

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 761270 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 761270

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **06.05.1976**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **06.05.1976**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **07.11.1976**

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

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

06.05.1975 FR 7514119

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Agence Nationale de Valorisation de la, 13, rue de Madeleine Michelis Neuilly-sur-Seine, Hauts-de-Seine, France, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Crabbe, Pierre, France, RANSKA, (FR)

2 • Greene, Andrew, France, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Ruska & Co Oy, Runeberginkatu 5, 00100 Helsinki

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

Syklopentaanikoostumus ja sen käyttö prostaglandiinien synteesiä varten

Cyklopentankomposition och dess användning för syntes av prostaglandiner

Agence Nationale De Valorisation De La Recherche
(A.N.V.A.R.)

Syklopentaanikoostumus ja sen käyttö prostaglandiinien synteesiä varten
Cyklopentankomposition och dess användning för syntes av prostaglandiner

Tämän keksinnön kohteena on kemialliselta luonteeltaan syklopentaanikoostumus, joka ensi sijassa on tarkoitettu synteesin väliniveleksi valmistettaessa sinänsä tunnettuja prostaglandiineja.

Prostaglandiinit muodostavat laajan ryhmän aineita, joilla on biologista laatua olevia keskenään erilaisia vaikutuksia imettäväisiin ja tällöin erityisesti ihmisiin.

Vaikkakin kyseessä olevia yhdisteitä voidaan uuttaa imettäväisten monista erilaisista kudoksista, elimistä ja orgaanisista nesteistä, tällä tavalla saatujen prostaglandiinien määrät ovat hyvin pieniä, lukuunottamatta Plexaura homomallan coraxista uutettuja prostaglandiini A_2 :n metyyliestereitä. Katso mm. A.J. Weinheimerin y.m. tätä asiaa käsitteleviä kirjoituksia julkaisussa Tetrahedron Letters, 5183 (1969), jossa tämä kirjoittaja mainitsee, että esimerkiksi Plexaura homomallan, jota pyydystetään Karibian merestä, corax sisältää suuria määriä ryhmän PGA_2 mukaisia prostaglandiineja, joiden C-15 sisältävällä hydroksyyllillä oli hyvin erikoinen muoto, joka merkittiin R-muodoksi. W.P. Schneider y.m. ovat julkaisussa J.Amer.Chem.Soc. 94, 2122 (1972) samoin kuin A. Prince y.m. julkaisussa Prostaglandines, 3, 531 (1973) esittäneet, että Plexaura homomallan tietyt muodot sisältävät prostaglandiinin tyyppiä A_2 , jonka absoluuttinen hydroksyyliumuoto C-15 kyseessä ollessa on tyyppiä S, ts. samanlainen kuin imettäväisten prostaglandiineissa.

Viime aikoina on suoritettu kokeita synteessin aikaansaamiseksi prostaglandiinien kemiallista tietä valmistamista varten, niin että tulisi mahdolliseksi valmistaa näitä yhdisteitä taloudellisesti suuressa määrässä. Esimerkiksi voidaan viitata seuraaviin kirjallisuuslähteisiin, jotka esittävät erilaisia tällaisia prosesseja, nimittäin:

Tetrahedron Letters, 2093 (1967)

J.Amer.Chem.Soc., 90, 3245 (1968) sama julkaisu 91, 5364 (1969); 91, 5675 (1969); 92, 2586 (1970); 93, 1489 (1971); 93, 5594 (1971); 94, 4342 ja 4343 (1972); 95, 1676 (1973); 95, 6853 (1973); 96, 6774 (1974) sekä 97, 857 ja 865 (1975).

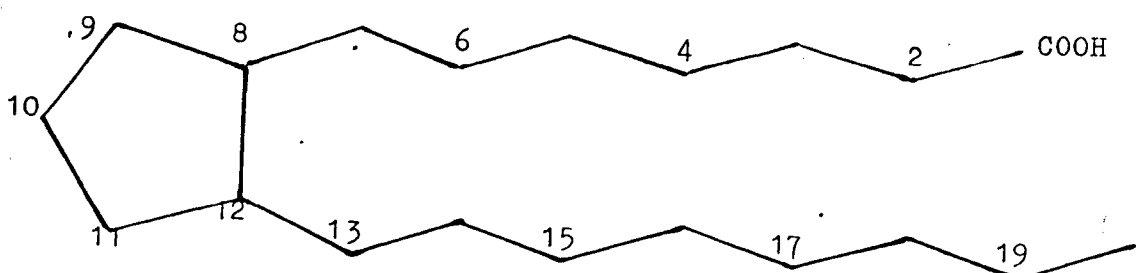
Joka tapauksessa kuitenkin ehdotettu synteesi on käsittänyt hyvin suuren lukumäärän vaiheita, suuruusluokkaa 20-25 vaihetta. Kokemuksesta tiedetään jo, että vaikka jokainen erillinen vaihe voidaan suorittaa hyvällä taloudellisuudella, niin koko sarja näitä synteessin vaiheita tulee liian vähän tuottavaksi, koska saadaan ainoastaan saanto, joka on suuruusluokkaa alle 1%.

Tämä keksintö lähtee siitä, että on mahdollista aikaansaada prostaglandiinien synteesi, joka vaatii ainoastaan pienen lukumäärän vaiheita, esimerkiksi suuruusluokkaa kymmenen ja samanaikaisesti parantaa saantoa sekä lyhentää synteessin suorittamisen kokonaisaikaa, mitkä kaikki yhdessä antavat mahdollisuuden suorittaa synteesi taloudellisella tavalla teollisessa mittakaavassa.

Tämän keksinnön mukaiset koostumukset on siten tarkoitettu muodostamaan pohjan prostaglandiinien synteessille nopeatoimisena prosessina, joka muun muassa yksinkertaisuutensa ansiosta tekee mahdolliseksi erinomaisen hyvät ominaisuudet omaavien prostaglandiinien valmistuksen.

Keksinnön kohteena on myöskin menetelmä näiden koostumusten valmistamiseksi sekä koostumusten sovellutus prostaglandiinien synteisiin.

Tässä yhteydessä huomautetaan, että prostaglandiineihin kuuluu ryhmä rasvahappoja, joissa on 20 hiiliatomia asemassa 8 ja asemassa 12 olevien hiiliatomien välisenä yhteytenä, niin että ne muodostavat syklopentaaniryhmän, joka sisältää jatkuvan, alifaattisen, tyydyttämättömän ketjun. Prostaglandiineiden, jotka ovat peräisin prostaanihapon tällaisesta rungosta, numeroinnilla voi olla esimerkiksi seuraava luonne:



Kirjallisuudesta, jossa on esitetty luonnollisten prostaglandiinien määritteitä ja lähemmin selvitetty niiden pääasiallisia vaikutuksia, mainittakoon seuraavaa:

U.S. von Euler ja R. Eliasson, "Prostaglandines", Academic Press, Lontoo, 1967.

S. Bergström, "Recent Progress in Hormone Research", 22, 153 (1966).

Tidskriften "Science", 157, 382 (1967).

P. Ramwell ja J.E. Shaw, "Prostaglandine", Ann. N.Y. Acad.Sci., 180, siv. 1-568 (1971).

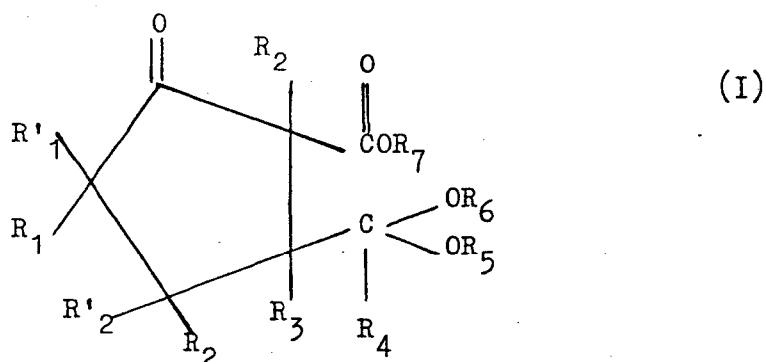
P.W. Ramwell, "The Prostaglandines", Plenum Press, Lontoo, 1973.

J.C. Colbert, "Prostaglandines, Isolation and Synthesis", Noyes Data Corp., Lontoo (1973).

B. Samuelson ja R. Paoletti, "Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research", Vol. 1 ja 2, Raven Press, New York (1976).

Seuraavassa tullaan tavalliseen tapaan α -substituentit, ts. sellaiset substituentit, jotka sen tason jälkeen, jonka syklopentaanirengas määrää, merkitsemään pilkkuviivoilla, samalla kun β -luonnetta olevat substituentit, ts. substituentit, jotka sijaitsevat syklopentaanirenkaan edessä, merkitään merkillä $\blacktriangle$. Sinikäyrän ($\sim$) muotoiset yhdysviivat ilmoittavat, että substituentit voivat olla joko α -asemassa tai β -asemassa, samalla kun yhtenäiset yhdysviivat eivät ilmaise mitään erityistä asemaa, jossa kyseessä olevat substituentit ovat. Kaksinkertaisilla yhtenäisillä viivoilla merkitään tietyissä tapauksissa mahdollisia kaksoissidoksia.

Keksinnön kohteena on erityisesti asetcalit, jotka ovat peräisin seuraavan kaavan (I) mukaisesta syklopentaani-2,1-karbonihaposta:



Kaavassa (I) R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R_4 ja R_8 tarkoittavat kukin vetyatomia tai halogeeniatomia tai luonteeltaan alifaattista ryhmää tai hydroksimetyyliryhmää, joka voi olla vapaa tai sidottu tai syaaniryhmää, R'_2 voi olla aroyli-ryhmä, sykloalifaattinen ryhmä tai hydroksidiryhmä, joka voi olla vapaa tai sidottu, tällöin R'_1 ja R'_2 voivat kumpikin tarkoittaa kaksoisyhdistettä

tai alkyyliä tai alkenyyliä ja viimeksi mainitut voivat olla substituoituja tai substituomattomia, R_5 ja R_6 tarkoittavat kumpikin alifaattista ryhmää tai yhdessä alkyyliryhmää tai alkenyyliä ja tällöin viimeksi mainitut voivat olla joko substituoituja tai substituomattomia ja lopuksi R_7 tarkoittaa vetyatomia tai halogeeniatomia tai alifaattista ryhmää tai aryyliä tai sykloalifaattista, substituotua tai substituomatonta ryhmää tai terpeeniryhmää tai substituotua silyyliä tai metalliyhdistettä sekä amideja ja vastaavien happojen anhydridejä.

Käsitteellä "alifaattinen ryhmä" tarkoitetaan tässä yhteydessä ryhmää, jonka hiiliatomi varmistaa sidoksen, mutta ei kuulu jäsenenä renkaaseen. Tällaisista ryhmistä mainittakoon erityisesti seuraavat alifaattiset ryhmät, nimittäin alkyyliryhmät alkenyyliä, alkynyyliä, aralifaattiset ryhmät, joiden joukosta ensi sijassa mainittakoon aralkyyliryhmät ja (sykloalifaattiset)-alifaattiset ryhmät ja tällöin erityisesti (sykloalkyyli)-alkyyli-ryhmät sekä (sykloalkenyyli)-alkyyli-ryhmät.

Edellä mainituista alkyyliryhmistä korostettakoon erityisesti korkeampia alkyyliryhmiä, jotka voivat olla tavallisia tai haarautuneita ja sisältää ainkain 10 hiiliatomia, tällöin erityisesti sellaisia, jotka sisältävät vähemmän kuin 4 hiiliatomia, esimerkiksi metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, n-butyli-, isobutyli- ja terbutyyli-ryhmät.

Vastaavalla tavalla alkenyyliä voi sopivasti olla korkeammat alkenyyliä, jotka voivat olla tavallisia tai haarautuneita, jotka voivat olla mono- tai di-tydyttämättömiä ja jotka sisältävät 2-10 hiiliatomia, sopivimmin kuitenkin 2-4 hiiliatomia, kuten vinyyliryhmä.

Alkyli- tai alkenyyliä voivat myös olla substituoitu halogeeniatomeilla ja tällöin ne voivat esimerkiksi olla substituoitu mono-, di- tai trifluorimetyyliä tai mono-, di- tai trikloorimetyyliä tai vieläpä nämä ryhmät voivat olla substituoitu monilla muilla yhdistelmillä, kuten hydroksi-, setoni- komplekseilla ja muilla komplekseilla.

Käyttökelpoisten aryyliä joukosta voidaan mainita ennen kaikkea monosykliset ryhmät, esimerkiksi fenyyliä ja sellaiset fenyyliä, jotka ovat tulleet substituoiduiksi halogeeniatomeilla ja hydroksi- tai alkyliä-ryhmillä.

Aralkyyliryhmä on sopivimmin ryhmät, jotka aryyli- tai alkyliosassaan sisältävät aineosia, joilla on samanlaiset ominaisuudet kuin edellä mainituilla alkyli- tai aryyliä-ryhmillä, esimerkiksi bensyyliä.

Sykloalkyyli- ja sykloalkenyyliä täytyy sopivimmin sisältää 3-6 ketju-

elintä ja ne voivat muodostua syklobutyyli- tai syklopentyyli-ryhmistä tai sykloheksyyli-ryhmästä tai vielä edullisemmin syklopropyyli- tai syklopropylidiini-ryhmästä.

Sykloalifaattiset ryhmät voivat olla substituoitu alifaattisilla ryhmillä tai kuulua hiilen ja alkyylin tai alkenyylin ketjumuodostuksiin, kuten edellä on selitetty.

Sykloalkyyli-alkenyyli-ryhmät sisältävät sopivasti syklisessä osassaan, kuten jo edellä on mainittu, mainitulla tavalla sykloalkyyli-ryhmien yhteydessä sellaisia ryhmiä alkyylisissä osissaan kuin edellä on mainittu alkyyliryhmien yhteydessä.

Alkyyli- ja alkenyyliketjujen täytyy sisältää 2-5 hiiliatomia samalla tavalla kuin eteeni-, propeeni-, buteeni-, etenyleeni-, propenyleeni- ja but-2-enyleeni-ketjujen. Nämä ketjut voivat olla substituoitu alkyyliryhmillä tai ne voivat olla yhtyneet alkyleeniketjujen tai alkenyleeniketjujen kanssa, jotka vuorostaan voivat olla täysin substituoituja tai eri tavoin substituoituja.

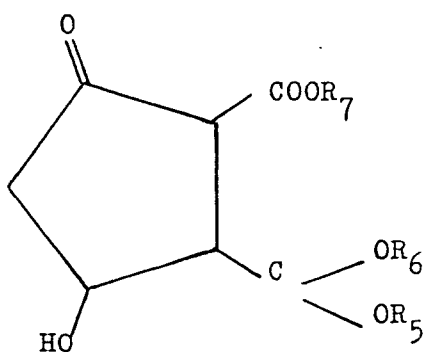
Terpeeniryhminä on sopivimmin mentyyli-, bornyyli- tai isobornyyli-ryhmät, liitettynä johonkin mielivaltaiseen ryhmään kuuluvaan mielivaltaiseen hiiliatomiin.

Käyttökelpoisten silyyli-ryhmien joukosta voidaan erityisesti mainita trisilyli-ryhmät. Kysymykseen tulevina metalliyhdisteinä on ensi sijassa alkalimetallien tai alkalisten maametallien, kuten natriumin, kaliumin tai kalsiumin yhdisteet.

Hydroksitoiminnat voivat olla peitetty tai suojattu millä tahansa sopivalla sinänsä tunnetulla menetelmällä erityisesti esteröimällä, eetteröimällä tai sentapaisella, jolloin esteröiminen on edullisin, jos se suoritetaan karbonihapolla, esimerkiksi alkanikarbonihapoilla.

Niinä halogeeneina, joita voidaan käyttää substituointiin, ovat fluori, bromi, kloori ja jodi, jolloin edullisimmin käytettävä on kloori.

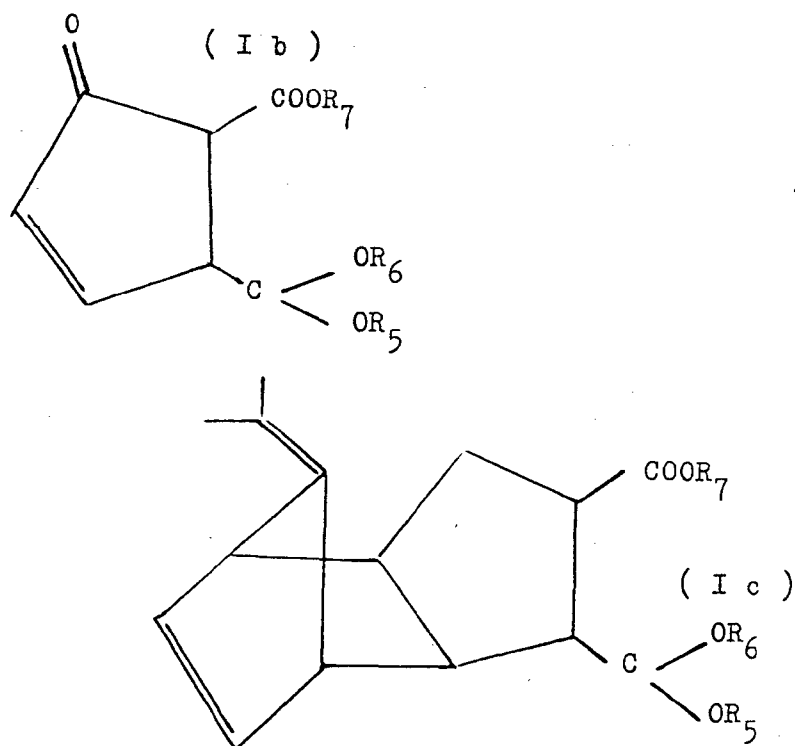
Sen yhdisteen, jolla on kaavan (I) mukainen yleinen kaava, erittäin edullinen muoto on seuraavan kaavan (Ia) mukainen:



(Ia)

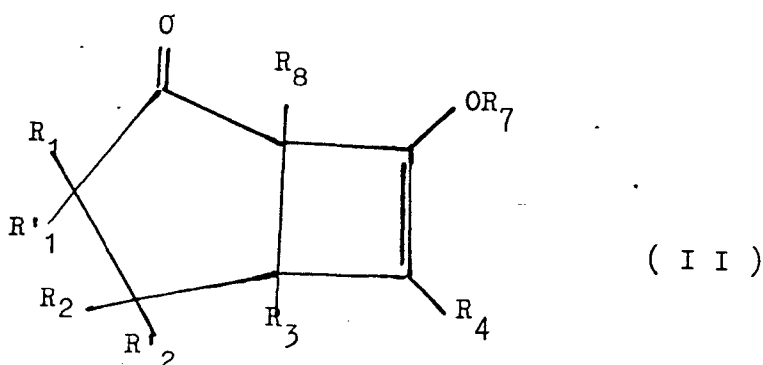
Tämä yhdiste substituoituna eri tavoin voi toimia erittäin edullisesti välinivelinä valmistettaessa sarjan E ja sarjan F mukaisia prostaglandiineja.

Edelleen voidaan käyttää seuraavien kaavojen Ib tai Ic mukaisia aineita:



Myöskin nämä yhdisteet voivat olla substituoitu eri tavoin. Ne ovat erittäin mielenkiintoisia välinivelinä sarjaan A kuuluvia prostaglandiineja valmistettaessa.

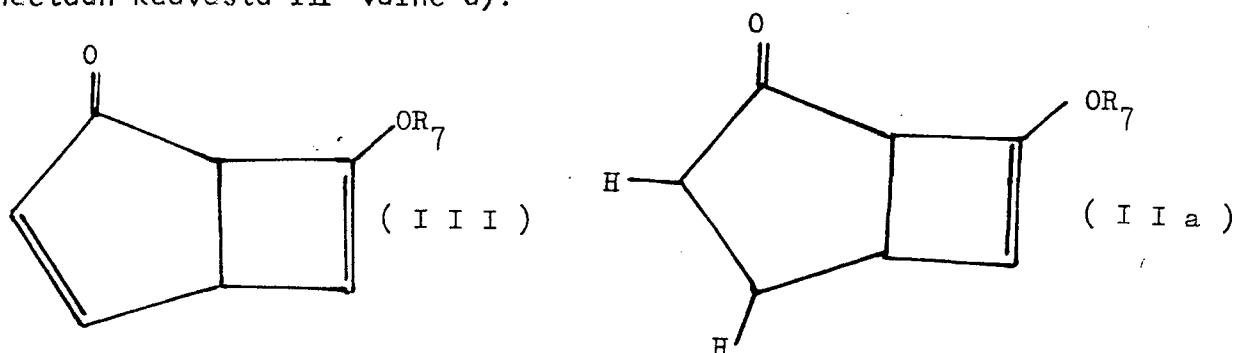
Keksinnön kohteena on myöskin menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi otsonolyysillä seuraavan kaavan II mukaan:



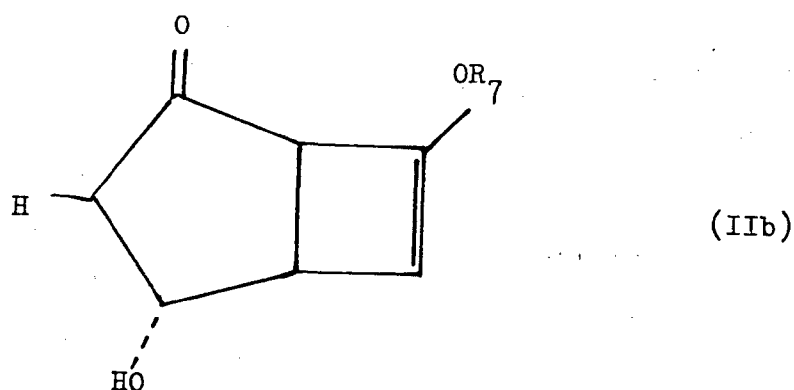
Tässä kaavassa R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R_4 , R_7 ja R_8 tarkoittavat samanlaisia yhdykselimiä kuin on jo mainittu kaavan (I) yhteydessä.

Otsonolyysi suoritetaan sopivimmin otsonin läsnäollessa alhaisessa lämpötilassa liuottimessa otsonidin valmistamiseksi ja sen jälkeen liuottimessa olevan otsonidin pelkistys rikkipitöisen anhydridin läsnäollessa, kuten on esitetty kirjallisuudessa, esim. R. de Master julkaisussa Diss. Abst. Int. B, 5871 (1971).

Liuoittimena, jota käytetään otsonidin valmistuksessa, voi sopivasti olla meteenikloridin ja metanolikloridin seos ja reaktio saatetaan tapahtumaan lämpötilassa -77°C , joka voidaan aikaansaada esimerkiksi hiilihappojään ja asetonin seoksen avulla. Muodostuvan otsonidin pelkistys aikaansaadaan lisäämällä nestemäistä, rikki-pitoista anhydridiä sekä aikaisemmin saatuun liuokseen näiden vastakkaisen polarisuuden omaavaa liuotinta. Viimeksi mainittu liuotin voi siten olla esimerkiksi alkoholia tai eri alkoholien, esimerkiksi metanolin, etanolin tai glykolin seosta. Rikki-pitoisen anhydridin, jonka kiehumispisteen edellytetään olevan noin -10°C , käyttö tekee välttämättömäksi työkennellä alhaisessa lämpötilassa, esimerkiksi noin -20°C . Käyttökelpoisena rikki-pitoisena anhydridinä voi olla sopivasti kaksoistislattu anhydridi. Anhydridi toimii otsonidin pelkistimenä ja kiihdyttää asetaatin muodostumista. Kaavan II mukainen koostumus voidaan sopivasti valmistaa seuraavalla tavalla: Lähdetään kaavasta III vaihe a):

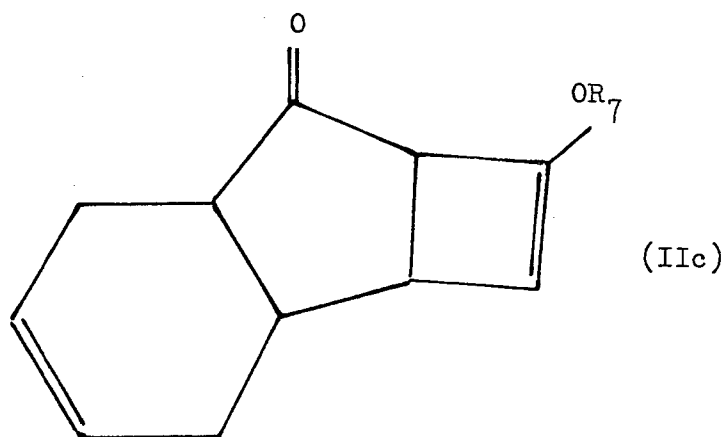


Kaavassa III R_7 tarkoittaa samaa kuin kaavassa I. Tämä nivel aikaansaadaan kaksoisyhdisteen valikoivalla pelkistyksellä 3,6-bisyklo[3,2,0] heptadieeni-2,1:n asemassa 3 erityisesti vetykausun avulla valikoivan katalyytin, kuten platinan läsnäollessa. Tällöin saadaan kaavan IIa mukainen yhdiste, jossa kaavassa R'_1 ja R'_2 ovat vetyatomeja, verrattuna kaavan II kanssa ja jossa R_7 :llä on sama merkitys kuin kaavassa I. Tämän jälkeen seuraa vaihe b). Tällöin lähdetään kaavan III mukaisesta koostumuksesta edellä olevan mukaan epoksoimalla kaksoisyhdiste asemassa 3. Tämä menetelmä on selitetty kirjallisuudessa, kts. A Guzman y.m. julkaisussa Prostaglandines, 8, 85 (1974). Sitä seuraa muodostuneen epoksiyhdisteen pelkistys, jolloin saadaan seuraavan kaavan IIb mukainen yhdiste:



Tässä kaavassa R_7 :llä on sama merkitys kuin kaavassa I. Hydroksyyli-ryhmä voi olla peitetty millä tahansa tunnetulla tavalla, esimerkiksi esteröimällä. Epoksoiminen suoritetaan sopivimmin happikaasupitoisen veden läsnäollessa ja alkalisisessa ympäristössä liuottimessa, esimerkiksi metanolissa ja kylmässä, lämpötilassa suuruusluokkaa -15° - -20°C . Epoksidin pelkistys suoritetaan valikoivasti esimerkiksi käyttäen alumiiniomalgaamia liuottimen, esimerkiksi dimetyyliformamidin polaroidussa kylvyssä sekä tehottomassa kaasuatmosfäärissä, esimerkiksi argonkaasussa. Hydroksidiyhdiste, joka tällöin saadaan, liitetään asemaan Δ .

c) Lähdetään kaavan III mukaisesta koostumuksesta, mikä edellyttää konjugoidun dieeniyhdisteen vaikutusta kaavan IIc mukaisen koostumuksen muodostamiseksi:



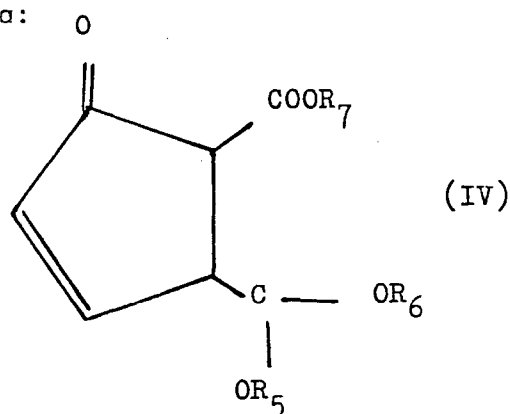
Tässä kaavassa ryhmällä R_7 on yhä sama merkitys kuin edellä kaavassa I. Itse asiassa kaksoisyhdiste on aktivoitu koostumuksen III asemassa 3 Δ -luonteeltaan olevan setoniryhmän läsnäolon vaikutuksella ja se muodostaa siten dienofiilisen koostumuksen, johon voidaan suorittaa rengasadditioita 1,4 Dielsin ja Alderin mukaan. Nämä reaktiot ovat hyvin tunnettuja kirjallisuudessa. Ne voidaan suorittaa miedossa alkoholiliuoksessa. Ennenkaikkea reaktiossa voidaan aikaansaada dimetyylifluenia sen dieenisen koostumuksen ominaisuudessa ja tällöin syntyvä yhdiste on erittäin mielenkiintoinen, koska se suojaaa kaksoisyhdistettä syklopentanonin asemassa 3, joka kaksoisyhdiste voidaan saattaa entiselleen synteisin lopussa Dielsin ja Alderin mukaisen reaktion aikana käsittelemällä diglymissä, benseenissä, tolueenissa tai tetrahydrofuraanissa lämpötilassa suuruusluokkaa $150-190^{\circ}\text{C}$, kuten A. Ichihara y.m. ovat selittäneet julkaisussa Tetrahedron Letters, 4231 (1974).

d) Lähtien kaavan III mukaisesta koostumuksesta aikaansaadaan kaksoisyhdisteen additioreaktio, joka tapahtuu tyyppin 1,4 Michael mukaan, esimerkiksi alkyyli-ryhmien liittämiseksi kaksoisyhdisteeseen litiumalkyylin tai tyyppiä 1,3 olevien dipolaaristen lisäysten tai valokemiallisten lisäysten vaikutuksen alaisena, kaikki sillä tavalla kuin B. Graser-Reid y.m. ovat selittäneet jul-

kaisussa Tetrahedron Letters, 297 (1975). Tämän ansiosta tulee mahdolliseksi monen erilaisen substituentin saattaminen kaksoisyhdisteeseen, mikä johtaa prostaglandiineihin, jotka on substituoitava kymmenennessä tai yhdennessätoista asemassa.

e) Lähdetään kaavan III mukaisesta koostumuksesta ja suoritetaan alkyloiminen tai halogenoiminen asemissa, jotka voivat olla melko vapaasti valittavissa, mikä voi tapahtua tunnetulla tavalla.

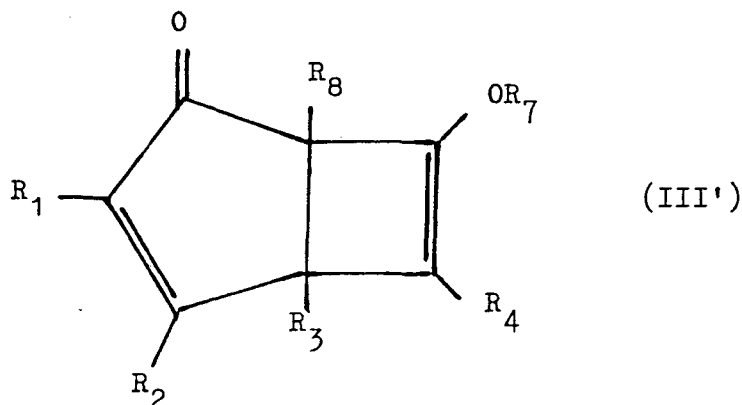
Kuitenkin kaavan I mukainen yhdiste voidaan aikaansaada myös lähtien seuraavan kaavan IV mukaisesta koostumuksesta:

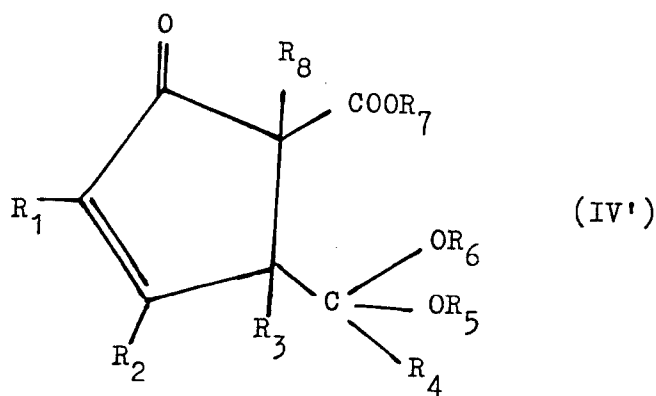


Tässä kaavassa merkeillä R_5 , R_6 ja R_7 on sama merkitys kuin edellä olevassa kaavassa I. Koostumusta käsitellään samalla tavalla kuin on jo selitetty koskien kaavan III mukaista koostumusta. Seurauksena on, että koostumuksen kaksoisyhdiste voidaan hydrata, että se voidaan tehdä kohteeksi Michaelin mukaisille lisäyksille, erityisesti dipolaarisia, tyyppiä 1,3 oleville lisäyksille tai valokemiallisille lisäyksille sekä että se voidaan epoksoida ja pelkistää hydroksyyli-ryhmien liittämiseksi.

Samoin kuin koostumus III myöskin koostumus IV on dienofiilinen ja voidaan siis saattaa Dielsin ja Alderin mukaan tyyppiä 1,4 olevien syklisten lisäysprosessien alaiseksi.

Samoja prosesseja voidaan soveltaa myöskin seuraaviin kaavoina esitettyihin koostumuksiin III' ja IV':





Myöskin näissä kaavoissa merkeillä $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ ja R_8 on sama merkitys kuin edellä olevassa kaavassa I.

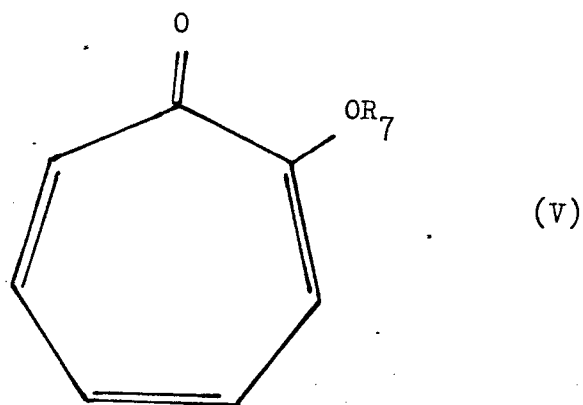
Koostumukset III, III', IV ja IV' voidaan valmistaa menetelmällä, jota selitetään lähemmin seuraavassa.

Eräät koostumukset, jotka kuuluvat neljän juuri mainitun kaavan puitteisiin, ovat jo tunnettuja ja siten tiedetään jo, kuinka ne valmistetaan. Esimerkin vuoksi voidaan viitata seuraaviin kirjallisuuslähteisiin:

W.G. Dauben y.m., J. Amer. Chem. Soc., 85, 2616 (1963),

K.F. Koch, Adv. Alicycl. Chem., 257 (1967).

Sopivimmin niitä valmistetaan käsittelemällä kaavan V mukaisen α -tropolonin johdannaista säteilyttämällä:



Säteilytys aikaansaadaan sopivimmin liuottimessa, kuten metanolissa lämpötilassa noin 0°C . Säteilytystä varten voidaan käyttää ultraviolettisuurpainelamppua, esimerkiksi tyyppiä Hanau TQ 150. Sen varmistamiseksi, että vaikutus tulee tyydyttäväksi, täytyy huolellisesti valvoa lämpötilaa ja käyttää kaksoistislattua metanolia, jonka tilavuusväkevyyden täytyy olla 10-40 ml/l.

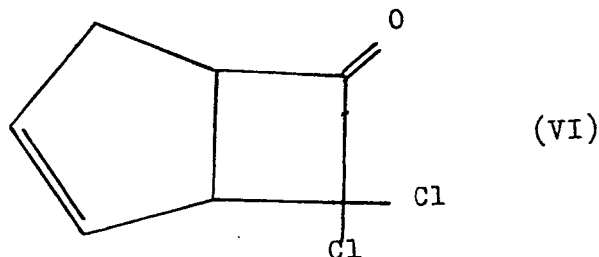
Kaavan V mukaiset tropolonit ovat tunnettuja. Myöskin tiedetään, että niitä voidaan valmistaa lisäämällä syklopentadieeniä dikloorietaaniin, kuten on

esitetty muun muassa seuraavissa kirjallisuuslähteissä:

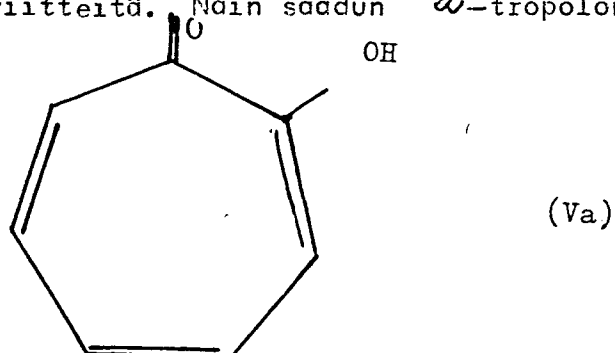
H.C. Stevens y.m., J. Amer. Chem. Soc., 87, 5257 (1965),

L. Ghosez y.m., Tetrahedron Letters, 135 (1966).

Tällöin saadaan seuraavan kaavan VI mukainen kaksirenkainen koostumus:



Tämä koostumus muutetaan Δ -tropoloniksi tavalla, jonka Stevens on esittänyt, kts. edellä mainittuja kirjallisuusviitteitä. Näin saadun Δ -tropolonin kaavan V_a on seuraava:

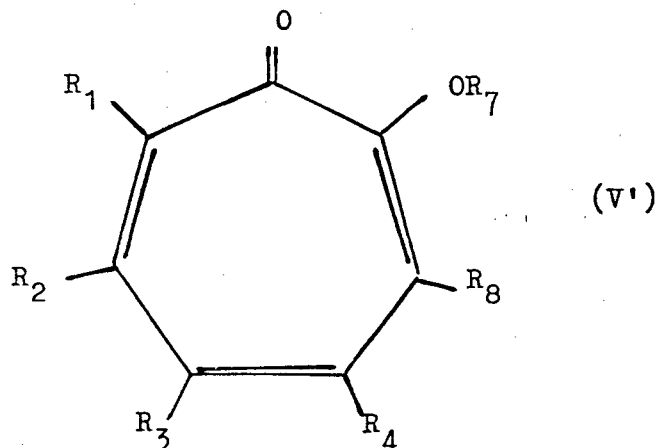


Tämä tropoloni esteröidään tai eetteröidään jollakin tavallisella menetelmällä. Tropolonin metyyliiset ominaisuudet voidaan saada esimerkiksi saattamalla se diatsometaanin vaikutuksen alaiseksi metyylietterin läsnäollessa siten kuin on esitetty kahdessa seuraavassa kirjallisuusviitteessä:

J.W. Cook y.m., J. Chem. Soc., 503 (1951) ja

W.E. Doering y.m., J. Amer. Chem. Soc., 73, 828 (1951).

Δ -tropolonin terpeenieettereillä on se etu, että ne johtavat hyvin tarkkoihin lopputuotteisiin ja pysyvät myöskin täsmällisinä koko synteesin kuluessa, kuten on myöskin tapaus esimerkiksi mentyylietterin, borneolieetterin ja isoborneolieetterin kyseessä ollessa. Jos kysymyksessä on sellaiset eetterit, joissa R₇ tarkoittaa halogeenimetyyliryhmää tai trimetyylisilyyliä, pätee se, että ne tarjoavat sen edun, että ne ovat enemmän labiileja, mutta yhtä hyvin johtavat edellä mainitun koostumuksen I muodostumiseen prostaglandiinien synteesissä. Kuitenkin tunnetaan myös seuraavan kaavan V' mukaisia substituoituja tropoloneja:



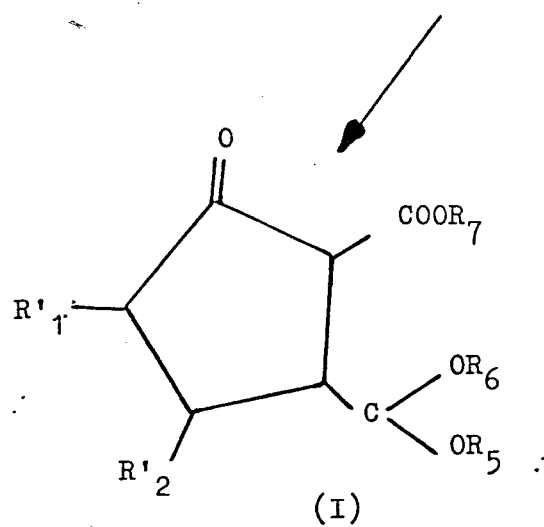
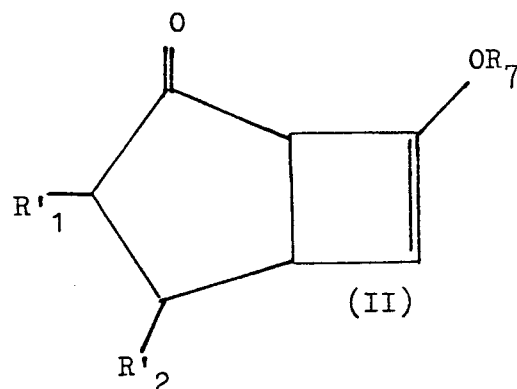
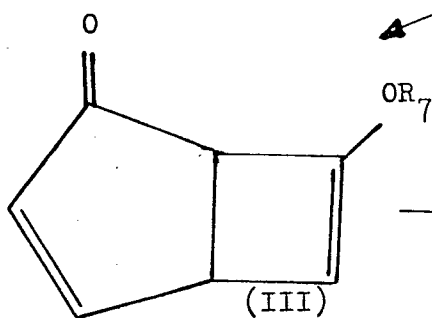
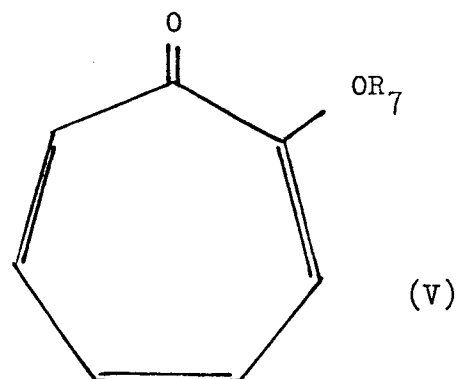
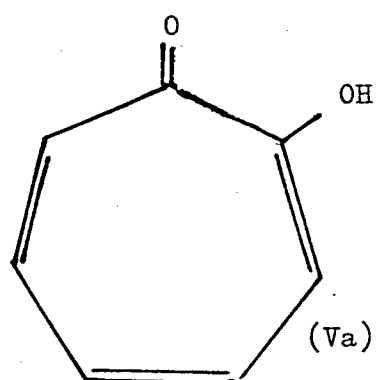
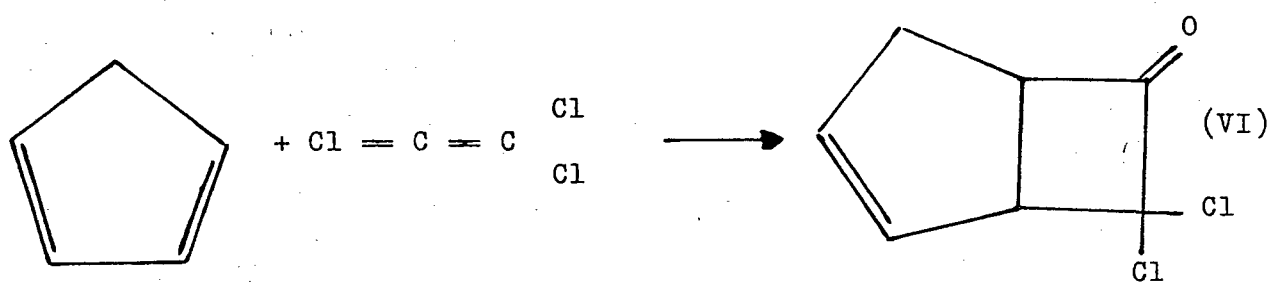
Tämän tropolonin eri substituentteilla on sama merkitys kuin kaavassa I. Niitä ovat sopivimmin alkyyliryhmät, halogeeniatomit tai hydroksimetyyliryhmät tai syaaniryhmät, mutta niitä voidaan valmistaa myöskin tavalla, joka on analoginen niiden tapojen kanssa, jotka on selitetty kaavan V mukaisen koostumuksen yhteydessä käyttäen substituoituja yhdisteitä. Nämä koostumukset johtavat kaavan I mukaisiin koostumuksiin substituoitussa muodossa seurauksena edellä selitetyistä reaktioista.

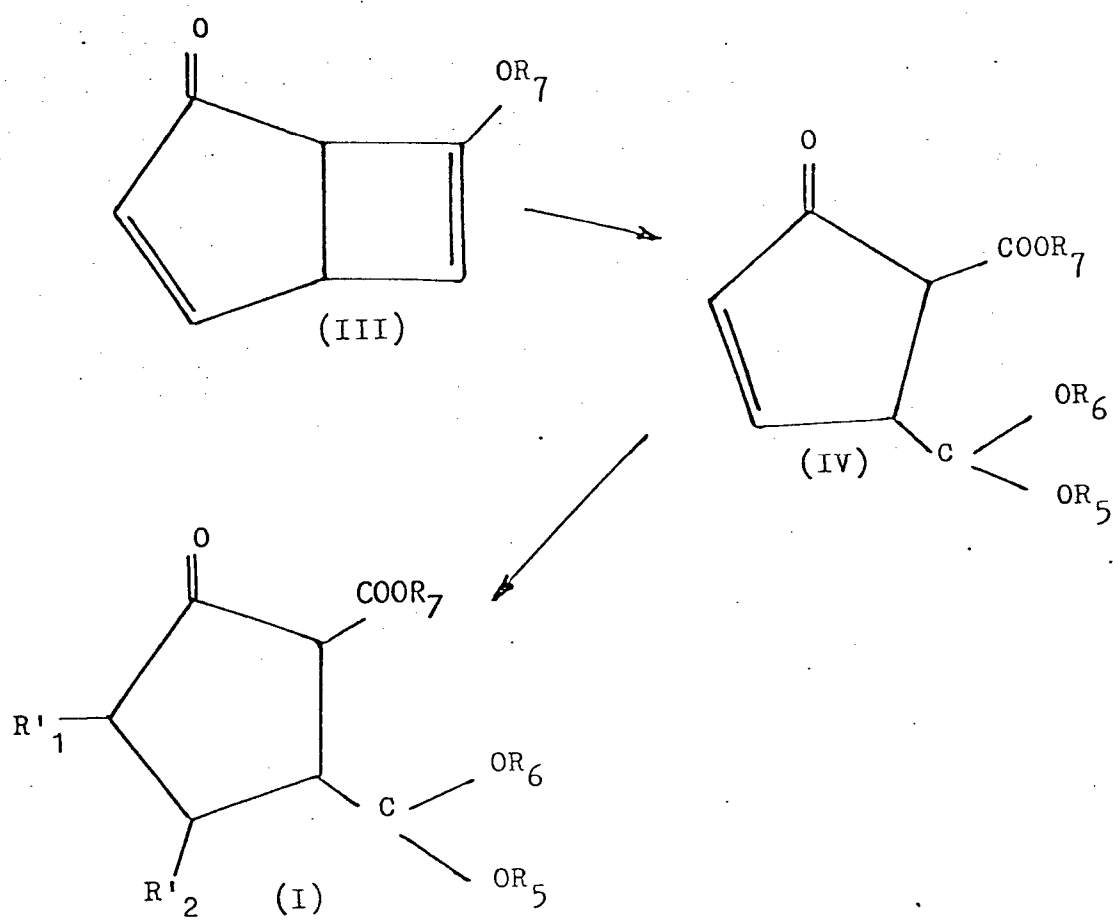
Voidaan esittää reaktiokaavan koostumusta I valmistettaessa, joka kaava on esitetty jällempänä. Sen jälkeen on esitetty tämän kaavan muunnos, jossa lähdetään koostumuksesta III.

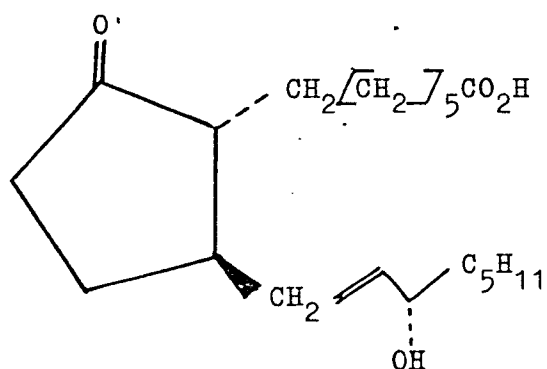
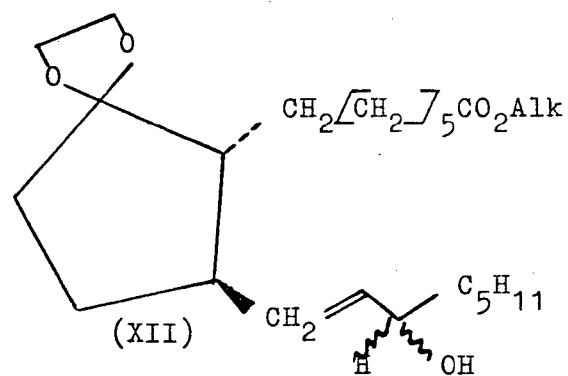
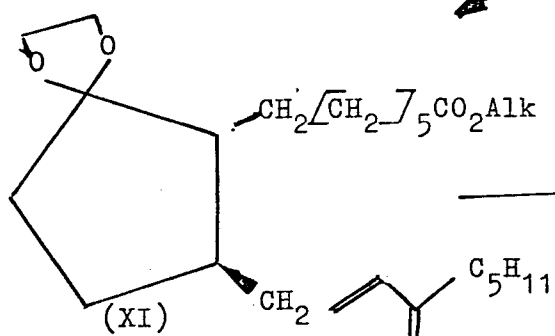
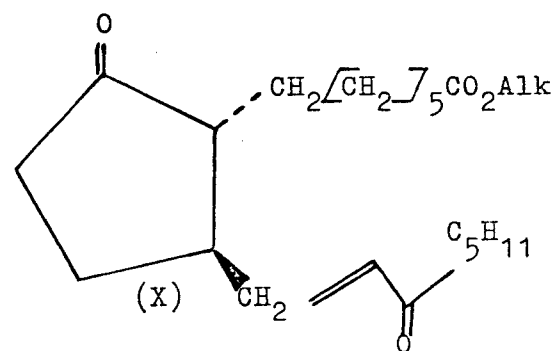
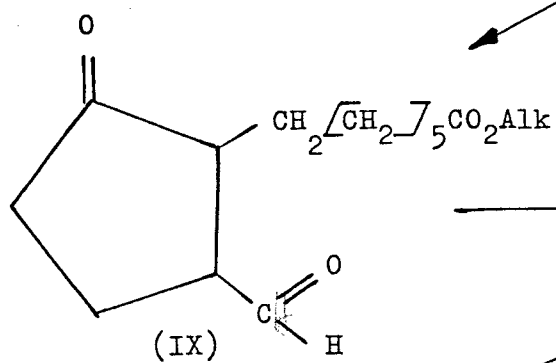
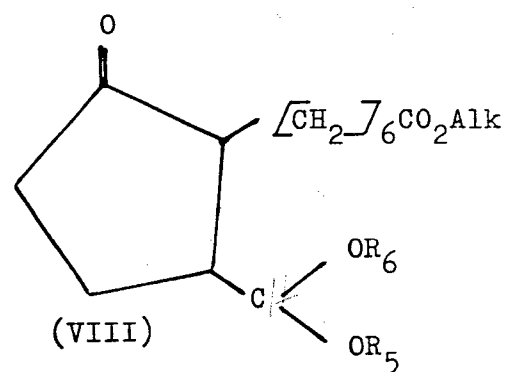
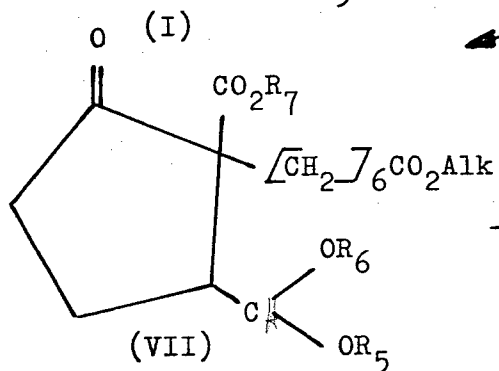
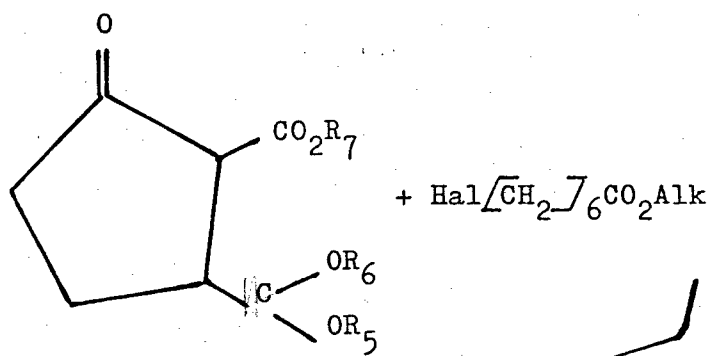
Kummassakin nyt esitetyssä kaavassa substituentteilla on samat merkitykset kuin kaavassa I, jolloin kuitenkin on huomattava, että eri reaktioiden tulokset ovat samat riippumatta siitä, lähdetäänkö koostumuksesta V_0 vai V, jos se ainoastaan on substituoitu ja että saadaan yleisen kaavan I mukaisia koostumuksia, mutta että eri substituentit R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja R_8 sisältävät erilaisia määriä vetykaasua.

Ne tuotteet, jotka käyvät selville yleisestä kaavasta I, tekevät tämän jälkeen mahdolliseksi substituoitujen prostaglandiinien valmistuksen monella eri tavalla, jolloin kuitenkin seurataan yleistä reaktiokaavaa, joka on esitetty vähän jällempänä. (sivulla 13).

Kaavassa R_5 , R_6 ja R_7 merkitsevät samaa kuin kaavassa I, jolloin merkintä Hal tarkoittaa halogeeniatomia ja Alk alkyyliryhmää.







Jälkimmäisessä reaktiokaavassa on yksinkertaistetun valmistustavan aikaansaamiseksi syklopentaanit esitetty substituomattomina, mutta siitä huolimatta eri reaktioiden väliset järjestykset ovat samat, jolloin lähdetään kaavan I mukaisesta koostumuksesta sekä siihen kuuluvista ryhmistä R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R_4 ja R_8 .

Terminologian yksinkertaistamiseksi hiiliatomit on edelleen esitetty pentaanirenkaissa numerojärjestyksessä yhdenmukaisesti niiden sijainnin kanssa prostaanihapossa.

Kaavan I mukainen koostumus muutetaan siis ensin diesteriksi VII alkyloimalla, mitä seuraa halogenidin lisäys vastaten sitä alifaattista ketjua, jonka halutaan liittyvän asemaan 8 prostaglandiinissa. Esillä olevassa tapauksessa pätee luonnollisen prostaglandiinin aikaansaaminen, minkä vuoksi sinä koostumuksena, joka liitetään etyyliesteriin, käytetään heptyylijodidi-7.

Alkyloiminen koostumuksen VII asemassa 8 aikaansaadaan kaliumhydridin läsnäollessa esillä olevassa tapauksessa dimetyylisulfoksidianhydraatin läsnäollessa tavalla, joka jo on esitetty muun muassa seuraavissa kirjoituksissa, nimittäin:

D.M. Pond y.m., J. Or. Chem., 32, 4064 (1967) ja
C.A. Brown, J. Org. Chem., 39, 3913 (1974).

Tämän jälkeen seuraa ennalta valmistetun etyyliesterin lisäys, mitä tarkoitusta varten voidaan lähteä esimerkiksi tetrahydropyranista. Tämä valmistusmenetelmä on selitetty muun muassa seuraavissa aikaisemmissa kirjoituksissa, nimittäin:

M.E. Synerholm, J. Amer. Chem. Soc., 69, 2581 (1947)
D.E. Ames y.m., J. Chem. Soc., 174 (1950).

Näin saatu kaavan VII mukainen diesteri dekarboksyloidaan, jotta saadaan koostumus VIII, käsittelemällä triamidin kalsiumsyaniidilla heksametyylifosforihapossa, joka yksinkertaisuuden vuoksi on lyhennetty järempänä "HPT". Tämän menetelmän ovat esittäneet P. Müller y.m. julkaisussa Tetrahedron Letters, 3565 (1973).

Asetaali VII muutetaan kaavan IX mukaiseksi aldehydiksi happokäsittelyllä.

Sen jälkeen aldehydi IX alkyloidaan lisäämällä koostumukseen joko heptyylidimetyyliokso-2-fosfonattia natriumhydridin läsnäollessa tai aldolikondensaatilla erityisissä alueissa kineettisessä tilassa litiummenolaatin kanssa, joka on saatu lähtien metyyliipentyyliasetonista. Ensin mainittua menetelmää ovat selittäneet E.J. Corey useissa artikkeleissa julkaisussa J. Amer. Chem. Soc., nimittäin 91, 5675 (1969), edelleen 92, 397 (1970) sekä viimeksi

93, 1491 (1971) ja jälkimmäistä menetelmää ovat selittäneet G. Stork y.m. julkaisussa J. Org. Chem., 39, 3459 (1974).

Kaavan X mukainen enoni muutetaan sen jälkeen kaavan XI mukaiseksi monose-taaliksi käsittelemällä eteeniglykolilla hyvin pienen määrän (hiven) p-tolu-eenisulfonihappoa läsnäollessa.

Koostumuksen XI asemassa 15 olevan karbonyyliryhmän pelkistys aikaansaadaan joko natriumboorihydridin tai sinkkiboorihydridin avulla tavalla, jota ovat selittäneet P. Crabbe y.m. julkaisussa J. Chem. Soc. Perkin I, 810 (1973), jolloin saadaan 15 α :n ja 15 β :n, jotka erotetaan kromatograafisesti sili-kageelin päällä, seos.

Koostumuksen XII hapan hydrolyysi antaa alkoholin läsnäollessa asemassa 15 α -setonisen vaikutuksen uusiutumisen asemassa 9, minkä jälkeen suoritetaan alka-linen hydrolyysi asemassa 1 11-dehydroksi-PGE₁:n aikaansaamiseksi.

On huomattava, että jos lähdetään koostumuksesta, jossa R'₁ ja R'₂ tarkoit-tavat kaksoisyhdisteitä, kuten on laita koostumuksessa Ib, niin voidaan saada samalla tavalla prostaglandiinia A₁.

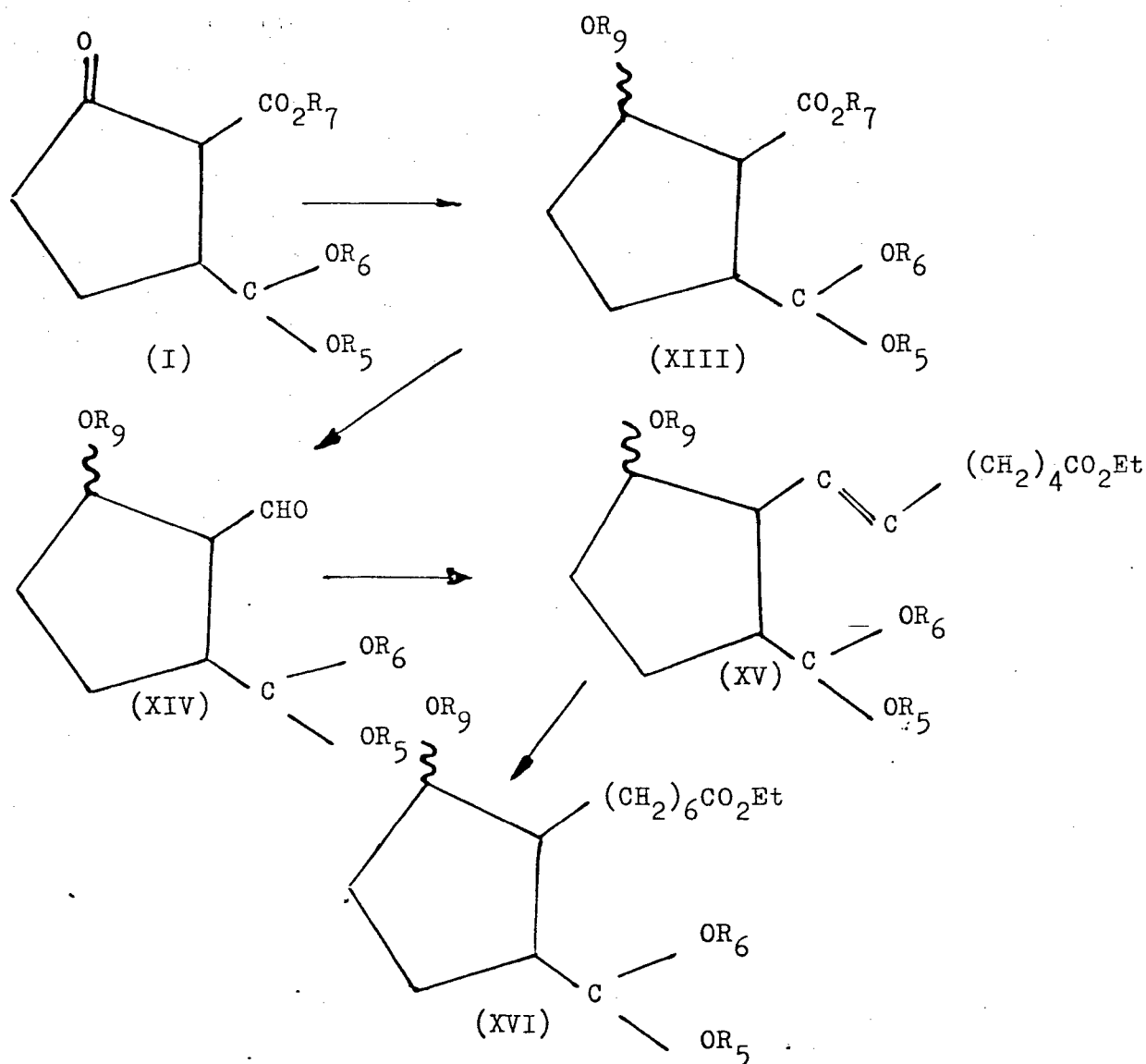
Jos sen sijaan lähdetään koostumuksesta Ic ja reaktion lopussa aikaansaadaan Dielsin ja Alderin mukainen taannehtiva reaktio, niin saadaan myöskin pros-taglandiinia A₁.

Jos lähdetään koostumuksesta, jossa R'₂ on hydroksyylin muodossa, niin se täytyy suojata esimerkiksi esteröimällä, missä tapauksessa saadaan prosta-glandiinia tyyppi E₁ vapauttamalla hydroksyyli-ryhmä.

Samoin kuin nyt käsiteltyssä reaktiokaavassa voidaan yhdistää ketju asemaan 8, on mahdollista, säilyttämällä sama reaktiojärjestys, yhdistää ketju asemaan 12.

Tämän synteessin eräänä etuna sen lisäksi, että se voidaan suorittaa melko nopeasti, on että se tekee mahdolliseksi sellaisten prostaglandiinien valmis-tyksen, joissa erilaiset substituentit ovat asemassa 8, 10, 11 ja 12, lähtien kaavan I mukaisesta koostumuksesta. Toisin sanoen on mahdollista liittää ase-maan 8 erilaisia ketjuja, erityisesti ketjuja, jotka sisältävät useita tyy-dyttämättömiä niveliä tai ketjuja, jotka sisältävät 1,2-syklopropeenia tai syklopropyyli-1-ylideeni-2 tai esimerkiksi sellaisia ryhmiä kuin furaani, tetrahydrofuraani, pyraani ja monia muita niiden substituoituja yhdisteitä.

Kuitenkin on myös mahdollista, lähtien kaavan I mukaisesta koostumuksesta, synteessillä valmistaa prostaglandiineja toisen reaktiokaavan mukaan, joka on esitetty seuraavassa:



Tässä reaktiokaavassa R_5 , R_6 ja R_7 tarkoittavat samaa kuin kaavassa I, kun taas R_9 tarkoittaa suojaryhmää hydroksitoimintaa varten, esimerkiksi alkyyli-ryhmää ja Et on etyyli-ryhmä.

Koostumus I muutetaan siten alkoholiseokseksi, jolloin tämä tulee olemaan kaavan XIIIa asemassa 9, mikä tapahtuu pelkistämällä asemassa 9 oleva karbonyyli.

Koostumuksessa XIIIa oleva alkoholi suojataan eetteröimällä, jolloin saadaan kaavan XIII mukainen koostumus.

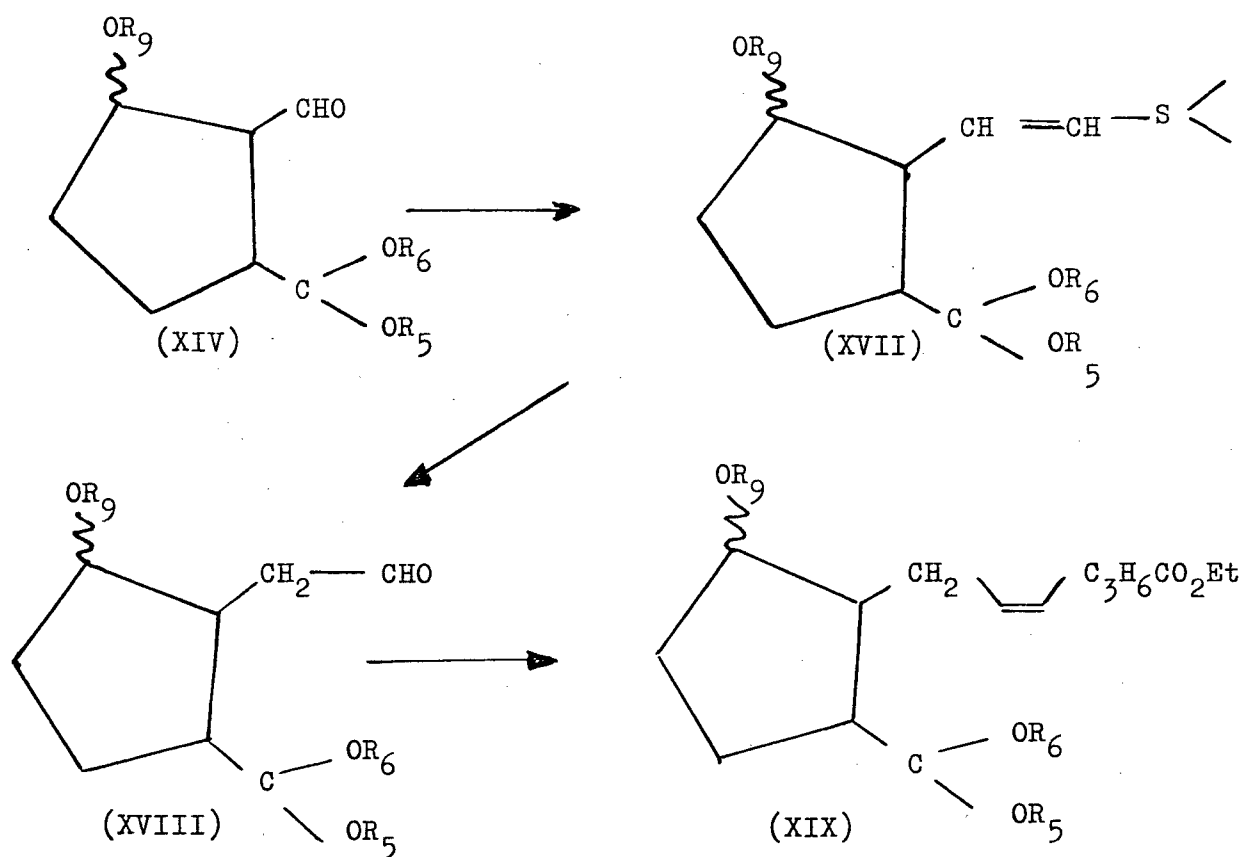
Koostumus XIII muutetaan koostumukseksi XVI pelkistämällä se esteri, joka on asemassa 8, tolueenissa olevan di-isobutyryylialuminiumhydrurin läsnäollessa lämpötilassa -70°C . Tätä prosessia ovat selittäneet I. Zakharkin y.m. julkaisussa Tetrahedron Letters, 619 (1962).

Aldehydi XIV muutetaan kaavan XV mukaiseksi koostumukseksi reaktiolla natrium-suolan kanssa, joka saadaan trifenyylifosfonioheksaanihaposta, jolloin saadaan dimetyylisulfoksidianhydridiä.

Koostumus XV muutetaan lopuksi yleisen kaavan I mukaisen prostaglandiinin koostumukseksi XVI katalyyttisellä pelkistyksellä.

Ketju sidotaan asemaan 12 samalla tavalla kuin on selitetty koskien koostumusta VIII kuitenkin sillä ainoalla erolla, että ei ole välttämätöntä kulkea tyyppiä XI olevan välikoostumuksen kautta, koska se nivel, joka on asemassa 9, on jo suojattu. Tällä tavalla saadaan laadultaan 11-dehydroksi-PGF₁ oleva koostumus. Kuten jo edellä on huomautettu, voidaan saada sama reaktiokaava valmistettaessa monia muita prostaglandiineja, erityisesti prostaglandiinia F₁.

Sarjan 2 prostaglandiinien valmistamiseksi voidaan toimia seuraavan reaktiokaavan mukaan:



Tällöin lähdetään koostumuksesta XIV ja valmistetaan koostumus XVII käsittelemällä tripentyyylifosforianilideenifenyyylimerkaptotaanilla, jolloin saadaan dimetyylisulfoksidia. Tätä reaktiota ovat selittäneet N. Finch y.m. julkaisussa J. Org. Chem., 38, 4412 (1973).

Se reaktio, jolla koostumus XVII yhteydessä elohopea-asetaatin kanssa muute-
taan asetonitriiliksi, tapahtuu koostumuksen pelkistävällä lohkomisella,
lisäten orgaanista elohopeayhdistettä amalgoimalla alumiinin kanssa, tetra-
hydrofuraanista ja asetoksifenyylimerkaptosetaalin hydrolyysillä kalium-
karbonaatin kanssa metanolissa, siten kuin jo on selitetty aldehydin XVIII
yhteydessä.

Koostumuksen XVIII käsittely natriumsuolalla trifenyylifosfoniopentaani-
haposta dimetyylisulfoksianhydridin muodostamiseksi johtaa koostumukseen
XIX, joka edustaa ryhmän 2 prostaglandiinia. Tällaista käsittelyä ovat jo
selittäneet I. Vlattas y.m. julkaisussa Tetrahedron Letters, 4451 (1974)
ja se voidaan suorittaa samalla tavalla kuin edellä on selitetty.

Vaikka molemmissa reaktiokaavoissa, jotka on selitetty edellä lähemmin, pi-
detään edullisena liittää ketju asemaan 8, on mahdollista suorittaa reaktioi-
den sama järjestys liittämällä ketju asemaan 12.

Seuraavassa tullaan selittämään lähemmin lukuisia esimerkkejä, joiden mukaan
edellä esitettyä keksintöä sovelletaan, mutta tällöin on huomattava, että
nämä esimerkit eivät rajoita keksinnön sovellettavuutta, vaan monia muita
esimerkkejä voitaisiin esittää keksinnön puitteissa.

Esimerkki 1

20 ml:n natriumhydroksidia, jonka väkevyys on 30% ja 15 ml:n dietyyliglykoli-
monoeetteriä liuokseen, jota pidetään lämpötilassa 0°C , lisätään 100ml
eetteriä sekä 6 g bis(N-metyyli-N-nitroso)-tereftaaliamidia magneettisesti
sekoittaen. Jään muodostuslämpötila 0°C ylläpidetään pitämällä kylpy sulavas-
sa vesijäössä ja tislataan muodostuva diatsometaani säiliössä, joka sisältää
eetteriä. Diatsometaanin syntyvä liuos saa lisäyksen 50 ml eetteriliuosta,
johon lisätään 1.25 g Δ -tropolonia, kts. kaavaa V_a. Reaktioseos saa seisoa
yhden tunnin lämpötilassa 0°C ja sen jälkeen kaksi tuntia huoneen lämpötilassa
Olemassa oleva ylimäärä diatsometaania tehdään vaarattomaksi lisäämällä
muutama harva tippa etikkahappoa. Eetteri haihdutetaan tyhjiössä, jolloin
saadaan Δ -tropolonin metyylietteriä, kts. kaava V.

Esimerkki 2

Liuos, joka sisältää 0.9 g Δ -tropolonimetyylietteriä (kaava V) 240 ml:ssa
toistotislattua ja vedettömäksi tehtyä metanolia, jäähdytetään lämpötilaan
 0°C ja pidetään argon-atmosfäärissä. Liuosta säteilytetään tyyppiä Hanau
TQ-150 olevasta suurpainerampusta tulevalla ultraviolettivalolla kuuden tunnin
ajan ja säilyttään lämpötila 0°C . Sen jälkeen liuotin erotetaan pyörivässä
haihdutuslaitteessa alipaineen alaisena. Öljymäinen jäännös tislataan tyhjiössä

lämpötilassa alle 80°C , jolloin saadaan kaavan III mukainen 7-metoksi-3,6-bisyklo- [3,2,0] -heptadieeni-2,1.

Esimerkki 3

80 mg platinaoksidia lisätään 30 ml:an tislattua etyyliasettaattia. Ilman tyhjössä poistamisen jälkeen seos siirretään vetykaasuatmosfääriin ja pelkistetään platinakatalyytillä. 580 g esimerkin 2 eli kaavan III mukaista koostumusta liuotetaan 75 ml:an tislattua etyyliasettaattia ja lisätään platina-perhydraattia. Seosta käsitellään normaalipaineessa ja ympäristön lämpötilassa siksi, kunnes vetykaasu on absorboitunut määrässä, joka on ekvivalenttinen olemassa olevan platinan kanssa. Tämän absorption jälkeen katalyytti suodatetaan ja liuotin poistetaan pyörivässä haihdutuslaitteessa sekä lämmitetään lämpötilaan 60°C . Tällöin saadaan kaavan IIa mukainen 7-metoksi-6-bisyklo [3,2,0] heptaani-2,1. Tämä on väritöntä, sillä on seuraavat ominaisuudet:

$\nu_{\text{maks}} = 3070, 1730 \text{ ja } 1625 \text{ cm}^{-1}$, R.M.N. = 4.75 (s, vinyyli H), 3,60 milj.os. (s. Me).

Esimerkki 4

1.62 g:an esimerkin 3 mukaista liuosta 29 ml:ssa meteenikloridia lisätään 5.7 ml metanolia. Seos jäähdytetään lämpötilaan -77°C CO_2 :n sekä asetonin avulla ja sitten jätynyt liuos saatetaan käsittelyyn otsonivirrassa. Muutaman minuutin kuluttua tapahtuu heikko siniseksi värjäytyminen. Tällöin liuoksen annetaan kulkea muutaman sekunnin kuivassa argonivirrassa. Näin saatuun liuokseen lisätään 2 ml rikkianhydridiä tislaten lämpötilassa -10°C . Viiden minuutin lämpötilassa -77°C olon jälkeen lämpötila kohotetaan -20°C :seen, jossa lämpötilassa sitä pidetään neljä tuntia, minkä jälkeen seuraa yhden tunnin käsittely 0°C :ssa ja tunnin käsittely huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen liuotin haihdutetaan tyhjössä käyttäen tavallista roottorilaitetta ja tavallista uuttamista, jolloin saadaan 5-(dimetoksimetyyli)-syklopentaani-2,1-hapon metyyliesteriä, jolla on seuraavat ominaisuudet: väritön öljymäinen kokoomus: ν_{maks} välillä $1750 \text{ ja } 1730 \text{ cm}^{-1}$, R.M.N. = 4.25 (d, J = 5 Hz, asetaali H), 3.70 (s, Me esteri), 3.35 milj. os. (d, J = 1.5 Hz, 2 x OMe), koestus FeCl_3 :lla saostaa positiivisesti.

Esimerkki 5

Menetellään samalla tavalla kuin esimerkissä 4 lähtien esimerkin 2 mukaisesta koostumuksesta 7-metoksi-3,6-bisyklo[3,3,0]-heptadieeni-2,1, jolloin saadaan 5-(dimetoksimetyyli)-syklopentaani-3,2,1:n metyyliesteriä.

Esimerkki 6

Valmistetaan liuos litiumkupaaridimetyyliä, jolloin lähdetään 950 mg:sta kuparijodidia per 20 ml vedettömäksi tehtyä eetteriä ja jäähdytetään liuos lämpötilaan -10°C . Tähän liuokseen lisätään tipoittain metyyllilitiumin kaksimoolista liuosta argonatmosfäärissä siksi, kunnes liuos tulee värittömäksi. Sen jälkeen näin saatu liuos lisätään tipoittain 220 mg:an syklopentaania, joka on saatu esimerkin 5 mukaan sekä 15 ml vedettömäksi tehtyä eetteriä ylläpitäen suojalämpötila välillä -20°C ja -25°C 15 minuutin aikana. Lopuksi lisätään ammoniakkloridin vesiliuosta ja valmistetta pidetään yksi tunti huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen eetteri uutetaan, pestään vedellä ja kuivataan valmiste vedettömän natriumsulfaatin päällä. Suodattamisen jälkeen poistetaan liuotin tyhjän alaisena ja käyttäen kromatograafista käsittelyä sekä 25 g Florisiliä. Tällä tavalla eristetään 5-(dimetoksimetyyli)-4-metyylisyklopentaani-2,1-hapon metyyliesteri. Reaktiotuotteena käytetään esimerkin 5 mukaista koostumusta ja litiummetyyliä, jolloin saadaan 5-(dimetoksimetyyli)-4-etyylisyklopentaani-2,1-hapon metyyliesteriä. Jos sen sijaan kuvion 5 mukaisen koostumuksen yhteydessä käytetään litiumvinyyliä, niin saadaan 5-(dimetoksimetyyli)-4-vinyylisyklopentaani-2,1:n metyyliesteriä. Jos käytetään esimerkin 5 mukaista tuotetta ja syklopropyyllilitiumia, saadaan 5-(dimetoksimetyyli)-4-syklopropyyllisyklopentaani-2,1:n metyyliesteriä. Myöskin voidaan käyttää esimerkin 5 mukaista reaktiotuotetta sekä butyyllilitiumia, jolloin saadaan 5-(dimetoksimetyyli)-4-butyylisyklopentaani-2,1-hapon metyyliesteriä ja jos esimerkin 5 mukaiseen reaktiotuotteeseen lisätään fenyyllilitiumia, saadaan 5-(dimetoksimetyyli)-4-fenyyllisyklopentaani-2,1-hapon metyyliesteriä.

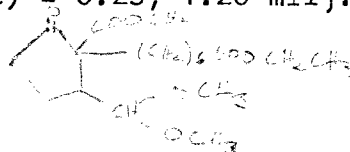
Esimerkki 7

10 g tetrahydropyraania käsitellään asetyylikloridilla vastavirrassa vedettömän benseenin kanssa sinkkikloridin läsnäollessa. Tällöin saadaan alkoholin metyyliesteriä 5-klooripentyyliä. Tämä kloorijohdannainen saatetaan reagoimaan etyylihalonaahtin kanssa natriumin ja natriumjodidin läsnäollessa etyylialkoholin vastavirrassa, jolloin saadaan sen hapon laktoniesteriä, jota edustaa ω -heptaanihydroksidi. Tällä käsittelyllä bromivetyhapon ja rikkihapon kanssa etikkahappoliuoksessa muutetaan saatu tuote sen hapon etyyliesteriksi, jota edustaa bromi-7-heptaani, Etyyliesteri muutetaan jodi-7-heptaaniksi reaktiolla natriumjodidin kanssa vedettömässä asetonissa kahden tunnin aikana ja ympäristön lämpötilassa.

Esimerkki 8

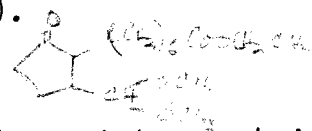
Argoniatmosfäärissä lisätään nopeasti 323 mg setoesteriä, joka on saatu esi-

merkin 4 mukaan, liuoksena 3 ml:ssa dimetyylisulfoksidianhydraattia (tislattu kalsiumhydraatin päällä) 75 mg:an kalsiumhydridin öljymäistä dispersiota, joka sisältää 330 mg kalsiumhydridiä per 1.8 ml eli toisin sanoen sen väkevyys on 22.5%. Huoneen lämpötilassa tapahtuneen 15 minuutin sekoittamisen jälkeen, ts. kun vetykaasun kehitys lakkaa, lisätään 200 mg sitä koostumusta, joka on saatu esimerkin 7 mukaan ja reaktioseos pidetään sekoittaen 27 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen reaktioseos kaadetaan veden ja heksaanin seokseen, uutetaan heksaani ja jäännös kuivataan vedettömän natriumsulfaatin päällä sekä suodatetaan. Kromatograafisen käsittelyn jälkeen saadaan kaavan VII mukainen diesteri, jossa ryhmät R_5 , R_6 ja R_7 ovat metyyli ja ryhmä Alk on etyyli. Tuote on öljymäinen ja sillä on seuraavat ominaisuudet: ν_{maks} välillä 1745 ja 1730 cm^{-1} , R.M.N. = noin 4.12, lähemmin määriteltynä mitattaessa asetaali H = 4.16 mitattaessa (q, J = 7 Hz, CH_2Me) = 3.95, mitattaessa (s, Me-esteri) = 3.55, mitattaessa (s, OMe) = 3.25, 1.20 milj.os. (t, J = 7 Hz, CH_2Me), m/e = 340 (M^+ .MeOH).



Esimerkki 9

Argonatmosfäärissä pidetään seosta, joka sisältää 37 mg (0,1 mml) sitä diesteriä, joka muodostui esimerkissä 8, 10 mg (0,2 mml) natriumsyanidia ja 1 ml natriumin päällä toistotislattua heksametyylifosforitriamidia 75 minuutin ajan lämpötilassa 75°C, minkä jälkeen seos pidetään yön yli tavallisessa huoneen lämpötilassa. Poistaen savu lopullinen reaktioseos lisätään seokseen, joka sisältää 10%:sta suolahappoliuosta, vettä ja heksaania. Tulos uutetaan ja kuivataan natriumsulfaatin ja kaliumkarbonaatin päällä. Suodattamisen ja liuotuksen tyhjössä haihduttamisen jälkeen saadaan kaavan VIII mukaista monoesteriä, jossa kaavassa ryhmät R_5 ja R_6 ovat metyyli ja Alk-ryhmä on etyyli. Tuote on nestemäistä ja sen ν_{maks} on 1730 cm^{-1} . Muut ominaisuudet ovat: R.M.N. noin 4.12 vast. 4.16 (asetaali H) vast. 4.05 (q, 7 Hz, CH_2Me) vast. 3.35 (s, 2 x OMe). Lisäksi voidaan mainita 1,2 milj.os. (t, 7 Hz, CH_2Me).



Esimerkki 10

50 mg esimerkin 9 mukaan saadun monoesteriasetaalin liuosta saatetaan sekoi-
tuksen alaiseksi 4 ml:ssa asetonia ja yhdessä 4 mg:an kanssa p-tolueenisulfoni-
monohydraatin muodossa olevaa happoa. Käsittely kestää 62 tuntia ja tapahtuu
ympäristön tavallisessa lämpötilassa argonatmosfäärissä. Sen jälkeen seos
kaadetaan veteen ja uutetaan eetterillä, pestään bikarbonaattiliuoksella,
kuivataan natriumsulfaatin päällä, suodatetaan ja haihdutetaan tyhjössä.
Näin eristetään kaavan IX mukainen aldehydi puhtaassa muodossa.

Esimerkki 11

Kuivan argonin läsnäollessa sekoitetaan 368 mg heptyylidimetyyliokso-2-fosfa-

naattia, vastaten 1.65 mml, 10 ml:an dioksietaania, joka toistotislataan li-
tium- ja alumiinihydridin kaksoisyhdisteeksi, minkä jälkeen lisätään 68 mg
natriumhydridiä öljymäisenä liuoksena, 55-60% per 1.65 mml samoin kuin 11 ml
dimetoksietaania. Seisottuaan yhden tunnin ympäristön lämpötilassa seos jää-
dytetään lämpötilaan -15°C ja lisätään siihen nopeasti 400 mg kaavan IX mu-
kaista aldehydiä, joka on saatu esimerkin 10 mukaan sekä 6 ml dimetoksietaa-
nia. Oltuaan 150 tuntia lämpötilassa -10°C :sta korkeintaan 0°C seos saa seisoa
yön yli huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen lisätään suunnilleen 0.1 ml etikka-
happoa kiinteiden aineosien saostamiseksi. Lopuksi haihdutetaan seos kuivaksi
pyörivässä haihdutuslaitteessa ja saatetaan jäännös kromatograafiseen käsit-
telyyn kolonnin päällä, joka sisältää 60 g silikageeliä, meteenikloridin ja
etyyliasetatin erottuessa. Saadaan lievästi värjääntynyttä, öljymäistä ainet-
ta, joka puhdistetaan käsittelyllä kromatograafiseen muotoon silikageelin pääl-
lä ja joka on yhdenmukainen kaavan X kanssa puhtaassa muodossa.

Esimerkki 12

Lämmitetään liuosta, joka sisältää 200 mg kaavan X mukaista enonia ja joka on
saatu esimerkin 11 mukaan, liuotettuna 100 ml:an vedetöntä benseeniä, 25 ml
eteeniglykolia ja 10 mg tolueenisulfonihappoa. Vesi poistetaan aseotrooppi-
sella tislauksella. Reaktio suoritetaan kromatograafisesti ja lämmitystä jat-
ketaan siksi, kunnes enonin intensiteetti osoittaa huomattavaa vähenemistä
ulotraviolettivalossa. Intensiteetillä tarkoitetaan tässä yhteydessä sen kykyä
molekyylliseen hajoamiseen. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos kaadetaan veteen,
pestään natriumbikarbonaatissa ja uutetaan etyyliasetatti. Jäännös kuivataan
natriumsulfaatin päällä ja jäljellä oleva liuotin tislataan pois voimakkas-
sa tyhjöissä. Muodostunut monosetaleeni puhdistetaan kromatografialla piilevy-
jen päällä. Tulos on yhdenmukainen kaavan XI kanssa.

Esimerkki 13

Liuotetaan 120 mg esimerkin 12 mukaisella tavalla valmistettua, kaavan XI
mukaista monosetaleeniä 20 ml:an tislattua dimetoksimetaania. Tähän liuokseen
lisätään sinkkiborohydridin liuosta dimetoksietaanissa, joka on valmistettu
natriumborohydridin ja sinkkikloridin välisellä reaktiolla. Reaktio tapahtuu
kahden tunnin aikana tavallisessa ympäristön lämpötilassa. Reaktiotulos kaa-
detaan veteen, etyyliasetatti uutetaan, pestään ja kuivataan natriumhydrok-
sidin päällä. Sen jälkeen suoritetaan suodatus ja jäljellä olevan liuottimen
tyhjöhaihdutus. Kaavan XII mukainen alkoholiseos erotetaan kromatografian avul-
la ohuen silikageelikerroksen päällä. Tällä tavalla voidaan eristää isomeerit
R ja S puhtaassa muodossa.

Esimerkki 14

Käsitellään 75 mg esimerkin 13 mukaan saatua β -muodossa olevaa alkoholia liuoksella, joka sisältää 5 mg p-tolueenisulfonihappoa 5 ml:ssa asetonia ja annetaan liuoksen seisoa yön yli tavallisessa ympäristön lämpötilassa. Sen jälkeen lisätään 10 ml metaaniliuosta, joka sisältää 200 mg kaliumkarbonaattia ja annetaan tämän liuoksen seisoa yön yli tavallisessa ympäristön lämpötilassa esterin hydroloimiseksi muotoon C-1. Saatetaan reaktio päätökseen kromatografian välityksellä ohuen kerroksen päällä. Tällä tavalla voidaan eristää 11-dehydroksi-PGE₁.

Esimerkki 15

0,068 g:aan (0,50 mmol) 7-metoksi-3,6-bisyklo- [3,2,0] -heptadieeni-2-onin liuosta 5 ml:ssa metanolia lisätään 0,042 g asetonisyanohydriniä (Aldrich) ja kaksi tippaa kaliumkarbonaatin 10 %:sta vesiliuosta. Kun sitä on häämennetty 50°:ssa 2 tuntia, etanoli poistetaan ja lisätään eetteriä ja liuos pestään tislattulla vedellä ja kuivataan natriumsulfaatin päällä, jolloin saadaan 0,05 g 4-syano-7-metoksi-3,6-bisyklo- [3,2,0] -heptadieeni-2-onia keltaisen öljyn muodossa kromatografian jälkeen patsaan päällä (SiO Merck/n-heksania 60:40 bentseeniä).

Esimerkki 16

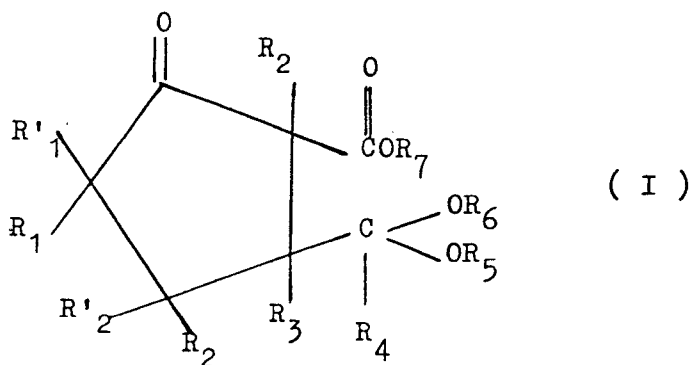
Esimerkin 6 tuotteet voidaan saada lähtien esimerkin 2 yhdisteestä, joka saatetaan reagoimaan vastaavan litium-kupari-johdannaisen kanssa, jolloin saadaan vastaavaa 7-metoksi-6-bisyklo- [3,2,0] -hepteeni-2-oni-4-substituuttia, joka otsonoidaan esimerkin 4 käsittelyllä.

Edellä mainittujen kirjallisuusviitteiden tarkoituksena on antaa tiedoksi analogisia menettelytapoja.

Keksintö koskee myös uusia välituotteita, joita on kuvattu keksinnön puitteissa.

Patenttivaatimukset.

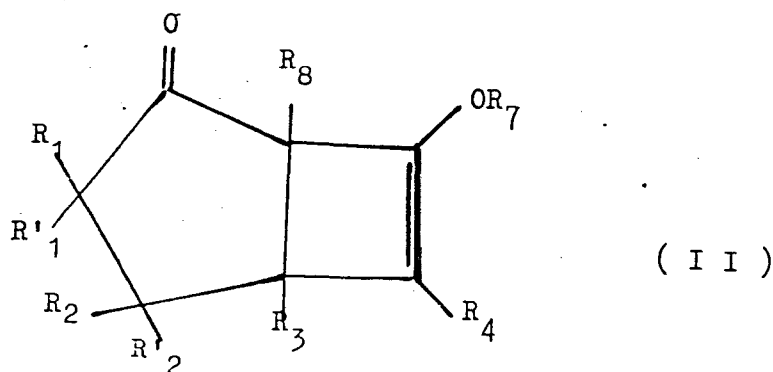
1. Seuraavan kaavan mukainen koostumus:



t u n n e t t u siitä, että $R_1, R'_1, R_2, R'_2, R_3, R_4$ ja R_8 tarkoittavat kukin vetyatomia tai halogeeniatomia tai luonteeltaan alifaattista ryhmää tai hydroksimetyyliryhmää, joka voi olla vapaa tai sidottu tai syaaniryhmää, R'_2 voi olla aryyliiryhmä, sykloalifaattinen ryhmä tai hydroksidiryhmä, joka voi olla vapaa tai sidottu, tällöin R'_1 ja R'_2 voivat kumpikin tarkoittaa kaksoisyhdistettyä tai alkyyliliä tai alkenyyliä ja viimeksi mainitut voivat olla substituoituja tai substituomattomia, R_5 ja R_6 tarkoittavat kumpikin alifaattista ryhmää tai yhdessä alkyyliryhmää tai alkenyyliiryhmää ja tällöin viimeksi mainitut voivat olla joko substituoituja tai substituomattomia, ja lopuksi R_7 tarkoittaa vetyatomia tai halogeeniatomia tai alifaattista ryhmää tai aryyliiryhmää tai sykloalifaattista, substituotua tai substituomatonta ryhmää tai terpeeniryhmää tai substituotua silyyliiryhmää tai metalliyhdistettyä sekä amideja ja vastaavien happojen anhydridejä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että R'_1 ja R'_2 yhdessä muodostavat kaksoisyhdisteen.
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että R'_2 on vapaa tai sidottu hydroksidiryhmä.
4. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että R_5, R_6 ja R_7 ovat alkyyliryhmiä.
5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että R_5, R_6 ja R_7 ovat metyyliiryhmiä.
6. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että R'_2 on alkyyliryhmä, vinyyliryhmä, syklopropyyliiryhmä tai fenyyliiryhmä.
7. Menetelmä jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen koostumuksen valmistamiseksi, jolla on patenttivaatimuksen 1 mukainen yleinen kaava, jossa $R_1, R'_1, R_2, R'_2, R_3, R_4$ ja R_8 tarkoittavat kukin vetyatomia tai halogeeniatomia tai luonteeltaan alifaattista ryhmää tai hydroksimetyyliryhmää, joka voi olla vapaa tai sidottu tai syaaniryhmää, R'_2 voi olla aryyliiryhmä, sykloalifaattinen ryhmä tai hydroksidiryhmä, joka voi olla vapaa tai sidottu, tällöin R'_1 ja R'_2 voivat kumpikin tarkoittaa kaksoisyhdistettyä tai alkyyliliä tai alkenyyliä ja viimeksi mainitut voivat olla substituoituja tai substituomattomia, R_5 ja R_6 tarkoittavat kumpikin alifaattista ryhmää tai yhdessä alkyyliryhmää tai alkenyyliiryhmää ja tällöin viimeksi mainitut voivat olla joko substituoituja tai substituomattomia ja lopuksi R_7 tarkoittaa vetyatomia tai halogeeniatomia tai alifaattista ryhmää tai aryyliiryhmää tai sykloalifaattista, substituotua tai substituomatonta ryhmää tai terpeeniryhmää tai substituotua silyyliiryhmää tai metalliyhdistettyä sekä amideja ja vastaavien happojen anhyd-

rideja, t u n n e t t u siitä, että muutetaan otsoanalyysin avulla patenttivaatimuksessa 1 esitetty koostumus seuraavaan muotoon:

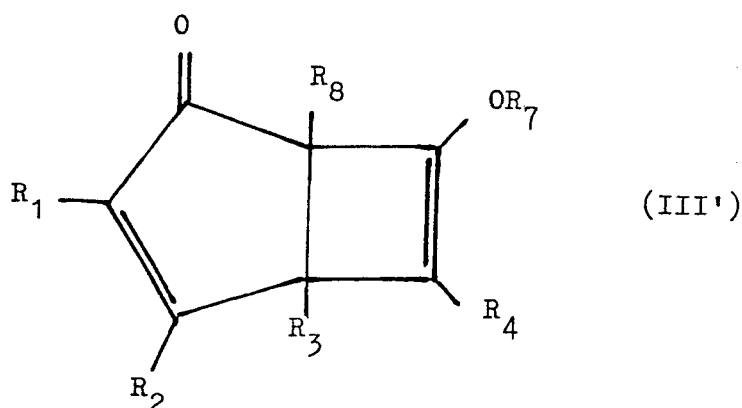


jolloin R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R_4 , R_7 ja R_8 tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että otsonoiminen suoritetaan otsonin läsnäollessa liuottimessa, minkä jälkeen seuraa näin muodostuvan otsonidin pelkistys rikkihappoanhydridin läsnäollessa.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että liuottimena käytetään meteenikloridin ja metanolikloridin seosta, minkä lisäksi muodostuvan otsonidin pelkistys suoritetaan alkoholin läsnäollessa.

10. Jonkin patenttivaatimuksen 7-9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksessa 7 esitetyn kaavan mukainen koostumus lähtien seuraavan yleisen kaavan mukaisesta koostumuksesta:



jossa R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 ja R_8 tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 7, jolloin reaktiojärjestys on seuraava: a) valikoiva pelkistys, b) kaksoisyhdisteen epoksoiminen asemassa 3, seurauksena epoksidiyhdisteen pelkistämisestä, c) reaktio konjugoidun dieeniyhdisteen kanssa, d) 1,4 Michaelin lisäys, dipolaarisen 1,3 yhdisteen lisäys tai valokemiallinen lisäys sekä e) alkyloiminen tai halogenoiminen yhdessä tai useammassa asemassa, joissa esiintyy setoniyhdisteitä.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että

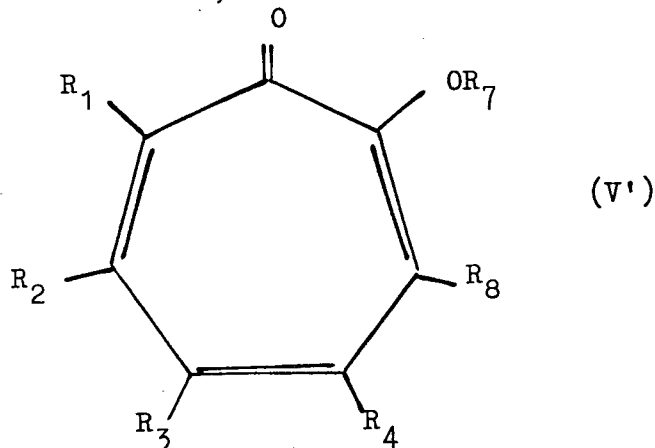
suoritetaan kaksoisyhdisteen pelkistys asemassa 3 vetykaasun avulla platinan läsnäollessa.

12. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että suoritetaan epoksoiminen happipitoisen veden läsnäollessa alkalisisessa ympäristössä ja että epoksidin pelkistys suoritetaan alumiinimalgaamin avulla.

13. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktiossa käytettävänä konjugoivana dieeninä on dimetyyliflueeni.

14. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että suoritetaan 1,4 Michaelin lisäys litiumalkoxylin, litiumfenyylin tai jonkin litiumsykloalkoxylin vaikutuksen alaisena.

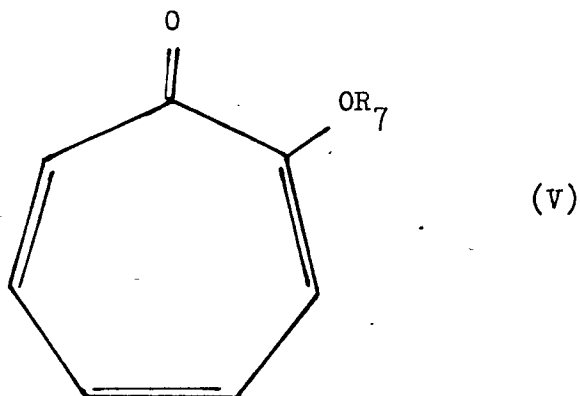
15. Jonkin patenttivaatimuksen 10-14 mukainen menetelmä patenttivaatimuksessa 10 esitetyn rakennekaavan mukaisen koostumuksen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että säteilytetään seuraavan yleisen kaavan mukaista tropolonia:



jossa kaavassa R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 ja R_8 tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 10.

16. Patenttivaatimuksen 15 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että säteilyttämisen aikaansaamiseen käytetään ultraviolettivalon suurpaine lampua, sopivimmin tyyppiä Hanau TQ-150.

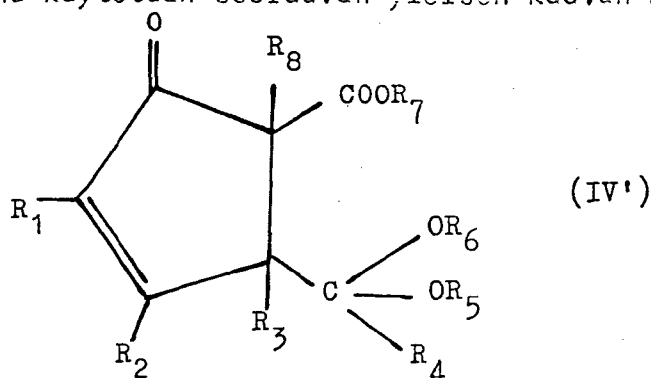
17. Patenttivaatimuksen 15 ja 16 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan seuraavan kaavan mukainen lähtökoostumus



syklopentadieenin ja diklooriseteenin välisellä reaktiolla ja että saatu koostu

mus muutetaan α -tropoloniksi Stevensin menetelmän mukaan, sitten kun saatu koostumus on tullut eetteröidyksi.

18. Jonkin patenttivaatimuksen 7-17 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineena käytetään seuraavan yleisen kaavan mukaista koostumusta



jossa kaavassa $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ ja R_8 tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, toimenpiteiden seuraavalla järjestyksellä: a) kaksoisyhdisteen hydraaminen, b) kaksoisyhdisteen epoksoiminen, seurauksena epoksisidoksen pelkistämisestä, c) vaikuttaminen dieenisen konjugoidun koostumuksen kaksoisyhdisteeseen, d) 1,4 Michaelin lisäys tuomalla dipolaarista 1,3 tai valoke-miallisella lisäyksellä sekä e) yhden tai useamman annetussa asemassa olevan setonin alkuloiminen tai halogenoiminen.

19. Patenttivaatimuksen 7 kaavan II mukaiset yhdisteet.

20. Patenttivaatimuksen 10 kaavan III' mukaiset yhdisteet.

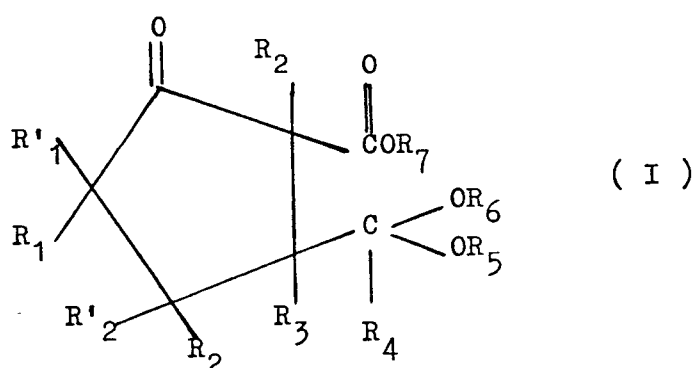
21. Patenttivaatimuksen 15 kaavan V' mukaiset yhdisteet.

22. Jonkin patenttivaatimuksen 7-18 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään yhden tai useamman patenttivaatimuksen 1-6 ja 19-21 mukaisia koostumuksia välituotteina synteesissä prostaglandiinien valmistamiseksi.

28

P a t e n t k r a v

1. Föreliggande uppfinning avser en komposition enligt följande formel:



Enligt uppfinningen representerar R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R_4 och R_8 var för sig en atom av vätgas eller av en halogen eller en radikal av alifatisk karaktär, eller en radikal av hydroximetyl, som kan vara fri eller bunden, eller en radikal av cyan. R'_2 kan dessutom vara en radikal av aryl, en cykloalifatisk radikal eller en hydroxiradikal, som kan vara fri eller bunden. R'_1 och R'_2 kan därvid var för sig representera en dubbelförening eller en alkyl eller en alcenyl, och de sistnämnda kan därvid vara substituerade eller icke substituerade. R_5 och R_6 representerar var för sig en alifatisk radikal eller gemensamt en alkylradikal eller en alcenylradikal, och de sistnämnda kan därvid antingen vara substituerade eller icke substituerade. R_7 representerar slutligen en atom av vätgas eller en halogen eller en alifatisk radikal eller en arylradikal eller en cykloalifatisk, substituerad eller icke substituerad radikal eller en terpenradikal eller en substituerad silylradikal eller en metallförening, såväl som amider och anhydrider av de motsvarande syrorna.

2. Vid en komposition enligt patentkravet 1 utgöra R'_1 och R'_2 tillsammans en dubbelförening.

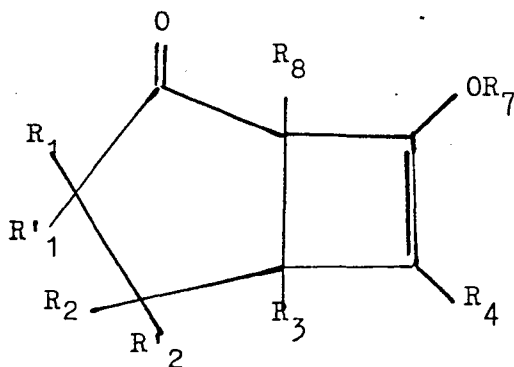
3. Vid en komposition enligt patentkravet 1 R'_2 en fri eller bunden hydroxidradikal.

4. Vid en komposition enligt något av föregående patentkrav utgöra R_5 , R_6 och R_7 alcoylradikaler.

5. Vid en komposition enligt patentkravet 4 utgöra R_5 , R_6 och R_7 metylradikaler.

6. Vid en komposition enligt något av föregående patentkrav utgör R'_2 en alcoylradikal, en vinylradikal, en cyklopropylradikal eller en fenylradikal.

7. Föreliggande uppfinning avser jämväl ett förfaringssätt för framställning av en komposition enligt något av föregående patentkrav med den allmänna formel, som framgår av det i patentkravet 1 infogade strukturdiagrammet, i vilket R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R_4 och R_8 var för sig representerar en atom av vätgas eller av en halogen, eller en radikal av alifatisk karaktär, eller en radikal av hydroximetyl, som kan vara fri eller bunden, eller en radikal av cyan; R'_2 kan dessutom vara en radikal av aryl, en cykloalifatisk radikal eller en hydroxidradikal, som kan vara fri eller bunden; R'_1 och R'_2 kunna därvid var för sig representera en dubbelför-
ening eller en alkyl eller en alcenyl, och de sistnämnda kunna därvid vara substituerade eller icke substituerade; R_5 och R_6 representera var för sig en alifatisk radikal eller gemensamt en alkylradikal eller alcenylradikal, och de båda sistnämnda kunna därvid antingen vara substituerade eller icke substituerade; R_7 representerar slutligen en atom av vätgas eller en halogen eller en alifatisk radikal eller en arylradikal eller en cykloalifatisk substituerad eller icke substituerad radikal eller en terpenradikal eller en substituerad silylradikal eller en metallförening såväl som amider och anhydrider av de motsvarande syrorna. Enligt uppfinningen omvandlar man genom ozonolys den i patentkravet 1 angivna kompositionen till följande form:



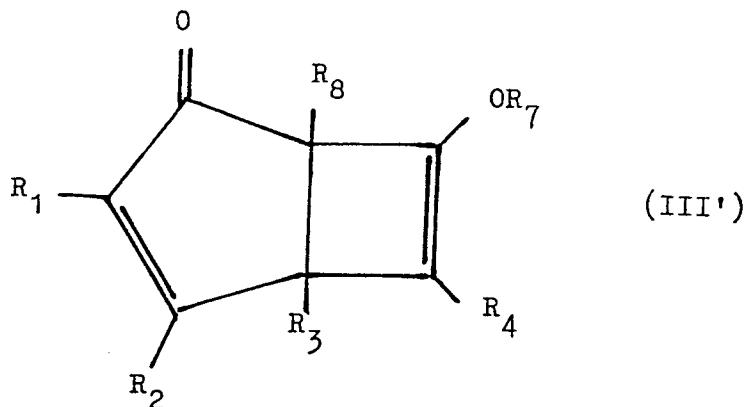
(I I)

varvid R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R_4 , R_7 och R_8 ha samma innebörd, som angivits ovan.

8. Vid utövande av förfaringssättet enligt patentkravet 7 företages ozoniseringen i närvaro av ozon i ett lösningsmedel, efterföljd av en reduktion av den därvid uppkommande ozoniden i närvaro av en svavelhaltig anhydrid.

9. Vid utövande av förfaringssättet enligt patentkravet 8 består det använda lösningsmedlet av en blandning av metylenklorur och metanolklorur, varjämte reduktionen av den uppkommande ozoniden verkställs i närvaro av alkohol.

10. Vid utövande av förfaringssättet enligt något av patentkraven 7 - 9 framställs den i patentkravet 7 angivna formeln med utgångspunkt från en komposition av följande allmänna form:



i vilken formel R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 och R_8 ha samma innebörd som i patentkravet 7, varvid reaktionsföljden är följande: a) selektiv reduktion, b) epoxidation av dubbelförening i position 3, följt av reduktion av epoxidföreningen, c) reaktion med en konjugerad dienkomposition, d) tillsats av 1,4 Michael, tillsats av en dipolär 1,3 förening eller fotokemisk tillsats, samt e) alkylering eller halogenering i en eller flera av de positioner, i vilka cetonföreningar förekomma.

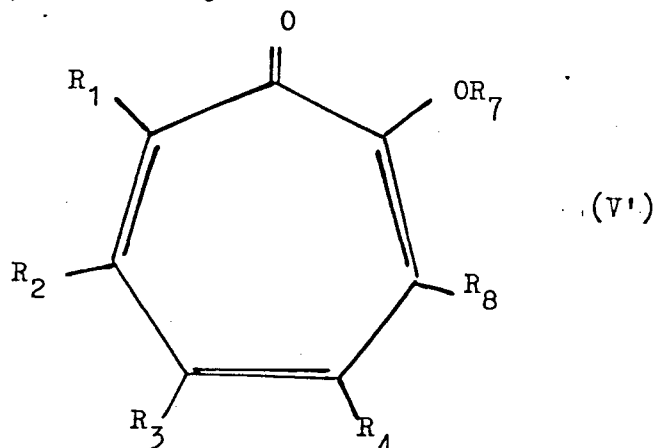
11. Vid utövande av förfaringssättet enligt patentkravet 10 genomföres reduktionen av dubbelföreningen i position 3 med hjälp av vätgas i närvaro av platina.

12. Vid utövande av förfaringssättet enligt patentkravet 10 genomföres epoxideringen i närvaro av syrgashaltigt vatten i alkalisk miljö, och reduktionen av epoxiden utföres medelst aluminiumamalgam.

13. Vid utövande av förfaringssättet enligt patentkravet 10 består den vid reaktionen nyttjade konjugerade dieniden av dimetylfluen.

14. Vid utövande av förfaringssättet enligt patentkravet 10 genomföres tillsatsen av 1,4 Michael under inverkan från litiumalkoyl, litiumfenyl eller någon litiumcykloalkoyl.

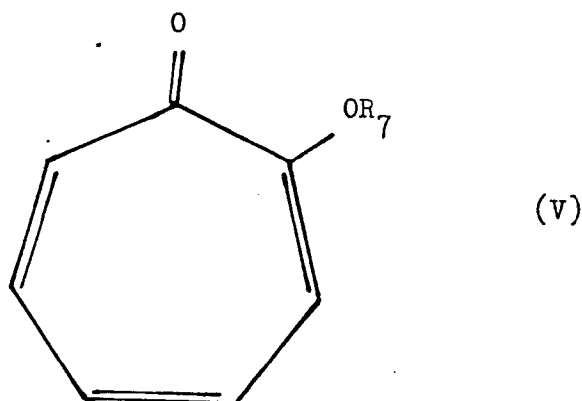
15. Vid utövande av förfaringssättet enligt något av patentkraven 10 - 14 framställs den i patentkravet 10 i strukturformel angivna kompositionen genom bestrålning av en tropolon av följande allmänna formel:



i vilken formel R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 och R_8 ha samma innebörd som i patentkravet 10.

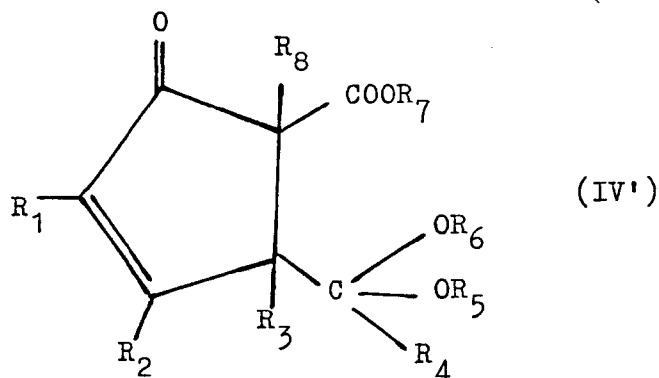
16. Vid utövande av förfaringssättet enligt patentkravet 15 användes för åstadkommande av bestrålningen en högtryckslampa för ultraviolett ljus, företrädesvis av typ Hanau TQ-150.

17. Vid utövande av förfaringssättet enligt patentkraven 15 och 16 framställes utgångskompositionen i följande form:



genom reaktion mellan cyklopentadien och dikloroceten, samt den erhållna kompositionens omvandling till α -tropolon enligt Stevens' metod, sedan den erhållna kompositionen blivit eterifierad.

18. Vid utövande av förfaringssättet enligt något av patentkraven 7 - 17 användes som utgångsmaterial en komposition av följande allmänna form:



i vilken formel R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 och R_8 ha samma innebörd som i patentkravet 1, genom följande serie av åtgärder: a)hydrogenering av dubbelföreningen, b)epoxydering av dubbelföreningen, följd av en reducering av epoxibindningen, c) påverkan på dubbelföreningen av en dienisk konjugerad komposition, d) tillsättning av 1,4 Michael genom tillförsel dipolärt av 1,3 eller genom fotokemisk tillsats, samt e) alkylering eller halogenering av en eller flera av de i givna positioner befintliga cetonerna.

19. Vid utövande av förfaringssättet enligt något av patentkraven 7 - 18 användes kompositionerna enligt ett eller flera av patentkraven 1 - 6 som mellanled i en syntes för framställning av prostaglandiner.