



SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU 69073
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti myönnetty 10 12 1935
Patent meddelat

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 D 307/935, 493/04, C 07 C 177/00

(21) Patentihakemus — Patentansökning	770531
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	18.02.77
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag	18.02.77
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	21.08.77
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.08.85

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 20.02.76
Unkari-Ungern(HU) CI-1644

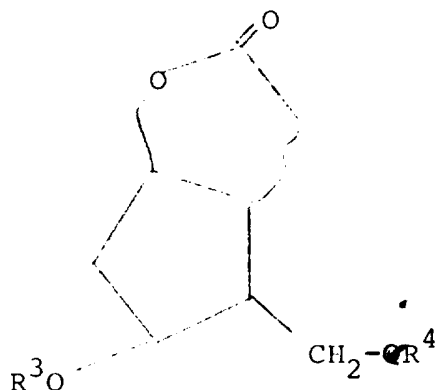
(71) Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt., 1-5 To utca, Budapest, Unkari-Ungern(HU)

(72) István Tömösközi, Budapest, Gábor Kovács, Budapest, István Székely, Szentendre, Vilmos Simonidesz, Budapest, Mariann Lovász, Budapest, Borbála Keresztes, Budapest, Julia Remport, Budapest, István Stadler, Budapest, Zsuzsa Visky, Budapest, Csaba Szántay, Budapest, Unkari-Ungern(HU)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä optisesti aktiivisten tai raseemisten laktonidiolijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av optiskt aktiva eller racemiska laktondioliderivat

Keksintö koskee menetelmää optisesti aktiivisten tai raseemisten laktonidiolijohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on



(I)

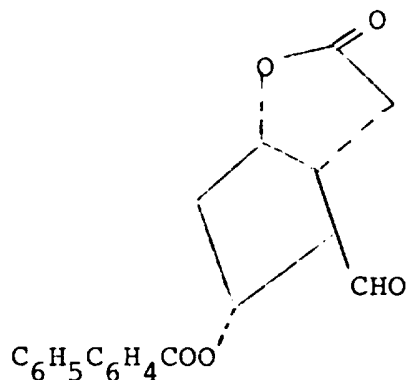
jossa R³ ja R⁴ tarkoittavat vetyä tai alempaa alkanoyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella halogeenilla, tai R³ ja R⁴ muodostavat yhdessä metyleeniryhmän.

Kaavan I mukaiset laktonidiolijohdannaiset ovat käyttökel-
poisia välituotteita Corey'n prostaglandiinisynteesissä.

Luonnon prostaglandiinit muodostavat erinomaisen biologi-
sen tehon omaavan endogeenisen kudoshormoniryhmän. Luonnon pros-
taglandiinit eristettiin ja niiden rakenne selvitettiin 1960 luvun
lopulla ja siitä lähtien onkin ollut käynnissä valtava tutkimus-
työ niiden syntetisoimiseksi sekä rakenteeltaan vastavien yhdis-
teiden - nk. prostanoidien - valmistamiseksi, jotta voitaisiin
selvittää niiden farmakologinen teho (J.A.C.S., 93, 4326 (1971)).
Prostaglandiinien nimistö ja biologinen teho sekä niiden synteesi-
menetelmät on esitetty useissa artikkeissa ja julkaisuissa (esim.
Arzneimittel Forsch. 25, 135 [1975]). Mitä taas stereokemiallisten
ongelmien ratkaisuun tulee, niin julkaisussa J.A.C.S., 9 5675 (1969)
sama 92, 1490, (1971) kuvatulla synteesillä on merkittävä sija eri-
laisten kokonaissynteesimenetelmien piirissä ja se täyttää myös
teollisen toteuttamiskelpoisuuden vaatimukset. Tämän synteesin
lopputuote on PGF_2 , joka on helposti muutettavissa muiksi farma-
seuttisesti tärkeiksi luonnon prostaglandiineiksi, esimerkiksi
 PGE_1 :ksi, PGE_2 :ksi, $\text{PGF}_{1\alpha}$:ksi tai $\text{PGF}_{1\beta}$:ksi.

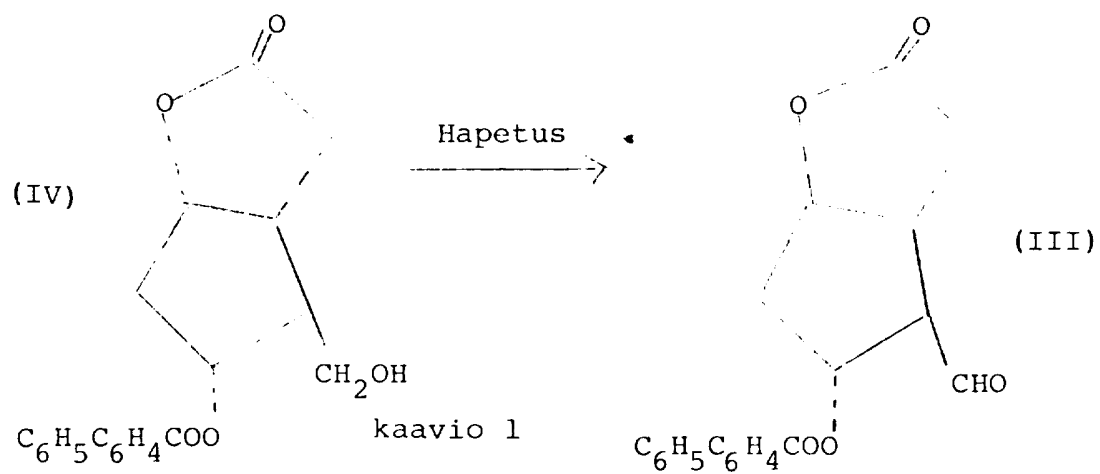
Yllä mainitussa synteesissä käytetään Wittigin reaktiota
kaksoissidoksten muodostamiseksi stereoselektiivisesti. Siinä
käytetään myös hyväksi prostaglandiinien rakenteellista mahdol-
lisuutta muodostaa trans-kaksoissidos tarpeellisen fosfonaatin
kanssa (stabiloidun ylidin) allayylialkoholiryhmän sisältävässä
sivuketjussa ja tuottaa samanaikaisesti toisessa sivuketjussa
4-karboksibutyyliitrifenyyli fosfoniumbromidista (reaktiivisesta
ylidistä) muodostuneen fosforaanin kanssa cis-olefiini.

Synteesin avainasemassa oleva lähtöaine on nk. "Corey'n al-
dehydi", jossa on neljä epäsymmetristä keskusta, joilla on sama
absoluuttinen ja suhteellinen konfiguraatio kuin $\text{PGF}_{2\alpha}$:lla. Tämän
synteesin mukaisesti kaavan III mukainen aldehydi

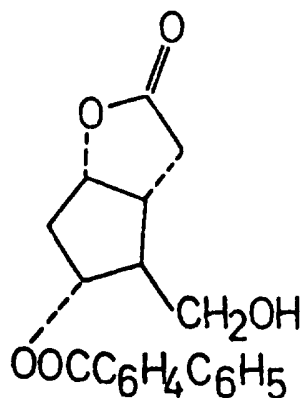
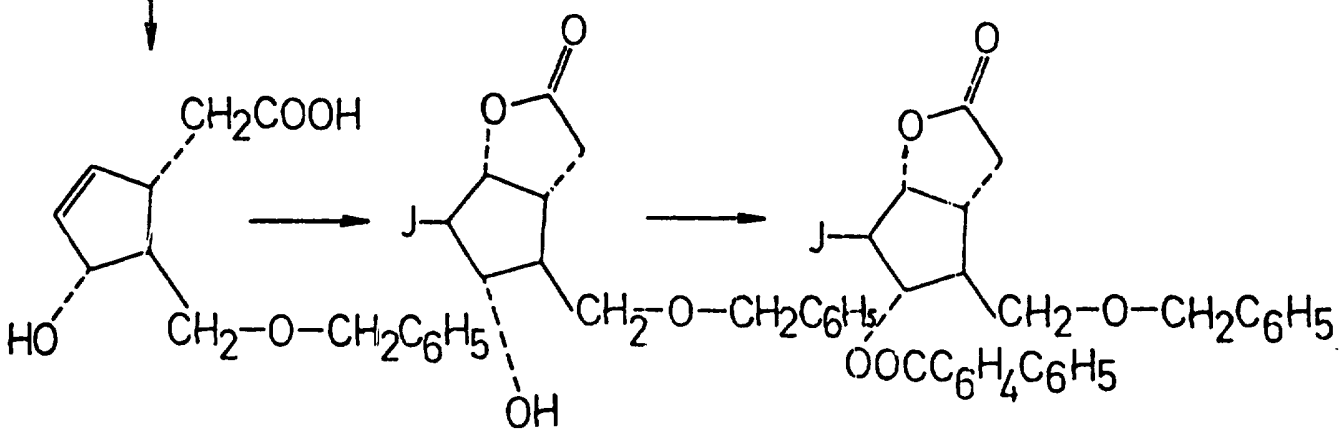
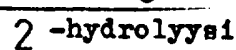
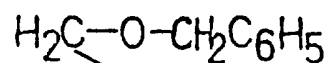
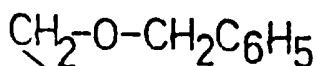
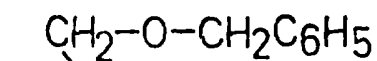
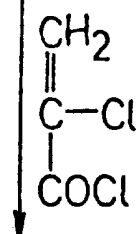
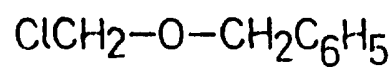


(III)

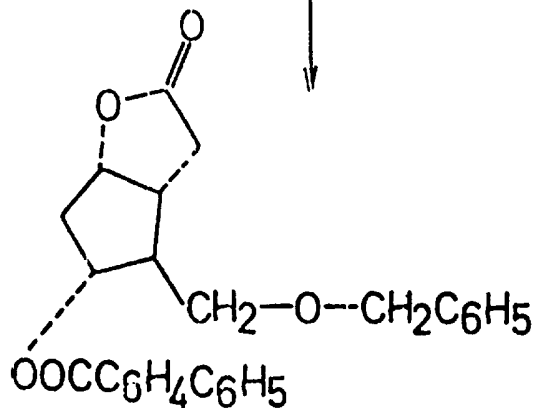
valmistetaan hapettamalla kaavan IV mukainen alkoholi:



Seuraava reaktiokaavio kuvaa kaavan IV mukaisen alkoholin stereokemiallisesti kontrolloitua valmistusta.

$$\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$$


IV.

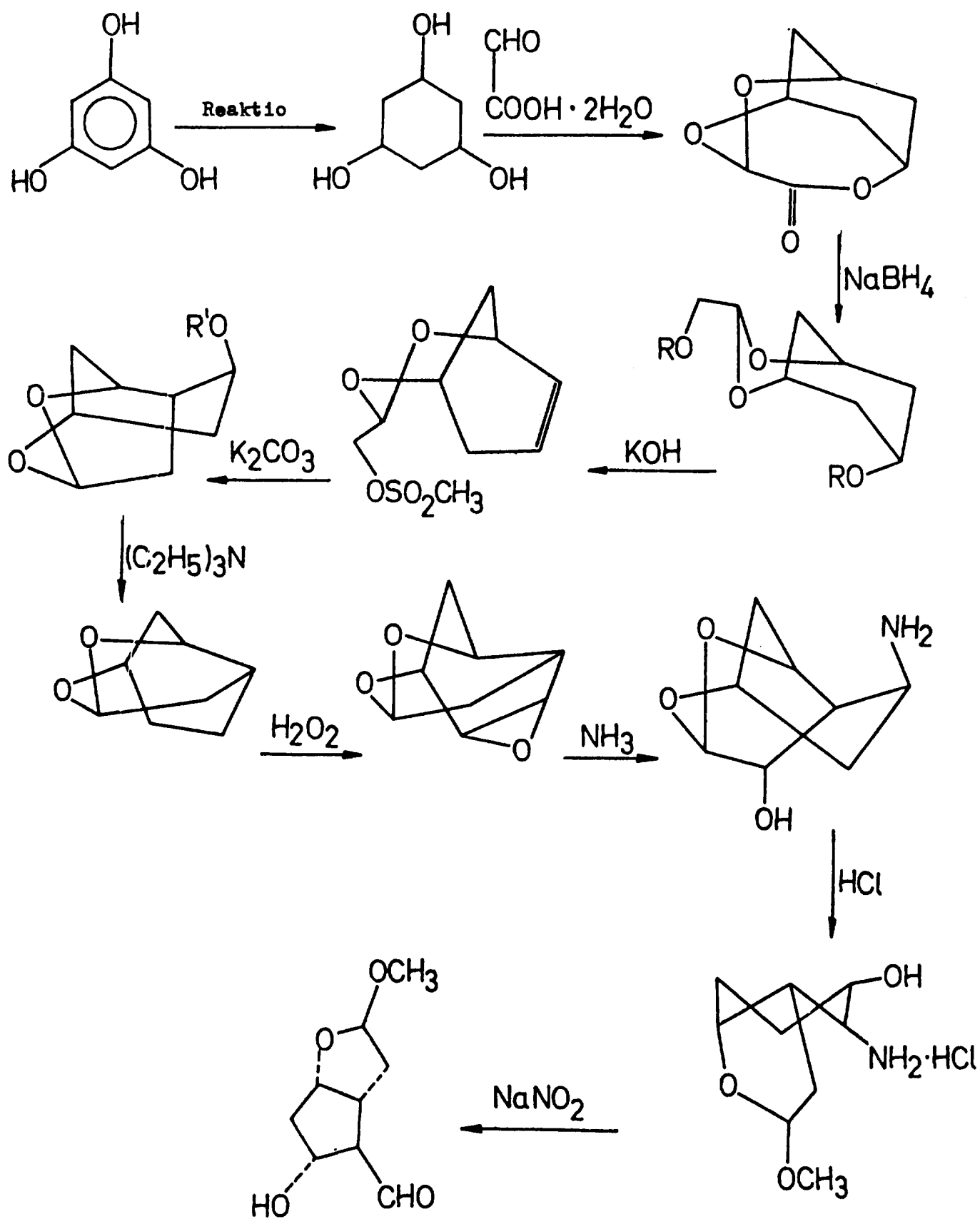


Suuri määrä tämän synteessin modifioituja versioita on julkaistu eri julkaisuissa ja patenteissa [esimerkiksi J.C.S. Chem. Comm 151 (1974); samoin 642 (1974); samoin 39 (1975); J.A.C.S., 96, 5261 (1974)].

Kuitenkaan mikään näistä modifioinneista ei muuta reaktiosarjaa, jonka tuloksena on yleisen kaavan IV mukaisen heksahydro-2(H)-syklopentano[b]furaanijohdannaisen soveltuvan stereoisomeerin [6a(S), 3a(R), 4(S), 5(R)] muodostuminen. Kaikissa tapauksissa käytetään seuraavia reaktioita seuraavassa järjestyksessä: bisyklo [2,2,1]hepteenionijohdannaisille, jotka on valmistettu stereokemiallisesti kontrolloidulla Diels-Alderin reaktiolla, suoritetaan aluespesifinen Bayer-Villinger-hapetus, saatu γ -laktoni hydrolysoidaan hydroksi-hapoksi, joka puolestaan alistetaan jodilaktonin muodostavaan reaktioon, jolloin saadaan kaavan IV mukainen yllä mainittu yhdiste.

Reaktiokaaviossa 2 kuvatulla synteesillä on kuitenkin lukuisia haittoja. Kaavan IV mukaisten yhdisteiden valmistaminen tällä tavalla on äärimmäisen monimutkaista ja kallista reaktiovaiheiden suuresta lukumäärästä ja siitä tosiasiasta johtuen, että reagensseja on vaikea saada (esimerkiksi α -klooriakryylihapokloridi ja kloorimetyylibentsyyliesteri voidaan valmistaa synteetillä, jossa on enemmän reaktiovaiheita) ja että ne ovat myrkyllisiä (esim. talliumyhdisteet, tribytonihydridi).

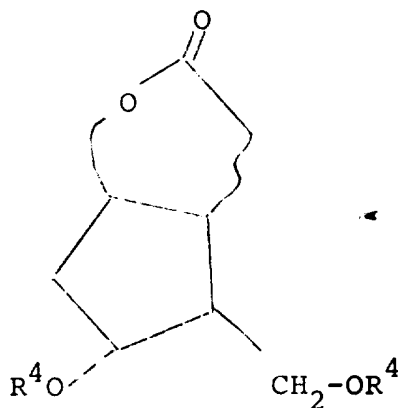
Kaavan V mukainen lähtöaine, jolla voidaan korvata kaavan III mukainen yhdiste Coreyn synteessissä, voidaan valmistaa reaktiokaaviossa 3 esitetyllä menetelmällä. [J.A.C.S., 95, 6853 (1973)].



V.

Voidaan kuitenkin havaita, että myös tämä synteesi käsittää lukuisia reaktiovaiheita ja että epoksidoinnilla saadut isomeerit pitäisi erottaa kromatografisella pylväällä, mikä tekee prosessista monimutkaisen ja kalliin.

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää optisesti aktiivisten tai raseemisten laktonidiolijohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on



(I)

jossa R^3 ja R^4 tarkoittavat vetyä tai alempaa alkanoyyliä, joka voi olla substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella halogeenilla, tai R^3 ja R^4 muodostavat yhdessä metyleeniryhmän.

Keksintö perustuu havaintoon, että Prinsin reaktio on luonteeltaan transadditioreaktio [Chem. Revs. 51, 505, (1952)]. Prinsin reaktion, joka käsittää formaldehydin additioreaktion olefiineilla happokatalyytin läsnäollessa, stereokemia ja reaktiomekanismi on jo selvitetty hyvin laajasti [Bull. Chem. Soc. France, 357 (1952)].

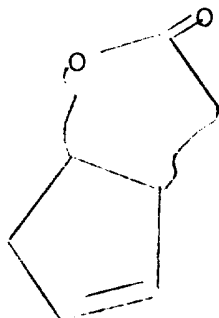
Vaikka Prinsin reaktio ei välttämättä ole aluespesifinen, se etenee yleensä stereospesifisesti. Reaktioseoksessa olevalla hapolla on kaksoistehtävä: reagoimalla monomeeriformaldehydin kanssa se antaa metylolikationin ($^+CH_2\dot{O}H$), joka ensimmäisessä vaiheessa reagoi kaksoissidoksen π -elektronien kanssa ja toisaalta se toimii katalyyttinä formaldehydipolymeerin (paraformaldehydi, trioksimetyyleeni) depolymerointireaktiossa. Happona voidaan käyttää esimerkiksi rikkihappoa, fosforihappoa, booritrifluoriditearaattia jne.

Prinsin reaktion lopputuotteet riipuvat suuresti käytetystä liuottimesta (etikkahappo, vesi, aproottinen liuotin). Yleisesti käytetyissä etikkahappo- ja vesiliuottimissa päätuote on

69073

käytetystä olefiinista saatu hydroksimetyylialkoholi ja sen sekä asetyloidut että 1,3-dioksaanijohdannaiset. Jälkimmäinen tuote saadaan käyttämällä formaldehydiä.

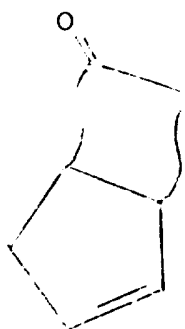
Keksinnön mukaisessa menetelmässä tunnettua 3, 3a, 6, 6a-tetrahydro-2H-syklopentano[b]furaani-2-onia, jonka kaava on



(II)

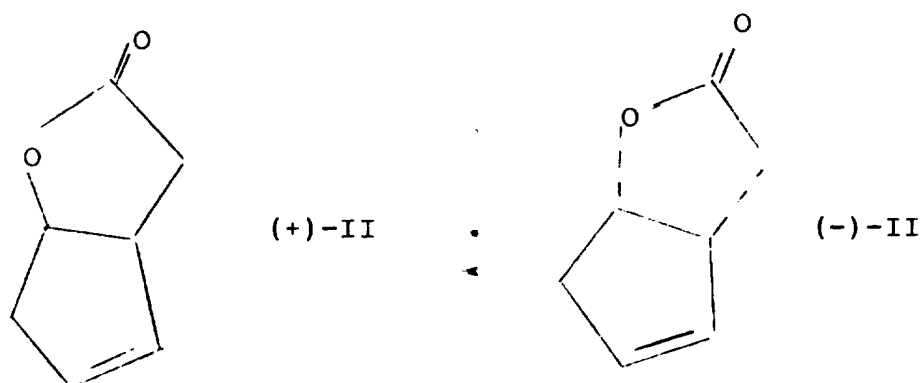
(yhdisteen toinen nimi on: cis-2-okso-bisyklo[2,3,0]okta-6-eeni-3-oni) ja sen optisesti aktiiveja muotoja: (-)-[6a(S), 3a(R)]- ja (+)-[6a(R), 3a(S)]-isomeereja, eli kaavan II (-) ja (+)-yhdisteistä, käytetään olefiinikomponenttina Prinsin reaktiota suoritettaessa. Yllä mainittu yhdiste on esitetty esimerkiksi julkaisussa Tert. Lett. 307-310, 1970.

Kaavan II mukaista yhdistettä voidaan valmistaa yhdessä reaktiovaiheessa lisäämällä mono- tai dikloorieteeniä syklopentadieniin tai hapettamalla tunnettu (3,2,0) hept-5-eeni-2-oni, jonka kaava on



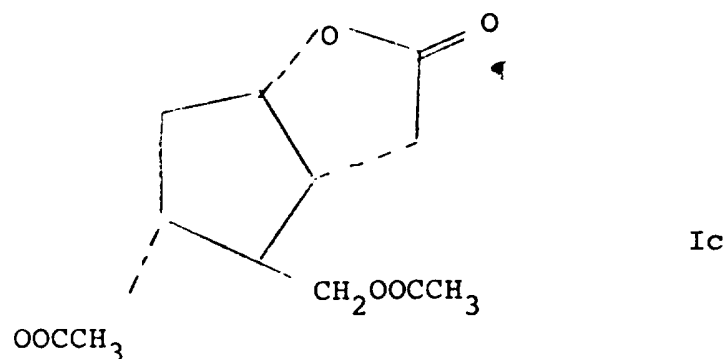
(VI)

vetyperoksidilla. Kaavan II mukaisen yhdisteen hajottamista (+)- χ -metyyllibentsyyliaminilla on myös kuvattu alan ammattikirjallisuudessa (J.A.C.S., 95 6832 [1973]). Kaavan II mukaisen yhdisteen enantiomeerien valmistamiseksi on esitetty kolme vaihetta käsittävä asymmetrinen synteesi julkaisussa J.A.C.S. 95, 7171 [1973]. Kaavan II mukainen yhdiste raseemisessa ja optisesti aktiiveissa (+)- ja (-)-muodoissaan



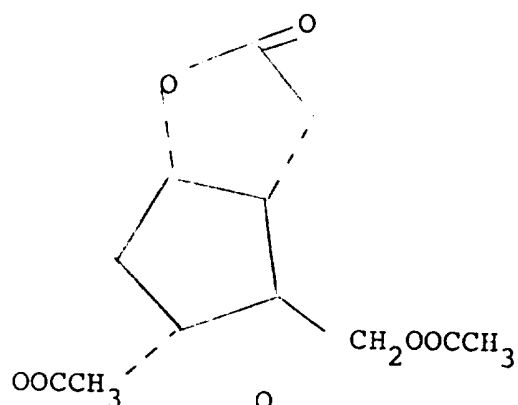
on myös esittänyt ratkaisevaa osaa useiden prostanoidien ja prostanoidien välituotteiden synteesissä, kts. vastaavasti /Tetr. Lett. 4753 (1971); samoin 3091 (1973); J.A.C.S. 95, 6832 (1973); Tert. Lett. 2439 (1974)/. Yllä mainitun yhdisteen muuttamiseksi luonnon prostaglandiineiksi on kuitenkin esitetty vain hyvin monimutkainen litiumdialkenyylikupraattien tai sekakupraattien konjugoituun additioon perustuva reaktio; nämä kupraatit voitiin valmistaa vain hyvin tarkkojen ja monimutkaisten reaktio-olosuhteiden vallitessa ja vasta sen jälkeen kun oli suoritettu joitakin korkeatasoisia perättäisiä kromatografisia puhdistusvaiheita.

Nyt on havaittu, että kaavan II mukaisen raseemisen tai optisesti aktiivisen yhdisteen reaktio formaldehydin kanssa rikkihappokatalyytin läsnäollessa (Prinsin reaktio) on niin alue- kuin stereospesifinenkin silloin, kun se suoritetaan etikkahappoväliaineessa ja saadaan erinomaisin saannoin päätuotteena yhdistettä, jonka kaava on

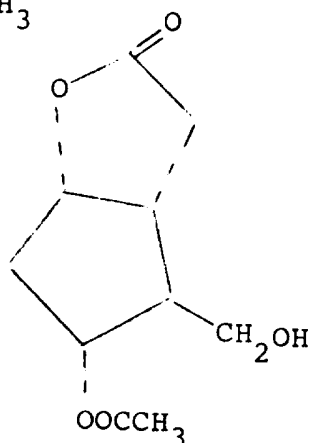


kun taas sellaisten yhdisteiden, joiden kaava on

69073



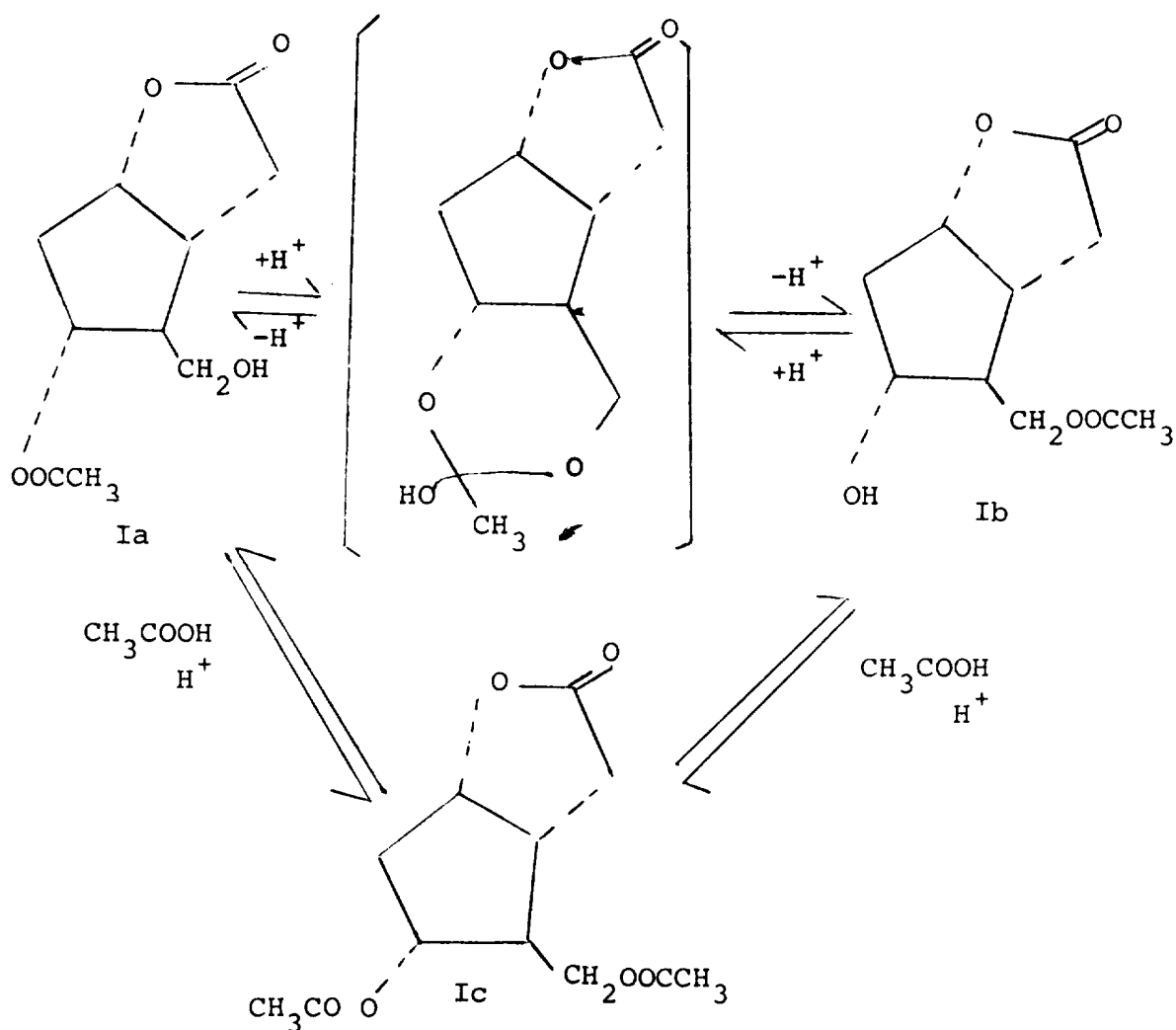
(Ia)



(Ib)

määrä jää 5-10 %:iin reaktio-olosuhteista riippuen. Näin ollen kaavojen Ia ja Ib mukaisten, osittain asetyloitujen yhdisteiden muodostuminen on lämpötilan, käytetyn formaldehydin, paraformaldehydin ja trioksimetyleenin ja etikkahappoliuottimen vesipitoisuuden funktio. Nämä osittain asetyloidut tuotteet voidaan poistaa vain esimerkiksi asetanhydridillä suoritettulla myöhemmällä "in situ"-asetyloinnilla.

Prinsin reaktiomekanismin seurauksena reaktion päätuote, kaavan Ia mukainen yhdiste, on herkkä protonikatalysoidulle asyylimigraatioreaktiolle jolloin saadaan kaavan Ib mukainen yhdiste. Molemmat osittain asetyloidut laktonidiot voidaan asetyloidu protoneja luovuttavan katalyytin läsnäollessa, mutta esteröimisen aikana muodostunut vesi jää systeemiin ja näin muodoin saadaan tasapainoseos, jonka koostumus riippuu reaktio-olosuhteista.

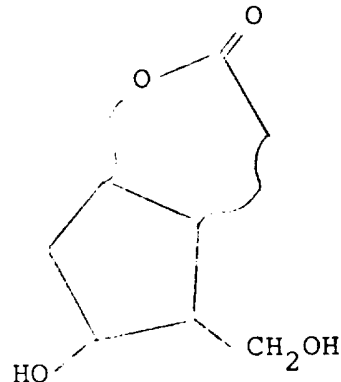


kaavio 4

Kaavojen Ia ja Ib mukaisten yhdisteiden asetylointinopeudet ovat erilaiset. Niin kuin voidaan odottaakin primäärinen hydroksyyli voidaan asetyloidä moninkerroin nopeammin kuin sekundaarinen hydroksyyli. Asyylien vaellusnopeus suunnassa sekundääriprimääri on suurempi kuin päinvastaisessa suunnassa.

Osittain asetyloitujen tuotteiden muodostuminen ei merkitse häittatekijää, kun asetyloitu tuote (asetyloidut tuotteet) alistetaan hydrolyysiin, jossa on katalyyttinä alkalialkoksidi, alkali-karbonaatti tai happo, tai alkoholyysiin. Alkoholyysi voidaan suorittaa niin, että läsnä on enintään 10-20 mooliprosenttia happokatalyyttiä. Alkoholyysi, jossa on käytetty katalyyttinä happoa, voidaan suorittaa loppuun, kun läsnä on katalyyttinen määrä mineraali-

happoa tai aryyliisulfonihappoa, tislamalla pois muodostunut alkyyliasetatti. Alkoholyysi suoritetaan edullisesti metanolilla, koska saadulla metyyliasetatilla on erittäin edullinen alhainen kiehumispiste ja se on näin ollen helppo tislata pois. Prinsin reaktiolla saadun tuoteseoksen happamalla tai emäksisellä hydrolyysillä valmistetaan kaavan VII mukainen laktonidioli



(VII)

Kaavan VII mukainen yhdiste on tunnettu ammattikirjallisuudesta (J.A.C.S. 93, 1491 [1971]). Mainitussa kirjallisuusviitteessä on esitetty toinen yhdisteen valmistamismenetelmä, sen sulamispiste ja optinen rotaatio. Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetun kaavan VII mukaisen yhdisteen fysikaaliset ominaisuudet ovat samat kuin ammattikirjallisuudessa esitetyt.

Kun kaavan VII mukainen optisesti aktiivinen yhdiste valmistetaan happokatalyyttimetanolyysillä, liottimen haihduttamisen jälkeen jäänyt kiteinen raakatuote voidaan selektiivisellä asyloinnilla saattaa kaavan IV mukaiseksi yhdisteeksi (unkarilainen patenttihakemus CI-1652) tai selektiivisellä hapetuksella kaavan V mukaiseksi yhdisteeksi (unkarilainen patenttihakemus CI-1645) ilman enempää puhdistusta.

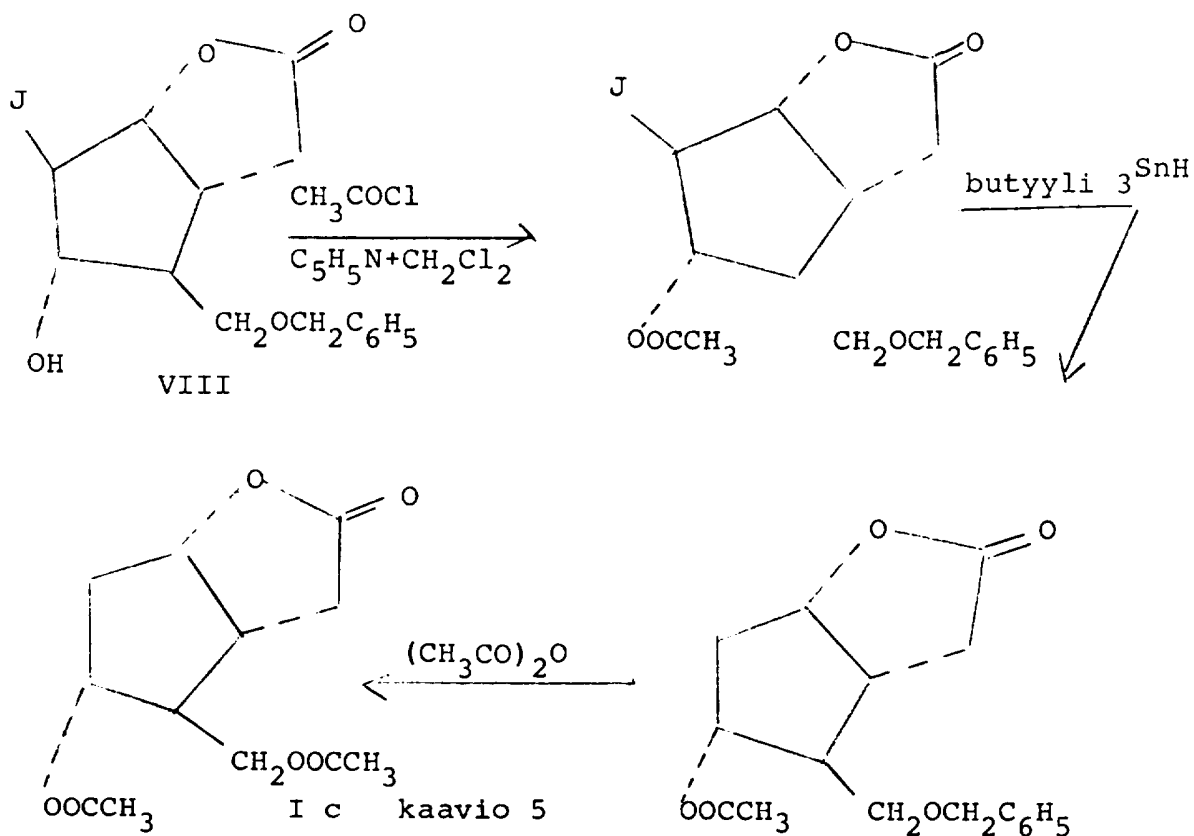
Alkoholyysi, jossa on katalyyttinä alkalialkoksidi tai alkalikarbonaatti, voidaan suorittaa huoneen lämmössä mutta tässä tapauksessa on tarkoituksenmukaista poistaa neutraloinnin tuloksena saatu suola ennen liuottimen haihduttamista, esimerkiksi suodattamalla seos silikageelipylvään läpi.

Kaavan VII mukainen yhdiste voidaan uudelleen kiteyttää etyyliasetatista, etyyliasetatti/heksaanista tai asetonitriili/eetteristä. Uudelleen kiteyttämisen jälkeen saadaan kaavan VII mukais-

ta yhdistettä 80-90 %:sena saantona (laskettuna kaavan II mukaisesta lähtöyhdisteestä).

Prinsin reaktiolla saatu primäärinen tuoteseos voidaan muuttaa in situ-asetyloinnilla kaavan Ic mukaiseksi laktonidiolidiasetaatiksi lähes kvantitatiivisesti. Niin muodoin voidaan kaavan Ic mukaista yhdistettä saada 90-95:sina saantoina, kun lähtöyhdisteenä on kaavan II mukainen yhdiste.

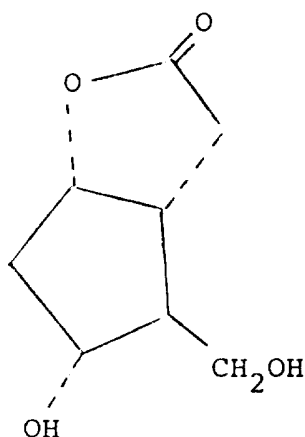
Prinsin reaktiolla valmistetun kaavan Ic mukaisen yhdisteen absoluuttisen ja relatiivisen konfiguraation todistamiseksi valmistettiin yhdiste myös reaktiokaavion 5 mukaisesti.



Lähtöaineena käytettiin kaavan VIII mukaista, Corey'n synteesistä tunnettua jodilaktonia, jota transformoitiin vaikuttamatta kuitenkaan kiraalikeskuksiin. Näin saatu yhdiste sekä sen optinen rotaatio oli sama kuin Prinsin reaktiolla kaavan II mukaisesta (-)-yhdisteestä valmistetulla kaavan Ic mukaisella vasemmalle kiertävällä yhdisteellä.

Kaavan Ia mukainen yhdiste voidaan valmistaa kaavan Ic mukaisen laktonidiolidiasetaatin osittaisella solvaatiodeasetyloinnilla.

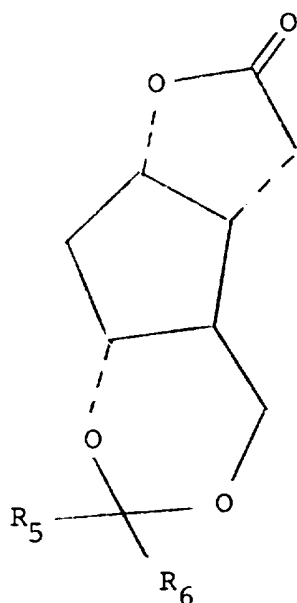
nilla. Kaavan Ia mukaista yhdistettä voidaan käyttää Coreyn synteesissä samalla tavalla kuin kaavan IV mukaista yhdistettä. Saimme selville että tämä deasetylointi ei voi olla ehdottoman selektiivinen edellä kuvatun asyylimigraation johdosta. Kaavojen Ib ja Ic mukaisten yhdisteiden määrä reaktioseoksessa voidaan kuitenkin rajoittaa mahdollisimman pieneksi valitsemalla parhaat mahdolliset protoni-, alkoksidi- ja karbonaattipitoisuudet, paras mahdollinen reaktioaika sekä ennen kaikkea reaktiolämpötila. Osittaisen deasetyloinnin tapahduttua kaavan Ia mukainen yhdiste voidaan erottaa kaavojen Ib ja Ic mukaisista yhdisteistä pylväskromatografialla. Erottaminen suoritetaan silikageelipylväällä gradienttieluointitekniikalla käyttämällä eluenttina etyyliasetaatin ja metanolin seosta, jonka metanolipitoisuus on kasvava. Ensimmäiset fraktiot sisältävät ennen kaikkea kaavan Ib mukaista yhdistettä, seuraavat kaavan Ia mukaista yhdistettä ja sitten saadaan kaavan Id mukainen yhdiste.



(Id)

Kun saadun kaavan Id mukaisen laktonidiolin annetaan reagoi-
da paraformaldehydin ylimäärän kanssa bentseenissä pienen määrän
fosforioksikloridia ollessa läsnä katalyyttinä, suljetussa sys-
teemissä huoneen lämmössä muutaman päivän ajan, saadaan yleisen
kaavan IX mukainen 1,3-dioksaanijohdannainen, jonka kaava on

69073



(IX)

jossa R⁵ ja R⁶ tarkoittavat vetyä. Pieniä määriä tätä tuotetta voidaan myös havaita Prinsin reaktiolla saaduissa tuotteissa. Edellä kuvattu syklisen asetaalin muodostumiseen johtava reaktio voidaan myös suorittaa muilla aldehydeilla ja ketoneilla. Niin muodoin, kun formaldehydi korvataan bentsaldehydillä tai vastaavasti asetonilla, saadaan kaavan IX mukainen yhdiste; jossa R⁵ on fenyyli ja R⁶ on vety tai R⁵ ja R⁶ tarkoittavat kumpikin metyyliä.

Näin saadut yleisen kaavan IX mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia lähtöaineita, jotka sisältävät suojatussa muodossa kaavan Id mukaiset kaksi hydroksyyliä. Suojaava syklinen asetaali voidaan kuitenkin poistaa helposti laimeassa happoväliaineessa.

Kaavan II mukaisella yhdisteellä suoritettussa Prinsin reaktiossa etikkahappo voidaan myös korvata muilla alempialkaanikarboksyylihapoilla. Reaktio voidaan myös suorittaa yksi, kaksi tai kolme halogeenia sisältävillä alempialkaanikarboksyylihapoilla.

Reaktio voidaan myös suorittaa hapon läsnäollessa. Tässä tapauksessa lisätään konsentroitu rikkihappokatalyytti ja sitten kaavan II mukainen yhdiste formaldehydin vesiliuokseen.

Suljettu systeemi pidetään sitten 70°C:ssa 70-80 tunnin ajan. Päätuote on kaavan Id mukainen yhdiste, mutta saadaan myös pieni määrä kaavan IX mukaista yhdistettä, jossa R⁵ ja R⁶ ovat vety. Kaa-

van Id mukainen yhdiste voidaan eristää seoksesta kromatografisesti. Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

Esimerkki 1

Formaldehydin lisääminen (-)-3,3a β ,6,6a β -tetrahydro-2H-syklopenteno[b]furaani-2-oniin.

2,1 g paraformaldehydiä (polyoksimetyyleeniä) suspensoidaan suljettavassa lasiputkessa tai lasitulpalla varustetussa pullossa 15 ml:aan jäätikkää ja lisätään siihen huoneen lämmössä tipottain sekoittamalla 1 g konsentroitua rikkihappoa. Lyhytaikaisen sekoittamisen jälkeen 50-70 % formaldehydipolymeeria liukenee (depolymerointi voidaan saattaa loppuun pitämällä seos 50-60°C:ssa 30-40 minuutin ajan). Sen jälkeen lisätään yllämainittuun liuokseen 2,3 g (18,5 millimoolia) (-)-3,3a β ,6,6a β -tetrahydro-2H-syklopenteno[b]furaani-2-onia/kaavan II (-)-yhdistettää/ sekoittaen tipottain 20-25°C:ssa. Lisäys suoritetaan loppuun 5-10 minuutin sisällä. Putki tai pullo suljetaan ja lämpötila kohotetaan 70°C:een 1-3 tunnissa. Seosta sekoitetaan tässä lämpötilassa 24-30 tunnin ajan. Lämpötila nostetaan sitten 80°C:een ja reaktioseosta sekoitetaan tässä lämpötilassa 20-24 tuntia, jolloin reaktioseoksen väri näyttää vaaleanruskeahkolta. Jäähdytyksen jälkeen seos tehdään happamaksi ja siihen lisätään 3 g kuivaa natriumasetaattia, sitten haihdutetaan suurin osa tulokseksi saadusta etikkahaposta vakuuissa (15 torr, 40-50°C). Jäännös liuotetaan etyyliasetaattiin (20-30 ml) ja pestään neutraaliksi useaan kertaan kyllästetyllä natriumkarbonaattiliuoksella. Vesihuuhdontajäte uutetaan 3 x 15 ml:lla etyyliasetaattia. Yhdistetyt etyyliasetaattiliuokset pestään 2 x 5 ml:lla kyllästettyä suolaliuosta, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja siitä poistetaan liuotin. Saadaan 4,5-4,8 g keltaruskeaa öljyä. Kokonaishäviömittausten (t.l.c) mukaan 90 % saadusta tuotteesta on kaavan Ic mukaista laktonidiolidiasetaattia.

Esimerkki 2

(-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -heksahydro-4 β -asetoksimetyyli-5 α -asetoksi-2H-syklopenta[b]furaani-2-oni (kaavan Ic mukainen yhdiste).

Suoritetaan esimerkissä 1 esitetyllä tavalla Prinsin reaktio sillä eroituksella että kun pullo on avattu ja natriumasetaatti lisätty, haihdutetaan vain puolet etikkahaposta, lisätään sitten reaktioseokseen 2-3 ml asetanhydridiä, jota sitten sekoitetaan

40-50°C:ssa 2 tuntia ja haihdutetaan. Jännöksen suhteen toimintaan esimerkki 1 mukaisesti. Kun saatu kaavan Ic mukainen yhdiste eluoidaan piihappogeelipylväällä (200-250 g) dikloorimetaanin ja etyyliasetaatin 1:1 seoksella, saadaan 3,8-4,0 g tuotetta, jonka fysikaaliset ominaisuudet ovat seuraavat:

$[\alpha]_D^{25} = -57,6^\circ \pm 0,5^\circ$ (c = 0,93, kloroformi)

$R_f = 0,53$ (GF₂₅₄ Stahlin piigelilevyllä, etyyliasetaatin kanssa)

$R_f = 0,38$ (yllämainitulla levyllä bentseenin ja etyyliasetaatin 1:1 - seoksen kanssa)

$R_f = 0,7$ (yllämainitulla levyllä, bentseenin ja etyyliasetaatin 3:1 - seoksen kanssa)

$R_f = 0,71$ (yllämainitulla levyllä, etyyliasetaatin ja metanolin 6:1 - seoksen kanssa)

IR ($\nu_{\max}$) = 2950, 1770, 1740, 1740, 1360, 1230, 1160, 1060 ja 1030 cm^{-1} .

NMR (C^{13}): Suluissa on annettu resonanssitulokset ja rakenne-elementtien määritteet

176,75 ($\text{-}\overset{\cdot}{\text{C}}=\text{O}$, (laktoni)), 171,15 ($\text{-}\overset{\cdot}{\text{C}}\text{OO-}$), 170,80 ($\text{-}\overset{\cdot}{\text{C}}\text{OO-}$), 84,01 (d, $\text{-}\overset{\cdot}{\text{CH}}\text{-O-}$) 76,95 (d, $\text{-}\overset{\cdot}{\text{CH}}\text{-O-}$), 63,96 (t, $\text{-}\overset{\cdot}{\text{CH}}_2\text{-OOC-CH}_3$), 51,35 (d, $\text{-}\overset{\cdot}{\text{CH}}\text{-}$), 40,57 (d, $\text{-}\overset{\cdot}{\text{CH}}\text{-}$), 38,10 (t, $\text{-}\overset{\cdot}{\text{CH}}_2\text{-}$), 35,74 (t, $\text{-}\overset{\cdot}{\text{CH}}_2\text{-}$), 21,05 (q, $\text{-}\overset{\cdot}{\text{CH}}_3$) ja 20,79 (Q $\text{-}\overset{\cdot}{\text{CH}}_3$) ja 20,79 (q, $\text{-}\overset{\cdot}{\text{CH}}_3$).

Esimerkki 3

(-)-3,3a β ,4,5 β ,6a β -heksahydro-4 β -hydroksimetyyli-5 α -hydroksi-2H-syklopenta[b]furaani-2-oni (kaavan Id mukainen yhdiste)

Liuokseen, joka sisältää 768 mg (3 millimoolia) kaavan Ic mukaista laktonidiolidiasetaattia 15 ml:ssa metanolia, lisätään 5 ml natriummetoksidin 0,6 M liuosta metanolissa huoneen lämmössä. Reaktio saatetaan loppuun 45-50 minuutissa. Kokonaishäviömittausten mukaan liuos sisältää vain otsakeyhdistettä. Sen jälkeen lisätään reaktioseokseen 0,3-0,5 ml etikkahappoa tipoittain sekoittaen ja metanoli poistetaan haihduttamalla vakuuissa. Jännös liuotetaan 10 ml:aan etyyliasetaatin ja metanolin 4:1-seosta ja liuos suodatetaan 12-15 g:sta piihappogeeliä valmistetun pylvään läpi. Pylväs pestään 80-100 ml:lla etyyliasetaatin ja metanolin 4:1-seosta. Mikäli laktonidiolidiasetaatti sisälsi myös pieniä määriä Prinsin reaktiosta jäänyttä kaavan II mukaista tyydyttämätöntä laktonia, ensimmäiset 1-25 ml eluaattia otetaan talteen erikseen. Seuraavat

35-80 eluaattia sisältävät kaavan Id mukaisen kemiallisesti puh-
taan yhdisteen. Kun tämä fraktio haihdutetaan saadaan 400-500 ml
tuotetta. Ennen mahdollista uutta puhdistusta tuote on suositel-
tavaa liuottaa pieneen määrään asetonitriiliä ja laimentaa eette-
rillä, kunnes se samenee lievästi. Puhdas tuote kiteytyy kauniin
muotoisiksi kiteiksi jääkaapissa. Fysikaaliset ominaisuudet:

Sulamispiste: 117,5-118,5°C.

$[\alpha]_D^{25} = -43,4^\circ \pm 0,5^\circ$ (c = 1,4 metanoli)

$R_f = 0,1$ (GF₂₅₄ Stahlin piigelilevyllä, etyyliasetaatin kanssa)

$R_f = 0,35$ (yllämainitulla levyllä, mutta etyyliasetaatin ja me-
tanolin 6:1-seoksella)

IR (max) = 3350, 2900, 1755, 1170, 1070 ja 1030 cm⁻¹.

Tuote osoittautui samanlaiseksi kuin toisella tavalla val-
mistettu autenttinen näyte.

Esimerkki 4

(-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -heksahydro-4 β -hydroksimetyyli-5 α -hyd-
rokso-2H-syklopenta[b]furaani-2-oni (kaavan Id mukainen yhdiste).

Liuokseen, joka sisältää 910 mg (3,58 millimoolia) kaavan
Ic mukaista laktonidiolidiasetaattia 15 ml:ssa metanolia lisätään
50 ml p-tolueenisulfonihappoliuosta 3 ml:ssa metanolia ja reaktio-
seosta sekoitetaan tislauSJäähdyttimellä varustetussa pullossa vesi-
hauteessa 68-72°C:ssa ja tislataan pois muodostunut metyyliasetaat-
ti. Reaktio saatetaan loppuun noin 8-10 tunnissa sen jälkeen kun
on tislattu pois noin 5-6 ml metyyliasetaatin ja metanolin seosta.
Nostaen vesihauteen lämpötilaa tislataan pois vielä toinen 5-6 ml:n
annos metanolia ja jäännös poistetaan aseotrooppisella tislauksella
bentseenillä (aseotrooppisen seoksen kiehumispiste: 56°C). Bentseeni
haihdutetaan vakuuissa ja tuote puhdistetaan pylväskromatografial-
la kuten edellisessä esimerkissäkin. Saadaan 570-580 mg (93-95 %)
otsakeyhdistettä. Saadan tuotteen fysikaaliset ominaisuudet ovat
samat kuin esimerkin 3 mukaisen yhdisteen.

Esimerkki 5

(-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -heksahydro-4 β -hydroksimetyyli-5 α -asetok-
si-2H-syklopenta[b]furaani-2-oni (kaavan Ia mukainen yhdiste).

Liuokseen, joka sisältää 600 mg (2,36 millimoolia) kaavan Ic mukaista laktonidiolidiasetaattia 15 ml:ssa metanolia, lisätään 40 mg p-tolueenisulfonihapon liuosta 3 ml:ssa metanolia ja reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämmössä 8-10 tuntia. Reaktiota kontrolloidaan t.l.c:llä.

Stahlin piigeelelilevyllä saadut seoksen päätuotteiden R_f -arvot ovat seuraavat:

Kaava	Etyyliasetaat	Etyyliasetatin ja metanolin 6:1-seos
Ia	0,26	0,49
Ib	0,42	0,61
Ic	0,53	0,71
Id	0,10	0,35

Kun reaktio on saatu päätökseen, seoksen suhteen toimitaan esimerkissä 3 esitetyllä tavalla.

Saatu vaaleankeltainen öljy tutkitaan kromatografisesti käyttäen tilavuudeltaan 50-100-kertaista piihappogeelipylvästä sekä eluenttina asetaatin ja metanolin seosta nostaen vähitellen metanolipitoisuus suhteesta 8:1 suhteeseen 3:1. Fraktioilla suoritetaan t.l.c.-mittaukset ja samoja tuotteita sisältävät fraktiot yhdistetään ja haihdutetaan. Näin saadaan 310 mg (62 %) kaavan Ia mukaista laktonidiolimonoasetaatia.

Esimerkki 6

(⁺)-3,3a β ,4,5,6,6a β ,7-heksahydro-4 β -hydroksimetyyli-5 α -hydroksi-2H-syklopenta[b]furaani-2-oni (kaavan Id mukainen yhdiste)

9 ml:aan 36-38 %:sta formaldehydin vesiliuosta lisätään 1 ml konsentroitua rikkihappoa sekoittaen se pieninä annoksina samalla jäädhyttään, jonka jälkeen 1 g (8,0 millimoolia) (⁺)-3,3a β ,6,6a β -tetrahydro-2H-syklopenta[b]furaani-2-onia lisätään seokseen. Reaktioseoksen sisältävä pullo suljetaan ja sitä pidetään 70°C:ssa 70-80 tuntia. Saatu kellanruskea öljymäinen aine kaadetaan 3 g:aan natriumkarbonaattia pullon avaamisen jälkeen ja suspensio uutetaan huolellisesti etyyliasetaatilla. Yhdistetyt etyyliasetaatit uutetaan pestään suolavedellä, kuivataan natriumsulfaatilla, jonka jälkeen etyyliasetaatit haihdutetaan. Keltainen jäännösöljy sisältää pääkomponenttinaan kaavan Id mukaisen laktonidiolin yhdessä yleisen kaavan IX mukaisen yhdisteen, jossa R^5 ja R^6 on vety, sekä useita

tunnistamattomia sivutuotteita. Kaavan Id mukainen yhdiste eristetään esimerkissä 3 esitetyllä pylväskromatografialla. Saadun kaavan Id mukaisen raseemisen yhdisteen fysikaaliset ominaisuudet ovat samat kuin esimerkissä 3 saadun (-)-enantiomeeridiolin, paitsi sulamispiste. Raseemisen tuotteen sp. on 91-92°C.

Esimerkki 7

(-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -heksahydro-4 β -diklooriasetoksimetyyli-5 α -diklooriasetoksi-2H-syklopenta[$\bar{b}$]furaani-2-oni.

Paraformaldehydin depolymerointi suoritetaan esimerkissä 1 kuvatulla tavalla, mutta niin, että tämä on 10 g dikloorietikkahappoa jääetikan asemasta. (-)-3,3a β ,6,6a β -tetrahydro-2H-syklopenta[$\bar{b}$]furaani-2-onia liuotetaan 14 g:aan dikloorietikkahappoa, jolloin saadaan 6,7-7 g tuotetta, jota käsitellään edelleen esimerkissä 2 kuvatulla tavalla, mutta käyttämällä dikloorietikkahappoanhydridiä etikkahappoanhydridin asemasta. Saadaan 6-6,3 g tuotetta, $R_f = 0,25$ (bentseeni: etyyliasetaatti = 2:1).

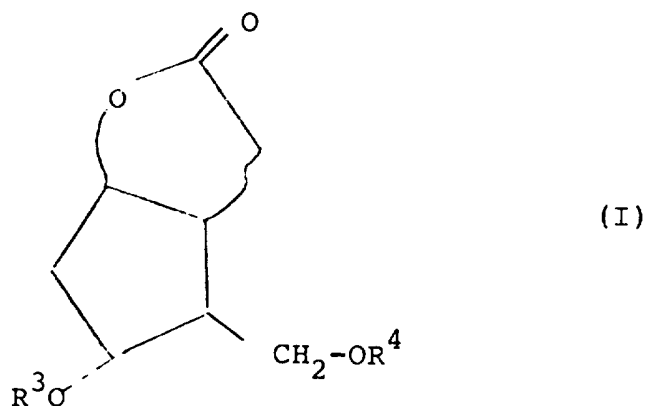
Esimerkki 8

(-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -heksahydro-4 β -triklooriasetoksimetyyli-5 α -triklooriasetoksi-2H-syklopenta[$\bar{b}$]furaani-2-oni.

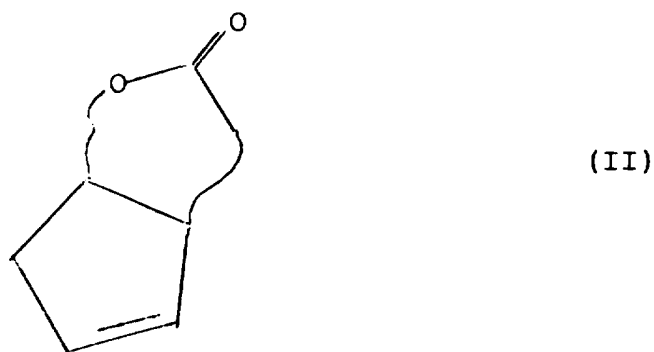
Paraformaldehydin depolymerointi suoritetaan esimerkissä 1 kuvatulla tavalla, mutta käyttämällä 10 g trikloorietikkahappoa jääetikan asemasta ja käyttämällä lämpötilaa 58-60°C. (-)-3,3a β ,6,6a β -tetrahydro-2H-syklopenta[$\bar{b}$]furaani-2-onia liuotetaan 15 g:aan trikloorietikkahappoa 60°C:ssa, jolloin saadaan 8,3-8,5 g tuotetta, jota käsitellään edelleen esimerkissä 2 kuvatulla tavalla, mutta käyttämällä 1-2 ml trikloorietikkahappo-anhydridiä etikkahappoanhydridin asemasta. Saadaan 7-7,2 g tuotetta, $R_f = 0,41$ (bentseeni: etyyliasetaatti = 1:1).

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä optisesti aktiivisten tai raseemisten laktoni-dioli johdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on



jossa R^3 ja R^4 tarkoittavat vetyä tai alempaa alkanoyyliä, joka voi olla substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella halogeenilla, tai R^3 ja R^4 muodostavat yhdessä metyleeniryhmän, t u n n e t t u siitä, että optisesti aktiivinen tai raseeminen laktoni, jonka kaava on



saatetaan reagoimaan formaldehydin tai formaldehydipolymeraatin kanssa, jolloin läsnä on vahvan hapon ja veden seos tai alempi alkaanikarboksyylihappo, joka voi olla substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella halogeenilla, minkä jälkeen haluttaessa saadulle kaavan I mukaiselle yhdisteelle, jossa R^3 ja/tai R^4 tarkoittavat alempaa alkanoyyliä, joka voi olla substituoitu yhdellä kahdella tai kolmella halogeenilla, suoritetaan osittainen tai

tai täydellinen hydrolyysi happamassa tai emäksisessä väliaineessa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että se suoritetaan reaktioväliaineessa, joka alempa-
na alkaanikarboksyylimahpona sisältää etikkahappoa, jolloin saa-
daan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^3 ja/tai R^4 tarkoittavat
asetyyliä.

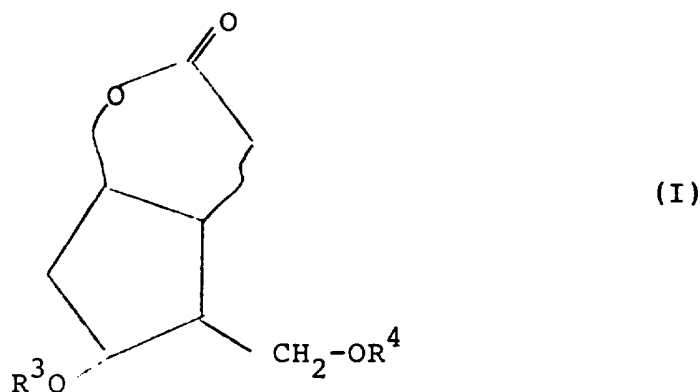
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että vahvana happona käytetään rikkihappoa.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että kaavan II mukainen laktoni saatetaan reagoimaan
formaldehydin kanssa alemman alkaanikarboksyylimahpon läsnäollessa,
joka voi olla substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmelle halogee-
nilla.

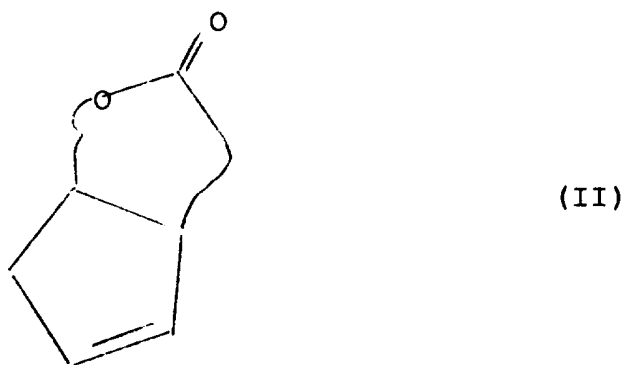
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että kaavan II mukainen laktoni saatetaan reagoimaan
formaldehydin vesiliuoksen kanssa rikkihapon läsnäollessa.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av optiskt aktiva eller racemiska laktondiolderivat med formeln



där R^3 och R^4 betecknar väte eller lägre alkanoyl, som kan vara substituerad med en, två eller tre halogener, eller R^3 och R^4 bildar tillsammans en metylengrupp, k ä n n e t e c k n a t d ä r a v, att, en optisk aktiv eller racemiskt lakton med formeln



omsätts med formaldehyd eller ett formaldehydpolymerisat, varvid närvarande är en blandning av en stark syra och vatten eller en lägre alkankarboxylsyra, som kan vara substituerad med en, två eller tre halogener, varefter, om så önskas, en erhållen förening med formeln I, där R^3 och/eller R^4 betecknar lägre alkanoyl, som kan vara substituerad med en, två eller tre halogener, underkastas partiell eller fullständig hydrolys eller alkoholys i ett surt eller basiskt medium.

69073

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att det utförs i ett reaktionsmedium innehållande
ättiksyra som lägre alkankarboxylsyra.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att svavelsyra används som stark syra.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att laktonen med formeln II omsätts med formaldehyd
i närvaro av en lägre alkankarboxylsyra, som kan vara substituerad
med en, två eller tre halogener.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att laktonen med formeln II omsätts med en vatten-
lösning av formaldehyd i närvaro av svavelsyra.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer:

J.A.C.S..93, 1491/1971.