattia ja 5,7,3',4'-2R,3S-tetrahydroksi-3-flavanyylifosfaattia, sul.p. 121-123°.

Esimerkki 70:

500 ml:n pulloon, joka on varustettu pystyjäähdyttäjällä ja mekaanisella hämmentäjällä, lisätään 1,30 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+)-syamidania-3, 100 ml tolueenia, 100 ml 50 %:sta vesipitoista natriumhydroksidiliuosta, 500 mg dimetyylisulfaattia ja 68 mg tetrabutyyliammoniumvetysulfaattia. Seosta kuumennetaan 50°:ssa tunnin ajan samalla huolellisesti hämmentäen, minkä jälkeen sen annetaan jäähtyä huoneen lämpötilaan ja molemmat faasit erotetaan. Orgaaninen faasi pestään 3 kertaa 100 ml:lla vettä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin haihdutetaan. Jäännös kiteytetään 13 ml:sta metoksietanoliala. Saadaan 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-metyyli-(+)-syamidania-3 joka on identtinen esi-merkin 19 tuotteen kanssa, sul.p. 124-125°.

Esimerkki 71:

150 ml:n pulloon lisätään 500 mg palladiummustaa, 120 ml etanolia, 650 mg 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+)-syamidania-3 ja 60 ml syklohekseniä. Samalla hämmentäen reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen 4 tuntia. Ohutkerroskromatograafinen kontrolli piigeeilillä Merck 60 (liikkuva faasi: etyyliasetaatti-klooroformi-muurahaishappo 5:5:1 til/til/til) osoittaa että debentsylointi on kvantitatiivinen. Huoneen lämpötilassa palladium poistetaan suodattamalla ja suodos tislataan alennetussa paineessa. Saatu jäännös kiteytetään vedestä, jolloin saadaan (+)-syamidania-3, sul.p. 207-210°.

Esimerkki 72:

500 ml:n nelikaulapullo varustetaan tehokkaalla mekaanisella hämmentimellä, 250 ml:n venttiilipullolla, kalsiumkloridiputkella ja typen syöttöputkella. Koko laite kuivataan ja siinä kierrätetään tyypeä ennen kuin siihen lisätään 100 ml vedetöntä dimetyyli-formamidia. Jäähdytetään  $-3^{\circ}$ :seen ja lisätään 9,28 g natriumhydroksidin 55 %:sta öljydispersiota. Samalla hämmentäen siihen lisätään peräkkäin liuos, jossa on 14,5 g (+)-syanidanolia-3 200 ml:ssa vedetöntä dimetyyli-formamidia, ja sen jälkeen 1,698 g tetra-n-butyyl-iammoniumvetysulfaattia ja hämmentämistä jatketaan tunnin ajan  $0^{\circ}$ :ssa. 15 minuutin kuluessa lisätään liuos, jossa on 25,9 ml bentsyylikloridia 25 ml:ssa vedetöntä dimetyyli-formamidia ja hämmentetään 30 minuuttia  $0^{\circ}$ :ssa koko ajan hämmentäen, annetaan lämpötilan nousta huoneen lämpötilaan ( $25^{\circ}$ ) jossa pidetään reaktioseos 24 tuntia samalla voimakkaasti hämmentäen. Sen jälkeen reaktioväliaine suodatetaan poimusuodattimen läpi ja suodos haihdutetaan alennetussa paineessa jolloin saadaan jäännös joka liuotetaan 250 ml:aan kloroformia. Kloroformiliuos pestään 4 kertaa 250 ml:lla tislattua vettä, ja kuivaamisen jälkeen vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja suodattamisen jälkeen kloroformi haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös pestään 50 ml:lla heksaania, minkä jälkeen se kuivataan va-kiopainoon. Näin saatu 37,4 g painava massa liuotetaan kuumana 500 ml:aan hiilitetrakloridia, liuos suodatetaan kuumana ja jäähdyttämällä huoneen lämpötilaan ja väkevöimällä peräkkäin 350 ml:aan ja 150 ml:aan saadaan 23,6 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+)-syani-danolia-3 joka on identtinen esimerkin 37 tuotteen kanssa.

Esimerkki 73:

Esimerkkiä 58 vastaavasti, mutta (+)-syanidanolin-3 dimetyyli-formamidiliuoksen lisäämisen jälkeen lisätään 13,22 g 18-Drown-6 ja bentsyylibromidi korvataan 69 ml:lla bentsyylikloridia. Kuumen-netaan sen jälkeen  $60^{\circ}$ :ssa 20 tuntia samalla voimakkaasti hämmentäen.

Saadaan 45,5 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+)-syanidanolia-3 joka on identtinen esimerkin 37 tuotteen kanssa.

Esimerkki 74:

Suoritetaan esimerkkiä 73 vastaavasti mutta korvaamalla 18-Crown-6 16,98 g:lla tetra-n-butyyl-iammoniumvetysulfaattia.

Saadaan 44,5 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+)-syanidanolia-3 joka on identtinen esimerkin 37 tuotteen kanssa.

Esimerkki 75:

5 litran pulloon, joka on varustettu pystyjäähdyttimellä ja mekaanisella hämmentimellä lisätään 130 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+)-syamidania-3, 250 g 1-kloori-heptaania ja 25 g tetrabutyyliammoniumbisulfaattia. Lisätään 3,75 litraa 50 %:sta natriumhydroksidiliuosta ja kuumennetaan 50<sup>o</sup>:ssa samalla hämmentäen voimakkaasti 6 tuntia. Annetaan jäähtyä huoneen lämpötilaan, lisätään 1,25 litraa dikloorimetaania ja molemmat faasit erotetaan. Orgaanien faasi pestään 3 kertaa 750 ml:lla vettä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja liuotin haihdutetaan. Jäännökseen lisätään 4 litraa petrolieetteriä (k.p. 40-60<sup>o</sup>) ja hämennetään seosta yli yön. Jäähdytetään -20<sup>o</sup>:seen 1/2 tunnin sisällä, suodatetaan kiinteä aine ja pestään 500 ml:lla petrolieetteriä. Kuivaamisen jälkeen kiteytetään 2 kertaa seoksesta, jossa on 1,5 litraa etanolia ja 400 ml etyyliasettaattia. Kuivaamisen jälkeen tyhjässä vakiopainoon, saadaan 132 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-heptyyli-(+)-syamidania-3, sul.p. 65<sup>o</sup>.

Esimerkki 76:

3 litran pulloon, joka on varustettu pystyjäähdyttimellä ja mekaanisella hämmentimellä, lisätään 52 g 5-7-3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+)-syamidania-3 ja 650 ml tolueenia. Kuumennetaan kunnes tuote on liuennut, minkä jälkeen lisätään 115 g 1-kloori-dodekaania, 27 g tetrabutyyliammoniumbisulfaattia ja 750 ml 50 %:sta natriumhydroksidiliuosta. Seosta kuumennetaan 50<sup>o</sup>:ssa 4 päivää samalla hämmentäen voimakkaasti ja annetaan sitten jäähtyä huoneen lämpötilaan. Molemmat faasit erotetaan ja orgaaninen faasi pestään 3 kertaa 500 ml:lla vettä. Kuivataan magnesiumsulfaatilla ja liuotin haihdutetaan. Jäännös hämennetään 2 kertaa 500 ml:aan petrolieetteriä (k.p. 40-60<sup>o</sup>). Suodattamisen ja kuivaamisen jälkeen tuote kiteytetään 800 ml:sta asetonaa ja 3,2 litrasta etanolia. Kuivaamisen jälkeen tyhjässä vakiopainoon saadaan 54 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-dodekyyli-(+)-syamidania-3, sul.p. 98-99<sup>o</sup>.

Esimerkki 77:

Yhden litran pulloon, joka on varustettu pystyjäähdyttimellä ja mekaanisella hämmentimellä, lisätään seos, jossa on 26 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+)-syamidania-3, 73 g 1-kloori-heksadekaania ja 5 g tetrabutyyliammoniumbisulfaattia. Lisätään 750 ml 50 %:sta vesipitoista natriumhydroksidiliuosta ja kuumennetaan sitten 50<sup>o</sup>:ssa samalla hämmentäen voimakkaasti 24 tuntia. Annetaan jäähtyä huoneen

lämpötilaan, minkä jälkeen lisätään 250 ml dikloorimetaania. Molemmat faasit erotetaan ja orgaaninen faasi pestään 250 ml:lla vettä. Liuotin haihdutetaan, lisätään 375 ml etanolia ja hämmennetään 2 tuntia. Seos jäädytetään  $-10^{\circ}$ :seen, kiinteä aine suodatetaan, pestään 50 ml:lla etanolia ja kuivataan suurtyhjössä. Tuote kiteytetään 300 ml:sta etanolia ja 70 ml:sta etyyliasettaattia, minkä jälkeen kuivataan tyhjössä vakiopainoon. Saadaan 30 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-heksadekyyli-(+)-syanidanolia-3, sul.p. 88-89 $^{\circ}$ .

#### Esimerkki 78:

3 litran pulloon, joka on varustettu mekaanisella hämmentimellä ja häähdyttimellä, lisätään 52 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+)-syanidanolia-3, 162 g 1-kloori-oktadekaania ja 10 g tetrabutyyliammoniumbisulfaattia. Lisätään 1,5 litraa 50 %:sta natriumhydrosidiliuosta minkä jälkeen kuumennetaan 50 $^{\circ}$ :ssa 28 tuntia samalla voimakkaasti hämmentäen. Annetaan jäähtyä huoneen lämpötilaan, lisätään 500 ml dikloorimetaania ja molemmat faasit erotetaan. Orgaaninen faasi pestään 500 ml:lla vettä. Muodostuu emulsio ja molemmat faasit erotetaan suodattamalla faasien paperierottajalla. Orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin haihdutetaan. Lisätään 750 ml etanolia ja hämmennetään 2 tuntia. Kiinteä aine suodatetaan ja pestään 100 ml:lla etanolia. Kiteytetään uudestaan 2 kertaa seoksesta, jossa on 600 ml etanolia ja 260 ml etyyliasettaattia. Kuivaamisen jälkeen tyhjössä vakiopainoon saadaan 60 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-oktadekyyli-(+)-syanidanolia-3, sul.p. 86 $^{\circ}$ .

#### Esimerkki 79:

5 litran pullossa hydrataan 56 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-heptyyli-(+)-syanidanolia-3 liuotettuna 2,25 litraan etyyliasettaattia, käyttämällä mukana 40 g 10 %:sta palladiumia aktiivihiehellä. Katalysaattori suodatetaan ja pestään 2 kertaa 300 ml:lla etyyliasettaattia. Yhdistetyt liuokset haihdutetaan kuiviin, jäännös trituroidaan 250 ml:lla vettä, minkä jälkeen vesi haihdutetaan pois noin 50 ml:n tilavuuteen. Tämä toimenpide toistetaan pari kertaa minkä jälkeen haihdutetaan kuiviin ja jäännös kuivataan suurtyhjössä fosforipentoksidilla vakiopainoon. Saadaan 25 g 3-O-heptyyli-(+)-syanidanolia-3, sul.p. 157-159 $^{\circ}$ .

#### Esimerkki 80:

6 litran pullossa hydrataan 40 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-dodekyyli-(+)-syanidanolia-3 liuotettuna 3 litraan etyyliase-

taattia käyttämällä mukana 20 g 10 %:sta palladiumia aktiivihie-  
lällä. Reaktio kestää 6 tuntia ja 6,2 litraa vetyä kuluu. Katalysaat-  
tori suodatetaan ja pestään kaksi kertaa 300 ml:lla etyyliasetaattia.  
Yhdistetyt liuokset haihdutetaan kuiviin minkä jälkeen öljymäinen  
jäännös liuotetaan litraan etanolia. Liuotin haihdutetaan noin 50  
ml:n tilavuuteen ja lisätään sitten 1 litra vettä ja haihdutetaan  
noin 50 ml:n tilavuuteen. Lisätään vielä keraan litra vettä, haih-  
dutetaan noin 100 ml:n tilavuuteen, kiinteä aine suodatetaan pois  
ja pestään vedellä. Kuivaamisen jälkeen suurtyhjössä fosforipentok-  
sidilla vakiopainoon saadaan 21,5 g 3,0-dodekyyli-(+)-syanidanolia-  
3, sul.p. 158-160°.

Esimerkki 81:

3 litran pullossa hydrataan 26,3 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyy-  
li-3-O-heksadekyyli-(+)-syanidanolia-3 liuotettuna 1,5 litraan etyy-  
liasetaattia käyttämällä mukana 16 g 10 %:sta palladiumia aktiivi-  
hiehellä. Katalysaattori suodatetaan ja pestään 2 kertaa 100 ml:  
lla etyyliasetaattia. Yhdistetyt liuokset haihdutetaan kuiviin ja  
käsittelään jäännös sitten 5 g:lla aktiivihieiltä 100 ml:ssa eette-  
riä tunnin ajan. Suodatetaan, suodos haihdutetaan kuiviin, jäännös  
trituroidaan 60 ml:ssa vettä ja haihdutetaan noin 10 ml:n tilavu-  
uteen. Tämä toimenpide toistetaan 2 kertaa, haihdutetaan kuiviin ja  
jäännös kuivataan suurtyhjössä fosforipentoksidilla vakiopainoon.  
Saadaan 10,5 g 3-O-heksadekyyli-(+)-syanidanolia-3, sul.p. 152-154°.

Esimerkki 82:

8 litran pullossa hydrataan 23,7 g 5,7,3',4'-tetra-O-bentsyy-  
li-3-O-oktadekyyli-(+)-syanidanolia-3 liuotettuna 4,5 litraan etyy-  
liasetaattia käyttämällä mukana 48 g 10 %:sta palladiumia aktiivi-  
hiehellä. Katalysaattori suodatetaan ja pestään 2 kertaa 400 ml:lla  
etyyliasetaattia. Yhdistetyt liuokset haihdutetaan kuiviin. Jäännös  
kiteytetään 260 ml:sta kloroformia, joka sisältää 4 % metanolia.  
Saatu kiinteä aine trituroidaan 100 ml:ssa vettä ja haihdutetaan sit-  
ten vesi noin 25 ml:n tilavuuteen. Tämä toimenpide toistetaan 2  
kertaa, vesi haihdutetaan minkä jälkeen kiinteä aine kuivataan suur-  
tyhjössä fosforipentoksidilla vakiopainoon. Saadaan 34,1 g 3-O-okta-  
dekyyli-(+)-syanidanolia-3, sul.p. 162-164°.

Esimerkki 83:

750 ml:n pullossa, joka on varustettu jäähdyttimellä ja mekaa-  
nisella hämmentimellä, lisätään peräkkäin liuos, jossa on 52 g  
5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-(+)-syanidanolia-3 300 ml:ssa dikloori-

metaania, 150 ml 50 %:sta natriumhydroksidin vesiliuosta ja 6,8 g tetrabutyyliammoniumvetysulfaattia. Seosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen 24 tuntia samalla hämmentäen voimakkaasti ja annetaan sitten jäähtyä huoneen lämpötilaan ja molemmat faasit erotetaan. Pestään orgaaninen faasi 3 kertaa 300 ml:lla vettä ja kuivataan sitten magnesiumsulfaatilla. Liuotin haihdutetaan ja jäännös kiteytetään seoksesta, jossa on 2,4 litraa etanolia ja 1,2 litraa asetonia. Saadaan 39 g di-(5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-syanidanyyli-oksi)-metaania, sul.p. 103-104<sup>o</sup>.

Esimerkki 84:

Valmistetaan palladiummustaa lähtemällä 5 g:sta palladiumkloridia kuten esimerkissä 1. Lisätään liuos, jossa on 35,0 g di-(5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-syanidanyyli-oksi)metaania 700 ml:ssa etyyliasetaattia. Hydrataan 3 tuntia, jolloin 4,8 litraa vetyä kuluu. Palladium suodatetaan pois, pestään 2 kertaa 100 ml:lla etyyliasetaattia minkä jälkeen yhdistetyt liuokset haihdutetaan kuiviin. Jäännökseen lisätään 1 litra muutamalla tipalla pyridiiniä pH-arvoon 7 neutraloitua vettä. Väkevöidään noin 100 ml:n tilavuuteen alen-  
netussa paineessa. Tämä toimenpide toistetaan 2 kertaa minkä jälkeen lisätään 900 ml puhdasta vettä, joka haihdutetaan noin 200 ml:n tilavuuteen. Lyofilisoidaan ja saadaan 12,9 g di-(3-syanidanyyli-oksi)-metaania, sul.p. 162-165<sup>o</sup>.

Esimerkki 85:

Vastaavalla tavalla kuin edellisissä esimerkeissä on selitetty, valmistetaan

3,5,6,3',4'-penta-O-metoksimetyyli-(+)-syanidanolia-3,

3,5,7,3',4'-penta-O-allyyli-(+)-syanidanolia-3,

5,7,3',4'-tetra-O-trimetyylisillyyli-(+)-syanidanolia-3,

5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-(3-N,N-dimetyyliamino-propyyli)-(+)syanidanolia-3,

3,0-(3-N,N-dimetyyliamino-propyyli)-(+)syanidanolia-3 kloorihydraatin muodossa,

5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-(4,4-etyleenidioksi-4-o-fluorifenyyli-butyyli)-(+)syanidanolia-3,

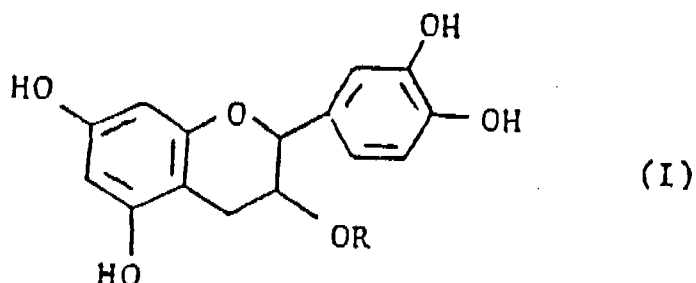
3-O-(4,4-etyleenidioksi-4-o-fluorifenyyli-butyyli)-(+)syanidanolia-3,

5,7,3',4'-tetra-O-bentsyyli-3-O-(2,3-dihydroksi-propyyli)-(+)syanidanolia-3 ja

3,0-(2,3-dihydroksi-propyyli)-(+)syanidanolia-3.

Patenttivaatimus:

Analogiamenetelmä O-substituoitujen (+)-syanidan-3-olijohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava I on



jossa R on

substituoimaton tai hydroksilla, alempialkanoyylioksilla, alempialkyylioksilla, alempialkanoyylillä, nitriilillä, aminolla, mono- tai di-alempialkyyliaminolla, alempialkyleeniaminolla, oksa- tai atsa-alempialkyleeniaminolla, amidolla, mono- tai dialempi-alkoyyli-amidolla tai halogeeniatomilla substituoitu alkyyli- tai alkenyyli-tähde,

substituoimaton tai yhdellä tai useammalla hydroksi-, alempialkoksi-, alempialkyyli-, karboksi-, okso-, alempialkanoyyli-, amino-, mono- tai dialkyyliamino- tai karboalempi-alkoksisubstituoitu sykloalkyyli-tähde, jossa on 3-6 rengas-hiiliatomia,

sykloalkyyli-alempialkyyli-tähde, jonka renkaassa on 3-6 hiiliatomia ja joka voi olla substituoimaton tai substituoitu vähintään yhdellä alempialkyyli-tähteellä,

fenyyl- tai naftyyli-tähde, joka voi olla mono-, di- tai trisubstituoitu hydroksilla, alempialkoksilla, karboksilla, karboalempialkoksilla, nitrolla, amino-, mono- tai dialempi-alkyyliaminolla tai halogeeniatomilla,

fenyyl- tai naftyyli-alempialkyyli- tai alempialkenyyli-tähde, joka aromaattisessa ytimessään voi olla mono-, di- tai trisubstituoitu hydroksilla, alempialkoksilla, karboksilla, karboalempialkoksilla, alkanoyylillä, nitrolla, aminolla, mono- tai dialkyyliaminolla, dialempi-alkoyyliamidolla tai halogeeniatomilla (lukuunottamatta trihydroksia),

tyydyttynyt tai tyydyttymätön atsa-, tia-, oksa-, tiatsa-,

oksatsa- tai diatsasyklinen tähde, joka voi olla kondensoitunut fenyyliyttimeen ja jonka heterosyklisessä renkaassa on 2-7 hiiliatomia ja joka voi olla mono-, di- tai polysubstituoitu alkyylillä, hydroksilla, alempialkoksilla, nitrolla, karboksilla, karboalempialkoksilla tai alkanoyylioksilla,

heterosyklyyli-alempialkyylitähde, jonka heterosyklisessä osassa on tyydyttynyt tai tyydyttymätön atsa-, tia-, oksa-, tiatsa-, oksatsa- tai diatsasykli,

vähintään 3 hiiliatomia sisältävän alkaanikarboksyylihapon, alempialkeenikarboksyylihapon, alempialkaanidikarboksyylihapon tai alempialkeenidikarboksyylihapon tähde,

substituoimaton tai yhdellä tai useammalla hydroksilla, alempialkyylioksilla, karboksilla, karboalempialkoksilla, alempialkyylillä, alempialkanoyylillä, oksolla tai halogeenilla substituoitu sykloalkaanikarboksyylihappotähde,

bentsoyyli- tai naftoyylitähde, joka voi mahdollisesti olla substituoitu hydroksilla, alempialkoksilla, alkanoyylioksilla, karboksilla, karboalempialkoksilla, nitrolla, aminolla tai halogeenilla,

fenyyli- tai naftyyli-alempialkanoyylitähde, joka aromaattisessa osassaan on substituoimaton tai voi olla substituoitu hydroksilla, alempialkoksilla, karboksilla, karboalempialkoksilla, alempialkanoyylillä, alempialkanoyylioksilla, nitrolla, aminolla, mono- tai dialempialkyyliminolla tai halogeenilla,

atsa-, tia-, oksa-, tiatsa-, oksatsa- tai diatsasyklisen hapon tähde, joka voi olla tyydyttynyt tai tyydyttymätön, tai joka voi olla kondensoitunut fenyyliähteeseen,

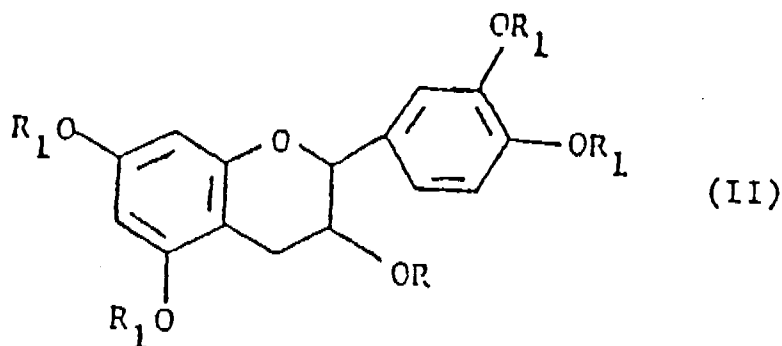
alkoksikarbonyylitähde,

fenyylioksikarbonyylitähde,

karbamoyylitähde, joka voi mahdollisesti olla mono- tai disubstituoitu alempialkyylitähteillä, fenyyli- tai bentsoyylitähteillä, jotka voivat mahdollisesti olla renkaassaan substituoituja hydroksilla, alempialkoksilla, alempialkoyylioksilla tai halogeeniatomilla,

alempialkyylisulfonihapon tai fenyylisulfonihapon tähde, joka voi renkaassaan olla substituoitu alempialkyylillä, alempialkoyylioksilla tai halogeeniatomilla, tai

5



mukaisessa yhdisteessä, jossa kaavassa  $R_1O$  tarkoittaa suojattua oksiryhmää, joka on helposti hydrolysoitavissa ja hydrottavissa ja R tarkoittaa samaa kuin yllä, tähde  $OR_1$  lohkaistaan hydroksiryhmäksi ja haluttaessa saadussa yhdisteessä tähde R muutetaan pelkistämällä ja/tai että saatu suola muutetaan vapaaksi yhdisteeksi tai vapaa, suolanmuodostavia ryhmiä sisältävä yhdiste muutetaan suolaksi.