

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 753055 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 753055

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 31.10.1975

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 31.10.1975

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 02.05.1976

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

01.11.1974 GB 7447400

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • May & Baker Limited, Dagenham Essex, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Broughton, Barbara Joyce, TOWN UNKNOWN, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 • Caton, Michael Peter Lear, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 • Coffee, Edward Charles John, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

4 • Warren, Peter James, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Uusia farmakologisesti vaikuttavia syklopentaanijohdannaisia ja menetelmä niiden valmistamiseksi

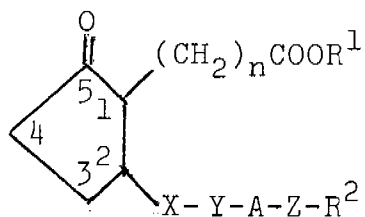
Nya farmakologiskt verkande cyklopentanderivat och förfarande för framställning därav

MAY & BAKER LIMITED, Dagenham, Essex, Englanti

Uusia farmakologisesti vaikuttavia syklopentaanijohdannaisia ja menetelmä niiden valmistamiseksi - Nya farmakologiskt verkande cyklopentanderivat och förfarande för framställning därav

Tämä keksintö kohdistuu uusiin syklopentaanijohdannaisiin, joilla on farmakologisia ominaisuuksia.

Esillä olevan keksinnön mukaisesti aikaansaadaan uusia syklopentaani-johdannaisia, joilla on yleinen kaava:



I

Jossa R¹ tarkoittaa vetyatomia tai suoraa tai haarautunutta 1-12 (esim. 1-4 tai 7-12) hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, R² tarkoittaa aryyli- tai heterosyklistä ryhmää (esim. fenyyli-, naftyyli-, furyyli- tai tienyyliryhmää ja edullisesti fenyyli-, naftyyli- tai tienyyliryhmää), joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla (esim. fluorilla, kloorilla tai bromilla), suorilla tai haarautuneilla 1-4 hiiliatomia sisältävillä alkyyliryhmillä,

trihalogeenimetyyliillä (esim, trifluorimetyyliillä), 2-4 hiiliatomia sisältävillä alkenyyli-ryhmillä, fenyyli-ryhmillä, 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkoksiryhmällä, hydroksiryhmillä, nitro-ryhmillä, syano-ryhmillä, karboksiryhmillä, alkoksikarbonyyli-ryhmillä, joiden alkoksiryhmä sisältää 1-4 hiiliatomia, hydroksimetyleeniryhmillä, alkoksimetyleeniryhmillä, joiden alkoksiryhmässä on 1-4 hiiliatomia, sulfinoryhmillä, alkyylisulfonyyli-ryhmillä, joiden alkyyli-ryhmässä on 1-4 hiiliatomia, tai sulfamoyyli-, karbamoyyli-, N-aminokarbamoyyli-, amidino-, amino- tai hydroksi-iminoryhmillä, jolloin kukin tällainen tyyppiä sisältävä ryhmä mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla alkyyli-ryhmällä, joista jokaisessa on 1-4 hiiliatomia, n on 5, 6, 7 tai 8, edullisesti 6, ja joko

- (i) A on suora tai haarautunut 1-12, edullisesti 1-7 hiiliatomia sisältävä alkyleeniketju, X tarkoittaa etyleeni- tai trans-vinyleeni-ryhmää, Y on karbonyyli-ryhmä tai ryhmä $-\text{CH}(\text{OR}^3)-$ (jossa R^3 tarkoittaa vetyatomia tai karboksyyli-ryhmää, esim. suoraa tai haarautunutta 1-6 hiiliatomia sisältävää alkanoyyli-ryhmää tai bentsoyyli-ryhmää) ja Z tarkoittaa suoraa sidosta tai happi- tai rikkiatomia, tai
- (ii) A ja Z tarkoittavat kumpikin suoraa sidosta ja X sekä Y tarkoittavat samanaikaisesti etyleeni- ja karbonyyli-, trans-vinyleeni- ja karbonyyli- tai etyleeni- ja $-\text{CH}(\text{OR}^3)-$ -ryhmiä (jolloin R^3 tarkoittaa samaa kuin yllä) ja, kun R^1 tarkoittaa vetyatomia, näiden myrkyttömiä suoloja.

Kuten alan ammattimiehelle on selvää on yleisen kaavan I esitetyssä rakenteessa vähintään kaksi asymmetriakeskusta, jotka sijaitsevat rengashiiliatomeissa 1- tai 2-asemassa. Näiden kahden asymmetriakeskuksen lisäksi esiintyy vielä asymmetriakeskus, kun Y tarkoittaa ryhmää $-\text{CH}(\text{OR}^3)-$, ja lisä-asymmetriakeskuksia voi esiintyä ryhmissä A, R^1 , R^2 ja R^3 . Asymmetriakeskusten läsnäolo johtaa, kuten on tunnettua isomerismiin. Keksinnön mukaisilla kaavan I yhdisteillä on kuitenkin kaikilla sellainen konfiguraatio, että rengashiiliatomeihin asemassa 1 ja 2 sitoutuneet sivuketjut ovat trans-asemassa toisiinsa nähden. Näin ollen keksinnön piiriin kuuluvat kaikki yleisen kaavan I isomeerit ja näiden seokset, joiden sivuketjut ovat sitoutuneet rengashiiliatomeihin asemassa 1 ja 2 trans-konfiguraatiossa.

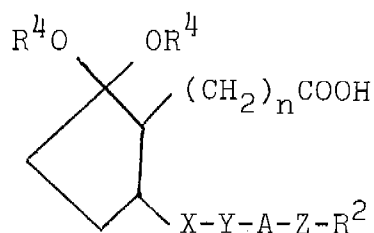
Kaavan I yhdisteillä ja, kun R^1 tarkoittaa vetyatomia, näiden myrkyttömällä suoloilla on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, jotka esim. ovat tyypillisiä prostaglandiineina tunnettujen luonnontuot-

teiden samantapaisille yhdistesarjoille, mukaanluettuna esimerkiksi sellaiset vaikutukset kuin matala verenpaine, keuhkoputken laajennus, mahappoerityksen inhibointi, vatsahaavojen parantaminen, luteiinin liuottaminen ja kohdun supistumisen stimulointi. Yhdisteet ovat erityisen käyttökelpoisia inhiboimaan mahappoeritystä ja parantamaan mahahaavoja ja niiden käyttökelpoisuutta lisää niiden huomattavan alhainen ripulia aiheuttava ei-toivottu sivuvaikutus.

Keksinnön mukaisten kaavan I yhdisteiden suosittuja luokkia ovat

- (a) kaavan I yhdisteet, joissa R^1 tarkoittaa yllä määriteltä alkyyli-ryhmää, jolloin muut symbolit tarkoittavat samaa kuin yllä,
- (b) kaavan I yhdisteet, joissa R^2 tarkoittaa substituoitua tai substituoimatonta heterosyklistä tai aryyli-ryhmää (muu kuin fenyyli-ryhmä) tai substituoitua fenyyli-ryhmää, jolloin substituointi on ja muut symbolit tarkoittavat samaa kuin yllä,
- (c) kaavan I yhdisteitä, joissa n on 5, 7 tai 8, jolloin muut symbolit tarkoittavat samaa kuin yllä,
- (d) kaavan I yhdisteitä, joissa X tarkoittaa etyleeniryhmää, jolloin muut symbolit tarkoittavat samaa kuin yllä,
- (e) kaavan I yhdisteitä, joissa Y tarkoittaa karbonyyli-ryhmää, jolloin muut symbolit tarkoittavat samaa kuin yllä,
- (f) kaavan I yhdisteitä, joissa A tarkoittaa suoraa sidosta, jolloin muut symbolit tarkoittavat samaa kuin yllä, ja
- (g) kaavan I yhdisteitä, joissa Z tarkoittaa happi- tai rikkiatomia, muiden symbolien tarkoittaessa samaa kuin yllä.

Kaavan I yhdisteitä, joissa R^1 tarkoittaa vetyatomia ja Y tarkoittaa karbonyyli- tai hydroksimetyleeniryhmää, R^2 , n , X , A ja Z tarkoittessa samaa kuin yllä, valmistetaan keksinnön erään piirteen mukaisesti hydrolysoimalla yhdisteitä, joilla on yleinen kaava:



II

jossa R^2 , n , X , Y , A ja Z tarkoittavat samaa kuin yllä ja symbolit R^4 tarkoittavat identtisiä alkyyli-ryhmiä tai muodostavat yhdessä etyleenisidoksen, joka on substituoimaton tai substituoitu identtillä alkyyli-ryhmillä kuhunkin hiiliatomiin, jolloin symbolit R^4

edullisesti yhdessä tarkoittavat substituoimatonta etyleenisidosta, käyttäen tai soveltaen sinänsä tunnettuja menetelmiä ketaaliryhmän muuttamiseksi ketoniryhmäksi.

Hydrolyysi suoritetaan yleensä happamissa olosuhteissa, esim. reaktiona laimean epäorgaanisen hapon, esim. laimean suolahapon kanssa, edullisesti huoneen lämpötilan yläpuolella, esim. 50-70°C:ssa tai orgaanisella hapolla veden läsnäollessa, esim. etikkahapon vesiliuoksessa, kuten 60-80 %:ssa t/t etikkahapon vesiliuoksessa, tai p-tolueenisulfonihapon asetoniliuoksessa, joka sisältää pienen määrän vettä, edullisesti 5-100°C:ssa, erityisesti 15-30°C:ssa. Vaihtoehtoisesti voidaan kaavan II ketaali muuttaa mainituksi kaavan I ketoniksi saattamalla se alttiiksi kromatografialle, edullisesti käyttäen eluomisainetta, joka sisältää orgaanista happoa, esim. jääetikkahappoa tai muurahaishappoa. Tällä tavoin puhdistus suoritetaan samanaikaisesti hydrolyysin kanssa.

Keksinnön erään toisen piirteen mukaisesti muutetaan kaavan I yhdisteitä, joissa R^1 tarkoittaa vetyatomia ja Y tarkoittaa karbonyyli- tai hydroksimetyleeniryhmää, R^2 , n, X, A ja Z tarkoittaessa samaa kuin yllä, muiksi kaavan I yhdisteiksi ja näiden suoloiksi käyttäen tai soveltaen sinänsä tunnettuja menetelmiä suolojen muodostamiseksi hapoista, estereiden valmistamiseksi hapoista tai alkoholeista, alkoholien valmistamiseksi ketoneista tai hiili-hiili-kaksoissidosten pelkistämiseksi.

Esimerkiksi kaavan I yhdisteitä, joissa Y tarkoittaa asyylioksimetyleeniryhmää, valmistetaan keksinnön mukaisesti asyloimalla kaavan I yhdisteitä, joissa Y on hydroksimetyleeniryhmä. Asylointi voidaan suorittaa esim. reaktiona sopivan happoanhydridin kanssa, edullisesti emäksen, kuten pyridiinin läsnäollessa, edullisesti ympäristön lämpötilassa, mahdollisesti inertin orgaanisen liuottimen kuten aromaattisen hiilivedyn (esim. bentseenin) läsnäollessa.

Kaavan I yhdisteitä, joissa R^1 tarkoittaa alkyyliryhmää, jossa on 1-12 hiiliatomia, valmistetaan keksinnön mukaisesti vastaavista kaavan I hapoista, joissa R^1 tarkoittaa vetyatomia, sinänsä tunnetuilla menetelmillä happojen esteröimiseksi, esim. saattamalla happo reagoimaan sopivan alkoholin kanssa, jonka ylimäärää voidaan käyttää liuottinväliaineena, epäorgaanisen hapon kuten suolahapon tai rikkihapon läsnäollessa, edullisesti 50-110°C:ssa ja reaktioseoksen takaisinkie-

huntalämpötilassa, tai sopivan diatsoalkaanin kanssa inertissä orgaanisessa liuotinväliaineessa, edullisesti dialkyylieetterissä (esim. dietyylieetterissä) ja ympäristön lämpötilassa.

Tässä yhteydessä tarkoitetaan sanonnalla "myrkyttömät suolat" sellaisten suolojen kationeja, jotka ovat suhteellisen vaarattomia eläinorgaanismille käytettäessä niitä terapeuttisina annoksina, niin että yleisen kaavan I kantahappo-yhdisteen arvokkaat farmakologiset ominaisuudet eivät mene hukkaan näistä kationeista johtuvista sivuvaikutuksista. Suolat ovat edullisesti vesiliukoisia. Sopivia suoloja ovat alkali-metalli-, esim. natrium- ja kalium- sekä ammoniumsuolat ja farmaseuttisesti hyväksyttävät (so. myrkyttömät) amiinisuolat.

Myrkyttömät suolat valmistetaan keksinnön mukaisesti kaavan I hapoista sinänsä tunnetuilla menetelmillä, esim. saattamalla kaavan I (jossa R^1 tarkoittaa vetyatomia) yhdisteiden stökiometriset määrät ja sopiva emäs esim. alkalimetallihydroksidi tai -karbonaatti, ammoniumhydroksidi, ammoniakki tai amiini reagoimaan keskenään sopivassa liuottimessa, joka edullisesti on vesi alkalimetallisuolojen valmistuksen ollessa kysymyksessä ja vesi tai isopropanoli valmistettaessa amiinisuoloja. Suolat voidaan erottaa lyofilisoimalla liuos tai, mikäli riittävän liukenematon reaktioväliaineeseen, suodattamalla, tarpeen vaatiessa liuottimen poistamisen jälkeen.

Paitsi, että kaavan I yhdisteet, joissa R^1 tarkoittaa vetyatomia, ovat sellaisenaan käyttökelpoisia farmaseuttisesti käyttökelpoisina yhdisteinä, voidaan niitä myös käyttää kaavan I lähtöainehappojen puhdistukseen, esim. käyttämällä hyväksi suolojen ja lähtöainehappojen liukenemiseroja veteen ja orgaanisiin liuottimiin alalla hyvin tunnetuilla menetelmillä. Kaavan I lähtöainehappoja voidaan regeneroida suoloistaan tunnetuilla menetelmillä, esim. käsittelemällä mineraalihakolla kuten laimealla suolahapolla.

On ymmärrettävää, että kun tässä yhteydessä viitataan kaavan I yhdisteisiin tarkoitetaan myös, mikäli yhteys niin sallii, kaavan I (jossa R^1 tarkoittaa vetyatomia) yhdisteiden mainittuja suoloja.

Kuten alan ammattimiehelle on selvää voidaan keksinnön mukaisten yhdisteiden edellä mainituista asymmetriakeskuksista johtuvia isomeerisiä muotoja erottaa toisistaan käyttäen tai soveltaen tunnettuja menetel-

miä, esim. diastereoisomeerisiä muotoja voidaan erottaa kromatografialla käyttäen selektiivistä adsorptiota liuoksesta tai höyryfaasista sopiville adsorbenteille.

Sanonnalla "tunnettuja menetelmiä" tarkoitetaan tässä yhteydessä käytettyjä tai kemian kirjallisuudessa selostettuja menetelmiä.

Kaavan II yhdisteitä, joissa Y tarkoittaa karbonyyli- tai hydroksimetyleeniryhmää (R^2 , R^4 , n, X, A ja Z tarkoittavat samaa kuin yllä), mutta jossa X ja Y eivät samanaikaisesti tarkoita trans-vinyleeniryhmää tai karbonyyliryhmää (nimitetään tästä lähtien "kaavan IIa yhdisteiksi"), valmistetaan pelkistämällä kaavan II yhdisteitä, joissa Y tarkoittaa karbonyyli- tai hydroksimetyleeniryhmää (jossa R^2 , R^4 , n, X, A ja Z tarkoittavat samaa kuin yllä), mutta jossa X ja Y eivät samanaikaisesti tarkoita etyleeniryhmää tai hydroksimetyleeniryhmää (nimitetään tästä lähtien "kaavan IIb yhdisteiksi"). Siten valmistetaan:

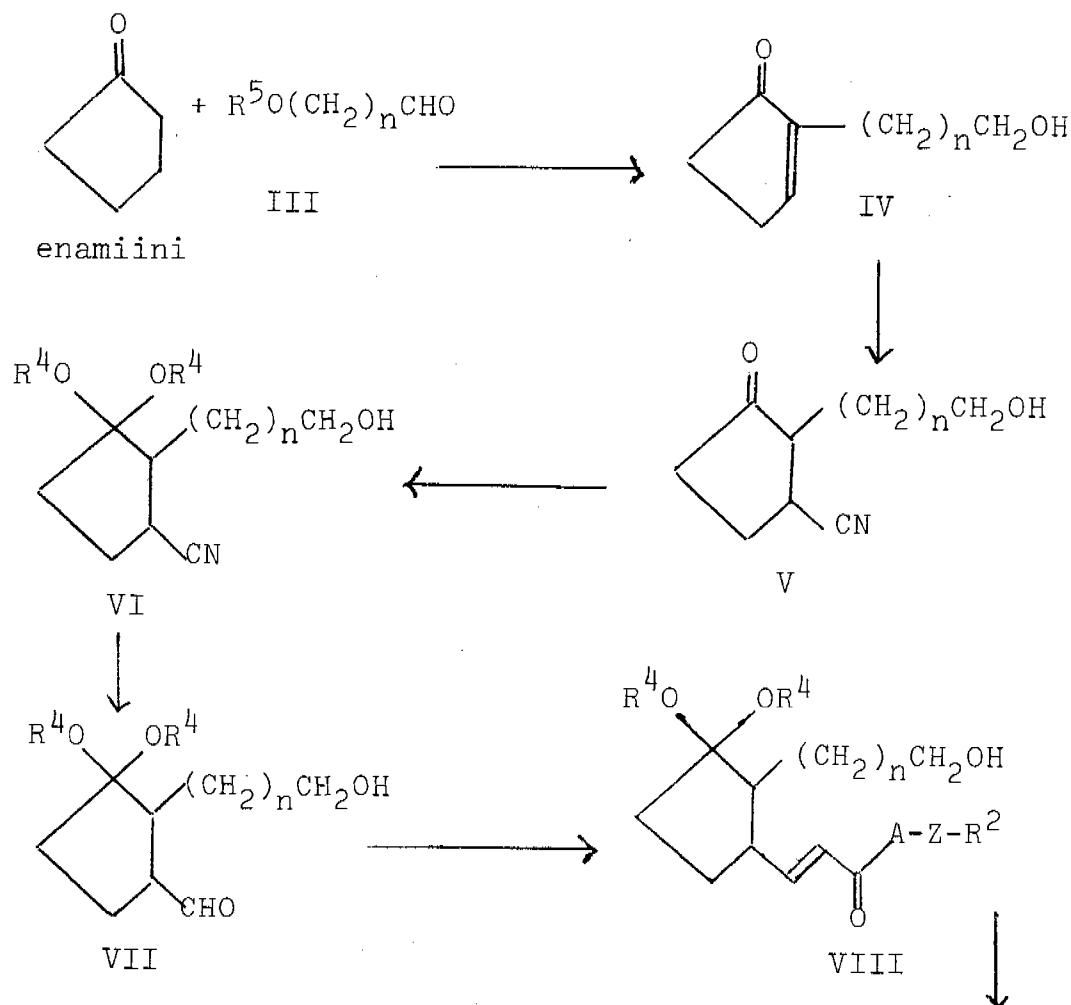
(a) kaavan IIa yhdisteitä, joissa X tarkoittaa etyleeni- tai trans-vinyleeniryhmää ja Y tarkoittaa hydroksimetyleeniryhmää, pelkistämällä kaavan IIb vastaavia yhdisteitä, joissa X tarkoittaa etyleeni- tai trans-vinyleeniryhmää ja Y tarkoittaa karbonyyliryhmää, käyttäen välikappaleita ja olosuhteita, jotka kykenevät pelkistämään karbonyyliryhmiä hydroksimetyleeniryhmiksi vaikuttamatta hiili-hiili-kaksoisidokseen. Pelkistys suoritetaan edullisesti metalliboorihydridillä (esim. natriumboorihydridillä tai kaliumboorihydridillä) tavallisesti vesipitoisessa, alkoholipitoisessa tai vesipitoisessa alkoholiväliaineessa ja lämpötilassa välillä -40 ja $+30^{\circ}\text{C}$, edullisesti välillä -5 ja $+15^{\circ}\text{C}$, mahdollisesti emäksen, esim. alkalimetallihydroksidin (kuten natriumhydroksidin vesiliuoksen tai kaliumhydroksidin vesiliuoksen) läsnäollessa, tai erityisesti käytettäessä kaliumboorihydridiä vesipitoisissa tai vesi-alkoholipitoisissa olosuhteissa pus-kuroituna pH-arvoon 7-9, esim. pH-arvossa 8 (esim. lisäämällä sitruunahapon vesiliuosta). Vaihtoehtoisesti suoritetaan pelkistys reaktiona aluminiumisopropoksidin kanssa isopropanolin läsnäollessa edullisesti liuotinväliaineena korotetussa lämpötilassa, edullisesti reaktioseoksen palautuskiehutuslämpötilassa.

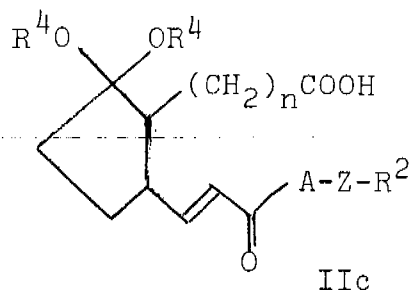
(b) Kaavan II yhdisteitä, joissa X tarkoittaa etyleeniryhmää ja Y tarkoittaa karbonyyli- tai hydroksimetyleeniryhmää, valmistetaan pelkistämällä vastaavia kaavan IIb yhdisteitä, joissa X tarkoittaa trans-vinyleeniryhmää ja Y on karbonyyli- tai hydroksimetyleeniryhmä, väli-

kappaleilla ja olosuhteissa, jotka kykenevät pelkistämään hiili-hiili-kaksoissidoksen vaikuttamatta karbonyyliryhmiin. Pelkistys suoritetaan edullisesti hydraamalla hydrauskatalysaattorin, esim. rodiumin hiilellä tai palladiumin hiilellä läsnäollessa ja inertin orgaanisen liuottimen, esim. alhaisen alkanolin kuten etanolin läsnäollessa, tavallisesti ympäristön lämpötilassa ja korotetussa paineessa, esim. 2-15 kg:n per cm^2 :n vetypaineessa.

(c) Kaavan IIa yhdisteitä, joissa X tarkoittaa etyleeniryhmää ja Y tarkoittaa hydroksimetyleeniryhmää, valmistetaan pelkistämällä vastaavia kaavan IIb yhdisteitä välikappaleilla ja olosuhteissa, jotka kykenevät pelkistämään minkä tahansa karbonyyliryhmän ennen hydroksimetyleeniryhmiä ja minkä tahansa trans-vinyleeniryhmän ennen etyleeniryhmiä. Pelkistys suoritetaan edullisesti hydraamalla hydrauskatalysaattorin, esim. Raney-nikkelin tai palladiumin hiilellä läsnäollessa ja inertissä orgaanisessa liuottimessa, esim. alhaisessa alkanolissa kuten etanolissa, edullisesti korotetussa paineessa, esim. 2-15 kg per cm^2 :n vetypaineessa.

Kaavan II yhdisteitä, joissa X tarkoittaa trans-vinyleeniryhmää ja Y tarkoittaa karbonyyliryhmää (nimitetään alla "kaavan IIc yhdisteiksi") voidaan valmistaa käyttäen seuraavaa reaktiosarjaa:





jossa R^5 tarkoittaa vetyatomia tai sopivaa happolabiilia ryhmää, R^2 , R^4 , n , A ja Z tarkoittavat samaa kuin yllä ja kaksoissidos kaavan VIII ja IIc sivuketjussa on trans. Sopivia symbolilla R^5 merkittyjä happolabiileja ryhmiä ovat sellaiset, jotka on helposti poistettavissa happohydrolyysillä ja jotka eivät aiheuta sivureaktioita, esim. 2-tetrahydropyranyyliryhmä, joka on substituimaton tai substituoitu esim. vähintään yhdellä alhaisella alkyyliryhmällä.

Kaavan III aldehydin ja syklopentanonin enamiinin (esim. morfoliini-enamiinin) reaktio kaavan IV alkoholiksi suoritetaan inertissä orgaanisessa liuottimessa, esim. aromaattisessa hiilivedyssä (kuten bentseenissä) poistaen jatkuvasti vettä, edullisesti $60-120^{\circ}\text{C}$:ssa, minkä jälkeen hydrolysoidaan vesipitoisissa happamissa olosuhteissa (esim. suolahapolla, edullisesti ympäristön lämpötilassa ja sitten kuumentaan hapon kanssa (esim. väkevöity suolahappo), edullisesti noin 100°C :ssa ja edullisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten alkoholissa (esim. butanolissa) kaksoissidoksen saattamiseksi siirtymään eksosyklisestä endosykliseen asemaan.

Yleisen kaavan IV alkoholit saatetaan reagoimaan vetysyanidilähteen (esim. asetonisyanohydriinin) kanssa edullisesti emäksen, esim. alkalimetallikarbonaatin (kuten natriumkarbonaatin) läsnäollessa vesipitoisessa orgaanisessa liuottimessa, esim. vesipitoisessa alhaisessa alkanolissa (kuten vesipitoisessa metanolissa), edullisesti $50-110^{\circ}\text{C}$:ssa ja käytetyn liuottimen palautuskiehuntalämpötilassa kaavan V ketonitriilien aikaansaamiseksi.

Yleisen kaavan VI ketaalit valmistetaan kaavan V ketonitriileistä soveltaen tai käyttäen sinänsä tunnettuja menetelmiä ketaalien valmistamiseksi ketoneista, esim. saattamalla kaavan V yhdiste reagoimaan sopivan alkoholin tai diolin kanssa happaman katalysaattorin, esim. p-tolueenisulfonihapon läsnäollessa poistaen jatkuvasti vettä. Reaktio suoritetaan edullisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa, esim.

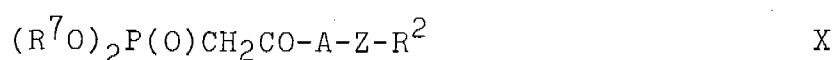
aromaattisessa hiilivedyssä, (kuten bentseenissä) korotetussa lämpötilassa poistaen jatkuvasti vettä Dean ja Stark-laitteella.

Yleisen kaavan VI ketaalit pelkistetään inertissä orgaanisessa liuottimessa, esim. alhaisessa dialkyylieetterissä (kuten dietyylieetterissä), edullisesti lämpötilassa välillä -80 ja $+30^{\circ}\text{C}$, kaavan VII yhdisteiksi tunnetuilla kompleksimetallipelkistysaineilla, edullisesti dialkyylialuminiumhydridi (esim. di-isobutyylialuminiumhydridi) inertissä orgaanisessa liuottimessa, esim. aromaattisessa hiilivedyssä (kuten bentseenissä).

Kaavan VIII yhdisteitä valmistetaan saattamalla kaavan VII yhdisteitä reagoimaan joko sellaisten yhdisteiden kanssa, joilla on yleinen kaava:



(jossa R^2 , A ja Z tarkoittavat samaa kuin yllä ja R^6 tarkoittaa alkyyliryhmää tai fenyyliiryhmää, joka on substituimaton tai substituoitu alkyyliryhmällä, ja edullisesti tarkoittaa fenyyli- tai n-butyyliryhmää), edullisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa ja edullisesti lämpötilassa $20-100^{\circ}\text{C}$, esim. tetrahydrofuraanin läsnäollessa liuottimena reaktioseoksen palautuskiehutuslämpötilassa tai heksametyylifosfotriamidin läsnäollessa liuottimena $95-100^{\circ}\text{C}$:ssa, mahdollisesti inertissä atmosfäärissä (esim. työssä) tai yhdisteillä joilla on kaava:



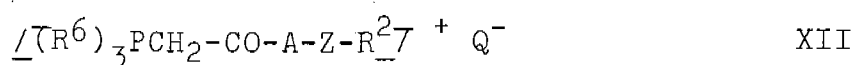
(jossa R^2 , A ja Z tarkoittavat samaa kuin yllä ja R^7 tarkoittaa 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, edullisesti metyyliiryhmää) voimakkaan emäksen, esim. natriumhydridin läsnäollessa ja edullisesti inertin orgaanisen liuottimen, esim. eetterin, (kuten tetrahydrofuraanin) läsnäollessa, edullisesti huoneen lämpötilassa tai sen lähellä ja mahdollisesti inertissä atmosfäärissä (kuten työssä).

Kaavan VIII yhdisteet hapetetaan sen jälkeen edullisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa aineella, jonka tiedetään muuttavan päätehydroksimetyylin karboksiksi vaikuttamatta hiili-hiili-kaksoissidokseen tai ryhmään $-\text{C}(\text{OR}^4)_2-$ (esim. kromitrioksidilla ja rikkihapolla dimetyyliformamidissa, edullisesti lämpötilassa välillä -5 ja $+10^{\circ}\text{C}$) mainittujen kaavan IIc yhdisteiden aikaansaamiseksi.

Kaavan IX yhdisteitä voidaan valmistaa käyttäen tai soveltaen tunnettuja menetelmiä, esim. saattamalla yhdisteitä, joilla on yleinen kaava



(jossa R^2 , A ja Z tarkoittavat samaa kuin yllä ja Q tarkoittaa bromi- tai klooriatomia, ja sopiva trialkyyli- tai trifenyylifosfiini reagoimaan keskenään sopivassa orgaanisessa liuottimessa, esim. kloroformissa) typpi-atmosfäärissä, edullisesti vedettömissä olosuhteissa ja 20-100°C:ssa ja edullisesti reaktioseoksen palautuskiehumälämpötilassa, minkä jälkeen saatu 2-oksoalkyylifosfoniumhalidi, jolla on kaava:



(jossa R^2 , R^6 , A, Z ja Q tarkoittavat samaa kuin yllä, saatetaan reagoimaan emäksen, esim. natriumkarbonaatin vesiliuoksen tai natriumetoksidin etanoliliuoksen kanssa ympäristön lämpötilassa.

Kaavan X yhdisteitä voidaan valmistaa soveltaen tai käyttäen tunnettuja menetelmiä, esim. käsittelemällä yhdiste, jolla on yleinen kaava:



(jossa R^7 tarkoittaa samaa kuin yllä, butyyllitiumilla alhaisessa lämpötilassa, esim. lämpötilassa välillä -45 ja -60°C ja inertissä orgaanisessa liuottimessa, esim. tetrahydrofuraanin ja heksaanin seoksessa, edullisesti inertissä atmosfäärissä (kuten typessä) ja vedettömissä olosuhteissa, minkä jälkeen saatu seos, joka sisältää yhdisteen, jolla on yleinen kaava:



(jossa R^7 tarkoittaa samaa kuin yllä), käsitellään yhdisteellä, jolla on yleinen kaava:



(jossa R^2 , A ja Z tarkoittavat samaa kuin yllä ja R^8 tarkoittaa alkyyli-, edullisesti etyyli-ryhmää), lämpötilassa joka alussa on -70°C:n -55°C:n välillä ja joka sen jälkeen nousee huoneen lämpötilaan.

Kaavojen XI, XIII ja XV yhdisteitä voidaan valmistaa soveltaen tai käyttäen tunnettuja menetelmiä.

Keksintöä selostetaan alla lähemmin esimerkkien avulla.

Esimerkki 1

(i) 7- $\overline{5}$ -(3-oksoalk-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyli $\overline{7}$ heptaanihapot

Seosta, jossa oli 7-{1,4-dioksa-7-(3-okso-5-fenyylipent-1-enyyli)-spiro/ $\overline{4}$, $\overline{47}$ non-6-yyli}heptaanihappoa $\overline{1}$,0 g, valmistettu alla olevan esimerkin 1(ii) mukaisesti $\overline{7}$ ja suolahappoa (2-n, 20 ml), sekoitettiin 60-65°C:ssa 2 tuntia ja uutettiin sen jälkeen dietyylieetterillä. Eetteriliuos uutettiin natriumkarbonaatin vesiliuoksella (2-n) ja saatu vesipitoinen uute hapotettiin pH-arvoon 1 lisäämällä laimeaa suolahappoa (2-n), kyllästettiin natriumkloridilla ja uutettiin dietyylieetterillä. Eetteripitoinen uute pestiin vedellä, kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja dietyylieetteri haihdutettiin pois. Saatu jäännös puhdistettiin preparatiivisella ohutkerroskromatografialla piigeeilillä käyttäen etyyliasetaatin, sykloheksaanin ja 90 %:se muurahaishapon seosta (200:200:5 tilavuuden mukaan) eluoimisaineena, jolloin saatiin 7- $\overline{5}$ -(3-okso-5-fenyylipent-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyli $\overline{7}$ heptaanihappoa (0,5 g) vaaleankeltaisen öljyn muodossa.

$\overline{1}$ Alkuaineanalyysi: C 74,5, H 8,6 %;

C₂₃H₃₀O₄ edellyttää: C 74,6, H 8,2 %.

ν_{maks} 990 cm⁻¹, 1625 cm⁻¹, 1670 cm⁻¹, 1700 cm⁻¹, 1730 cm⁻¹. 10 %:sen deuterokloroformiliuoksen ydinmagneettisessa resonanssikirjossa (N.M.R.) oli seuraavat huiput: multipletteja arvoissa 7,26 δ , 2,94 δ , 2,0-2,6 δ , 1,0-2,0 δ , dubletti dubleteista arvossa 6,78 δ (J = 15,5 ja 7,5 jaksoa/sek), dubletti arvossa 6,15 δ , singletti arvossa 10,5 δ 7.

Menetтелеmällä samalla tavalla, mutta korvaamalla lähtöaineena käytetty 7-{1,4-dioksa-7-(3-okso-5-fenyylipent-1-enyyli)spiro/ $\overline{4}$, $\overline{47}$ non-6-yyli}heptaanihappo sopivilla määrillä 7-{1,4-dioksa-7-(3-okso-4-fenyylibut-1-enyyli)spiro/ $\overline{4}$, $\overline{47}$ non-6-yyli}heptaanihappoa, 7-{1,4-dioksa-7-(3-okso-3-fenyyliprop-1-enyyli)spiro/ $\overline{4}$, $\overline{47}$ non-6-yyli}heptaanihappoa, 7-{1,4-dioksa-7-(3-okso-6-fenyyliheks-1-enyyli)spiro/ $\overline{4}$, $\overline{47}$ non-6-yyli}heptaanihappoa, 7-{1,4-dioksa-7-(3-okso-4-fenyylihept-1-enyyli)spiro/ $\overline{4}$, $\overline{47}$ non-6-yyli}heptaanihappoa, 7-{1,4-dioksa-7-(3-okso-4-fenyyliokt-1-enyyli)spiro/ $\overline{4}$, $\overline{47}$ non-6-yyli}heptaanihappoa, 7-{1,4-dioksa-7-(4-bentsyyli-3-okso-okt-1-enyyli)spiro/ $\overline{4}$, $\overline{47}$ -non-6-yyli}heptaanihappoa,

7-{1,4-dioksa-7-(4-p-klooribentsyyli-3-okso-okt-1-enyyli)spiro/4,47-non-6-yyli}heptaanihappoa,

7-{1,4-dioksa-7-(4-p-metyylibentsyyli-3-okso-okt-1-enyyli)spiro/4,47-non-6-yyli}heptaanihappoa,

7-{1,4-dioksa-7-(3-p-bromifenyyli-3-oksoprop-1-enyyli)spiro/4,47non-6-yyli}heptaanihappoa, ja

7-{1,4-dioksa-7-(3-okso-3-tien-2'-yyliprop-1-enyyli)spiro/4,47non-6-yyli}heptaanihappoa, jotka kaikki on valmistettu alla olevan esimerkin 1(ii) mukaisesti, valmistettiin 7-/5-(3-okso-4-fenyylibut-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyli7heptaanihappoa,

/alkuaineanalyysi: C 73,7, H 8,2 %,

C₂₂H₂₈O₄ edellyttää: C 74,1, H 7,9 %.

ν_{maks} 985 cm⁻¹, 1620 cm⁻¹, 1665 cm⁻¹, 1700 cm⁻¹, 1730 cm⁻¹.

N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterokloroformissa): leveä singletti arvossa 10,3 δ , singletti arvossa 3,88 δ , dubletti arvossa 6,23 δ (J = 15,5 jaksoa/sek), dubletteja dubleteista arvossa 6,9 δ (J = 15,5 ja 7,5 jaksoa/sek), multipletteja arvoissa 7,3 δ ja 1,0-2,9 δ 7,

7-/5-(3-okso-3-fenyyliprop-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyli7heptaanihappoa

/alkuaineanalyysi: C 73,7, H 7,8 %;

C₂₁H₂₆O₄ edellyttää: C 73,7, H 7,65 %.

ν_{maks} 995 cm⁻¹, 1620 cm⁻¹, 1690 cm⁻¹, 1700 cm⁻¹, 1730 cm⁻¹.

N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterokloroformissa): multipletteja arvoissa 7,8-8,2 δ , 7,35-7,8 δ , 6,8-7,3 δ ja 1,9-3,0 δ .

λ_{maks} 259 m/ μ , ϵ_{maks} 155007,

7-/5-(3-okso-6-fenyyliheks-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyli7heptaanihappoa,

/alkuaineanalyysi: C 75,3, H 8,5 %,

C₂₄H₃₂O₄ edellyttää: C 75,0, H 8,4 %.

ν_{maks} 990 cm⁻¹, 1625 cm⁻¹, 1665 cm⁻¹, 1700 cm⁻¹, 1730 cm⁻¹.

N.M.R. (noin 10 %:nen liuos p/t deuterokloroformissa): leveä singletti arvossa 10,5 δ , dubletti arvossa 6,18 δ (J = 16 jaksoa/sek), dubletti dubleteista arvossa 6,76 δ (J = 8 ja 16 jaksoa/sek), multipletteja arvoissa 7,24 δ ja 1,0-2,9 δ 7,

7-/5-(3-okso-4-fenyylihept-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyli7heptaanihappoa

/alkuaineanalyysi: C 75,4, H 8,9 %,

C₂₅H₃₄O₄ edellyttää: C 75,3, H 8,6 %.

ν_{maks} 995 cm⁻¹, 1630 cm⁻¹, 1665 cm⁻¹, 1705 cm⁻¹, 1725 cm⁻¹.

N.M.R. (noin 10 %:nen liuos p/t deuterokloroformissa): leveä singletti arvossa 10,2 δ , singletti arvossa 7,2 δ , dubletti arvossa 6,1 δ (J =

15,5 jaksoa/sek), dubletti dubleteista arvossa 6,8δ (J = 15,5 ja 7 jaksoa/sek), multipletteja arvoissa 3,8δ, 1,0-2,6δ ja 0,9δ7,

7-5-(3-okso-4-fenyyliokt-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyli7heptaani-happoa

/alkuaineanalyysi: C 76,1, H 9,1 %,

C₂₆H₃₆O₄ edellyttää: C 75,7, H 8,8 %.

v_{maks} 980 cm⁻¹, 1615 cm⁻¹, 1655 cm⁻¹, 1695 cm⁻¹, 1725 cm⁻¹.

N.M.R. (noin 10 %:nen liuos deuterokloroformissa): leveä singletti arvossa 9,6δ, dubletti arvossa 6,15δ (J = 15,5 jaksoa/sek), dubletti dubleteista arvoissa 6,8δ (J = 15,5 ja 7,5 jaksoa/sek) ja 3,77δ (J = 7 jaksoa/sek), triplettejä arvoissa 2,31δ ja 0,85δ, multiplettejä arvoissa 7,1-7,4δ, 1,05-2,8δ7,

7-5-(4-bentsyyli-3-okso-okt-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyli7heptaani-happoa,

/alkuaineanalyysi: C 76,4, H 9,0 %,

C₂₇H₃₈O₄ edellyttää: C 76,0, H 9,0 %.

v_{maks} 990 cm⁻¹, 1625 cm⁻¹, 1660 cm⁻¹, 1705 cm⁻¹, 1730 cm⁻¹.

N.M.R. (noin 10 %:nen liuos p/t deuterokloroformissa): leveä singletti arvossa 10,8δ, dubletti arvossa 6,12δ (J = 16 jaksoa/sek), dubletti dubleteista arvossa 6,67δ (J = 7 ja 16 jaksoa/sek), tripletti arvossa 0,88δ, multiplettejä arvoissa 7,18δ, 2,6-3,2δ, 2,0-2,6δ, 1,5-2,0δ7,

7-5-(4-p-klooribentsyyli-3-okso-okt-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyli7-heptaanihappoa

/alkuaineanalyysi: C 70,2, H 8,4 %,

C₂₇H₃₇ClO₄ edellyttää: C 70,3, H 8,1 %.

v_{maks} 990 cm⁻¹, 1620 cm⁻¹, 1660 cm⁻¹, 1700 cm⁻¹, 1730 cm⁻¹,

N.M.R. (noin 10 %:nen liuos deuterokloroformissa): leveä singletti arvossa 9,8δ, dubletti arvossa 6,14δ (J = 16 jaksoa/sek), dubletti dubleteista arvossa 6,7δ (J = 16 ja 8 jaksoa/sek), tripletti arvossa 0,86δ, multipletteja arvoissa 6,9-7,35δ, 2,6-3,2δ, 1,05-2,6δ7,

7-5-(4-p-metyylibentsyyli-3-okso-okt-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyli7-heptaanihappoa

/alkuaineanalyysi: C 76,2, H 9,5 %,

C₂₈H₄₀O₄ edellyttää: C 76,3, H 9,7 %.

v_{maks} 990 cm⁻¹, 1625 cm⁻¹, 1660 cm⁻¹, 1705 cm⁻¹, 1730 cm⁻¹.

N.M.R. (noin 10 %:nen liuos p/t deuterokloroformissa): leveä singletti arvossa 9,43δ, dubletti arvossa 6,13δ (J = 15,5 jaksoa/sek), dubletti dubleteista 6,68δ (J = 15,5 ja 7 jaksoa/sek), tripletti arvossa 0,88δ, multiplettejä arvoissa 7,03δ, 2,6-3,2δ, 2,3δ, 2,1-2,6δ, 1,05-2,1δ7,

7-5-(3-p-bromifenyyli-3-oksoprop-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyli7-heptaanihappoa

/älkuaineanalyysi: C 60,1, H 6,5 %,

$C_{21}H_{25}BrO_4$ edellyttää: C 59,9, H 6,5 %.

ν_{maks} 990 cm^{-1} , 1070 cm^{-1} , 1615 cm^{-1} , 1665 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} , 1730 cm^{-1} .

N.M.R. (noin 10 %:nen liuos p/t deuterokloroformissa): leveä singletti arvossa 10,65 δ , multiplettejä arvoissa 7,88 δ , 7,65 δ , 6,8-7,2 δ , 2,0-2,9 δ , 1,0-2,0 δ 7, ja

7-/5-(3-okso-3-tien-2'-yyliprop-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyli7heptaanihappoa

/älkuaineanalyysi: C 65,3, H 7,2 %,

$C_{19}H_{24}O_4S$ edellyttää: C 65,5, H 6,9 %.

ν_{maks} 985 cm^{-1} , 1415 cm^{-1} , 1515 cm^{-1} , 1605 cm^{-1} , 1645 cm^{-1} , 1690 cm^{-1} , 1720 cm^{-1} ,

λ_{maks} 298 m/ μ , ϵ_{maks} 11,600; λ_{maks} 271 m/ μ , ϵ_{maks} 11,100.

N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterokloroformissa): leveä signletti arvossa 9,3 δ , multiplettejä arvoissa 7,6-7,9 δ , 6,7-7,35 δ , 1,9-3,0 δ ja 1,0-1,9 δ 7.

(ii) 7-{1,4-dioksa-7-(3-oksoalk-1-enyyli)spiro/4,47non-6-yyli}-heptaanihapot

Vedetöntä kromitrioksidia (4,4 g) lisättiin annoksittain sekoittaen liuokseen, jossa oli 6-(7-hydroksiheptyyli)-7-(3-okso-5-fenyylipent-1-enyyli)-1,4-dioksaspiro/4,47nonaania 3,85 g, valmistettu alla olevan esimerkin 1 (iii) mukaisesti7 vedettömässä dimetyyliformamidissa (60 ml) lämpötilassa alle 10°C. Väkevöidyn rikkihapon (1,4 ml) liuosta dimetyyliformamidissa (60 ml) lisättiin ja seosta sekoitettiin 10°C:n alapuolella tunnin ajan. Dietyylieetteriä (200 ml) lisättiin sen jälkeen ja sitten vettä (100 ml) ja eetterikerros erotettiin ja uutettiin sen jälkeen natriumkarbonaatin vesiliuoksella (2-n). Saatu vesipitoinen liuos hapotettiin pH-arvoon 1 lisäämällä laimeaa suolahappoa (2-n) ja kyllästettiin sen jälkeen natriumkloridilla ja uutettiin dietyylieetterillä. Saatu eetteriliuos pestiin vedellä, kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 7-{1,4-dioksa-7-(3-okso-5-fenyylipent-1-enyyli)spiro/4,47non-6-yyli}heptaanihappoa (2,0 g) keltaisen öljyn muodossa. (ν_{maks} 950 cm^{-1} , 990 cm^{-1} , 1620 cm^{-1} , 1665 cm^{-1} , 1700 cm^{-1}). Tätä ainetta käytettiin seuraavassa vaiheessa ilman että lisäpuhdistusta olisi tarvittu.

Menettelemällä samalla tavoin, mutta korvaamalla lähtöaineena käytetty 6-(7-hydroksiheptyyli)-7-(3-okso-5-fenyylipent-1-enyyli)-1,4-

dioksaspiro/4,47nonaani sopivilla määrillä

6-(7-hydroksiheptyyli)-7-(3-okso-4-fenyylibut-1-enyyli)-1,4-dioksa-
spiro/4,47nonaania,

6-(7-hydroksiheptyyli)-7-(3-okso-3-fenyyliprop-1-enyyli)-1,4-dioksa-
spiro/4,47nonaania,

6-(7-hydroksiheptyyli)-7-(3-okso-6-fenyyliheks-1-enyyli)-1,4-dioksa-
spiro/4,47nonaania,

6-(7-hydroksiheptyyli)-7-(3-okso-4-fenyylihept-1-enyyli)-1,4-dioksa-
spiro/4,47nonaania,

6-(7-hydroksiheptyyli)-7-(3-okso-4-fenyyliokt-1-enyyli)-1,4-dioksa-
spiro/4,47nonaania,

6-(7-hydroksiheptyyli)-7-(4-bentsyyli-3-okso-okt-1-enyyli)-1,4-dioksa-
spiro/4,47nonaania,

6-(7-hydroksiheptyyli)-7-(4-p-klooribentsyyli-3-okso-okt-1-enyyli)-
1,4-dioksaspiro/4,47nonaania,

6-(7-hydroksiheptyyli)-7-(4-p-metyylibentsyyli-3-okso-okt-1-enyyli)-
1,4-dioksaspiro/4,47nonaania,

7-(3-p-bromifenyyli-3-oksoprop-1-enyyli)-6-(7-hydroksiheptyyli)-1,4-
dioksaspiro/4,47nonaania, ja

6-(7-hydroksiheptyyli)-7-(3-okso-3-tien-2'-yyliprop-1-enyyli)-1,4-
dioksaspiro/4,47nonaania / kaikki valmistettuna alla olevan esimerkin
1 (iii) mukaisesti⁷, valmistettiin

7-{1,4-dioksa-7-(3-okso-4-fenyylibut-1-enyyli)spiro/4,47non-6-yyli}-
heptaanihappoa

(ν_{maks} 950 cm^{-1} , 985 cm^{-1} , 1625 cm^{-1} , 1675 cm^{-1} , 1710 cm^{-1}),

7-{1,4-dioksa-7-(3-okso-3-fenyyliprop-1-enyyli)spiro/4,47non-6-yyli}-
heptaanihappoa

(ν_{maks} 960 cm^{-1} , 995 cm^{-1} , 1620 cm^{-1} , 1660 cm^{-1} , 1700 cm^{-1}),

7-{1,4-dioksa-7-(3-okso-6-fenyyliheks-1-enyyli)spiro/4,47non-6-yyli}-
heptaanihappoa

(ν_{maks} 955 cm^{-1} , 990 cm^{-1} , 1625 cm^{-1} , 1670 cm^{-1} , 1700 cm^{-1}),

7-{1,4-dioksa-7-(3-okso-4-fenyylihept-1-enyyli)spiro/4,47non-6-yyli}-
heptaanihappoa

(ν_{maks} 955 cm^{-1} , 990 cm^{-1} , 1620 cm^{-1} , 1660 cm^{-1} , 1700 cm^{-1}),

7-{1,4-dioksa-7-(3-okso-4-fenyyliokt-1-enyyli)-spiro/4,47non-6-yyli}-
heptaanihappoa

(ν_{maks} 955 cm^{-1} , 995 cm^{-1} , 1625 cm^{-1} , 1665 cm^{-1} , 1690 cm^{-1} , 1705 cm^{-1}),

7-{1,4-dioksa-7-(4-bentsyyli-3-okso-okt-1-enyyli)spiro/4,47non-6-
yyli}heptaanihappoa

(ν_{maks} 950 cm^{-1} , 990 cm^{-1} , 1620 cm^{-1} , 1660 cm^{-1} , 1705 cm^{-1}),

7-{1,4-dioksa-7-(4-p-klooribentsyyli-3-okso-okt-1-enyyli)spiro/4,47-non-6-yyli}heptaanihappoa

(ν_{maks} 950 cm^{-1} , 985 cm^{-1} , 1625 cm^{-1} , 1665 cm^{-1} , 1710 cm^{-1}),

7-{1,4-dioksa-7-(4-p-metyyli-bentsyyli-3-okso-okt-1-enyyli)spiro/4,47-non-6-yyli}heptaanihappoa

(ν_{maks} 950 cm^{-1} , 990 cm^{-1} , 1620 cm^{-1} , 1660 cm^{-1} , 1705 cm^{-1}),

7-{1,4-dioksa-7-(3-p-bromifenyyli-3-oksoprop-1-enyyli)spiro/4,47non-6-yyli}heptaanihappoa

(ν_{maks} 950 cm^{-1} , 990 cm^{-1} , 1070 cm^{-1} , 1620 cm^{-1} , 1665 cm^{-1} , 1705 cm^{-1}) ja

7-{1,4-dioksa-7-(3-okso-3-tien-2'-yyli-prop-1-enyyli)spiro/4,47non-6-yyli}heptaanihappoa

(ν_{maks} 950 cm^{-1} , 990 cm^{-1} , 1415 cm^{-1} , 1515 cm^{-1} , 1605 cm^{-1} , 1645 cm^{-1} , 1695 cm^{-1}).

(iii) 6-(7-hydroksiheptyyli)-7-(3-oksoalk-1-enyyli)-1,4-dioksaspiro-
/4,47nonaanit

(a) Liuos, jossa oli dimetyyli-2-okso-4-fenyylibutyylifosfonaattia (2,5 g, valmistettu alla olevan esimerkin 9 mukaisesti) vedettömässä tetrahydrofuraanissa (50 ml) lisättiin natriumhydridin sekoitettuun suspensioon (0,24 g) tetrahydrofuraanissa (20 ml). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa typpiatmosfäärissä 24 tuntia, käsiteltiin sen jälkeen tipottain 7-formyyli-6-(7-hydroksiheptyyli)-1,4-dioksaspiro-/4,47nonaanin /2,7 g, valmistettu alla olevan esimerkin 1 (iv) mukaisesti 7 liuoksella tetrahydrofuraanissa (30 ml) ja sekoitettiin vielä 2 tuntia typpiatmosfäärissä. Seos hapotettiin pH-arvoon 4 lisäämällä jääetikkahappoa, liuottimet poistettiin tyhjössä ja jäännös uutettiin dietyylieetterillä. Eetteriliuos pestiin natriumbikarbonaatin vesiliuoksella (10 % p/t) ja sen jälkeen vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla. Liuoksen haihdutus antoi 6-(7-hydroksiheptyyli)-7-(3-okso-5-fenyylipent-1-enyyli)-1,4-dioksaspiro/4,47nonaania (3,9 g) keltaisen öljyn muodossa

(ν_{maks} 955 cm^{-1} , 990 cm^{-1} , 1625 cm^{-1} , 1665 cm^{-1} , 1690 cm^{-1}).

Menetтелеmällä samalla tavalla, mutta korvaamalla lähtöaineena käytetty 2-okso-4-fenyylibutyylifosfonaatti sopivalla määrällä dimetyyli-2-okso-3-fenyylipropyylifosfonaattia (valmistettu alla olevan esimerkin 9 mukaisesti), valmistettiin 6-(7-hydroksiheptyyli)-7-(3-okso-4-fenyylibut-1-enyyli)-1,4-dioksaspiro/4,47nonaania

(ν_{maks} 955 cm^{-1} , 990 cm^{-1} , 1625 cm^{-1} , 1665 cm^{-1} , 1685 cm^{-1}).

(b) Seosta, jossa oli 7-formyyli-6-(7-hydroksiheptyyli)-1,4-dioksa-spiro/4,47nonaania (4,0 g) ja bentsoyylimetyleenitrifenyylifosforaania (5,6 g) valmistettu menetelmällä, jota F. Ramirez ja S. Dershowitz ovat selostaneet julkaisussa J. Org. Chem. 1957, 22, 41) heksametyylifosfotriamissa (35 ml), kuumennettiin höyryhauteella kuivassa typpi-atmosfäärissä 48 tuntia ja kaadettiin sen jälkeen veteen (200 ml). Seos uutettiin dietyylieetterillä ja eetteriliuos pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin. Jäännös trituroitiin petrolieetterin (kp. 40-60°C) ja dietylieetterin seoksella, annettiin seistä 0°C:ssa, suodatettiin sen jälkeen trifenyylifosfiinioksidin poistamiseksi. Suodate haihdutettiin, jolloin saatiin 6-(7-hydroksiheptyyli)-7-(3-fenyyli-3-okso-prop-1-enyyli)-1,4-dioksa-spiro/4,47nonaania (ν_{maks} 950 cm^{-1} , 985 cm^{-1} , 1615 cm^{-1} , 1660 cm^{-1} , 3380 cm^{-1}).

Menettelemällä samalla tavalla, mutta korvaamalla lähtöaineena käytetty bentsoyylimetyleenitrifenyylifosforaani sopivalla määrällä 4-fenyylibutanoyylimetyleenitrifenyylifosforaania /valmistettu alla olevan esimerkin 8 (i) mukaisesti⁷, valmistettiin 6-(7-hydroksiheptyyli)-7-(3-okso-6-fenyyliheks-1-enyyli)-1,4-dioksa-spiro/4,47nonaania (ν_{maks} 950 cm^{-1} , 990 cm^{-1} , 1620 cm^{-1} , 1680 cm^{-1} , 3335 cm^{-1}).

Menettelemällä jälleen samalla tavoin, mutta korvaamalla lähtöaineena käytetty bentsoyylimetyleenitrifenyylifosforaani sopivilla määrillä

α -fenyylibentanoyylimetyleenitrifenyylifosforaania,

α -fenyyliheksanoyylimetyleenitrifenyylifosforaania,

α -bentsyyliheksanoyylimetyleenitrifenyylifosforaania,

α -p-klooribentsyyliheksanoyylimetyleenitrifenyylifosforaania,

α -p-metyylibentsyyliheksanoyylimetyleenitrifenyylifosforaania

[Jotka viimeksimainitut viisi yhdistettä valmistettiin alla olevan esimerkin 8(i) mukaisesti⁷,

p-bromibentsoyylimetyleenitrifenyylifosforaania (valmistettu A.V.

Dombrovskii'n ja M.I. Shevshuk'in julkaisussa Zh. Obshch. Khim. 1963, 33, 1263, Chem. Abstr. 1963, 59, 10113b selostamalla menetelmällä) ja tien-2-oyylimetyleenitrifenyylifosforaania /valmistettu A.V.

Dombrovskii'n, M.I. Shevshuk ja A.A. Grigorenko'n julkaisussa Metody Poluch. Khim. Reaktivov Prep. 1966, n:o 14, 147 (Chem. Abstr. 1967, 67, 43889x) selostamalla menetelmällä⁷ valmistettiin 6-(7-hydroksiheptyyli)-7-(3-okso-4-fenyylihept-1-enyyli)-1,4-dioksa-

spiro/4,47nonaania

(ν_{maks} 950 cm^{-1} , 990 cm^{-1} , 1625 cm^{-1} , 1690 cm^{-1} , 3400 cm^{-1}),

6-(7-hydroksiheptyyli)-7-(3-okso-4-fenyyliokt-1-enyyli)-1,4-dioksa-
spiro/4,47nonaania

(ν_{maks} 950 cm^{-1} , 980 cm^{-1} , 1615 cm^{-1} , 1675 cm^{-1} , 3335 cm^{-1}),

7-(4-bentsyyli-3-okso-okt-1-enyyli)-6-(7-hydroksiheptyyli)-1,4-dioksa-
spiro/4,47nonaania

(ν_{maks} 950 cm^{-1} , 990 cm^{-1} , 1620 cm^{-1} , 1660 cm^{-1} , 3400 cm^{-1}),

7-(4-p-klooribentsyyli-3-okso-okt-1-enyyli)-6-(7-hydroksiheptyyli)-
1,4-dioksaspiro/4,47nonaania,

ν_{maks} 955 cm^{-1} , 995 cm^{-1} , 1615 cm^{-1} , 1680 cm^{-1} , 3335 cm^{-1}),

6-(7-hydroksiheptyyli)-7-(4-p-metyylibentsyyli-3-okso-okt-1-enyyli)-
1,4-dioksaspiro/4,47nonaania

(ν_{maks} 955 cm^{-1} , 990 cm^{-1} , 1625 cm^{-1} , 1685 cm^{-1} , 3400 cm^{-1}),

7-(3-p-bromifenyyli-3-oksoprop-1-enyyli)-6-(7-hydroksiheptyyli)-1,4-
dioksaspiro/4,47nonaania

(ν_{maks} 950 cm^{-1} , 990 cm^{-1} , 1070 cm^{-1} , 1615 cm^{-1} , 1665 cm^{-1} , 3400 cm^{-1}),

ja

6-(7-hydroksiheptyyli)-7-(3-okso-3-tien-2'-yyliprop-1-enyyli)-1,4-
dioksaspiro/4,47nonaania

(ν_{maks} 960 cm^{-1} , 995 cm^{-1} , 1425 cm^{-1} , 1525 cm^{-1} , 1610 cm^{-1} , 1655 cm^{-1} ,
3335 cm^{-1}).

(iv) 7-formyyli-6-(7-hydroksiheptyyli)-1,4-dioksaspiro/4,47nonaania

(a) 2-(7-hydroksiheptyyli)syklopent-2-en-1-onin valmistus

Seosta, jossa oli 7-(2-tetrahydropyranyylioksi)heptanaalia (22 g) ja 1-morfolinosyklopenteeniä, so. syklopentanonin morfoliinienamiinia, (21,4 g) bentseenissä (25 ml), kuumennettiin palautuskiehuttaen 12 tuntia typpiatmosfäärissä ja vapautuvaa vettä poistettiin jatkuvasti Dean ja Stark-laitteella. Bentseeniä (10 ml) ja sen jälkeen ti-pottain 18 %:sta suolahappoa (28 ml) lisättiin ja seosta sekoitettiin 2 tuntia. Orgaaninen kerros erotettiin ja haihdutettiin. Jäännökseen lisättiin väkevöityä suolahappoa (72 ml) ja butanolia (300 ml). Seosta kuumennettiin 100°C:ssa tunnin ajan ja sen jälkeen liuos väkevöitiin öljyksi. Dietyylieetteriä lisättiin ja eetteriliuos pestiin natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja sen jälkeen vedellä sekä kuivattiin natriumsulfaattilla. Liuotin haihdutettiin ja jäännös tislattiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 2-(7-hydroksiheptyyli)syklopent-2-en-1-onia (11,7 g), kp. 125-170°C/0,15 mm Hg, n_D^{25} 1,490, λ_{maks} 228 m μ (etanoli).

Yllä olevassa menetelmässä lähtöaineena käytetty 7-(2-tetrahydropyranyylioksi)heptanaali valmistettiin seuraavasti:

3,4-dihydro-2H-pyraania (272 g) lisättiin tipottain 40°C:ssä sekoittaen 7-hydroksiheptaaninitriiliin (284 g) ja väkevöidyn suolahapon (10 tippaa) seokseen. Lämpötilan annettiin nousta 65°C:een ja pidettiin tällä tasolla tunnin ajan. Liuos jäähdytettiin ja bentseeniä (500 ml) lisättiin. Liuos pestiin natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja sen jälkeen vedellä ja kuivattiin natriumsulfaattilla. Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös tislattiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 7-(2-tetrahydropyranyylioksi)heptaaninitriiliä (411 g), kp. 100-130°C/-0,1 mm Hg, n_D^{25} 1,455.

Di-isobutyylialuminiumhydridiä (19,4 g) kuivassa bentseenissä (50 ml) lisättiin tipottain 10°C:ssa 7-(2-tetrahydropyranyylioksi)heptaaninitriiliin (20,6 g) liuokseen kuivassa dietyylieetterissä (200 ml). Liuosta sekoitettiin 10°C:ssa 30 min ja lisättiin sen jälkeen 2-n rikkihapon vesiliuokseen (300 ml) 0°C:ssa. Seosta kuumennettiin 30°C:ssa 30 min ja kyllästettiin sen jälkeen natriumkloridilla ja kerrokset erotettiin. Vesikerros uutettiin dietyylieetterillä ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja sen jälkeen natriumkloridin vesiliuoksella ja kuivattiin natriumsulfaattilla. Liuotin haihdutettiin ja jäännös tislattiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 7-(2-tetrahydropyranyylioksi)heptanaalia (12,7 g), kp. 78-106°C/0,1 mm Hg, n_D^{25} 1,456.

(b) 2-(7-hydroksiheptyyli)-3-oksosyklopentaanikarbonitriilin valmistus

Seosta, jossa oli 2-(7-hydroksiheptyyli)syklopent-2-en-1-onia (17 g), asetonisyanohydriiniä (8,5 g), 6 %:sta natriumkarbonaatin vesiliuosta (8 ml) ja metanolia (50 ml), sekoitettiin ja kuumennettiin palautuskiehuttaen 4 tuntia. Metanolia poistettiin tyhjössä, vettä (100 ml) lisättiin ja seos uutettiin dietyylieetterillä ja kuivattiin magnesiumsulfaattilla. Liuotin poistettiin haihduttamalla ja jäännös tislattiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 2-(7-hydroksiheptyyli)-3-oksosyklopentaanikarbonitriiliä (13,3 g), kp. 144-182°C/0,15 mm Hg, n_D^{25} 1,4795.

(c) 7-syano-6-(7-hydroksiheptyyli)-1,4-diokspiro[4,4]nonaanin valmistus

Seosta, jossa oli 2-(7-hydroksiheptyyli)-3-okso-5-oksosyklopentaanikarbonitriiliä (20 g), etyleeniglykolia (5,6 g), p-tolueenisulfonihappoa (1 g) ja bentseeniä (160 ml), kuumennettiin palautuskiehuttaen 210 minuuttia poistaen jatkuvasti vettä. Seos jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan, vedetöntä natriumkarbonaattia lisättiin ja natriumkarbonaattikerroksen läpi suoritettun suodatuksen jälkeen poistettiin liuotin alennetussa paineessa. Jäännös tislattiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 7-syano-6-(7-hydroksiheptyyli)-1,4-dioksaspiro[4,4]nonaania (19,3 g), kp. 166-182°C/0,1 mm Hg. Tätä ainetta käytettiin lähtöaineena seuraavassa vaiheessa, jolloin alikvootti tislattiin kiehumispisteeseen 177-179°C/0,1 mm Hg. alkuaineanalyysiä varten:

Saatu: C 67,1, H 9,2, N 4,89 %

C₁₅H₂₅NO₃ edellyttää: C 67,37, H 9,42, N 5,24 %.

(d) 7-formyyli-6-(7-hydroksiheptyyli)-1,4-dioksaspiro[4,4]nonaanin valmistus

Liuosta, jossa oli di-isobutyylialuminiumpulveridiä (53 g) kuivassa bentseenissä (145 ml) lisättiin, voimakkaasti sekoittaen, liuokseen, jossa oli 7-syano-6-(7-hydroksiheptyyli)-1,4-dioksaspiro[4,4]nonaania (43,2 g) kuivassa dietyylieetterissä (432 ml) 10-15°C:ssa. Sekoitusta ympäristön lämpötilassa jatkettiin 90 min ajan ja seos lisättiin 2-n etikkahapon vesiliuokseen (1 litra) lämpötilassa alle 15°C. Orgaaninen faasi erotettiin ja vesikerros uutettiin dietyylieetterillä. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, kuivatettiin natriumsulfaatilla ja liuottimet poistettiin tyhjössä ja jäännös tislattiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 7-formyyli-6-(7-hydroksiheptyyli)-1,4-dioksaspiro[4,4]nonaania (25,3 g), kp. 164-200°C/0,05 mm Hg.

ν_{maks} 1710 cm⁻¹, 2700 cm⁻¹ (nestefilmi).

Esimerkki 2

(i) 7-{5-[4-(2-fenyylietyyli)-3-okso-okt-1-enyyli]7-2-okso-5-oksosyklopentaanietyyli}-heptaanihappo

Liuosta, jossa oli 7-{1,4-dioksa-7-[4-(2-fenyylietyyli)-3-okso-okt-1-enyyli]7spiro[4,4]non-6-yyli}heptaanihappoa 0,4 g, valmistettu alla olevan esimerkin 2(ii) mukaisesti 7 etikkahapossa (10 ml) ja vedessä (5 ml), pidettiin huoneen lämpötilassa 4 tuntia ja haihdutettiin sen jälkeen tyhjössä alle 50°C:n lämpötilassa. Jäännös liuotettiin dietyylieetteriin ja eetteriliuos pestiin vedellä ja uutettiin sen jälkeen natriumkarbonaatin vesiliuoksella (2-n). Tämä vesiliuos hapotettiin

sen jälkeen pH-arvoon 3 lisäämällä laimeaa suolahappoa (2-n), kyllästettiin natriumkloridilla ja uutettiin dietyylieetterillä. Eetteriliuos pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin preparatiivisella ohutkerroskromatografialla piigeeelillä käyttäen etyyliasetaatin, sykloheksaanin ja 90 %:sen muurahaishapon seosta (200:200:5 tilavuuden mukaan) eluointiaineena, jolloin saatiin 7-{5- $\underline{4}$ -(2-fenyyliehtyyli)-3-okso-okt-1-enyyli $\underline{7}$ -2-oksosyklopentyyli}heptaanihappoa (0,12 g).

Alkuaineanalyysi: C 76,1, H 9,5%,

C₂₈H₄₀O₄ edellyttää: C 76,3, H 9,2 %.

ν_{maks} 995 cm⁻¹, 1630 cm⁻¹, 1665 cm⁻¹, 1710 cm⁻¹, 1735 cm⁻¹.

N.M.R. (noin 10 %:nen liuos deuterokloroformissa): leveä singletti arvossa 10,5 δ , singletti arvossa 7,25 δ , dubletti arvossa 6,2 δ ,

(J = 16 jaksoa/sek). dubletti dubleteista arvossa 6,8 δ (J = 16 ja 7,5 jaksoa/sek), tripletti arvossa 0,87 δ , multiplettejä arvoissa 1,05-3,0 δ .

(ii) 7-{1,4-dioksa-7- $\underline{4}$ -(2-fenyyliehtyyli)-3-okso-okt-1-enyyli $\underline{7}$ spiro- $\underline{4,4}$ non-6-yyli}heptaanihappo

Menetelmällä samalla tavalla kuin yllä on selostettu esimerkissä 1(ii), mutta korvaamalla lähtöaineena käytetty 6-(7-hydroksiheptyyli)-7-(3-okso-5-fenyylipent-1-enyyli)-1,4-dioksaspiro $\underline{4,4}$ nonaani sopivalla määrällä 6-(7-hydroksiheptyyli)-7- $\underline{4}$ -(2-fenyyliehtyyli)-3-okso-okt-1-enyyli $\underline{7}$ -1,4-dioksaspiro $\underline{4,4}$ nonaania valmistettu alla olevan esimerkin 2(iii) mukaisesti $\underline{7}$, valmistettiin 7-{1,4-dioksa-7- $\underline{4}$ -(2-fenyyliehtyyli)-3-okso-okt-1-enyyli $\underline{7}$ spiro $\underline{4,4}$ non-6-yyli} heptaanihappoa

(ν_{maks} 950 cm⁻¹, 990 cm⁻¹, 1625 cm⁻¹, 1660 cm⁻¹, 1710 cm⁻¹).

(iii) 6-(7-hydroksiheptyyli)-7- $\underline{4}$ -(2-fenyyliehtyyli)-3-okso-okt-1-enyyli $\underline{7}$ -1,4-dioksaspiro $\underline{4,4}$ nonaani

Menetelmällä samoin kuin yllä on selostettu esimerkissä 1(iii)(a), mutta korvaamalla lähtöaineena käytetty dimetyyli-2-okso-4-fenyylibutyylifosfonaatti sopivalla määrällä dimetyyli-2-okso-3-(2-fenyyliehtyyli)heptyylifosfonaattia (valmistettu esimerkissä 9 selostetulla tavalla), valmistettiin 6-(7-hydroksiheptyyli)-7- $\underline{4}$ -(2-fenyyliehtyyli)-3-okso-okt-1-enyyli $\underline{7}$ -1,4-dioksaspiro $\underline{4,4}$ nonaania

(ν_{maks} 950 cm⁻¹, 990 cm⁻¹, 1620 cm⁻¹, 1655 cm⁻¹, 1680 cm⁻¹).

Esimerkki 3

(i) 7- $\overline{5}$ -(3-hydroksialk-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyli $\overline{7}$ heptaani-
hapot

Menettelemällä samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 1(i) 7- $\overline{5}$ -(3-okso-5-fenyylipent-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyli $\overline{7}$ heptaaniha-
pon valmistamiseksi, mutta korvaamalla lähtöaineena käytetty 7-{1,4-dioksa-7-(3-okso-5-fenyylipent-1-enyyli)spiro/ $\overline{4}$, $\overline{4}$ non-6-yyli}heptaanihappo sopivilla määrillä 7-{1,4-dioksa-7-(3-hydroksi-4-fenyyliokt-1-enyyli)spiro/ $\overline{4}$, $\overline{4}$ non-6-yyli}heptaanihappoa, 7-{1,4-dioksa-7-(4-p-klooribentsyyli-3-hydroksiokt-1-enyyli)spiro/ $\overline{4}$, $\overline{4}$ non-6-yyli}heptaanihappoa ja 7-{1,4-dioksa-7-(4-p-metyylibentsyyli-3-okso-okt-1-enyyli)spiro/ $\overline{4}$, $\overline{4}$ non-6-yyli}heptaanihappoa /kaikki kolme valmistettu alla
olevan esimerkin 3(ii) mukaisesti $\overline{7}$, valmistettiin 7- $\overline{5}$ -(3-hydroksi-4-fenyyliokt-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyli $\overline{7}$ heptaanihappoa,

/alkuaineanalyysi: C 75,2, H 9,5 %;

C₂₆H₃₈O₄ edellyttää: C 75,3, H 9,2 %;

ν_{maks} 980 cm⁻¹, 1705 cm⁻¹, 1730 cm⁻¹, 3450 cm⁻¹.

N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterokloroformissa): leveä singletti arvossa 6,7 δ , tripletti arvossa 0,81 δ (J = 6 jaksoa/sek), multiplettejä arvoissa 6,9-7,4 δ , 5,25-5,7 δ , 4,2 δ , 2,0-2,6 δ , 1,0-2,0 δ $\overline{7}$,

7- $\overline{5}$ -(4-p-klooribentsyyli-3-hydroksiokt-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyli $\overline{7}$ heptaanihappoa,

/alkuaineanalyysi: C 69,7, H 8,8 %;

C₂₇H₃₉ClO₄ edellyttää: C 70,0, H 8,5 %.

ν_{maks} 975 cm⁻¹, 1700 cm⁻¹, 1725 cm⁻¹, 3400 cm⁻¹.

N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterokloroformissa): multipletteja arvoissa 7,0-7,3 δ , 5,4-5,7 δ , 4,1 δ , 1,0-2,05 δ ja 0,87 δ $\overline{7}$ ja

7- $\overline{5}$ -(4-p-metyylibentsyyli-3-hydroksiokt-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyli $\overline{7}$ heptaanihappoa,

/alkuaineanalyysi: C 76,0, H 9,6 %;

C₂₈H₄₂O₄ edellyttää: C 76,0, H 9,6 %.

ν_{maks} 975 cm⁻¹, 1705 cm⁻¹, 1730 cm⁻¹, 3450 cm⁻¹.

N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterokloroformissa): singlettejä arvoissa 6,45 δ , 2,3 δ , tripletti arvossa 0,88 δ , multiplettejä arvoissa 7,1 δ , 5,55-5,75 δ , 4,15 δ , 2,0-2,9 δ , ja 1,1-2,0 δ $\overline{7}$.

(ii) 7-{1,4-dioksa-7-(3-hydroksialk-1-enyyli)spiro/ $\overline{4}$, $\overline{4}$ non-6-yyli}-
heptaanihapot

Liuosta, jossa oli 7-{1,4-dioksa-7-(3-okso-4-fenyyliokt-1-enyyli)spiro/ $\overline{4}$, $\overline{4}$ non-6-yyli}heptaanihappoa $\overline{0}$,8 g, valmistettu alla olevan

esimerkin 1(ii) mukaisesti/ metanolissa (12 ml), lisättiin natrium-sitraatin vesiliuokseen (160 ml, 2 % p/t) ja jäädytettiin -5°C :een. Kaliumboorihydridiä (2,4 g) lisättiin annoksittain ja sekoittaen 30 minuutin ajan, pitäen lämpötila -5°C :ssa ja pH arvossa 8 lisäämäl-lä pieniä määriä sitruunahapon vesiliuosta (10 % p/t). Liuosta se-koitettiin 2 tuntia lämpötilassa välillä -5 ja 0°C ja pH-arvossa 8, asetonia (24 ml) lisättiin ja sen jälkeen lisättiin vielä sitruuna-hapon vesiliuosta kunnes liuoksen pH oli saavuttanut arvon 4. Seos kyllästettiin natriumkloridilla ja uutettiin dietyylieetterillä. Eetteriliuos pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 7-{1,4-dioksa-7-(3-hydrok-si-4-fenyyliokt-1-enyyli)spiro/4,47non-6-yyli}heptaanihappoa (0,8 g) keltaisen öljyn muodossa.

(ν_{maks} 955 cm^{-1} , 975 cm^{-1} , 1705 cm^{-1} , 3440 cm^{-1}). Menettelemällä sa-mallatavalla mutta korvaamalla lähtöaineena käytetty 7-{1,4-dioksa-7-(3-okso-4-fenyyliokt-1-enyyli)spiro/4,47non-6-yyli}heptaanihappo sopivilla määrillä 7-{1,4-dioksa-7-(4-p-klooribentsyyli-3-okso-okt-1-enyyli)spiro/4,47non-6-yyli}heptaanihappoa ja 7-{1,4-dioksa-7-(4-p-metyylibentsyyli-3-okso-okt-1-enyyli)spiro/4,47non-6-yyli}heptaani-happoa /molemmat valmistettu alla olevan esimerkin 1(ii) mukaisesti/ valmistettiin 7-{1,4-dioksa-7-(4-p-klooribentsyyli-3-hydroksiokt-1-enyyli)spiro/4,47non-6-yyli}heptaanihappoa

(ν_{maks} 950 cm^{-1} , 975 cm^{-1} , 1705 cm^{-1} , 3400 cm^{-1}) ja 7-{1,4-dioksa-7-(3-hydroksi-4-p-metyylibentsyyliokt-1-enyyli)spiro/4,47non-6-yyli} -heptaanihappoa

(ν_{maks} 950 cm^{-1} , 975 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} , 3400 cm^{-1}).

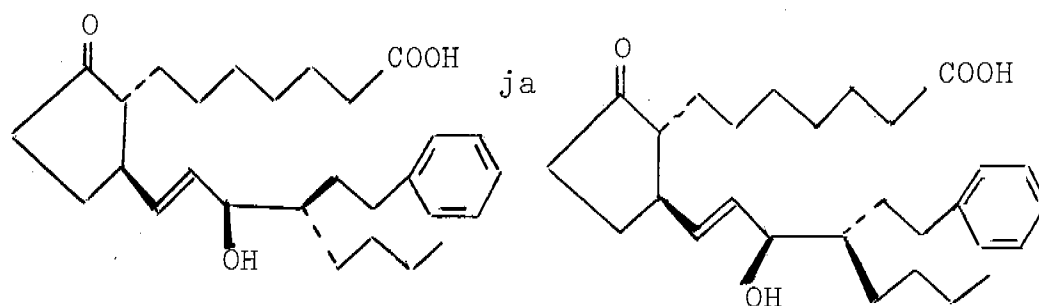
Esimerkki 4

(i) 7-{5-/3-hydroksi-4-(2-fenyylietyyli)okt-1-enyyli/7-2-oksosyklo-pentyyli}heptaanihappo

Liuosta, jossa oli 7-{1,4-dioksa-7-/3-hydroksi-4-(2-fenyylietyyli)-okt-1-enyyli/spiro/4,47non-6-yyli}heptaanihappoa /0,77 g, valmistettu alla olevan esimerkin 4(ii) mukaisesti/ etikkahapossa (16 ml) ja ve-dessä (8 ml), pidettiin huoneen lämpötilassa 4 tuntia, haihdutettiin sen jälkeen tyhjössä lämpötilassa alle 50°C . Jäännös liuotettiin dietyylieetteriin ja eetteriliuos pestiin vedellä ja sen jälkeen se uutettiin natriumkarbonaatin vesiliuoksella (2-n). Tämä liuos hapotet-tiin pH-arvoon 3 lisäämällä laimeaa suolahappoa (2-n) ja kyllästettiin sen jälkeen natriumkloridilla ja uutettiin dietyylieetterillä. Eette-riliuos pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla

ja haihdutettiin, jolloin saatiin raakaa 7-{5-3-hydroksi-4-(2-fenyylietyyli)okt-1-enyyli-7-2-oksosyklopentyli}heptaanihappoa (0,6 g) diastereoisomeerien seoksena.

Seos puhdistettiin ja erotettiin osittain preparatiivisella ohutkerroskromatografialla piigeeilillä käyttäen etyyliasetaatin ja sykloheksaaniin ja 90 %:sen muurahaishapon seosta (200:200:5 tilavuuden mukaan) eluoimisaineena kahden erilaisen diastereoisomeeriainekosan aikaansaamiseksi. Analogisesti tunnettujen prostaglandiinien kanssa oletetaan alkuperästä ("ainekosa 4a") kauempana oleva aine (0,13 g) seuraavien isomeerien ja näiden enantiomeerien 1:1:1:1-seokseksi

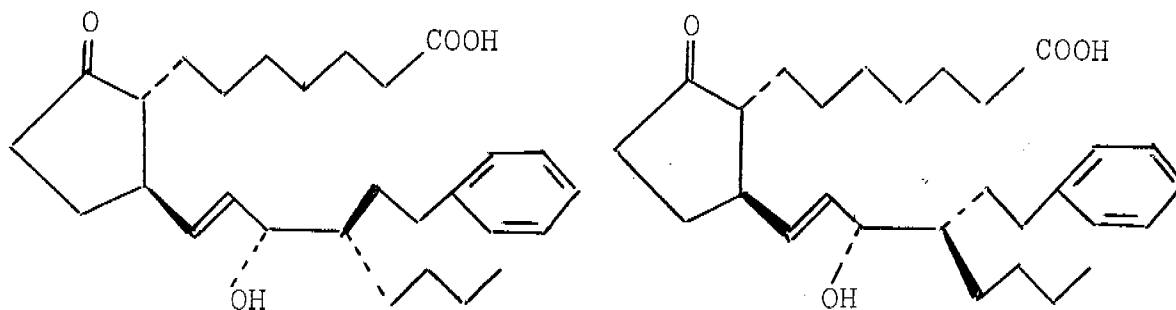


Alkuaineanalyysi: C 76,1, H 9,8 %,

C₂₈H₄₂O₄ edellyttää: C 76,0, H 9,6 %.

ν_{maks} 975 cm⁻¹, 1700 cm⁻¹, 1725 cm⁻¹, 3450 cm⁻¹.

N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterokloroformissa): singlettejä arvoissa 7,23δ, 6,4δ, tripletejä arvoissa 2,67δ, 2,30δ, 0,90δ ja multipletejä arvoissa 5,55-5,7δ, 4,19δ, 1,05-2,7δ⁷. Samoin lähempänä alkuperää ("ainekosa 4b") olevan aineen (0,07 g) ajatellaan olevan isomeerien



sekä näiden enantiomeerien 1:1:1:1-seos

Alkuaineanalyysi: C 75,7, H 9,8 %⁷. Tavanomaiseen tapaan tarkoittaa symboli --- kaavan tason alapuolella olevaa sidosta ja \ sidosta, joka on kaavan tason yläpuolella. Ainesosan 4b infranpuna- ja N.M.R.-kirjo olivat olennaisesti identtiset ainesosan 4a kanssa.

(ii) 7-{1,4-dioksa-7-/3-hydroksi-4-(2-fenyylietyyli)okt-1-enyyli/7-
spiro/4,4non-6-yyli}heptaanihappo

Menettelemällä samoin kuin yllä on selostettu esimerkissä 3(ii) 7-{1,4-dioksa-7-(3-hydroksi-4-fenyyliokt-1-enyyli)spiro/4,4/non-6-yyli}heptaanihapon valmistamiseksi, mutta korvaamalla lähtöaineena käytetty 7-{1,4-dioksa-7-(3-okso-4-fenyyliokt-1-enyyli)spiro/4,4non-6-yyli}-heptaanihappo sopivalla määrällä 7-{1,4-dioksa-7-/4-(2-fenyylietyyli)-3-okso-okt-1-enyyli/7spiro/4,4non-6-yyli}heptaanihappoa /valmistettu yllä olevan esimerkin 2(ii) mukaisesti/7 valmistettiin 7-{1,4-dioksa-7-/3-hydroksi-4-(2-fenyylietyyli)okt-1-enyyli/7spiro/4,4non-6-yyli}-heptaanihappoa

(ν_{maks} 955 cm^{-1} , 980 cm^{-1} , 1710 cm^{-1} , 3450 cm^{-1}).

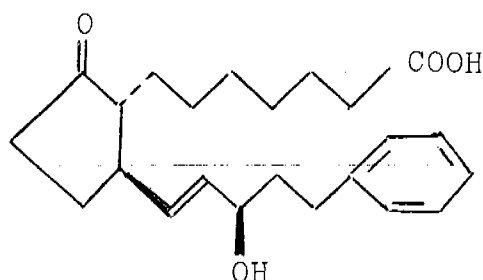
Esimerkki 5

(i) 7-/5-(3-hydroksi-5-fenyylipent-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyli/7-
heptaanihappo

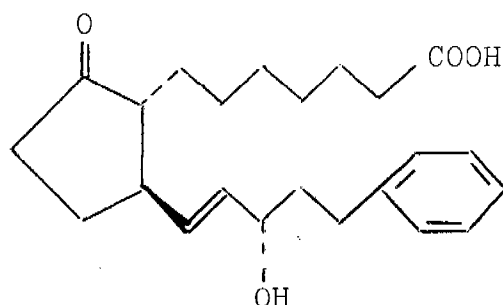
Liuosta, jossa oli 7-{1,4-dioksa-7-(3-hydroksi-5-fenyylipent-1-enyyli)spiro/4,4non-6-yyli}heptaanihappoa /1,0 g, valmistettu alla olevan esimerkin 5(ii) mukaisesti/7 etikkahapossa (10 ml) ja vedessä (5 ml) pidettiin huoneen lämpötilassa 4 tuntia ja haihdutettiin sitten tyhjässä lämpötilassa alle 50°C. Jäännös liuotettiin dietyylieetteriin ja eetteriliuos pestiin vedellä ja uutettiin sen jälkeen natriumkarbonaatin vesiliuoksella (2-n). Tämä liuos hapotettiin pH-arvoon 3 lisäämällä laimeaa suolahappoa (2-n) ja kyllästettiin sen jälkeen natriumkloridilla sekä uutettiin dietyylieetterillä. Eetteriliuos pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin raakaa 7-/5-(3-hydroksi-5-fenyylipent-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyli/7heptaanihappoa (0,8 g),

(ν_{maks} 975 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} , 1720 cm^{-1}) diastereoisomeerien seoksena öljyn muodossa. Seos puhdistettiin ja erotettiin osittain diastereoisomeeriainesosiksi preparatiivisella ohutkerroskromatografialla piigee-lillä käyttäen etyyliasetaatin, sykloheksaanin ja 90 %:sen muurahais-hapon seosta (200:200:5 tilavuuden mukaan) eluoimisaineena, eluoiden levyt kahdesti kumpikin.

Analogisesti tunnettujen prostaglandiinien kanssa oletetaan alkupe-rästä ("ainesosa 5a") kauimpana olevan aineen (126 mg) olevan iso-meerin



ja sen enantiomeerin 1:1-seos, kun taas lähempänä alkuperää ("ainesosa 5b") olevan aineen (112 mg) oletetaan olevan isomeerin



ja sen enantiomeerin 1:1-seos.

(ii) 7-{1,4-dioksa-7-(3-hydroksi-5-fenyylipent-1-enyyli)spiro[4,4]non-6-yyli}heptaanihappo

Liuosta, jossa oli 7-{1,4-dioksa-7-(3-okso-5-fenyylipent-1-enyyli)spiro[4,4]non-6-yyli}heptaanihappoa $\overline{1,0}$ g, valmistettu yllä olevan esimerkin 1(ii) mukaisesti $\overline{7}$ metanolissa (10 ml), lisättiin natriumsitraatin vesiliuokseen (160 ml, 2 % p/t) ja jäähdytettiin -5°C :een. Kaliumboorihydridiä (3,2 g) lisättiin annoksittain ja sekoittaen 30 minuutin ajan, pitäen lämpötila -5°C :ssa ja pH arvossa 8 lisäämällä pieniä määriä sitruunahapon vesiliuosta (10 % p/t). Liuosta sekoitettiin 2 tuntia lämpötilassa välillä -5 ja 0°C pH-arvossa 8, asetonia (25 ml) lisättiin ja sen jälkeen lisättiin vielä sitruunahapon vesiliuosta kunnes liuos oli saavuttanut pH-arvon 4. Seos kyllästettiin natriumkloridilla ja uutettiin dietyylieetterillä. Eetteriliuos pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 7-{1,4-dioksa-7-(3-hydroksi-5-fenyylipent-1-enyyli)spiro[4,4]non-6-yyli}heptaanihappoa (0,8 g) keltaisen öljyn muodossa

(ν_{maks} 955 cm^{-1} , 975 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} , 3400 cm^{-1}).

Esimerkki 6

7- $\overline{5}$ -(3-hydroksi-3-fenyylipropyli)-2-oksosyklopentyyli $\overline{7}$ heptaanihappo

(i) 7-{1,4-dioksa-7-(3-hydroksi-3-fenyylipropyyli)spiro/4,47non-6-yyli}heptaanihapon valmistus

Liuosta, jossa oli 7-{1,4-dioksa-7-(3-fenyyli-3-oksoprop-1-enyyli)-spiro/4,47non-6-yyli}heptaanihappoa (1,0 g, valmistettu yllä olevan esimerkin 1(ii) mukaisesti) etanolissa (50 ml) ja palladiumhiilikatalyysaattoria (0,25 g) ravistettiin yhdessä vedyn ($2,8 \text{ kg/cm}^2$) kanssa tunnin ajan 25°C :ssa. Katalyysaattori poistettiin suodattamalla ja liuottimen haihdutus antoi 7-{1,4-dioksa-7-(3-hydroksi-3-fenyylipropyyli)spiro/4,47non-6-yyli}heptaanihappoa (0,95 g), ($\nu_{\text{maks}} 955 \text{ cm}^{-1}$, 1705 cm^{-1} , 1715 cm^{-1} , 3450 cm^{-1}).

Tätä ainetta käytettiin seuraavassa vaiheessa, 7-/5-(3-hydroksi-3-fenyylipropyyli)-2-oksosyklopentyyliheptaanihapon valmistuksessa ilman että tarvittiin lisäpuhdistusta.

(ii) 7-/5-(3-hydroksi-3-fenyylipropyyli)-2-oksosyklopentyyliheptaanihapon valmistus

Liuosta, jossa oli 7-{1,4-dioksa-7-(3-hydroksi-3-fenyylipropyyli)-spiro/4,47non-6-yyli}heptaanihappoa (0,5 g) etikkahapossa (10 ml) ja vedessä (5 ml), pidettiin 25°C :ssa 4 tuntia ja haihdutettiin sen jälkeen tyhjössä alle 50°C :ssa.

Jäännös liuotettiin dietyylieetteriin ja eetteriliuos pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin preparatiivisella ohutkerroskromatografialla piigee-lillä käyttäen etyyliasetaatin, sykloheksaanin ja 90 %:sen muurahais-hapon seosta (200:200:5) tilavuuden mukaan) eluoimisaineena, jolloin saatiin 7-/5-(3-hydroksi-3-fenyylipropyyli)-2-oksosyklopentyyliheptaanihappoa (0,2 g), melkein värittömän öljyn muodossa

Alkuaineanalyysi: C 73,0, H 8,7 %;

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4$ edellyttää: C 72,8, H 8,7 %.

$\nu_{\text{maks}} 1705 \text{ cm}^{-1}$, 1730 cm^{-1} , 3450 cm^{-1} .

N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterokloroformissa): singletti arvossa 7,35 δ , multiplettejä arvoissa 4,67 δ ja 1,0-2,45 δ .

Esimerkki 7

Asetaatteja

Liuosta, jossa oli 7-/5-(3-hydroksi-4-p-metyylibentsyyliokt-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyliheptaanihappoa (0,35 g, valmistettu yllä olevan esimerkin 3(i) mukaisesti) vedettömässä pyridiinissä (10 ml) ja etik-

kahappoanhydridissä (10 ml), pidettiin 25°C:ssa 43 tuntia ja kaadettiin sen jälkeen jään ja veden seokseen (noin 30 ml). Saatu seos uutettiin dietyylieetterillä ja eetteriuutteet pestiin laimealla suolahapolla (2-n), sen jälkeen vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuos haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin preparatiivisella ohutkerroskromatografialla piigeeleillä käyttäen etyyliasetaatia, sykloheksaanin ja 90 %:sen muurahaishapon seosta (200:200:5 tilavuuden mukaan) eluoimisaineena, jolloin saatiin 7-5-(3-asetoksi-4-p-metyyli-bentsyyli-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyli-7heptaanihappoa (0,18 g) keltaisen öljyn muodossa.

/Alkuaineanalyysi: C 74,5, H 9,5 %;

C₃₀H₄₄O₅ edellyttää: C 74,3, H 9,15 %.

ν_{maks} 1240 cm⁻¹, 1710 cm⁻¹.

N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterokloroformissa): leveä singletti arvossa 10,6 δ , singlettejä arvoissa 7,08 δ , 2,33 δ , 2,04 δ , tripletti arvossa 0,87 δ , multiplettejä arvoissa 5,2-5,8 δ , 2,0-2,8 δ ja 1,05-2,0 δ .

Menettelemällä samoin, mutta korvaamalla lähtöaineena käytetty 7-5-(3-hydroksi-4-p-metyyli-bentsyyli-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyli-7heptaanihappo sopivalla määrällä 7-5-(3-hydroksi-3-fenyyli-propyyli)-2-oksosyklopentyyli-7heptaanihappoa (valmistettu yllä olevan esimerkin 6 mukaisesti), valmistettiin 7-5-(3-asetoksi-3-fenyyli-propyyli)-2-oksosyklopentyyli-7heptaanihappoa,

/alkuaineanalyysi: C 71,5, H 8,6 %,

C₂₃H₃₂O₅ edellyttää: C 71,1, H 8,3 %.

ν_{maks} 1240 cm⁻¹, 1705 cm⁻¹, 1725 cm⁻¹.

N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterokloroformissa): leveä singletti arvossa 10,25 δ , singletti arvossa 2,10 δ , multipletteja arvoissa 7,37 δ , 5,78 δ , 2,0-2,6 δ , 1,0-2,0 δ .

Menettelemällä jälleen samalla tavalla, mutta korvaamalla lähtöaineena käytetty 7-5-(3-hydroksi-4-p-metyyli-bentsyyli-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyli-7heptaanihappo sopivalla määrällä 7-{5-3-hydroksi-4-(2-fenyyli-etyyli)-1-enyyli-7-2-oksosyklopentyyli}heptaanihappoa /diastereoisomeerien raaka seos, valmistettu yllä olevan esimerkin 4 (i) mukaisesti, valmistettiin 7-{5-3-asetoksi-4-(2-fenyyli-etyyli)-1-enyyli-7-2-oksosyklopentyyli}heptaanihappoa,

/alkuaineanalyysi: C 74,2, H 9,4 %;

C₃₀H₄₄O₅ edellyttää: C 74,3, H 9,2 %.

ν_{maks} 1235 cm⁻¹, 1700 cm⁻¹, 1710⁻¹.

Esimerkki 8

Asyyylimetyleenitrifenyylifosforaaneja(i) Asyyylimetyleenitrifenyylifosforaanien valmistus

(a) Liuosta, jossa oli natriumia (0,1 g) vedettömässä etanolissa (3,8 ml) lisättiin liuokseen jossa oli 4-fenyylibutanoyylimetyylitri-fenyylifosfoniumkloridia $\underline{1,0}$ g, valmistettu alla olevan esimerkin 8

(ii) mukaisesti $\underline{7}$ vedettömässä etanolissa (10 ml) ja saatu seos jätet-tiin huoneen lämpötilaan 4 tunniksi. Seos väkevöitiin puoleen tila-vuuteensa poistamalla etanolia tyhjössä ja laimennettiin sen jälkeen vedellä (50 ml) ja uutettiin kloroformilla. Yhdistetyt kloroformi-utteet pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutet-tiin kuiviin. Jäännösöljy trituroitiin kevytpetroolieetterillä (kp. 40-60°C) ja uudelleenkiteytettiin sen jälkeen sykloheksaanista, jol-loin saatiin 4-fenyylibutanoyylimetyleenitrifenyyli-fosforaania (0,6 g) valkoisen kiteisen kiintoaineen muodossa, sp. 93-95°C.

Alkuaineanalyysi: C 82,8, H 6,5, P 7,6 %,

C₂₉H₂₇OP edellyttää: C 82,4, H 6,4, P 7,3 %.

ν_{maks} 1100 cm⁻¹, 1400 cm⁻¹, 1440 cm⁻¹, 1485 cm⁻¹, 1540 cm⁻¹).

(b) α -fenyyliheksanoyylimetyylitriphenyylifosfoniumkloridia $\underline{7,9}$ g, valmistettu alla olevan esimerkin 8(ii) mukaisesti $\underline{7}$ lisättiin nat-riumkarbonaatin sekoitettuun vesiliuokseen (80 ml; 10 % p/t) huoneen lämpötilassa. Seosta sekoitettiin 5 tuntia ja uutettiin sen jälkeen dietyylieetterillä. Eetteriliuos pestiin vedellä, kuivattiin vedettö-mällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin keltai-nen öljy, josta saatiin valkoinen kiintoaine trituroitaessa kevyt-petroolieetterillä (kp. 40-60°C. Tämän aineen uudelleenkiteyttäminen kevytpetroolieetteristä (kp. 60-80°C) antoi α -fenyyliheksanoylime-tyleenitrifenyylifosforaania (4,0 g) värittömien prismojen muodossa, sp. 89-91°C.

Alkuaineanalyysi: C 83,0, H 6,9, P 7,0 %;

C₃₁H₃₁OP edellyttää: C 82,6, H 6,9, P 6,9 %.

ν_{maks} 1100 cm⁻¹, 1380 cm⁻¹, 1435 cm⁻¹, 1480 cm⁻¹, 1450 cm⁻¹).

Menetтелеmällä samoin, mutta käyttäen lähtöaineina tarkoitukseen so-pivia asyyylimetyylitriphenyylifosfoniumklorideja $\underline{7}$ jotka kaikki oli val-mistettu alla olevan esimerkin 8(ii) mukaisesti $\underline{7}$, valmistettiin α -fe-nyylibutanoyylimetyleenitrifenyylifosforaania
(ν_{maks} 1105 cm⁻¹, 1385 cm⁻¹, 1440 cm⁻¹, 1485 cm⁻¹, 1550 cm⁻¹),
 α -bentsyyliheksanoyylimetyleenitrifenyylifosforaania

(ν_{maks} 1110 cm^{-1} , 1395 cm^{-1} , 1440 cm^{-1} , 1485 cm^{-1} , 1545 cm^{-1}),
 α -p-klooribentsyyliheksanoyylimetyleenitrifenyylifosforaania
(ν_{maks} 1110 cm^{-1} , 1395 cm^{-1} , 1445 cm^{-1} , 1485 cm^{-1} , 1550 cm^{-1}), ja
 α -p-metyyllibentsyyliheksanoyylimetyleenitrifenyylifosforaania,
sp. 111-115°C.

/Älkuaineanalyysi: C 82,7, H 7,4, P 6,7 %;

$\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{OP}$ edellyttää: C 82,8, H 7,4, P 6,5 %.

(ν_{maks} 1110 cm^{-1} , 1395 cm^{-1} , 1440 cm^{-1} , 1485 cm^{-1} , 1545 cm^{-1}).

(ii) Asyylimetyylitrifenyylifosfoniumkloridien valmistus

Liuosta, jossa oli 1-kloori-2-okso-5-fenyylipentaania 6,55 g, valmistettu alla olevan esimerkin 8(iii) mukaisesti 7 kuivassa kloroformissa (30 ml), lisättiin trifenyylifosfiinin (8,7 g) liuokseen kuivassa kloroformissa (30 ml) ja kuumennettiin palautusjäähdyttäen kuivassa typpiatmosfäärissä 4 tuntia. Liuos haihdutettiin sen jälkeen alennetussa paineessa ja jäännösöljy trituroitiin kevytpetroolieetterin (kp. 40-60°C) ja dietyylieetterin seoksella valkoiseksi kiintoaineeksi. Tämän aineen uudelleenkiteyttäminen dikloorimetaanin ja dietyylieetterin seoksesta antoi 4-fenyylibutanoyylimetyylitrifenyylifosfoniumkloridia (11,2 g) valkoisen kiteisen kiintoaineen muodossa, sp. 192-195°C.

/Älkuaineanalyysi: C 76,0, H 6,2 %;

$\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{ClOP}$ edellyttää: C 75,9, H 6,2 %.

(ν_{maks} 1110 cm^{-1} , 1445 cm^{-1} , 1490 cm^{-1} , 1695 cm^{-1}).

Menettelemällä samoin, mutta korvaamalla lähtöaineena käytetty 1-kloori-2-okso-5-fenyylipentaani sopivilla määrillä 1-kloori-2-okso-3-fenyyliheptaania, 1-kloori-2-okso-3-fenyyliheksaania, 3-bentsyyli-1-kloori-2-oksoheptaania, 1-kloori-3-p-klooribentsyyli-2-oksoheptaania ja 1-kloori-3-p-metyyllibentsyyli-2-oksoheptaania 7 jotka kaikki oli valmistettu alla olevan esimerkin 8(iii) mukaisesti 7, valmistettiin 2-okso-3-fenyyliheptyylitrifenyylifosfoniumkloridia, sp. 185-187°C.

/Älkuaineanalyysi: C 75,1, H 6,6, Cl 8,9 %;

$\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{ClOP}$ edellyttää: C 75,5, H 6,5, Cl 8,6 %.

(ν_{maks} 1110 cm^{-1} , 1445 cm^{-1} , 1490 cm^{-1} , 1690 cm^{-1}),

2-okso-3-fenyyliheksyyylitrifenyylifosfoniumkloridia,

3-bentsyyli-2-oksoheptyylitrifenyylifosfoniumkloridia

(ν_{maks} 1115 cm^{-1} , 1445 cm^{-1} , 1485 cm^{-1} , 1690 cm^{-1}),

3-p-klooribentsyyli-2-oksoheptyylitrifenyylifosfoniumkloridia

(ν_{maks} 1110 cm^{-1} , 1445 cm^{-1} , 1495 cm^{-1} , 1690 cm^{-1}), ja
 3-p-metyyli-bentsyyli-2-oksoheptyylitri-fenyylifosfoniumkloridia
 (ν_{maks} 1110 cm^{-1} , 1445 cm^{-1} , 1490 cm^{-1} , 1695 cm^{-1}).

(iii) Klooriketonien valmistus

4-fenyylibutanoyylikloridia (14,7 g) lisättiin tipottain diatsometaanin (7,5 g) sekoitettuun dietyylieetteriliuokseen (340 ml) 0°C:ssa. Liuosta sekoitettiin jäähauteella vielä tunnin ajan ja sen jälkeen se kyllästettiin vedettömällä kloorivetykaasulla. Tunnin jälkeen 0°C:ssa johdettiin kuivaa tyypeä tämän liuoksen läpi, joka sen jälkeen kaadettiin murskatulle jäälle (noin 300 ml). Eetterikerros erotettiin ja vesifaasi laimennettiin vedellä (150 ml), kyllästettiin natriumkloridilla ja uutettiin dietyylieetterillä. Yhdisteyt eetteriliuokset pestiin vedellä, natriumkarbonaatin vesiliuoksella (2-n) ja sen jälkeen jälleen vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuos haihdutettiin ja jäännös tislattiin, jolloin saatiin 1-kloori-2-okso-5-fenyylipentaania (11,5 g), kp. 150-151°C/10 mm Hg.

/Älkuaineanalyysi: C 67,4, H 7,1, Cl 18,0 %;

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{OCl}$ edellyttää: C 67,2, H 6,7, Cl 18,0 %.

ν_{maks} 1455 cm^{-1} , 1500 cm^{-1} , 1725 cm^{-1} .

Menettelemällä samoin, mutta korvaamalla lähtöaineena käytetty 4-fenyylibutanoyylikloridi sopivilla määrillä 2-fenyyliheksanoyylikloridia, 2-fenyylipentanoyylikloridia, 2-bentsyyliheksanoyylikloridia, 2-p-klooribentsyyliheksanoyylikloridia ja 2-p-metyyli-bentsyyliheksanoyylikloridia /kolme viimeistä yhdistettä on valmistettu alla olevan esimerkin 8(iv) mukaisesti⁷, valmistettiin 1-kloori-2-okso-3-fenyyliheptaania, kp. 146-148°C/8 mm Hg.

/Älkuaineanalyysi: C 69,0, H 7,9 %;

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClO}$ edellyttää: C 69,5, H 7,6 %.

(ν_{maks} 1455 cm^{-1} , 1500 cm^{-1} , 1725 cm^{-1}),

1-kloori-2-okso-3-fenyyliheksaania

(ν_{maks} 1400 cm^{-1} , 1455 cm^{-1} , 1495 cm^{-1} , 1720 cm^{-1}),

3-bentsyyli-1-kloori-2-oksoheptaania, kp. 172-177°C/14 mm Hg.

/Älkuaineanalyysi: C 70,6, H 8,3 %;

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClO}$ edellyttää: C 70,4, H 8,0 %.

ν_{maks} 1400 cm^{-1} , 1455 cm^{-1} , 1500 cm^{-1} , 1715 cm^{-1} ,

1-kloori-3-p-klooribentsyyli-2-oksoheptaania, kp. 196-200°C/13 mm Hg.

(ν_{maks} 1410 cm^{-1} , 1465 cm^{-1} , 1495 cm^{-1} , 1715 cm^{-1}), ja

1-kloori-3-p-metyyli-bentsyyli-2-oksoheptaania, kp. 182-190°C/13 mm Hg.

/Älkuaineanalyysi: C 70,8, H 8,4 %;
 $C_{15}H_{21}ClO$ edellyttää: C 71,2, H 8,4 %.
 ν_{maks} 1395 cm^{-1} , 1455 cm^{-1} , 1515 cm^{-1} , 1715 cm^{-1} .

(iv) Happokloridien valmistus

2-bentsyyliheksaanihappoa (25,0 g) ja tionyylikloridia (50 ml) kiehautettiin yhdessä palautusjäähdyttären 5 tuntia. Tionyylikloridiyliäärä poistettiin sen jälkeen haihduttamalla ja jäännös tislattiin, jolloin saatiin 2-bentsyyliheksanoyylikloridia (23,6 g) keltaisen öljyn muodossa, kp. 147-149°C/10 mm Hg.

/Älkuaineanalyysi: C 69,4, H 7,8, Cl 15,7 %,
 $C_{13}H_{17}ClO$ edellyttää: C 69,5, H 7,6, Cl 15,8 %.
 ν_{maks} 1500 cm^{-1} , 1605 cm^{-1} , 1780 cm^{-1} .

Menettelemällä samalla tavalla mutta korvaamalla 2-bentsyyliheksaanihappo 2-p-klooribentsyyliheksaanihapolla ja 2-p-metyyli-bentsyyliheksaanihapolla /kumpikin valmistettu alla olevan esimerkin 8(v) mukaisesti, valmistettiin 2-p-klooribentsyyliheksanoyylikloridia, kp. 179-181°C/10 mm Hg.

/Älkuaineanalyysi: C 60,4, H 6,4 %;
 $C_{13}H_{16}Cl_2O$ edellyttää: C 60,2, H 6,4 %.
 ν_{maks} 1495 cm^{-1} , 1595 cm^{-1} , 1785 cm^{-1} , ja 2-p-metyyli-bentsyyliheksanoyylikloridia, kp. 160-162°C/10 mm Hg.
 $(\nu_{maks}$ 1390 cm^{-1} , 1520 cm^{-1} , 1790 cm^{-1}).

(v) Happojen valmistus

(a) Dietyli-2-p-klooribentsyyli-2-butyylimalonaatin valmistus

p-klooribentsyylikloridia (88,0 g) lisättiin dietyyli-2-butyylimalonaatin (108,0 g) sekoitettuun liuokseen kuivassa etanolissa (500 ml), jossa oli natriumia (11,5 g). Tätä seosta kiehautettiin palautusjäähdyttären 6 tuntia, suodatettiin sen jälkeen ja suodate väkevöitiin tyhjössä etanolin poistamiseksi. Vettä (150 ml) lisättiin jäännökseen ja saatu seos uutettiin dietylietterillä. Etteriliuos kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla ja haihdutettiin sen jälkeen ja jäännös tislattiin, jolloin saatiin dietyyli-2-p-klooribentsyyli-2-butyylimalonaattia (110,0 g) värittömän öljyn muodossa, kp. 180-182°C/1,0 mm Hg.

/Älkuaineanalyysi: C 63,3, H 7,5, Cl 10,5 %;
 $C_{18}H_{25}ClO_4$ edellyttää: C 63,4, H 7,4, Cl 10,4 %.

(b) 2-p-klooribentsyyliheksaanihapon valmistus

Seosta, jossa oli dietyyli-2-p-klooribentsyyli-2-butyylimalonaattia (110 g) ja natriumhydroksidia (103 g) vedessä (100 ml) ja etanolissa (400 ml) sekoitettiin ja kiehausutettiin palautusjäähdyttään 21 tuntia. Etanoli poistettiin alennetussa paineessa, vettä lisättiin jäännökseen ja saatu liuos pestiin dietyylieetterillä. Vesiliuos saatettiin pH-arvoon 1 lisäämällä väkevöityä suolahappoa ja erottunut öljy uutettiin dietyylieetterillä. Vesipesun jälkeen eetteriliuos kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin sen jälkeen ja jäännösöljy kuumennettiin metallihauteella 200°C:ssa 20 min, kunnes hiilidioksidin kehittyminen oli päättynyt. Jäännös tislattiin, jolloin saatiin 2-p-klooribentsyyliheksaanihappoa (63,6 g) värittömän öljyn muodossa, kp. 212-214°C/12 mm Hg.

/Alkuaineanalyysi: C 65,4, H 7,3, Cl 14,7 %;
 $C_{13}H_{17}ClO_2$ edellyttää: C 64,9, H 7,1, Cl 14,7 %.

Menetelmällä samoin mutta korvaamalla lähtöaineena käytetty p-klooribentsyylikloridi p-metyyli-bentsyylikloridilla, valmistettiin dietyyli-2-p-metyyli-bentsyyli-2-butyylimalonaattia, kp. 196-198°C/10 mm Hg.

/Alkuaineanalyysi: C 71,3, H 9,0 %;
 $C_{19}H_{28}O_4$ edellyttää: C 71,2, H 8,8 % ja 2-p-metyyli-bentsyyliheksaanihappoa, kp. 195-198°C/10 mm Hg.

/Alkuaineanalyysi: C 76,7, H 9,5 %;
 $C_{14}H_{20}O_2$ edellyttää: C 76,3, H 9,15 %.

Esimerkki 9Dimetyyli-2-oksoalkyyli-fosfonaatteja

Liuosta, jossa oli butyylilitiumia (9,6 g) heksaanissa (97 ml) ja vedettömässä dietylieetterissä (160 ml) lisättiin 20 min aikana dimetyylimetyyli-fosfonaatin (18,6 g) sekoitettuun liuokseen vedettömässä tetrahydrofuraanissa (80 ml) -50°C:ssa typpi-atmosfäärissä. Liuosta sekoitettiin vielä 15 min -60°C:ssa ja sen jälkeen lisättiin etyyli-β-fenyylipropionaatin (13,4 g) liuosta vedettömässä tetrahydrofuraanissa (60 ml) 10 min aikana -60°C:ssa. Tätä liuosta sekoitettiin -60°C:ssa 90 min ja sen jälkeen ympäristön lämpötilassa 150 min. Sen jälkeen lisättiin jääetikkahappoa (14,2 ml) ja liuottimet poistettiin haihduttamalla. Vettä (75 ml) lisättiin gelatiinimaiseen jäännökseen ja sen jälkeen seos uutettiin dietylieetterillä. Eetterikerrokset pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja eetteri poistettiin sen jälkeen tyhjöissä.

Jäännös tislattiin, jolloin saatiin dimetyyli-2-okso-4-fenyylibutyylifosfonaattia (10,7 g) värittömän öljyn muodossa, kp. 155-158°C/0,1 mm Hg.

/Alkuaineanalyysi: C 56,4, H 6,9, P 11,8 %;

$C_{12}H_{17}O_4P$ edellyttää: C 56,25, H 6,7, P 12,1 %.

ν_{maks} 835 cm^{-1} , 1035 cm^{-1} , 1180 cm^{-1} , 1260 cm^{-1} , 1455 cm^{-1} , 1710 cm^{-1} .

Menettelemällä samoin, mutta korvaamalla lähtöaineena käytetty etyyli- β -fenyylipropionaatti sopivilla määrillä etyylifenyyliaasettaattia ja etyyli 2-(2-fenyylietyyli)heksanoaattia, valmistettiin dimetyyli-2-okso-3-fenyylipropyylifosfonaattia (kp. 143-150°C/0,1 mm Hg.

/Alkuaineanalyysi: C 54,6, H 6,3 %;

$C_{11}H_{15}O_4P$ edellyttää: C 54,5, H 6,2 %.

ν_{maks} 835 cm^{-1} , 1035 cm^{-1} , 1180 cm^{-1} , 1260 cm^{-1} , 1455 cm^{-1} , 1710 cm^{-1} ja dimetyyli-2-okso-3-(2-fenyylietyyli)heptyylifosfonaattia (kp. 162-172°C/0,15 mm Hg.

/Alkuaineanalyysi: C 62,6, H 8,6, P 9,3 %;

$C_{17}H_{27}O_4P$ edellyttää: C 62,6, H 8,3, P 9,5 %.

ν_{maks} 810 cm^{-1} , 1030 cm^{-1} , 1180 cm^{-1} , 1260 cm^{-1} , 1455 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} .

Lähtöaineena käytetty etyyli-2-(2-fenyylietyyli)heksanoaatti valmistettiin kiehauttamalla palautusjäähdyttään 18 tuntia liuosta, jossa oli 2-(2-fenyylietyyli)heksaanihappoa (17,0 g) vedettömässä etanolissa (15,5 ml) ja väkevöidyssä rikkihapossa (1,5 ml). Liuos lisättiin sen jälkeen veteen (150 ml) ja erottunut öljy uutettiin dietyylieetterillä. Eetterikerros pestiin peräkkäin vedellä, natriumkarbonaatin vesiliuoksella (2-n) ja vedellä ja kuivattiin sen jälkeen vedettömällä magnesiumsulfaattilla sekä haihdutettiin. Jäännös tislattiin, jolloin saatiin etyyli-2-(2-fenyylietyyli)heksanoaattia (15,25 g) värittömän öljyn muodossa, kp. 158-160°C/7 mm Hg.

/Alkuaineanalyysi: C 77,5, H 9,9 %;

$C_{16}H_{24}O_2$ edellyttää: C 77,4, H 9,7 %.

Esimerkki 10

Menettelemällä samoin kuin on esimerkissä 5(i) ja (ii) selostettu, mutta korvaamalla lähtöaineena käytetty 7-{1,4-dioksa-7-(3-okso-5-fenyylipent-1-enyyli)spiro/4,47non-6-yyli}heptaanihappo sopivalla määrällä 7-{1,4-dioksa-7-(3-okso-4-fenoksibut-1-enyyli)spiro/4,47non-6-yyli}heptaanihappoa (valmistettu alla selostetulla tavalla), valmistettiin 7-{1,4-dioksa-(3-hydroksi-4-fenoksibut-1-enyyli)spiro/4,47-

non-6-yyli}heptaanihappoa

(ν_{maks} 950 cm^{-1} , 975 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} , 3400 cm^{-1}) ja 7-5-(3-hydroksi-4-fenoksibut-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyli7heptaanihappoa,

alkuaineanalyysi: C 70,6, H 8,1 %;

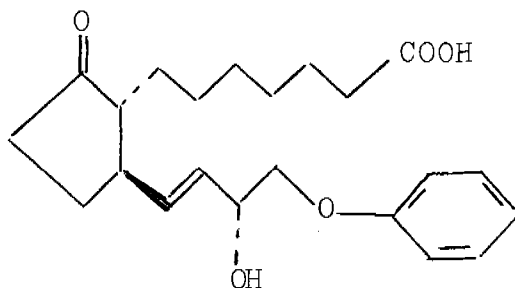
$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_5$ edellyttää: C 71,0, H 8,0 %.

ν_{maks} 970 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} , 1720 cm^{-1} 7.

N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterokloroformissa): multipletteja arvoissa 1,0-2,0 δ , 2,0-2,8 δ , 3,8-4,1v, 4,4-4,7v, 5,7-5,9v ja 6,8-7,6 δ 7.

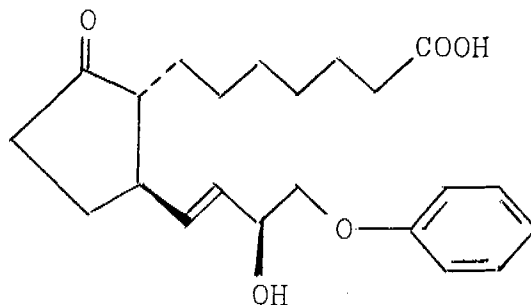
7-5-(3-hydroksi-4-fenoksibut-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyli7heptaanihappoa (0,55 g) erotettiin preparatiivisella ohutkerroskromatografialla piigeelelilevyillä käyttäen etyyliasetaatin, sykloheksaanin ja 90 %:sen muurahaishapon seosta (200:200:5 tilavuuden mukaan) eluomisaineena eluoiden kutakin levyä neljästi kahden diastereosiomeerina ainesosan valmistamiseksi.

Analogisesti tunnettujen prostaglandiinien kanssa oletetaan alkuperää (ainesosaa "10a") lähempänä olevan aineen (80 mg) olevan isomeerin



ja sen enantiomeerin 1:1-seos

alkuaineanalyysi: C 70,8, H 8,0 %7 kun taas alkuperästä ("ainesosta 10b") kauempana olevan aineen (103 mg) oletetaan isomeerin



ja sen enantiomeerin 1:1-seokseksi

alkuaineanalyysi: C 70,4, H 8,4 %7.

Lähtöaineena käytetty 7-{1,4-dioksa-7-(3-okso-4-fenoksibut-1-enyyli)-

spiro/4,47non-6-yyli}-heptaanihappo valmistettiin menettelemällä samoin kuin yllä on selostettu esimerkissä 1(ii) ja (iii)(b), mutta korvaamalla lähtöaineena käytetty bentsoyylimetyleenitrifenyylifosforaani sopivalla määrällä fenoksisetyylimetyleenitrifenyylifosforaania 6-(7-hydroksiheptyyli)-7-(3-okso-4-fenoksibut-1-enyyli)-1,4-dioksaspiro/4,47nonaanin ja 7-{1,4-dioksa-7-(3-okso-4-fenoksibut-1-enyyli)spiro/4,47-non-6-yyli}-heptaanihapon valmistamiseksi.

Lähtöaineena käytetty fenoksisetyylimetyleenitrifenyylifosfornaani valmistettiin seuraavasti:

Liuosta, jossa oli 1-kloori-3-fenoksisetonia (6,8 g) ja trifenyylifosfiinia (12 g) kloroformissa (16 ml) kyllästettiin tyypellä ja kiehautettiin palautusjäähdyttäen typpi-atmosfäärissä yön yli. Ylimäärä kuivaa dietyylieetteriä lisättiin ja sen jälkeen liuottimet dekantoiitiin erottuneesta kumista. Jäljelle jäänyt liuos poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin raakaa 2-okso-3-fenoksi-propyyli-trifenyyli-fosfoniumkloridia (10,35 g). Tätä sekoitettiin voimakkaasti natriumkarbonaatin (18 g) vesiliuoksessa (180 ml) 24 tuntia. Liuos uutettiin dietyylieetterillä ja eetteriuutteen kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin haihduttamalla, jolloin saatiin fenoksisetyylimetyleenitrifenyylifosforaania (5,3 g) tahmean kiintoaineen muodossa.

Lähtöaineena käytetty 1-kloori-3-fenoksisetoni valmistettiin seuraavasti:

8-n Jones'in reagenssia (100 ml) lisättiin tipottain 1-kloori-2-hydroksi-3-fenoksi-propanin (28,3 g) sekoitettuun asetoniliuokseen (100 ml) tunnin aikana samalla kun reaktiolämpötila pidettiin 20°C:ssa. Seosta sekoitettiin sen jälkeen 4 tuntia ja sen jälkeen lisättiin riittävästi vettä saostuneiden kromisuolojen liuottamiseksi. Seosta uutettiin kolme kertaa dietyylieetterillä ja yhdistetyt eetteriuutteen kuivattiin natriumsulfaatilla, väkevöitiin alennetussa paineessa, kuivattiin jälleen natriumsulfaatilla ja väkevöitiin vielä sekä tislattiin, jolloin saatiin 1-kloori-3-fenoksisetonia (13,9 g), kp. 150-155°C/20 mm Hg.

Menettelemällä samoin kuin yllä on selostettu, esimerkiksi yllä olevissa esimerkeissä, valmistettiin seuraavat kaavan I yhdisteet:

7-5-(3-okso-6-fenyyliheks-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyli7heptaanihappoa

(ν_{maks} 975 cm^{-1} , 1625 cm^{-1} , 1665 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} , 1730 cm^{-1});

7-5-(3-okso-4-fenyylibut-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyli7heptaanihappoa

(ν_{maks} 990 cm^{-1} , 1625 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} , 1730 cm^{-1});

7-{5-5-(2,4-dikloorifenyyli)-3-oksopent-1-enyyli7-2-oksosyklopentyyli}heptaanihappoa

(ν_{maks} 985 cm^{-1} , 1625 cm^{-1} , 1665 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} , 1730 cm^{-1});

7-5-(4-p-bromifenyyli-3-oksobut-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyli7heptaanihappoa

(ν_{maks} 985 cm^{-1} , 1620 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} , 1725 cm^{-1});

7-5-(4-m-trifluorimettyylifenyyli-3-oksobut-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyli7heptaanihappoa

(ν_{maks} 990 cm^{-1} , 1335 cm^{-1} , 1630 cm^{-1} , 1710 cm^{-1} , 1740 cm^{-1});

7-{5-3-(naft-2-yyli)-3-oksoprop-1-enyyli7-2-oksosyklopentyyli}heptaanihappoa,

Alkuaineanalyysi: C 76,7, H 7,5 %;

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_4$ edellyttää: C 76,5, H 7,2 %.

ν_{maks} 990 cm^{-1} , 1620 cm^{-1} , 1660 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} , 1730 cm^{-1} .

N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterokloroformissa): singlettejä arvoissa 9,2 δ ja 7,16 δ , dubletteja arvoissa 7,1 δ (J = 2 jaksoa/sek), multipletteja arvoissa 7,5-8,6 δ , 2,0-2,6 δ ja 1,0-2,0 δ 7;

7-{5-3-hydroksi-3-(naft-2-yyli)propyyli7-2-oksosyklopentyyli}heptaanihappoa,

Alkuaineanalyysi: C 75,4, H 8,3 %;

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_4$ edellyttää C 75,7, H 8,1 %.

ν_{maks} 1705 cm^{-1} , 1720 cm^{-1} , 3400 cm^{-1} .

N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterokloroformissa): singletti arvossa 6,73 δ , multiplettejä arvoissa 7,3-8,0 δ , 4,82 δ , 1,6-2,6 δ , 1,0-2,0 δ 7;

7-5-(3-asetoksi-5-fenyylipent-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyli7heptaanihappoa,

Alkuaineanalyysi: C 72,6, H 8,3 %;

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_5$ edellyttää: C 72,4, H 8,3 %.

ν_{maks} 1240 cm^{-1} , 1705 cm^{-1} , 1730 cm^{-1} .

N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterokloroformissa): singletti arvossa 7,24 δ , multiplettejä arvoissa 5,5-5,8 δ , 5,0-5,5 δ , 1,0-3,0 δ ja 2,05 δ 7;

7-{5-3-asetoksi-3-(naft-2-yyli)propyyli7-2-oksosyklopentyyli}heptaanihappoa,

/alkuaineanalyysi: C 74,3, H 8,0 %;

$C_{27}H_{34}O_5$ edellyttää: C 73,9, H 7,8 %.

ν_{maks} 1240 cm^{-1} , 1705 cm^{-1} , 1720 cm^{-1} .

N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterokloroformissa): singlettejä arvoissa 9,4 δ ja 2,1 δ , tripletti arvossa 5,93 δ (J = 6 jaksoa/sek), multiplettejä arvoissa 7,3-8,0 δ , 1,8-2,6 δ ja 1,0-2,0 δ ; undekyyli-7-5-(3-asetoksi-3-fenyylipropyli)-2-oksosyklopentyyli-7-heptanoaattia,

/alkuaineanalyysi: C 75,5, H 10,3 %;

$C_{34}H_{54}O_5$ edellyttää: C 75,2, H 10,0 %.

ν_{maks} 1230 cm^{-1} , 1725 cm^{-1} .

N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterokloroformissa): singlettejä arvoissa 7,37 δ ja 2,10 δ , triplettejä arvoissa 5,8 δ (J = 6 jaksoa/sek), 4,08 δ , (J = 6,5 jaksoa/sek), 0,9 δ (J = 5 jaksoa/sek), multiplettejä arvoissa 1,0-2,5 δ ;

metyyli-7-5-(3-okso-4-fenyylibutyyli)-2-oksosyklopentyyli-7heptanoaattia,

/alkuaineanalyysi: C 73,9, H 9,1 %;

$C_{23}H_{32}O_4$ edellyttää: C 74,2, H 8,7 %.

ν_{maks} 1730 cm^{-1} .

N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterokloroformissa): singlettejä arvoissa 7,24 δ , 3,69 δ ja 3,64 δ , multiplettejä arvoissa 1,0-2,8 δ ;

7-5-(3-okso-4-fenyylibutyyli)-2-oksosyklopentyyli-7heptaanihappoa (ν_{maks} 1705 cm^{-1} , 1730 cm^{-1});

11-deoksi-16-(4-metyylibentsyyli)prostaglandiinin E_1 ja sen enantiomeerin 1:1-seosta

(ν_{maks} 975 cm^{-1} , 1705 cm^{-1} , 1730 cm^{-1} , 3400 cm^{-1});

15-epi-11-deoksi-16-(4-metyylibentsyyli)prostaglandiinin E_1 ja sen enantiomeerin 1:1-seosta (I.R.-kirjo olennaisesti identtinen yllä olevan epimeerisen aineen kanssa);

11-deoksi-16-(4-propoksifenoksi)tetranorprostaglandiinin E_1 ja sen enantiomeerin 1:1-seosta,

/N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterokloroformissa): tripletti arvossa 1,0 δ (J = 7 jaksoa/sek), multiplettejä arvoissa 1,1-2,7 δ , 3,8-4,0 δ , 4,3-4,7 δ , 5,7-5,9 δ ja singletti arvossa 6,85 δ ;

15-epi-11-deoksi-16-(4-propoksifenoksi)tetranorprostaglandiinin E_1 ja sen enantiomeerin 1:1-seosta

/alkuaineanalyysi: C 69,5, H 9,0;

$C_{25}H_{36}O_6$ edellyttää: C 69,4, H 8,4 %.

N.M.R.-kirjo olennaisesti identtinen yllä olevan epimeerisen aineen kanssa;

11-deoksi-16-(3-trifluorimetyylifenoksi)tetranorprostaglandiinin E_1 ja sen enantiomeerin 1:1-seosta,

/alkuaineanalyysi: C 62,8, H 6,85 %;

$C_{23}H_{29}O_5F_3$ edellyttää: C 62,4, H 6,61 %.

N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterokloroformissa): multiplettejä arvoissa 1,1-2,7δ, 3,9-4,1δ, 4,4-4,7δ, 5,7-5,9δ, leveä singletti arvoissa 6,0-6,3δ ja multiplettejä arvoissa 7,0-7,6δ7;

15-epi-11-deoksi-16-(3-trifluorimetyylifenoksi)tetranorprostaglandiinin E_1 ja sen enantiomeerin 1:1-seosta,

/alkuaineanalyysi: C 62,1, H 6,81 %;

N.M.R.-kirjo olennaisesti identtinen yllä olevan epimeerisen aineen kanssa7;

11-deoksi-16-(4-kloorifenoksi)tetranorprostaglandiinin E_1 ja sen enantiomeerin 1:1-seos,

/alkuaineanalyysi: C 64,6, H 7,3 %;

$C_{22}H_{29}ClO_5$ edellyttää: C 64,6, H 7,1, Cl 8,7 %.

N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterokloroformissa): multipletteja arvoissa 1,1-2,7δ, 3,7-4,2δ, 4,4-4,8δ, 5,7-5,9δ, 6,6-7,5δ7;

15-epi-11-deoksi-16-(4-kloorifenoksi)tetranorprostaglandiinin E_1 ja sen enantiomeerin 1:1-seosta,

/alkuaineanalyysi: C 64,2, H 7,3, Cl 9,0 %;

N.M.R.-kirjo olennaisesti identtinen yllä olevan epimeeriaineen kanssa7/

11-deoksi-16-(3-kloorifenoksi)tetranorprostaglandiinin E_1 ja sen enantiomeerin 1:1-seosta,

/N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterokloroformissa): multiplettejä arvoissa 0,9-2,5δ, 3,7-4,1δ, 4,2-4,7δ, 5,0-5,9δ, 6,7-7,2δ7;

15-epi-11-deoksi-16-(3-kloorifenoksi)tetranorprostaglandiinin E_1 ja sen enantiomeerin 1:1-seosta,

/N.M.R.-kirjo olennaisesti identtinen yllä olevan epimeeriaineen kanssa7;

11-deoksi-16-(2-metyylifenoksi)tetranorprostaglandiinin E_1 ja sen enantiomeerin 1:1-seosta,

/alkuainanalyysi: C 71,1, H 8,5 %;

$C_{23}H_{32}O_5$ edellyttää: C 71,1, H 8,3 %.

N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterokloroformissa): multiplettejä arvoissa 0,5-2,8δ, 3,7-4,0δ, 4,2-4,7δ, 4,8-5,3δ, 5,6-5,9δ, 6,6-7,3δ7;

15-epi-11-deoksi-16-(2-metyylifenoksi)tetranorprostaglandiinin E_1 ja sen enantiomeerin 1:1-seosta,

/N.M.R.-kirjo olennaisesti identtinen yllä olevan epimeeriaineen kanssa7;

11-deoksi-16-fenoksitetranorprostaglandiin E₁ metyyliesterin ja sen enantiomeerin 1:1-seosta,

/alkuaineanalyysi: C 71,0, H 8,3 %;

C₂₃H₃₂O₅ edellyttää: C 71,1, H 8,3 %.

N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterokloroformissa): singletti arvossa 3,7δ, multiplettejä arvoissa 1,2-2,8δ, 3,9-4,1δ, 4,3-4,6δ, 5,7-5,9δ, 6,8-7,5δ7;

15-epi-11-deoksi-16-fenoksitetranorprostaglanidiinin E₁ metyyliesterin ja sen enantiomeerin 1:1-seosta,

/alkuaineanalyysi: C 71,4, H 8,7 %.

N.M.R.-kirjo olennaisesti identtinen yllä olevan epimeeriaineen kanssa7;

7-{5-/3-(3-trifluorimetyylifenyyli)-3-oksopent-1-enyyli7-2-oksosyklopentyyli}heptaanihappoa

(ν_{maks} 800 cm⁻¹, 985 cm⁻¹, 1125 cm⁻¹, 1165 cm⁻¹, 1330 cm⁻¹, 1630 cm⁻¹, 1705 cm⁻¹, ja 1740 cm⁻¹7;

7-{5-/5-(4-fluorifenyyli)-3-oksopent-1-enyyli7-2-oksosyklopentyyli}-heptaanihappoa

(ν_{maks} 830 cm⁻¹, 985 cm⁻¹, 1630 cm⁻¹, 1705 cm⁻¹ ja 1740 cm⁻¹).

Keksintö kohdistuu myös farmaseuttisiin seoksiin, joissa on vähintään yhtä keksinnön mukaista yhdistettä yhdessä farmaseuttisen kantajan tai päällysteen kanssa. Kliinisessä käytössä keksinnön mukaisia yhdisteitä annetaan tavallisesti suun kautta, peräsuoleen, emättimeen tai ruuanasulatuskanavan ulkopuolisesti.

Suun kautta ennettavia kiinteitä seoksia ovat puristetut tabletit, pillerit, dispergoitavat jauheet ja rakeet.

Suun kautta annettavia nestemäisiä seoksia ovat farmaseuttisesti hyväksyttävät emulsiot, liuokset, suspensiot, siirapit ja eliksiirit.

Keksinnön mukaisia suun kautta annettavia seoksia ovat myös absorboitavan aineen, kuten gelatiinin kapselit, joissa on yhtä tai useampaa keksinnön yhdistettä.

Emättimeen annettavia kiinteitä seoksia ovat pessaarit.

Peräsuoleen annettavia kiinteitä seoksia ovat peräpuikot.

Keksinnön mukaisia ruuanasulatuskanavan ulkopuolisesti annettavia

valmisteita ovat steriilit vesipitoiset tai vedettömät liuokset, suspensiot tai emulsiot.

Keksinnön mukaista yhdistettä voidaan vaihtoehtoisesti antaa suun kautta millä tahansa sinänsä tunnetulla tavalla lääkkeiden sisäänhengittämiseksi, jotka lääkkeet eivät itsessään ole kaasumaisia tavallisissa anto-olosuhteissa. Siten voidaan aktiivisen ainesosan liuosta sopivassa farmaseuttisesti hyväksyttävässä liuottimessa, esim. vedessä, sumuttaa mekaanisella sumuttimella, esim. Wright-sumuttimella hienoksi jaettujen sisäänhengitettäväksi sopivien nestemäisten osasten suihkeen aikaansaamiseksi. Aktiivisia ainesosia voidaan myös antaa suun kautta sisäänhengittämällä niitä itseponnettavien farmaseuttisten seosten synnyttämien suihkeiden muodossa.

Farmaseuttisesti aktiivisten yhdisteiden käyttötavat ovat alalla hyvin tunnettuja ja sopiva apuaine on lääkärin, farmaseutin tai eläinlääkärin helppo määrittää riippuen sellaisista tekijöistä kuin halutusta efektistä, potilaan koosta, iästä, sukupuolesta ja kunnosta sekä eläinlääkintätarkoituksia varten käsiteltävän eläimen lajista ja aktiivisen yhdisteen fysikaalisista ominaisuuksista. Seokset voivat myös sisältää, kuten alalla on tavallista, sellaisia aineita kuin kiinteitä tai nestemäisiä laimennusaineita, kostutusaineita, säilöntäaineita, maku- ja väriaineita ja sentapaisia.

Aktiivisen ainesosan prosentuaalinen määrä keksinnön mukaisissa seoksissa voi vaihdella, jolloin kuitenkin on välttämätöntä, että se muodostaa sellaisen osan, että saadaan sopiva annos haluttua terapeutista vaikutusta varten. Ilmeisesti useita annosyksikkömuotoja voidaan antaa suurin piirtein samanaikaisesti.

Yleisesti ottaen tulee seosten tavallisesti sisältää vähintään 0,025 paino-% aktiivista ainetta, kun sitä on tarkoitus antaa ruiskeena. Suun kautta antamista varten sisältävät valmisteet tavallisesti vähintään 0,1 paino-% aktiivista ainetta. Käytetty annos riippuu halutusta terapeuttisesta vaikutuksesta, antotavasta ja käsittelyn kestosta. Täysikasvuisen kohdalla annokset ovat tavallisesti esimerkiksi 0,02-2,0 mg suihkeena annettuina, 0,0002-2,0 mg/kg kehon painosta laskimonsisäisesti annettuina ja 0,001 ja 1,0 mg/kg kehon painosta suun kautta annettuina. Tarpeen vaatiessa voidaan annostus uusia kun ja jos tarvitaan.

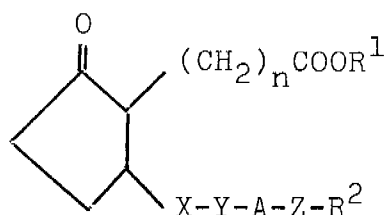
Keksinnön mukaisia farmaseuttisia seoksia selostetaan alla olevassa esimerkissä lähemmin.

Esimerkki 11

7-5-(3-hydroksi-4-fenoksibut-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyli⁷heptaanihappoa (300 mg) liuotettiin etanoliin (1 ml) ja saatu liuos lisättiin vesiliuokseen (12 ml), joka sisälsi natriumkarbonaattia (50 mg). Sen jälkeen lisättiin natriumkloridin vesiliuosta (0,9 % p/t, 2 ml) 15 ml:n lopputilavuuteen. Liuos steriloidtiin sen jälkeen johtamalla se bakteereja pidättävän suotimen läpi ja pantiin 1,5 ml:n annoksina 5 ml:n suuruisiin ampulleihin, jolloin ampullia kohti tuli 30 mg heptaanihappojohdannaista (sen natriumsuolan muodossa). Ampullien sisältö pakastekuivattiin ja ampullit suljettiin. Ampullien sisällön liuottaminen sopivaan tilavuuteen, esim. 2 ml:an steriiliä vettä tai fysiologista suolaliuosta antoi ruiskutettavaksi sopivan liuoksen.

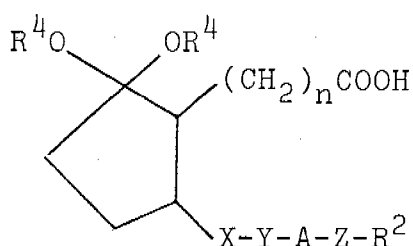
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä sellaisten syklopentaanijohdannaisten, joilla on kaava:



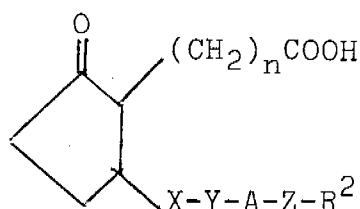
Jossa R^1 tarkoittaa vetyatomia tai suoraa tai haarautunutta 1-12 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, R^2 tarkoittaa aryyli- tai heterosyklistä ryhmää, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla, suoralla tai haarautuneella 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkyyliryhmällä, trihalometyyli-ryhmällä, 2-4 hiiliatomia sisältävällä alkenyyli-ryhmällä, fenyyli-ryhmällä, 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkoksiryhmällä, hydroksiryhmällä, nitro-ryhmällä, syano-ryhmällä, karboksiryhmällä, alkoksikarbonyyli-ryhmällä, jonka alkoksiryhmässä on 1-4 hiiliatomia, hydroksimetyleeni-ryhmällä, alkoksimetyleeni-ryhmällä, jonka alkoksiryhmässä on 1-4 hiiliatomia, sulfinoryhmällä, alkyylisulfonyyli-ryhmällä, jonka alkyyliryhmässä on 1-4 hiiliatomia, tai sulfamoyyli-, karbamoyyli-, N-aminokarbamoyyli-, amidino-, amino- tai hydroksi-iminoryhmällä, jolloin jokainen tällainen tyyppiä sisältävä ryhmä mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla alkyyliryhmällä, joista kussakin on 1-4 hiiliatomia, n on 5, 6, 7 tai 8 ja (i) A tarkoittaa suoraa tai haarautunutta 1-12 hiiliatomia sisältävää alkyleeniketjua, X on etyleeni- tai trans-vinyleeni-ryhmä, Y tar-

koittaa karbonyyliryhmää tai ryhmää $-\text{CH}(\text{OR}^3)-$, jossa R^3 on vetyatomi tai karboksyyliasyyliryhmä, ja Z tarkoittaa suoraa sidosta tai rikki- tai happiatomia, tai (ii) A ja Z tarkoittavat kumpikin suoraa sidoksia ja X ja Y tarkoittavat samanaikaisesti etyleeni- ja karbonyyli-, trans-vinyleeni- ja karbonyyli- tai etyleeni- ja $-\text{CH}(\text{OR}^3)-$ ryhmää (jolloin R^3 tarkoittaa samaa kuin yllä), ja kun R^1 tarkoittaa vetyatomia, näiden myrkyttömien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että hydrolysoidaan yhdiste, jolla on yleinen kaava:



II

(jossa R^2 , n , X, Y, A ja Z tarkoittavat samaa kuin yllä ja symbolit R^4 tarkoittavat identtisiä alkyyliryhmiä tai muodostavat yhdessä etyleenisidoksen, joka on substitutoimaton tai substituoitu kuhunkin hiiliatomiin identtisillä alkyyliryhmillä), käyttäen tai soveltaen sinänsä tunnettuja menetelmiä ketaaliryhmän saattamiseksi reagoimaan ketoniryhmäksi sellaisen syklopentaanijohdannaisen muodostamiseksi, jolla on yleinen kaava:



IA

(jossa Y tarkoittaa karbonyyli- tai hydroksimetyleeniryhmää ja muut symbolit tarkoittavat samaa kuin yllä), minkä jälkeen, haluttaessa (i) yleisen kaavan IA syklopentaanituotteen symbolilla Y merkitty hydroksimetyleeniryhmä saatetaan reagoimaan karboksyyliasyylioksimetyleeniryhmäksi sinänsä tunnetuilla menetelmillä alkoholien asyloimiseksi tai (ii) yleisen kaavan IA syklopentaanihappotuote saatetaan reagoimaan vastaavaksi yleisen kaavan I yhdisteeksi, jossa R^1 tarkoittaa 1-12 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, sinänsä tunnetuilla menetelmillä happojen esteröimiseksi, tai (iii) yleisen kaavan I syklopentaanihappotuote, jossa R^1 tarkoittaa vetyatomia, saatetaan reagoimaan sinänsä tunnetuilla menetelmillä myrkyttömäksi suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u

siitä, että symbolit R^4 yleisen kaavan II yhdisteessä tarkoittavat yhdessä substituoimatonta etyleenisidosta.

~~3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u~~
siitä, että yleisen kaavan II mukaisen yhdisteen hydrolyysi suoritetaan happamissa olosuhteissa.

4. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u
siitä, että yleisen kaavan II mukaisen yhdisteen hydrolyysi suoritetaan laimealla epäorgaanisella hapolla tai orgaanisella hapolla veden läsnäollessa.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset syklopentaanijohdannaiset, joilla on yleinen kaava I, jossa R^1 , R^2 , n, A, X, Y ja Z tarkoittavat samaa kuin yllä, ja kun R^1 tarkoittaa vetyatomia, näiden myrkyttömät suolat.

6. Farmaseuttiset seokset, t u n n e t t u t siitä, että ne sisältävät aktiivisena ainesosana vähintään yhtä patenttivaatimuksen 1 mukaista yleisen kaavan I syklopentaanijohdannaista, jossa R^1 , R^2 , n, A, X, Y ja Z tarkoittavat samaa kuin yllä, ja kun R^1 tarkoittaa vetyatomia, näiden myrkyttömiä suolaa, yhdessä farmaseuttisen kantajan tai päällysteen kanssa.