

(19) DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 145492 B



- | | |
|--|--|
| (21) Ansøgning nr. 5181/76 | (51) Int.Cl. ³ C 07 C 33/02 |
| (22) Indleveringsdag 17. nov. 1976 | C 07 C 29/76 |
| (24) Løbedag 17. nov. 1976 | C 07 C 43/15 |
| (41) Alm. tilgængelig 19. maj 1977 | C 07 C 69/007 |
| (44) Fremlagt 29. nov. 1982 | |
| (86) International ansøgning nr. - | |
| (86) International indleveringsdag - | |
| (85) Videreførelsesdag - | |
| (62) Stamansøgning nr. - | |
| (30) Prioritet 18. nov. 1975, 633097, US | |

(71) Ansøger SANKYO COMPANY LIMITED, Tokyo, JP.

(72) Opfinder Hiroshi Mishima, JP: Akira Ogiso, JP: Shinsaku Ko-
bayashi, JP.

(74) Fuldmægtig Ingeniørfirmaet Hofman-Bang & Boutard.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af
(E,Z,E)-isomere polyprenylderivater.

Opfindelsen angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte (E,Z,E)-isomere polyprenylderivater med den i krav 1's indledning angivne almene formel, hvilke forbindelser er anvendelige som lægemidler til behandling af peptiske ulcera.

Det er blevet rapporteret, at gefarnatum (international farmaceutisk navn for geranylarnesylacetat), en polyprenylforbindelse, er aktiv imod ulcera [E. Adami et al, Arch. Int. Pharmacodyn.,

LN 143474 B

147, No. 1-2, 113(1964)]; men der er et stigende behov for nye og forbedrede lægemidler til behandling af en lang række forskellige ulcera, især peptiske ulcera, såsom gastriske ulcera eller duodenale ulcera.

Det har nu overraskende vist sig, at en diterpendiol-forbindelse, som kan isoleres fra planter af slægten Croton [især Plau-noi (Croton Sublyratus Kurz, Croton Columnaris Airy Shans), Plau-luat (Croton Hutchinsonianus Hosseus) og Plau-yai (Croton oblongifolius Roxb.), som vokser i Thailand] har en lav toxicitet og er højeffektiv til behandling af peptiske ulcera. Denne diterpendiol-forbindelse og visse estere og ethere deraf, som også har vist sig at være nyttige til behandling af peptiske ulcera, fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, som er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

Den isolerede forbindelse er (E, Z, E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol. Denne forbindelse har flere dobbeltbindinger og kan således eksistere i form af forskellige geometriske isomere; disse isomere er navngivet ifølge E,Z-konventionen, som er foreslået af the International Union of Pure and Applied Chemistry i J. Org. Chem. 35, 2849 (1970).

Når R og/eller R' betyder alkyl med 1-8 carbonatomer, kan den for eksempel være methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl, hexyl, heptyl eller octyl. Når R og/eller R' betyder alifatisk acyl med 2-18 carbonatomer, kan den for eksempel være en alkanoylgruppe, f.eks. acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, caproyl, 2-methyl-n-valeryl, heptanoyl, octanoyl, 2-ethylhexanoyl, nonanoyl, decanoyl, undecanoyl, lauroyl, myristoyl, pentadecanoyl, palmitoyl eller stearoyl, eller en alkenoylgruppe, f.eks. acryloyl, methacryloyl, crotonoyl, 3-butenoyl, tigloyl, sorboyl, 10-undecanoyl eller oleoyl. Når R og/eller R' betyder aromatisk acyl, kan den for eksempel være en benzoylgruppe, som er usubstitueret eller har en eller flere substituentter, f.eks. alkyl med 1-3 carbonatomer (såsom methyl, ethyl, n-propyl eller isopropyl), alkoxy med 1-3 carbonatomer (såsom methoxy, ethoxy, n-propoxy eller isopropoxy), eller halogen (såsom chlor, brom eller fluor). Når

R og/eller R' betyder aralifatisk acyl med 2 eller 3 carbonatomer i dens alifatiske acyldel, kan den for eksempel være phenylacetyl, phenylpropionyl eller cinnamoyl.

En foretrukken underklasse af polyprenylderivater med den i krav 1's indledning angivne formel er de forbindelser, hvori R og R' er ens eller forskellige og hver for sig betyder hydrogen, alkyl med 1-4 carbonatomer, fortrinsvis methyl eller ethyl, alifatisk acyl med 2-12 carbonatomer, benzoyl eller cinnamoyl.

Repræsentative eksempler på polyprenylderivater som kan opnås ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen er følgende:

- (1) (E,Z,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol og dens diacetat, dicaproat, dilaurat, dipalmitat, dicrotonat, dibenzoat, bis-p-methylbenzoat, bis-p-methoxy-benzoat, bis-p-chlorbenzoat, bisphenylacetat og dicinnamat.
- (2) (E,Z,E)-1-methoxy-7-methoxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan gennemføres som følger:

(E,Z,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol fremstilles ved opløsningsmiddelektaktion af plantemateriale fra planter af slægten Croton; forbindelsen selv kan derpå udskilles fra ekstrakten.

De anvendte planter er af slægten Croton og vokser i Thailand; eksempler på disse planter er Plau-noi (Croton Sublyratus Kurz eller Croton Columnaris Airy Shans, også kendt som Croton joufra Roxb.), Plau-luat (Croton Hutchinsonianus Hosseus) og Plau-yai (Croton oblongifolius Roxb.). Plau-noi foretrækkes. Det plantemateriale, som ekstraheres, er fortrinsvis i form af de såkaldte "crude drugs" produceret ved simpel vaskning og tørring af planten.

Der er ingen særlig begrænsning på arten af det opløsningsmiddel, som anvendes til ekstraktionen, og ethvert opløsningsmiddel, som

almindeligvis anvendes til ekstraktion af lægemidler fra planter, og som er i stand til at opløse den ønskede forbindelse, kan anvendes. Eksempler på opløsningsmidler er vand, alkoholer, såsom methanol og ethanol, ethere, såsom diethylether og diisopropylether, halogenerede carbonhydrider, såsom methylenchlorid og chloroform, estere af eddikesyre, såsom methylacetat og ethylacetat, lavere-alkylketoner, såsom acetone og methylethylketon, og aromatiske carbonhydrider, såsom benzen og toluen.

Efter ekstraktionen kan den ønskede forbindelse isoleres fra ekstrakten ved den konventionelle procedure til udvinding af neutrale ingredienser, f.eks. pulverisering af råmaterialet, ekstraktion af det resulterende pulver med et egnet opløsningsmiddel, og udskillelse af forbindelsen fra ekstrakten; desuden kan der anvendes enten søjlekromatografi eller krystallisation af et derivat af forbindelsen til at isolere forbindelsen. Den procedure, der anvendes til isolering, kan for eksempel være som følger:

En ekstrakt fremstillet som beskrevet ovenfor eller en vandig suspension af ekstrakten vaskes først med et carbonhydrid (såsom n-hexan) for at fjerne lipiderne, og ekstraheres derpå med et med vand ublandbart opløsningsmiddel, såsom benzen eller diethylether. Den resulterende organiske ekstrakt vaskes med en vandig opløsning indeholdende en base, f.eks. et alkalimetallhydrogencarbonat (såsom natriumhydrogencarbonat eller kaliumhydrogencarbonat), et alkalimetallcarbonat (såsom natriumcarbonat eller kaliumcarbonat) eller et alkalimetallhydroxid (såsom natriumhydroxid eller kaliumhydroxid) for at fjerne de sure materialer. Den resulterende organiske opløsning fyldes derefter på en søjle bestående af for eksempel silicagel, aluminiumoxid eller kiselsyre, og elueres med et organisk opløsningsmiddel (f.eks. diethylether, benzen, chloroform, ethylacetat eller acetone, en blanding af to eller flere af disse opløsningsmidler eller en blanding af et eller flere af disse opløsningsmidler med et eller flere alkanopløsningsmidler, såsom n-pentan eller n-hexan). Den ønskede forbindelse kan derpå opnås ved afdampning af opløsningsmidlet fra eluatet.

Den således opnåede forbindelse kan om nødvendigt renses yderligere ved konventionelle metoder, såsom dannelse af et derivat

eller destillation under formindsket tryk.

Hvis forbindelsen skal renses ved fremstilling af et derivat, behandles den neutrale ingrediens opnået ud fra planteekstrakten med et reagens, som almindeligvis anvendes til at fremstille krystallinske derivater af alkoholer (såsom 3,5-dinitrobenzoylchlorid, phenylisocyanat eller phthalsyreanhydrid) for at udvinde det krystallinske derivat, som derpå hydrolyseres til dannelsen af den ønskede forbindelse i ren form.

En forbindelse, hvori R og R' begge er acyloxy, fremstilles ved at acylere hydroxygrupperne i den ekstraherede forbindelse.

Denne acylering kan gennemføres simpelt ved at bringe forbindelsen indeholdende hydroxygrupperne i kontakt med et acyleringsmiddel i nærvær eller fravær af et opløsningsmiddel. Der er ingen særlig begrænsning på arten af det anvendte acyleringsmiddel, og enhver type acyleringsmiddel, som almindeligvis anvendes til acylering af hydroxygrupper, kan anvendes. Der foretrækkes især: syreanhydrid, såsom eddikesyreanhydrid, propionsyreanhydrid eller capronsyreanhydrid, eller syrechlorider, såsom acetylchlorid, acetylbromid, butyrylchlorid, isobutyrylchlorid, octanoylchlorid, lauroylchlorid, palmitoylchlorid, crotonoylchlorid, benzoylchlorid, p-methoxybenzoylchlorid, phenacetylchlorid eller cinnamoylchlorid. Reaktionen gennemføres fortrinsvis i nærvær af en base, f.eks. en organisk base, såsom triethylamin, pyridin, picolin eller lutidin; en uorganisk base, f.eks. et alkalimetallhydroxid (såsom natriumhydroxid eller kaliumhydroxid) eller et alkalimetallcarbonat (såsom natriumcarbonat eller kaliumcarbonat); eller et alkalimetalsalt af en organisk syre, såsom natriumacetat eller kaliumacetat. Hvis der anvendes et opløsningsmiddel, er der ingen særlig begrænsning for dets art, blot det ikke skader reaktionen; foretrukne opløsningsmidler er: vand; ethere, såsom diethylether, tetrahydrofuran eller dioxan; halogenerede carbonhydrider, såsom methylenchlorid eller chloroform; aromatiske carbonhydrider, såsom benzen eller toluen; og heterocycliske baser, såsom pyridin eller picolin. Der er ligeledes ingen særlig begrænsning på reaktionstemperaturen, selv om det foretrækkes at anvende en temperatur mellem 0°C og stuetemperatur. Den tid, som kræves for reaktionen, vil hovedsageligt afhænge af

alkyleringsmidlets art og af reaktionstemperaturen, men den er normalt mellem 2 og 10 timer.

Efter fuldførelse af reaktionen kan den ønskede forbindelse udvindes fra reaktionsblandingen ved konventionelle midler. For eksempel sættes reaktionsblandingen til isvand og ekstraheres med et organisk opløsningsmiddel, såsom diethylether. Den organiske ekstrakt vaskes og tørres, hvorefter opløsningsmidlet afdampes til opnåelse af den ønskede forbindelse. Denne forbindelse kan om nødvendigt renses yderligere ved konventionelle midler, såsom søjlekromatografi eller tyndtlagskromatografi.

En forbindelse, hvori R og R' begge er alkoxy, fremstilles ved at alkylere hydroxygrupperne i den ekstraherede forbindelse. Denne alkyleringsreaktion kan gennemføres ved at bringe den hydroxygruppelholdige forbindelse i kontakt med et alkyleringsmiddel i nærvær eller fravær af et opløsningsmiddel. Der er ingen særlig begrænsning på arten af det anvendte alkyleringsmiddel, og enhver type alkyleringsmiddel, som almindeligvis anvendes til alkylering af hydroxygrupper, kan anvendes. Det foretrækkes især at anvende et alkylhalogenid i forbindelse med et dehydrohalogeneringsmiddel. Eksempler på alkylhalogenider, som kan anvendes er methylchlorid, methylbromid, methyljodid, ethyljodid, n-propyljodid, isopropyljodid, n-butyljodid, isobutyljodid, hexyljodid og otyljodid. Eksempler på dehydrohalogeneringsmidler er metaloxider, såsom sølvoxid, calciumoxid eller bariumoxid; methylhydrider, såsom natriumhydrid eller calciumhydrid; og metalamider, såsom natriumamid eller kaliumamid. Hvis der anvendes et opløsningsmiddel, er der ingen særlig begrænsning på dets art, blot det ikke skader reaktionen. Foretrukne opløsningsmidler er: ethere, såsom tetrahydrofuran eller dioxan; aromatiske carbonhydrider, såsom benzen eller toluen; dialkylalifatiske syreamider, såsom dimethylformamid eller dimethylacetamid; og dimethylsulfoxid. Der er heller ingen særlig begrænsning på reaktionstemperaturen, men det foretrækkes at anvende en temperatur omkring stuetemperatur. Den tid, som kræves for reaktionen, vil variere hovedsageligt afhængigt af alkyleringsmidlets art og temperaturen, men vil almindeligvis være mellem 5 og 20 timer.

Efter fuldførelse af reaktionen kan den ønskede forbindelse udvindes fra reaktionsblandingen ved konventionelle midler. For

eksempel fjernes enhver overskud af alkylhalogenid først fra reaktionsblandingen ved inddampning. Derpå sættes vand til remanensen, og den resulterende blanding ekstraheres med et organisk opløsningsmiddel (såsom n-hexan). Den organiske ekstrakt vaskes og tørres, hvorefter opløsningsmidlet afdampes til opnåelse af den ønskede forbindelse. Denne forbindelse kan om ønsket renses yderligere ved konventionelle midler, såsom søjlekromatografi eller tyndtlagskromatografi.

De her omhandlede polyprenylderivater har ulcus-undertrykkende aktivitet som påvist ved de følgende farmakologiske prøvningsdata.

(1) Inhibering af reserpin-induceret ulceration hos mus

Den metode, som anvendtes til frembringelsen og bedømmelsen af reserpin-inducerede ulcera, var i hovedsagen den, som er beskrevet af C. Blackmann, D.S. Campion og F.N. Fastier i *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*, 14, 112 (1959). Eksperimentet blev udført på hanmus af ddY-stammen med en legemsvægt på 28-33 g. Musene blev injiceret intraperitonealt med prøveforbindelsen i den dosering, som er angivet i tabel 1; 30 minutter senere blev der indgivet reserpin subcutant i en dosis på 10 mg/kg. 18 timer efter indgivningen af reserpinet blev dyrene aflivet og mavesækken udtaget. Mavesækken blev oppumpet med 2 ml 0,5 pct. formalin og fikseret. Den blev derpå åbnet ved et snit langs den største kurve, og det totale ulcererede areal blev målt ved hjælp af et stereoskopisk mikroskop. Det totale ulcererede areal (mm^2) var summen af arealerne (længde x bredde) af hver ulcus. De ulcererede arealer for den behandlede gruppe og for en kontrolgruppe blev sammenlignet, og inhiberingsforholdene blev udregnet. Resultaterne er anført i tabel 1.

TABEL 1

Prøveforbindelse	Dosis (mg/kg)	Antal mus	Inhiberingsforhold (%)
A	100	5	68,4
B	100	5	65,0
C	100	5	59,0
D	127	5	54,2
E	171	5	64,5
F	220	5	63,3
G	109	5	45,0

De prøveforbindelser, som anvendtes i dette eksperiment og er angivet i tabel 1, identificeres som følger:

- Forbindelse A: (E,Z,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol
- Forbindelse B: (E,Z,E) & (E,E,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol
- Forbindelse C: (E,Z,E), (E,E,E), (Z,Z,E) & (Z,E,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol
- Forbindelse D: (E,Z,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol-diacetat
- Forbindelse E: (E,Z,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol-dibenzoat
- Forbindelse F: (E,Z,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol-dilaurat
- Forbindelse G: (E,Z,E)-1-methoxy-7-methoxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen

(2) Inhibering af stress-induceret ulceration hos rotter

Den metode, som anvendtes til frembringelse og bedømmelse af stress-inducerede ulcera, var i hovedsagen den, som er beskrevet af K. Takagi and S. Okabe i The Japanese Journal of Pharmacology, 18, 9 (1967), hvor der anvendes hunrotter af Donryu-stammen med en legemsvægt på 200-220 g. Dyrene blev anbragt fastspændt i et stress-bur og nedsænket lodret op til niveauet af deres xiphisternum i et vandbad holdt ved $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$ i 8 timer. Efter denne stress-periode blev dyrene aflivet. Deres mavesække blev udtaget og fikseret med formalin. Mavesækkene blev derpå

åbnet og undersøgt for læsioner. "Ulcus-indekset" blev udregnet som summen af længden af de fundne læsioner. Den ulcus-inhiberende virkning af de i tabel 2 angivne midler blev bedømt ved indgivning af dem oralt til prøvedyrene i de doseringer, som er anført i tabel 2, tre dage før og umiddelbart før dyrene blev underkastet stress. Som kontrol blev lignende forsøg udført uden indgivning af noget ulcus-inhiberende middel og under anvendelse af det kendte middel gefarnat.

TABEL 2

Prøveforbindelse	Dosis (mg/kg/dag x 4)	Antal rotter	Ulcus-index	Inhiberingsforhold
Kontrol	-	16	22,3	-
Forbindelse A	10	5	18,5	17
	30	6	13,8	37*
	100	11	12,7	43*
Gefarnat	100	5	25,3	-13
	300	11	35,0	-57

*: Væsentlig inhibering ved en sandsynlighed på mindre end 0,05.

(3) Inhibering af cysteamin-induceret duodenal ulceration hos rotter

Den metode, som anvendtes til frembringelse og bedømmelse af cysteamin-inducerede duodenale ulcera, var i hovedsagen den, som er beskrevet af H. Selye and S. Szabo i Nature, 244, 458 (1973). Eksperimentet blev gennemført på hanrotter af Donryu-stammen med en legemsvægt på 200-220 g, som var blevet fastet natten over før eksperimentets start. 300 mg/kg cysteamin blev indgivet oralt til rotterne for at inducere duodenal ulceration. Hver prøveforbindelse blev indgivet rotterne oralt fire gange 2 dage og dagen før, umiddelbart før og dagen efter behandlingen med cysteamin. To dage efter indgivningen af cysteamin blev

dyrene aflivet, og det duodenale ulcus-indeks blev bestemt. Et lignende eksperiment blev gennemført på en kontrolgruppe, som ikke var blevet indgivet noget ulcus-inducerende middel, og grupper behandlet med kendte ulcus-inhiberende midler.

Det duodenale ulcus-indeks for hvert dyr blev bedømt efter de følgende kriterier, og resultaterne blev udregnet som gennemsnit for hver gruppe (S er produktet af længste og korteste diameter for hver ulcus):

- 0 = ingen læsioner
- 1 = blødningspletter
- 2 = $S \leq 16 \text{ mm}^2$
- 3 = $16 < S < 25$
- 4 = $S < 25 \text{ mm}^2$
- 5 = perforerede ulcera

De opnåede resultater er anført i tabel 3.

TABEL 3

Prøve- forbindelse	Dosis (mg/kg/dag x 4)	Antal rotter	Duodenal ulcer-index	Inhiberings- forhold
Kontrol	-	20	2,45	-
Forbindelse A	100	10	2,00	18
Forbindelse A	300	18	1,56	34*
Gefarnat	300	10	2,20	10
L-glutamin	1000	10	1,70	31

*: Væsentlig inhibering ved en sandsynlighed på mindre end 0,05.

Den akutte toxicitet af forbindelse A er som anført i tabel 4.

TABEL 4

Prøvet dyr	Indgivet dosis	Døde/overlevende
Hanmus af ddY-stamme	5000 mg/kg	0/5
Hanrotte af Donryu-stamme	1000 mg/kg	0/5

Som det fremgår af tabellerne, er de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser af værdi til behandling af peptiske ulcera.

Farmaceutiske præparater indeholdende disse aktive forbindelser kan sammensættes på den konventionelle måde under anvendelse af faste eller flydende farmaceutiske bærere eller fortyndingsmidler og eventuelt også farmaceutiske tilsætningsstoffer af en type, som er egnet for den påtænkte indgivningsmåde. Forbindelserne kan indgives parenteralt (ved subcutan eller intramuskulær injektion) eller oralt i form af for eksempel tabletter, kapsler, granulat eller pulvere. Den dosis, som skal indgives, vil afhænge af patientens tilstand, alder og vægt og af indgivningsmåden, men doseringen for voksne er fortrinsvis 10-1000 mg pr. dag, indgivet i opdeltede doser 2-4 gange pr. dag.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved de følgende eksempler.

EKSEMPEL 1

(E,Z,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecate-
traen-1-ol

28 kg stødt råmateriale fra planten Plau-noi (som vokser i Thailand) blev ekstraheret under tilbagesvaling med tre 20 liter portioner methanol. Ekstrakterne blev kombineret, og opløsningsmidlet afdampet til opnåelse af 672 g af en remanens. Denne rema-

nens blev opløst i 5 liter 90 volumenprocent methanol og vasket med n-hexan. Methanolet blev afdampet og efterlod en remanens, som derpå blev suspenderet i 3 liter vand og ekstraheret med diethylether. Etherekstrakten blev vasket med 5 volumenprocent vandig natriumcarbonatopløsning og derpå tørret over vandfrit natriumsulfat. Den tørrede ekstrakt blev inddampet til tørhed og efterlod 117 g af en olie. Olien blev fyldt på en silicagel-søjle indeholdende 1,5 kg silica-gel og elueret først med benzen indeholdende 10 volumenprocent ethylacetat og derpå med benzen indeholdende 30 volumenprocent ethylacetat. Den ønskede forbindelse viste sig i portioner af eluatet, elueret med benzen indeholdende 30 volumenprocent ethylacetat. Disse portioner blev kombineret, og opløsningsmidlet afdampet, hvorved der blev efterladt 17 g af det ønskede produkt.

NMR-spektrum δ ppm (CDCl_3):

1,58	(3H, singlet)
1,62	(3H, singlet)
1,70	(6H, singlet)
2,07	(6H, singlet)
1,8 - 2,4	(12H, multiplet)
4,60	(2H, dublet)
4,67	(2H, singlet)
4,9 - 5,6	(4H, multiplet)

IR-spektrum ν cm^{-1} (væske):

1740, 1445, 1370, 1235, 1025, 960

EKSEMPEL 2

(E,Z,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol-diacetat

1,0 g (E,Z,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol opløstes i 5 ml vandfrit pyridin, og derpå tilsættes 2 ml eddikesyreanhydrid. Blandingen fik derefter lov at stå natten over ved stuetemperatur, hvorefter den blev hældt ud i isvand og ekstraheret med diethylether. Etherlaget blev vasket successivt

med vandig natriumhydrogencarbonatopløsning, fortyndet saltsyre og vand. Efter afdampning af opløsningsmidlet blev der opnået 1,1 g af det ønskede diacetat. NMR- og IR-spektrene var de samme som for produktet i eksempel 1.

EKSEMPEL 3

(E,Z,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol-dibenzoat

1,0 g (E,Z,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol- blev opløst i 5 ml tetrahydrofuran, hvorefter der sættes 1,0 ml benzoylchlorid til denne opløsning. Efter at opløsningen havde fået lov at stå natten over ved stuetemperatur, blev den behandlet som beskrevet i eksempel 2, hvorved der blev opnået 1,5 g af dibenzoatet.

NMR-spektrum	δ ppm (CCl ₄):
1,53	(6H, singlet)
1,60	(3H, singlet)
1,80	(3H, singlet)
1,8 - 2,4	(12H, multiplet)
4,69	(2H, dublet)
4,76	(2H, singlet)
5,0 - 5,4	(4H, multiplet)
7,2 - 7,4	(6H, multiplet)
8,0	(4H, multiplet)

IR-spektrum ν cm⁻¹ (væske):

1720, 1603, 1590, 1450, 1380, 1315, 1270
1175, 1105, 1070, 1030, 940, 710, 685

EKSEMPEL 4

(E,Z,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol-dilaurat

1,0 g (E,Z,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadeca-

tetraen-1-ol opløstes i 5 ml vandfrit pyridin, hvorefter der sættes 2 ml lauroylchlorid til denne opløsning. Efter at blandingen havde fået lov at stå ved stuetemperatur natten over, blev den behandlet som beskrevet i eksempel 2, hvorved der blev opnået 1,8 g af det ønskede dilaurat.

NMR-spektrum δ ppm (CCl_4):

0,85	(6H, multiplet)
1,2	(40H, multiplet)
1,55	(12H, singlet)
1,8 - 2,4	(12H, multiplet)
4,35	(2H, dublet)
4,42	(2H, singlet)
4,9 - 5,4	(4H, multiplet)

IR-spektrum γ cm^{-1} (væske):

1738, 1670, 1460, 1380, 1160, 1108, 960.

EKSEMPEL 5

(E,Z,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol-di-n-caproat

300 mg (E,Z,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol blev opløst i 5 ml vandfrit pyridin, hvorefter der tilsattes 0,5 ml n-capronsyreanhydrid til denne opløsning. Efter at blandingen havde fået lov at stå natten over ved stuetemperatur, blev den hældt i isvand og ekstraheret med n-hexan. Ekstrakten blev behandlet som beskrevet i eksempel 2, hvorved der blev opnået 300 mg af det ønskede di-n-caproat.

NMR-spektrum δ ppm (CCl_4):

0,86	(6H, triplet)
1,3	(8H, multiplet)
1,48	(6H, singlet)
1,55	(3H, singlet)
1,60	(3H, singlet)
4,35	(2H, dublet)

4,40 (2H, singlet)
 4,8 - 5,3 (4H, multiplet)

IR-spektrum ν cm⁻¹ (væske):

1740, 1670, 1450, 1380, 1310, 1270, 1240,
 1170, 1105, 1090, 980, 840.

EKSEMPEL 6

(E,Z,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol-dicrotonat

300 mg (E,Z,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol blev opløst i 2 ml pyridin, hvorefter der tilsættes 0,5 ml crotonsyreanhydrid. Efter at blandingen havde fået lov at stå natten over ved stuetemperatur, blev den hældt i isvand og derpå ekstraheret med n-hexan. Ekstrakten blev derpå behandlet som beskrevet i eksempel 2, hvorved der blev opnået 100 mg af det ønskede dicrotonat.

NMR-spektrum δ ppm (CCl₄):

1,59 (6H, singlet)
 1,65 (3H, singlet)
 1,71 (3H, singlet)
 1,89 (6H, dublet)
 4,0 (2H, singlet)
 4,53 (2H, dublet)
 5,0 (4H, multiplet)
 5,73 (2H, dublet)
 6,85 (2H, multiplet)

IR-spektrum ν cm⁻¹ (væske):

1720, 1700, 1660, 1440, 1380, 1310, 1295,
 1260, 1180, 1100, 1005, 970, 840, 785,
 760.

EKSEMPEL 7(E,Z,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol-dicinnamat

300 mg (E,Z,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol blev opløst i 2 ml pyridin, og der sattes 0,5 ml cinnamoylchlorid til opløsningen. Efter at blandingen havde fået lov at stå natten over ved stuetemperatur, blev den hældt ud i isvand og ekstraheret med n-hexan. Ekstrakten blev derpå behandlet som beskrevet i eksempel 2, hvorved der blev opnået 300 mg af det ønskede dicinnamat.

NMR-spektrum	δ ppm (CCl ₄):
1,49	(6H, singlet)
1,55	(3H, singlet)
1,67	(3H, singlet)
4,55	(2H, dublet)
4,6	(2H, singlet)
5,0	(2H, multiplet)
5,3	(2H, multiplet)
6,25	(2H, dublet)
7,2	(10H, multiplet)
7,5	(2H, dublet)

IR-spektrum	ν cm ⁻¹ (væske):
	1710, 1640, 1580, 1500, 1450, 1380, 1325,
	1305, 1280, 1250, 1200, 1160, 1100, 1070,
	1000, 980, 860, 765, 708, 680.

EKSEMPEL 8(E,Z,E)-1-methoxy-7-methoxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen

1 g (E,Z,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol blev opløst i 10 ml N,N-dimethylformamid. Til opløsningen sattes 2 ml methyliodid og 3 g sølvoxid, og den resulterende

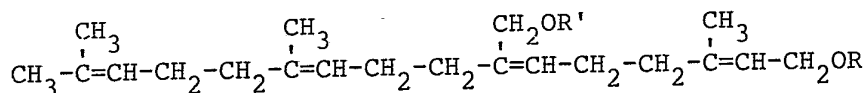
blanding blev omrørt kraftigt ved stuetemperatur i 16 timer. Efter dette tidsrum blev overskuddet af methyliodid afdestilleret, og efter tilsætning af vand blev remanensen ekstraheret med n-hexan. Ekstrakten blev vasket med vand og tørret, hvorefter opløsningsmidlet blev afdestilleret, og den resterende olie blev kromatograferet igennem silica-gel, hvorved der blev opnået 900 mg af den ønskede forbindelse.

NMR-spektrum	δ ppm (CDCl_3):
1,56	(6H, singlet)
1,64	(6H, singlet)
1,8 - 2,3	(12H, multiplet)
3,26	(6H, singlet)
3,85	(2H, singlet)
3,86	(2H, dublet)
4,8 - 5,4	(4H, multiplet)

IR-spektrum	ν cm^{-1} (væske):
	1680, 1455, 1390, 1100, 960, 920.

P a t e n t k r a v :

1. Fremgangsmåde til fremstilling af (E,Z,E)-isomere polyprenyl-derivater med den almene formel:



hvor R og R' er ens eller forskellige og hver for sig betyder hydrogen, alkyl med 1-8 carbonatomer, alifatisk acyl med 2-18 carbonatomer, aromatisk acyl eller aralifatisk acyl med 2 eller 3 carbonatomer i dens alifatiske acyldel, k e n d e t e g n e t ved, at (E,Z,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol ekstraheres fra plantemateriale fra en plante af slægten Croton med et opløsningsmiddel, og at denne forbindelse eventuelt derefter acyleres eller alkyleres til dannelselse af en ester eller ether af den i kravets indledning angivne art.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at planten er Plau-noi, Plau-luat eller Plau-yai.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at der som opløsningsmiddel til ekstraktionen anvendes vand, en alkohol, en ether, et halogeneret carbonhydrid, en eddikesyre-ester, en lavere-alkylketon eller et aromatisk carbonhydrid.

4. Fremgangsmåde ifølge ethvert af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at acyleringen udføres ved hjælp af eddikesyreanhydrid, propionsyreanhydrid, capronsyreanhydrid, acetylchlorid, acetylbromid, butyrylchlorid, isobutyrylchlorid, octanoylchlorid, lauroylchlorid, palmitoylchlorid, crotonoylchlorid, benzoylchlorid, p-methoxybenzoylchlorid, phenylacetylchlorid eller cinnamoylchlorid.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved, at acyleringen gennemføres ved en temperatur på fra 0 °C til stuetemperatur.

6. Fremgangsmåde ifølge ethvert af kravene 1 - 3, k e n d e t e g n e t ved, at alkyleringen gennemføres ved hjælp af et

alkylhalogenid med 1-8 carbonatomer og et dehydrohalogeneringsmiddel.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved, at alkylhalogenidet er methylchlorid, methylbromid, methyliodid, ethyliodid, n-propyliodid, isopropyliodid, n-butyliodid, isobutyliodid, hexyliodid eller octyliodid.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 6 eller 7, k e n d e t e g n e t ved, at dehydrohalogeneringsmidlet er sølvoxid, calciumoxid, bariumoxid, natriumhydrid, calciumhydrid, natriumamid eller kaliumamid.

Fremdragne publikationer:

Chemical Communications, nr. 6, side 214-215 (1969).