

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 852216 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **852216**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07J 9/00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **03.06.1985**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **03.06.1985**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **05.12.1985**

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

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

04.06.1984	JP	115306/84	04.06.1984	JP	115307/84
19.04.1985	JP	85254/85	19.04.1985	JP	85255/85

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Amano Pharmaceutical Co., Ltd., 2-7, Nishiki 1-chome, Naka-ku Nagoya-shi, Aichi-ken, Japan, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Kimura, Goro, Japan, JAPANI, (JP)
2 •Hirose, Yoshihiko, Japan, JAPANI, (JP)
3 •Yoshida, Kumi, Japan, JAPANI, (JP)
4 •Kuzuya, Fumio, Japan, JAPANI, (JP)
5 •Fujita, Katsunari, Japan, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten orgaanisten happojen triterpenyyliesterien valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva triterpenylestrar av organiska syror.

On hyvin tunnettua, että ver^{en}än runsasrasvaisuus tai runsas lipoproteiinipitoisuus on eräs kaikkein vakavimmista valtimon hauraskovetustautia aiheuttavista tekijöistä, joka tauti on eräs pikkuvaltimoiden kovettumisen, erityisesti sepelvaltimo-

taudin muodoista. Miller ja Miller [G.J. Miller ja N.E. Miller, Lancet Jan. 4. s. 16 (1975)] ovat todenneet, että veriplasmassa olevan suurttiheyksisen lipoproteiinikolesterolin (tästä lähtien HDL-C) ja kehossa olevan kolesterolikertymän välillä on negatiivinen korrelaatio ilman mitään korrelaatiota kokonaiskolesterolipitoisuuden (tästä lähtien TC) tai muiden lipoproteiinien pitoisuuden sekä kolesterolikertymän välillä, ja tämän perusteella esittäneet teorian, että veressä olevan HDL-C-pitoisuuden alentumisesta aiheutuva kolesteroliesteiden vähentyminen valtimoissa edistää pikkuvaltimoiden kovettumista. Tämän teorian esittämisestä monet kulkutautitutkimukset [esim. T. Gordon et al., Am. J. Med., 62. 707 (1977)] ovat osoittaneet, että verettömän sydäntaudin alkamisen ja HDL-C-pitoisuuden välillä on käänteinen yhteys, ja vahvistaneet, että HDL-C-pitoisuuden aleneminen veressä on eräs kaikkein vakavimmista veretöntä sydäntautia aiheuttavista tekijöistä aivan riippumatta siitä onko läsnä veren runsasrasvaisuutta vastustavaa ainetta tai ei.

Ennestään on tunnettua, että fytosterolit alentavat kolesterolipitoisuutta seerumissa. Veren runsasrasvaisuutta alentavina aineina on kaupan esimerkiksi β -sitosterolin ja dihydro- β -sitosterolin seosta (valmistaja Lilly Co., U.S.A. tavaramerkillä Cytellin) ja soijasterolin, fytosterolin ja tokoferolin seosta (valmistaja Morishita Pharmaceutical Co., Ltd. Japani tavaramerkillä Moristerol).

Toisaalta triterpenyylialkoholeista ilmoitetaan seuraavaa.

JP-patenttihakemuksessa n:o 18617/1982 on selostettu, että kun fytosterolia (1 osa) käytettiin yhdessä sykloartenolin tai 24-metyleenisykloartanolin (0,01-0,1 osaa) kanssa, saatiin synergistisesti voimakkaampi seerumikolesterolia alentava vaikutus kuin fytosterolilla yksinään.

JP-patenttihakemuksessa 116415/1983 on myös selostettu, että vaikutukseltaan huomattavasti voimakkaampi seerumikolesterolin vaimeneminen synergistisen vaikutuksen johdosta havaittiin

käytettäessä samanaikaisesti fytosterolia (100 osaa) sykloartenolin, 24-metyleenisykloartanolin tai syklolandenolin (1-20 osaa, erityisesti noin 5 osaa) kanssa kuin käytettäessä fytosterolia yksinään. Sykloartenolilla erityisesti on synergistinen vaikutus fytosterolin seerumikolesterolia alentavaan vaikutukseen, kun taas 24-metyleenisykloartenolilla ja syklolandenolilla on heikompi vaikutus kuin sykloartenolilla.

Japanilaisessa patenttihakemuksessa 27824/1884 ilmoitetaan, että kun 1 % sykloartenolia tai 24-metyleenisykloartenolia lisättiin ruokavalioon, jossa oli 0,5 % kolesterolia, olivat TC-alenemisen vastaavat prosentuaaliset määrät 13,7 ja 10,2 % laskettuna verrokille korkean kolesterolin ruokavaliolla (laskettuna yllä mainitun patenttihakemuksen taulukon 2 arvoista).

Vaikka ilmoittavatkin TC-alentavasta vaikutuksesta seerumissa, ei mikään näistä kolmesta patenttihakemuksesta selostanut tätä triglyseridille (tästä lähtien TG), kokonaisfosfolipidille (tästä lähtien PL), HDL-C:lle, haurastumisluvulle $\frac{TC-HDL-C}{HDL-C}$ (HDL-C), jota tästä lähtien nimitetään AI:ksi: ^{eräät} jotkut japanilaiset ^{alan asiantuntijat (m.)} lääketieteilijät nimittävät AI:tä kolesterolisuhteeksi tai pikkuvaltimoiden kovettumisluvuksi⁷, ja lipidiperoksidille (tästä lähtien LPO).

Se, että sykloartenoli, 24-metyleenisykloartanoli ja syklolandenoli yksinään tai yhdessä fytosterolin kanssa laimensivat TC:tä seerumissa, ei tee ilmeiseksi sitä, että näillä triterpenyylialkoholeilla myös on muita seerumilipidien arvoja TG:tä, PL:ää ja LPO:ta alentava vaikutus, jotka ovat tärkeitä hoidettaessa tai diagnosoitaessa veren runsasrasvaisuustiloja ja että näillä alkoholeilla on HDL-C:tä lisävä vaikutus, mitä nykyisin pidetään erityisen merkittävänä hoidettaessa veren runsasrasvaisuutta ja tämän lisäksi AI:tä alentava vaikutus. On mahdotonta ennustaa tällaista farmakologista kokonaisvaikutusta analogian perusteella.

Japanin markkinoilla on tällä hetkellä oleva terapeutinen aine ruoskaoireyhtymän (pää- tai kaulavamma) hoitamiseksi, γ -oritsanoli ei muodostu yhdestä ainoasta ainesosasta vaan erilaisista fytosteryylin ja trifenyyliliapon triterpenyyliesterien seoksista. Eräs esimerkki γ -organolista muodostuu feryylihapon kampesteryyli- (14 %), stigmasteryyli- (1 %), β -sitosteryyli- (4 %), sykloartanyyli- (2 %), sykloartenyyli (35 %) ja 24-metyleenisykloartonyyliestereistä (44 %), mutta ainoastaan pienestä määrästä feryylihapon syklobranyyliesteriä.

F. Kuzya et al. julkaisivat äskettäin [*Geriatric Medicine* 18, ss. 519-524 (1980)] seuraavan raportin γ -oritsanolin vaikutuksesta kolesterolimetabolismiin veren runsasrasvaisuutta potevissa rotissa. Raportin mukaan TC nimenomaan aleni rotissa, joille oli syötetty paljon kolesterolia sisältävää ruokavaliota, jossa oli 0,1, 0,5 ja 1 % γ -oritsanolia, verrattuna TC:hen verrokkirotissa, joille oli syötetty samaa ruokavaliota ilman γ -oritsanolia, alentumisasteen riippuessa annostuksesta; TC:n alentumisaste oli suurempi kuin PL:llä ja verrattavissa HDL-C-vaimentumiseen; γ -oritsanoli ei osoittanut mitään aktiviteettiä AI:ssä, mutta pyrki kohottamaan TG:tä ja sillä oli merkittävä vaikutus LPO:n alenemiseen.

K. Mitani et al. mukaan [*Domyaku Koka*, 11, n:o 2, kesäkuu, ss 411-416 (1983)] olivat seerumi TC-arvot rotissa, joille oli syötetty paljon kolesterolia sisältävää ruokavaliota sisältäen 0,5, 1,0 ja 2,0 % γ -oritsanolia 8,1, 23,4 ja 30,9 % alempia kuin verrokkirotilla, joille oli syötetty samaa ruokavaliota, mutta ilman γ -oritsanolia, jolloin mitään merkittävää vaimentumista ei havaittu seerumi TG- ja -PL-arvoissa.

S. Inoue et al. tutkimuksen mukaan [*Domyaku Koka*, 11, n:o 2, kesäkuu, ss. 417-428 (1983)] veren runsasrasvaisuuden vaikutuksesta rasvahypotalamusrottiin, γ -oritsanoli alensi TC:tä vaan ei TG:tä veressä eikä sillä ollut mitään vaikutusta PL:ään ja HDL-C:hen veressä.

Mitä orgaanisiin happoihin tulee R.D. Sharma [*Atherosclerosis*,

37, ss. 463-468 (1980)7 selostaa, että rotissa, joille syötiin paljon kolesterolia sisältävää ruokavaliota, jossa oli 0,2 % orgaanista happoa, aleni TC-taso huomattavasti 10,8 %:lla, kun happo oli feryylihappo ja 9,4 %:lla kun happo oli p-kumariinihappo, verrattuna verrokkirottien TC-tasoon, joille oli syötetty samaa ruokavaliota, mutta ilman näitä orgaanisia happoja; että TG-tason alenemisaste oli 18,7 % feryylihapolla ja 19,8 % p-kumariinihapolla, mutta että nämä arvot eivät olleet merkittäviä; että PL-tason aleneminen oli tuskin huomattavissa kummallakaan näillä hapoilla ja että TC-, TG- tai PL-tason aleneminen oli havaittavissa vaniljahapolla, kafeiinihapolla tai kanelihapolla.

Vaikka orgaanista happoa ei käytetty yksinään, ilmoitettiin seuraavaa α -metyyli-kanelihappojohdannaisien veren runsasrasvaisuutta alentavasta vaikutuksesta. K. Takashima et al. [*Biochemical Pharmacology*, 27, 2631 (1978)7] selostavat α -mono-p-myristyylioksi- α' -metyyli-kinnamoyyliyglyserolin veren runsasrasvaivuutta alentavaa vaikutusta. T. Watanabe et al. [*Journal of Medicinal Chemistry*, 23, 50 (1980)7] selostavat yksityiskohdista synteettisiä menetelmiä p-alkoksikanelihapoille, p-alkoksi- α -metyyli-kanelihapoille, joissa alkyyliryhmä alkoksisubstitueinteissa on 2-propenyyl-, C_8 - C_{18} -alkyyli tai fenyyli; o-, p- ja m-myristyylioksikanelihappoja; m-metoksi-p-alkoksi- α -metyyli-kanelihappoja, joissa alkyyliryhmä alkoksisubstituentissa on C_{12} - tai C_{14} -alkyyli; p-alkoksikinnameatteja ja p-alkoksyyl- α -metyyli-kinnameatteja, joissa alkoksisubstituentin alkyyliryhmä on 2-propenyyl-, metyyli-, butyyli tai C_8 - C_{18} -alkyyli ja esterin alkoholitähde on kloorietyyli, metaryylioksietyyli, monoglyseriditähde, diglyseriditähde jne.; ja näiden yhdisteiden veren runsasrasvaisuutta alentavia vaikutuksia. T. Watanabe et al. selostavat myös menetelmiä p-alkoksi- α -metyyli-kanelihappojen valmistamiseksi, joissa alkoksin alkyyliryhmä on C_8 - C_{16} -alkyyli (JP-patenttihakemus 45582/1976). T. Ota et al. (JP-patenttihakemus 80370/1982) selostavat α -metyyli-p-pyridyylioksikaneli- ja α -metyyli-p-pyridyyli-alkyylioksikanelihappoja ja näiden (C_1 - C_3 -alkyyli)-estereitä, menetelmiä näiden yhdisteiden valmistamiseksi ja näitä yhdisteitä sisältäviä veren runsasrasvaisuutta alentavia seoksia.

Viime aikoina H. Grill et al. (JP-patenttihakemus 25953/1985); DE-patenttihakemus 3326164.4 (1984, kesäkuu, 20)7 ovat selostaneet p-alkoksibentsohappojohdannaisia, kuten N-karboksime-tyyli-4-(2-hydroksi-4-fenyylibutoksi)-bentsamidia ja 4-4-(4'-tert-butyylifenyyli)-2-oksobutoksi7-bentsoehappoa, menetelmiä näiden johdannaisien valmistamiseksi ja näitä johdannaisia sisältäviä runsasrasvaisuutta alentavia seoksia.

Aikaisemmin on myös tehty yrityksiä kolesterolin, fosfolipidien ja triglyseridien tason alentamiseksi veressä syöttämällä suun kautta erilaisia aineita, joita alalla yleensä on pidetty rasvapitoisuutta alentavina aineina tai kolesterolipitoisuutta alentavina apuaineina. Useita synteettisiä veren rasvaisuutta alentavia aineita on saatavana, nimittäin klofibraattia, D-tyroksiinia, kolestyramiinia ja erilaisia nikotiinihappojohdannaisia.

Veren kohonnutta lipidipitoisuutta alentavien aineiden, jotka suotuisasti muuttavat veren lipoproteiinikuvaa, kehittämistä on terveydenhoitoviranomaisten taholla pidetty erittäin tärkeänä valtimon hauraskovetustaudin hoidossa ja ehkäisyssä.

Tunnettujen yhdisteiden sykloartenolin, 24-metyleenisykloartanolin ja syklobranolin veren runsasrasvaisuutta alentavaa vaikutusta on nyt testattu. Testit suoritettiin menetelmän A mukaisesti (urospuolisia Wistar-rottia, jotka aluksi painoivat 100 ± 1 g, syötettiin 2 viikkoa ravinnolla, jota rajoitettiin 10 g:aan päivässä kullekin eläimelle, mutta antaen vettä vapaasti) ja menetelmällä B (urospuolisia Wistar-rottia, jotka aluksi painoivat 100 ± 1 g, syötettiin 4 viikkoa ravinnolla ja vedellä vapaasti). Näiden testimenetelmien yksityiskohtia selostetaan myöhemmin. Tulokset näistä testeistä on esitetty taulukoissa 1 ja 2 (menetelmä A) ja taulukoissa 1-1 ja 2-1 (menetelmä B) ja olivat seuraavat: veren lipidipitoisuutta alentava vaikutus oli molemmissa menetelmissä olennaisesti identtinen. TC-aleneminen seerumissa havaittiin molemmissa ryhmissä, joille oli annettu veren runsasrasvaisuutta aiheuttavaa ravintoa, jossa oli sykloartenolia ja veren runsasrasvaisuutta

aiheuttavaa ravintoa sisältäen syklobrabolia, merkittäväällä tasolla ($P < 0,05$ menetelmän A mukaisesti, $P < 0,01$ menetelmän B mukaisesti), verrattuna siihen, että verrokkiryhmälle annettiin ainoastaan veren rasvaisuutta lisäävää ravintoa. 24-metyleenisykloartanolista aiheutuva TC:n aleneminen oli vähäinen eikä merkittävä menetelmän A mukaisesti, mutta merkittävä ($p < 0,05$) menetelmän mukaisesti. Mitä HDL-C:hen tulee, alensi sykloartenoli sitä merkittävästi ($P < 0,05$ menetelmällä A, $p < 0,01$ menetelmällä B), 24-metyleenisykloartenoli alensi sitä hieman kummallakin menetelmällä, joten se ei ollut merkittävä. Syklobranoli sen sijaan pyrki HDL-C:tä molemmilla menetelmillä, joskin nämä lisäykset eivät olleet merkittäviä. Lie-
nee tarpeetonta mainita, että HDL-C-tason halutaan kohoavan merkittävästi, kuten yllä mainitusta kirjallisuudesta ilmenee.

Keksinnön eräänä tarkoituksena on kehittää veren rasvaisuutta alentavia aineita, jotka merkittävästi alentavat TC:tä ja lisäävät HDL-C:tä seerumissa. Kuten yllä mainittiin, todettiin että jokin triterpenyylialkoholeista, esimerkiksi sykloartenoli, syklobranoli tai 24-metyleenisykloartenoli yksinään alentavat TC-tasoa seerumissa merkittävästi. Mitään lisäystä HDL-C-pitoisuudessa ei kuitenkaan voitu todeta testattaessa veren rasvaisuutta alentavaa vaikutusta menetelmällä A tai B.

Mitä AI:een tulee pyrkivät sykloartenoli ja syklobranoli alentamaan sitä menetelmällä A, kun taas 24-metyleenisykloartenoli osoitti ainoastaan vähäistä pyrkimystä alentamiseen. Menetelmän B mukaan kolmella triterpenyylialkoholilla oli pyrkimys alentaa AI:tä. Mitä TG:hen, PL:ään ja LPO:hon tulee, ei mitään merkittävää muutosta ilmennyt näissä triterpenyylialkoholeissa kummallakaan menetelmällä. Verrattaessa näitä kolmea triterpenyylialkoholia, pyrki syklobranoli alentamaan TC:tä. AI:tä, TG:tä, PL:ää ja LPO:ta, mutta lisäämään HDL-C:tä ja näin ollen se erosi vaikutukseltaan sykloartenolista ja 24-metyleenisykloartanolista. Näin ollen on osoittautunut, että syklobranoli on parempi kuin sykloartenoli ja 24-metyleenisykloartenoli mitä veren rasvaisuutta alentavaan vaikutukseen tulee.

Esillä olevan keksinnön tarkoituksena on näin ollut aikaansaada veren rasvaisuutta alentava aine, joka alentaisi TC-, PL- ja TG-pitoisuuksia seerumissa, kun taas HDL-C-pitoisuus kohoaisi, minkä lisäksi tarkoituksena on ollut aikaansaada aine, joka alentaisi AI- ja LPO-pitoisuuksia samanaikaisesti. Näin ollen tutkimukset ovat keskittyneet sellaisen veren rasvaisuutta alentavan aineen kehittämiseen, jolla on merkittävästi parempi vaikutus vähintään 2-3:ssa yllä mainitussa kuudessa kohdassa kuin tunnetuilla triterpenyylialkoholeilla ja γ -oritsanoleilla. Nyt on aikaansaatu muutamia orgaanisten happojen uusia triterpenyyliesteriä, joilla on erinomainen veren rasvaisuutta alentava vaikutus. Lisäksi on todettu, että feryylihapon kullakin kolmella tunnetulla terpenyyliesterillä, yksiemäksisten tyydyttyneiden rasvahappojen määrätyillä estereillä ja syklobranolilla on yksinään korkea veren rasvaisuutta alentava vaikutus. Näitä asioita on vaikea ennustaa kunkin tunnetun triterpenyylialkoholin, orgaanisten happojen ja γ -oritsanolin ominaisuuksista.

Esillä olevan keksinnön tarkoituksena on aikaansaada tiettyjen orgaanisten happojen uusia triterpenyyliesteriä. Orgaanisten happojen uudet triterpenyyliesterit ovat orgaanisia estereitä, jotka on johdettu seuraavista alkooleista: sykloartenoli, syklobranoli ja 24-metyleenisykloartanoli.

Keksintö koskee näin ollen menetelmää terapeuttisesti aktiivisen triterpenyyliesterin valmistamiseksi, joka on

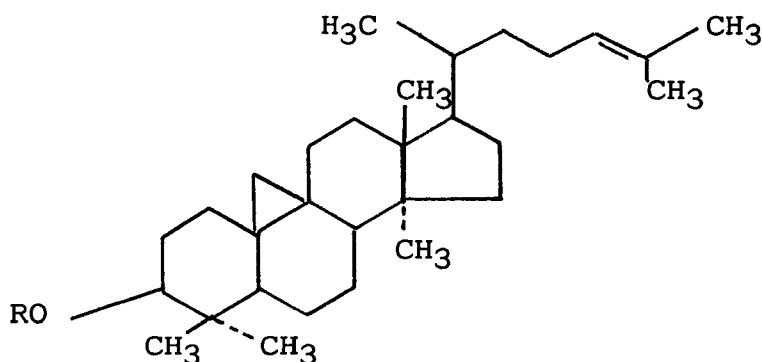
- A) sykloartenyyli-p-nitrokinnamaatti, sykloartenyyli-3-metoksi-4-propionyylioksi- α -metyylikinnamaatti, 24-metyleenisykloartanyyli-3-metoksi-4-propionyylioksi- α -metyylikinnamaatti tai sykloartenyyli-2-metoksi-5-nitrobentsoaatti, tai
- B) sykloartenyyli-4-hydroksi-3-metoksi- α -metyylikinnamaatti, syklobranyyli-4-hydroksi-3-metoksi- α -metyylikinnamaatti, 24-metyleenisykloartanyyli-4-hydroksi-3-metoksi- α -metyylikinnamaatti, sykloartenyyli-4-hydroksi-3-metoksi- α -etyyli-

kinnamaatti, sykloartenyyli-4-hydroksi- α -etyylikinnamaatti, syklobranyyli-3-etoksi-4-hydroksi- α -metyylikinnamaatti tai sykloartenyyli-4-hydroksi-3-propoksi- α -metyylikinnamaatti, tai

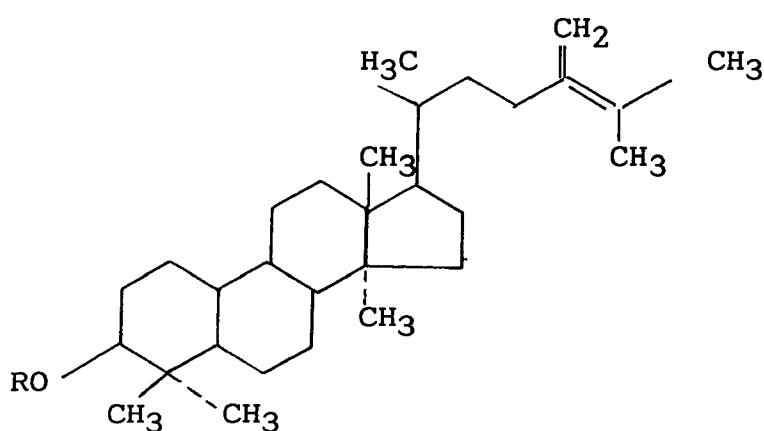
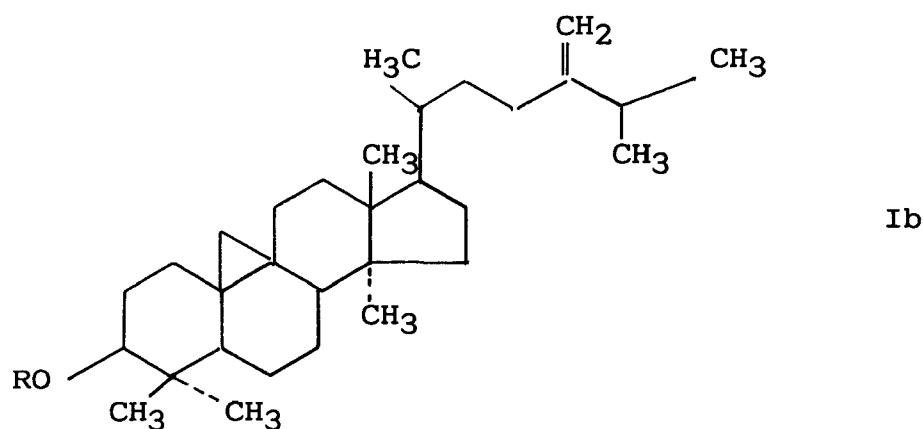
C) sykloartenyyli-p-aminokinnamaatti, syklobranyyli-p-aminokinnamaatti, sykloartenyyli-m-aminokinnamaatti, 24-metyleenisykloartenyyli-m-aminokinnamaatti, sykloartenyyli-5-amino-2-metoksibentsoaatti, syklobranyyli-4-amino-3-metoksikinnamaatti, sykloartenyyli-5-amino-2-propoksi- α -metyylikinnamaatti, 24-metyleenisykloartenyyli-m-amino- α -metyylikinnamaatti, sykloartenyyli-4-amino-3-metoksibentsoaatti, syklobranyyli-5-amino-2-metoksibentsoaatti, sykloartenyyli-4-amino-3-metoksi- α -metyylikinnamaatti, sykloartenyyli-4-amino-3-metoksikinnamaatti, sykloartenyyli-p-amino- α -metyylikinnamaatti, syklobranyyli-m-amino- α -metyylikinnamaatti, sykloartenyyli-5-amino-2-etoksikinnamaatti, 24-metyleenisykloartenyyli-4-amino-3-metoksi- α -metyylikinnamaatti tai 24-metyleenisykloartenyyli-5-amino-2-propoksi- α -metyylikinnamaatti.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat yleensä kiteisiä kiinteitä aineita, joilla on luonteenomaiset sulamispisteet ja ominaiskiertymä ja pysyviä yhdisteitä, jotka, kuten jäljempänä olevista valmistusesimerkeistä ilmenee, eivät ollenkaan hydrolysoitu vaikka niitä kuumennettaisiin 60-70°C:ssa 3 h voimakkaasti happamassa vesiliuoksessa pH-arvossa 0,5-1,5 sekoittaen.

Keksinnön mukaisen kolmen orgaanisen hapon triterpenyyliesterin rakennekaava on esitetty seuraavassa.



Ia



Esillä olevassa keksinnössä tarkoittaa R kaavoissa Ia, Ib ja Ic edellä mainittujen orgaanisten happojen tähdettä.

Kun R on H yleiskaavassa Ia, Ib ja Ic, tarkoittaa kaava Ia sykloartenolia, kaava Ib 24-metyleenisykloartanolia ja kaava Ic syklobranolia. Nämä kolme triterpenyylialkoholia ovat sinänsä tunnettuja.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa siten, että a) ryhmän A) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi sopiva triterpenyylialkoholi saatetaan reagoimaan vastaavan happo-halogenidin kanssa ja saatu triterpenyyliesteri otetaan talteen,

b) ryhmän B) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi vastaava asyloitu yhdiste deasyloidaan selektiivisellä saippuoimisella ja saatu vapaan hydroksiryhmän omaava triterpenyyliesteri otetaan talteen, tai

c) ryhmän C) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi vastaava nitroyhdiste pelkistetään metalli-happosysteemillä ja saatu vapaan aminoryhmän omaava triterpenyyliesteri otetaan talteen.

Seuraavassa selostetaan menetelmää keksinnön mukaisen yhdisteen valmistamiseksi.

Edellä mainittu ²_γ-oritsanoli on sopiva raaka-aine sykloartenolille, 24-metyleenisykloartanolille ja syklobranolille. Kuten edellä on mainittu, ei ²_γ-oritsanoli ole yksi ainoa yhdiste, vaan erilaisten feryylihapon steryyli- ja triterpenyyliesterien seos. Seos muodostuu esim. feryylihapon kampesteryyli- (14 %), stigmasteryyli- (1 %), β-sitosteryyli- (4 %), sykloartanyyli- (2 %), sykloartenyyli- (35 %) ja 24-metyleenisykloartanyyliestereistä (44 %). Viitaten Endo et al.:n [Yukagaku, 18, 63-67 (1968)] menetelmään valmistettiin ²_γ-oritsanolia uudelleenkiteyttämällä toistuvasti, käyttäen asetoni-metanolia (metanolipitoisuus 2-7 %), asetonia ja etyyliasetaatia, jolloin saatiin feryylihapon sykloartenyyliesteri, joka saippuoitiin sykloartenolin erottami-

seksi, sp. 101-102°C, ominaiskiertymä $[\alpha]_D^{21,5} + 49,7^\circ$

(c, 1,01, CHCl₃). Kaasukromatografiassa sykloartenoli antoi yhden ainoan huipun.

Menetelmä 24-metyleenisykloartanolin erottamiseksi:

Endo et al.:n edellä mainitun menetelmän mukaisesti emäliuoksesta sykloartenolin erottamisen jälkeen ²_γ-oritsanolistä saadut kiteet asetyloitiin fridiini-etikkahappoanhydridillä, asetyloitu tuote uudelleenkiteytettiin toistuvasti käyttäen kloroformi-etyyliasetatti-etanolia (4:3:2) ja deasetyloitiin sen jälkeen ja tuote uudelleenkiteytettiin asetoni-metanolista, jolloin saatiin feruliinihapon 24-metyleenisykloartanyyliesteriä, joka sitten saippuoitiin 24-metyleenisykloartanolin erottami-

seksi, sp. 123-124°C, ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{24} + 48,1^\circ$ (c 1,00, CHCl₃). Kaasukromatografiassa tämä antoi yhden ainoan huipun.

Menetelmä syklobranolin erottamiseksi:

γ-Oritsanolia (1,1 kg, syklobranolipitoisuus 0 %), liuotettiin asetoniin (8 l). Sen jälkeen kun jodia (40 g) oli liuotettu siihen, kuumennettiin seos 1,5 h refluksoiden. Seoksen annettiin sen jälkeen jäähtyä, natriumtiosulfaatin 10 %:sta vesiliuosta (500 ml) lisättiin, seosta sekoitettiin 30 min ja vettä (550 ml) lisättiin vielä. Muodostuneet kiteet suodatettiin, pestiin natriumtiosulfaatin 2 %:sella vesiliuoksella (700 ml) ja sen jälkeen vedellä (4 l) ja kuivattiin, jolloin saatiin γ-oritsanolia (1 kg), joka kaasukromatografiassa havaittiin sisältävän 23 % syklobranolia. Tämä kiteinen tuote (1 kg) suspendoitiin kaliumhydroksidin 4 %:seen etanoliliuokseen ja suspensiota kuumennettiin 3 h refluksoiden. Saadun seoksen jäähdyttämisen jälkeen γ-oritsanolin saostunut kaliumsuola suodatettiin ja suspendoitiin metanoliin (8 l) ja suspensiota refluksoitettiin 2 h. Kun saatu seos oli jäähdytetty, suodatettiin saostuneet keltaiset kiteet ja kuivattiin, jolloin saatiin γ-oritsanolin kaliumsuolaa (260 g). Tätä kiteistä tuotetta käsiteltiin samoin kaliumhydroksidin 3 %:sella ja 2 %:sella etanoliliuoksella, jolloin saatiin keltaisia kiteitä (130 g). Tämä tuote osoittautui sisältävän 88 % syklobranolia. Tämä kiteinen keltainen tuote (130 g) saippuoitiin edelleen kaliumhydroksidin 2-n etanoliliuoksella (2,6 l) ja jäänös uutettiin kloroformilla (1,2 l). Uute kuivattiin ja haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin raakaa syklobranolia (80 g, 88 %:nen puhtaus), joka sen jälkeen uudelleen kiteytettiin kolmasti asetonista (1,6 l), jolloin saatiin sitten kiteistä syklobranolia (28 g), sp. 165-166°C, ominaiskiertymä $[\alpha]_D^{25} + 47,0^\circ$ (c 1,00, CHCl₃). Kaasukromatografiassa tämä syklobranoli antoi yhden ainoan huipun.

Menetelmässä a) orgaaninen happohalogenidi saatetaan reagoimaan triterpenyylialkoholin kanssa. Tällöin orgaanisen hapon kyseiset triterpenyyliesterit aikaansaadaan helposti ja korkealla saannolla muuttamalla orgaanisen lähtöainehapon COOH-ryhmä halogenointi-reagenssilla CO-halogeeniryhmäksi, jota seuraa saadun happohalogenidin esteröinti triterpenyylialkoholilla dehydrohalogenointi-aineen läsnäollessa liuottimessa lämpötilassa 10-100°C. Tähän tarkoitukseen edullisia halogenointiaineita ovat tionyylikloridi, sulfuryylikloridi, fosforipentakloridi, fosforioksikloridi, bentsoyylikloridi, ftaloyylikloridi, kloorivety ja bromivety. Esteröinnissä käytettäväksi sopivia dehydrohalogenointiaineita ovat pyridiini, kinoliini, trimetyyliamiini, trietyyliamiini, tripropyyliamiini, tributyyliamiini, magnesium ja dimetyylianiiliini.

Orgaanisten happojen triterpenyyliesterien asyloitu johdannainen voidaan aikaansaada helposti ja korkealla saannolla asyloimalla orgaanisen hapon OH-ryhmä etukäteen, mitä seuraa saadun hapon halogenointi ja esteröinti, kuten menetelmissä a) on esitetty. Menetelmässä b) deasylointi voidaan suorittaa kuumentamalla asyloitu yhdiste ammoniakkin, emäksen (NaOH tai KOH) tai epäorgaanisen hapon (HCl, H₂SO₄ tai H₃PO₄) väkevässä vesiliuoksessa.

Menetelmässä c) voidaan NO₂-ryhmä pelkistää NH₂-ryhmäksi raudalla (tai sinkillä) ja hapolla (HCl, H₂SO₄ tai etikkahappo), tai tinalalla (tai tinakloridilla) ja väkevällä H₂SO₄:llä. Tämä pelkistysmenetelmä käyttäen metallia ja happoa on soveltuvin, koska triterpenyylialkoholiosassa läsnä oleva tyydyttymätön ryhmä ei pelkisty.

Seuraavassa kuvataan keksinnön mukaisten yhdisteiden farmakologista vaikutusta ja valmistusta. Vaikkakin seuraavassa on kuvattu myös muiden kuin keksinnön mukaisten yhdisteiden farmakologista vaikutusta ja valmistusta, on ymmärrettävä, että keksinnön piiriin kuuluvat yksinomaan esimerkeissä 101, 102, 104, 108, 112, 113, 114, 116, 117, 118, 120, 130, 140, 146, 167, 170, 171, 173, 177, 178, 183, 189, 191, 195, 197, 205, 212 ja 213 kuvatut yhdisteet.

Farmakologinen vaikutus:

Seuraavaksi annetaan yksityiskohtainen selostus farmakologisista testeistä keksinnön mukaisille yhdisteille myrkyllisyyden ja veren runsasrasvaisuutta vastustavan vaikutuksen suhteen.

Akuutti myrkyllisyystesti:

Akuutit myrkyllisyystestit suoritettiin käyttäen viittä urospuolista ddy-kantaista hiirtä (30 ± 2 g) ja viisi urospuolista Wistar-kantaista rottia (100 ± 2 g) kullekin yhdisteelle suunkautta.

Esimerkkeinä yhdisteistä, joita käytettiin akuutteihin myrkyllisyystesteihin ovat seuraavat:

esimerkki 29, 4-hydroksi-3-metoksibentsoehapon sykloartenyyli-
esteri,

esimerkki 37, 4-hydroksi-3-metoksibentsoehapon syklobranyyli-
esteri,

esimerkki 86, 4-hydroksi-3-metoksibentsoehapon 24-metyleeni-
sykloartanyyli-esteri,

esimerkki 60, 3-etoksi-4-hydroksibentsoehapon sykloartenyyli-
esteri,

esimerkki 62, 3-etoksi-4-hydroksibentsoehapon syklobranyyli-
esteri,

esimerkki 74, 4-hydroksi-3-prop^oksikanelihapon sykloartenyyli-
esteri,

esimerkki 71, 3-etoksi-4-hydroksikanelihapon syklobranyyli-
esteri,

esimerkki 27, 3,4-dihydroksibentsoehapon sykloartenyyli-esteri,

esimerkki 39, 3,4-dihydroksibentsoehapon syklobranyyli-esteri,

esimerkki 83, p-asetoksikanelihapon 24-metyleenisykloartanyyli-
esteri,

esimerkki 2, 3,4-dihydroksikanelihapon sykloartenyyli-esteri,

esimerkki 32, 3,4-dihydroksikanelihapon syklobranyyli-esteri,

esimerkki 82, 3,4-dihydroksikanelihapon 24-metyleenisykloarta-
nyyli-esteri,

esimerkki 8, o-hydroksibentsoehapon sykloartenyyli-esteri,

esimerkki 41, o-hydroksibentsoehapon syklobranyyli-esteri,

esimerkki 72, 4-asetoksi-3-etoksikanelihapon 24-metyleeni-
sykloartanyyli-esteri,

esimerkki 10, p-hydroksibentsoehapon sykloartenyyli-esteri,

esimerkki 58, p-hydroksibentsoehapon syklobranyyli-esteri,

esimerkki 13, o-metoksibentsoehapon sykloartenyyliesteri,
 esimerkki 14, p-metoksibentsoehapon sykloartenyyliesteri,
 esimerkki 24, nikotiinihapon sykloartenyyliesteri,
 esimerkki 50, nikotiinihapon syklobranyyliesteri,
 esimerkki 20, p-asetamidobentsoehapon sykloartenyyliesteri,
 esimerkki 19, p-aminobentsoehapon sykloartenyyliesteri,
 esimerkki 43, p-aminobentsoehapon syklobranyyliesteri,
 esimerkki 100, m-aminobentsoehapon 24-metyleenisykloartanyyli-
 esteri,
 esimerkki 25, linoleiinihapon sykloartenyyliesteri,
 esimerkki 51, linoleiinihapon syklobranyyliesteri,
 esimerkki 93, linoleiinihapon 24-metyleenisykloartanyyliesteri,
 esimerkki 12, m-hydroksibentsoehapon sykloartenyyliesteri,
 esimerkki 54, m-hydroksibentsoehapon syklobranyyliesteri,
 esimerkki 16, o-nitrobentsoehapon sykloartenyyliesteri,
 esimerkki 47, p-aminobentsoehapon syklobranyyliesteri,
 esimerkki 23, m-aminobentsoehapon sykloartenyyliesteri,
 esimerkki 49, m-aminobentsoehapon syklobranyyliesteri,
 esimerkki 100-1, 4-hydroksi-3-metoksikanelihapon sykloartenyy-
 liesteri (toinen nimi: feruliinihapon sykloartenyyliesteri),
 esimerkki 100-2, 4-hydroksi-3-metoksikanelihapon syklobranyyli-
 esteri,
 esimerkki 100-3, 4-hydroksi-3-metoksikanelihapon 24--metyleen-
 sykloartanyyliesteri,
 esimerkki 101, p-nitrokanelihapon sykloartenyyliesteri,
 esimerkki 102, p-aminokanelihapon sykloartenyyliesteri,
 esimerkki 104, p-aminokanelihapon syklobranyyliesteri,
 esimerkki 108, m-aminokanelihapon sykloartenyyliesteri,
 esimerkki 112, m-aminokanelihapon 24-metyleenisykloartenyyli-
 esteri,
 esimerkki 114, 4-hydroksi-3-metoksi- α -metyylikanelihapon
 sykloartenyyliesteri,
 esimerkki 116, 4-hydroksi-3-metoksi- α -metyylikanelihapon
 syklobranyyliesteri,
 esimerkki 118, 4-hydroksi-3-metoksi- α -metyylikanelihapon 24-
 metyleenisykloartanyyliesteri,
 esimerkki 120, 4-hydroksi-3-metoksi- α -etyylikanelihapon syklo-
 artenyliesteri,

esimerkki 140, 3-etoksi-4-hydroksi- α -metyylikanelihapon syklobranyyliesteri,
 esimerkki 130, 4-hydroksi- α -etyylikanelihapon sykloartenyyliesteri,
 esimerkki 146, 4-hydroksi-3-propoksi- α -metyylikanelihapon sykloartenyyliesteri,
 esimerkki 167, 4-amino-3-metoksibentsoehapon sykloartenyyliesteri,
 esimerkki 173, 5-amino-2-metoksibentsoehapon syklobranyyliesteri,
 esimerkki 189, 4-amino-3-metoksi- α -metyylikanelihapon sykloartenyyliesteri,
 esimerkki 177, 4-amino-3-metoksikanelihapon sykloartenyyliesteri,
 esimerkki 205, p-amino- α -metyylikanelihapon sykloartenyyliesteri,
 esimerkki 183, 5-amino-2-etoksikanelihapon sykloartenyyliesteri,
 esimerkki 212, m-amino- α -metyylikanelihapon syklobranyyliesteri,
 esimerkki 191, 4-amino-3-metoksi- α -metyylikanelihapon 24-metyleenisykloartanyyliesteri,
 esimerkki 197, 5-amino-2-propoksi- α -metyylikanelihapon 24-metyleenisykloartanyyliesteri,
 esimerkki 171, 5-amino-2-metoksibentsoehapon sykloartenyyliesteri,
 esimerkki 170, 2-metoksi-5-nitrobentsoehapon sykloartenyyliesteri,
 esimerkki 178, 4-amino-3-metoksikanelihapon syklobranyyliesteri,
 esimerkki 195, 5-amino-2-propoksi- α -metyylikanelihapon sykloartenyyliesteri,
 esimerkki 213, m-amino- α -metyylikanelihapon 24-metyleenisykloartanyyliesteri,
 esimerkki 113, 3-metoksi-4-propionyylioksi- α -metyylikanelihapon sykloartenyyliesteri,
 esimerkki 117, 3-metoksi-4-propionyylioksi- α -metyylikanelihapon 24-metyleenisykloartanyyliesteri.

Edellä mainittu^{ja} 66:ttä esteriyhdistettä ja verrokkilääkkeinä sykloartenolia, 24-metyylisykloartanolia, syklobranolia ja γ -oritsanolia pakkosyötettiin yllä mainituille hiirille ja rotille kurkkuun työnnettävällä putkella 0,1-5 g/kg:n annoksina hiirille ja 2-6 g/kg:n annoksina rotille. Testeissä eläinhuoneen lämpötila pidettiin 22-23°C:ssa. Antamisen jälkeen eläimiä tarkkailtiin 2 viikkoa. Näillä annoksilla mikään eläimistä ei kuollut. Havainnoinnin aikana ei ilmennyt mitään myrkytysoireita eikä mitään eroa käyttäytymisessä, eikä mitään eroa kehon painossa testieläimissä ja niissä eläimissä, joille ei annettu yhdistettä. Kahden viikon havainnoinnin jälkeen suoritettussa tarkastuksessa mitään makroskooppista vauriota ei havaittu päaelinten missään osassa. Näin ollen keksinnön yhdisteellä on hyvin alhainen myrkyllisyys, niin että LD₅₀-arvoa ei voitu määrittää.

Farmakologinen testimenetelmä A runsasrasvaisuutta vastustavalle vaikutukselle (termiä "menetelmä A" käytetään tässä selityksessä)

Urospuolisia Wistar-rottia (100 $\pm$ 1 g, eläimet ryhmitettiin 10 rotan ryhmäksi) käytettiin testieläiminä. Verrokkiryhmälle valmistettiin ravintoa sekoittamalla perusteellisesti 20 % kaseiinia, 62,5 % glukosia, 10 % hydrattua kookospähkinäöljyä, 2 % agarjauhetta, 4 % vitamiinipitoista suolaseosta, 1 % kolesterolia ja 0,5 % koliinihappoa (Fukushima et al. selostavat tätä seosta julkaisussa "Yakugaku Zasshi", 89, n:o 6, ss. 857-862 (1962)7. Testiryhmille valmistettiin ravintoa sekoittamalla hyvin sykloartenolia, 24-metyleenisykloartanolia ja syklobranolia, 1 % kutakin, verrokkiryhmän ravintoon. Jokaista rottia pidettiin häkissä, jonka vakiolämpötila oli 23 $\pm$ 1°C ja suhteellinen kosteus 55 $\pm$ 5 % 2 viikkoa, jona aikana annettiin 10 g ainetta päivässä. Lopuksi rottia pidettiin paastossa lukuunottamatta veden suhteen 16 h (14. testipäivän klo 16:sta 15. testipäivään klo 8:aan) ja nukutuksessa pentobarbitaalinatriumilla (tavaramerkki: Nembutal), verta otettiin kustakin rotasta sen laskevasta vatsa-arotasta. Sen jälkeen seerumin TC, HDL-C, TG, PL ja LPO mitattiin alla selostettavalla tavalla.

Farmakologinen testimenetelmä B runsasrasvaisuutta vastustavalle vaikutukselle (termiä "menetelmä B" on käytetty tässä selityksessä)

Urospuolisia Wistar-rottia (100 ± 1 g, eläimet muodostettiin 8 rotan ryhmäksi paitsi, että verrokkiryhmässä, jolle syötettiin runsasrasvaisuutta aiheuttavaa ravintoa, oli 16 rottia. Käytettiin testieläimiä. Jauhemaista ravintoa (CE-2, toimittaja Clea Japan, Inc.) käytettiin normaaliravintona. Runsasrasvaisuutta aiheuttavaa ruokavaliota valmistettiin vahvistamalla normaaliravinto kolesterolilla (1 %) ja koliinihapolla (0,5 %). Kukin annettava testiyhdiste (1 %) sekoitettiin runsasrasvaisuutta aiheuttavan ruokavalion kanssa. Rottia pidettiin pareittain häkeissä ja annettiin ennakolta määrättyä ruokavaliota ja vettä vapaasti. Sen jälkeen rottia syötettiin 4 viikkoa vakiolämpötilassa $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$ ja suhteellisessa vakiokosteudessa 55 ± 5 %. Lopuksi rottia pidettiin paastossa lukuunottamatta veden suhteen 16 h (28. testipäivän klo 16:sta 29. testipäivän klo 8:aan), ja nukutuksessa pentobarbitaalinatriumilla (tavaramerkki: Nembutal), verta otettiin kunkin rotan laskevasta vatsa-arotasta. Sen jälkeen seerumin TC, HDL-C, TG, PL ja LPO mitattiin seuraavasti.

Menetelmä seerumin TC:n määrittämiseksi

Käytettiin TC-välinepakkausta K (Nippon Shoji Kaisha, Ltd.). Tämän määrittäytksen periaate on seuraava: seerumissa oleva kolesteroliesteri hydrolysoidaan kolesteroliesterihiydrolaasilla vapaaksi kolesteroliksi ja rasvahapoiksi. Kaikki vapaa kolesterolia hapetetaan kolesterolioksidaasilla Δ^4 -kolestenonin ja vetyperoksidin muodostamiseksi. Fenoli ja 4-aminoantipyriini kondensoidaan hapettavasti yhdessä muodostuneella vetyperoksidilla ja peroksidaasilla. Muodostunut punainen kinoniväriaine mitataan kolorimetrisesti absorption suhteen 500 nm:ssä käyttäen spektrofotometriä, siten määrittäen TC:n.

Väriä kehittävä nesteen valmistus:

Väriä kehittävä reagenssi: yksi bialli (ainesosat: kolesterolia-

esteraasi 25 000 y, kolesterolioksidaasi 25 y, peroksi-
daasi 3554 u, 4-aminoantipyriini 20 mg).

Puskuriliuos: 100 ml liuosta sisältää fenolia (33,3 mg), ka-
liumdivetyfosfaattia (489,9 mg) ja vedetöntä dinatriumvety-
fosfaattia (908,5 mg) puhdistetussa vedessä.

Standardiliuos: 100 ml liuosta sisältää kolesterolia (300 mg).

Liuosta, jossa on yksi biaali yllä olevaa väriä kehittävää
reagenssia 160 ml:ssa puskuriliuosta nimitetään väriä kehittä-
väksi nesteeksi.

Väriä kehittävä neste (3,0 ml) sekoitetaan hyvin näyteseeru-
min (0,02 ml) kanssa. Kerran 15 minuutiksi 37°C:een kuumennet-
tua seosta mitataan absorption suhteen 500 nm:ssä spektrofoto-
metrillä. Havaittu absorbenssi merkitään EA:lla. Toisaalta
väriä kehittävä neste (3,0 ml) sekoitetaan hyvin standardi-
liuoksen kanssa. Seosta käsitellään ja absorbenssi mitataan
500 nm:ssä samalla tavoin kuin yllä. Saatu absorbenssi merki-
tään ES:llä. Sekä EA että ES määritetään sokkotestiärvon suh-
teen, joka on tehty käyttäen pelkästään väriä kehittävää nes-
tettä (3,0 ml).

$$\text{TC-arvo (mg/dl)} = \frac{\text{EA}}{\text{ES}} \times 300 \text{ mg/dl}$$

Menetelmä seerumi-HDL-C:n määrittämiseksi

Käytettiin HDL-C-välinepakkausta (Nippon Shiji Kaisha, Ltd.:ltä).
Seerumissa olevaa erittäin suuritiheyksistä lipoproteiinia
(VLDL) sekä matalatiheyksistä lipoproteiinia (LDL) saostetaan
hepariinin vaikutuksella. Sakka erotetaan sentrifugoimalla.
Suuritiheksinen lipoproteiini (HDL) liuotetaan erottuneeseen
päällä olevaan nesteeseen. Tässä fraktiossa ovat kolesteroli-
esterit hydrolysoidaan kolesteroli-esterihydrolaasilla vapaak-
si kolesteroliksi ja rasvahapoksi. Kaikki vapaa kolesteroli
hapetetaan kolesterolioksidaasilla Δ^4 -kolestenonin ja vetyper-
oksidin muodostamiseksi. Fenoli ja 4-aminoantipyriini konden-

soidaan hapettavasti yhdessä muodostuneella vetyperoksidilla ja peroksidaasilla. Muodostunut punainen kinonivärjäysaine mitataan kolorimetrisesti absorption suhteen 500 nm:ssä käyttäen spektrofotometriä, jolloin määritettiin HDL-C.

Menetelmä seerumi PL:n määrittämiseksi:

Määrittelykseen käytettiin PL-välinepakkausta K (Nippon Shoji Kaisha, Ltd.:ltä). Lesitiiniä, sfingomyeliiniä ja lysollesiiniä hajotetaan fosfolipaasilla D koliiniksi ja fosfatidihapoksi, N-asyylisfingosyylifosfaatiksi tai lysofosfatidihapoksi. Saatu koliini hajotetaan kvantitatiivisesti koliinioksidaasilla vetyperoksidiksi ja betaiiniksi. Tällä vetyperoksidilla ja periksidaasin avulla fenoli ja 4-aminoantipyriini kondensoidaan punaiseksi kinonipigmentiksi, sen jälkeen tämän absorbenssi mitataan 500 nm:ssä spektrofotometrillä, jolla määritetään PL.

Menetelmä seerumi-TG:n määrittämiseksi:

Seerumin TG-taso määritettiin triglyseriditestivälinepakkauksella (Wako Pure Chemical Industries Ltd.:ltä), jossa asetyyliasetonia käytettiin reagenssina, seuraavaan tapaan: seerumi-proteiineja saostetaan, kun isopropyylialkoholia ja näyteseerumia sekoitetaan. Siten seerumilipidejä ja sakkarideja uuteetaan isopropyylialkoholikerrokseen. Adsorbenttia lisätään isopropyylialkoholiliuokseen värjäystä häiritsevien aineiden adsorboimiseksi. Seoksen sentrifugoinnin jälkeen kaliumhydroksidia lisätään päällä olevan nesteen osaan siten saippuoiden triglyseridin glyserolin vapauttamiseksi. Sen jälkeen seoksen pH säädetään arvoon 6 lisäämällä puskuriliuosta ja natriummeta-perjodaattiliuosta lisätään glyserolin hapettamiseksi muura-haishapoksi (1 mooli moolista glyserolia) ja formaldehydiksi (2 moolia moolista glyserolia). Saadun formaldehydin annetaan reagoida asetyyliasetonin kanssa ja ammoniakin kanssa puskuriliuoksessa muodostaen syklistä yhdistettä 3,5-diasetyyli-1,4-dihydrobutidiinia. Tämä keltainen pigmentti määritetään mittaamalla absorbenssi 410 nm:ssä spektrofotometrillä, jolla määritetään TG-pitoisuus.

Menetelmä seerumin LPO:n määrittämiseksi:

Tähän määrittelykseen käytettiin lipoperoksiditestivälinepak-
kausta (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.:ltä) Yagi:n
tiobarbituriinihappomenetelmän mukaisesti [K. Yagi. Biochem.
Med. 15, s 212 (1976), Vitamin 49, s. 403 (1975)]. Fysiolo-
gista suolaliuosta (1,0 ml) lisätään näyteseerumiin (0,05 ml)
ja seosta sekoitetaan hellävaraisesti. Seoksen sentrifugoin-
nin jälkeen (3000 kierr/min, 10 min) lisätään 1/12 N-H₂SO₄
(4,0 ml) ja sekoitetaan hyvin päällä olevan nesteen (0,5 ml)
kanssa. Volframihapon 10 %:sta vesiliuosta (0,5 ml) lisätään
siihen ja seosta sekoitetaan hyvin, annetaan seistä 5 min ja
sentrifugoidaan 3000 kierr/min 10 min. Saatu sakka suspendoi-
daan perusteellisesti seokseen, jossa on 1/12 NH₂SO₄ (2,0 ml)
ja fosfovolframihapon 10 %:sta vesiliuosta sekoittimella.
Suspensiota sentrifugoidaan sen jälkeen 3000 kierr/min 10 min,
sitten saatu sakka suspendoidaan tislattuun veteen (4,0 ml)
sekoittimella. Sen jälkeen suspensioon sekoitetaan hyvin
TBA-reagenssia (1,0 ml; 50 %:sta etikkahappoliuosta, jossa on
tiobarbituurihappoa). Seos pannaan sentrifugiputkeen ja kuumen-
netaan kiehuvaassa vesihauteessa 60 min lasipallon ollessa ase-
tettuna putken päälle. Kun putkea on jäähdytetty 5 min juokse-
vassa vedessä lisätään butanolia (5,0 ml) seokseen ja sekoite-
taan hyvin 20 s sekoittimella putken ollessa suljettuna, jol-
loin reaktiotuote uuttuu butanoliin. Seosta sentrifugoidaan
300 kierr/min 10 min. Butanolikerroksenfluoresenssi mitataan.
Kun nollapiste on säädetty sokkotestillä mitataan 0,1 ml:n
standardiliuoksen (1,1,3,3-tetraetoksipropaani 5 n mooli/ml)
ja näytteen (F) fluoresenssi-intensiteetti 553 nm:ssä viritys-
aaltopituudella 515 nm. Se on, tässä menetelmässä LPO:n reak-
tiotuote tiobarbituurihapon kanssa on identtinen malonidialde-
hydin ja tiobarbituurihapon reaktiotuotteen kanssa. Näin ollen
LPO-pitoisuus määritetään malonidialdehydin määränä 1 ml:ssa
seerumia. Standardiliuos on 5 n moolia/ml 1,1,3,3-tetraetoksi-
propaanin vesiliuosta, mikä muuttuu kvantitatiivisesti maloni-
aldehydiksi. Koska tässä menetelmässä käytetään 0,1 ml standar-
diliuosta, on 1,1,3,3-tetraetoksipropaanin käytetty määrä 0,5 n
mooli. Näin ollen LPO-pitoisuus lasketaan seuraavalla kaavalla:

LPO-pitoisuus (n mooli/ml seerumia) =

$$0,5 \times \frac{f}{F} \times \frac{1,0}{0,05} \times \frac{1,05}{0,5} = \frac{f}{F} \times 21$$

Farmakologisten rasvapitoisuutta alentavien vaikutustestien tulokset:

Esillä olevan keksinnön mukaisten tyypillisten yhdisteiden rasvapitoisuutta alentavaa vaikutusta seerumilipideissä ja seerumilipidihydroperoksidissa on selostettu alla. Tällöin valitut yhdisteet ovat samat kuin akuutin myrkyllisyyden selostuksessa. Testit suoritettiin yllä olevien menetelmien mukaisesti, joissa rotille syötettiin erittäin kolesterolipitoista ravintoa.

Tulokset testeistä veren rasvapitoisuuden alentamiseksi sykloartenolilla, syklobranolilla ja 24-metyleenisykloartanolilla, joita käytetään verrokkilääkkeinä, on esitetty taulukoissa 1 ja 2 (menetelmän A mukaisesti) ja taulukoissa 1-1 ja 2-1 (menetelmän B mukaisesti). Näiden yhdisteiden vaikutukset on selostettu.

Esillä olevan keksinnön yhdisteiden veren rasvaisuutta alentavat vaikutukset, testattuna menetelmän A mukaisesti, on esitetty taulukoissa 3-14, 14-1 ja 14-2. Esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden ja sykloartenolin, syklobranolin, 24-metyleenisykloartanolin ja γ -oritsanolin (vertailulääkkeet) vaikutukset menetelmällä B on esitetty taulukoissa 3-1 - 8-1. Taulukot 3-1 - 8-1 indikoivat, että normaali ravintoa saavan ryhmän (merkitty N:llä) TC, PL ja LPO vaimenivat hyvin merkittävillä tasoilla ($p < 0,001$, merkitty ***) poikkeuksetta kun taas HDL-C nousi hyvin merkittävillä tasoilla ($p < 0,001$), päinvastoin kuin vertailuryhmässä, jolle syötettiin runsasrasvaista ravintoa (merkitty C:llä). TG N:ssä pyrki vaimenemaan, mikä ilmeni C:ssä, mutta tämä ero arvojen TG N:ssä ja C välillä ei ollut merkittävä.

Seerumilipidien ainesosien parantavat veren rasvaisuutta alentavat vaikutukset havaittiin selvästi ryhmissä, joille annettiin

runsaasti rasvaa sisältävää ravintoa, joka sisälsi jokaista esillä olevan keksinnön mukaista yhdistettä tai kutakin vertailulääkettä, verrattuna niihin ryhmässä, jolle annettiin anoastaan runsaasti rasvaa sisältävää ravintoa. Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet aikaansaivat erityisesti merkittävästi paremmat vaikutukset TC:n, HDL-C:n, PL:n ja LPO:n seerumlipidiaineesosiin kuin vertailuyhdisteet.

Menetelmän A mukaan TC-taso muuttui esillä olevan keksinnön yhdisteillä seuraavasti: esimerkin 49 yhdiste vaimensi TC-tasoa hyvin merkittävällä tasolla ($p < 0,001$). Esimerkkien 37, 62, 71, 27, 39, 8, 41, 10, 58, 13, 14, 19, 43, 100, 25, 51, 93, 100-1, 100-2, 101, 105 ja 109 yhdisteet vaimensivat TC-tasoa keskimääräisen merkittävällä tasolla. Esimerkkien 29, 86, 60, 74, 83, 32, 72, 24, 50, 20, 12, 16 ja 23 yhdisteet vaimensivat TC-tasoa hyvin vähän merkitsevillä tasolla ($p < 0,05$). Esimerkkien 2, 82 ja 47 yhdisteet eivät vaimentaneet TC:tä merkittävästi, vaan pyrkivät vaimentamaan näennäisesti.

Menetelmän B mukaisesti TC-tasot vaimenivat vertailuläkkeillä, so. kolmella triterpenyylialkoholilla ja γ -oritsanolilla kohtalaisen merkitsevillä tasolla ($p < 0,01$) verrattuna TC-tasoihin vertailuryhmässä, jolle annettiin runsaasti rasvaa sisältävää ravintoa ainoastaan. Esimerkkien 114, 116, 118, 189, 205, 212, 191, 197, 171, 178, 195 ja 213 yhdisteet sen sijaan vaimensivat TC-tasoa hyvin merkitsevillä tasolla ($p < 0,001$). Esimerkkien 120, 140, 130, 146, 167, 173, 177, 183, 170, 113 ja 117 yhdisteet vaimensivat TC-tasoa kohtalaisen merkittävinä tasoina ($p < 0,01$).

Keksinnön mukaiset yhdisteet vaikuttivat HLD-C-pitoisuuksiin menetelmän A mukaisesti seuraavasti: esimerkin 8 yhdiste nosti HLD-C-pitoisuuksia hyvin merkitsevällä tasolla ($p < 0,001$), esimerkkien 37, 62 ja 39 yhdisteet kohtalaisen merkitsevillä tasolla ($p < 0,01$) ja esimerkkien 71, 27, 83, 41, 51, 100-1, 105 ja 109 yhdisteet hyvin vähän merkitsevällä tasolla ($p < 0,05$). Esimerkkien 86, 74, 10, 12, 47 ja 49 yhdisteet tuskin muuttivat tai vaimensivat hieman HLD-C-pitoisuuksia,

kun taas muiden esimerkkien yhdisteet osoittivat pyrkimyksiä niiden nostamiseen, mutta ainoastaan merkityksettömästi.

Menetelmän B mukaisesti testiyhdisteiden vaikutus HDL-C:hen olivat seuraavat: verrokkilääke sykloartenoli aiheutti alenemisen merkittäväällä tasolla ($p < 0,01$) kun taas muut verrokkilääkkeet syklobranoli, 24-metyleenisykloartanolia ja γ -oritsanoli osoittivat pyrkimyksiä nostaa tai vaimentaa, mutta merkityksettömästi. Sen sijaan esimerkkien 114, 116, 118, 140, 146, 167, 173, 189, 177, 205, 212 ja 213 yhdisteet nostivat HDL-C-tasoja hyvin merkitsevässä määrin ($p < 0,001$) ja esimerkkien 120, 130, 183, 191, 197, 171, 178, 195, 113 ja 117 yhdisteet lisäsivät merkitsevästi ($p < 0,01$). Esimerkin 170 yhdiste aiheutti nousun hyvin merkittäväällä tasolla ($p < 0,05$). Esimerkkien 116, 118, 140, 167, 173, 170, 178, 195 ja 213 yhdisteet aiheuttivat erityisesti huomattavan nousun HDL-C-pitoisuuksissa verrattuna normaalia ravintoa saavaan ryhmään.

Mitä AI:een tulee, pyrkivät kaikki yhdisteet ilmeisesti vaimentamaan AI-tasoja poikkeuksetta menetelmän A tai B mukaisesti.

Menetelmän A mukaisesti TG ei vaimentunut merkittäväällä tasolla, vaan pysyi samana tai vaimeni hieman kaikilla testatuilla yhdisteillä, paitsi että esimerkin 49 yhdiste aiheutti vaimenemisen kohtalaisen merkittävässä määrin ($p < 0,01$) ja esimerkkien 100-1, 100-2 ja 101 yhdisteet alhaisella merkittävyydellä ($p < 0,05$). Menetelmän B mukaisesti keksinnön mukaiset yhdisteet kuten myös verrokkilääkkeet pyrkivät hieman tai jos-sakin määrin alentamaan TG:tä, mutta merkityksettömästi.

Mitä PL:ään tulee, alensivat esimerkkien 62, 71, 27, 39, 8, 41, 72, 24, 50, 20, 19, 43, 25, 51, 93, 49 ja 100-2 yhdisteet menetelmän A mukaisesti PL-tasoja merkittävästi ($p < 0,001$), esimerkkien 29, 37, 60, 74, 83, 58, 12, 14, 100 ja 101 yhdisteet merkittävästi ($p < 0,01$) ja esimerkkien 86, 32, 23, 100-1, 105 ja 109 yhdisteet merkittävästi ($p < 0,05$). Esimerkkien 2, 82, 12, 16 ja 47 yhdisteet osoittivat ilmeisiä pyrkimyksiä vaimentaa, mutta ainoastaan merkityksettömästi.

Menetelmän B mukaisesti verrokkilääkkeet pyrkivät hieman vaimentamaan PL:ää, mutta merkityksettömästi. Sen sijaan esimerkkien 114, 116, 118, 140, 146, 171, 195 ja 213 yhdisteet vaimensivat PL-tasoa merkittävästi ($p < 0,001$), esimerkkien 120, 130, 189, 205, 212, 191, 197, 170, 178, 113 ja 117 yhdisteet merkittävästi ($p < 0,01$) ja esimerkkien 167, 173, 177 ja 183 yhdisteet merkittävästi ($p < 0,05$).

Mitä LPO:hon tulee, esimerkkien 10, 58, 13, 14, 19, 43, 100, 25, 51, 93, 101, 102, 104 ja 112 yhdisteet vaimensivat menetelmän A mukaisesti LPO-tasoa merkittävästi ($p < 0,001$), esimerkin 50 yhdiste merkittävästi ja esimerkkien 29, 37, 60, 62, 71, 24, 12, 16, 47, 23 ja 49 yhdisteet merkittävästi ($p < 0,05$). Muut keksinnön yhdisteet osittivat selviää pyrkimyksiä vaimentamiseen, mutta ainoastaan merkityksettömästi. Menetelmän B mukaisesti verrokkilääke γ -oritsanoli vaimensi LPO:ta merkittävästi ($p < 0,01$) ja verrokkilääkkeet triterpenyylialkoholit osoittivat ilmeisiä pyrkimyksiä vaimentamiseen, mutta ainoastaan merkityksettömästi. Sen sijaan esimerkkien 114, 116, 118, 120, 140, 130, 146, 189, 205, 212, 183, 191, 197, 171, 178, 195 ja 213 yhdisteet vaimensivat LPO:ta merkittävästi ($p < 0,001$) ja esimerkkien 167, 173, 177, 170, 113 ja 117 yhdisteet merkittävästi ($p < 0,01$).

Kuten yllä on selostettu pyrkivät useimmat keksinnön mukaiset yhdisteet menetelmän A tai B testien mukaisesti ilmeisesti nostamaan HDL-C-pitoisuuksia ja vaimentamaan TC-, AI-, PL- ja LPO-tasoa. Verrattuna vaikutuksiin, jotka saatiin antamalla pelkästään vapaita triterpenyylialkoholeja, on ilmeistä, että nämä keksinnön mukaisten yhdisteiden veren rasvaisuutta alentavat vaikutukset ovat synergistisiä vaikutuksia.

Lisäykset niiden rottien kehon painossa, joita käytettiin veren rasvaisuutta alentavia vaikutuksia osoittaviin testeihin menetelmän B mukaisesti, on esitetty taulukoissa 9-1 ja 10-1. Nämä taulukot osoittavat, että normaali ravintoa saavien rottien kehon paino kohosi merkittävästi ($p < 0,001$) verrat-

tuna verrokkiryhmän rottien painoon, joille annettiin runsasrasvaista ravintoa. Rottaryhmissä, joille annettiin runsaasti rasvaa sisältävää ravintoa, joka sisälsi kutakin keksinnön mukaista tyyppillistä yhdistettä, ja rottaryhmissä, joille annettiin runsaasti rasvaa sisältävää ravintoa, joka sisälsi jokaista verrokkilääkettä, ilmeni hieman painon nousua, mutta merkityksettömästi verrattuna verrokkiryhmän rottiin, joille annettiin ainoastaan runsaasti rasvaa sisältävää ravintoa.

Seuraavaan taulukkoon A on koottu keksinnön mukaisilla yhdisteillä ja vertailuyhdisteillä (esimerkki 100-1, sykloartenolin feryylihapoesteri; tunnettu viitteestä Chemical Abstracts, vol. 98 (1983), 70637k) saadut AI-arvot ilmaistuna prosentuaalisena erona.

Taulukko A

<u>Esimerkki</u>	<u>Taulukko</u>	<u>AI-ero %:eissa</u>
100-1	14	-20,6
114	4-1	-78,4
116	"	-94,1
118	"	-91,9
120	"	-66,6
140	"	-88,0
130	"	-60,5
146	"	-65,6
171	8-1	-71,6
170	"	-74,9
178	"	-88,9
195	"	-88,3
213	"	-93,0
113	"	-63,5
117	"	-64,3
101	14-2	-53,2
102	"	-58,4
104	"	-59,1
108	"	-53,7
112	"	-53,8
167	6-1	-86,3
173	"	-79,1
189	"	-76,9
177	"	-62,8
205	"	-76,7
212	"	-75,9
183	"	-58,2
191	"	-68,0
197	"	-59,2

Verokiläkkien vaikutus veren lipiditasoon

Taulukko 1

Näyte	TC		HDL-C		AI	TG		PL		LPO	
	mg/dl	SD	mg/dl	SD		mg/dl	SD	mg/dl	SD	n	mooli/ml SD
C	205,1	+27,4	81,5	+10,1	1,517	34,3	+4,8	173,6	+11,0	2,27	+0,38
1	173,5*	+32,1	72,0*	+9,4	1,410	38,0	+5,2	173,7	+12,1	2,03	+0,23
2	168,0*	+30,4	90,3	+9,3	0,860	30,6	+4,9	168,2	+10,8	1,98	+0,27
3	200,1	+33,5	76,8	+8,9	1,605	33,3	+6,5	167,0	+13,0	2,40	+0,25

(Huomautuksia)

Näyte riville, C: 10 rottaa sisältävän verrokkiryhmän seerumi, joille oli annettu runsaasti rasvaa sisältävää ravintoa taulukoissa 1 - 14-1.

1: 10 rotan ryhmän seerumi, joilla oli annettu runsaasti rasvaa sisältävää ravintoa, joka sisälsi 1 % sykloartenolia verrokkilääkkeenä taulukoissa 1-2.

2: 10 rotan ryhmän seerumi, joille oli annettu runsaasti rasvaa sisältävää ravintoa, jossa oli 1 % syklobranolia verrokkilääkkeenä taulukoissa 1 ja 2.

3: 10 rotan ryhmän seerumi, joille oli annettu runsaasti rasvaa sisältävää ravintoa, jossa oli 1 % 24-metyleenisykloartanolia verrokkilääkkeenä taulukoissa 1 ja 2.

Merkki * : Merkittävyydestä (p < 0,05)

SD : Standardipoikkeama.

Nämä huomautukset koskevat alla olevia taulukoita.

Taulukko 3

Näyte (Esimerkki n:o)	TC		HDL-C		AI	TG		PL		LPO	
	mg/dl	SD	mg/dl	SD		mg/dl	SD	mg/dl	SD	n mooli/ml	SD
C	192,6	+24,3	96,2	+8,2	1,002	33,2	+8,1	180,9	+14,7	2,33	+0,35
29	162,7*	+23,4	101,0	+8,2	0,611	32,7	+8,5	160,6**	+14,9	1,95*	+0,30
37	161,2**	+22,8	110,4**	+9,4	0,460	31,0	+7,8	155,4**	+14,7	1,91*	+0,32
86	165,6*	+25,0	91,9	+9,7	0,802	33,1	+8,3	163,2*	+17,2	2,06	+0,28
60	164,9*	+24,0	102,5	+9,2	0,609	32,8	+8,8	161,4**	+15,2	1,98*	+0,33
62	159,5**	+23,2	108,2**	+9,3	0,474	32,0	+9,2	156,5**	+13,8	1,94*	+0,32
74	165,1*	+23,3	92,4	+8,9	0,787	33,1	+7,4	162,1**	+14,5	2,09	+0,33
71	161,4**	+23,6	106,0*	+9,4	0,523	32,9	+8,3	157,7**	+15,6	1,96*	+0,30

(Huomautuksia) Merkki ** : merkittävyystaso ($p < 0,01$)

*** : merkittävyystaso ($p < 0,001$)

Esimerkki n:o : 10 rotan ryhmän seerumi, joille oli annettu runsaasti rasvaa
sisältävää ravintoa, jossa oli 1 % kunkin esimerkin yhdistettä
taulukkoissa 3 - 14-2.

Nämä huomautukset koskevat myös alla olevia taulukoita.

Taulukko 4

Näyte (esimerk- ki n:o)	TC		HDL-C		AI		TG		PL		LPO	
	Ero mg/dl	Prosen- tuaalinen ero	Ero mg/dl	Prosen- tuaalinen ero	Ero	Prosen- tuaalinen ero	Ero mg/dl	Prosen- tuaalinen ero	Ero mg/dl	Prosen- tuaalinen ero	Ero n moolia/ml	Prosen- tuaali- nen ero
29	-29,9	-15,5	+ 4,8	+ 5,0	-0,391	-39,0	-0,5	-1,5	-20,3	-11,2	-0,38	-16,3
37	-31,4	-16,3	+14,2	+14,8	-0,542	-54,1	-2,2	-6,6	-25,5	-14,1	-0,42	-18,0
86	-27,0	-14,0	- 4,3	- 4,5	-0,200	-20,0	-0,1	-0,3	-17,7	- 9,8	-0,27	-11,6
60	-27,7	14,4	+ 6,3	+ 6,5	-0,393	-39,2	-0,4	-1,2	-19,5	-10,8	-0,35	-15,0
62	-33,1	17,2	-12,0	+12,5	-0,528	-52,7	-1,2	-3,6	-24,4	-13,5	-0,39	-16,8
74	-27,5	14,3	- 3,8	- 4,0	-0,215	-21,5	-0,1	-0,3	-18,8	-10,4	-0,24	-10,4
71	-31,2	16,2	+ 9,8	+10,2	-0,479	-47,8	-0,9	-2,8	-23,2	-12,8	-0,37	-15,9

Taulukko 5

Näyte (esimerk- ki n:o)	TC		HDL-C		AI	TG		PL		LPO	
	mg/dl	SD	mg/dl	SD		mg/dl	SD	mg/dl	SD	n	moollia/ml
C	217,1	+25,2	80,9	+10,2	1,684	42,8	+6,4	179,7	+10,9	2,31	+0,40
27	186,1**	+22,7	95,2*	+12,3	0,955	40,4	+5,7	160,3***	+11,0	1,99	+0,38
39	176,9**	+23,3	98,1**	+11,4	0,803	39,8	+7,2	155,1***	+12,2	-1,99	+0,35
83	192,1*	+23,1	93,3*	+10,8	1,059	41,1	+6,5	162,1**	+9,7	2,02	+0,27
2	194,5	+23,1	89,2	+10,7	1,180	41,3	+7,1	170,2	+10,3	2,05	+0,34
32	190,4*	+23,2	89,2	+11,2	1,135	40,7	+5,5	168,2*	+11,4	2,06	+0,29
82	195,8	+25,0	87,9	+11,3	1,228	42,3	+5,3	173,9	+12,7	2,08	+0,29
8	177,8**	+24,5	101,1***	+10,8	0,759	41,3	+6,6	148,8***	+11,8	2,01	+0,29
41	175,6**	+23,8	92,9*	+10,6	0,890	41,5	+6,3	156,7	+10,9	2,01	+0,35
72	186,5*	+22,7	89,2	+10,2	1,091	41,8	+6,1	160,3***	+9,8	2,07	+0,44

Taulukko 6

Näyte (Esimerk- ki n:o)	TC		HDL-C		AI		TG		PL		LPO	
	Ero mg/dl	Prosen- tuaali- nen ero	Ero mg/dl	Prosen- tuaali- nen ero	Ero mg/dl	Prosen- tuaali- nen ero	Ero mg/dl	Prosen- tuaali- nen rto	Ero mg/dl	Prosen- tuaali- nen ero	Ero n moolia/ml	Prosen- tuaali- nen ero
27	-31,0	-14,3	+14,3	+17,7	-0,729	-43,3	-2,4	-5,5	-19,4	-10,8	-0,32	-14,0
39	-40,2	-18,5	+17,2	+21,2	-0,881	-52,3	-3,0	-6,9	-24,6	-13,7	-0,32	-14,0
83	-25,0	-11,5	+12,4	+15,3	-0,625	-37,1	-1,7	-4,0	-17,6	-9,8	-0,29	-12,7
2	-22,6	-10,4	+8,3	+10,2	-0,504	-29,9	-1,5	-3,5	-9,0	-5,0	-0,26	-11,2
32	-26,7	-12,3	+8,3	+10,2	-0,549	-32,6	-2,1	-4,8	-11,5	-6,4	-0,25	-10,7
82	-21,3	-9,8	+7,0	+8,7	-0,456	-27,1	-0,5	-1,2	-5,8	-3,2	-0,23	-9,8
8	-39,3	-18,1	+20,2	+25,0	-0,925	-54,9	-1,5	-3,5	-30,9	-17,2	-0,30	-13,0
41	-41,5	19,1	+12,0	+14,8	-0,794	-47,1	-1,3	-3,0	-23,0	-12,8	-0,30	-13,0
72	-30,6	-14,1	+8,3	+10,2	-0,593	-35,2	-1,0	-2,4	-19,4	-10,8	-0,24	-10,4

Taulukko 7

Näyte (esimerk- ki n:o)	TC		HDL-C		AI	TG		PL		IPO	
	mg/dl	SD	mg/dl	SD		mg/dl	SD	mg/dl	SD	n	mmolia/ml SD
C	166,6	+14,1	60,2	+8,5	1,767	27,2	+4,2	136,7	+12,0	2,53	+0,31
10	146,5 ^{**}	+15,3	57,6	+9,4	1,543	27,3	+4,1	123,3 [*]	+11,9	1,73 ^{***}	+0,24
58	143,7 ^{**}	+17,9	62,0	+9,6	1,318	26,8	+4,0	121,3 ^{**}	+11,8	1,82 ^{***}	+0,13
13	144,5 ^{**}	+16,8	60,5	+8,6	1,388	26,2	+3,8	122,8 ^{**}	+12,7	1,94 ^{***}	+0,25
14	145,8	+15,2	64,1	+9,2	1,275	25,4	+3,1	120,9 ^{**}	+11,3	1,81 ^{***}	+0,18

Taulukko 8

Näyte (esimerk- ki n:o)	TC		HDL-C		AI		TG		PL		LPO	
	Ero mg/dl	Prosen- tuaali- nen ero	Ero mg/dl	Prosen- tuaali- nen ero	Ero	Prosen- tuaali- nen ero	Ero mg/dl	Prosen- tuaali- nen ero	Ero mg/dl	Prosen- tuaali- nen ero	Ero n moolia/ml	Prosen- tuaali- nen ero
10	-20,1	-12,1	-2,6	-4,3	-0,224	-12,7	+0,1	+0,4	-13,4	-9,8	-0,80	-31,6
58	-22,9	-13,7	+1,8	+3,0	-0,449	-25,4	-0,4	-1,5	-15,4	-11,3	-0,71	-28,1
13	-22,1	-13,3	+0,3	+0,5	-0,379	-21,4	-1,0	-3,7	-13,9	-10,2	-0,59	-23,3
14	-20,8	-12,5	+3,9	+6,5	-0,492	-27,8	-1,8	-6,6	-15,8	-11,6	-0,72	-28,5

Taulukko 9

Näyte (Esimerk- ki n:o)	TC		HDL-C		AI	TG		PL		LPO		
	mg/dl	SD	mg/dl	SD		mg/dl	SD	mg/dl	SD	n	moolia/ml	SD
C	192,2	+24,0	86,5	+ 9,7	1,232	36,3	+5,3	172,6	+10,5	2,24		+0,26
24	164,3 [*]	+23,1	94,0	+ 9,8	0,748	34,7	+6,4	133,8 ^{***}	+10,1	1,93 [*]		+0,30
50	162,4 [*]	+22,4	95,7	+10,4	0,697	34,7	+5,1	138,8 ^{***}	+11,3	1,87 ^{**}		+0,31
20	168,8 [*]	+24,5	90,4	+10,8	0,867	35,2	+5,8	143,3 ^{***}	+11,4	2,02		+0,35
19	156,1 ^{**}	+24,5	91,9	+ 9,4	0,699	31,6	+5,6	153,6 ^{***}	+10,2	1,63 ^{***}		+0,21
43	157,4 ^{**}	+23,6	91,9	+ 9,6	0,713	33,3	+6,4	146,0 ^{***}	+10,1	1,54 ^{***}		+0,24
100	159,1 ^{**}	+22,6	90,1	+10,3	0,766	34,3	+6,2	155,6 ^{**}	+11,4	1,68 ^{***}		+0,23
25	157,4 ^{**}	+23,4	92,3	+ 9,6	0,705	34,0	+5,4	144,6 ^{***}	+11,5	1,67 ^{***}		+0,30
51	156,5 ^{**}	+23,5	96,4 [*]	+ 9,8	0,623	34,7	+4,9	146,0 ^{***}	+12,0	1,69 ^{***}		+0,27
93	161,1 ^{**}	+23,3	91,5	+ 9,5	0,761	35,1	+5,0	150,2 ^{***}	+11,0	1,70 ^{***}		+0,28

Näyte (esimerk- ki n:o)	TC		HDL-C		Taulukko 10				PL		LPO	
	AI		TG		Ero mg/dl	Prosen- tuaali- nen ero	Ero mg/dl	Prosen- tuaali- nen ero	Ero mg/dl	Prosen- tuaali- nen ero	Ero n moolia/ml	Prosen- tuaali- nen ero
	Ero mg/dl	Prosen- tuaali- nen ero	Ero mg/dl	Prosen- tuaali- nen ero								
24	-27,9	-14,5	+7,5	+8,7	-0,474	-38,8	-1,6	-4,3	-38,8	-22,5	-0,31	-13,7
50	-29,8	-15,5	+9,2	+10,6	-0,525	-43,0	-1,6	-4,3	-33,8	-19,6	-0,37	-16,7
20	-23,4	-12,2	+3,9	+4,5	-0,355	-29,1	-1,1	-3,0	-29,3	-17,0	-0,22	-9,7
19	-36,1	-18,8	+5,4	+6,2	-0,523	-42,8	-4,7	-12,9	-19,0	-11,0	-0,61	-27,2
43	-34,8	-18,1	+5,4	+6,2	-0,509	-41,7	-3,0	-8,2	-26,6	-15,4	-0,70	-31,3
100	-33,1	-17,2	+3,6	+4,2	-0,456	-37,3	-2,0	-5,5	-17,6	-10,2	-0,56	-25,2
25	-34,8	-18,1	+5,8	+6,7	-0,517	-42,3	-2,3	-6,2	-28,0	-16,2	-0,57	-25,6
51	-35,7	-18,6	+9,9	+11,5	-0,599	-49,0	-1,6	-4,3	-26,6	-15,4	-0,55	-24,4
93	-31,1	-16,2	+5,0	+5,8	-0,461	-37,7	-1,2	-3,3	-22,4	-13,0	-0,54	-24,3

Taulukko 11

Näyte (esimerk- ki n:o)	TC		HDL-C		AI	TG		PL		LPO	
	mg/dl	SD	mg/dl	SD		mg/dl	SD	mg/dl	SD	n	moolia/ml SD
C	167,1	+16,4	58,7	+6,7	1,847	24,8	+4,7	148,4	+13,6	2,34	+0,29
12	150,4 [*]	+15,2	58,5	+5,8	1,571	24,0	+5,5	140,4	+12,8	2,03 [*]	+0,22
16	150,2 [*]	+15,3	59,4	+5,7	1,529	22,0	+5,3	140,1	+12,7	2,04 [*]	+0,23
47	150,1	+15,4	53,4	+6,4	1,811	20,4	+5,1	140,3	+12,3	2,03 [*]	+0,22
23	147,6 [*]	+15,0	58,9	+6,2	1,506	20,2	+5,1	133,1 [*]	+12,6	2,06 [*]	+0,27
49	132,7 ^{***}	+17,0	58,0	+5,2	1,288	18,3 ^{**}	+4,9	128,4 ^{***}	+13,0	2,02 [*]	+0,26

Näyte (esimerk- ki n:o)	TC		HDL-C		AI		Taulukko 12		TG		PL		LPO	
	Ero mg/dl	Prosen- tuaali- nen ero	Ero mg/dl	Prosen- tuaali- nen ero	Ero	Prosen- tuaali- nen ero	Ero mg/dl	Prosen- tuaali- nen ero	Ero mg/dl	Prosen- tuaali- nen ero	Ero mg/dl	Prosen- tuaali- nen ero	Ero n moolia/ml	Prosen- tuaali- nen ero
12	-16,7	-10,0	-0,2	-0,3	-0,276	-14,9	-0,8	-3,2	-8,0	-5,4	-0,31	-13,2		
16	-16,9	-10,1	+0,7	+1,2	-0,318	-17,2	-2,8	-11,3	-8,3	-5,6	-0,30	-12,8		
47	-17,0	-10,2	-5,3	-9,0	-0,036	-1,9	-4,4	-17,7	-8,1	-5,5	-0,31	-13,2		
23	-19,5	-11,7	+0,2	+0,3	-0,341	-18,5	-4,6	-18,5	-15,3	-10,3	-0,28	-12,0		
49	-34,4	-20,6	-0,7	-1,2	-0,559	-30,3	-6,5	-26,2	-20,0	-13,5	-0,32	-13,7		

Taulukko 13

Näyte (esimerk- ki n:o)	TC		HDL-C		AI	TG		PL		LPO	
	mg/dl	SD	mg/dl	SD		mg/dl	SD	mg/dl	SD	n	mmolia/ml
C	205,1	+27,4	81,5	+10,1	1,517	34,3	+4,8	173,6	+11,0	2,27	+0,38
100-1	174,3*	+30,4	79,1	+9,4	1,204	28,3*	+6,0	150,5**	+11,4	1,51	+0,30
100-2	166,7**	+28,1	94,1*	+9,3	0,772	21,6**	+5,6	143,0**	+10,6	1,59	+0,33
100-3	176,6*	+32,3	73,8	+10,3	1,393	35,1	+7,3	152,9**	+10,6	1,89*	+0,26

Taulukko 14

Näyte (esimerk- ki n:o)	TC		HDL-C		AI		TG		PL		LPO	
	Ero mg/dl	Prosen- tuaali- nen ero	Ero mg/dl	Prosen- tuaali- nen ero	Ero	Prosen- tuaali- nen ero	Ero mg/dl	Prosen- tuaali- nen ero	Ero mg/dl	Prosen- tuaali- nen ero	Ero n moolia/ml	Prosen- tuaali- nen ero
100-1	-30,8	-15,0	- 2,4	-3,0	-0,313	-20,6	- 6,0	-17,6	-23,1	-13,3	-0,76	-33,5
100-2	-38,4	-18,7	+15,1	+18,5	-0,745	-49,1	-12,7	-37,0	-30,6	-17,6	-0,68	-29,8
100-3	-28,5	-13,9	- 7,7	- 9,4	-0,124	- 8,2	+ 0,8	+ 2,3	-20,7	-11,9	-0,38	-16,7

Taulukko 1-1

Näyte	TC		HDL-C		AI	TG		PL		LPO	
	mg/dl	SD	mg/dl	SD		mg/dl	SD	mg/dl	SD	n mmolia/ml	SD
C	307,3	+95,9	13,5	+3,8	21,8	56,5	+20,6	142,5	+30,9	2,80	+0,38
1	190,1**	+51,3	10,3**	+1,4	17,5	55,1	+12,4	140,2	+40,2	2,68	+0,45
2	191,5**	+46,8	15,0	+5,0	12,0	53,4	+17,4	138,6	+38,2	2,60	+0,40
3	191,2**	+48,4	12,8	+3,2	14,8	53,3	+19,2	133,3	+25,2	2,71	+0,32

(Huomautuksia)

Näyte rivissä, C: 16 rotan verrokkiryhmän seerumi, joille oli annettu runsaasti rasvaa sisältävää ravintoa taulukoissa 1-1 - 10-1.

1: 8 rotan ryhmän seerumi, joille oli annettu runsaasti rasvaa sisältävää ravintoa, jossa oli 1 % sykloartenolia verrokkilääkkeenä taulukoissa 1-1 - 4-2 ja 9-1.

2: 8 rotan ryhmän seerumi, joille oli annettu runsaasti rasvaa sisältävää ravintoa, jossa oli 1 % syklobranolia verrokkilääkkeenä taulukoissa 1-1 - 4-2 ja 9-1.

3: 8 rotan ryhmän seerumi, joille oli annettu runsaasti sisältävää ravintoa, jossa oli 1 % 24-metyleenisykloartanolia verrokkilääkkeenä taulukoissa 1-1 - 4-2 ja 9-1.

Taulukko 2-1

Näyte (esimerk- ki n:o)	TC		HDL-C		AI		TG		PL		LPO	
	Ero mg/dl	Prosen- tuaali- nen ero	Ero mg/dl	Prosen- tuaali- nen ero	Ero mg/dl	Prosen- tuaali- nen ero	Ero mg/dl	Prosen- tuaali- nen ero	Ero mg/dl	Prosen- tuaali- nen ero	Ero n mooli/ml	Prosen- tuaali- nen ero
1	-117,2	-38,1	-3,2	-23,7	-4,3	-19,7	-1,4	-2,5	-2,3	-1,6	-0,12	-4,3
2	-115,8	-37,7	+1,5	+11,1	-9,8	-45,0	-3,1	-5,5	-3,9	-2,7	-0,20	-7,1
3	-116,1	-37,8	-0,7	- 5,2	-7,0	-32,1	-3,2	-5,7	-9,2	-6,5	-0,09	-3,2

Taulukko 3-1

Näyte	TC		HDL-C		AI	TG		PL		LPO	
	mg/dl	SD	mg/dl	SD		mg/dl	SD	mg/dl	SD	n	moolia/ml
C	307,3	+95,9	13,5	+ 3,8	21,76	56,5	+20,6	140,1	+28,5	2,82	+0,40
N	43,4	+ 8,3	29,9	+ 6,7	0,452	54,0	+12,1	67,3	+10,0	1,82	+0,25
1	202,4	+48,3	10,3	+ 1,4	18,65	54,2	+14,4	127,6	+25,8	2,62	+0,35
2	197,5	+45,7	15,2	+ 5,6	11,99	53,3	+13,6	130,3	+25,2	2,60	+0,32
3	198,3	+45,6	15,1	+ 5,0	12,13	54,2	+15,2	128,4	+24,8	2,58	+0,34
4	190,3	+45,0	15,3	+ 4,8	11,44	52,8	+18,4	127,6	+26,0	2,25	+0,35
Esim. 114	138,2	+40,3	24,2	+ 5,6	4,711	39,0*	+14,6	96,7	+20,0	2,04	+0,22
116	140,1	+38,3	61,4	+16,4	1,282	54,0	+19,0	97,4	+19,1	2,11	+0,20
118	139,5	+39,3	47,4	+17,0	1,943	51,4	+19,4	98,3	+16,9	2,08	+0,18
120	203,2	+47,4	24,6	+ 8,7	7,260	53,0	+18,0	105,3	+20,1	2,06	+0,20
140	197,4	+45,2	54,8	+17,0	2,602	52,4	+18,4	98,0	+17,3	2,02	+0,21
130	201,3	+44,2	21,0	+ 6,8	8,586	53,4	+18,0	107,2	+19,0	2,07	+0,23
146	198,4	+47,5	23,4	+ 5,8	7,479	51,4	+17,4	97,6	+18,2	2,02	+0,20

(Huomautuksia) N: 8 rotan ryhmän seerumi, joille oli annettu tavallista ravintoa.
Sama koskee alla olevia taulukoita.

4: 8 rotan ryhmän seerumi, joille oli annettu runsaasti rasvaa sisältävää ravintoa, jossa oli 1 % γ -oritsanolia.

Esimerkki n:o: 8 rotan ryhmän seerumi, jolle oli annettu runsaasti rasvaa sisältävää ravintoa, jossa oli 1 % kunkin taulukon 3-1 - 10-1 esimerkin yhdistettä.

Näitä merkintöjä käytetään alla olevissa taulukoissa.

Taulukko 5-1

Näyte	TC		HDL-C		AI	TG		PL		LPO	
	mg/dl	SD	mg/dl	SD		mg/dl	SD	mg/dl	SD	nmooli/ml	SD
C	364,6	+113,8	19,6	+5,4	17,60	71,4	+29,5	158,7	+31,7	2,84	+0,41
N	***		***					***		***	
	73,13	+24,6	39,7	+9,3	0,842	71,5	+19,4	90,3	+9,4	1,75	+0,20
Esim.	**		***					*		**	
	271,0	+43,4	79,6	+16,5	2,405	67,1	+18,6	126,4	+16,4	2,28	+0,29
173	**		***					*		**	
	272,8	+40,5	58,4	+9,0	3,671	65,2	+27,5	127,2	+16,3	2,23	+0,28
189	***		***					**		***	
	179,5	+45,5	35,4	+7,3	4,071	58,4	+17,5	115,0	+15,6	2,05	+0,22
177	**		***					*		**	
	245,5	+43,0	32,5	+6,0	6,554	63,1	+26,4	125,8	+16,5	2,29	+0,30
205	***		***					**		***	
	192,4	+41,3	37,4	+9,4	4,144	60,3	+21,2	113,1	+17,0	2,02	+0,20
212	***		***					**		***	
	195,0	+41,9	37,2	+9,0	4,242	59,7	+18,9	112,9	+17,2	2,01	+0,21
183	**		**					*		***	
	244,0	+42,0	29,2	+8,5	7,356	65,2	+22,5	125,7	+18,1	2,08	+0,22
191	***		**					**		***	
	188,4	+32,6	28,4	+8,0	5,634	60,4	+23,4	117,3	+16,9	2,08	+0,23
197	***		**					**		***	
	221,6	+38,5	27,1	+6,4	7,177	61,2	+24,4	115,5	+14,9	2,05	+0,21

Taulukko 6-1

Näyte	T Ero mg/dl	C Δ %	H D L - C Ero mg/dl	A Ero Δ %	I Ero mg/dl	T Ero mg/dl	G Δ %	P Ero mg/dl	L Ero Δ %	L P O Ero n mol/ml	Δ %
N	-291.5	-79.9	+20.1	+102.6	-16.8	-95.2	+ 0.1	+ 0.1	-43.1	-1.09	-38.4
Esim. 167	- 93.6	-25.7	+60.0	+306.1	-15.2	-86.3	- 4.3	- 6.0	-20.4	-0.56	-19.7
173	- 81.8	-22.4	+38.8	+198.0	-13.9	-79.1	- 6.2	- 8.7	-19.8	-0.61	-21.5
189	-185.1	-50.8	+15.8	+ 80.6	-13.5	-76.9	-13.0	-18.2	-27.5	-0.79	-27.8
177	-119.1	-32.7	+12.9	+ 65.8	-11.0	-62.8	- 8.3	-11.6	-20.7	-0.55	-19.4
205	-172.2	-47.2	+17.8	+ 90.8	-13.5	-76.7	-11.1	-15.5	-28.7	-0.82	-28.9
212	-169.6	-46.5	+17.6	+ 89.8	-13.4	-75.9	-11.7	-16.4	-28.9	-0.83	-29.2
183	-120.6	-33.1	+ 9.6	+ 49.0	-10.2	-58.2	- 6.2	- 8.7	-20.8	-0.76	-26.8
191	-176.2	-48.3	+ 8.8	+ 44.9	-12.0	-68.0	-11.0	-15.4	-26.1	-0.76	-26.8
197	-143.0	-39.2	+ 7.5	+ 38.3	-10.4	-59.2	-10.2	-14.3	-27.2	-0.79	-27.8

Taulukko 7-1

Näyte	T C mg / dl	HDL - C mg / dl	A I	T G mg / dl	P L SD	L P O SD
C	418.4 ± 176.2	16.0 ± 6.1	25.15	81.3	176.8	3.47 ± 0.34
N	53.0 ± 7.3	27.4 ± 4.1	0.934	53.2	94.4	1.15 ± 0.12
Esim. 171	196.8 ± 51.7	24.2 ± 7.3	7.132	65.6	118.4	2.22 ± 0.18
170	261.4 ± 73.7	35.7 ± 18.4	6.322	63.5	125.7	2.98 ± 0.28
178	191.5 ± 52.8	50.4 ± 21.1	2.800	58.5	127.0	2.20 ± 0.25
195	195.3 ± 51.9	49.7 ± 19.7	2.930	57.8	116.4	2.18 ± 0.20
213	189.4 ± 55.5	68.4 ± 15.4	1.769	57.6	115.3	2.12 ± 0.19
113	253.7 ± 71.8	24.9 ± 8.9	9.189	60.4	124.3	3.05 ± 0.30
117	260.5 ± 74.2	26.1 ± 9.2	8.981	63.7	126.8	2.62 ± 0.24

Taulukko 9-1

Kehon paino juuri
ennen verinäyt-
teen ottoa
(g $\pm$ SD)

Kehon paino ruokinta-ajanjaksona (g $\pm$ SD)

Näyte	1. päivä	8. päivä	15. päivä	22. päivä	28. päivä	29. päivä
C	105 $\pm$ 4,0	143 $\pm$ 9,0	181 $\pm$ 20,8	231 $\pm$ 21,8	266 $\pm$ 22,2	252 $\pm$ 21,7
N	106 $\pm$ 3,9	162 $\pm$ 5,5	226 $\pm$ 9,0	284 $\pm$ 14,7	319 $\pm$ 15,2	297 $\pm$ 17,4
1	105 $\pm$ 3,6	144 $\pm$ 9,8	191 $\pm$ 18,0	241 $\pm$ 20,4	272 $\pm$ 20,7	258 $\pm$ 20,2
2	104 $\pm$ 3,7	147 $\pm$ 8,4	191 $\pm$ 12,8	240 $\pm$ 16,9	268 $\pm$ 20,4	258 $\pm$ 20,4
3	106 $\pm$ 4,2	147 $\pm$ 9,6	192 $\pm$ 16,2	240 $\pm$ 16,7	267 $\pm$ 13,2	258 $\pm$ 19,2
4	104 $\pm$ 3,1	147 $\pm$ 8,1	191 $\pm$ 12,8	241 $\pm$ 16,8	269 $\pm$ 13,4	258 $\pm$ 18,4
Esim. 114	105 $\pm$ 3,3	145 $\pm$ 9,5	194 $\pm$ 18,0	247 $\pm$ 16,6	277 $\pm$ 14,9	265 $\pm$ 14,5
116	106 $\pm$ 5,9	146 $\pm$ 10,0	193 $\pm$ 17,5	244 $\pm$ 15,8	273 $\pm$ 20,4	260 $\pm$ 19,0
118	106 $\pm$ 3,4	147 $\pm$ 9,2	192 $\pm$ 17,8	243 $\pm$ 15,4	274 $\pm$ 18,4	259 $\pm$ 20,4
120	105 $\pm$ 3,2	144 $\pm$ 9,4	191 $\pm$ 18,2	242 $\pm$ 15,7	272 $\pm$ 20,1	258 $\pm$ 23,0
140	105 $\pm$ 3,6	147 $\pm$ 9,5	194 $\pm$ 17,2	246 $\pm$ 15,8	273 $\pm$ 18,7	261 $\pm$ 15,6
130	105 $\pm$ 3,3	144 $\pm$ 9,3	194 $\pm$ 18,1	245 $\pm$ 15,7	271 $\pm$ 18,0	258 $\pm$ 20,2
146	106 $\pm$ 5,9	149 $\pm$ 11,0	193 $\pm$ 17,5	243 $\pm$ 15,8	271 $\pm$ 20,2	258 $\pm$ 19,1

Taulukko 10-1					
Kehon paino ruokinta-ajanjaksona (g ± SD)					
Näyte	1. päivä	8. päivä	15. päivä	22. päivä	28. päivä
C	105 ± 4,0	144 ± 9,5	182 ± 20,9	233 ± 22,4	268 ± 22,3
N	106 ± 4,0	163 ± 5,8	227 ± 8,9	286 ± 14,0	320 ± 14,8
Esim. 167	105 ± 3,4	143 ± 10,4	191 ± 18,4	241 ± 21,7	272 ± 20,8
173	105 ± 3,6	142 ± 10,5	190 ± 18,2	240 ± 23,5	271 ± 24,2
189	104 ± 3,8	142 ± 8,1	188 ± 12,6	239 ± 20,6	268 ± 22,7
177	104 ± 3,9	142 ± 9,6	187 ± 12,8	238 ± 21,2	267 ± 25,2
205	105 ± 3,7	142 ± 9,8	188 ± 13,2	238 ± 19,8	267 ± 20,4
212	104 ± 3,3	143 ± 9,2	190 ± 18,6	239 ± 15,8	268 ± 21,4
183	105 ± 3,9	142 ± 8,8	189 ± 11,9	239 ± 16,5	268 ± 20,9
191	104 ± 3,7	142 ± 9,6	188 ± 12,9	239 ± 14,9	268 ± 21,7
197	104 ± 3,4	142 ± 8,4	188 ± 13,6	239 ± 16,2	268 ± 20,8
Kehon paino juuri ennen verinäytteen ottoa (g ± SD)					29. päivä
					253 ± 22,0
					298 ± 16,8
					259 ± 20,6
					258 ± 23,6
					256 ± 20,2
					256 ± 27,1
					256 ± 19,2
					257 ± 19,0
					257 ± 18,8
					257 ± 20,6
					257 ± 20,4

Taulukko 14-1

Näyte (esim. n:o)	TC		HDL-C		AI	TG		PL		LPO	
	mg/dl	SD	mg/dl	SD		mg/dl	SD	mg/dl	SD	n	mooli/ml
C	326,2	+101,4	36,9	+8,0	7,840	34,0	+6,4	165,6	+13,9	2,80	+0,42
101	216,6	+63,3	46,4*	+7,5	3,668	28,2*	+5,7	150,7*	+15,7	2,12***	+0,25
102	205,0	+58,4	48,1**	+7,2	3,262	26,7*	+5,9	140,9***	+11,2	2,02***	+0,18
104	204,8	+57,8	48,7**	+7,3	3,205	27,4*	+6,2	143,7**	+12,0	2,01***	+0,20
108	215,6	+59,5	46,6*	+9,0	3,627	29,0	+6,6	151,4*	+15,4	2,20**	+0,18
112	216,4	+60,4	46,8*	+8,5	3,624	28,5	+6,3	150,4*	+15,7	2,16***	+0,20

Menetelmän A mukaisessa veren runsasrasvaisuutta alentavassa kokeessa oli kunkin esillä olevan keksinnön mukaisen yhdisteen päiväannos 1 % 10 g:sta päivässä runsaasti rasvaa sisältävää ravintoa, so. 100 mg. Esimerkiksi m-, o- ja p-aminobentsoehapon syklobranyyliesterit (esimerkit 49, 47 ja 43), linoleiinihapon syklobranyyliesteri (esimerkki 51) ja nikotiinihapon syklobranyyliesteri (esimerkki 50) (100 mg kukin) sisältävät sitoutuneita m-, o- ja p-aminobentsoehappoja (24,5 mg kukin), linoleiinihappoa (39,9 mg) ja nikotiinihappoa (22,6 mg).

Näitä orgaanisia happoja lisättiin vapaassa muodossa kutakin runsaasti rasvaa sisältävään ravintoon ja saatuja ruokavalioita (10 mg/päivä kutakin) annettiin rotille samalla tavalla kuin yllä olevassa veren runsasrasvaisuutta alentavassa kokeessa, mutta veren runsasrasvaisuutta alentavaa vaikutusta ei havaittu yllä olevilla annoksilla (22,6 - 39,9 mg/päivä) vapailla hapoilla. Näin ollen on vahvistettu, että esimerkkien 49, 47, 43, 51 ja 50 yhdisteiden vaikutus ei johdu m-, o- tai p-aminobentsoehaposta, linoleiinihaposta tai nikotiinihaposta yhdessä syklobranolin kanssa.

Menetelmässä B kunkin esillä olevan keksinnön yhdisteen annos lasketaan karkeasti 210 mg:ksi/päivä kutakin rottain kohden suurimmillaan siitä määrästä yhdistettä sisältävää syötettyä ravintoa. Esimerkiksi 4-hydroksi-3-metoksi- α -metyylikanelihapon sykloartenyyliesteri (esimerkki 114), 3-etoksi-4-hydroksi- α -metyylikanelihapon syklobranyyliesteri (esimerkki 140), 5-amino-2-metoksibentsoehapon syklobranyyliesteri (esimerkki 172), p-amino- α -metyylikanelihapon sykloartenyyliesteri (esimerkki 205) ja m-amino- α -metyylikanelihapon syklobranonyyliesteri (esimerkki 212) (210 mg kutakin) sisältävät sitoutunutta 4-hydroksi-3-metoksi- α -metyylikanelihappoa (70,8 mg), 3-etoksi-4-hydroksi- α -metyylikanelihappoa (72,5 mg), 5-amino-2-metoksibentsoehappoa (59,4 mg), p-amino- α -metyylikanelihappoa (63,4 mg) ja m-amino- α -metyylikanelihappoa (62,0 mg).

Näitä orgaanisia happoja lisättiin kutakin vapaassa muodossa runsaasti rasvaa sisältävään ravintoon ja saatuja ruokavalioita

annettiin rotille samalla tavoin kuin edellä olevassa veren runsasrasvaisuutta alentavassa kokeessa, mutta veren runsasrasvaisuutta alentavaa vaikutusta ei havaittu vapaiden happojen edellä olevilla annoksilla (59,4-72,5 mg/päivä). Siten on osoitettu, että esillä olevan keksinnön mukaisen yhdisteen vaikutus ei johdu orgaanisen hapon triterpenyyliesterin hydrolyysissä vapautuneesta orgaanisesta haposta.

Kliinistä käyttöä varten voidaan keksinnön yhdisteitä antaa ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti tai edullisesti suun kautta. Yhdisteiden sopivia muotoja suun kautta annettavia annoksia varten ovat tabletit (päällystämättömät tai päällystetyt sokerilla tai sentapaisella), rakeet, jauheet, päällystetyt tabletit, sokerilla päällystetyt tabletit, kapselit, emulsiot jne., jotka lisäksi sisältävät farmaseutisestisesti hyväksyttäviä kantajia. Kantajia ovat esim. laktoosi, valkoinen sokeri, mannitoli, vedetön dekstroosi, tärkkelys, sorbitoli, glysiini, kaliumfosfaatti ja mikrokiteinen selluloosa apuaineina; tärkkelys, gelatiini, arabikumi, vedetön dekstroosi, valkoinen sokeri, sorbitoli, mannitoli, tragantti, hydroksipropyyliselluloosa, hydroksipropoksimetyyliselluloosa, karboksimeetyyliselluloosa, 2-metyyli-5-vinyylipyridiinimetakryylihapo-metyyliakrylaattikopolymeeri, polyvinyylipyrrolidoni ja natriumalginaatti sideaineina; steariinihapo, kovetettu öljy, magnesiumstearaatti, kalsiumstearaatti, polyoksietyleenimonostearaatti, talkki, silikonioksidi ja polyetyleeniglykoli voiteluaineina; perunatärkkelys ja tärkkelys, joka sisältää pinta-aktiivista ainetta tai sentapaista hienonnusaineena ja natriumlauryylisulfaatti kostutusaineena. Ruuansulatuskanavan ulkopuolista annostusta varten voidaan esillä olevia yhdisteitä käyttää lihakseen ruiskutettavassa muodossa tai peräpuikkoseoksena. Perusaineita peräpuikkoja varten ovat kaakaovoi, Witepsol, Subanal, polyetyleeniglykoli, polypropyleeniglykoli, glyserogelatiini, gelatiinikapselit jne. Lisäksi peräpuikko voi sisältää tunnettua turvasäilöntäainetta, kuten

metyyli-p-hydroksibentsoaattia, propyyli-p-hydroksibentsoaattia, butyyli-p-hydroksibentsoaattia tai butyylihydroxianisolia ja farmaseuttisesti hyväksyttävää väriainetta.

Joskin riippuen antotavasta, potilaan iästä, painosta ja kunnosta ja taudin laadusta, ovat esillä olevan keksinnön yhdisteiden päiväannokset yleensä 0,01-5 g, edullisesti 0,02-1,5 g.

Esimerkki 1

Sykloartenyyli-3,4-diasetoksikinnamaan valmistus

Tolueenia (20 ml) lisättiin 3,4-diasetoksikanelihappoon (4,65 g, 0,018 moolia) ja jäähdytettiin 0°C:een. Tionyyli-kloridia (10,0 ml, 10 ekvivalenttia) lisättiin tipottain siihen ja sen lisäksi lisättiin pyridiiniä (0,5 ml). Reaktioseos pidettiin 60°C:ssa 3 h. Sen jälkeen saatu seos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa ja sykloartenolia (5,0 g, 0,012 moolia) ja pyridiiniä (50 ml) lisättiin ja seosta sekoitettiin 60°C:ssa 1 h. Sen jälkeen liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin kloroformiin ja

Seuraavassa kuvataan keksinnön mukaisten yhdisteiden ~~farmakologisista vaikutuksista~~ valmistusta. Vaikkakin seuraavassa on kuvattu myös muiden kuin keksinnön mukaisten yhdisteiden ~~farmakologisista vaikutuksista~~ valmistusta, on ymmärrettävä, että keksinnön piiriin kuuluvat yksinomaan esimerkeissä 101, 102, 104, 108, 112, 113, 114, 116, 117, 118, 120, 130, 140, 146, 167, 170, 171, 173, 177, 178, 183, 189, 191, 195, 197, 205, 212 ja 213 kuvatut yhdisteet.

Farmakologinen vaikutus:

Seuraavaksi annetaan yksityiskohtainen selostus farmakologisista testeistä keksinnön mukaisille yhdisteille myrkyllisyyden ja veren runsasrasvaisuutta vastustavan vaikutuksen suhteen.

liuos pestiin natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella. Vesikeroos uutettiin kloroformilla (3 x 50 ml). Yhdistetty kloroformikerros kuivattiin, väkevöitiin alennetussa paineessa ja puhdistettiin piigeelikromatografialla /Tiuotin:etyyliase-taatti-heksaani (1:9, tilavuus/tilavuus)7, jolloin saatiin sykloartenyyli-3,4-diasetoksikinnamaattia (5,6 g) 71 %:sena saantona, sp. 125-5 - 126,5°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{24} +36,6^\circ$ (C 1,100, CHCl₃)

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₄₃H₆₀O₆ (Mp. 672,91):

C 76,75; H 8,99. Saatu: C 76,82; H 9,04.

IRv, KBr (cm⁻¹): 2930, 2860, 1773, 1710, 1637, 1502, 1370, 1257, 1205, 1176

PMR (CDCl₃) δ: 0,39 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,60 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,70-2,40 (27H, m), 0,90 (6H, s), 0,96 (6H, s), 1,61 (3H, bs), 1,68 (3H, bs), 2,31 (6H, s), 4,40-5,40 (2H, m), 6,40 (1H, 1/2 ABq, 16 Hz), 7,00-7,60 (3H, m), 7,58 (1H, 1/2 ABq, 16 Hz).

Esimerkki 2

Sykloartenyyli-3,4-dihydroksikinnamaatin valmistus

Dioksaania (540 ml) lisättiin sykloartenyyli-3,4-diasetoksikinnamaattiin (27,0 g, 0,040 moolia), joka oli valmistettu esimerkin 1 menetelmällä. 0°C:een jäädytettyyn seokseen lisättiin tipottain 25 %:sta ammonoakin vesiliuosta (27 ml) ja tätä reaktioseosta sekoitettiin 20°C:ssa 1 h. Sitten saatu seos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa, jolloin saatiin raakakiteitä, jotka sen jälkeen pestiin vedellä ja uudelleenkiteytettiin asetoni-vedest- (1:1, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin sykloartenyyli-3,4-dihydroksikinnamaattia (21,1 g) 89 %:sena saantona, sp. 230-231°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{23} +44,7^\circ$ (C 0,19, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₉H₅₆O₄ (Mp. 588,84):

C 79,54; H 9,59. Saatu: C 79,62; H 9,52.

IRv, KBr (cm⁻¹): 3470, 3300, 2910, 2850, 1680, 1602, 1525, 1440, 1275, 1180, 972

PMR (CDCl₃-DMSO-d₆) δ: 0,20-0,70 (2H, m), 0,40-2,40 (27H, m), 0,90 (6H, s), 0,94 (6H, s), 1,58 (3H, bs), 1,65 (3H, bs),

4,30-4,80 (1H, m), 4,80-5,30 (1H, m), 6,17 (1H, 1/2 ABq, 15 Hz), 6,60-7,20 (2H, m), 6,99 (1H, bs), 7,40 (1H, 1/2 ABq, 15 Hz), 8,87 (1H, bs), 9,25 (1H, bs).

Esimerkki 3

Sykloartenyyli-3,4-dipropionyylioksikinnamaatin valmistus

Tolueenia (26 ml) ja tionyylikloridia (34 ml, 4,6 ekvivalenttia) lisättiin 3,4-dipropionyylikanelihappoon (29,0 g) 0°C:ssa. Tätä reaktioseosta sekoitettiin 60°C:ssa 20 min. Sitten saatu seos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa ja jäännös liuotettiin uudestaan tolueeniin (50 ml). 0°C:een jäähdytettyyn seokseen lisättiin liuosta, jossa oli sykloartenolia (30,0 g, 0,070 moolia) pyridiinissä (60 ml) ja koko seosta sekoitettiin 20°C:ssa 1 h ajan. Sitten liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa. Saatu jäännös liuotettiin kloroformiin ja liuos pestiin natriumbikarbinaatin kylläisellä vesiliuoksella. Vesikerros uutettiin kloroformilla (3 x 500 ml). Yhdistetty kloroformikerros uutettiin ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin piigeelikromatografialla (liuotin: metyleenikloridi), jolloin saatiin sykloartenyyli-3,4-dipropionyylioksikinnamaattia (35,7 g) 72 %:sena saantona.

Esimerkki 4

Sykloartenyyli-3,4-dihydroksikinnamaatin valmistus

Dioksaania (20 ml) lisättiin sykloartenyyli-3,4-dipropionyylioksikinnamaattiin (1,0 g, 1,43 mmoolia), joka oli valmistettu esimerkin 3 menetelmällä ja sekoitettiin 0°C:ssa. Siihen lisättiin tipottain 25 %:sta ammoniakkin vesiliuosta (2,0 ml) ja tätä sekoitettiin 20°C:ssa 1 h. Saatu seos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Raakakiteet pestiin vedellä ja uudelleenkiteytettiin asetoni-vedestä (1:1, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin sykloartenyyli-3,4-dihydroksikinnamaattia (756 mg) 90 %:sena saantoa, sp. 230-231°C.

Ominaiskiertyminen $\int_{\alpha} \bar{\alpha}_D^{23} + 44,7^\circ$ (C 0,19, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₉H₅₆O₄ (Mp. 588,84):

C 79,54; H 9,59. Saatu: C 79,59; H 9,63.

IRv, KBr (cm⁻¹): 3470, 3300, 2910, 2850, 1680, 1602, 1525, 1440, 1275, 1180, 972.

PMR (CDCl_3 -DMSO- d_6) δ : 0,20-0,70 (2H, m), 0,40-2,40 (27H, m), 0,90 (6H, s), 0,94 (6H, s), 1,58 (3H, bs), 1,65 (3H, bs), 4,30-4,80 (1H, m), 4,80-5,30 (1H, m), 6,17 (1H, 1/2 ABq, 15 Hz), 6,60-7,20 (2H, m), 6,99 (1H, bs), 7,40 (1H, 1/2 ABq, 15 Hz), 8,87 (1H, bs), 9,25 (1H, bs).

Esimerkki 5

Sykloartenyyli-p-asetoksikinnamaatin valmistus

Tolueenia (18 ml) lisättiin p-asetoksikanelihappoon (18,1 g, 0,088 moolia) ja seosta jäähdytettiin 0°C:een. Tionyylikloridia (31 ml, 5 ekvivalenttia) ja pyridiiniä (1,0 ml) lisättiin siihen tipottain ja koko seosta kuumennettiin 60°C:ssa 15 min. Saadun seoksen väkevöinnin jälkeen, tolueenia (35 ml) ja pyridiiniä (50 ml) lisättiin ja koko seosta jäähdytettiin 0°C:een. Tähän lisättiin tipottain liuosta, jossa oli sykloartenolia (25,0 g, 0,059 moolia) pyridiinissä (50 ml). Seos refluksoitiin 40 min ja haihdutettiin sen jälkeen kuiviin alennetussa paineessa. Saatu jäännös liuotettiin kloroformiin ja liuos pestiin natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella. Vesikerros uutettiin kloroformilla (3 x 500 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin ja väkevöitiin alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin piigeelikromatografialla [Liuotin: metyleenikloridihexaani, (1:1, tilavuus/tilavuus)]⁷, jolloin saatiin sykloartenyyli-p-asetoksikinnamaattia (32,0 g) 89 %:sena saantona, sp. 153-156°C.

Ominaisikiertyminen $[\alpha]_D^{21,5} +42,6^\circ$ (C 1,02, CHCl_3)
 Analyysi laskettu yhdisteelle $\text{C}_{41}\text{H}_{58}\text{O}_4$ (Mp. 614,87):

C 80,08; H 9,51. Saatu: C 80,13; H 9,42.

IRv, KBr (cm^{-1}): 2920, 2850, 1765, 1695, 1500, 1370, 1270, 1195, 1160.

PRM (CDCl_3) δ : 0,39 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,60 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,70-2,40 (27H, m), 0,90 (6H, s), 0,96 (6H, s), 1,60 (3H, bs), 1,67 (3H, bs), 2,30 (3H, s), 4,50-5,30 (2H, m), 6,40 (1H, 1/2 ABq, 15 Hz), 6,90-7,80 (4H, m), 7,60 (1H, 1/2 ABq, 15 Hz).

Esimerkki 6

Sykloartenyyli-p-hydroksikinnamaatin valmistus

Sykloartenyyli-p-asetoksikinnamaattia (28,0 g, 0,046 moolia), joka oli valmistettu esimerkin 5 menetelmällä liuotettiin dioksaaniin (280 ml). Sitten 25 %:sta ammoniakkin vesiliuosta (28 ml) lisättiin tipottain liuokseen 0°C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 50°C:ssa 2 h ja haihdutettiin sen jälkeen kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös uudelleenkiteytettiin asetoni-vedestä (1:1, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin sykloartenyyli-p-hydroksikinnamaattia (23,4 g) 90 %:sena saantona, sp. 248-248,5°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{26} +45,9^{\circ}$ (C 0,98, CHCl₃)

IRν, KBr (cm⁻¹): 3190, 2930, 2850, 1705, 1670, 1605, 1582, 1515, 1440, 1280, 1170, 830.

PMR (CDCl₃-DMSO-d₆) δ: 0,20-0,80 (2Hm, m), 0,50-2,40 (27H, m), 0,88 (6H, s), 0,95 (6H, s), 1,57 (3H, bs), 1,64 (3H, bs), 4,30-4,84 (1H, m), 4,84-5,30 (1H, m), 6,28 (1H, 1/2 ABq, 15 Hz), 6,60-7,00 (2H, m), 7,20-7,60 (2H, m), 7,44 (1H, 1/2 ABq, 15 Hz), 9,75 (1H, bs).

Esimerkki 7

Sykloartenyyli-o-asetoksibentsoaatin valmistus

Tinyylikloridia (39,0 ml, 5 ekeivalenttia) ja pyridiiniä (2,0 ml) lisättiin tipottain asetyylihalisyylihappoon (19,0 g, 0,106 moolia) bentseenissä (95 ml) sekoittaen 20°C:ssa. Tätä reaktioseosta sekoitettiin 50°C:ssa 1 h ja haihdutettiin sen jälkeen kuiviin alennetussa paineessa. Bentseeniä (100 ml) lisättiin siihen ja koko seosta sekoitettiin 0°C:ssa ja sykloartenolia (30,0 g, 0,070 moolia) liuotettuna pyridiiniin (100 ml) lisättiin ja koko seosta sekoitettiin 50°C:ssa 20 min. Sitten reaktioseos väkevöitiin alennetussa paineessa, jäännös liuotettiin metyleenikloridiin ja liuos pestiin natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella. Vesikerros uutettiin metyleenikloridilla (3 x 500 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin, haihdutettiin alennetussa paineessa metyleenikloridin poistamiseksi ja jäännös puhdistettiin piigeelikelonnikromatografiolla /liuotin: tclueeni-metyleenikloridi, (1:1, tilavuus/tilavuus)7, jolloin saatiin sykloartenyyli-o-asetoksibentsoaattia (30,9 g) 75 %:sena saantona, sp. 138-139°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{25} +61,4^\circ$ (C 0,99, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₉H₅₆O₄ (Mp. 588,84):

C 79,54; H 9,59. Saatu C 79,47; H 9,63.

IRv, KBr (cm⁻¹): 2993, 2850, 1768, 1715, 1605, 1447, 1288, 1260, 1190, 1120.

PMR (CDCl₃) δ: 0,38 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,59 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,70 - 2,30 (27 H, m), 0,81 (6H, s), 0,97 (3H, s), 1,00 (3H, s), 1,60 (3H, bs), 1,67 (3H, bs), 2,35 (3H, s), 4,50-5,30 (2H, m), 6,90-8,20 (4H, m).

Esimerkki 8

Sykloartenyyli-o-hydroksibentsoaatin valmistus

60 ml 25 %:sta ammoniakkin vesiliuosta lisättiin tipottain sykloartenyyli-o-asetoksibentsoaattiin (30,0 g, 0,05l moolia) dioksaanossa (600 ml) sekoittaen 0°C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 55°C:ssa 4 h. Liuotin haihdutettiin sitten tislaamalla alennetussa paineessa, jäännös liuotettiin metyleenikloridiin ja liuos pestiin natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella. Vesikerros uutettiin metyleenikloridilla (3 x 500 ml). Yhdistetyt uutteet kuivatettiin ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös uudelleenkiteytettiin metyleenikloridi-metanolista (1:5, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin sykloartenyyli-o-hydroksibentsoaattia (26,2 g) 95 %:sena saantona, sp. 132-133°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{25} +72,9^\circ$ (C 1,01, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₇H₅₄O₃ (Mp. 546,80): C 81,27;

H 9,95. Saatu: C 81,36; H 9,90.

IRv, KBr (cm⁻¹): 3130, 2910, 2850, 1663, 1610, 1480, 1295, 1245, 1210, 1155, 1090, 965, 760.

PMR (CDCl₃) δ: 0,39 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,61 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,60-2,30 (27H, m), 0,91 (6H, s), 0,98 (3H, s), 1,04 (3H, s), 1,60 (3H, bs), 1,68 (3H, bs), 4,60-5,30 (2H, m), 6,60-8,00 (5H, m).

Esimerkki 9

Sykloartenyyli-p-asetoksibentsoaatin valmistus

Tionyylikloridia (52 ml, 5 ekvivalenttia) ja pyridiiniä (1,0 ml) lisättiin p-asetoksibentsoehappoon (25,4 g, 0,141 moolia) bentseenissä (100 ml) sekoittaen 0°C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin

55°C:ssa 30 min ja haihdutettiin alennetussa paineessa, sitten jäännös jäähdytettiin 5°C:een. Bentseenin (200 ml) lisäyksen jälkeen sykloartenoli (40,0 g, 0,094 moolia) liuotettuna pyridiiniin (200 ml) lisättiin ja seosta sekoitettiin 60°C:ssa 30 min. Sitten saatu seos väkevöitiin alennetussa paineessa liuottimien poistamiseksi. Jäännös liuotettiin kloroformiin ja liuos pestiin natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella. Vesikerros uutettiin kloroformilla (3 x 600 ml). Yhdistetty kloroformikerros kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Raakaki-teet uudelleenkiteytettiin metyleenikloridi-metanolista (1:5, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin sykloartenyyli-p-asetoksi-bentsoaattia (52,5 g) 95 %:sena saantona, sp. 141-142°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{25} +58,6^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₉H₅₆O₄ (mp. 588,84:

C 79,54; H 9,59. Saatu: C 79,52; H 9,68.

IRv, KBr (cm⁻¹): 2930, 2850, 1760, 1720, 1600, 1360, 1272, 1189, 1120.

PMR (CDCl₃)δ: 0,40 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,61 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,60-2,30 (27H, m), 0,91 (6H, s), 0,98 (3H, s), 1,03 (3H, s), 1,60 (3H, bs), 1,69 (3H, bs), 2,32 (3H, s), 4,60-5,30 (2H, m), 6,96-7,40 (2H, m), 7,80-8,22 (2H, m).

Esimerkki 10

Sykloartenyyli-p-hydroksibentsoaatin valmistus

Dioksaania (500 ml) lisättiin sykloartenyyli-p-asetoksibentsoattiin (27,0 g, 0,046 moolia), joka oli valmistettu esimerkin 1 menetelmällä. Sitten 25 %:sta ammoniakkin vesiliuosta (50 ml) lisättiin tipottain liuokseen ja reaktioseosta sekoitettiin 20°C:ssa 2,5 h. Sitten seos haihdutettiin alennetussa paineessa liuottimen poistamiseksi. Saatu jäännös puhdistettiin piigeelikolonnikromatografialla /liuotin: metyleenikloridi-etanolli, (98:2, tilavuus/tilavuus)7, jolloin saatiin sykloartenyyli-p-hydroksibentsoaattia, jossa oli molekyylistä etanolia 96 %:sena saantona, sp. 180-182°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{25} +66,1^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₇H₅₄O₃·C₂H₅OH (Mp. 592,87):

C 79,00; H 10,20. Saatu: C 79,11; H 10,14.

IR_v, KBr (cm⁻¹): 3450, 3150, 2950, 2850, 1715, 1689, 1612, 1600, 151, 1310, 1280, 1160.

PMR (CDCl₃)δ: 0,39 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,60 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,60-2,30 (27H, m), 0,91 (6H, s), 0,97 (3H, s), 1,03 (3H, s), 1,60 (3H, bs), 1,68 (3H, bs), 4,50-5,30 (2H, m), 6,60-7,05 (2H, m), 6,88 (2H, 1/2 ABq, 8,1 Hz), 7,11 (1H, bs), 7,60-8,20 (2H, m), 7,82 (2H, 1/2 ABq, 8,1 Hz).

Esimerkki 11

Sykloartenyyli-m-asetoksibentsoatin valmistus

Tionyylikloridia (52 ml, 5 ekvivalenttia) ja pyridiiniä (0,5 ml) lisättiin m-asetoksibentsoehappoon (25,0 g, 0,139 moolia) bentseenissä (100 ml) sekoittaen 0°C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 60°C:ssa 30 min ja haihdutettiin alennetussa paineessa. Bentseeniä (200 ml) lisättiin konsentraattiin ja liuosta sekoitettiin 0°C:ssa. Sykloartenolia (40,0 g, 0,094 moolia) liuotettuna pyridiiniin (200 ml) lisättiin tipottain siihen ja reaktioseosta sekoitettiin 60°C:ssa 1 h. Saatu seos haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin kiteinen jäännös. Tämä jäännös liuotettiin kloroformiin ja liuos pestiin natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella. Vesikerros uutettiin kloroformilla (3 x 500 ml). Yhdistetyt uutteen kuivatettiin, väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös puhdistettiin piigeelikolonnikromatografialla [liuotin: metyleenikloridi-heksaani, (2:1, tilavuus/tilavuus)]⁷, jolloin saatiin sykloartenyyli-m-asetoksibentsoattia (49,0 g) 89 %:sena saantona, sp. 122-123°C.

Ominaiskiertyminen $\alpha_D^{25,5} +60,8^\circ$ (C 0,99, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₉H₅₆O₄ (Mp. 588,84):

C 79,54; H 9,59. Saatu: C 79,60; H 9,55.

IR_v, KBr (cm⁻¹): 2930, 2850, 1769, 1717, 1585, 1440, 1370, 1280, 1275, 1212.

PMR (CDCl₃)δ: 0,39 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,61 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,60-2,30 (27H, m), 0,91 (6H, s), 0,98 (3H, s), 1,03 (3H, s), 1,60 (3H, bs), 1,68 (3H, bs), 2,32 (3H, s), 4,60-5,30 (2H, m), 7,10-8,05 (4H, m).

Esimerkki 12Sykloartenyyli-m-hydroksibentsoaatin valmistus

Dioksaania (400 ml) lisättiin sykloartenyyli-m-asetoksibentsoattiin (27,0 g, 0,036 moolia), joka oli valmistettu esimerkin 11 menetelmällä. Samalla kun seosta sekoitettiin 0°C:ssa, 25 %:sta ammoniakkin vesiliuosta (40 ml) lisättiin ti-pottain. Sitten reaktioseosta sekoitettiin 40°C:ssa 1 1/2 h. Saatu seos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Sen jälkeen jäännöskiteet liuotettiin kloroformiin ja liuos pestiin natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella. Vesikerros uutettiin kloroformilla (3 x 300 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin ja haihdutettiin alennetussa paineessa, erottaen raakakiteet, jotka sitten uudelleenkiteytettiin metyleenikloridihexaanista (1:4, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin sykloartenyyli-m-hydroksibentsoattia (22,7 g) 91 %:sena saantona, sp. 176-177,5°C.

Ominaiskiertyminen $\alpha_D^{25} +65,4^\circ$ (C 1,01, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₇H₅₄O₃ (Mp. 546,80):

C 81,27; H 9,95. Saatu: C 81,21; H 9,99.

IRv, KBr (cm⁻¹): 3380, 2950, 2930, 2850, 1710, 1692, 1600, 1450, 1310, 1290, 1110, 970, 758.

PMR (CDCl₃) δ: 0,38 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,60 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,60-2,30 (27H, m), 0,90 (6H, s), 0,97 (3H, s), 1,02 (3H, s), 1,60 (3H, bs), 1,68 (3H, bs), 4,52-5,30 (2H, m), 6,90-7,70 (4H, m).

Esimerkki 13Sykloartenyyli-o-metoksibentsoaatin valmistus

Sykloartenolia (16,0 g, 0,038 moolia) liuotettiin pyridiiniin (160 ml). Samalla kun liuosta sekoitettiin 0°C:ssa lisättiin siihen tipottain o-metoksibentsoylikloridia (7,0 ml, 1,2 ekvivalenttia) ja seoksen annettiin reagoida 40°C:ssa 1 h. Sitten saatu seos haihdutettiin alennetussa paineessa ja kiteinen jäännös liuotettiin kloroformiin ja liuos pestiin natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella. Vesikerros uutettiin kloroformilla (3 x 100 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Saadut raakaki-

teet uudelleenkiteytettiin metyleenikloridi-metanolista (1:6, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin sykloartenyyli-o-metoksibentsoaattia (18,0 g) 86 %:sena saantona, sp. 141-142°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{25} +47,5^\circ$ (C 1,02, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₈H₅₆O₃ (Mp. 560,83):

C 81,38; H 10,07. Saatu: C 81,33; H 10,15.

IR_v, KBr (cm⁻¹): 2930, 2850, 1720, 1696, 1598, 1460, 1298, 1250, 1130.

PMR (CDCl₃) δ: 0,38 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,60 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,60-2,30 (27H, m), 0,91 (3H, s), 0,96 (6H, s), 1,00 (3H, s), 1,60 (3H, bs), 1,67 (3H, bs), 3,88 (3H, s), 4,50-5,30 (2H, m), 6,70-8,00 (4H, m).

Esimerkki 14

Sykloartenyyli-p-metoksibentsoatin valmistus

Liuokseen, jossa oli sykloartenolia (20,0 g, 0,047 moolia) pyridiinissä (150 ml) jäädytettynä 0°C:een, lisättiin tipotain p-metoksibentsoekloridia (9,5 ml, 1,2 ekvivalenttia) ja seosta sekoitettiin 50°C:ssa 3 h. Saatu seos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännöskiteet liuotettiin kloroformiin ja liuos pestiin natriumbikarbinaatin kylläisellä vesiliuoksella. Vesikerros uutettiin kloroformilla (3 x 200 ml). Yhdistetyt uutteen kuivatettiin ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Raakakiteet uudelleenkiteytettiin metyleenikloridi-metanolista (1:7, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin sykloartenyyli-p-metoksibentsoaattia (25,0 g) 95 %:sena saantona, sp. 129,5-130°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{25} +62,9^\circ$ (C 0,99, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₈H₅₆O₃ (Mp. 560,83):

C 81,38; H 10,07. Saatu: C 81,31; H 10,15.

IR_v, KBr (cm⁻¹): 2910, 2850, 1711, 1605, 1508, 1270, 1250, 1165, 1115, 1100.

PMR (CDCl₃) δ: 0,39 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,61 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,70-2,30 (27H, m), 0,91 (6H, s), 0,98 (3H, s), 1,03 (3H, s), 1,60 (3H, bs), 1,68 (3H, bs), 3,84 (3H, s), 6,70-7,05 (2H, m), 7,80-8,12 (2H, m).

Esimerkki 15Sykloartenyyli-m-metoksibentsoaatin valmistus

Tionyylikloridia (24 ml, 5 ekvivalenttia) ja pyridiiniä (0,5 ml) lisättiin m-metoksibentsoehappoon (9,6 g, 0,063 moolia) bentseenissä (50 ml) sekoittaen 0°C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 40°C:ssa 30 min. Saatu seos haihdutettiin alennetussa paineessa ja bentseeniä (100 ml) lisättiin jäännökseen. Sykloartenolia (18,0 g, 0,042 moolia) liuotettuna pyridiiniin (100 ml) lisättiin tipottain siihen 0°C:ssa ja koko seosta sekoitettiin 40°C:ssa 1 h ja 50°C:ssa vielä 1 h. Sitten liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin kloroformiin ja liuos pestiin natriumbikarbonaatin kyläisellä vesiliuoksella. Vesikerros uutettiin kloroformilla (3 x 200 ml). Yhdistetyt uutteen kuivatettiin ja haihdutettiin alennetussa paineessa. Raakakiteet uudelleenkiteytettiin metyleenikloridi-metanolista (1:5, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin sykloartenyyli-m-metoksibentsoaattia (23,0 g) melkein kvantitatiivisena saantona, sp. 127-128°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{25,5} +63,7^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₈H₅₆O₃ (Mp. 560,83):

C 81,38; H 10,07. Saatu: C 81,44; H 10,01.

IRν, KBr (cm⁻¹): 2930, 2850, 1715, 1700, 1584, 1450, 1285, 1275, 1100, 1045, 755.

PMR (CDCl₃)δ: 0,39 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,60 (1H, 1/2 ABqm 4,2 Hz), 0,60-2,30 (27H, m), 0,91 (6H, s), 0,98 (3H, s), 1,04 (3H, s), 1,60 (3H, bs), 1,68 (3H, bs), 3,84 (3H, s), 4,60-5,30 (2H, m), 6,90-7,80 (4H, m).

Esimerkki 16Sykloartenyyli-o-nitrobentsoaatin valmistus

o-Nitrobentsoehappoa (4,7 g, 0,028 moolia) liuotettiin dioksaaniin (50 ml). Tionyylikloridia (10,0 ml, 5 ekvivalenttia) ja dimetyyliformamidia (0,2 ml) lisättiin tipottain edelliseen liuokseen sekoittaen 0°C:ssa. Seosta sekoitettiin 50°C:ssa 30 min. Saatu seos väkevöitiin alennetussa paineessa ylimääräisen tionyylikloridin poistamiseksi. Dioksaania (50 ml) lisättiin jäännökseen ja liuosta sekoitettiin 0°C:ssa. Syklo-

artenolia (10,0 g, 0,023 moolia) liuotettuna pyridiiniin (50 ml) lisättiin tipottain siihen ja seosta sekoitettiin 70°C:ssa 30 min. Saatu seos väkevöitiin alennetussa paineessa ja liuotettiin kloroformiin (100 ml). Liuos pestiin natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella. Vesikerros uutettiin kloroformilla (3 x 100 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin ja väkevöitiin alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin piigeelikolonnikromatografialla /Liuotin: kloroformi-heksaani (1:2, tilavuus/tilavuus)7, jolloin saatiin sykloartenyyli-o-nitrobentsoaattia (13,0 g) 96 %:sena saantona, sp. 166-167°C.

Ominaiskiertyminen $\alpha_D^{22} +94,8^\circ$ (C 1,01, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₇H₅₃O₄N (Mp. 575,80):

C 77,17; H 9,28; N 2,43. Saatu: C 77,28; H 9,21; N 2,42.
IRv, KBr (cm⁻¹): 2930, 2850, 1710, 1535, 1375, 1300, 1130.
PMR (CDCl₃) δ : 0,38 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,59 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,60-2,30 (27H, m), 0,89 (3H, s), 0,91 (3H, s), 0,94 (3H, s), 0,97 (3H, s), 1,60 (3H, bs), 1,68 (3H, bs), 4,60-5,30 (2H, m), 7,50-8,00 (4H, m).

Esimerkki 17

Sykloartenyyli-o-aminobentsoaatin valmistus

Sykloartenyyli-o-nitrobentsoaattia (20,0 g, 0,035 moolia), joka oli valmistettu esimerkin 16 menetelmällä, suspendoitiin etikkahappoon (800 ml). Lisäämällä sinkkijauhetta (20,0 g) sekoitettiin seosta 50°C:ssa 3 h. Sen jälkeen sinkkijauhe poistettiin suodattamalla ja suodate väkevöitiin alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin kloroformiin ja liuos pestiin natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella. Vesikerros uutettiin kloroformilla (3 x 500 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin, väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös puhdistettiin piigeelikromatografialla /Liuotin: metyleenikloridi-heksaani (1:2, tilavuus/tilavuus)7, jolloin saatiin sykloartenyyli-o-aminobentsoaattia (15,0 g) 80 %:sena saantona, sp. 185-186°C.

Ominaiskiertyminen $\alpha_D^{25,5} +77,5^\circ$ (C 1,02, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₇H₅₅O₂N (Mp. 545,82):

C 81,41; H 10,16; N 2,57. Saatu: C 81,48; H 10,18; N 2,53.

IRv, KBr (cm^{-1}): 3470, 3350, 2930, 2850, 1670, 1620, 1290, 1248, 1155, 760.

PMR (CDCl_3) δ : 0,40 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,61 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,60-2,30 (27H, m), 0,91 (6H, s), 0,97 (3H, s), 1,03 (3H, s), 1,60 (3H, bs), 1,67 (3H, bs), 4,60-5,32 (2H, m), 5,50 (2H, bs), 6,40-8,00 (4H, m).

Esimerkki 18

Sykloartenyyli-p-nitrobentsoaatin valmistus

Dioksaania (30 ml) lisättiin p-nitrobentsoehappoon (2,95 g, 0,018 moolia). Tionyylikloridia (6,5 ml, 5 ekvivalenttia) ja dimetyyliformamidia (0,3 ml) lisättiin tipottain edelliseen liuokseen 20°C :ssa ja reaktioseoksen sekoittamista jatkettiin 50°C :ssa 30 min. Sitten reaktioseos tislattiin alennetussa paineessa tionyylikloridilyimäärän poistamiseksi täydellisesti. Dioksaania (25 ml) lisättiin saatuun happokloridiin ja sykloartenolia (5,0 g, 0,012 moolia) liuotettuna pyridiiniin (25 ml) lisättiin siihen 0°C :ssa. Seosta sekoitettiin 60°C :ssa 20 min, sitten saatu reaktioseos väkevöitiin alennetussa paineessa, jäännös liuotettiin kloroformiin (50 ml) ja liuos pestiin natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella. Vesikerros uutettiin kloroformilla (3 x 50 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin ja väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös puhdistettiin piigeelikelonnikromatografialla [liuotin: kloroformi-heksaani (1:3, tilavuus/tilavuus) 7, jolloin saatiin sykloartenyyli-p-nitrobentsoaattia (6,3 g) 93 %:sena saantona. Sp. $221-222^\circ\text{C}$.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{22,5} +62,3^\circ$ (C 1,01, CHCl_3)

Analyysi laskettu yhdisteelle $\text{C}_{37}\text{H}_{53}\text{O}_4\text{N}$ (Mp. $575,80$):

C 77,17; H 9,28; N 2,43. Saatu: C 77,25; H 9,21; N 2,50.

IRv, KBr (cm^{-1}): 2930, 2850, 1715, 1520, 1350, 1290, 1120, 1100.

PMR (CDCl_3) δ : 0,41 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,61 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,70-2,40 (27H, m), 0,91 (3H, s), 0,98 (3H, s), 1,05 (3H, s), 1,60 (3H, bs), 1,68 (3H, bs), 4,60-5,30 (2H, m), 8,00-8,50 (4H, m).

Esimerkki 19

Sykloartenyyli-p-aminobentsoaatin valmistus

Sykloartenyyli-p-nitrobentsoaattia (5,0 g, 8,70 mmoolia), joka oli valmistettu esimerkin 18 menetelmällä, suspendoitiin etikkahappoon (250 ml). Lisäten sinkkijauhetta (10,0 g) sekoitettiin seosta 20-25°C:ssa 2,5 h. Sitten sinkkijauhe poistettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin alennetussa paineessa. Jäljelle jäävä kiintoaine liuotettiin kloroformiin ja liuos pestiin natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella. Vesikerros uutettiin kloroformilla. Yhdistetyt uutteen kuivattiin ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Saatu jäännös puhdistettiin piigeelekolonnikromatografiolla (liuotin: metyleenikloridi), jolloin saatiin sykloartenyyli-p-aminobentsoaattia (4,0 g) 84 %:sena saantona. Sp. 168-169°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{25} +62,2^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₇H₅₅O₂N (Mp. 545,82):

C 81,41; H 10,16; N 2,57. Saatu: C 81,52; H 10,12; N 2,53.

IRν, KBr (cm⁻¹): 3470, 3350, 2930, 2850, 1705, 1685, 1625, 1600, 1515, 1310, 1275, 1170, 1115.

PMR (CDCl₃) δ: 0,36 (1H, 1/2 ABq, 4 Hz), 0,58 (1H, 1/2 ABq, 4 Hz), 0,70-2,30 (27H, m), 0,95 (3H, s), 0,98 (6H, s), 1,00 (3H, s), 1,59 (3H, bs), 1,66 (3H, bs), 4,50 (2H, bs), 4,50-5,30 (2H, m), 6,40-6,80 (2H, m), 7,60-8,10 (2H, m).

Esimerkki 20

Sykloartenyyli-o-asetamidobentsoaatin valmistus

Dioksaania (110 ml) lisättiin p-asetamidobentsoehappoon (5,5 g, 0,031 moolia). Tionyylikloridia (21,0 ml, 10 ekvivalenttia) ja pyridiiniä (0,5 ml) lisättiin tipottain edelliseen liuokseen 20°C:ssa ja reaktioseosta sekoitettiin 50°C:ssa 5 min. Saatu seos väkevöitiin alennetussa paineessa reagoitumattoman tionyyliklorodin poistamiseksi. Dioksaani (50 ml) ja sykloartenolin (10,0 g, 0,023 moolia) liuos bentseenissä (50 ml) lisättiin konsentraattiin ja sitten pyridiiniä (20 ml) lisättiin 20°C:ssa. Tätä reaktioseosta kuumennettiin 70°C:ssa 3 h. Sitten liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa, saatu jäännös liuotettiin kloroformiin (100 ml) ja liuos pestiin natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella. Vesikerros uutettiin kloroformilla (5 x 100 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin, väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös

puhdistettiin piigeelikelonnikromatografialla /liuotin: kloroformi-etyyliasetaat, (7:1, tilavuus/tilavuus)7, jolloin saatiin sykloartenyyli-p-asetamidobentsoaattia (11,0 g) 80 %:sena saantona. Sp. 202-204°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{24} +59,6^\circ$ (c 0,99, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₉H₅₇O₃N (Mp. 587,85):

C 79,68; H 9,77; N 2,38. Saatu: C 79,59; H 9,82; N 2,34.

IRv, KBr (cm⁻¹): 3310, 2930, 2850, 1705, 1680, 1598, 1520, 1310, 1285, 1260, 1180, 1135.

PMR (CDCl₃)δ: 0,39 (1H, 1/2 ABq, 4 Hz), 0,60 (1H, 1/2 ABq, 4 Hz), 0,60-2,30 (27H, m), 0,91 (6H, s), 0,98 (3H, s), 1,03 (3H, s), 1,60 (3H, bs), 1,68 (3H, bs), 2,20 (3H, s), 4,50-5,30 (2H, m), 7,51 (1H, bs), 7,59 (2H, 1/2 ABq, 8,4 Hz), 7,97 (2H, 1/2 ABq, 8,4 Hz).

Esimerkki 21

Sykloartenyyli-p-aminobentsoatin valmistus

Tetrahydrofuraania (200 ml) ja 30 %:sta suolahappoa (100 ml) lisättiin sykloartenyyli-p-asetamidobentsoaattiin (10,0 g, 0,017 moolia), joka oli valmistettu esimerkin 20 menetelmällä. Seosta refluksoititiin 2 h. Sen jälkeen liötin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin kloroformiin (300 ml) ja pestiin natriumhydroksidin 1N vesiliuoksella (200 ml) ja sen jälkeen kylläisellä suolaliuoksella. Vesikerros ja suolaliuos uutettiin klorformilla (3 x 200 ml). Yhdistetyt utteet kuivattiin ja väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös puhdistettiin piigeelikelonnikromatografialla /liuotin: etyyliasetaat-heksaani (1:4, tilavuus/tilavuus)7, jolloin saatiin sykloartenyyli-p-aminobentsoaattia (3,2 g) 34 %:sena saantona. Sp. 168-169°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{25} +62,2^\circ$

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₇H₅₅O₂N (Mp. 545,82):

C 81,41; H 10,16; N 2,57. Saatu: C 81,48; H 10,23; N 2,54.

Esimerkki 22

Sykloartenyyli-m-nitrobentsoatin valmistus

Sykloartenolia (15,0 g, 0,035 moolia) liuotettiin pyridiiniin

(150 ml). m-Nitrobentsoylikloridia (8,5 g, 1,3 ekvivalenttia) lisättiin tipottain liuokseen 0°C:ssa ja seosta sekoitettiin 40°C:ssa 30 min. Sitten saatu seos väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös liuotettiin metyleeniklorodiin (100 ml). Liuos pestiin natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella. Vesikerros uutettiin metyleenikloridilla (3 x 100 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin ja väkevöitiin alennetussa paineessa. Konsentraatti liuotettiin metyleenikloridiin (50 ml) ja kiteet erotettiin lisäämällä metanolia (100 ml), jolloin saatiin sykloartenyyli-m-nitrobentsoaattia (19,5 g) 96 %:sena saantona. Sp. 162,5-163,5°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{22} +60,8^\circ$ (C 0,99, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₇H₅₃O₄N (Mp. 575,80):

C 77,17; H 9,28; N 2,43. Saatu: C 77,10; H 9,33; N 2,37.

IR_v, KBr (cm⁻¹): 2920, 2850, 1712, 1532, 1350, 1290, 1145, 980, 715.

PMR (CDCl₃) δ: 0,42 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,64 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,60-2,40 (27H, m), 0,92 (6H, s), 0,98 (3H, s), 1,07 (3H, s), 1,60 (3H, bs), 1,67 (3H, bs), 4,60-5,30 (2H, m), 7,50-8,50 (4H, m).

Esimerkki 23

Sykloartenyyli-m-aminobentsoaatin valmistus

Sykloartenyyli-m-nitrobentsoaattia (15,0 g, 0,026 moolia), joka oli valmistettu esimerkin 22 menetelmällä, suspendoitiin etikkahappoon (750 ml). Lisäten sinkkijauhetta (30,0 g) seosta sekoitettiin 40°C:ssa 2 h. Sitten sekoitettu sinkkijauhe poistettiin suodattamalla ja suodate väkevöitiin alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin kloroformiin ja liuos pestiin natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella. Vesikerros uutettiin kloroformilla (5 x 300 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin ja väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös puhdistettiin piigeelikolonnikromatografiolla (liuotin; kloroformi), jolloin saatiin sykloartenyyli-m-aminobentsoaattia (12,6 g) 89 %:sena saantona. Sp. 172,5-173,5°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{25,5} +62,6^\circ$ (C 0,99, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₇H₅₅O₂N (Mp. 545,82):

C 81,41; H 10,16; N 2,57. Saatu: C 81,53; H 10,11; N 2,53.
 IR_v, KBr (cm⁻¹): 3450, 3350, 2900, 2850, 1700, 1627, 1460,
 1287, 1240, 1100, 975, 755.
 PMR (CDCl₃) δ : 0,40 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,61 (1H, 1/2 ABq,
 4,2 Hz), 0,60-2,30 (27H, m), 0,91 (6H, s), 0,98 (3H, s),
 1,03 (3H, s), 1,61 (3H, bs), 1,68 (3H, bs), 3,70 (2H, bs),
 4,60-5,30 (2H, m), 6,70-7,50 (4H, m).

Esimerkki 24

Sykloartenyylinikotinaatin valmistus

Tolueenia (10 ml) ja tionyylikloridia (50 ml, 10 ekvivalenttia) lisättiin nikotiinihappoon (8,7 g, 0,071 moolia) 0°C:ssa ja sitä sekoitettiin 60°C:ssa 30 min. Reaktioseos väkevöitiin alennetussa paineessa ja sykloartenolia (20,0 g, 0,047 moolia), pyridiiniä (100 ml) ja tolueenia (50 ml) lisättiin siihen 0°C:ssa ja reaktioseosta sekoitettiin 100°C:ssa 30 min. Sitten liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa, saatu jäännös liuotettiin metyleenikloridiin ja liuos pestiin natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella. Vesikerros uutettiin metyleenillä (3 x 300 ml). Yhdistetyt uutteen väkevöitiin kuiviin alennetussa paineessa ja raakakiteet uudelleenkiteytettiin metyleenikloridi-metanolista (1:4. tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin sykloartenyyli-nikotinaattia (24,4 g) 98 %:sena saantona. Sp. 170,5-171°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{25} +67,8^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₆H₅₃O₂N (Mp. 531,79):

C 81,30; H 10,05; N 2,63. Saatu C 81,22; H 10,09; N 2,57.
 IR_v, KBr (cm⁻¹): 2920, 2850, 1718, 1590, 1282, 1122, 965, 740.
 PMR (CDCl₃) δ : 0,40 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,62 (1H, 1/2 ABq,
 4,2 Hz), 0,60-2,40 (27H, m), 0,91 (6H, s), 0,98 (3H, s),
 1,04 (3H, s), 1,60 (3H, bs), 1,67 (3H, bs), 4,50-5,30 (2H,
 m), 7,20-9,30 (4H, m).

Esimerkki 25

Sykloartenyyllilinolaatin valmistus

Bentseeniä (61 ml) lisättiin linoleiinihappoon (23,0 g, 0,082 moolia) ja liuosta sekoitettiin 0°C:ssa. Tionyylikloridia (61 ml, 10 ekvivalenttia) lisättiin siihen tipottain ja reaktio-

seosta sekoitettiin 40°C:ssa 30 min. Sitten saatu seos väkevöitiin alennetussa paineessa ja bentseeniä (125 ml) lisättiin sekoittaen 0°C:ssa. Sykloartenolia (25,0 g, 0,059 ml) liuotettuna pyridiiniin (125 ml) lisättiin siihen ja sitä sekoitettiin 40°C:ssa 10 min. Sitten liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa. Saatu jäännös liuotettiin metyleenikloridiin ja liuos pestiin natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella ja vesikerros uutettiin metyleenikloridilla (3 x 500 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja väkevöitiin alennetussa paineessa. Saatu öljymäinen aine puhdistettiin piigeeelikolonnikromatografiolla /liuotin: metyleenikloridi-heksaani (1:1, tilavuus/tilavuus)7, jolloin saatiin sykloartenyyli-linolaattia (36,1 g) 90 %:sena saantona. Sp. (öljymäinen aine).

Ominaiskiertyminen $\alpha_D^{21,5}$ p39,3°

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₈H₈₀O₂ (Mp. 689,12):

C 83,65; H 11,70. Saatu: C 83,52; H 11,83.

IRv, puhdas (cm⁻¹): 2910, 2850, 1730, 1460, 1373, 1170, 980.

PMR (CDCl₃)δ: 0,33 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,56 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,60-2,50 (52H, m), 0,84 (3H, s), 0,87 (6H, s), 0,96 (3H, s), 1,60 (3H, bs), 1,67 (3H, bs), 2,76 (2H, bt, 5,0 Hz), 4,40-4,80 (1H, m), 4,90-5,64 (5H, m).

Esimerkki 26

Sykloartenyyli-3,4-diasetoksibentsoaatin valmistus

Tolueenia (50 ml) lisättiin 3,4-diasetoksibentsoehappoon (20,9 g, 0,088 moolia) ja sekoitettiin 0°C:ssa. Tionyylikloridia (33 ml, 5 ekvivalenttia) lisättiin tipottain 3,4-diasetoksibentsoehappoon (20,9 g, 0,088 moolia) ja seosta sekoitettiin 70°C:ssa 10 min. Saatu seos väkevöitiin alennetussa paineessa. Tolueenia (125 ml) lisättiin konsentraattiin 0°C:ssa. Sykloartenolia (25,0 g, 0,059 moolia) liuotettuna pyridiiniin (60 ml) lisättiin siihen ja seosta sekoitettiin 22°C:ssa 1 h. Sitten liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa. Saatu jäännös liuotettiin metyleenikloridiin ja liuos pestiin natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella. Vesikerros uutettiin metyleenikloridilla (3 x 400 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin ja väkevöitiin kuiviin alennetussa paineessa.

Jäännös uudelleenkitetyttiin kloroformi-metanolista (1:5, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin sykloartenyyli-3,4-diasetoksibentsoaattia (33,8 g) 89 %:sena saantona. Sp. 148-148,5°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{23} +53,3^\circ$ (C 0,99, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₁H₅₈O₆ (Mp. 646,87):

C 76,12; H 9,04. Saatu: C 76,01; H 9,17.

IRν, KBr (cm⁻¹): 2910, 2850, 1775, 1710, 1610, 1498, 1420, 1370, 1280, 1195, 1160.

PMR (CDCl₃)δ: 0,39 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,61 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,70-2,40 (27H, m), 0,90 (6H, s), 0,97 (3H, s), 1,02 (3H, s), 1,60 (3H, s), 1,68 (3H, bs), 2,29 (6H, s), 4,60-5,30 (2H, m), 7,10-7,50 (2H, m), 7,78-8,20 (3H, m).

Esimerkki 27

Sykloartenyyli-3,4-dihydroksibentsoatin valmistus

Dioksaania (460 ml) lisättiin sykloartenyyli-3,4-diasetoksibentsoattiin (23,0 g, 0,036 moolia), joka oli valmistettu esimerkin 26 menetelmällä, ja liuos jäähdytettiin 0°C:seen. Kun 25 %:sta ammoniakkin vesiliuosta oli lisätty (46 ml) tipottain siihen, sekoitettiin seosta 20°C:ssa 30 min ja 40°C:ssa 15 min reaktion saattamiseksi loppuun. Sitten liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa. Saatu jäännös uudelleenkitetyttiin kloroformi-heksaanista (1:6, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin sykloartenyyli-3,4-dihydroksibentsoaattia (18,6 g) 93 %:sena saantona. Sp. 199-199,5°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{26} +63,7^\circ$ (C 0,97, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₇H₅₄O₄ (Mp. 562,80):

C 78,96; H 9,67. Saatu: C 78,82; H 9,63.

IRν, KBr (cm⁻¹): 3470, 3330, 2900, 2850, 1705, 1679, 1605, 1525, 1435, 1280, 1230, 1098, 975.

PMR (CDCl₃)δ: 0,38 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,50 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,50, 2,40 (27H, m), 0,88 (6H, s), 0,96 (3H, s), 1,00 (3H, s), 1,60 (3H, bs), 1,67 (3H, bs), 4,50-5,30 (2H, m), 5,80-6,80 (1H, bs), 6,70-7,90 (3H, m).

Esimerkki 28

Sykloartenyyli-4-asetoksi-3-metoksibentsoatin valmistus

Tolueenia (26 ml) ja tionyylikloridia (23 ml) lisättiin 4-asetoksi-3-metoksibentsoehappoon (13,0 g, 0,062 moolia). Reaktioseosta sekoitettiin 60°C:ssa 20 min. Sitten saatu seos väkevöitiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännökseen lisättiin pyridiiniä (25 ml) ja tolueenia (25 ml) ja seosta sekoitettiin 0°C:ssa. Sykloartenolia (20,0 g, 0,047 moolia) liuotettuna pyridiiniin (25 ml) lisättiin tipottain siihen ja seosta sekoitettiin 60°C:ssa 1,5 h, 80°C:ssa 1 h ja 100°C:ssa 2 h reaktion loppuun saattamiseksi. Saatu seos väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös liuotettiin kloroformiin (300 ml). Liuos pestiin natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella. Vesikerros uutettiin kloroformilla (3 x 300 ml). Yhdistetyt uutteen kuivatettiin ja väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös puhdistettiin piigeeelikolonnikromatografialla /Liuotin: etyyliasetaatihexaani, (1:8, tilavuus/tilavuus)7, jolloin saatiin sykloartenyyli-4-asetoksi-3-metoksibentsoaattia (26,0 g) 90 %:sena saantona. Sp. 157-158°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{23} +58,9^\circ$ (C 0,99, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₀H₅₈O₅ (Mp. 618,86):

C 77,63; H 9,45. Saatu: C 77,75; H 9,40.

IRv, KBr (cm⁻¹): 2920, 2850, 1770, 1710, 1600, 1500, 1410, 1280, 1210, 1195, 1170, 1100, 1030.

PMR (CDCl₃)δ: 0,39 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,60 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,60-2,40 (27H, m), 0,89 (6H, s), 0,96 (3H, s), 1,02 (3H, s), 1,60 (3H, bs), 1,68 (3H, bs), 2,32 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,60-5,30 (2H, m), 6,80-7,90 (3H, m).

Esimerkki 29

Sykloartenyyli-4-hydroksi-3-metoksibentsoaatin valmistus

Dioksaania (480 ml) lisättiin sykloartenyyli-4-asetoksi-3-metoksibentsoaattiin (24,0 g, 0,039 moolia), joka oli valmistettu esimerkin 28 menetelmällä. Siihen lisättiin tipottain 25 %:sta ammoniakkin vesiliuosta (48 ml) 0°C:ssa ja tätä sekoitettiin 35°C:ssa 1 h. Sitten saatu seos väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös liuotettiin kloroformiin (200 ml) ja liuos pestiin natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella. Vesikerros uutettiin kloroformilla (3 x 200 ml). Yhdistetyt uutteen kuivatettiin ja väkevöitiin ja kiteytettiin lisäämällä

etanolia, jolloin saatiin sykloartenyyli-4-hydroksi-3-metoksibentsoaattia, jossa oli molekyylistä etanolia (21,0 g) 87 %: sena saantona. Sp. 132-133°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{26} +61,3^\circ$ (C 1,00, CH₃Cl)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₈H₅₆O₄·C₂H₅OH (Mp. 622,90):

C 77,12; H 10,03. Saatu: C 77,21; H 10,12.

IR_v, KBr (cm⁻¹): 3380, 2920, 2850, 1705, 1683, 1607, 1590, 1510, 1280, 1225.

PMR (CDCl₃)δ: 0,39 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,60 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,70-2,40 (27H, m), 0,91 (6H, s), 0,97 (3H, s), 1,03 (3H, s), 1,60 (3H, bs), 1,68 (3H, bs), 3,93 (3H, s), 4,60-5,30 (2H, m), 6,08 (1H, ns), 6,78-7,80 (3H, m).

Esimerkki 30

Syklobranyyli-3,4-diasetoksikinnamaatin valmistus

Tionyylikloridia (30 ml) lisättiin suspensioon, jossa oli 3,4-diasetyylikafeiinihappoa (21,44 g, 0,081 moolia) tolueenissa (100 ml). Seosta sekoitettiin 60°C:ssa 3 h. Saatu seos tislattiin alennetussa paineessa liuottimen poistamiseksi. Jäännös suspendoitiin tolueenin (150 ml) ja pyridiinin (30 ml) seokseen. Syklobranolia (25 g, 0,0567 moolia) lisättiin suspensioon ja seosta sekoitettiin 60°C:ssa 2 h. Sitten liuottimet poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa. Jäännös uutettiin kloroformilla (300 ml). Uute pestiin, kuivattiin ja haihdutettiin kloroformin poistamiseksi. Jäännös puhdistettiin piigeelikonnikromatografialla (liuotin: tolueeni), jolloin saatiin syklobranyyli-3,4-diasetoksikinnamaattia (23,7 g) 61 %:sena saantona. Sp. 174-175°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{21,5} +37,0^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₄H₆₂O₆ (Mp. 686,94):

C 76,93; H 9,10. Saatu: C 76,87; H 9,15.

IR_v, KBr (cm⁻¹): 3400, 2850, 1775, 1705, 1200, 1170.

PMR (CDCl₃)δ: 0,36 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,62 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,70-2,50 (27H, m), 0,88 (6H, s), 0,96 (6H, s), 1,62 (9H, s), 1,28 (3H, s), 4,50-4,88 (1H, m), 6,39 (1H, 1/2 ABq, 15,6 Hz), 7,08-7,43 (3H, m), 7,62 (1H, 1/2 ABq, 15,6 Hz).

Esimerkki 31Syklobranyyli-3,4-dipropionylioksikinnamaatin valmistus

Tionyylidikloridia (17,43 ml, 2 ekvivalenttia) lisättiin 3,4-dipropionylikaffeinihapon (35,07 g, 0,12 moolia) suspensioon tolueenissa (150 ml) ja reaktioseosta sekoitettiin 60°C:ssa 2 h. Saatu seos tislattiin alennetussa paineessa liuottimen poistamiseksi. Jäännös suspendoitiin tolueenin (240 ml) ja pyridiinin (50 ml) seokseen. Syklobranolia (40 g, 0,0908 moolia) lisättiin suspensioon ja seosta sekoitettiin 60°C:ssa 2 h. Sitten liuottimet poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa. Jäännös uutettiin kloroformilla (300 ml). Uutteet kuivatettiin ja haihdutettiin kloroformin poistamiseksi. Saatu jäännös puhdistettiin piigeelikelonnikromatografisesti (liuotin: tolueeni), jolloin saatiin syklobranyyli-3,4-dipropionylioksikinnamaattia (41,9 g) 64 %:sena saantona. Sp. 163-165°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{21,5} +34,7^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₆H₆₆O₆ (Mp. 714,99):

C 77,27; H 9,30. Saatu: C 77,34; H 9,23.

IR_v, KBr (cm⁻¹): 2920, 2850, 1770, 1710, 1250, 1170.

PMR (CDCl₃) δ: 0,36 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,62 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,70-2,20 (27H, m), 0,90 (6H, s), 0,96 (6H, s), 1,25 (6H, t, 7,2 Hz), 1,62 (9H, s), 2,57 (4H, q, 7,2 Hz), 4,50-4,88 (1H, m), 6,36 (1H, 1/2 ABq, 15,6 Hz), 7,05 (3H, m), 7,60 (1H, 1/2 ABq, 15,6 Hz).

Esimerkki 32Syklobranyyli-3,4-dihydroksikinnamaatin valmistus

Syklobranyyli-3,4-dipropionylioksikinnamaattia (35 g, 0,049 moolia), joka oli valmistettu esimerkin 31 menetelmällä, liuotettiin dioksaaniin (600 ml). Liuokseen lisättiin 25 %:sta ammoniakkin vesiliuosta (70 ml) ja seosta sekoitettiin 50°C:ssa 2 h. Sitten liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa. Raakakiteet uudelleenkiteytettiin asetoni-vedestä (4:1, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin syklobranyyli-3,4-dihydroksikinnamaattia (22,3 g) 75 %:sena saantona. Sp. 246-247,5°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{25} +33,6^\circ$ (C 1,10, CHCl₃)

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₄₀H₅₈O₄ (Mp. 602,86):

C 79,69; H 9,70. Saatu: C 79,62; H 9,68.
 IR_v, KBr (cm⁻¹): 3400, 2920, 2850, 1680, 1600, 1520, 1440, 1275, 1189, 970.
 PMR (CDCl₃) δ: 0,36 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,59 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,69-2,20 (27H, m), 0,85 (3H, s), 0,90 (3H, s), 0,96 (6H, s), 1,60 (9H, s), 4,36-4,80 (1H, m), 6,16 (1H, 1/2 ABq, 15,6 Hz), 6,60-7,16 (5H, m), 7,74 (1H, 1/2 ABq, 15,6 Hz).

Esimerkki 33

Syklobranyyli-3,4-dihydroksikinnamaatin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin seuraten esimerkin 32 menettelytapaa, jossa syklobranyyli-3,4-asetoksikinnamaattia (35 g, 0,051 moolia) käytettiin syklobranyyli-3,4-dipropionyylioksinnamaatin sijasta. Saanto oli 22,1 g (64 %). Sp. 246-247°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{25} +33,6^\circ$ (C 0,11, CHCl₃)
 Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₀H₅₈O₄ (Mp. 602,86):
 C 79,69; H 9,70. Saatu: C 77,78; H 9,62.

Esimerkki 34

Syklobranyyli-p-asetoksikinnamaatin valmistus

p-Asetyylikumariinihappoa (18,2 g, 0,0885 moolia) suspendoitu-
 na tolueeniin (100 ml) ja tionyylikloridiin (12,82 ml, 2 ekvi-
 valenttia) kuumennettiin 60°C:ssa 2 h sekoittaen. Saatu seos
 tislattiin alennetussa paineessa liuottimen poistamiseksi.
 Jäännös liuotettiin tolueenin (150 ml) ja pyridiinin (30 ml)
 seokseen ja seokseen lisättiin syklobranolia (30 g, 0,068 moo-
 lia). Tätä kuumennettiin 60°C:ssa 2 h sekoittaen. Sitten liuot-
 timet poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa ja jäännös
 uutettiin kloroformilla (250 ml). Uute kuivatettiin ja haihdu-
 tettiin kloroformin poistamiseksi. Jäännös puhdistettiin pii-
 geeliekolonnikromatografisesti (liuotin: tolueeni), jolloin
 saatiin syklobranyyli-p-asetoksikinnamaattia (32,1 g) 75 %:sena
 saantona. Sp. 164-165°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{21,5} +40,8^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)
 Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₂H₆₀O₄ (Mp. 628,90):
 C 80,21; H 9,62. Saatu: C 80,14; H 9,67.

IRv, KBr (cm^{-1}): 2920, 2850, 1765, 1700, 1630, 1370, 1200, 1165.
 PMR (CDCl_3) δ : 0,35 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,60 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,70-2,40 (27H, m), 0,90 (6H, s), 0,98 (6H, s), 1,62 (9H, s), 2,28 (3H, s), 4,50-4,88 (1H, m), 6,37 (1H, 1/2 ABq, 15,6 Hz), 6,90-7,20 (2H, m), 7,35-7,64 (2H, m), 7,62 (1H, 1/2 ABq, 15,6 Hz).

Esimerkki 35

Syklobranyyli-p-hydroksikinnamaatin valmistus

Syklobranyyli-p-asetoksikinnamaattia (27 g, 0,043 moolia), joka oli valmistettu esimerkin 34 menetelmällä, liuotettiin tetrahydrofuraaniin (400 ml) ja kuumennettiin 25 %:sen ammoniakin vesiliuoksen (50 ml) kanssa 40°C :ssa 2 h sekoittaen. Saatu seos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa liuottimen poistamiseksi. Erottuneet kiteet uudelleenkiteytettiin asetonivedestä (5:1, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin syklobranyyli-p-hydroksikinnamaattia (22,2 g) 88 %:sena saantona, sp. $243-244^\circ\text{C}$.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{25} +41,3^\circ$ (C 1,09, CHCl_3)

Analyysi laskettu yhdisteelle $\text{C}_{40}\text{H}_{58}\text{O}_3$ (Mp. $586,86$):

C 81,86; H 9,96. Saatu: C 81,77; H 9,99.

IRv, KBr (cm^{-1}): 3370, 2920, 2850, 1670, 1605, 1585, 1510, 1280, 1170, 830.

PMR (CDCl_3) δ : 0,37 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,62 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,68-2,15 (27H, m), 0,88 (3H, s), 0,90 (3H, s), 0,97 (6H, s), 1,59 (9H, s), 4,39-4,78 (1H, m), 6,11 (1H, 1/2 ABq, 15,6 Hz), 6,55-6,83 (2H, m), 7,10-7,41 (3H, m), 7,42 (1H, 1/2 ABq, 15,6 Hz).

Esimerkki 36

Syklobranyyli-4-asetoksi-3-metoksibentsoaatin valmistus

4-asetyyliivaniljahappoon (18,60 g, 0,0885 moolia) liuotettuna tolueeniin (100 ml) lisättiin tionyylikloridia (12,86 ml, 2 ekvivalenttia) ja seosta sekoitettiin 60°C :ssa 2 h. Saatu seos haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös liuotettiin tolueeniin (150 ml) ja pyridiiniin (30 ml). Liuokseen lisättiin syklobranolia (30 g, 0,068 moolia) ja seosta sekoitettiin

60°C:ssa 2 h. Sitten seos haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla (300 ml). Uute kuivattiin, väkevöitiin tyhjössä ja puhdistettiin piigeelikolonnikromatografialla [liuotin: etyyliasetaatti-heksaani, (1:6, tilavuus/tilavuus)]⁷, jolloin saatiin syklobranyyli-4-asetoksi-3-metoksibentsoaattiesteriä (33,38 g) 77 %:sena saantona. Sp. 177-178°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{21,5} +54,1^\circ$ (C 1,02, CHCl₃)
 Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₁H₆₀O₅ (Mp. 632,89):

C 77,80; H 9,56. Saatu: C 77,71; H 9,64.

IRv, KBr (cm⁻¹): 2920, 2850, 1770, 1710, 1285, 1190, 1170.

PMR (CDCl₃) δ: 0,38 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,63 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,70-2,40 (27H, m), 0,92 (6H, s), 0,98 (3H, s), 1,04 (3H, s), 1,62 (9H, s), 2,32 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,60-5,00 (1H, m), 6,92-7,20 (1H, m), 7,51-7,80 (2H, m).

Esimerkki 37

Syklobranyyli-4-hydroksi-3-metoksibentsoaatin valmistus

Syklobranyyli-4-asetoksi-3-metoksibentsoaattia (30 g, 0,0474 moolia), joka oli valmistettu esimerkin 36 menetelmällä, liuotettiin tetrahydrofuraaniin (300 ml) ja liuokseen lisättiin 25 %:sta ammoniakkin vesiliuosta (60 ml). Seosta sekoitettiin 50°C:ssa 2 h, sitten saatu seos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäljelle jääneet kiteet uudelleenkiteytettiin asetoni-vedest- (5:1, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin syklobranyyli-4-hydroksi-3-metoksibentsoaattia (23,1 g), 82 %:sena saantona. Sp. 191-193°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{26} +55,8^\circ$ (C 1,02, CHCl₃)
 Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₉H₅₈O₄ (Mp. 590,85):

C 79,27; H 9,89. Saatu: C 79,35; H 9,80.

IRv, KBr (cm⁻¹): 3400, 2920, 2850, 1700, 1590, 1510, 1275, 1220.

PMR (CDCl₃) δ: 0,38 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,64 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,70-2,2 (27H, m), 0,92 (6H, s), 1,0 (3H, s), 1,05 (3H, s), 1,64 (9H, s), 3,95 (3H, s), 4,6-5,0 (1H, m), 6,06 (1H, bs), 6,74-7,04 (1H, m), 7,44-7,77 (2H, s).

Esimerkki 38

Syklobranyyli-3,4-diasetoksibentsoaatin valmistus

Diasetyyliprotokatekiinihappoon (21,08 g, 0,0885 moolia)

suspendoituna tolueeniin (100 ml) lisättiin tionyylikloridia (12,86 ml, 2 ekvivalenttia), ja seosta sekoitettiin 60°C:ssa 2 h. Sitten saatu seos haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös suspendoitiin tolueeniin (150 ml) ja pyridiiniin (30 ml) ja suspensioon lisättiin syklobranoliala (30 g, 0,068 moolia). Seosta sekoitettiin 60°C:ssa 2 h. Sitten liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös uutettiin kloroformilla (300 ml) ja uute kuivattiin, väkevöitiin tyhjässä ja puhdistettiin piigeelelikolonnikromatografialla (liuotin: tolueeni), jolloin saatiin syklobranyyli-3,4-diasetoksibentsoaattia (24,2 g) 54 %:sena saantona. Sp. 165-166°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{21,5} +51,3^\circ$ (C 1,01, CHCl₃)
 Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₂H₆₀O₆ (Mp. 660,90):

C 76,32; H 9,15. Saatu: C 76,45; H 9,10.

IRv, KBr (cm⁻¹): 2920, 2850, 1770, 1715, 1280, 1195, 1160.

PMR (CDCl₃)δ: 0,36 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,62 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,70-2,40 (27H, m), 0,90 (6H, s), 0,96 (3H, s), 1,00 (3H, s), 1,60 (9H, s), 2,26 (6H, s), 4,60-4,98 (1H, m), 7,08-7,40 (1H, m), 7,73-8,06 (2H, m).

Esimerkki 39

Syklobranyyli-3,4-dihydroksibentsoatin valmistus

Syklobranyyli-3,4-diasetoksibentsoaattia (24,0 g, 0,0363 moolia), joka oli valmistettu esimerkin 38 menetelmällä, liuotettiin dioksaaniin (480 ml) ja liuokseen lisättiin 25 %:sta ammoniakkin vesiliuosta (48 ml). Seosta sekoitettiin 40°C:ssa 1 h, sitten saatu seos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännöskiteet uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin syklobranyyli-3,4-dihydroksibentsoaattia (17,5 g) 84 %:sena saantona. Sp. 215-216°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{26} +59,4^\circ$ (C 0,98, CHCl₃)
 Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₈H₅₆O₄ (Mp. 576,83):

C 79,12; H 9,79. Saatu: C 79,03; H 9,87.

IRv, KBr (cm⁻¹): 3350, 2920, 2850, 1680, 1605, 1440, 1280, 1230, 1100, 975.

PMR (CDCl₃)δ: 0,38 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,61 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,70-2,20 (27H, m), 0,90 (6H, s), 0,98 (3H, s),

1,02 (3H, s), 1,62 (9H, s), 2,72-3,20 (2H, bs), 4,60-4,90 (1H, m), 6,70-6,96 (1H, m), 7,40-7,64 (2H, m).

Esimerkki 40

Syklobranyyli-o-asetoksibentsoaatin valmistus

Asetyyllisalisyylihappoon (15,94 g, 0,088 moolia) suspendoitu-
na tolueeniin (100 ml) lisättiin tionyylikloridia (40 ml,
6,3 ekvivalenttia) ja seosta sekoitettiin 80°C:ssa 3 h. Saatu
seos haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös liuotet-
tiin tolueeniin (180 ml) ja pyridiiniin (40 ml), minkä jälkeen
lisättiin syklobranolia (30 g, 0,068 moolia). Seoksen sekoi-
tusta jatkettiin 60°C:ssa 2 h, sitten saatu seos haihdutettiin
alennetussa paineessa. Jäännös uutettiin kloroformilla
(300 ml) ja uute pestiin natriumbikarbonaatin 3 %:sella vesi-
liuoksella, vedellä ja kylläisellä suolaliuoksella. Uute kui-
vattiin, väkevöitiin tyhjössä ja jäännös puhdistettiin piigeeli-
kolonnikromatografiolla [Liuotin: heksaani-tolueeni), (1:1,
tilavuus/tilavuus)]⁷, jolloin saatiin syklobranyyli-o-asetoksi-
bentsoaattia (29,6 g) 72 %:sena saantona. Sp. 165-166°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{23} +58,4^\circ$ (C 1,01, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₀H₅₈O₄ (Mp. 602,86):

C 79,69; H 9,70. Saatu: C 79,64; H 9,78.

IRv, KBr (cm⁻¹): 2920, 2850, 1770, 1720, 1260, 1190, 1080

PMR (CDCl₃)δ: 0,36 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,60 (1H, 1/2 ABq,
4,8 Hz), 0,70-2,40 (27H, m), 0,89 (6H, s), 0,96 (3H, s),
1,00 (3H, s), 1,62 (9H, s), 2,33 (3H, s), 4,60-4,95 (1H, m),
6,88-7,68 (3H, m), 7,82-8,10 (1H, m).

Esimerkki 41

Syklobranyyli-o-hydroksibentsoaatin valmistus

Syklobranyyli-o-asetoksibentsoaattia (24 g, 0,0398 moolia),
joka oli valmistettu esimerkin 40 menetelmällä, liuotettiin
dioksaaniin (400 ml) ja liuokseen lisättiin 25 %:sta ammonia-
kin vesiliuosta (60 ml) tipottain. Seosta sekoitettiin 50°C
C:ssa 2 h ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jään-
nöskiteet uudelleenkiteytettiin asetoni-vedestä (1:1, tilavuus/
tilavuus), jolloin saatiin syklobranyyli-o-hydroksibentsoaatti-
esteriä (20,2 g) 90 %:sena saantona. Sp. 200-201°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{23} +69,3^\circ$ (C 1,00, CHCl_3)

Analyysi laskettu yhdisteelle $\text{C}_{38}\text{H}_{56}\text{O}_3$ (Mp. 560,83):

C 81,38; H 10,07. Saatu: C 81,29; H 10,02.

IRv, KBr (cm^{-1}): 3120, 2920, 2850, 1670, 1615, 1300, 1250, 1220, 1165, 1095.

PMR (CDCl_3) δ : 0,37 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,62 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,7-2,20 (27H, m), 1,05 (3H, s), 0,90 (6H, s), 0,97 (3H, s), 1,60 (9H, s), 4,60-5,00 (1H, m), 6,67-7,93 (4H, s), 10,92 (1H, s).

Esimerkki 42

syklobranoli

Syklobentsyyli-p-nitrobentsoaatin valmistus

p-Nitrobentsoehappoon (1 g, 0,006 moolia) liuotettuna dioksaaniin (20 ml), lisättiin tionyylikloridia (3 ml, 7 ekvivalenttia) ja seosta sekoitettiin 60°C :ssa 2 h. Saatu seos haihdutettiin alennetussa paineessa, sen jälkeen dioksaania (20 ml) ja pyridiiniä (3 ml) lisättiin saatuun jäännökseen. Syklobranolia (2 g, 0,0045 moolia) lisättiin liuokseen ja seosta sekoitettiin 60°C :ssa 2 h reaktion saattamiseksi loppuun. Seos haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla (30 ml). Uute pestiin peräkkäin natriumkarbonaatin 3 %:sella vesiliuoksella, vedellä ja kylläisellä suolaliuoksella, kuivatettiin ja haihdutettiin kiiviin alennetussa paineessa. Raakakiteet pestiin etanolilla (50 ml) ja uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista, jolloin saatiin syklobranoli-p-nitrobentsoaattia (2,28 g) 90 %:sena saantona. Sp. $244-245^\circ\text{C}$.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{24} +60,1^\circ$ (C 1,00, CHCl_3)

Analyysi laskettu yhdisteelle $\text{C}_{38}\text{H}_{55}\text{O}_4\text{N}$ (Mp. 589,83):

C 77,37; H 9,40; N 2,37. Saatu: C 77,45; H 9,33; N 2,42.

IRv, KBr (cm^{-1}): 2920, 2850, 1715, 1525, 1350, 1290, 1120, 1100, 720.

PMR (CDCl_3) δ : 0,39 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,64 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,72-2,20 (27H, m), 0,92 (6H, s), 0,98 (3H, s), 1,06 (3H, s), 1,62 (9H, s), 4,59-5,02 (1H, m), 8,00-8,43 (4H, m).

Esimerkki 43Syklobranyyli-p-aminobentsoaatin valmistus

Syklobranyyli-p-nitrobentsoaattia (2 g, 0,0034 moolia), joka oli valmistettu esimerkin 42 menetelmällä, suspendoitiin etikahappoon (80 ml) ja lisättiin sinkkijauhetta (2 g, 9 ekvivalenttia). Seosta refluksoitiin 4 h, sitten se jäähdytettiin ja sinkkijauhe erotettiin suodattamalla. Suodate haihdutettiin alennetussa paineessa ja uutettiin kloroformilla (50 ml). Uute kuivattiin, väkevöitiin tyhjiössä ja puhdistettiin piigeelikolonnikromatografialla (liuotin: kloroformi). Siten saadut kiteet uudelleenkiteytettiin etanolista, saatiin syklobranyyli-p-aminobentsoehappoesteriä (1,37 g) 72 %:sena saantona. Sp. 190-191°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{26} +58,4^\circ$ (C 1,01, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₈H₅₇O₂N (Mp. 559,84):

C 81,52; H 10,26; N 2,50. Saatu: C 81,49; H 10,21; N 2,57.

IRv, KBr (cm⁻¹): 3450, 3350, 2920, 2850, 1685, 1620, 1600, 1510, 1275, 1170, 1110.

PMR (CDCl₃)δ: 0,37 (1H, 1/ ABq, 4,8 Hz), 0,61 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,72-2,30 (27H, m), 0,89 (6H, s), 0,96 (3H, s), 1,00 (3H, s), 1,60 (9H, s), 3,60-4,40 (2H, b), 4,50-4,90 (1H, m), 6,44-6,76 (2H, m), 7,64-8,00 (2H, m).

Esimerkki 44Syklobranyyli-p-asetamidobentsoaatin valmistus

p-Asetamidobentsoehappoon (15,85 g, 0,088 moolia) liuotettuna dioksaaniin (150 ml) lisättiin tionyylikloridia (25,7 ml, 4 ekvivalenttia) ja seosta sekoitettiin 60°C:ssa 2 h. Saatu seos haihdutettiin alennetussa paineessa ja dioksaania (150 ml) ja pyridiiniä (50 ml) lisättiin jäännökseen. Syklobranoli (38 g, 0,068 moolia) lisättiin liuokseen ja seosta sekoitettiin 60°C:ssa 2 h. Reaktioseos haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännökseen lisättiin etyyliasetaattia (300 ml). Raakakiteet erotettiin suodattamalla ja puhdistettiin piigeelikolonnikromatografialla (liuotin: kloroformi). Saadut kiteet uudelleenkiteytettiin vielä etanolista, jolloin saatiin syklobranyyli-p-asetamidobentsoaattia (32 g) 78 %:sena saantona. Sp. 197-198°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{24} +54,7^\circ$ (C 1,01, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₀H₅₉O₃N (Mp. 601,88):

C 79,82; H 9,88; N 2,33. Saatu: C 79,75; H 9,83; N 2,41.
IRν, KBr (cm⁻¹): 3420, 2920, 2850, 1710, 1690, 1680, 1600,
1535, 1280, 1175.

PMR (CDOD-CDCl₃) δ: 0,38 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,62 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,70-2,28 (27H, m), 0,90 (6H, s), 0,98 (3H, s), 1,04 (3H, s), 1,62 (9H, s), 2,16 (3H, s), 4,50-4,96 (1H, m), 7,37 (1H, b), 7,44-8,12 (4H, m).

Esimerkki 45

Syklobranyyli-p-aminobentsoaatin valmistus

Esimerkin 44 menetelmällä valmistettua syklobranyyli-p-asetamidobentsoaattia (32 g, 0,053 moolia) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (300 ml) ja siihen lisättiin (60 ml) ja sekoitettiin 70°C:ssa 2 h. Sitten seos haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös uutettiin kloroformilla (400 ml), sitten uute kuivatettiin ja väkevöitiin. Jäännös puhdistettiin kahdesti piigeelikolonnikromatografialla /Liuotin: tolueeni-heksaani-etyyliasetatti (5:3:1, tilavuus/tilavuus) 7, jolloin saatiin syklobranyyli-p-aminobentsoaattia (17 g) 57 %:sena saantona. Sp. 190-191°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{26} +58,4^\circ$ (C 1,01, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₈H₅₇O₂N (Mp. 559,84):

C 81,52; H 10,26; N 2,50. Saatu: C 81,57; H 10,34; N 2,44.

Esimerkki 46

Syklobranyyli-o-nitrobentsoaatin valmistus

o-Nitrobentsoehappoon (12,32 g, 0,074 moolia) liuotettuna dioksaaniin (200 ml) lisättiin tionyylikloridia (30 ml, 5,6 ekvivalenttia) ja seosta sekoitettiin 60°C:ssa 2 h. Reaktion loputtua seos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Saatu jäännös liuotettiin dioksaaniin (150 ml) ja pyridiiniin (50 ml). Liuokseen lisättiin syklobranolia (25 g, 0,0567 moolia) ja tätä seosta sekoitettiin 60°C:ssa 2 h. Sitten seos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla (300 ml). Uute pestiin peräkkäin natrium-

karbonaatin 3 %:sella vesiliuoksella, vedellä ja kylläisellä suolaliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Raakakiteet pestiin etanolilla (100 ml) ja uudelleenkiteytettiin asetoni-vedestä (1:1, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin syklobranyyli-o-nitrobentsoaattia (30,8 g) 92 %:sena saantona. Sp. 217-218°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{21} +90,8^\circ$ (C 0,98, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₈H₅₅O₄N (Mp. 589,83):

C 77,37; H 9,40; N 2,37. Saatu: C 77,42, H 9,34; N 2,47.

IR_v, KBr (cm⁻¹): 2930, 2850, 1710, 1535, 1380, 1300.

PMR (CDCl₃) δ: 0,36 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,62 (1H, 1/2

ABq, 4,8 Hz), 0,75-2,20 (27H, m), 0,90 (3H, s), 0,92 (6H, s), 0,98 (3H, s), 1,64 (9H, s), 4,63-5,00 (1H, m), 7,46-7,98 (4H, m).

Esimerkki 47

Syklobranyyli-o-aminobentsoaatin valmistus

Esimerkin 46 menetelmällä valmistettua syklobranyyli-o-nitrobentsoehappoesteriä (30 g, 0,05 moolia) suspendoitiin etikkahappoon (1,2 l). Suspensioon lisättiin sinkkijauhetta (30 g, 9 ekvivalenttia), joka pestiin laimealla suolahapolla ennen sitä. Seosta refluksoitiin 5 h, jäähdytettiin sitten ja sinkkijauhe poistettiin suodattamalla. Suodate haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla (300 ml). Uute kuivattiin, väkevöitiin kuiviin tyhjhjössä ja puhdistettiin piigeelikelonnikromatografialla (liuotin: kloroformi), jolloin saatiin syklobranyyli-o-aminobentsoaattia (20 g) 68 %:sena saantona. Sp. 207-208°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{24} +74,9^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₈H₅₇O₂N (Mp. 559,84):

C 81,52; H 10,26; N 2,50. Saatu: C 81,59; H 10,28; N 2,43.

IR_v, KBr (cm⁻¹): 3460, 3350, 2940, 2850, 1670, 1621, 1290, 1245, 1155, 755.

PMR (CDCl₃) δ: 0,37 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,62 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,7-2,20 (27H, m), 0,92 (6H, s), 0,98 (3H, s), 1,04 (3H, s), 1,04 (3H, s), 1,64 (9H, s), 4,50-4,95 (1H, m), 5,73 (2H, bs), 6,40-6,78 (2H, m), 7,00-7,40 (1H, m), 7,61-7,98 (1H, m).

Esimerkki 48Syklobranyyli-m-nitrobentsoaatin valmistus

Syklobranolia (18 g, 0,04 moolia) liuotettuna pyridiiniin (200 ml) sekoitettiin ja jäähdytettiin jäävesihauteessa ja tähän lisättiin m-nitrobentsoylikloridia (9,85 g, 0,053 moolia). Sitten seos lämmitettiin 20°C:een ja sekoitusta jatkettiin 12 h. Reaktion mentyä loppuun seos haihdutettiin alennetussa paineessa. Jääkylmää vettä (200 ml) lisättiin jäännökseen ja kiteitä alkoi ilmestyä. Raakakiteet erotettiin suodattamalla ja uudelleenkiteytettiin asetoni-vedestä (1:1, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin syklobranoli-m-nitrobentsoaattia (20,1 g) 83 %:sena saantona. Sp. 206-207°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{21} +60,8^\circ$ (C 0,99, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₈H₅₅O₄N (Mp. 589,83):

C 77,37; H 9,40; N 2,37. Saatu: C 77,44; H 9,33; N 2,45.

IR_v, KBr (cm⁻¹): 2930, 2850, 1715, 1530, 1350, 1290, 1140, 715.

PMR (CDCl₃) δ : 0,40 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,66 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,80-2,20 (27H, m), 0,92 (6H, s), 0,98 (3H, s), 1,08 (3H, s), 1,64 (9H, s), 4,65-5,05 (1H, m), 7,44-7,80 (1H, m), 8,20-8,52 (2H, m), 8,72-8,89 (1H, m).

Esimerkki 49Syklobranyyli-m-aminobentsoaatin valmistus

Esimerkin 48 menetelmällä valmistettua syklobranyyli-m-nitrobentsoaattia (24 g, 0,04 moolia) suspendoitiin etikkahappoon (1,3 l). Sinkkijauhetta (24 g, 9 ekvivalenttia) lisättiin suspensioon ja seosta refluksoitiin 2 h. Reaktion päätyttyä seos jäähdytettiin ja sinkkijauhe erotettiin suodattamalla. Suodate haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla (300 ml). Uute kuivattiin, haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa ja jäännös puhdistettiin piigeelikolonni-kromatografialla (liuotin: kloroformi), jolloin saatiin syklobranyyli-m-aminobentsoaattia (19 g) 83 %:sena saantona. Sp. 187-188°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{24} +61,7$ (C 1,03, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₈H₅₇O₂N (Mp. 559,84):

C 81,52; H 10,26; N 2,50. Saatu: C 81,44; H 10,29; N 2,56.

IR_v, KBr (cm⁻¹): 3450, 3350, 2940, 2850, 1700, 1460, 1320, 1290, 1245, 755.

PMR (CDCl₃) δ : 0,36 (1H, 1/1 Abq, 4,8 Hz), 0,61 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,70-2,28 (27H, m), 0,90 (6H, s), 0,98 (3H, s), 1,04 (3H, s), 1,64 (9H, s), 3,53 (2H, b), 4,59-4,90 (1H, m), 6,60-7,55 (4H, m).

Esimerkki 50

Syklobranyylinikotinaatin valmistus

Tionyylikloridia (30 ml, 4,6 ekvivalenttia) lisättiin nikotiinihappoon (10,9 g, 0,0885 moolia) ja seosta sekoitettiin 80°C:ssa 2 h reaktion loppuun saattamiseksi. Tionyylikloridiyli-määrä poistettiin sitten alennetussa paineessa. Toluueenin (120 ml) ja pyridiinin (50 ml) seokseen liuotettuun jäännökseen lisättiin syklobranolia (30 g, 0,068 moolia) ja seosta sekoitettiin 60°C:ssa 2 h. Sitten seos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla (300 ml). Uute kuivattiin, väkevöitiin tyhjössä ja jäännös puhdistettiin piigeelikelonnikromatografialla (liuotin: toluene), jolloin saatiin syklobranyylinikotinaattia (32,3 g) 87 %:sena saantona. Sp. 176-177°C.

Ominaiskiertyminen $\int_{\alpha}^{26} \frac{1}{D} + 63,4^{\circ}$ (C 1,04, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₇H₅₅O₂N (Mp. 545,82):

C 81,41; H 10,16; N 2,57. Saatu: C 81,49; H 10,13; N 2,64.

IR_v, KBr (cm⁻¹): 2920, 2850, 1720, 1590, 1285, 1120, 965.

PMR (CDCl₃) δ : 0,37 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,62 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,70-2,27 (27H, m), 0,90 (6H, s), 0,93 (3H, s), 1,03 (3H, s), 1,62 (9H, s), 4,60-5,00 (1H, m), 7,13-7,50 (1H, m), 8,06-8,40 (1H, m), 8,60-8,82 (1H, m), 9,07-9,27 (1H, m).

Esimerkki 51

Syklobranyylinilolaatin valmistus

Tionyylikloridia (20 ml, 4,8 ekvivalenttia) lisättiin lino-leiinihappoon (16,5 g, 0,0588 moolia) ja seosta sekoitettiin 40°C:ssa 1,5 h. Reaktion mentyä loppuun tionyylikloridiyli-määrä poistettiin alennetussa paineessa ja jäännös liuotettiin toluueenin (100 ml) ja pyridiinin (20 ml) seokseen. Syklo-

branolialia (20 g, 0,0454 moolia) lisättiin luuokseen ja seosta sekoitettiin 40°C:ssa 2 h. Sitten se haihdutettiin alennetussa paineessa. Öljymäinen jäännös uutettiin kloroformilla (300 ml) ja uute kuivattiin ja haihdutettiin alennetussa paineessa. Raakatuote puhdistettiin piigeelikelonnikromatografiolla /liuotin: tolueeni-heksaani (2:1, tilavuus/tilavuus)7, jolloin saatiin syklobranyylilinolaattia (22,2 g) 69 %:sena saantona. Sp. öljymäinen aines.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{21,5} +36,5^\circ$ (C 0,95, CHCl₃)
 Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₉H₃₂O₂ (Mp. 703,15):

C 83,69; H 11,76. Saatu: C 83,61; H 11,88.

IRν, KBr (cm⁻¹): 2910, 2850, 1730, 1460, 1372, 1175.

PMR (CDCl₃)δ: 0,34 (1H, 1(2 ABq, 4,8 Hz), 0,58 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,68-2,43 (52H, m), 0,83 (3H, s), 0,89 (6H, s), 0,95 (3H, s), 1,60 (9H, s), 2,52-2,91 (2H, m), 4,40-4,80 (1H, m), 5,04-5,62 (4H, m).

Esimerkki 52

Syklobranyyli-m-metoksibentsoaatin valmistus

m-Anishappoa (8,1 g, 0,053 moolia) lisättiin tionyylikloridiin (20 ml) ja seosta sekoitettiin 60°C:ssa 2 h. Reaktion mentyä loppuun tionyylikloridiylimäärä poistettiin alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin pyridiiniin (80 ml) ja syklobranolialia (18 g, 0,041 moolia) lisättiin liuokseen. Seosta sekoitettiin 60°C:ssa 2 h, sen jälkeen se haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Saatu jäännös puhdistettiin piigeelikelonnikromatografiolla ja uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin syklobranyyli-m-metoksibentsoaattia (20,7 g) 88 %:sena saantona. Sp. 163-164°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{21,5} +61,6^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₉H₅₈O₃ (Mp. 574,85):

C 81,48; H 10,17. Saatu: C 81,40; H 10,25.

IRν, KBr (cm⁻¹): 2920, 2850, 1717, 1585, 1270, 1220, 1100, 750

PMR (CDCl₃)δ: 0,36 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,60 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,70-2,20 (27H, m), 0,90 (6H, s), 0,98 (3H, s), 1,02 (3H, s), 1,61 (9H, s), 3,82 (3H, s), 4,60-4,95 (1H, m), 6,84-7,72 (4H, m).

Esimerkki 53Syklobranyyli-m-asetoksibentsoaatin valmistus

m-Asetoksibentsoehappoa (19 g, 0,105 moolia) ja tionyylikloridia (40 ml) sekoitettiin 60°C:ssa 2 h. Reaktion päätyttyä tionyylikloridiylimäärä poistettiin tislamalla ja jäännös liuotettiin tolueenin (220 ml) ja pyridiinin (60 ml) seokseen. Syklobranolia (35 g, 0,0794 moolia) lisättiin liuokseen ja seosta sekoitettiin 60°C:ssa 2 h. Sen jälkeen liuos haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla (300 ml). Uute kuivattiin, väkevöitiin tyhjössä ja jäännös puhdistettiin piigeelikelonnikromatografialla (liuotin: kloroformi), jolloin saatiin syklobranyyli-m-asetoksibentsoattia (46,3 g) 97 %:sena saantona. Sp. 142-143°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{21,5} +59,0^\circ$ (C 0,97, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₀H₅₈O₄ (Mp. 602,86):

C 79,69; H 9,70. Saatu: C 79,58; H 9,73.

IRv, KBr (cm⁻¹): 2970, 2850, 1770, 1720, 1290, 1270, 1200, 1100.

PMR (CDCl₃) δ: 0,36 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,61 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,70-2,38 (27H, m), 0,90 (6H, s), 0,96 (3H, s), 1,02 (3H, s), 1,62 (9H, s), 2,31 (3H, s), 4,60-4,96 (1H, m), 7,11-8,02 (4H, m).

Esimerkki 54Syklobranyyli-m-hydroksibentsoaatin valmistus

Esimerkin 53 menetelmällä valmistettua syklobranyyli-m-asetoksibentsoaattia (24,5 g, 0,0406 moolia) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (300 ml). Liuokseen lisättiin 25 %:sta ammoniakkin vesiliuosta (40 ml) ja seosta sekoitettiin 40°C:ssa 2 h. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa ja saatu jäännös uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin syklobranyyli-m-hydroksibentsoaattia (20,3 g) 86 %:sena saantona. Sp. 203-204,5°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{21,5} +62,2^\circ$ (C 0,95, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₈H₅₆O₄ (Mp. 576,83):

C 79,12; H 9,79. Saatu: C 79,23; H 9,72.

IRv, KBr (cm⁻¹): 3380, 2920, 2850, 1690, 1600, 1450, 1290, 1245, 1110, 760.

PMR (CDCl_3) δ : 0,38 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,61 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,70-2,20 (27H, m), 0,93 (6H, s), 0,98 (3H, s), 1,04 (3H, s), 1,64 (9H, s), 3,54 (1H, bs), 4,58-4,90 (1H, m), 6,84-7,66 (4H, m).

Esimerkki 55

Syklobranyyli-p-metoksibentsoaatin valmistus

Pyridiiniin (80 ml) liuotettua syklobranolia (18 g, 0,041 moolia) sekoitettiin ja jäähdytettiin jäävesihauteessa ja tähän lisättiin p-metoksibentsoylikloridia (9,1 g, 0,0533 moolia). Seosta lämmitettiin 20°C:een ja sekoitusta jatkettiin 15 h. Sitten seos haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla (300 ml). Uute väkevöitiin tyhjössä ja saatu jäännös puhdistettiin piigeelikelonnikromatografialla (liuotin: kloroformi), jolloin saatiin syklobranyyli-p-metoksibentsoaattia (21,7 g) 92 %:sena saantona. Sp. 202-203°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{21,5} +60,2^\circ$ (C 1,06, CHCl_3)

Analyysi laskettu yhdisteelle $\text{C}_{39}\text{H}_{58}\text{O}_3$ (Mp. 574,85):

C 81,48; H 10,17. Saatu: C 81,32; H 10,25.

IRv, KBr (cm^{-1}): 2920, 2850, 1705, 1605, 1510, 1270, 1255, 1170, 1110, 1100.

PMR (CDCl_3) δ : 0,36 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,61 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,70-2,38 (27H, m), 0,90 (6H, s), 0,98 (3H, s), 1,02 (3H, s), 1,62 (9H, s), 3,84 (3H, s), 4,60-4,95 (1H, m), 6,72-7,04 (2H, m), 7,80-8,12 (2H, m).

Esimerkki 56

Syklobranyyli-o-metoksibentsoaatin valmistus

Pyridiiniin (80 ml) liuotettua syklobranolia (18 g, 0,041 moolia) sekoitettiin ja jäähdytettiin jäävesihauteessa, sitten siihen lisättiin o-metoksibentsoylikloridia (9 g, 0,0527 moolia). Seosta lämmitettiin 20°C:een ja sekoitusta jatkettiin 15 h. Seos haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla (300 ml). Uute kuivattiin ja saatu jäännös puhdistettiin piigeelikelonnikromatografialla (liuotin: kloroformi), jolloin saatiin syklobranyyli-o-metoksibentsoaattia (21,9 g) 93 %:sena saantona. Sp. 176-177°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{21,5} +46,3^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₉H₅₈O₃ (Mp. 574,85):

C 81,48; H 10,17. Saatu: C 81,40; H 10,25.

IRv, KBr (cm⁻¹): 2920, 2850, 1695, 1600, 1460, 1300, 1250, 1130, 760.

PMR (CDCl₃) δ: 0,35 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,59 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,70-2,20 (27H, m), 0,90 (3H, s), 0,96 (6H, s), 0,99 (3H, s), 1,61 (9H, s), 3,86 (3H, s), 4,60-5,00 (1H, m), 6,72-7,94 (4H, m).

Esimerkki 57

Syklobranyyli-p-asetoksibentsoaatin valmistus

p-Asetoksibentsoahappoa (18,6 g, 0,103 moolia) ja tionyylikloridia (40 ml) sekoitettiin 60°C:ssa 12 h. Sitten tionyylikloridiylimäärä poistettiin tislamalla alennetussa paineessa. Tolueeniin (220 ml) ja pyridiiniin (60 ml) suspendoituun jäännökseen lisättiin syklobranolia (35 g, 0,0794 moolia) ja seosta sekoitettiin 60°C:ssa 2 h. Sitten liuos haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla (400 ml). Uute kuivattiin ja väkevöitiin tyhjässä ja saatu tuote puhdistettiin piigeelelikolonnikromatografialla (liuotin: kloroformi), jolloin saatiin syklobranyyli-p-asetoksibentsoaattiesteriä (44,1 g) 92 %; sena saantona. Sp. 192-193°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{22} +55,5^\circ$ (C 0,93, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₀H₅₈O₄ (Mp. 602,86):

C 79,69; H 9,70. Saatu: C 79,61; H 9,79.

IRv, KBr (cm⁻¹): 2920, 2850, 1765, 1715, 1270, 1190, 1160, 1115.

PMR (CDCl₃) δ: 0,36 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,60 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,68-2,40 (27H, m), 0,89 (6H, s), 0,96 (3H, s), 1,01 (3H, s), 1,60 (9H, s), 2,28 (3H, s), 4,60-5,00 (1H, m), 6,96-7,32 (2H, m), 7,90-8,25 (2H, m).

Esimerkki 58

Syklobranyyli-p-hydroksibentsoaatin valmistus

Esimerkin 57 menetelmällä valmistettua syklobranyyli-p-asetoksibentsoaattia (24 g, 0,0398 moolia) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (350 ml) ja tähän lisättiin 25 %:sta ammoniakkin vesiliuosta (50 ml). Seoksen sekoitusta jatkettiin 40°C:ssa 1 h,

sen jälkeen se haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännöskiteet uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin syklobranyyli-p-hydroksibentsoaattia (21,0 g) 94 %:sena saantona. Sp. 174-175°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{23} +57,7^\circ$ (C 1,10, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₈H₅₆O₃·C₂H₅OH (Mp. 606,9):

C 79,16; H 10,30. Saatu: C 79,13; H 10,42.

IR ν, KBr (cm⁻¹): 3400, 2920, 2850, 2685, 1610, 1280, 1160.

PMR (CDCl₃) δ: 0,38 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,64 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,70-2,42 (27H, m), 0,91 (6H, s), 0,98 (3H, s), 1,02 (3H, s), 1,28 (3H, t, 7,2 Hz), 1,62 (9H, s), 3,77 (2H, q, 7,2 Hz), 4,60-5,00 (1H, m), 6,72-7,18 (4H, m), 7,80-8,12 (2H, m).

Esimerkki 59

Sykloartenyyli-4-asetoksi-3-etoksibentsoaatin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 28 mukaisella menetelmällä, jossa 4-asetoksi-2-etoksibentsoehappoa (13,9 g, 0,062 moolia) käytettiin 4-asetoksi-3-metoksibentsoehapon (13,0 g) sijasta, jolloin saatiin sykloartenyyli-4-asetoksi-3-etoksibentsoaattia 24,5 g (82 %). Sp. 140-141°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{24} +58,2^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₁H₆₀O₅ (Mp. 632,89):

C 77,80; H 9,56. Saatu: C 77,91; H 9,43.

Esimerkki 60

Sykloartenyyli-3-etoksi-4-hydroksibentsoaatin valmistus

Esimerkin 59 menetelmällä valmistettua sykloartenyyli-4-asetoksi-3-etoksibentsoaattia (30 g, 0,047 moolia) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (300 ml) ja tähän lisättiin 25 %:sta ammoniakkin vesiliuosta (60 ml). Sitten seosta sekoitettiin 50°C:ssa 2 h ja seos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännöskiteet uudelleenkiteytettiin asetoni-vedestä (2:1, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin sykloartenyyli-3-etoksi-4-hydroksibentsoaattiesteriä (20,5 g) 74 %:sena saantona. Sp. 128-130°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{24} +59,5^\circ$ (C 1,00, CHCl_3)

Analyysi laskettu yhdisteelle $\text{C}_{39}\text{H}_{58}\text{O}_4$ (Mp. 590,85):

C 79,27; H 9,89. Saatu: C 79,21; H 9,82.

Esimerkki 61

Syklobranyyli-4-asetoksi-3-etoksibentsoaatin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 28 menetelmällä, jossa 4-asetoksi-3-etoksibentsoehapoa (13,9 g, 0,062 moolia) ja syklobranolia (20,0 g, 0,045 moolia) käytettiin 4-asetoksi-3-metoksibentsoehapon (13,0 g) ja sykloartenolin (20,0 g) sijasta, jolloin saatiin syklobranyyli-4-asetoksi-3-metoksibentsoaattia 23,4 g (80 %). Sp. 161-162°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{24} +56,5^\circ$ (C 1,00, CHCl_3)

Analyysi laskettu yhdisteelle $\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{O}_5$ (Mp. 646,92):

C 77,97; H 9,66. Saatu: C 78,05; H 9,61.

Esimerkki 62

Syklobranyyli-3-etoksi-4-hydroksibentsoaatin valmistus

Esimerkin 61 menetelmällä valmistettua syklobranyyli-4-asetoksi-3-etoksibentsoaattia (30 g, 0,046 moolia) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (300 ml) ja tähän lisättiin 25 %:sta ammoniakkin vesiliuosta (60 ml). Sitten seosta sekoitettiin 50°C:ssa 3 h, seos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa ja jäännöskiteet uudelleenkiteytettiin asetoni-vedestä (2:1, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin sykloartenyyli-3-etoksi-4-hydroksibentsoaattia (20,8 g) 74 %:sena saantona. Sp. 175-176°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{24} +57,5^\circ$ (C 1,00, CHCl_3)

Analyysi laskettu yhdisteelle $\text{C}_{40}\text{H}_{60}\text{O}_4$ (Mp. 604,88):

C 79,42; H 10,00. Saatu: C 79,31; H 10,12.

Esimerkki 63

24-metyleenisykloartanyyli-4-asetoksi-3-etoksibentsoaatin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 28 menetelmällä, jossa 4-asetoksi-3-etoksibentsoehapoa (13,9 g, 0,062 moolia) ja 24-metyleenisykloartenolia (20,0 g, 0,045 moolia) käytettiin 4-asetoksi-3-metoksibentsoehapon (13,0 g) ja sykloarte-

nolin (20,0 g) sijasta, saanto oli 23,1 g (79 %). Sp. 152-153°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{24} +57,8^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₂H₆₂O₅ (Mp. 646,92):

C 77,97; H 9,66. Saatu: C 77,92; H 9,54.

Esimerkki 64

24-metyleenisykloartanyyli-3-etoksi-4-hydroksibentsoaatin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 55 menetelmällä, jossa käytettiin 24-metyleenisykloartanoli-4-asetoksi-3-etoksibentsoaattia (30 g, 0,046 moolia), joka oli saatu esimerkin 63 menetelmällä. Saanto oli 20,1 g (72 %). Sp. 141-142°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{24} +58,4^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₀H₆₀O₄ (Mp. 604,88):

C 79,42; H 10,00. Saatu: C 79,49; H 10,05.

Esimerkki 65

Syklobranyyli-4-asetoksi-3-metoksikinnamaatin valmistus

Tolueeniin (200 ml) suspendoitua 4-asetoksi-3-metoksikanelihappoon (26,5 g, 0,112 moolia) lisättiin tionyylikloridia (16,3 ml, 3 ekvivalenttia) ja seosta sekoitettiin 60°C:ssa 2 h. Sitten seos haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös suspendoitiin tolueeniin (150 ml) ja pyridiiniin (30 ml). Syklobranoliala (33,1 g, 0,075 moolia) lisättiin suspensioon ja seosta sekoitettiin 60°C:ssa 2 h. Reaktion loputtua seos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla (300 ml). Uute pestiin, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännöskiteet uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin syklobranyyli-4-asetoksi-3-metoksikinnamaattia (44,9 g) 91 %:sena saantona. Sp. 175-176°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{25} +37,0^\circ$ (C 1,100, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₃H₆₂O₅ (Mp. 658,93):

C 78,38; H 9,48. Saatu: C 78,44; H 9,43.

Esimerkki 66

Sykloartenyyli-4-asetoksi-3-metoksikinnamaatin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 65 menetelmällä, jossa sykloartenolia (33 g, 0,077 moolia) käytettiin syklobranolin (33 g) sijasta. Saanto oli 42,4 g (86 %). Sp. 187-188°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{24} +40,7^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)
 Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₂H₆₀O₅ (Mp. 644,90):
 C 78,22; H 9,38. Saatu: C 78,34; H 9,30.

Esimerkki 67

24-metyleenisykloartanyyli-4-asetoksi-3-metoksikinnamaan valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 65 menetelmällä, jossa 24-metyleenisykloartanolia (33 g, 0,0749 moolia) käytettiin syklobranolin sijasta. Saanto oli 43,7 g (88 %). Sp. 216-217°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{24} +40,1^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)
 Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₃H₆₂O₅ (Mp. 658,93):
 C 78,38; H 9,48. Saatu: C 78,46; H 9,40.

IRν, KBr (cm⁻¹): 2920, 2850, 1765, 1710, 1635, 1510, 1275, 1258, 1200, 1170, 1155.

PMR (CDCl₃)δ: 0,39 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,61 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,60-2,40 (28H, m), 0,82 (6H, s), 0,96 (6H, s), 1,02 (6H, d, 7,2 Hz), 2,32 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,70 (2H, bs), 4,50-4,90 (1H, m), 6,40 (1H, 1/2 ABq, 16 Hz), 6,90-7,30 (3H, m), 7,58 (1H, 1/2 ABq, 16 Hz).

Esimerkki 68

Sykloartenyyli-4-asetoksi-3-etoksikinnamaan valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 65 menetelmällä, jossa 4-asetoksi-3-etoksikanelihappoa (27,0 g, 0,108 moolia) ja sykloartenolia (25,2 g, 0,059 moolia) käytettiin 4-asetoksi-3-metoksikanelihapon (26,5 g) ja syklobaranolin (33 g) sijasta. Saanto oli 32,6 g (83 %). Sp. 165-166°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{24} +40,5^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)
 Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₃H₆₂O₅ (Mp. 658,93):
 C 78,38; H 9,48. Saatu: C 78,27; H 9,53.

Esimerkki 69Sykloartenyyli-3-etoksi-4-hydroksikinnamaatin valmistus

Esimerkin 68 menetelmällä valmistettua sykloartenyyli-4-asetoksi-3-etoksikinnamaattia (30,3 g, 0,046 moolia) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (300 ml), jota seurasi 25 %:sen ammoniakin vesiliuoksen (60 ml) lisäys. Seosta sekoitettiin 50°C:ssa 2 h. Reaktion päätyttyä seos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa ja jäännöskiteet uudelleenkiteytettiin asetoni-vedestä (2:1, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin sykloartenyyli-3-etoksi-4-hydroksikinnamaattia (19,7 g) 69 %:sena saantona. Sp. 134-135°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{24} +40,8^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₁H₆₀O₄ (Mp. 616,89):

C 79,82; H 9,80. Saatu: C 79,89; H 9,73.

Esimerkki 70Syklobranyyli-4-asetoksi-3-etoksikinnamaatin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 68 menetelmällä, jossa syklobranolia (33,1 g, 0,075 moolia) käytettiin lähtöaineena. Saanto oli 43,1 g (85 %). Sp. 153-154°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{24} +37,6^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₄H₆₄O₅ (Mp. 672,95):

C 78,53; H 9,59. Saatu: C 78,48; H 9,64.

Esimerkki 71Syklobranyyli-3-etoksi-4-hydroksikinnamaatin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 69 menetelmällä, jossa käytettiin syklobranyyli-4-asetoksi-3-etoksikinnamaattia (30,9 g, 0,046 moolia), joka oli saatu esimerkin 70 menetelmällä. Saanto oli 22,8 g (78 %). Sp. 181-182°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{24} +38,0^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₂H₆₂O₄ (Mp. 630,92):

C 79,95; H 9,91. Saatu: C 79,91; H 9,98.

Esimerkki 72

24-metyleenisykloartanyyli-4-asetoksi-3-etoksikinnamaatin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 68 menetelmällä, jossa lähtöaineena käytettiin 24-metyleenisykloartanolia (33,1 g, 0,075 moolia). Saanto oli 42,7 g (84 %). Sp. 184-185°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{24} +39,9^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₄H₆₄O₅ (Mp. 672,95):

C 78,53; H 9,59. Saatu: C 78,59; H 9,52.

Esimerkki 73

24-metyleenisykloartanyyli-3-etoksi-4-hydroksikinnamaan valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 69 menetelmällä, jossa käytettiin esimerkin 72 menetelmällä saatua 24-metyleenisykloartanyyli-4-asetoksi-3-etoksikinnamaattia (30,9 g, 0,046 moolia). Saanto oli 23,4 g (80 %). Sp. 146-147°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{24} +40,1^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₂H₆₂O₄ (Mp. 630,92):

C 79,95; H 9,91. Saatu: C 79,89; H 9,95.

Esimerkki 74

Sykloartenyyli-4-hydroksi-3-propoksikinnamaan valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 69 mukaisesti käyttäen esimerkin 68 menetelmällä saatua sykloartenyyli-4-asetoksi-3-n-propoksikinnamaattia (31,0 g, 0,046 moolia). Saanto oli 20,5 g (70 %). Sp. 144-145°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{24} +40,2^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₂H₆₂O₄ (Mp. 630,92):

C 79,95; H 9,91. Saatu: C 79,99; H 9,85.

Esimerkki 75

Syklobranyyli-4-hydroksi-3-propoksikinnamaan valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 69 menetelmällä käyttäen esimerkin 68 mukaisesti valmistettua syklobranyyli-4-asetoksi-3-propoksikinnamaattia (31,6 g, 0,046 moolia). Saanto oli 22,8 g (76 %). Sp. 187-188°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{24} +37,4^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle $C_{43}H_{64}O_4$ (Mp. 644,94):
C 80,07; H 10,00. Saatu: C 79,92; H 10,13.

Esimerkki 76

Sykloartenyyli-3-dimetoksikinnamaatin valmistus

Asetonia (200 ml) ja kaliumkarbonaattia (10,0 g) lisättiin sykloartenyyli-4-hydroksi-3-metoksikinnamaattiin (10,0 g, 0,017 moolia) 20°C:ssa ja seosta sekoitettiin. Siihen lisättiin dimetyylisulfaattia (2,8 ml, 5 ekvivalenttia) ja sekoitusta jatkettiin 50°C:ssa 3 h. Sen jälkeen kaliumkarbonaatti erotettiin suodattamalla ja suodate haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin metyleenikloridiin ja metyleenikloridikerros pestiin natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella. Vesikerros uutettiin metyleenikloridilla ja yhdistetyt uutteet kuivattiin, haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa ja jäännös uudelleenkiteytettiin metyleenikloridimetanolista (1:4, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin otsikon yhdistettä (9,6 g) 94 %:sena saantona. Sp. 136-137°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{23} +41,7^\circ$ (C 1,03, $CHCl_3$)

Analyysi laskettu yhdisteelle $C_{41}H_{60}O_4$ (Mp. 616,89):
C 79,82; H 9,80. Saatu: C 79,90; H 9,88.

Esimerkki 77

Sykloartenyyli-3-metoksi-4-propionyylioksikinnamaatin valmistus

Pyridiiniä (160 ml) lisättiin sykloartenyyli-4-hydroksi-3-metoksikinnamaattiin (40,4 g, 0,066 moolia) ja seosta sekoitettiin 0°C:ssa. Siihen lisättiin propionianhydridiä (80 ml) tipottain ja liuoksen sekoitusta jatkettiin 20°C:ssa 1 h, sen jälkeen sen annettiin seistä 5°C:ssa 48 h. Reaktion loputtua vettä (250 ml) lisättiin liuokseen otsikon yhdisteen kiteiden saostamiseksi, jotka sen jälkeen suodatettiin ja pestiin vedellä ja metanolilla. Saanto oli 42,3 g (95 %). Sp. 156-157°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{25} +40,2^\circ$ (C 1,04, $CHCl_3$)

Analyysi laskettu yhdisteelle $C_{43}H_{62}O_5$ (Mp. 658,93):
C 78,38; H 9,48. Saatu: C 78,45; H 9,42.

Esimerkki 78

Sykloartenyyli-3,4-dimetoksibentsoaatin valmistus

Tolueenia (10 ml), tionyylikloridia (48 ml, 10 ekvivalenttia) ja pyridiiniä (1,0 ml) lisättiin 3,4-dimetoksibentsoehappoon (11,8 g, 0,065 moolia) 0°C:ssa ja seosta sekoitettiin 40°C:ssa 10 min. Reaktioseos haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännökseen lisättiin sykloartenolia (20,0 g, 0,043 moolia) ja pyridiiniä (100 ml) 0°C:ssa. Seosta kuumennettiin 40°C:ssa ja sekoitettiin tunnin ja sekoitusta jatkettiin vielä 60°C:ssa 1 h. Saatu seos haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännöskiteet liuotettiin kloroformiin. Orgaaninen kerros pestiin natriumbikarbinaatin kylläisellä vesiliuoksella ja sitten vesikerros uutettiin kloroformilla. Yhdistetyt uutteen kuivattiin ja haihdutettiin alennetussa paineessa. Saatu jäännös puhdistettiin piigeelikelonnikromatografiolla (liuotin: tolueenimetyleenikloridi, (2:1, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin sykloartenyyli-3,4-dimetoksibentsoaattia (25,9 g) 88 %:sena saantona. Sp. 147-147,5°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{26} +63,8^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)
 Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₉H₅₈O₄ (Mp. 590,85):
 C 79,27; H 9,89. Saatu: C 79,34; H 9,82.

Esimerkki 79

Syklobranyyli-3,4-dimetoksikinnamaatin valmistus

Tolueeniin (200 ml) suspendoituun 3,4-dimetoksikanelihappoon (16,53 g, 0,0794 moolia) lisättiin tionyylikloridia (11,5 ml, 2 ekvivalenttia) ja seosta sekoitettiin 100°C:ssa 2,5 h. Saatu seos haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös suspendoitiin tolueeniin (100 ml) ja pyridiniin (50 ml). Suspensioon lisättiin syklobranolial (17,5 g, 0,0397 moolia) ja seosta sekoitettiin 100°C:ssa 3 h. Liuos haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla (300 ml). Uute kuivatettiin, väkevöitiin tyhjössä ja puhdistettiin piigeelikelonnikromatografiolla (liuotin: tolueeni), jolloin saatiin syklobranyyli-3,4-dimetoksikinnamaattia (22,3 g) 93 %:sena saantona. Sp. 168-169°C.

Ominaiskiertymä $[\alpha]_D^{25} +38,5^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)
 Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₂H₆₂O₄ (Mp. 630,92):
 C 79,95; H 9,91. Saatu: C 80,02; H 9,84.

Esimerkki 80Syklobranyyli-3,4-dimetoksibentsoaatin valmistus

Tolueeniin (150 ml) liuotettuun veratriinihappoon (15,5 g, 0,085 moolia) lisättiin tionyylikloridia (12,4 ml, 2 ekvivalenttia) ja seosta sekoitettiin 100°C:ssa 1,5 h. Liuos haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös liuotettiin tolueeniin (100 ml) ja pyridiiniin (50 ml). Liuokseen lisättiin syklobranoliala (25 g, 0,057 moolia) ja seosta sekoitettiin 60°C:ssa 2 h. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla (300 ml). Uute kuivattiin, väkevöitiin tyhjössä ja puhdistettiin piigeelikelonnikromatografialla (liuotin: tolueeni), jolloin saatiin syklobranyyli-3,4-dimetoksibentsoaattia (25,6 g) 76 %:sena saantona. sp. 158-159°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{26} +59,2^\circ$ (C 0,89, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₀H₆₀O₄ (Mp. 604,88):

C 79,42; H 10,00. Saatu: C 79,34; H 10,12.

Esimerkit 81 - 100

24-metyleenisykloartanolin esterit esimerkeissä 81 - 100 valmistettiin yllä mainittujen syklobranoliin vastaavien menetelmien mukaisesti. Näissä menetelmissä käytettiin samoja määriä (mooleissa) 24-metyleenisykloartanolia syklobranolin sijasta. Näiden yhdisteiden saannot (%), sulamispisteet (°C) ja ominaiskiertymät (C 1,00, CHCl₃) on koottu taulukkoon 13.

Taulukko 13

Esim. n:o	Esterin alkuperäinen orgaaninen happo	Saanto (%)	Sp. (°C)	Ominais- kiertymä $\frac{[\alpha]_D^{24}}{c}$
81	3,4-diasetoksikanelihappo	62	143-145	+36,2°
82	3,4-dihydroksikanelihappo	73	236-237	+42,5°
83	p-Asetoksikanelihappo	76	158-159	+42,0°
84	p-Hydroksikanelihappo	87	240-241	+43,5°
85	4-Asetoksi-3-metoksibentsoehappo	76	162-163	+58,2°
86	4-Hydroksi-3-metoksibentsoehappo	80	155-156	+60,2°
87	3,4-Diasetoksibentsoehappo	62	153-154	+52,3°
88	3,4-dihydroksibentsoehappo	85	205-206	+61,4°
89	p-Nitrobentsoehappo	89	229-230	+61,8°
90	p-Aminobentsoehappo	72	174-175	+60,2°
91	Nikotiinihappo	86	173-174	+66,5°
92	o-Hydroksibentsoehappo	69	161-162	
93	Linoleiinihappo	69	öljymäinen aine	+38,1°
94	p-Hydroksibentsoehappo	92	177-178	+64,4°
95	m-Asetoksibentsoehappo	90	133-134	+60,1°
96	m-Hydroksibentsoehappo	85	185-186	+64,2°
97	o-Nitrobentsoehappo	89	190-191	+92,5°
98	o-Aminobentsoehappo	67	196-197	+76,1°
99	m-Nitrobentsoehappo	85	170-171	+60,8°
100	m-Aminobentsoehappo	82	178-179	+62,0°

Esimerkki 100-1Sykloartenyyli-4-hydroksi-3-metoksikinnamaatin valmistus

Metanolia (350 ml) lisättiin γ -oritsanolin (1,0 kg, sykloartenoliesteripitoisuus 44 %) liuokseen asetonissa (5,01 g) korotetussa lämpötilassa. Sitten seosta jäähdytettiin ja sen annettiin seistä yön yli 20°C:ssa. Näin erottuneet kiteet suodatettiin, jolloin saatiin γ -oritsanolia (680 g), jossa sykloartenyyliesterin pitoisuus oli 6 %. Tämän γ -oritsanolin samanlainen uudelleenkiteyttäminen käyttäen asetonia (3,4 l) ja metanolia (68 ml) antoi γ -oritsanolia (450 g), jonka sykloartenyyliesteripitoisuus oli 75 %. Vielä toistuvat uudelleenkiteyttämiset ensimmäisen kerran asetonista (2,25 l), toisen kerran etyyliasetaatista (1,25 l), kolmannen kerran asetonista (1,29 l) ja neljännen kerran asetonista (960 ml), antoi 250 g (88 %:nen puhtaus sykloartenoliesteriä), 184 g (92 %:nen puhtaus), 120 g (97 %:nen puhtaus) ja 91 g (98 %:nen puhtaus) γ -oritsanolia ja lopullinen uudelleenkiteytys etyyliasetaatista (640 ml) antoi sykloartenyyli-4-hydroksi-3-metoksikinnamaattia (53 g) 5,3 %:sena saantona. Sp. 153-153,5°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{21,5} +41,2^\circ$ (C 0,99, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₀H₅₈O₄ (Mp. 602,86):

C 79,69; H 9,70. Saatu: C 79,73; H 9,62.

IRv, KBr (cm⁻¹): 3400, 2910, 1700, 1672, 1599, 1510, 1270, 1155.

PMR (CDCl₃) δ : 0,38 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,58 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,70-2,40 (27H, m), 0,89 (6H, s), 0,96 (6H, s), 1,61 (3H, bs), 1,68 (3H, bs), 3,91 (3H, s), 4,50-4,90 (1H, m), 4,80-5,30 (1H, m), 5,87 (1H, s), 6,28 (1H, 1/2 ABq, 15 Hz), 6,76-7,10 (2H, m), 7,00 (1H, s), 7,55 (1H, 1/2 ABq, 15 Hz).

Esimerkki 100-2Syklobranyyli-4-hydroksi-3-metoksikinnamaatin valmistus

Esimerkin 65 mukaisella menetelmällä valmistettua syklobranyyli-4-asetoksi-3-metoksikinnamaattia (44,9 g, 0,068 moolia) liuotettiin dioksaaniin (900 ml) ja liuokseen lisättiin 25 %:sta ammoniakkin vesiliuosta (90 ml) tipottain. Kun seosta oli sekoitettu 50°C:ssa 2 h haihdutettiin liuos kuiviin alennetussa paineessa. Jäännöskiteet pestiin etanolilla, jolloin saatiin

syklobranyyli-4-hydroksi-3-metoksikinnamaattia (40,0 g)
895,2 %:sena saantona. Sp. 191-192°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{23,5} +38,5^\circ$ (C 0,99, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₁H₆₀O₄ (Mp. 616,89):

C 79,82; H 9,80. Saatu: C 79,77; H 9,88.

IRν, KBr (cm⁻¹): 3500, 2920, 2850, 1690, 1600, 1510, 1265, 1155.

PMR (CDCl₃)δ: 0,36 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,60 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,68-2,20 (27H, m), 0,89 (6H, s), 0,96 (6H, s), 1,62 (9H, s), 3,90 (3H, s), 4,50-4,90 (1H, m), 5,97 (1H, b), 6,27 (1H, 1/2 ABq, 15,6 Hz), 6,75-7,20 (3H, m), 7,9 (1H, 1/2 ABq, 15,6 Hz).

Esimerkki 100-3

24-metyleenisykloartanyyli-4-hydroksi-3-metoksikinnamaatin valmistus

Kaupallisesti saatavaa γ-oritsanolia (100 g, 24-metyleenisykloartanolipitoisuus 45 %) asetyloitiin etikkahappoanhydridillä pyridiinissä. Tämä asetylointu γ-oritsanoli uudelleenkiteytettiin toistuvasti kloroformi-etyyliasetatti-etanolista (4:3:2, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin asetyyliferulaattia (18 g), jonka 24-metyleenisykloartanolipitoisuus oli 95 %. Tämä asetyyliferulaatti saippuoitiin täydellisesti 2N NaOH-etanoliliuoksessa, sitten saatu alkoholi muunnettiin bentsoaatiksi. Tämä bentsoaatti uudelleenkiteytettiin toistuvasti ja saippuoitiin täydellisesti, jolloin saatiin 24-metyleenisykloartanolia (5 g). Annos tästä (2 g, 0,0045 moolia) muunnettiin 24-metyleenisykloartanoli-4-asetoksi-3-metoksikinnamaatiksi esimerkin 65 menetelmän mukaisesti. Tämä esteri deasetyloitiin sen jälkeen esimerkin 100-2 mukaisella menetelmällä, jolloin saatiin 24-metyleenisykloartanoli-4-hydroksi-3-metoksikinnamaattia (2,58 g) 90 %:sena saantona. Sp. 166-167°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{24} +40,6^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₁H₆₀O₄·1/3C₂H₅OH

(Mp. 632,25): C 79,15; H 9,88. Saatu: C 79,11; H 9,94.

IRν, KBr (cm⁻¹): 3400, 2920, 2850, 1688, 1630, 1600, 1510, 1463, 1425, 1265, 1158

PMR (CDCl_3) δ : 0,39 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,59 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,60-2,50 (28H, m), 0,82 (6H, s), 0,95 (6H, s), 1,02 (6H, d, 7,2 Hz), 3,91 (3H, s), 4,70 (2H, bs), 4,50-4,90 (1H, m), 5,95 (1H, s), 6,70-7,30 (3H, m), 6,32 (1H, 1/2 ABq, 16 Hz), 7,56 (1H, 1/2 ABq, 16 Hz).

Esimerkki 101

p-Nitrokanelihapon sykloartenyyliesterin valmistus

Tionyylikloridia (112 ml, 4 ekvivalenttia) ja dimetyyliformamidia (1 ml) lisättiin p-nitrokanelihappoon (73,0 g, 0,378 moolia) ja seosta sekoitettiin 60°C:ssa 2 h. Sitten saatu seos väkevöitiin alennetussa paineessa. Dioksaania (250 ml), pyridiiniä (250 ml) ja sykloartenyyliä (125 g, 0,293 moolia) lisättiin jäännökseen. Kahden tunnin sekoituksen jälkeen 60°C:ssa liuottimet poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla. Uutteet pestiin peräkkäin vedellä ja natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella, kuivattiin sitten ja väkevöitiin alennetussa paineessa. Jäännöskiteet uudelleenkiteytettiin metyleenikloridi-metanolistä (1:5, tilavuus/tilavuus) jolloin saatiin p-nitrokanelihapon sykloartenyyliesteriä (158,9 g) 89,6 %:sena saantona. Sp. 199-200°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{26} +43,8^\circ$ (v 1,00, CHCl_3).

Analyysi laskettu yhdisteelle $\text{C}_{39}\text{H}_{55}\text{NO}_4$ (Mp. 601,83):

C 77,83; H 9,21; N 2,33. Saatu: C 77,89; H 9,16; N 2,28.

IRv, KBr (cm^{-1}): 2930, 1708, 1640, 1600, 1520, 1345, 1205, 1175.

PMR (CDCl_3) δ : 0,38 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,61 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,52-2,36 (27H, m), 0,91 (6H, s), 0,98 (6H, s), 1,61 (3H, s), 1,63 (3H, s), 4,83-4,90 (1H, m), 4,90-5,31 (1H, m), 6,55 (1H, 1/2 ABq, 16,2 Hz), 7,65 (2H, ABq, 8,7 Hz), 7,67 (1H, 1/2 ABq, 16,2 Hz), 8,24 (2H, ABq, 8,7 Hz).

Esimerkki 102

p-Aminokanelihapon sykloartenyyliesterin valmistus

p-Nitrokanelihapon sykloartenyyliesteriä (160,0 g, 0,266 moolia), joka oli valmistettu esimerkin 101 menetelmällä, suspendoitiin etikkahapon (1,5 l) ja dioksaanin (1,5 l) seokseen. Suspensioon lisättiin 6N-HCl-dioksaania (95 ml) ja sinkki-

jauhetta (80 g) ja seosta sekoitettiin 40°C:ssa 3 h. Reaktion jälkeen sinkkijauhe poistettiin suodattamalla. Suodate väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla. Uutteet pestiin peräkkäin vedellä ja kylläisellä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, kuivattiin sitten ja väkevöitiin alennetussa paineessa. Jäännöskiteet uudelleenkiteytettiin kloroformi-etanolista (1:5, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin p-aminokanelihapon sykloartenyyliesteriä (140,0 g) 92,0 %:n saantona. Sp. 185-187°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{26} +42,3^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₉H₅₇NO₂ (Mp. 571,85):

C 81,91; H 10,05; N 2,45. Saatu: C 81,87; H 10,03; N 2,53.

IRv, KBr (cm⁻¹): 3450, 3350, 2920, 1695, 1620, 1600, 1515, 1440, 1205, 1165.

PMR (CDCl₃)δ: 0,38 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,61 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,72-2,80 (27H, m), 0,91 (6H, s), 0,96 (6H, s), 1,60 (3H, s), 1,68 (3H, s), 3,92 (2H, bs), 4,48-4,88 (1H, m), 4,88-5,32 (1H, m), 6,22 (1H, 1/2 ABq, 15,8 Hz), 6,63 (2H, ABq, 8,4 Hz), 7,35 (2H, ABq, 8,4 Hz), 7,56 (1H, 1/2 ABq, 15,8 Hz).

Esimerkki 103

p-Nitrokanelihapon syklobranyyliesterin valmistus

Tionyylikloridia (60 ml, 2 ekvivalenttia), dioksaania (300 ml) ja dimetyyliformamidia (1 ml) lisättiin p-nitrokanelihappoon (75 g, 0,388 moolia), ja seosta sekoitettiin 60°C:ssa 2 h.

Sitten saatu seos väkevöitiin alennetussa paineessa. Jäännöksen lisättiin dioksaania (300 ml), pyridiiniä (200 ml) ja sitten syklobranolia (130 g, 0,295 moolia). Kahden tunnin sekoittamisen jälkeen 60°C:ssa liuottimet poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla. Uuttet pestiin peräkkäin vedellä ja natriumbikarbonaatin kyläisellä vesiliuoksella, kuivattiin sitten ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös uudelleenkiteytettiin kloroformi-metanolista (1:3, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin p-nitrokanelihapon syklobranyyliesteriä (168,4 g) 92,7 %:sena saantona. Sp. 231-232°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{26} +40,6^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₀H₅₇NO₄ (Mp. 615,86):

C 78,01; H 9,33; N 2,27. Saatu: C 78,10; H 9,24; N 2,36.

IRv, KBr (cm⁻¹): 2930, 1710, 1635, 1600, 1520, 1345, 1300, 1175.

PMR (CDCl₃)δ: 0,36 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,61 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,68-2,20 (27H, m), 0,91 (6H, s), 0,97 (6H, s), 1,62 (9H, s), 4,48-4,92 (1H, m), 6,55 (1H, 1/2 ABq, 5,6 Hz), 7,67 (2H, ABq, 8,4 Hz), 7,69 (1H, 1/2 ABq, 15,6 Hz).

Esimerkki 104

p-Aminokanelihapon syklobranyyliesterin valmistus

Esimerkin 103 menetelmällä valmistettua p-nitrokanelihapon syklobranyyliesteriä (165,0 g, 0,268 moolia) suspendoitiin etikkahapon (1,5 l) ja tetrahydrofuraanin (2 l) seokseen. Suspensioon lisättiin 6N-HCl-dioksaania (125 ml) ja sinkkijauhetta (165 g) ja seosta sekoitettiin 20°C:ssa 2 h. Sitten reaktioseos suodatettiin sinkkijauheen poistamiseksi. Suodate väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla. Uutteet pestiin peräkkäin vedellä ja NaHCO₃:n kylläisellä vesiliuoksella, kuivatettiin sen jälkeen ja väkevöitiin tyhjiössä. Jäännöskiteet uudelleenkiteytettiin kloroformi-etanolista (1:3, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin p-aminokanelihapon syklobranyyliesteriä (119,2 g) 75-9 %:sena saantona. Sp. 206-207°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{26} +40,1^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₀H₅₉NO₂ (Mp. 585,87):

C 82,00; H 10,15; N 2,39. Saatu: C 81,92; H 10,14; N 2,43.

IRv, KBr (cm⁻¹): 3450, 3350, 2930, 1690, 1620, 1595, 1515, 1440, 1300, 1270, 1170.

PMR (CDCl₃)δ: 0,35 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,59 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,68-2,36 (27H, m), 0,90 (6H, s), 0,96 (6H, s), 1,62 (9H, s), 3,76-4,08 (2H, m), 4,44-4,87 (1H, m), 6,22 (1H, 1,2 ABq, 15,6 Hz), 6,62 (2H, ABq, 8,4 Hz), 7,34 (2H, ABq, 8,4 Hz), 7,57 (1H, 1/2 ABq, 15,6 Hz).

Esimerkki 105p-Nitrokanelihapon 24-metyleenisykloartanyyliesterin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 103 menetelmällä, jossa lähtöaineena käytettiin 24-metyleenisykloartanolia (130 g, 0,295 moolia) syklobranolin sijasta. Saanto oli 164,8 g (90,7 %). Sp. 223-224°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{26} +43,1^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₀H₅₇NO₄ (Mp. 615,86):

C 78,01; H 9,33; N 2,27, Saatu: C 78,08; H 9,25; N 2,34.

Esimerkki 106p-Aminokanelihapon 24-metyleenisykloartanyyliesterin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 104 menetelmän mukaisesti, jossa p-nitrokanelihapon 24-metyleenisykloartanyyliesteriä (163,5 g, 0,265 moolia) käytettiin lähtöaineena. Saanto oli 118,3 g (76,2 %). Sp. 201-202°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{26} +42,0^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₀H₅₉NO₂ (Mp. 585,87):

C 82,00; H 10,15; N 2,39. Saatu: C 81,95; H 10,19; N 2,42.

Esimerkki 107m-Nitrokanelihapon sykloartenyyliesterin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 101 menetelmän mukaisesti, mutta m-nitrokanelihappoa (73,0 g, 0,378 moolia) käytettiin lähtöaineena p-nitrokanelihapon sijaista. Saanto oli 156,8 g (88,9 %). Sp. 181-182°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{26} +42,4^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₉H₅₅NO₄ (Mp. 601,83):

C 77,83; H 9,21; N 2,33. Saatu: C 77,76; H 9,26; N 2,39.

Esimerkki 108m-Aminokanelihapon sykloartenyyliesterin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 102 menetelmän mukaisesti, mutta m-nitrokanelihapon sykloartenyyliesteriä (160,0 g, 0,266 moolia), joka oli saatu esimerkin 107 menetelmällä, käytettiin sykloartenyyliesterin sijasta. Saanto oli 135,8 g (89,2 %). Sp. 189-190°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{26} +43,1^\circ$ (C 1,00, CHCl_3)

Analyysi laskettu yhdisteelle $\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{NO}_2$ (Mp. 571,85):

C 81,91; H 10,05; N 2,45. Saatu: C 81,87; H 10,08; N 2,53.

Esimerkki 109

m-Nitrokanelihapon syklobranyyliesterin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 103 mukaisella menetelmällä, mutta lähtöaineena käytettiin m-nitrokanelihappoa (75 g, 0,388 moolia). Saanto oli 167,6 g (92,2 %). Sp. 204-205°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{26} +40,5^\circ$ (C 1,00, CHCl_3)

Analyysi laskettu yhdisteelle $\text{C}_{40}\text{H}_{57}\text{NO}_4$ (Mp. 615,86):

C 78,01; H 9,33; N 2,27. Saatu: C 77,95; H 9,38; N 2,32.

Esimerkki 110

m-Aminokanelihapon syklobranyyliesterin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 104 menetelmällä, mutta esimerkin 109 mukaisella menetelmällä valmistettua m-nitrokanelihapon syklobranyyliesteriä (163,2 g, 0,265 moolia) käytettiin lähtöaineena. Saanto oli 117,4 g (75,6 %). Sp. 211-212°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{26} +41,2^\circ$ (C 1,00, CHCl_3)

Analyysi laskettu yhdisteelle $\text{C}_{40}\text{H}_{59}\text{NO}_2$ (Mp. 585,87):

C 82,00; H 10,15; N 2,39. Saatu: C 82,07; H 10,08; N 2,43.

Esimerkki 111

m-Nitrokanelihapon 24-metyleenisykloartanyyliesterin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 103 menetelmällä, mutta m-nitrokanelihappoa (75 g, 0,388 moolia) ja 24-metyleenisykloartania (130 g, 0,295 moolia) käytettiin p-nitrokanelihapon ja syklobranolin sijasta. Saanto oli 167,2 g (92,0 %). Sp. 193-194°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{26} +42,3^\circ$ (C 1,00, CHCl_3)

Analyysi laskettu yhdisteelle $\text{C}_{40}\text{H}_{57}\text{NO}_4$ (Mp. 615,86):

C 78,01; H 9,33; N 2,27, Saatu: C 78,05; H 9,27; N 2,34.

Esimerkki 112m-Aminokanelihapon 24-metyleenisykloartanyyliesterin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 104 mukaisella menetelmällä, mutta esimerkin 111 mukaisella menetelmällä saatua m-nitrokanelihapon 24-metyleenisykloartanyyliesteriä (160,4 g, 0,260 moolia) käytettiin lähtöaineena. Saanto oli 114,8 g (75,3 %). Sp. 197-198°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{26} +42,7^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₀H₅₉NO₂ (Mp. 585,87):

C 82,00; H 10,15; N 2,39. Saatu: C 81,93; H 10,22; N 2,44.

Esimerkki 1133-Metoksi-4-propiony ylioksi- α -metyyli kanelihapon sykloarteny yliesterin valmistus

3-Metoksi-4-propiony ylioksi- α -metyyli kanelihappoon (72,0 g, 0,272 moolia) lisättiin tionyyli kloridia (40,0 ml, 2 ekvivalenttia), tolueenia (400 ml) ja dimetyyli formamidia (0,5 ml) ja seosta sekoitettiin 60°C:ssa 1,5 h. Kun seos oli väkevöity alennetussa paineessa siihen lisättiin dioksaania (100 ml) ja sitä sekoitettiin 0°C:ssa. Seokseen lisättiin sykloartenolia (80,0 g, 0,187 moolia) liuotettuna pyridiiniin (300 ml) ja tätä sekoitettiin 60°C:ssa 3 h. Reaktioseos haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös liuotettiin kloroformiin (800 ml). Liuos pestiin NaHCO₃:n kylläisellä vesiliuoksella ja vesikerros uutettiin kloroformilla (500 ml x 2). Yhdistetty kloroformikerros kuivatettiin ja haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös puhdistettiin piigeelikolonnikromatografialla liuotin: heksaani-metyleenikloridi (5:1, tilavuus/tilavuus) 7, jolloin saatiin 3-metoksi-4-propiony ylioksi- α -metyyli kanelihapon sykloartanoliesteriä (110 g) 87,1 %:sena saantona. Sp. 130-131°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{19} + 41,4^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₄H₆₄O₅ (Mp. 672,95):

C 78,53; H 9,59. Saatu: C 78,59; H 9,52.

IRv, KBr (cm⁻¹): 2920, 2850, 1765, 1710, 1630, 1600, 1510, 1240, 1140, 1110.

PMR (CDCl₃) δ : 0,39 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,60 (1H, 1,2 ABq, 4,2 Hz), 0,60-2,20 (27H, m), 0,90 (6H, s), 0,98 (6H, s),

1,27 (3H, t, 7,2 Hz), 1,58 (3H, bs), 1,68 (3H, bs), 2,12 (3H, d, 1,2 Hz), 2,62 (2H, q, 7,2 Hz), 3,80 (3H, s), 4,50-5,30 (2H, m), 6,80-7,70 (4H, m).

Esimerkki 114

4-Hydroksi-3-metoksi- α -metyylikanelihiapon sykloartenyyliesterin (toinen nimi: α -metyyliiferuliinihiapon sykloartenyyliesteri) valmistus

3-Metoksi-4-propionyylioksi- α -metyylikanelihiapon sykloartenyyliesteriin (84,0 g, 0,125 moolia), joka oli valmistettu esimerkin 113 menetelmällä, liuotettuna dioksaaniin (1000 ml) lisättiin 25 %:sta ammoniakkin vesiliuosta (200 ml) ja liuosta sekoitettiin 50°C:ssa 2 h. Sitten reaktioseos väkevöitiin alennetussa paineessa liuottimen poistamiseksi ja jäännös liuotettiin kloroformiin. Kloroformiliuos pestiin kylläisellä suolaliuoksella (500 ml), ja vesikerros uutettiin kloroformilla (300 ml x 2). Yhdistetty kloroformikerros kuivatettiin, väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös uudelleenkiteytettiin metyleenikloridi-metanolista (1:4, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin 4-hydroksi-3-metoksi- α -metyylikanelihiapon sykloartenyyliesteriä (73,0 g) 94,8 %:sena saantona. Sp. 143-144°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{19} + 44,1^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₁H₆₀O₄ (Mp. 616,93):

C 79,82; H 9,80. Saatu: C 79,88; H 9,81.

IRv, KBr (cm⁻¹): 3400, 2900, 2850, 1695, 1690, 1625, 1600, 1510, 1250, 1110.

PMR (CDCl₃) δ : 0,38 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,59 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,60-2,30 (27H, m), 0,88 (6H, s), 0,97 (6H, s), 1,60 (3H, bs), 1,66 (3H, bs), 2,12 (3H, d, 1,2 Hz), 3,88 (3H, s), 4,50-5,30 (2H, m), 5,80 (1H, bs), 6,70-7,70 (4H, m).

Esimerkki 115

3-Metoksi-4-propionyylioksi- α -metyylikanelihiapon syklobranyyliesterin valmistus

Tolueeniin (50 ml) suspendoituun 3-metoksi-4-propionyylioksi- α -metyylikanelihiappoon (15,59 g, 0,059 moolia) lisättiin tionyylikloridia (20 ml, 4,6 ekvivalenttia) ja dimetyyliformamidia

(5 tippaa) ja seosta sekoitettiin 60°C:ssa 2 h. Sitten liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa. Jäännös suspendoitiin tolueeniin (150 ml) ja vedettömään pyridiiniin (30 ml) ja suspensioon lisättiin syklobranolia (20 g, 0,045 moolia). Seosta sekoitettiin 60°C:ssa 2 h ja väkevöitiin sitten alennetussa paineessa. Jäännös uutettiin kloroformilla (300 ml) ja kloroformiliuos pestiin, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Kiteinen jäännös pestiin etanolilla (50 ml) ja uudelleenkiteytettiin asetoni-vedestä (19:1, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin 3-metoksi-4-propionyylioksi- α -metyylikanelihiapon syklobranyyliesteriä (24,69 g) 79,2 %:sena saantona. Sp. 146-147°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{19} +39,2^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₅H₆₆O₅ (Mp. 686,98):

C 78,67; H 9,68. Saatu: C 78,75; H 9,62.

IRv, KBr (cm⁻¹): 3400, 2590, 2850, 1760, 1710, 1630, 1600, 1240, 1150, 1120.

PMR (CDCl₃) δ : 0,37 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,62 (1H, 1/2 ABq, 4,9 Hz), 0,70-2,22 (27H, m), 0,92 (6H, s), 0,99 (6H, s), 1,29 (3H, t, 7,2 Hz), 1,64 (9H, s), 2,14 (3H, d, 1,2 Hz), 2,63 (2H, q, 7,2 Hz), 3,84 (3H, s), 4,48-4,88 (1H, m), 6,80-7,08 (3H, m), 7,59 (1H, q, 1,2 Hz).

Esimerkki 116

4-Hydroksi-3-metoksi- α -metyylikanelihiapon syklobranyyliesterin valmistus

3-metoksi-4-propionyylioksi- α -metyylikanelihiapon syklobranyyliesteri (24,69 g, 0,036 moolia), joka oli saatu esimerkin 115 menetelmällä, liuotettiin diksaaniin (400 ml) ja liuokseen lisättiin 25 %:sta ammoniakkin vesiliuosta tipottain. Seosta sekoitettiin 50°C:ssa 2 h ja sitten liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa. Kiteinen jäännös pestiin etanolilla ja uudelleenkiteytettiin asetoni-vedestä (19:1, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin 4-hydroksi-3-metoksi- α -kanelihiapon syklobranyyliesteriä (21,72 g) 95,8 %:sena saantona. Sp. 185-186°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{20} + 43,7^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle $C_{42}H_{62}O_4$ (Mp. 630,92):

C 79,95; H 9,91. Saatu: C 79,90; H 9,98.

IVV, KBr (cm^{-1}): 3380, 2920, 2850, 1692, 1600, 1510, 1285, 1250, 1120.

PMR ($CDCl_3$) δ : 0,36 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,61 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,76-2,30 (27H, m), 0,91 (6H, s), 0,99 (6H, s), 1,63 (9H, s), 2,14 (3H, d, 1,2 Hz), 3,90 (3H, s), 4,48-4,84 (1H, m), 5,84 (1H, bs), 6,80-6,98 (3H, m), 7,55 (1H, q, 1,2 Hz).

Esimerkki 117

3-Metoksi-4-propionyylioksi- α -metyylikanelihapon 24-metyleenisykloartanyyliesterin valmistus

Tolueeniin (2 ml) suspendoituun 3-metoksi-4-propionyylioksi- α -metyylikanelihappoon (0,8 g, 0,003 moolia) lisättiin tionyylikloridia (0,5 ml, 2,2 ekvivalenttia) ja dimetyyliformamidia (2 tippaa), ja seosta sekoitettiin 60°C:ssa 2 h. Sitten liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa. Jäännös suspendoitiin tolueeniin (2 ml) ja vedettömään pyridiiniin (1 ml), ja suspensioon lisättiin 24-metyleenisykloartanyyli (1 g, 0,0023 moolia). Seosta sekoitettiin 60°C:ssa 2 h, sitten liuottimet poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa. Jäännös uutettiin kloroformilla (20 ml) ja kloroformiuute pestiin natriumbikarbonaatilla, kuivatettiin ja haihdutettiin alennetussa paineessa. Kiteinen jäännös pestiin etanolilla (5 ml) ja uudelleenkiteytettiin asetoni-metanolista (1:1, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin 3-metoksi-4-propionyylioksi- α -metyylikanelihapon 24-metyleenisykloartanyyliesteriä (1,35 g) 86,6 %:sena saantona. Sp. 134-135°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{19} +41,2^\circ$ (C 1,00, $CHCl_3$)

Analyysi laskettu yhdisteelle $C_{45}H_{66}O_5$ (Mp. 686,98):

C 78,67; H 9,68. Saatu: C 78,75; H 9,62.

IRv, KBr (cm^{-1}): 3400, 2920, 2850, 1760, 1700, 1240, 1115.

PMR ($CDCl_3$) δ : 0,36 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,61 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,70-2,22 (34 H, m), 0,88 (6H, s), 0,96 (6H, s), 1,26 (3H, t, 7,2 Hz), 2,11 (3H, d, 1,2 Hz), 2,60 (2H, q, 7,2 Hz), 3,80 (3H, s), 4,44-4,86 (1H, m), 4,86-5,26 (2H, m), 6,76-7,08 (3H, m), 7,55 (1H, q, 1,2 Hz).

Esimerkki 1184-hydroksi-3-metoksi- α -metyylikanelihiapon 24-metyleenisykloartanyylin valmistus

Esimerkin 117 mukaisella menetelmällä saatua 3-metoksi-4-propionyyloksi- α -metyylikanelihiapon 24-metyleenisykloartanyyliesteriä (1,35 g, 0,002 moolia) liuotettiin dioksaaniin (20 ml), ja liuokseen lisättiin 25 %:sta ammoniakkin vesiliuosta (2 ml) tipottain. Seosta sekoitettiin 50°C:ssa 2 h, sitten liuottimet poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa. Kiteinen jäännös pestiin etanolilla ja uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 4-hydroksi-3-metoksi- α -metyylikanelihiapon 24-metyleenisykloartanyyliesteriä (1,02 g) 82,2 %:sena saantona. Sp. 144-145°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{20} +44,8^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₃H₆₂O₄ (Mp. 630,92):

C 79,95; H 9,91. Saatu: C 79,99; H 9,82.

IRv, KBr (cm⁻¹): 3400, 2900, 2850, 1690, 1600, 1510, 1250, 1110.

PMR (CDCl₃) δ : 0,37 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,61 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,70-2,21 (34H, m), 0,89 (6H, s), 0,98 (6H, s), 2,14 (3H, d, 1,2 Hz), 3,88 (3H, s), 4,50-4,88 (1H, m), 4,88-5,28 (2H, m), 5,80 (1H, bs), 6,82-7,10 (3H, m), 7,59 (1H, q, 1,2 Hz).

Esimerkki 1194-butyryylioksi-3-metoksi- α -etyylikanelihiapon sykloartenyyliesterin valmistus

Tionyylidikloridia (15,0 ml, 3,3 ekvivalenttia) lisättiin tipot-
tain liuokseen, jossa oli 4-butyryylioksi-3-metoksi- α -etyyli-
kanelihiappoa (18,0 g, 0,062 moolia) bentseenissä (40 ml) 0°C:ssa ja seosta kuumennettiin 60°C:een ja annettiin sekoittua 2 h. Sitten tionyylidikloridylimäärä ja liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa. Pyridiiniä (10 ml) ja dioksaania (40 ml) lisättiin jäännökseen. Jäähdyttäen seosta 0°C:ssa lisättiin liuosta, jossa oli sykloartenolia (17,5 g, 0,041 moolia) pyridiinissä (30 ml) tipottain. Tämän reaktio-
seoksen annettiin seistä yön yli 20°C:ssa. Sitten liuottimet poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa. Jäännös uuteti-
tiin kloroformilla (200 ml) ja uute väkevöitiin tyhjössä.

Sitten liuottimet poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa. Jäännös uutettiin kloroformilla (200 ml) ja uute väkevöitiin tyhjössä. Jäännös uudelleenkiteytettiin asetoni-metanolistä (1:1, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin 4-butyryylioksi-3-metoksi- α -etyylikanelihiapon sykloartenyyliesteriä (22,4 g) 77,9 %:sena saantona. Sp. 118,5-119,5°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{20} +35,7^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₆H₆₈O₅ (Mp. 701,00):

C 78,81; H 9,78. Saatu: C 78,72; H 9,86.

IRv, KBr (cm⁻¹): 3400, 2920, 2800, 1700, 1600, 1510, 1230, 1120.

PMR (CDCl₃) δ : 0,36 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,52-2,26 (28H, m), 0,61 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,90 (6H, s), 0,96 (6H, s), 1,04 (3H, t, 7,2 Hz), 1,8 (3H, t, 7,2 Hz), 1,60 (3H, s), 1,66 (3H, s), 2,26-2,82 (4H, m), 3,79 (3H, s), 4,50-4,88 (1H, m), 4,88-5,28 (1H, m), 6,70-7,12 (3H, m), 7,48-7,68 (1H, m).

Esimerkki 120

4-hydroksi-3-metoksi- α -etyylikanelihiapon sykloartenyyliesterin valmistus

Esimerkin 119 mukaisella menetelmällä saatua 4-butyryylioksi-3-metoksi- α -etyylikanelihiapon sykloartenyyliesteriä (22,0 g, 0,0314 moolia) liuotettiin dioksaaniin (200 ml) ja liuokseen lisättiin 25 %:sta ammoniakkin vesiliuosta (20 ml) tipottain. Seosta kuumennettiin 50°C:ssa 5 h. Sitten liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa. Jäännös uutettiin kloroformilla (200 ml) ja uute väkevöitiin tyhjössä. Jäännös uudelleenkiteytettiin asetoni-metanolistä (1:1, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin 4-hydroksi-3-metoksi- α -etyylikanelihiapon sykloartenyyliesteriä (17,2 g) 86,8 %:sena saantona. Sp. 136-137°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{20} +41,5^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₂H₆₂O₄ (Mp. 630,92):

C 79,95; H 9,96. Saatu: C 79,90; H 9,83.

IRv, KBr (cm⁻¹): 3400, 2830, 1700, 1595, 1510, 1240, 1120.

PMR (CDCl₃) δ : 0,35 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,50-2,18 (27H, m), 0,60 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,89 (6H, s), 0,95 (6H, s), 1,19 (3H, t, 7,2 Hz), 1,57 (3H, s), 1,65 (3H, s), 2,56 (2H,

bq, 7,2 Hz (m 3m87 /3H, s), 4,47-4,85 (1H, m), 4,85-5,24 (1H, m), 5,76 (1H, bs), 6,96-7,09 (3H, m), 7,24-7,64 (1H, m).

Esimerkki 121

4-butyryylioksi-3-metoksi- α -etyylikanelihiapon syklobranyyliesterin valmistus

Tionyylidikloridia (15,0 ml, 3,3 ekvivalenttia) lisättiin tipot-
tain liuokseen, jossa oli 4-butyryylioksi-2-metoksi- α -etyyli-
kanelihiappoa (18,0 g, 0,062 moolia) bentseenissä (40 ml) 0°C:ssa
ja seosta kuumennettiin 60°C:ssa 2 h. Sitten tionyylidikloridi-
ylimäärä ja liuotin poistettiin tislamalla alennetussa pai-
neessa. Pyridiiniä (40 ml) ja dioksaania (40 ml) lisättiin jään-
nökseen. Samalla kun seosta jäähdytettiin 0°C:een lisättiin syk-
lobranolia (18,1 g, 0,041 moolia), se jälkeen seos lämmitettiin
20°C:een ja annettiin seistä yön yli sekoittaen. Liuottimet
poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja jäännös uutet-
tiin kloroformilla (200 ml). Uute väkevöitiin tyhjässä ja jään-
nös uudelleenkiteytettiin asetoni-etanolista (1:1, tilavuus/
tilavuus), jolloin saatiin 4-butyryylioksi-3-metoksi- α -etyyli-
kanelihiapon syklobranyyliesteriä (22,3 g) 76-0 %:sena saantona.
Sp. 138-139°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{20} + 33,7^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₇H₇₀O₅ (Mp. 715,03):

C 78,94; H 9,87. Saatu: C 78,89; H 9,88.

IR_v, KBr (cm⁻¹): 3400, 2920, 2850, 1760, 1710, 1625, 1510,
1230, 1120.

PMR (CDCl₃) δ : 0,36 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,52-2,22 (29H, m),
0,61 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,92 (6H, s), 0,97 (6H, s), 1,03
(3H, t, 7,2 Hz), 1,18 (3H, t, 7,2 Hz), 1,60 (9H, s), 2,22-
2,82 (4H, m), 3,81 (3H, s), 4,48-4,90 (1H, m), 6,70-7,18
(3H, m), 7,40-7,64 (1H, m).

Esimerkki 122

4-hydroksi-3-metoksi- α -etyylikanelihiapon syklobranyyliesterin valmistus

4-butyryylioksi-3-metoksi- α -etoksikanelihiapon syklobranyyli-
esteriä (21,3 g, 0,0298 moolia), joka oli saatu esimerkin 121

menetelmällä, liuotettiin dioksaaniin (200 ml) ja liuokseen lisättiin 25 %:sta ammoniakkin vesiliuosta (20 ml) tipottain. Seos kuumennettiin 50°C:een ja sekoitettiin 5 h. Sitten liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla (200 ml). Uute väkevöitiin tyhjössä ja jäännös uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 4-hydroksi-3-metoksi- α -etyylikanelihapon syklobranyyliesteriä (17,1 g) 88,9 %:sena saantona. Sp. 156-157°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{20} +37,7^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₃H₆₄O₄ (Mp. 644,94):

C 80,07; H 10,00. Saatu: C 80,13; H 10,12.

IR_v, KBr (cm⁻¹): 3400, 2930, 1696, 1235, 1130.

PMR (CDCl₃) δ : 0,38 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,52-2,22 (27H, m), 0,62 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,91 (6H, s), 0,97 (6H, s), 1,21 (3H, t, 7,2 Hz), 1,62 (9H, s), 2,57 (2H, bq, 7,2 Hz), 3,98 (3H, s), 4,48-4,86 (1H, m), 5,78 (1H, bs), 6,70-7,00 (3H, m), 7,53 (1H, m).

Esimerkki 123

4-Propionyylioksi- α -metyylikanelihapon sykloartenyyliesterin valmistus

Tionyylikloridia (18,1 ml, 3,3 ekvivalenttia) ja dimetyyliformamidia (0,5 ml) lisättiin tipottain liuokseen, jossa oli 4-propionyylioksi- α -metyylikaneliappoa (17,6 g, 0,075 moolia) bentseenissä (40 ml) 0°C:ssa. Seosta kuumennettiin 60°C:ssa ja annettiin sekoittua 2 h. Sitten tionyylikloridiylimäärä ja liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa. Dioksaania (40 ml) ja pyridiiniä (10 ml) lisättiin jäännökseen. Samalla kun seosta jäähdytettiin 0°C:ssa lisättiin tipottain sykloartenolin (21,3 g, 0,050 moolia) liuosta pyridiinissä (40 ml). Tätä reaktioseosta lämmitettiin 20°C:ssa ja annettiin seistä yön yli sekoittaen. Sitten liuottimet poistettiin tyhjötislaamalla ja jäännös uutettiin kloroformilla (200 ml). Uute väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös uudelleenkiteytettiin asetoni-etanolista (1:2, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin 4-propionyylioksi- α -metyylikanelihapon sykloartenyyliesteriä (27,0 g) 83,9 %:sena saantona. Sp. 87-88°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{19} +45,9^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₃H₆₂O₄ (Mp. 642,93):

C 80,33; H 9,72. Saatu: C 80,31; H 9,79.

IRν, KBr (cm⁻¹): 3400, 2920, 2850, 1760, 1700, 1260, 1215, 1115.

PMR (CDCl₃)δ: 0,36 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,52-2,20 (27H, m), 0,61 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,89 (6H, s), 0,97 (6H, s), 1,25 (3H, t, 7,2 Hz), 1,57 (3H, s), 1,65 (3H, s), 2,10 (3H, d, 1,2 Hz), 2,58 (2H, q, 7,2 Hz), 4,28-4,84 (1H, m), 4,92-5,24 (1H, m), 6,92-7,09 (2H, m), 7,11-7,50 (2H, m), 7,50-7,70 (1H, m).

Esimerkki 124

4-Hydroksi-α-metyylikanelihapon sykloartenyyliesterin valmistus

Esimerkin 123 menetelmällä saatua 4-propionyylioksi-~~α~~-metyylikanelihapon sykloartenyyliesteriä (27,0 g, 0,042 moolia) liuotettiin dioksaaniin (200 ml) ja liuokseen lisättiin 25 %:sta ammoniakin vesiliuosta tipottain. Seosta kuumennettiin 50°C:een ja annettiin sekoittua 2 h. Sitten liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla (200 ml). Uute väkevöitiin tyhjössä ja jäännös uudelleenkitetettiin etanolista, jolloin saatiin 4-hydroksi-α-metyylikanelihapon sykloartenyyliesteriä (20,5 g) 83,1 %:sena saantona. Sp. 190-191°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{19} +45,8^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₀H₅₈O₃ (Mp. 586,86):

C 81,86; H 9,96. Saatu: C 81,77; H 9,99.

IRν, KBr (cm⁻¹): 3400, 2992, 2985, 1700, 1675, 1600, 1510, 1260, 1200, 1170.

PMR (CDCl₃)δ: 0,36 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,52-2,24 (27H, m), 0,61 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,90 (6H, s), 0,98 (6H, s), 1,61 (3H, s), 1,64 (3H, s), 2,13 (3H, d, 1,2 Hz), 4,50-4,88 (1H, m), 4,88-5,24 (1H, m), 5,88-6,60 (1H, m), 6,68-7,12 (2H, m), 7,12-7,50 (1H, m), 7,50-7,68 (1H, m).

Esimerkki 125

4-Propionyylioksi-α-metyylikanelihapon syklobranyyliesterin valmistus

Tionyylikloridia (18,1 ml, 3,3 ekvivalenttia) ja dimetyyli-

formamidia (0,5 ml) lisättiin tipottain liuokseen, jossa oli 4-propionyylioksi- α -metyylikaneliyhappoa (17,6 g, 0,075 moolia) bentseenissä (40 ml) 0°C:ssa. Seosta kuumennettiin 60°C:ssa ja sekoitusta jatkettiin 2 h. Sitten tionyylikloridilylmäärä ja liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa. Jäännökseen lisättiin dioksaania (20 ml) ja pyridiiniä (40 ml). Samalla kun seos jäähdytettiin 0°C:ssa lisättiin syklobranolia (22,0 g, 0,050 moolia) ja sen jälkeen seos lämmitettiin 20°C:een ja sekoitusta jatkettiin yön yli. Sitten liuottimet poistettiin tislamalla tyhjässä ja jäännös uutettiin kloroformilla (200 ml). Uute väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös uudelleenkiteytettiin asetoni-metanolista (1:1, tilavuus/tilaviis), jolloin saatiin 4-propionyylioksi- α -metyylikaneliyhapon syklobranyyliesteriä (26,3 g) 80,0 %:sena saantona. Sp. 107-108°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{19} +34,7^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₄H₆₄O₄ (Mp. 656,95):

C 80,44; H 9,82. Saatu: C 80,39; H 9,77.

IR, KBr (cm⁻¹): 3400, 2920, 1860, 1710, 1630, 1260, 1200, 1165, 1120.

PMR (CDCl₃) δ : 0,36 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,61 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,74-2,32 (27H, m), 0,89 (6H, s), 0,96 (6H, s), 1,26 (3H, t, 7,2 Hz), 1,61 (9H, s), 2,10 (3H, d, 1,2 Hz), 2,58 (2H, q, 7,2 Hz), 4,46-4,86 (1H, m), 6,90-7,52 (4H, m), 7,52-7,70 (1H, m).

Esimerkki 126

4-Hydroksi- α -metyylikaneliyhapon syklobranyyliesterin valmistus

Esimerkin 125 menetelmällä saatua 4-propionyylioksi- α -metyylikaneliyhapon syklobranyyliesteriä (26,3 g, 0,040 moolia) liuotettiin dioksaaniin (200 ml) ja liuokseen lisättiin 25 %:sta ammoniakkin vesiliuosta tipottain. Seos kuumennettiin 50°C:een ja sekoitusta jatkettiin 2 h. Sitten liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla (200 ml). Uute väkevöitiin tyhjässä ja jäännös uudelleenkiteytettiin asetoni-metanolista (1:1, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin 4-hydroksi- α -metyylikaneliyhapon syklobranyyliesteriä (20,7 g) 83,1 %:sena saantona. Sp. 203-204°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{19} +46,0^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₁H₆₀O₃ (Mp. 600,89):

C 81,95; H 10,07. Saatu: C 81,99; H 10,07.

IRν, KBr (cm⁻¹): 3400, 2920, 2850, 1780, 1605, 1510, 1265, 1200, 1170, 1125.

PMR (CDCl₃)δ: 0,36 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,61 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,80-2,33 (27H, m), 0,90 (6H, s), 0,98 (6H, s), 1,60 (9H, s), 2,12 (3H, d, 1,2 Hz), 4,08-4,88 (1H, m), 5,56-5,80 (1H, m), 6,70-6,92 (2H, m), 7,12-7,44 (2H, m), 7,58 (1H, q, 1,2 Hz).

Esimerkki 127

4-Propionylyloksi-α-metyylikanelihapon 24-metyleenisykloartanyyliesterin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 125 menetelmällä, mutta 24-metyleenisykloartanolia käytettiin syklobranolin sijasta. Saanto oli 25,8 g (78,5 %). Sp. 94-95°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{19} +44,2^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₄H₆₄O₄ (Mp. 656,95):

C 80,44; H 9,82. Saatu: C 80,48; H 9,78.

Esimerkki 128

4-Hydroksi-α-metyylikanelihapon 24-metyleenisykloartanyyliesterin valmistus

Esimerkin 127 mukaisella meentelmällä saatua 4-propionylyloksi-α-metyylikanelihapon 24-metyyleenisykloartanyyliesteriä (24,0 g, 0,036 moolia) liuotettiin dioksaaniin (200 ml) ja liuokseen lisättiin 25 %:sta ammoniakin vesiliuosta tipottain. Seos kuumennettiin 50°C:een ja sekoitusta jatkettiin 2 h. Sitten liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla (200 ml). Uute väkevöitiin tyhjössä ja jäännös uudelleenkiteytettiin asetoni-metanolista (1:1, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin 24-hydroksi-α-metyylikanelihapon 24-metyleenisykloartanyyliesteriä (19,4 g) 89,6 %:sena saantona. Sp. 195-196°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{19} +43,8^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₁H₆₀O₃ (Mp. 600,89):

C 81,95; H 10,07. Saatu: C 81,90; H 10,14.

Esimerkki 1294-Butyryylioksi- α -etyylikanelihiapon sykloartenyyliesterin valmistus

Tionyylidikloridia (4,8 ml, 5 ekvivalenttia) lisättiin tipottain 4-butyryylioksi- α -etyylikanelihiapon (3,50 g, 0,0133 moolia) bentseeniliuokseen (7 ml) 0°C:ssa. Seosta kuumennettiin 60°C:een ja sekoitusta jatkettiin 2 h. Sitten tionyylidikloridilylimäärä ja liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa. Kun pyridiiniä (10 ml) oli lisätty jäännökseen, lisättiin sykloartenolin (2,85 g, 0,0067 moolia) pyridiiniliuosta (10 ml) seokseen tipottain 0°C:ssa. Tätä seosta lämmitettiin 20°C:een ja sekoitettiin vielä yön yli. Sitten liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla (40 ml). Uute väkevöitiin tyhjössä ja jäännös uudelleen kiteytettiin asetoni-etanolista (1:1, tilavuus/tilavuus). jolloin saatiin 4-butyryylioksi- α -etyylikanelihiapon sykloartenyyliesteriä (3,63 g) 80,7 %:sena saantona. Sp. 88-89°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{20} +41,2^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₅H₆₆O₄ (Mp. 670,98):

C 80,55; H 9,92. Saatu: C 80,64; H 9,84.

IR_v, KBr (cm⁻¹): 3400, 2940, 2860, 1760, 1710, 1240, 1200, 1170, 1125.

PMR (CDCl₃) δ : 0,36 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,52-2,22 (29H, m), 0,61 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,90 (6H, s), 0,96 (6H, s), 1,03 (3H, t, 7,2 Hz), 1,18 (3H, t, 7,2 Hz), 1,58 (3H, s), 1,66 (3H, s), 2,22-2,80 (4H, m), 4,42-4,88 (1H, m), 4,88-5,24 (1H, m), 6,89-7,8 (2H, m), 7,18-7,46 (2H, m), 7,46-7,64 (1H, m).

Esimerkki 1304-Hydroksi- α -etyylikanelihiapon sykloartenyyliesterin valmistus

Esimerkin 129 mukaisella menetelmällä saatua 4-butyryylioksi- α -etyylikanelihiapon sykloartenyyliesteriä (2,00 g, 0,003 moolia) liuotettiin dioksaaniin (20 ml), ja liuokseen lisättiin 25 %:sta ammoniakkin vesiliuosta (2 ml) tipottain. Sitten seosta lämmitettiin 50°C:een ja sekoitusta jatkettiin 5 h. Liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla (20 ml). Uute väkevöitiin tyhjössä ja jäännös

uudelleenkiteytettiin asetonista, jolloin saatiin 4-hydroksi- α -etyylikanelihapon sykloartenyyliesteriä (1,68 g) 93,2 %:sena saantona, sp. 162,5-163°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{20} +46,1^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₁H₆₀O₃ (Mp. 600,89):

C 81,95; H 10,07. Saatu: C 81,88; H 10,12.

IR_v, KBr (cm⁻¹): 3300, 2920, 2800, 2760, 1710, 1625, 1500, 1280, 1240, 1200, 1165, 1120.

PMR (CDCl₃) δ : 0,36 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,52-2,22 (27H, m), 0,61 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,90 (6H, s), 0,96 (6H, s), 1,19 (3H, t, 7,2 Hz), 1,60 (3H, s), 1,67 (3H, s), 2,57 (2H, bq, 7,2 Hz), 4,47-4,88 (1H, m), 4,92-5,32 (1H, m), 6,43-6,67 (1H, m), 6,68-7,04 (2H, m), 7,12-7,48 (2H, m), 7,52-7,69 (1H, m).

Esimerkki 131

4-Butyryylioksi- α -etyylikanelihapon syklobranyyliesterin valmistus

Tionyylidikloridia (7,3 ml, 5 ekvivalenttia) lisättiin tipottain liuokseen, jossa oli 4-butyryylioksi- α -etyylikanelihappoa (5,25 g, 0,02 moolia) bentseenissä (10 ml) 0°C:ssa. Seosta kuumennettiin 60°C:een ja annettiin sekoittua 2 h. Sitten tionyylikloridiylimäärä ja liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa. Kun pyridiiniä (40 ml) oli lisätty jäännökseen, lisättiin syklobranoliala (4,41 g, 0,001 moolia) jäähdyttäen 0°C:ssa. Seos lämmitettiin 20°C:een ja sekoitusta jatkettiin yön yli. Sitten liuotin liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla (60 ml). Uute väkevöitiin tyhjössä ja jäännös uudelleenkiteytettiin asetoni-etanolista (1:1, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin 4-butyryylioksi- α -etyylikanelihapon syklobranyyliesteriä (4,80 g) 70,1 %:sena saantona. Sp. 117,5-118°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{20} +38,6^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₆H₆₈O₄ (Mp. 685,00):

C 80,65; H 10,01. Saatu: C 80,59; H 10,06.

IR_v, KBr (cm⁻¹): 3400, 2900, 2850, 1770, 1710, 1625, 1510, 1230, 1120.

PMR (CDCl_3) δ : 0,36 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,52-2,24 (29H, m), 0,61 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,90 (6H, s), 0,96 (6H, s), 1,03 (3H, t, 7,2 Hz), 1,18 (3H, t, 7,2 Hz), 1,59 (9H, s), 2,25-2,82 (4H, m), 4,48-4,84 (1H, m), 6,90-7,18 (2H, m), 7,18-7,48 (2H, m), 7,48-7,68 (1H, m).

Esimerkki 132

4-Hydroksi- α -etyylikanelihapon syklobranyyliesterin valmistus

Esimerkin 131 mukaisella menetelmällä saatua 4-butyryylioksi- α -etyylikanelihapon syklobranyyliesteriä (4,11 g, 0,0060 moolia) liuotettiin dioksaaniin (30 ml) ja liuokseen lisättiin 25 %:sta ammoniakkin vesiliuosta (3 ml) tipottain. Seos kuumennettiin 50°C:een ja annettiin sekoittua 5 h. Sitten liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla (40 ml). Uute väkevöitiin tyhjössä ja jäännös uudelleenkiteytettiin asetonista, jolloin saatiin 4-hydroksi- α -etyylikanelihapon syklobranyyliesteriä (3,39 g) 91,9 %:sena saantona. Sp. 202-203°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{20} +44,0^\circ$ (C 1,00, CHCl_3)

Analyysi laskettu yhdisteelle $\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{O}_3$ (Mp. 614,92):

C 82,03; H 10,16. Saatu: C 81,97; H 10,18.

IRv, KBr (cm^{-1}): 3350, 2920, 2860, 1680, 1600, 1510, 1275, 1245, 1200, 1170, 1130.

PMR (CDCl_3) δ : 0,36 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,52-2,24 (27H, m), 0,61 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,90 (6H, s), 0,97 (6H, s), 1,19 (3H, t, 7,2 Hz), 1,61 (9H, s), 2,57 (2H, bq, 7,2 Hz), 4,52-4,84 (1H, m), 6,43-6,64 (1H, m), 6,64-7,02 (2H, m), 7,12-7,48 (2H, m), 7,48-7,67 (1H, m).

Esimerkki 133

3-Metoksi-4-valeryylioksi- α -propyylikanelihapon sykloartenyyliesterin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 119 mukaisella menetelmällä, mutta 3-metoksi-4-valeryylioksi- α -propyylikanelihappoa (17,9 g, 0,056 moolia) käytettiin lähtöaineena 4-butyryylioksi-3-metoksi- α -etyylikanelihapon sijasta. Saanto oli 23,2 g (77,6 %). Sp. 113-114°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{20} +34,2^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₈H₇₂O₅ (Mp. 729,06):

C 79,07; H 9,95. Saatu: C 79,13; H 9,88.

Esimerkki 134

4-hydroksi-3-metoksi- α -propyylikanelihapon sykloartenyyliesterin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 120 mukaisella menetelmällä, mutta 3-metoksi-4-valeryylioksi- α -propyylikanelihapon sykloartenyyliesteriä (23,3 g, 0,032 moolia), joka oli saatu esimerkin 133 mukaisella menetelmällä, käytettiin lähtöaineena. Saanto oli 18,1 g (87,6 %). Sp. 122-123°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{20} +41,2^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₃H₆₄O₄ (Mp. 644,94):

C 80,07; H 10,00. Saatu: C 80,14; H 9,97.

Esimerkki 135

4-Kapryylioksi-3-metoksi- α -butyylikanelihapon sykloartenyyliesterin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 119 mukaisella menetelmällä, mutta 4-kapryylioksi-3-metoksi- α -etyyli-kanelihappoa (19,2 g, 0,0551 moolia) käytettiin 4-butyryylioksi-3-metoksi- α -etyyli-kanelihapon sijasta. Saanto oli 22,7 g (54,4 %). Sp. 100-101°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{20} +33,5^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₅₀H₇₆O₅ (Mp. 757,11):

C 79,31; H 10,12. Saatu: C 79,38; H 10,05.

Esimerkki 136

4-Hydroksi-3-metoksi- α -butyylikanelihapon sykloartenyyliesterin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 120 mukaisella menetelmällä, mutta lähtöaineena käytettiin 4-kapryylioksi-3-metoksi- α -butyylikanelihapon sykloartenyyliesteriä (24,4 g, 0,032 moolia). Saanto oli 17,8 g (84,4 %). Sp. 110-111°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{20} +40,6^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₄H₆₆O₄ (Mp. 672,99):

C 80,19; H 10,10. Saatu: C 80,24; H 10,05.

Esimerkki 137

4-Hydroksi-3-metoksi- α -butyylikanelihapon syklobranyyliesterin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 120 mukaisella menetelmällä, mutta lähtöaineena käytettiin 4-kapryylioksi-3-metoksi- α -butyylikanelihapon syklobranyyliesteriä (26,2 g, 0,034 moolia). Saanto oli 18,4 g (80,4 %). Sp. 132-133°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{20} +37,0^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₅H₆₈O₄ (Mp. 672,99):

C 80,31; H 10,18. Saanto: C 80,39; H 10,04.

Esimerkki 138

4-Hydroksi-3-metoksi- α -butyylikanelihapon 24-metyleenisykloartanyyliesterin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 120 mukaisella menetelmällä, mutta lähtöaineena käytettiin 4-kapryylioksi-3-metoksi- α -butyylikanelihapon 24-metyleenisykloartanyyliesteriä (26,2 g, 0,034 moolia). Saanto oli 18,1 g (79,1 %). Sp. 124-125°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{20} +39,8^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₅H₆₈O₄ (Mp. 672,99):

C 80,31; H 10,18. Saatu: C 80,25; H 10,22.

Esimerkki 139

3-Etoksi-4-propionyylioksi- α -metyylikanelihapon sykloartenyyliesterin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 120 mukaisella menetelmällä, mutta lähtöaineena käytettiin 3-etoksi-4-propionyylioksi- α -metyylikanelihapon sykloartenyyliesteriä (22,0 g, 0,032 moolia). Saanto oli 15,8 g (78,2 %). Sp. 132-133°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{20} +43,9^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₂H₆₂O₄ (Mp. 630,92):

C 79,95; H 9,91. Saatu: C 79,90; H 9,99.

Esimerkki 1403-Etoksi-4-hydroksi- α -metyylikanelihapon syklobranyyliesterin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 120 mukaisella menetelmällä, mutta lähtöaineena käytettiin 3-etoksi-4-propionyylioksi- α -metyylikanelihapon syklobranyyliesteriä (21,7 g, 0,031 moolia). Saanto oli 16,1 g (80,5 %). Sp. 174-175°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{20} +42,4^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₃H₆₄O₄ (Mp. 644,94):

C 80,07; H 10,00. Saatu: C 80,18; H 10,05.

Esimerkki 1413-Etoksi-4-hydroksi- α -metyylikanelihapon 24-metyleenisykloartanyyliesterin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 120 mukaisella menetelmällä, mutta lähtöaineena käytettiin 3-etoksi-4-propionyylioksi- α -metyylikanelihapon 24-metyleenisykloartanyyliesteriä (22,2 g, 0,0317 moolia). Saanto oli 16,7 g (81,6 %). Sp. 134-135°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{20} +40,2^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₃H₆₄O₄ (Mp. 644,94):

C 80,07; H 10,00. Saatu: C 80,13; H 9,92.

Esimerkki 1423-Etoksi-4-hydroksi- α -etyylikanelihapon sykloartenyyliesterin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 120 mukaisella menetelmällä, mutta lähtöaineena käytettiin 4-butyryylioksi-3-etoksi- α -metyylikanelihapon sykloartenyyliesteriä (21,5 g, 0,030 moolia). Saanto oli 15,4 g (79,6 %). Sp. 124-125°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{20} +41,2^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₃H₆₄O₄ (Mp. 644,94):

C 80,07; H 10,00. Saatu: C 80,04; H 10,08.

Esimerkki 1433-Etoksi-4-hydroksi- α -propyylikanelihapon sykloartenyyliesterin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 120 mukaisella menetelmällä, mutta lähtöaineena käytettiin 3-etoksi-4-valeryylioksi- α -propyylikanelihapon sykloartenyyliesteriä (26,0 g, 0,035 moolia). Saanto oli 16,8 g (72,8 %). Sp. 111-112°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{20} +40,7^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₄H₆₆O₄ (Mp. 658,97):

C 80,19; H 10,10. Saanto: C 80,26; H 10,02.

Esimerkki 144

3-Etoksi-4-hydroksi- α -propyylikanelihapon syklobranyyliesterin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 120 mukaisella menetelmällä, mutta lähtöaineena käytettiin 3-etoksi-3-valeryylioksi- α -propyylikanelihapon syklobranyyliesteriä (24,2 g, 0,032 moolia). Saanto oli 16,7 g (72,8 %). Sp. 134-135°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{20} +37,1^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₅H₆₈O₄ (Mp. 672,99):

C 80,31; H 10,18. Saatu: C 80,25; H 10,24.

Esimerkki 145

3-Etoksi-4-hydroksi- α -butyylikanelihapon sykloartenyyliesterin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 120 mukaisella menetelmällä, mutta 4-kapryylioksi-3-etoksi- α -butyylikanelihapon sykloartenyyliesteriä (23,1 g, 0,030 moolia) käytettiin lähtöaineena. Saanto oli 16,2 g (80,2 %). Sp. 99-100°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{20} +40,0^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₅H₆₈O₄ (Mp. 672,99):

C 80,31; H 10,18. Saatu: C 80,21; H 10,22.

Esimerkki 146

4-Hydroksi-3-propoksi- α -metyylikanelihapon sykloartenyyliesterin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 120 mukaisella menetelmällä, mutta lähtöaineena käytettiin 4-propionyylioksi-3-propoksi- α -metyylikanelihapon sykloartenyyliesteriä (23,1 g,

0,033 moolia). Saanto oli 17,2 g (80,8 %). Sp. 138-139°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{20} +43,7^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₃H₆₄O₄ (Mp. 644,94):

C 80,07; H 10,00. Saatu: C 80,19; H 10,04.

Esimerkki 147

4-Hydroksi-3-butoksi-α-metyylikanelihiapon sykloartenyyliesterin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 120 mukaisella menetelmällä, mutta lähtöaineena käytettiin 4-propionyylioksi-3-butoksi-α-metyylikanelihiapon sykloartenyyliesteriä (22,9 g, 0,032 moolia). Saanto oli 16,5 g (78,2 %). Sp. 126-127°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{20} +39,7^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₄H₆₆O₄ (Mp. 658,97):

C 80,19; H 10,10. Saatu: C 80,24; H 10,03.

Esimerkki 148

4-Butyryylioksi-3-metoksi-α-etyylikanelihiapon 24-metyleenisykloartanyyliesterin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 121 mukaisella menetelmällä, mutta lähtöaineena käytettiin 24-metyleenisykloartanolia (18,1 g, 0,041 moolia). Saanto oli 22,8 g (77,8 %). Sp. 127-128°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{20} +35,1^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₄₇H₇₀O₅ (Mp. 715,03):

C 78,94; H 9,87. Saatu: C 78,90; H 9,79.

Esimerkki 149

4-Hydroksi-3-metoksi-α-etyylikanelihiapon 24-metyleenisykloartanyyliesterin valmistus

Esimerkin 122 mukaisella menetelmällä valmistettiin otsikon yhdistettä, mutta käyttäen 4-butyryylioksi-3-metoksi-α-etyylikanelihiapon 24-metyleenisykloartanyyliesteriä (21,5 g, 0,0301 moolia) lähtöaineena. Saanto oli 17,3 g (89,1 %). Sp. 137-138°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{20} +40,7^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi yhdisteelle $C_{43}H_{64}O_4$ (Mp. 644,94)

Laskettu (%): C 80,07; H 10,00

Saatu (%): C 80,11; H 9,93.

Esimerkki 150

4-Hydroksi-3-propoksi- α -etyylikanelihapon syklobranyyliesterin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 120 mukaisella menetelmällä, jossa 4-butyryylioksi-3-propoksi- α -etyylikanelihapon syklobranyyliesteriä (22,1 g, 0,0297 moolia) käytettiin 4-butyryylioksi-3-metoksi- α -etyylikanelihapon sykloartenyyliesterin sijasta. Saanto oli 17,8 g (89,1 %). Sp. 140-141°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{20} +36,8^\circ$ (C 1,00, $CHCl_3$)

Analyysi yhdisteelle $C_{45}H_{68}O_4$ (Mp. 672,99)

Laskettu (%): C 80,31; H 10,18

Saatu (%): C 80,36, H 10,12.

Esimerkki 151

4-Hydroksi-3-propoksi- α -propyylikanelihapon 24-metyleenisykloartenyyliesterin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 120 mukaisella menetelmällä, jossa 3-propoksi-4-valeryylioksi- α -propyylikanelihapon 24-metyleenisykloartenyyliesteriä (23,5 g, 0,0305 moolia) käytettiin 4-butyryylioksi-3-metoksi- α -etyylikanelihapon sykloartenyyliesterin sijasta. Saanto oli 17,2 g (82,1 %). Sp. 121°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{20} +39,1^\circ$ (C 1,00. $CHCl_3$)

Analyysi yhdisteelle $C_{46}H_{70}O_4$ (Mp. 687,02)

Laskettu (%): C 80,41; H 10,27

Saatu (%): C 80,32; H 10,34.

Esimerkit 152 - 154

3-Propionyylioksi- α -metyylikanelihapon sykloartenyyli-, syklobranyyli- ja 24-metyleenisykloartenyyliesterin valmistus

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 123 mukaisella menetelmällä, jossa kuhinkin valmistukseen käytettiin sykloartenolia (21,3 g, 0,050 moolia), syklobranolia (22,0 g, 0,050

moolia) ja 24-metyleenisykloartanolia (22,0 g, 0,050 moolia), ja 3-propionyylioksi- α -metyylikanelihappoa (17,6 g, 0,075 moolia). Saanto (%), sp. ($^{\circ}\text{C}$) ja ominaiskiertymä $\{[\alpha]_D^{20} (\text{C } 1,00, \text{CHCl}_3)\}$ kullekin tuotteelle olivat seuraavat:

Esi- merkki n:o	3-Propionyylioksi- α - metyylikanelihapon triterpenyyliesteri	Saanto (%)	Sulamis- piste ($^{\circ}\text{C}$)	Ominaiskier- tymä $[\alpha]_D^{20}$
152	Sykloartenyyliesteri	83,1	80 - 81	+44,5 $^{\circ}$
153	Syklobranyyliesteri	82,4	100-101	+34,3 $^{\circ}$
154	24-metyleenisyklo- artanyyliesteri	82,0	85 - 86	+44,0 $^{\circ}$

Esimerkit 155 - 157

3-Hydroksi- α -metyylikanelihapon sykloartenyyli-, syklobranyyli- ja 24-metyleenisykloartanyyliesterin valmistus

Otsikon yhdisteitä valmistettiin esimerkin 124 mukaisella menetelmällä, jossa käytettiin esimerkkien 152 - 154 yhdisteitä (kutakin 0,042 moolia). Kunkin tuotteen saanto (%), sp, ($^{\circ}\text{C}$) ja ominaiskiertymä $\{[\alpha]_D^{20} (\text{C } 1,00, \text{CHCl}_3)\}$ oli seuraava:

Esi- merkki n:o	3-Hydroksi- α -metyy- likanelihapon tri- terpenyyliesteri	Saanto (%)	Sulamis- piste ($^{\circ}\text{C}$)	Ominaiskier- tymä $[\alpha]_D^{20}$
155	Sykloartenyyliesteri	86,2	178-179	+44,3 $^{\circ}$
156	Syklobranyyliesteri	87,2	191-192	+45,2 $^{\circ}$
157	24-metyleenisyklo- artanyyliesteri	85,8	188-189	+42,7 $^{\circ}$

Esimerkit 158 - 160

3-Butyryylioksi- α -etyylikanelihapon sykloartenyyli-, syklobranyyli- ja 24-metyleenisykloartanyyliesterin valmistus

Otsikon yhdisteitä valmistettiin esimerkin 129 mukaisella menetelmällä, jossa kuhunkin valmistukseen käytettiin 3-butyryylioksi- α -etyylikanelihappoa (3,50 g, 0,0135 moolia) ja sykloartenolia (,85 g, 0,0067 moolia), syklobranolia (2,95 g, 0,0067 moolia) ja vastaavasti 24-metyleenisykloartanolia (2,95 g, 0,0067 moolia). Kunkin tuotteen saanto (%), sp. ($^{\circ}\text{C}$) ja ominaiskiertymä $\{[\alpha]_D^{20} (\text{C } 1,00, \text{CHCl}_3)\}$ kullekin tuotteelle olivat seuraavat:

Esi- merkki n:o	3-Butyryylioksi- α - etyylikanelihiapon triterpenyyliesteri	Saanto (%)	Sulamis- piste (°C)	Ominais- kiertymä $[\alpha]_D^{20}$
158	Sykloartenyyliesteri	81,4	82 - 83	+41,4°
159	Syklobranyyliesteri	82,3	112-113	+37,4°
160	24-metyleenisykloar- tanyyliesteri	79,4	89 - 90	+40,8°

Esimerkit 161 - 163

3-Hydroksi- α -etyylikanelihiapon sykloartenoli-, syklobranoli- ja 24-metyleenisykloartanoliesterin valmistus

Otsikon yhdisteet valmistettiin esimerkin 129 mukaisella menetelmällä, jossa esimerkkien 158 - 160 yhdisteitä käytettiin (kutakin 0,003 moolia). Kunkin tuotteen saanto (%), sp. (°C) ja ominaiskiertymä $\{[\alpha]_D^{20} (C\ 1,00, CHCl_3)\}$ oli seuraava:

Esi- merkki n:o	3-hydroksi- α -etyyli- kanelihiapon triter- penyyliesteri	Saanto (%)	Sulamis- piste (°C)	Ominaiskier- tymä $[\alpha]_D^{20}$
161	Sykloartenyyliesteri	92,4	161-162	+44,8°
162	Syklobranyyliesteri	93,4	188-189	+46,0°
163	24-metyleenisykloar- tanyyliesteri	91,8	173-174	+44,2°

Esimerkit 164 - 165

2-Hydroksi- α -metyylikanelihiapon sykloartenyyli- ja syklobranyyliesterin valmistus

2-Propionyylioksi- α -metyylikanelihiapon sykloartenyyli- ja syklobranyyliestereitä (27,5 g, saanto 85,5 %; 27,5 g, saanto 82,8 % vastaavasti) valmistettiin esimerkin 123 mukaisella menetelmällä, jossa sykloartenolia (21,3 g, 0,050 moolia) ja vastaavasti syklobranolia (22,0 g, 0,050 moolia) ja 2-propionyylioksi- α -metyylikanelihiappoa (17,6 g, 0,075 moolia käytettiin) valmistukseen. Käyttäen näitä estereitä (kutakin 24,5 g) valmistettiin otsikon yhdisteitä esimerkin 124 mukaisella menetelmällä. Kunkin tuotteen saanto (%), sp. (°C) ja ominaiskiertymä $\{[\alpha]_D^{20} (C\ 1,00, CHCl_3)\}$ oli seuraava:

Esi- merkki n:o	2-Hydroksi- α -metyyli- kanelihapon triterpe- nyyliesteri	Saanto (%)	Sulamis- piste ($^{\circ}\text{C}$)	Ominaiskier- tymä $\frac{[\alpha]_D^{20}}{c}$
164	Sykloartenyyliesteri	85,4	185-186	+46,4 $^{\circ}$
165	Syklobranyyliesteri	86,2	197-198	+48,7 $^{\circ}$

Esimerkki 1663-Metoksi-4-nitrobentsoehapon sykloartenyyliesterin valmistus

3-Metoksi-4-nitrobentsoehappoon (15,0 g, 0,076 moolia) lisät-
tiin tionyylikloridia (34 ml, 6 ekvivalenttia) ja dimetyyliform-
amidia (0,5 ml) ja seosta sekoitettiin 60 $^{\circ}\text{C}$:ssa 2 h. Sitten
reaktioseos väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös
sekoitettiin dioksaanin (75 ml) kanssa 0 $^{\circ}\text{C}$:ssa. Siihen lisät-
tiin sykloartenolin (25,0 g, 0,059 moolia) pyridiiniliuosta
(110 ml). Tätä reaktioseosta sekoitettiin 70 $^{\circ}\text{C}$:ssa 20 min.
Reaktion päätyttyä liuottimet poistettiin tislamalla alenne-
tussa paineessa. Saatu jäännös liuotettiin kloroformiin ja klo-
roformikerros pestiin natriumbikarbonaatin kylläisellä vesi-
liioksella ja kuivattiin. Kloroformiliuos väkevöitiin alenne-
tussa paineessa. Jäännöskiteet uudelleenkiteytettiin metyleeni-
kloridi-metanolistä (1:2, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin
3-metoksi-4-nitrobentsoehapon sykloartenyyliesteriä (30,5 g)
85,3 %:sena saantona. Sp. 182-183 $^{\circ}\text{C}$.

Ominaiskiertyminen $\frac{[\alpha]_D^{22,5}}{c}$ +57,7 $^{\circ}$ (C 1,00, CHCl_3)

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{38}\text{H}_{55}\text{NO}_5$ (Mp. 605,82)

Laskettu (%): C 75,33, H 9,15; N 2,31

Saatu (%): C 75,42; H 9,07, N 2,36

IRv, KBr (cm^{-1}): 2940, 1720, 1610, 1530, 1410, 1350, 1310,
1290, 1245.

PMR (CDCl_3) δ : 0,38 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,62 (1H, 1/2 ABq,
4,2 Hz), 0,50-2,36 (27H, m), 0,95 (1H, s), 0,97 (3H, s),
1,04 (3H, s), 1,60 (3H, s), 1,69 (3H, s), 4,00 (3H, s),
4,50-5,32 (2H, m), 7,42-8,01 (3H, m).

Esimerkki 1674-Amino-3-metoksibentsoehapon sykloartenyyliesterin valmistus

Etikkahappoa (400 ml) ja dioksaania (400 ml) lisättiin 3-
metoksi-4-nitrobentsoehapon sykloartenyyliesteriin (40,0 g,

0,066 moolia), joka oli valmistettu esimerkin 166 mukaisella menetelmällä. Siihen lisättiin 6N-HCl-dioksaania (22 ml, 2 ekvivalenttia) ja sinkkijauhetta (40 g) 0°C:ssa ja seosta sekoitettiin 25°C:ssa 2 h. Reaktion jälkeen sinkkijauhe poistettiin suodattamalla. Suoda väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla. Kloroformiuutteet pestiin peräkkäin vedellä ja natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella, kuivattiin sitten ja väkevöitiin. Jäännöskiteet uudelleenkiteytettiin metyylikloridi-metanolista (1:2, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin 4-amino-3-metoksibentsoehapon sykloartenyyliesteriä (32 g) 84,1 %:sena saantona. sp. 186-188°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{26,5} +64,3^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi yhdisteelle C₃₈H₅₇NO₃ (Mp. 575,83)

Laskettu (%): C 79,26; H 9,98; N 2,43

Saatu (%): C 79,32; H 9,99; N 2,39

IRv, KBr (cm⁻¹): 3450, 3350, 2930, 1700, 1620, 1520, 1460, 1305, 1285, 1260, 1220, 1180, 1105.

PMR (CDCl₃) δ: 0,36 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,61 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,48-2,39 (27H, m), 1,61 (3H, s), 1,67 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,20 (2H, bs), 4,51-5,31 (2H, m), 6,46-6,77 (1H, m), 7,30-7,71 (2H, m).

Esimerkki 168

3-Metoksi-4-nitrobentsoehapon syklobranyyliesterin valmistus

3-Metoksi-4-nitrobentsoehapon (50,0 g, 0,254 moolia) annettiin reagoida tionyylikloridim 160 ml, 3,2 ekvivalenttia) kanssa lisäämällä dimetyyliformamidia (0,5 ml) ja seosta sekoitettiin 60°C:ssa 2 h. Siitten reaktioseos väkevöitiin alennetussa paineessa. Dioksaania (100 ml) lisättiin siihen ja tämän lisäksi lisättiin liuosta, jossa oli syklobranolialia (93 g, 0,211 moolia) pyridiinissä (150 ml) 0°C:ssa. Seosta sekoitettiin 70°C:ssa 30 min. Reaktion jälkeen liuottimet poistettiin tislamalla alennetussa paineessa. Saatu jäännös liuotettiin kloroformiin ja kloroformikerros pestiin natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin. Tämä kloroformiliuos väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännöskiteet uudelleenkiteytettiin kloroformi-etanolista (1:3, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin

3-metoksi-4-nitrobentsoehapon syklobranyyliesteriä (94,4 g)
72,1 %:sena saantona. Sp. 213-214°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{25} +53,9^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₉H₅₇NO₅ (Mp. 619,85)

Laskettu (%): C 75,57; H 9,27; N 2,26

Saatu (%): C 75,63; H 9,22; N 2,33

IR, KBr (cm⁻¹): 2930, 1715, 1610, 1530, 1410, 1360, 1310,
1285, 1240.

PMR (CDCl₃)δ: 0,39 (1H, 1/ ABq, 4,8 Hz), 0,62 (1H, 1/2 ABq,
4,8 Hz), 0,50-2,28 (27H, m), 0,92 (6H, s), 0,99 (3H, s),
1,05 (3H, s), 1,63 (9H, s), 4,01 (3H, s), 4,62-5,03 (1H, m),
7,48-7,96 (3H, m).

Esimerkki 169

4-Amino-3-metoksibentsoehapon syklobranyyliesterin valmistus

Esimerkin 168 mukaisella menetelmällä valmistettua 3-metoksi-
4-nitrobentsoehapon syklobranyyliesteriä (94,3 g, 0,152 moo-
lia) suspendoitiin etikkahapon (1,2 l) ja tetrahydrofuraanin
(1,2 l) seokseen ja siihen lisättiin 6N-HCl-dioksaania (100 ml)
ja sinkkijauhetta (94 g) ja reaktioseosta sekoitettiin 25°C:ssa
2 h. Reaktion jälkeen sinkkijauhe poistettiin suodattamalla.
Suodate väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin
kloroformilla. Kloroformiuutteet pestiin peräkkäin vedellä
ja natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella, kuivattiin
sitten ja väkevöitiin. Jäännöskiteet uudelleenkiteytettiin
kloroformi-etanolista (1:4, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin
4-amino-3-metoksibentsoehapon syklobranyyliesteriä (64,2 g)
715 %:sena saantona. Sp. 235-236°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{25} +60,8^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₉H₅₉NO₃ (Mp. 589,86)

Laskettu (%): C 79,41; H 10,08; N 2,37

Saatu (%): C 79,49; H 10,12; N 2,42

IR, KBr (cm⁻¹): 3450, 3350, 2900, 1680, 1620, 1310, 1280,
1260, 1110.

PMR (CDCl₃)δ: 0,36 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,61 (1H, 1/2 ABq,
4,8 Hz), 0,50-2,20 (27H, m), 0,89 (6H, s), 0,96 (3H, s),
1,01 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,9204,36 (2H, bs), 4,51-4,91
(1H, m), 6,42-6,72 (1H, m), 7,26-7,72 (2H, m).

Esimerkki 1702-Metoksi-5-nitrobentsoehapon sykloartenyyliesterin valmistus

2-metoksi-5-nitrobentsoehapon (17,3 g, 0,088 moolia) annettiin reagoida tionyylikloridin (65 ml, 10 ekvivalenttia) kanssa lisäten dimetyyliformamidia (0,3 ml) ja seosta sekoitettiin 50°C:ssa 1,5 h. Sitten reaktioseos väkevöitiin alennetussa paineessa, dioksaania (125 ml) lisättiin siihen ja lisäksi lisättiin liuosta, jossa oli sykloartenolia (25,0 g, 0,059 moolia) pyridiinissä (125 ml) 0°C:ssa tipottain. Tätä reaktioseosta sekoitettiin 60°C:ssa 1,5 h. Reaktion jälkeen liuotteet poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa, jäännös uutettiin kloroformilla ja kloroformiutteet pestiin peräkkäin vedellä ja kylläisellä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, kuivattiin sitten ja väkevöitiin. Jäännös uudelleenkiteytettiin metyleenikloridi-heksaanista (1:3, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin 2-metoksi-5-nitrobentsoehapon sykloartenyyliesteriä (31,5 g) 88,7 %:sena saantona. Sp. 186-187°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{25} +43,9^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₈H₅₅NO₅ (Mp. 605,82)

Laskettu (%): C 75,33; H 9,15; N 2,31

Saatu (%): C 75,30; H 9,22; N 2,29

IRv, KBr (cm⁻¹); 2930, 1695, 1610, 1520, 1340, 1280, 1135.

PMR (CDCl₃)δ: 0,39 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,62 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,50-2,40 (27H, m), 0,90 (3H, s), 0,96 (6H, s), 1,01 (3H, s), 2,60 (3H, bs), 2,68 (3H, bs), 4,00 (3H, s), 4,65-5,30 (3H, m), 7,08 (1H, d, 9,4 Hz), 8,34 (1H, dd, 3,0 Hz), 8,64 (1H, d, 3,0 Hz).

Esimerkki 1715-amino-2-metoksibentsoehapon sykloartenyyliesterin valmistus

Esimerkin 170 menetelmällä valmistettua 2-metoksi-5-nitrobentsoehapon sykloartenyyliesteriä (34,0 g, 0,056 moolia) suspendoitiin etikkahappoon (1,2 l) 20°C:ssa ja siihen lisättiin 6N-HCl-dioksaania (19 ml, 2 ekvivalenttia) ja sinkkijauhetta (68 g). Seosta sekoitettiin 30°C:ssa 1 h. Sitten sinkkijauhe poistettiin suodattamalla ja suodate väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla. Kloroformiutteet pestiin peräkkäin vedellä ja natriumbikarbonaatin

kylläisellä vesiliuoksella, kuivattiin sitten ja väkevöitiin ja jäännöskiteet uudelleenkiteytettiin metyleenikloridi-heksaanista (1:4, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin 5-amino-2-metoksibentsoehapon sykloartenyyliesteriä (27,2 g) 84,4 %:n saantona. Sp. 180-182°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{26,5} +47,8^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₈H₅₇NO₃ (Mp. 575,83)

Laskettu (%): C 79,26; H 9,98; N 2,43

Saatu (%): C 79,32; H 9,94; N 2,41

IRv, KBr (cm⁻¹): 3450, 3350, 2900, 2860, 1690, 1630, 1500, 1440, 1300, 1270, 1245.

PMR (CDCl₃)δ: 0,38 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,59 (1H, 1/2 ABq, 4,2 Hz), 0,50-2,30 (27H, m), 0,90 (6H, s), 0,93 (6H, s), 1,59 (3H, bs), 1,67 (3H, bs), 3,55 (2H, bs), 3,88 (3H, s), 4,50-5,30 (2H, m), 6,68-7,24 (3H, m).

Esimerkki 172

2-metoksi-5-nitrobentsoehapon syklobranyyliesterin valmistus

2-metoksi-5-nitrobentsoehapon (11,6 g, 0,059 moolia) annettiin reagoida tionyylikloridin (20 ml) ja dimetyyliformamidin (0,2 ml) kanssa ja seosta sekoitettiin 50°C:ssa 2 h. Sitten reaktioseos väkevöitiin alennetussa paineessa. Tolueenia (150 ml), pyridiiniä (30 ml) ja lisäksi syklobranolia (20 g, 0,045 moolia) lisättiin jäännökseen ja seosta sekoitettiin 60°C:ssa 2 h. Reaktion jälkeen liuottimet poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla. Kloroformiuutteet pestiin peräkkäin vedellä ja natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella, kuivattiin sitten, väkevöitiin ja jäännös uudelleenkiteytettiin kloroformi-etanolista (1:3, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin 2-metoksi-5-nitrobentsoehapon syklobranyyliesteriä (25,9 g) 92,0 %:n saantona. Sp. 207-208°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{25} +32,5^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₉H₅₇NO₅ (Mp. 619,85)

Laskettu (%): C 75,57; H 9,27; N 2,26

Saatu (%): C 75,52; H 9,34; N 2,30

IRv, KBr (cm^{-1}): 2390, 1700, 1610, 1520, 1345, 1280, 1130.
 PMR (CDCl_3) δ : 0,39 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,62 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,76-2,24 (27H, m), 0,91 (3H, s), 0,96 (6H, s), 1,01 (3H, s), 1,63 (9H, s), 4,01 (3H, s), 4,64-5,02 (1H, m), 7,06 (1H, d, 9,6 Hz), 8,34 (1H, dd, 9,6 Hz), 8,67 (1H, d, 3,6 Hz).

Esimerkki 173

5-amino-2-metoksibentsoehapon syklobranyyliesterin valmistus

Esimerkin 172 mukaisella menetelmällä valmistettua 2-metoksi-5-nitrobentsoehapon syklobranyyliesteriä (25,0 g, 0,040 moolia) suspendoitiin etikkahappoon (1 litra) ja siihen lisättiin 6N-HCl-dioksaania (21 ml) ja sinkkijauhetta (25,0 g). Seosta sekoitettiin 30°C:ssa 2 h. Reaktion jälkeen sinkkijauhe poistettiin suodattamalla. Suodate väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla. Uutteet pestiin peräkkäin vedellä ja natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella, kuivattiin sitten, väkevöitiin ja jäännös uudelleenkiteytettiin kloroformi-etanolista (1:2, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin 5-amino-2-metoksibentsoehapon syklobranyyliesteriä (13,7 g) 57,5 %:n saantona. Sp. 193-195°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{26,5} +41,5^\circ$ (C 1,00, CHCl_3)

Analyysi laskettu yhdisteelle $\text{C}_{39}\text{H}_{59}\text{NO}_3$ (Mp. 589,86)

Laskettu (%): C 79,41, H 10,08; N 2,37

Saatu (%): C 79,35; H 10,15; N 2,35

IRv, KBr (cm^{-1}): 3430, 3350, 2930, 1690, 1500, 1460, 1430, 1310, 1270, 1245.

PMR (CDCl_3) δ : 0,36 (1H, ABq, 4,8 Hz), 0,61 (1H, 1/2 ABq, 4,8 Hz), 0,50-2,28 (27H, m), 0,92 (3H, s), 0,96 (6H, s), 1,00 (3H, s), 1,64 (9H, s), 2,88-3,26 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,52-5,02 (1H, m), 6,74-6,90 (1H, m), 7,08-7,22 (2H, m).

Esimerkit 174 - 176

3-metoksi-4-nitrokanelihapon sykloartenyyli-, syklobranyyli- ja 24-metyleenisykloartanyyliesterin valmistus

Otsikon yhdisteitä valmistettiin esimerkin 166 menetelmällä, jossa käytettiin kussakin valmistuksessa 3-metoksi-4-nitrokanelihappoa (17,0 g, 0,076 moolia) ja vastaavasti sykloarte-

nolia (25,0 g), syklobranolia (26,0 g) sekä 24-metyleenisykloartanolia (26,0 g). Saanto (%), sp. (°C) ja ominaiskiertymä $\{[\alpha]_D^{25} (C\ 1,00, CHCl_3)\}$ olivat kullekin tuotteelle seuraavat:

Esi- merkki n:o	3-Metoksi-4-nitro- kanelihapon triter- penyyliesteri	Saanto (%)	Sulamis- piste (°C)	Ominaiskier- tymä $[\alpha]_D^{25}$
174	Sykloartenyyliesteri	86,2	190-194	+43,6°
175	Syklobranyyliesteri	85,3	220-221	+42,3°
176	24-metyleenisykloar- tanyyliesteri	85,8	210-211	+43,0°

Esimerkit 177 - 179

4-amino-3-metoksikanelihapon sykloartenyyli-, syklobranyyli- ja 24-metyleenisykloartanyyliesterin valmistus

Otsikon yhdisteet valmistettiin esimerkin 167 menetelmällä, jossa käytettiin 3-metoksi-4-nitrokanelihapon sykloartenyyli-, syklobranyyli- ja 24-metyleenisykloartanyyliesteriä (41,7 g, 42,6 g ja vastaavasti 42,6 g, jokaista 0,066 moolia), jotka oli saatu esimerkeissä 174 - 176. Saanto (%), sp. (°C) ja ominaiskiertymä $\{[\alpha]_D^{25} (C\ 1,00, CHCl_3)\}$ olivat kullekin tuotteelle seuraavat:

Esi- merkki n:o	4-Amino-3-metoksi- kanelihapon triter- penyyliesteri	Saanto (%)	Sulamis- piste (°C)	Ominaiskier- tymä $[\alpha]_D^{25}$
177	Sykloartenyyliesteri	85,2	194-195	+42,3°
178	Syklobranyyliesteri	85,8	240-241	+41,0°
179	24-Metyleenisykloar- tanyyliesteri	86,4	227-228	+41,8°

Esimerkit 180 - 182

2-Etoksi-5-nitrokanelihapon sykloartenyyli-, syklobranyyli- ja 24-metyleenisykloartanyyliesterin valmistus

Otsikon yhdisteitä valmistettiin esimerkin 170 menetelmällä, jossa käytettiin kussakin valmistuksessa 2-etoksi-5-nitrokanelihappoa (19,5 g, 0,082 moolia) ja vastaavasti sykloartenolia (25,0 g, 0,059 moolia), syklobranolia (26,0 g, 0,059 moolia) ja 24-metyleenisykloartanolia (26,0 g, 0,059 moolia). Saanto (%),

sp. ($^{\circ}\text{C}$) ja ominaiskiertymä $\{\alpha\}_D^{25}$ (C 1,00, CHCl_3) olivat kullekin tuotteelle seuraavat:

Esi- merkki n:o	2-Etoksi-5-nitrokane- lihapon triterpenyyli- esteri	Saanto (%)	Sulamis- piste ($^{\circ}\text{C}$)	Ominaiskier- tymä $\{\alpha\}_D^{25}$
180	Sykloartenyyliesteri	87,8	182-183	+42,7 $^{\circ}$
181	Syklobranyyliesteri	88,4	203-204	+40,4 $^{\circ}$
182	24-Metyleenisykloarta- nyyliesteri	87,2	198-199	+42,1 $^{\circ}$

Esimerkit 183 - 185

5-amino-2-etoksikanelihapon sykloartenyyli-, syklobranyyli- ja 24-metyleenisykloartanyyliesterin valmistus

Otsikon yhdisteet valmistettiin esimerkin 171 mukaisella menetelmällä, jossa käytettiin esimerkeissä 180 - 182 saatua 2-etoksi-5-nitrokanelihapon sykloartenyyli-, syklobranyyli- ja 24-metyleenisykloartanoliesteriä (36,2 g, 37,0 g ja vastaavasti 37,0 g, kutakin 0,056 moolia). Saanto (%), sp. ($^{\circ}\text{C}$) ja ominaiskiertymä $\{\alpha\}_D^{25}$ (C 1,00, CHCl_3) olivat kullekin tuotteelle seuraavat:

Esi- merkki n:o	5-amino-2-etoksikane- lihapon triterpenyyli- esteri	Saanto (%)	Sulamis- piste ($^{\circ}\text{C}$)	Ominaiskier- tymä $\{\alpha\}_D^{25}$
183	Sykloartenyyliesteri	85,3	176-177	+43,2 $^{\circ}$
184	Syklobranyyliesteri	84,8	190-191	+41,0 $^{\circ}$
185	24-metyleenisukloarta- nyyliesteri	85,8	181-182	+42,2 $^{\circ}$

Esimerkit 186 - 188

3-metoksi-4-nitro- α -metyylikanelihiapon sykloartenyyli-, syklobranyyli- ja 24-metyleenisykloartanyyliesterin valmistus

Otsikon yhdisteet valmistettiin esimerkin 166 menetelmällä, jossa käytettiin kuhunkin valmistukseen 3-metoksi-4-nitro- α -metyylikanelihiappoa (17,3 g, 0,073 moolia) ja vastaavasti sykloartenolia (25,0 g, 0,059 moolia), syklobranolia (26,0 g, 0,059 moolia) ja 24-metyleenisykloartanolioa (26,0 g, 0,059 moolia). Saanto (%), sp. ($^{\circ}\text{C}$) ja ominaiskiertymä $\{\alpha\}_D^{25}$ (C 1,00, CHCl_3) olivat kullekin tuotteelle seuraavat:

Esi- merkki n:o	3-Metoksi-4-nitro- α - metyylikanelihiapon tri- terpenyyliesteri	Saanto (%)	Sulamis- piste ($^{\circ}\text{C}$)	Ominaiskier- tymä $\frac{[\alpha]_D^{25}}{c}$
186	Sykloartenyyliesteri	83,4	178-180	+44,3 $^{\circ}$
187	Syklobranyyliesteri	84,2	208-209	+43,7 $^{\circ}$
188	24-Metyleenisykloar- tanyyliesteri	82,5	199-200	+44,1 $^{\circ}$

Esimerkit 189 - 1914-Amino-3-metoksi- α -metyylikanelihiapon sykloartenyyli-, syklobranyyli- ja 24-metyleenisykloartanyyliesterin valmistus

Otsikon yhdisteet valmistettiin esimerkin 167 menetelmällä, jossa käytettiin esimerkeissä 186 - 188 saatua 3-metoksi-4-nitro- α -metyylikanelihiapon sykloartenyyli-, syklobranyyli- ja 24-metyleenisykloartanyyliesteriä (43,6 g, 44,5 ja vastaavasti 44,5 g, jokaista 0,066 moolia). Saanto (%), sp. ($^{\circ}\text{C}$) ja ominaiskiertymä $\{[\alpha]_D^{25} (c\ 1,00, \text{CHCl}_3)\}$ olivat kullekin tuotteelle seuraavat:

Esi- merkki n:o	4-Amino-3-metoksi- - metyylikanelihiapon triterpenyyliesteri	Saanto (%)	Sulamis- piste ($^{\circ}\text{C}$)	Ominaiskier- tymä $\frac{[\alpha]_D^{25}}{c}$
189	Sykloartenyyliesteri	85,6	183-184	+43,0 $^{\circ}$
190	Syklobranyyliesteri	84,5	225-226	+42,0 $^{\circ}$
191	24-metyleenisykloarta- nyyliesteri	213-214		+42,7 $^{\circ}$

Esimerkit 192 - 1945-Nitro-2-propoksi- α -metyylikanelihiapon sykloartenyyli-, syklobranyyli- ja 24-metyleenisykloartanyyliesterin valmistus

Otsikon yhdisteet valmistettiin esimerkin 170 menetelmällä, jossa käytettiin kuhunkin valmistukseen 5-nitro-2-propoksi- α -metyylikanelihiappoa (21,2 g, 0,080 moolia) ja vastaavasti sykloartenolia (25,0 g, 0,059 moolia), syklobranolia (26,0 g, 0,059 moolia) ja 24-metyleenisykloartanolia (26,0 g, 0,059 moolia). Saanto (%), sp. ($^{\circ}\text{C}$) ja ominaiskiertymä $\{[\alpha]_D^{25} (c\ 1,00, \text{CHCl}_3)\}$ olivat kullekin tuotteelle seuraavat:

Esi- merkki n:o	5-Nitro-2-propoksi- metyylikaneli- hapon triterpenyyliesteri	Saanto (%)	Sulamis- piste (°C)	Ominaiskier- tymä $[\alpha]_D^{25}$
192	Sykloartenyyliesteri	86,4	184-185	+43,2°
193	Syklobranyyliesteri	88,4	204-205	+41,3°
194	24-Metyleenisykloarta- nyyliesteri	87,2	196-197	+42,7°

Esimerkit 195 - 197

5-amino-2-propoksi- α -metyylikaneli- hapon sykloartenyyli-, syklo- branoli- ja 24-metyleenisykloartanyyliesterin valmistus

Otsikon yhdisteet valmistettiin esimerkin 171 mukaisella menetelmällä, jossa 5-nitro-2-propoksi- α -metyylikaneli-
hapon sykloartenyyli-, syklobranyyli ja 24-metyleenisykloartanyyliesteriä käytettiin (27,7 g, 38,5 g ja vastaavasti 38,5 g, jokaista 0,056 moolia), jotka oli saatu esimerkeissä 192-194. Saanto (%), sp. (°C) ja ominaiskiertymä $\{[\alpha]_D^{25} (C 1,00, CHCl_3)\}$ olivat kullekin tuotteelle seuraavat:

Esi- merkki n:o	5-Amino-2-propoksi- α - metyylikaneli- hapon triterpenyyliesteri	Saanto (%)	Sulamis- piste (°C)	Ominaiskier- tymä $[\alpha]_D^{25}$
195	Sykloartenyyliesteri	84,4	175-176	+44,2°
196	Syklobranyyliesteri	83,5	194-195	+41,7°
197	24-Metyleenisykloar- tanyyliesteri	84,2	187-188	+43,6°

Esimerkit 198 ja 199

3-Metoksi-4-nitro- α -isopropyylikaneli- hapon sykloartenyyli- ja syklobranyyliesterin valmistus

Otsikon yhdisteet valmistettiin esimerkin 166 mukaisella menetelmällä, jossa käytettiin kumpaankin valmistukseen 3-metoksi-
4-nitro- α -isopropyylikaneli-
happoa (19,1 g, 0,072 moolia) ja vastaavasti sykloartenolia (25,0 g, 0,059 moolia) ja syklobra-
nolia (26,0 g, 0,059 moolia). Saanto (%), sp. (°C) ja ominais-
kiertymä $\{[\alpha]_D^{25} (C 1,00, CHCl_3)\}$ olivat kullekin tuotteelle seuraavat:

Esi- merkki n:o	3-Metoksi-4-nitro- α - isopropyylikanelihap- on triterpenyyliesteri	Saanto (%)	Sulamis- piste (°C)	Ominaiskier- tymä $\frac{[\alpha]_D^{25}}{c}$
198	Sykloartenyyliesteri	84,2	155-156	+41,2°
199	Syklobranyyliesteri	84,6	190-191	+40,5

Esimerkit 200 ja 201

4-Amino-3-metoksi- α -isopropyylikanelihapon sykloartenyyli- ja syklobranyyliesterin valmistus

Otsikon yhdisteet valmistettiin esimerkin 167 menetelmällä käyttäen esimerkeissä 198 ja 199 saatua 3-metoksi-4-nitro- α -isopropyylikanelihapon sykloartenyyli- ja syklobranyyliesteriä (44,5 g ja vastaavasti 45,4 g, kumpaakin 0,066 moolia). Saanto (%), sp. (°C) ja ominaiskiertymä $\{ \frac{[\alpha]_D^{25}}{c} \}$ (c 1,00, CHCl₃) olivat kullekin tuotteelle seuraavat:

Esi- merkki n:o	4-Amino-3-metoksi- α - isopropyylikanelihapon triterpenyyliesteri	Saanto (%)	Sulamis- piste (°C)	Ominaiskier- tymä $\frac{[\alpha]_D^{25}}{c}$
200	Sykloartenyyliesteri	85,8	163-164	+40,8°
201	Syklobranyyliesteri	84,2	201-202	+39,7°

Esimerkit 202 - 204

p-Nitro- α -metyylikanelihapon sykloartenyyli-, syklobranyyli- ja 24-metyleenisykloartanyyliesterin valmistus

Tionyylikloridia (112 ml, 4 ekvivalenttia) ja dimetyyliformamidia (1 ml) lisättiin p-nitro- α -metyylikanelihappoon (78,3 g, 0,378 moolia) ja seosta sekoitettiin 60°C:ssa 2 h. Sitten saatu seos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa ja jäännös sekoitettiin dioksaanin (250 ml) ja pyridiinin (250 ml) kanssa ja seoksen annettiin reagoida sykloartenolin (125,0 g, 0,293 moolia), syklobranolin (129,1 g, 0,293 moolia) tai 24-metyleenisykloartanolin (129,1 g, 0,293 moolia) kanssa 60°C:ssa 2 h. Sitten liuottimet tislattiin pois alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla. Uutteet pestiin peräkkäin vedellä ja natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella, kuivatettiin sitten ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännöskiteet uudelleenkiteytettiin kloroformi-etanolista (1:3, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin kutakin otsikon yhdistettä.

Saanto (%), sp. ($^{\circ}\text{C}$) ja ominaiskiertymä $\{[\alpha]_D^{25} \text{ (C 1,00, CHCl}_3)\}$ olivat kullekin tuotteelle seuraavat:

Esi- merkki n:o	p-Nitro- α -metyylikane- lihapon triterpenyyli- esteri	Saanto (%)	Sulamis- piste ($^{\circ}\text{C}$)	Ominaiskier- tymä $[\alpha]_D^{25}$
204	Sykloartenyyliesteri	88,7	188-189	+44,2 $^{\circ}$
205	Syklobranyyliesteri	89,5	222-223	+41,7 $^{\circ}$
206	24-Metyleenisykloarta- nyyliesteri	88,8	211-212	+43,5 $^{\circ}$

Esimerkit 205 -207

p-Amino- α -metyylikanelihapon sykloartenyyli-, syklobranyyli-
ja 24-metyleenisykloartanyyliesterin valmistus

Esimerkeissä 204 - 206 saatua p-nitro- α -metyylikanelihapon sykloartenyyli-, syklobranyyli- ja 24-metyleenisykloartanyyliesteriä (16,6 g, 17,0 g ja vastaavasti 17,0 g, jokaista 0,027 moolia) suspendoitiin etikkahapon (150 ml) ja dioksaanin (150 ml) seokseen, suspensioon lisättiin 6N-suolahappo-dioksaania (9,5 ml) ja sinkkijauhetta (8 g) ja seosta sekoitettiin 40 $^{\circ}\text{C}$:ssa 3 h. Reaktion jälkeen sinkkijauhe poistettiin suodattamalla. Suodate haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös uutettiin kloroformilla. Uutteet pestiin peräkkäin vedellä ja natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella, kuivattiin sitten ja haihdutettiin kuiviin. Jäännöskiteet uudelleenkiteytettiin kloroformi-etanolista (1:3, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin kutakin otsikon yhdistettä. Saanto (%), sp. ($^{\circ}\text{C}$) ja ominaiskiertymä $\{[\alpha]_D^{25} \text{ (C 1,00, CHCl}_3)\}$ olivat kullekin tuotteelle seuraavat:

Esi- merkki n:o	p-Amino- α -metyylika- nelihapon triterpe- nyyliesteri	Saanto (%)	Sulamis- piste ($^{\circ}\text{C}$)	Ominaiskier- tymä $[\alpha]_D^{25}$
205	Sykloartenyyliesteri	91,2	168-169	+42,6 $^{\circ}$
206	Syklobranyyliesteri	91,8	202-203	+41,2 $^{\circ}$
207	24-metyleenisykloar- tanyyliesteri	92,0	193-194	+42,3 $^{\circ}$

Esimerkit 208 - 210

m-Nitro- α -metyylikanelihapon sykloartenyyli-, syklobranyyli- ja 24-metyleenisykloartanyyliesterin valmistus

Tionyylikloridia (60 ml, 2,1 ekvivalenttia) ja dimetyyliformamidia (1 ml) lisättiin m-nitro- α -metyylikanelihappoon (80,4 g, 0,388 moolia) ja seosta sekoitettiin 60°C:ssa 2 h. Saadun seoksen väkevöinnin jälkeen alennetussa paineessa, jäännös sekoitettiin dioksaanin (300 ml) ja pyridiinin (200 ml) kanssa ja seoksen annettiin reagoida sykloartenolin (125,9 g, 0,295 moolia), syklobranolin (130,0 g, 0,295 moolia) tai 24-metyleenisykloartanolin (130,0 g, 0,295 moolia) kanssa 60°C:ssa 2 h. Sitten seos haihdutettiin kiiviin alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla. Uutteet pestiin peräkkäin vedellä ja natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella, kuivattiin sitten ja haihdutettiin kiiviin alennetussa paineessa. Jäännöskiteet uudelleenkiteytettiin kloroformi-etanolista (1:4, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin jo-kaista otsikon yhdistettä. Saanto (%), sp. (°C) ja ominaiskiertymä $[\alpha]_D^{25}$ (C 1,00, CHCl₃) olivat kullekin tuotteelle seuraavat:

Esi- merkki n:o	m-Nitro- α -metyylikin- namaatin triterpe- nyyliesteri	Saanto (%)	Sulamis- piste (°C)	Ominaiskier- tymä $[\alpha]_D^{25}$
208	Sykloartenyyliesteri	92,4	161-162	+43,0°
209	Syklobranyyliesteri	91,7	193-194	+42,3°
210	24-Metyleenisykloar- tanyyliesteri	90,9	172-173	+42,7°

Esimerkit 211 - 213

m-Amino- α -metyylikanelihapon sykloartenyyli-, syklobranyyli- ja 24-metyleenisykloartanyyliesterin valmistus

Esimerkeissä 208 - 210 saatua m-nitro- α -metyylikanelihapon sykloartenyyli-, syklobranyyli- ja 24-metyleenisykloartanyyliesteriä (16,6 g, 17,0 g ja vastaavasti 17,0 g, kutakin 0,027 moolia) suspendoitiin seokseen, jossa oli etikkahappoa (150 ml) ja tetrahydrofuraania (200 ml). Suspensioon lisättiin 6N-suolahappo-dioksaania (12,5 ml) ja sinkkijauhetta (16,5 g) ja seosta sekoitettiin 20°C:ssa 2 h. Reaktion jälkeen sinkki-

jauhe poistettiin suodattamalla, suodate väkevöitiin alennetussa paineessa ja uutettiin kloroformilla. Uutteet pestiin peräkkäin vedellä ja natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella, kuivattiin sitten ja haihdutettiin kuiviin. Jäännöskiteet uudelleenkiteytettiin kloroformi-etanolista (1;2, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin kutakin otsikon yhdistettä. Saanto (%), sp, ($^{\circ}\text{C}$) ja ominaiskiertymä $\{[\alpha]_D^{25} (\text{C } 1,00, \text{CHCl}_3)\}$ olivat kullekin tuotteelle seuraavat:

Esi- merkki n:o	m-amino- α -metyyli- kanelihapon tri- terpenyyliesteri	Saanto (%)	Sulamis- piste ($^{\circ}\text{C}$)	Ominaiskier- tymä $[\alpha]_D^{25}$
211	Sykloartenyyliesteri	85,2	171-172	+44,2 $^{\circ}$
212	Syklobranyyliesteri	86,3	198-199	+42,8 $^{\circ}$
213	24-metyleenisykloar- tanyyliesteri	84,2	177-178	+43,4 $^{\circ}$

Esimerkit 214 ja 215

p-Nitro- α -etyylikanelihiapon sykloartenyyli- ja syklobranyyli- esterin valmistus

Tionyylikloridia (6 ml, 2,0 ekvivalenttia) ja dimetyyliformamidia (0,1 ml) lisättiin p-nitro- α -etyylikanelihappoon (8,9 g, 0,040 moolia) ja seosta sekoitettiin 60 $^{\circ}\text{C}$:ssa 2 h. Sitten saatu seos väkevöitiin alennetussa paineessa. Jäännös sekoitettiin dioksaanin (30 ml) ja pyridiinin (20 ml) kanssa ja seoksen annettiin reagoida sykloartenolin (12,8 g, 0,030 moolia) kanssa tai syklobranolin (13,2 g, 0,030 moolia) kanssa 60 $^{\circ}\text{C}$:ssa 2 h. Sitten saatu seos väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla. Uutteet pestiin peräkkäin vedellä ja natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella, kuivattiin sitten ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännöskiteet uudelleenkiteytettiin kloroformi-etanolista (1:3, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin jokaista otsikon yhdistettä. Saanto (%), sp. ($^{\circ}\text{C}$) ja ominaiskiertymä $\{[\alpha]_D^{25} (\text{C } 1,00, \text{CHCl}_3)\}$ olivat kullekin tuotteelle seuraavat:

Esi- merkki n:o	p-Nitro- -etyylika- nelihapon triterpe- nyyliesteri	Saanto (%)	Sulamis- piste (°C)	Ominaiskier- tymä $\frac{[\alpha]_D^{25}}{c}$
214	Sykloartenyyliesteri	92,1	178-179	+44,8°
215	Syklobranyyliesteri	91,8	204-205	+43,7°

Esimerkit 216 ja 217

p-Amino- α -etyylikanelihapon sykloartenyyli- ja syklobranyyli-
esterin valmistus

Esimerkeissä 214 ja 215 saatua p-nitro- α -etyylikanelihapon sykloartenyyli- ja vastaavasti syklobranyyliesteriä (17,0 g ja vastaavasti 17,4 g, kumpaakin 0,027 moolia) suspendoitiin seokseen, jossa oli etikkahappoa (150 ml) ja tetrahydrofuraa (200 ml). Suspensioon lisättiin 6N-suolahappo-dioksaania (12,5 ml) ja sinkkijauhetta (16,5 g) ja seosta sekoitettiin 22°C:ssa 2 h. Reaktion jälkeen sinkkijauhe poistettiin suodattamalla. Suodate haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin kloroformilla. Uutteet pestiin peräkkäin vedellä ja natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella, kuivattiin sitten ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännöskiteet uudelleenkiteytettiin kloroformi-etanolista (1:3, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin kumpaakin otsikon yhdistettä. Saanto (%), sp. (°C) ja ominaiskiertymä $\frac{[\alpha]_D^{25}}{c}$ (C 1,00, CHCl₃) olivat kullekin tuotteelle seuraavat:

Esi- merkki n:o	p-Amino- -etyylika- nelihapon triterpe- nyyliesteri	Saanto (%)	Sulamis- piste (°C)	Ominaiskier- tymä $\frac{[\alpha]_D^{25}}{c}$
216	Sykloartenyyliesteri	80,6	160-161	+45,2°
217	Syklobranyyliesteri	79,3	200-201	+44,3°

Esimerkki 218

3-metoksi-4-nitrobentsoehapon 24-metyleenisykloartanyyliesterin valmistus

Otsikon yhdiste valmistettiin esimerkin 168 menetelmällä, jossa käytettiin 24-metyleenisykloartanolia (93,0 g, 0,211 moolia). Saanto oli 93,7 g (71,6 %). Sp. 205-206°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{25} +56,5^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₉H₅₇NO₅ (Mp. 619,85):

C 75,57; H 9,27; N 2,26. Saatu: C 75,51; H 9,38; N 2,28.

Esimerkki 219

4-Amino-3-metoksibentsoehapon 24-metyleenisykloartanyyliesterin valmistus

Otsikon yhdiste valmistettiin esimerkin 169 menetelmällä, jossa esimerkissä 218 saatua 3-metoksi-4-nitrobentsoehapon 24-metyleenisykloartanyyliesteriä (92,2 g, 0,149 moolia) käytettiin. Saanto oli 62,8 g (71,5 %). Sp. 222-223°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{25} +63,2^\circ$ (C 1,00, CHCl₃)

Analyysi laskettu yhdisteelle C₃₉H₅₉NO₃ (Mp. 589,86)

Laskettu (%): C 79,41; H 10,08; N 2,37

Saatu (%): C 79,38; H 10,14; N 2,35

Esimerkki 220

4-amino-3-metoksibentsoehapon sykloartenyyliesterin valmistus

Dioksaanissa (110 ml) olevan 4-asetamido-3-metoksibentsoehapon (6,5 g, 0,031 moolia) annettiin reagoida tionyylikloridin (21,0 ml) ja sen jälkeen pyridiinin (0,5 ml) kanssa 20°C:ssa ja seosta sekoitettiin 50°C:ssa 5 min. Sitten saatu seos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa ja jäännökseen lisättiin sykloartenolin (10,0 g, 0,023 moolia) liuosta dioksaanin (50 ml) ja bentseenin (50 ml) seoksessa ja lisäksi pyridiinissä (20 ml). Sen jälkeen seos kuumennettiin 70°C:ssa 3 h, liuottimet tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin kloroformiin (100 ml) ja kloroformiliuos pestiin natriumbi-karbonaatin kylläisellä vesiliuoksella. Vesiliuos uutettiin kloroformilla (5 x 10 ml). Kloroformiliuos kuivattiin kokonaisuudessaan ja väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös puhdistettiin piigeelikelonnikromatografialla /Liuotin: kloroformi-etyyliasetatti (1:1, tilavuus/tilavuus) 7, jolloin saatiin 4-asetamido-3-metoksibentsoehapon sykloartenyyliesteriä (10,8 g) 76,5 %:sena saantona. Sp. 224-225°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{25} +61,5^\circ$ (C 1,00, CHCl₃).

Näin saatu 4-asetamido-3-metoksibentsoehapon sykloartenyyli-
 esterin (10,0 g, 0,016 moolia) sai reagoida 30 %:sen HCl:n
 (20 ml) kanssa tetrahydrofuraanissa (200 ml) refluksoiden 2 h.
 Sitten liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa
 ja jäännös liuotettiin kloroformiin (300 ml) ja kloroformiker-
 ros pestiin peräkkäin 1N NaOH:n vesiliuoksella (200 ml) ja
 kylläisellä suolavesiliuoksella. Vesikerros uutettiin kloro-
 formilla 3 kertaa. Yhdistetty kloroformiliuos kuivattiin ja
 väkevöitiin ja jäännös puhdistettiin piigeelikolonnikromato-
 grafialla /liuotin: etyyliasetaatti-heksaani (1:4, tilavuus/
 tilavuus)7, jolloin saatiin 4-amino-3-metoksibentsoehapon
 sykloartenyyliesteriä (5,4 g) 58,7 %:sena saantona. Sp. 186-
 187°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{26} +64,4^\circ$ (C 1,00, CHCl₃).

Esimerkki 221

4-Amino-3-metoksi- α -metyylikanelihapon syklobranyyliesterin
 valmistus

Dioksaaniin (150 ml) liuotetun 4-asetamido-3-metoksi- α -metyyli-
 kanelihapon (21,93 g, 0,088 moolia) annettiin reagoida tionyy-
 likloridin (25,7 ml) kanssa 60°C:ssa 2 h sekoittaen. Sitten
 liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa. Jäännös
 liuotettiin dioksaaniin (150 ml) ja pyridiiniin (50 ml) ja
 annettiin reagoida syklobranolin (30 g, 0,068 moolia) kanssa
 60°C:ssa 2 h sekoittaen. Saatu seos väkevöitiin alennetussa
 paineessa ja jäännökseen lisättiin etyyliasetaattia (300 ml).
 Saadut kiteet puhdistettiin piigeelikolonnikromatografialla
 /liuotin: kloroformi-etyyliasetaatti (1:1, tilavuus/tilavuus)7,
 jolloin saatiin 4-asetamido-3-metoksi- α -metyylikanelihapon
 syklobranyyliesteriä (38,5 g) 84,2 %:sena saantona, sp. 248-
 249°C.

Ominaiskieertyminen $[\alpha]_D^{26} +38,2^\circ$ (C 1,00, CHCl₃).

Näin saatua 4-asetamido-3-metoksi- α -metyylikanelihapon syklo-
 branyyliesteri (34,4 g, 0,051 moolia) liuotettiin tetrahydro-
 furaaniin (300 ml) ja annettiin reagoida 30 %:sen HCl:n
 (60 ml) kanssa 70°C:ssa 2 h sekoittaen. Saatu seos väkevöitiin

alennetussa paineessa ja jäännös puhdistettiin piigelikolonni-kromatografialla [liuotin: kloroformi-etyyliasetatti (1:1, tilavuus/tilavuus)7, jolloin saatiin 4-amino-3-metoksi- α -metyylikanelihapon syklobranyyliesteriä (18,9 g) 58,8 %:sena saantona. Sp. 225-226°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{25} +42,0^\circ$ (C 1,00, CHCl₃).

Esimerkki 222

4-Amino-3-metoksikanelihapon 24-metyleenisykloartanyyliesterin valmistus

4-Propioniamido-3-metoksikanelihapon 24-metyleenisykloartanyyliesteriä valmistettiin esimerkin 221 menetelmällä, jossa 4-propioniamido-3-metoksikaneliappoa (21,93 g, 0,088 moolia) ja 24-metyleenisykloartania (30 g, 0,068 moolia) käytettiin 4-asetamido-3-metoksi- α -metyylikanelihapon ja syklobranolin sijasta. Saanto oli 38,4 g (83,8 %). Sp. 210-211°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{26} +39,4^\circ$ (C 1,00, CHCl₃).

Sitten 4-amino-3-metoksikanelihapon 24-metyleenisykloartanyyliesteriä (18,7 g) valmistettiin esimerkin 221 menetelmällä, jossa 4-propioniamido-3-metoksikanelihapon 24-metyleenisykloartanyyliesteriä käytettiin (35,2 g, 0,052 moolia) 4-asetamido-3-metoksi- α -metyylikanelihapon syklobranyyliesterin sijasta. Saanto oli 18,7 g (57,1 %). Sp. 227-228°C.

Ominaiskiertyminen $[\alpha]_D^{25} +41,8^\circ$ (C 1,00, CHCl₃).

Patenttivaatimus

Menetelmä terapeuttisesti aktiivisen triterpenyyliesterin valmistamiseksi, joka on

A) sykloartenyyli-p-nitrokinnamaatti, sykloartenyyli-3-metoksi-4-propionyylioksi- α -metyylikinnamaatti, 24-metyleeni-sykloartanyyli-3-metoksi-4-propionyylioksi- α -metyylikinnamaatti tai sykloartenyyli-2-metoksi-5-nitrobentsoaatti, tai

B) sykloartenyyli-4-hydroksi-3-metoksi- α -metyylikinnamaatti, syklobranyyli-4-hydroksi-3-metoksi- α -metyylikinnamaatti, 24-metyleeni-sykloartanyyli-4-hydroksi-3-metoksi- α -metyylikinnamaatti, sykloartenyyli-4-hydroksi-3-metoksi- α -etyylikinnamaatti, sykloartenyyli-4-hydroksi- α -etyylikinnamaatti, syklobranyyli-3-etoksi-4-hydroksi- α -metyylikinnamaatti tai sykloartenyyli-4-hydroksi-3-propoksi- α -metyylikinnamaatti, tai

C) sykloartenyyli-p-aminokinnamaatti, syklobranyyli-p-aminokinnamaatti, sykloartenyyli-m-aminokinnamaatti, 24-metyleeni-sykloartanyyli-m-aminokinnamaatti, sykloartenyyli-5-amino-2-metoksibentsoaatti, syklobranyyli-4-amino-3-metoksikinnamaatti, sykloartenyyli-5-amino-2-propoksi- α -metyylikinnamaatti, 24-metyleeni-sykloartanyyli-m-amino- α -metyylikinnamaatti, sykloartenyyli-4-amino-3-metoksibentsoaatti, syklobranyyli-5-amino-2-metoksibentsoaatti, sykloartenyyli-4-amino-3-metoksi- α -metyylikinnamaatti, sykloartenyyli-4-amino-3-metoksikinnamaatti, sykloartenyyli-p-amino- α -metyylikinnamaatti, syklobranyyli-m-amino- α -metyylikinnamaatti, sykloartenyyli-5-amino-2-etoksikinnamaatti, 24-metyleenisykloartanyyli-4-amino-3-metoksi- α -metyylikinnamaatti tai 24-metyleenisykloartanyyli-5-amino-2-propoksi- α -metyylikinnamaatti,

tunnettu siitä, että

- a) ryhmän A) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi sopiva triterpenyylialkoholi saatetaan reagoimaan vastaavan happohalogenidin kanssa ja saatu triterpenyyliesteri otetaan talteen,
- b) ryhmän B) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi vastaava asyloitu yhdiste deasyloidaan selektiivisellä saippuoimisella ja saatu vapaan hydroksiryhmän omaava triterpenyyliesteri otetaan talteen, tai

c) ryhmän C) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi vastaava nitroyhdiste pelkistetään metalli-happosysteemillä ja saatu vapaan aminoryhmän omaava triterpenyyliesteri otetaan talteen.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en terapeutiskt aktiv triterpenylester som utgöres av

A) cykloartenyyl-p-nitrokinnamat, cykloartenyyl-3-metoxi-4-propionyloxi- α -metylkinnamat, 24-metylencykloartanyl-3-metoxi-4-propionyloxi- α -metylkinnamat eller cykloartenyl-2-metoxi-5-nitrobensoat, eller

B) cykloartenyl-4-hydroxi-3-metoxi- α -metylkinnamat, cyklobranyl-4-hydroxi-3-metoxi- α -metylkinnamat, 24-metylen-cykloartanyl-4-hydroxi-3-metoxi- α -metylkinnamat, cykloartenyl-4-hydroxi-3-metoxi- α -etylkinnamat, cykloartenyl-4-hydroxi- α -etylkinnamat, cyklobranyl-3-etoxi-4-hydroxi- α -metylkinnamat eller cykloartenyl-4-hydroxi-3-propoxi- α -metylkinnamat, eller

C) cykloartenyl-p-aminokinnamat, cyklobranyl-p-aminokinnamat, cykloartenyl-m-aminokinnamat, 24-metylen-cykloartanyl-m-aminokinnamat, cykloartenyl-5-amino-2-metoxibensoat, cyklobranyl-4-amino-3-metoxikinnamat, cykloartenyl-5-amino-2-propoxi- α -metylkinnamat, 24-metylencykloartanyl-m-amino- α -metylkinnamat, cykloartenyl-4-amino-3-metoxibensoat, cyklobranyl-5-amino-2-metoxibensoat, cykloartenyl-4-amino-3-metoxi- α -metylkinnamat, cykloartenyl-4-amino-3-metoxikinnamat, cyklobranyl-p-amino- α -metylkinnamat, cykloartenyl-m-amino- α -metylkinnamat, cykloartenyl-5-amino-2-etoxikinnamat, 24-metylencykloartanyl-4-amino-3-metoxi- α -metylkinnamat eller 24-metylencykloartanyl-5-amino-2-propoxi- α -metylkinnamat,

kännetecknat av att

a) för framställning av föreningarna i gruppen A) omsättes en lämplig triterpenylalkohol med motsvarande syrahalogenid och den erhållna triterpenylestern utvinnes,

b) för framställning av föreningarna i gruppen B) deacyleras motsvarande acylerade förening medelst selektiv förtvålning och den erhållna triterpenylestern med en fri hydroxigrupp utvinnes, eller

c) för framställning av föreningarna i gruppen C) reduceras motsvarande nitroförening medelst ett metall-syrasystem och den erhållna triterpenylestern med en fri aminogrupp utvinnes.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

1396/74 (007 J 9/00)

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

FI ~~1396/74 (007 J 9/00)~~

CH

DE

DK

FR

GB (P) 932 662 (A 61 K

NO

SE

US

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

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

CA 98 (9) ref 70637K

13.2.91

Jukka Järvi
Allekirjoitus