

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 157486 B

(21) Patentansøgning nr.: 4256/81

(22) Indleveringsdag: 25 sep 1981

(24) Løbedag: 17 nov 1976

(41) Alm. tilgængelig: 25 sep 1981

(44) Fremlagt: 15 jan 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 5181/76

(30) Prioritet: 18 nov 1975 US 633097

(51) Int.Cl.⁵

C 07 C 33/02

C 07 C 43/15

C 07 C 69/007

(71) Ansøger: *SANKYO COMPANY LIMITED; 1-6, 3-chome Nihonbashi Honcho, Chuo-ku; Tokyo, JP

(72) Opfinder: Hiroshi *Mishima; JP, Akira *Ogiso; JP, Shinsaku *Kobayashi; JP

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af polyprenylderivater

(56) Fremdragne publikationer

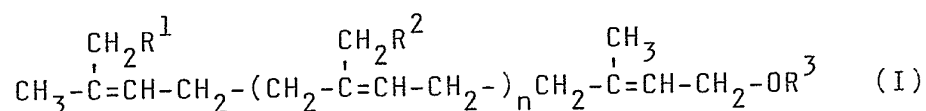
DK 157486 B

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte polyprenylderivater med den i kravets indledning angivne almene formel (I), der er anvendelige som lægemidler til behandling af peptiske ulcera.

Det er blevet rapporteret, at gefarnatum (internationalt farmaceutisk navn for geranylarnesylacetat), en polyprenylforbindelse, er aktiv imod ulcera [E. Adami et al., Arch. Int. Pharmacodyn., 147, No. 1-2, 113(1964)]; men der er et stigende behov for nye og forbedrede lægemidler til behandling af en lang række forskellige ulcera, især peptiske ulcera, såsom gastriske ulcera eller duodenale ulcera.

Det har nu overraskende vist sig, at en diterpendiol-forbindelse, som kan isoleres fra planter af slægten Croton [især Plau-noi (Croton Sublyratus Kurz, Croton Columnaris Airy Shans), Plau-luat (Croton Hutchinsonianus Hosseus) og Plau-yai (Croton oblongifolius Roxb.), som vokser i Thailand] har en lav toxicitet og er højeffektiv til behandling af peptiske ulcera. Den isolerede forbindelse er (E, Z, E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol. Ifølge opfindelsen er der fundet fremgangsmåder til syntese af denne diterpendiol-forbindelse såvel som dens homologe og derivater deraf, som også har vist sig at være nyttige til behandling af peptiske ulcera. Disse forbindelser har flere dobbeltbindinger og kan således eksistere i form af forskellige geometriske isomere; disse isomere er navngivet ifølge den E, Z-konvention, som er foreslået af the International Union of Pure and Applied Chemistry i J. Org. Chem. 35, 2849 (1970). De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser har i de anvendte prøvningssystemer vist en større aktivitet end gefarnatum.

Således fremstilles der ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen polyprenylderivater med den almene formel (I):



hvor

n er 1, 2 eller 3.

R^1 og hver R^2 er ens eller forskellige og betyder H eller OR^3 , idet mindst én R^2 er OR^3 , og mindst én af R^1 og de eventuelle øvrige R^2 -grupper er H, og

R^3 -grupperne er ens eller forskellige og betyder H, alkyl med 1 - 8 carbonatomer, alifatisk acyl med 2 - 18 carbonatomer, benzoyl eller phenyl-alifatisk-acyl med 2 eller 3 carbonatomer i den alifatiske acyldel.

Når R^3 betyder en alkylgruppe, kan den for eksempel være methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl, hexyl, heptyl eller octyl. Når R^3 betyder en alifatisk acylgruppe, kan den være en alkanoylgruppe, f.eks. acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, caproyl, 2-methyl-n-valeryl, heptanoyl, octanoyl, 2-ethylhexanoyl, nonanoyl, decanoyl, undecanoyl, lauroyl, myristoyl, pentadecanoyl, palmitoyl eller stearoyl; eller en alkenoylgruppe, f.eks. acryloyl, methacryloyl, crotonoyl, 3-butenoyl, tigloyl, sorboyl, 10-undecenoyl eller oleoyl. Når R^3 betyder en phenylalifatisk-acylgruppe, kan den f.eks. være phenylacetyl, phenylpropionyl eller cinnamoyl.

En foretrukken underklasse af polyprenylderivater med formelen (I) er de forbindelser, hvor R^1 og R^2 er ens eller forskellige og betyder H eller OR^3 med de ovennævnte begrænsninger, og R^3 betyder hydrogen, alkyl med 1 - 4 carbonatomer, alifatisk acyl med 2 - 12 carbonatomer, benzoyl eller cinnamoyl.

En mere foretrukken underklasse af polyprenylderivater med formelen (I) er de forbindelser, hvori R^1 betyder H, R^2 betyder H eller OR^3 , idet mindst én R^2 er OR^3 , og R^3 betyder H, alkyl med 1 - 4 carbonatomer, alifatisk acyl med 2 - 12 carbonatomer, benzoyl eller cinnamoyl.

Den mest foretrukne underklasse af polyprenylderivater med den almene formel (I) er de forbindelser, hvori R^1 betyder H, og R^2 betyder H eller OR^3 , idet R^2 i sidekæden i 7-positionen er OR^3 , og R^3 betyder hydrogen, methyl, ethyl, alifatisk acyl med 2 - 12 carbonatomer, benzoyl eller cinnamoyl.

På grund af at de forskellige dobbeltbindinger i polyprenylderivaterne med den almene formel (I) kan indtage forskellige konfigurationer, kan de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser eksistere som et antal geometriske isomere, og opfindelsen omfatter fremstillingen både af de enkelte isomere og af blandinger af to eller flere isomere. Således kan de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser eksistere som de følgende isomere:

Forbindelse, hvori n er 1:

(E,Z) og (E,E)isomere;

Forbindelser, hvori n er 2:

(E,Z,E),(E,E,E), (Z,E,E), (Z,Z,E), (Z,Z,Z), (Z,E,Z),
(E,Z,Z) og (E,E,Z) isomere;

Forbindelser, hvori n er 3:

(E,Z,E,E), (Z,E,E,E), (Z,Z,E,E), (E,Z,Z,E), (E,E,Z,E),
(Z,Z,Z,E), (Z,E,Z,E) og (E,E,E,E) isomere;

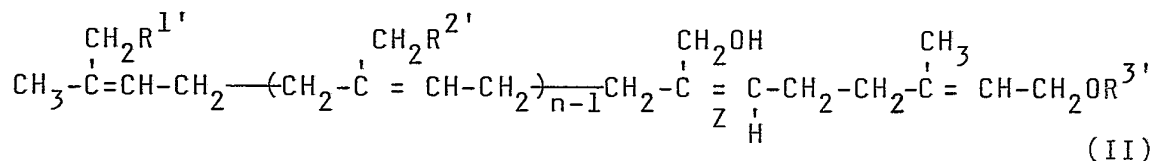
Disse individuelle isomere kan fremstilles separat som beskrevet i det følgende, eller der kan fremstilles blandinger af de isomere, og de individuelle isomere kan derpå iso-

leres ved i og for sig kendte metoder. Alternativt kan der om ønsket anvendes blandinger af isomere til behandling af peptiske ulcera.

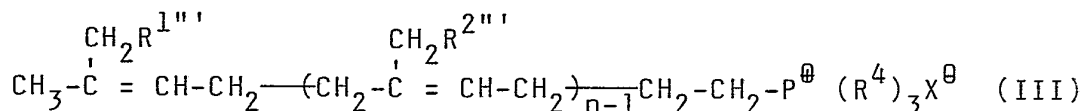
De omhandlede forbindelser med den almene formel (I) fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, som er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del anførte. Fremgangsmåden omfatter følgende varianter.

PROCES (a)

Forbindelser med den almene formel (I), som har Z-konfigurationen i 6-positionen og har en 7-hydroxymethylgruppe, nemlig de forbindelser, som har formlen (II)

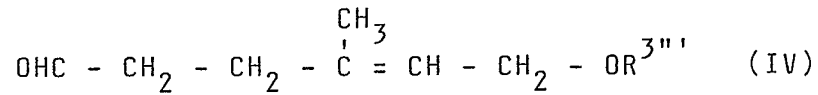


hvor n er 1, 2 eller 3, $\text{R}^{1'}$ og $\text{R}^{2'}$ er ens eller forskellige og betyder H eller $\text{OR}^{3'}$, idet mindst én af $\text{R}^{1'}$ og $\text{R}^{2'}$ er H, og $\text{R}^{3'}$ -grupperne er ens eller forskellige og betyder H eller alkyl med 1 - 8 carbonatomer, kan fremstilles ved en modificeret Wittig-reaktion, hvorved en forbindelse med formlen (III):

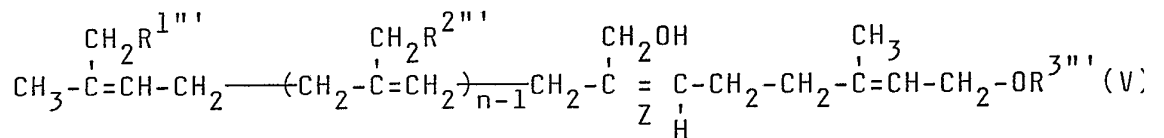


hvor n har den ovenstående betydning, $\text{R}^{1'''}$ og hver $\text{R}^{2'''}$ er ens eller forskellige og betyder H eller $\text{OR}^{3'''}$, idet mindst én af $\text{R}^{1'''}$ og $\text{R}^{2'''}$ er H, og $\text{R}^{3'''}$ -grupperne er ens eller forskellige og betyder en hydroxybeskyttende gruppe udvalgt blandt 5- eller 6-leddede heterocycliske grupper, som indeholder et oxygen og/eller svovlatom i ringen og kan have en eller flere methoxysubstituent, alkoxyalkylgrupper med 1 - 4 carbonatomer i henholdsvis alkoxydelen og alkylendelen og trialkylsilylgrupper med 1 - 4 carbonatomer i hver alkylidel, eller en alkylgruppe med 1 - 8 carbonatomer, R^4 betyder en

carbonhydridrest (f.eks. phenyl eller n-butyl), og X betyder halogen (f.eks. brom eller iod), og en forbindelse med formlen (IV):



hvor $\text{R}^{3'''}$ har den ovenstående betydning, omsættes med formaldehyd, fortrinsvis i form af paraformaldehyd, i nærvær af en base til dannelse af en forbindelse med formlen (V):



hvor n , $\text{R}^{1'''}$, $\text{R}^{2'''}$ og $\text{R}^{3'''}$ har den ovenstående betydning, og eventuelle hydroxybeskyttende grupper fjernes ved hydrolyse på i og for sig kendt måde.

De hydroxybeskyttende grupper er: 5- eller 6-leddede heterocycliske grupper, som indeholder et oxygen- og/eller svovl-atom i ringen og kan have en eller flere methoxysubstituentter, f.eks. 2-tetrahydrofuranlyl, 2-tetrahydropyranlyl, 2-tetrahydrothienyl, 2-tetrahydrothiopyranlyl eller 4-methoxytetrahydropyran-4-yl; alkoxyalkylgrupper med 1 - 4 carbonatomer i henholdsvis alkoxydelen og alkyliden, f.eks. methoxymethyl, ethoxymethyl, n-propoxymethyl, isopropoxymethyl, n-butoxymethyl, isobutoxymethyl, 1-ethoxyethyl-1-ethoxypropyl eller 1-methoxy-1-methylethyl; eller trialkylsilylgrupper med 1 - 4 carbonatomer i hver alkyliden, f.eks. trimethylsilyl, triethylsilyl, tri-n-propylsilyl, triisopropylsilyl, tri-n-butylsilyl eller triisobutylsilyl. Særlig foretrukne beskyttende grupper er 2-tetrahydropyranlyl, methoxymethyl, 1-ethoxyethyl, 1-methoxy-1-methylethyl eller trimethylsilyl, men andre af de nævnte beskyttende grupper kan også anvendes.

Proces (a) indebærer omsætning af forbindelsen (III), forbindelsen (IV) og formaldehyd, fortrinsvis i form af paraformaldehyd, i nærvær af en base og fortrinsvis også et opløsningsmiddel, til dannelse af den ønskede forbindelse med formlen (V). Der er ingen særlig begrænsning på arten af den base, som anvendes, og enhver base, som almindeligvis anvendes til normale Wittig-reaktioner, kan anvendes. Særlig foretrukne er alkyllithium, såsom n-butyllithium, s-s-butyllithium eller t-butyllithium. Der er heller ikke nogen særlig begrænsning på arten af det opløsningsmiddel, som kan anvendes, blot det ikke har nogen skadelig virkning på reaktionen. Det foretrækkes især at anvende ethere (såsom diethylether, tetrahydrofuran, dioxan eller 1,2-dimethoxyethan) eller alifatiske carbonhydrider (såsom n-pentan eller n-hexan). Reaktionen gennemføres fortrinsvis ved en relativt lav temperatur, mere foretrukket mellem -80°C og stuetemperatur. Det foretrækkes også, at reaktionen gennemføres under en strøm af en inert gas, såsom nitrogen, helium eller argon.

Reaktionen gennemføres fortrinsvis som følger. Først opløses forbindelsen (III) i et organisk opløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran, og medens temperaturen holdes mellem -5 og 0°C , tilsættes en base, såsom n-butyllithium, under en strøm af inert gas, såsom argon. Derpå, medens temperaturen holdes mellem -50 og -80°C , fortrinsvis omkring -78°C , sættes forbindelsen (IV) til blandingen; og efter at temperaturen har fået lov at stige til mellem -30 og -60°C , fortrinsvis omkring -50°C , tilsættes s-butyllithium eller t-butyllithium, og til sidst tilsættes paraformaldehyd ved en temperatur mellem -10°C og stuetemperatur. Den tid, som kræves for reaktionen, vil variere, idet den hovedsageligt afhænger af den anvendte type base og reaktionstemperaturen; men reaktionen er normalt afsluttet inden for 2 - 6 timer. Efter fuldførelse af reaktionen udvindes den ønskede forbindelse (V) fra reaktionsblandingen ved konventionelle midler. For eksempel kan reaktionsblandingen

sættes til isvand og derpå ekstraheres med et organisk opløsningsmiddel, såsom n-hexan. Den organiske opløsning vaskes derpå og tørres, og den ønskede forbindelse opnås efter afdampning af opløsningsmidlet. Denne forbindelse kan om nødvendigt renses yderligere ved konventionelle midler, såsom søjlekromatografi eller tyndtlagskromatografi.

Hvis forbindelsen med formlen (V) indeholder hydroxybeskyttende grupper, skal disse fjernes til dannelse af forbindelsen (II); og den pågældende reaktion vil afhænge af arten af den beskyttende gruppe. Hvis for eksempel den beskyttende gruppe er en heterocyclisk gruppe (såsom 2-tetrahydropyranyl) eller en alkoxyalkylgruppe (såsom methoxymethyl), kan den let fjernes blot ved at bringe forbindelsen (V) i kontakt med en syre. Foretrukne syrer er organiske syrer, såsom myresyre, eddikesyre, propionsyre eller p-toluensulfonsyre. Reaktionen kan gennemføres i nærvær eller fravær af et opløsningsmiddel, men tilstedeværelsen af et opløsningsmiddel tillader reaktionen at forløbe mere glat og foretrækkes derfor. Foretrukne opløsningsmidler er vand, alkoholer, såsom methanol eller ethanol, og blandinger af vand med en eller flere af disse alkoholer. Der er ingen særlig begrænsning på reaktionstemperaturen, men stuetemperatur er hensigtsmæssig og derfor foretrukket.

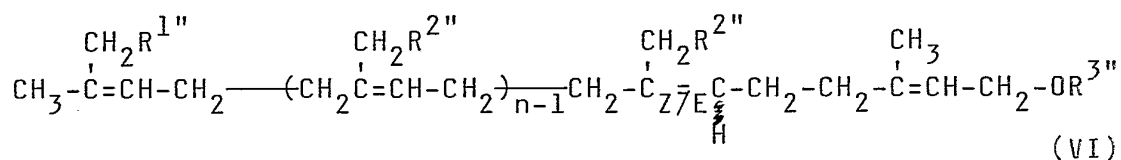
Hvis på den anden side den hydroxybeskyttende gruppe er en trialkylsilylgruppe (såsom trimethylsilyl), kan den let fjernes ved at bringe forbindelsen (V) i kontakt med vand eller en vandig opløsning af en syre eller en base. Egnede syrer er organiske syrer, såsom myresyre, eddikesyre eller propionsyre, og uorganiske syrer, såsom saltsyre eller svovlsyre; egnede baser er hydroxider af alkalimetaller (såsom kaliumhydroxid), hydroxider af jordalkalimetaller (såsom kaliumcarbonat) og carbonater af jordalkalimetaller (såsom calciumcarbonat). Der er ingen særlig begrænsning på reaktionstemperaturen, men stuetemperatur er hensigtsmæssig og derfor foretrukket.

Den tid, som kræves for reaktionen til fjernelse af den beskyttende gruppe, vil stort set afhænge af arten af den anvendte beskyttende gruppe.

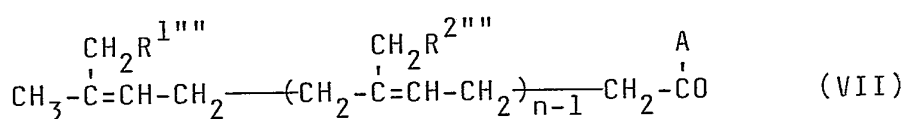
Efter fuldførelse af reaktionen opnås den ønskede forbindelse (II) ud fra reaktionsblandingen ved konventionelle midler. For eksempel kan reaktionsblandingen efter fuldførelse af reaktionen neutraliseres og derpå ekstraheres med et organisk opløsningsmiddel, såsom diethylether. Den organiske ekstrakt vaskes derpå og tørres, og opløsningsmidlet afdampes til opnåelse af den ønskede forbindelse. Denne forbindelse kan om ønsket renses yderligere ved konventionelle metoder, såsom søjlekromatografi eller tyndtlagskromatografi.

Proces (b)

En forbindelse med formlen (I) i form af en blanding af isomere med Z- og E-konfigurationerne i 6-positionen, dvs. en forbindelse med formlen (VI): -

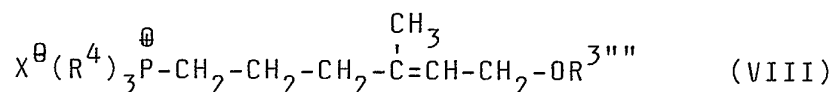


hvori n har den ovenstående betydning, $\text{R}^{1''}$ og hver $\text{R}^{2''}$ er ens eller forskellige og betyder H eller $\text{OR}^{3''}$, idet mindst én $\text{R}^{2''}$ er $\text{OR}^{3''}$, og mindst én af $\text{R}^{1''}$ og de eventuelle øvrige $\text{R}^{2''}$ -grupper er H, og $\text{R}^{3''}$ -grupperne er ens eller forskellige og betyder H, alkyl med 1 - 8 carbonatomer, alifatisk acyl med 2 - 4 carbonatomer eller benzoyl, kan fremstilles ved en modificeret Wittig-reaktion, hvorved en forbindelse med formlen (VII):

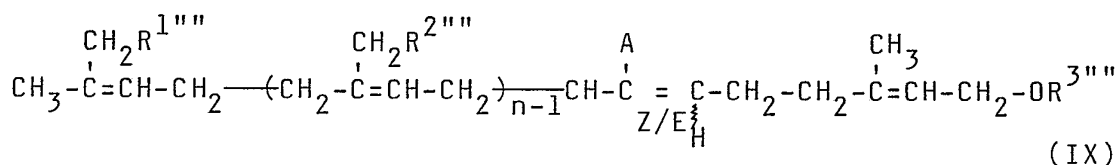


hvori n har den ovenstående betydning, A betyder $\text{CH}_2\text{R}^{2'''}$

eller acetalbeskyttet formyl, $R^{1''''}$ og hver $R^{2''''}$ er ens eller forskellige og betyder H eller $OR^{3''''}$, idet mindst én $R^{2''''}$ er $OR^{3''''}$, og mindst én af $R^{1''''}$ og de øvrige $R^{2''''}$ -grupper er H, og $R^{3''''}$ -grupperne er ens eller forskellige og betyder en hydroxybeskyttende gruppe udvalgt blandt 5- eller 6-leddede heterocycliske grupper, som indeholder et oxygen- og/eller svovlatom i ringen og kan have én eller flere methoxysubstituent, alkoxyalkylgrupper med 1 - 4 carbonatomer i henholdsvis alkyldelen og alkylendelen, trialkylsilylgrupper med 1 - 4 carbonatomer i hver alkyl del, alifatiske acylgrupper med 2 - 4 carbonatomer og benzoyl, eller en alkylgruppe med 1 - 8 carbonatomer, omsættes med en forbindelse med formlen (VIII):



hvor $R^{3''''}$, R^4 og X har den ovenstående betydning i nærvær af en base til dannelse af en forbindelse med formlen (IX):



hvor n , A , $R^{1''''}$, $R^{2''''}$ og $R^{3''''}$ har den ovenstående betydning, hvorefter eventuelle hydroxybeskyttende grupper og/eller formylbeskyttende grupper fjernes ved hydrolyse på i og for sig kendt måde, dog kun om ønsket, hvis de hydroxybeskyttende grupper er alifatisk acyl eller benzoyl, og et eventuelt dannet aldehyd reduceres.

De hydroxybeskyttende grupper kan være enhver af dem, som er angivet under proces (a). Yderligere kan de være alifatiske acylgrupper med 2 - 4 carbonatomer, såsom acetyl, propionyl, butyryl og isobutyryl, eller benzoyl. Det foretrækkes især at anvende 2-tetrahydropyranyl, methoxymethyl, trimethylsilyl, acetyl eller benzoyl.

Den beskyttende gruppe for formylgruppen er en gruppe, som er i stand til at danne en acetalgruppe med formylgruppen. Der foretrækkes grupper, som danner dimethoxymethyl, diethoxymethyl eller ethylendioxymethyl.

Omsætningen af forbindelsen (VII) med forbindelsen (VIII) til dannelse af forbindelsen (IX) gennemføres i nærvær af en base og fortrinsvis et opløsningsmiddel. Der er ingen særlig begrænsning på arten af den anvendte base, og enhver base, som almindeligvis anvendes til en Wittig-reaktion, kan anvendes; især foretrækkes alkyllithium (såsom n-butyllithium, s-butyllithium eller t-butyllithium), lithiumdialkylamider (såsom lithiumdiethylamid eller lithiumdiisopropylamid), alkalimetahydrider (såsom natriumhydrid), alkalimetalamider (såsom natriumamid eller kaliumamid) og alkalimetalkoxider (såsom kalium-t-butoxid). Der er heller ingen særlig begrænsning på arten af det eventuelt anvendte opløsningsmiddel, blot det ikke har nogen skadelig virkning på reaktionen. Foretrukne opløsningsmidler er: ethere, såsom diethylether, tetrahydrofuran, dioxan eller 1,2-dimethoxyethan; alifatiske carbonhydrider, såsom n-pentan eller n-hexan; aromatiske carbonhydrider, såsom benzen eller toluen; dialkylalifatiske syreamider, såsom dimethylformamid eller dimethylacetamid; og dimethylsulfoxid. Der er heller ingen særlig begrænsning på reaktionstemperaturen, selv om det foretrækkes at anvende relativt lave temperaturer for at undgå sidereaktioner. Mest foretrukket gennemføres reaktionen ved en temperatur mellem -20°C og stuetemperatur og under en strøm af en inert gas, såsom nitrogen, helium eller argon.

Reaktionen gennemføres fortrinsvis som følger. Først opløses forbindelsen (VIII) i et organisk opløsningsmiddel (såsom tetrahydrofuran), og medens temperaturen holdes mellem -20 og 0°C , sættes en base (såsom n-butyllithium eller natriumhydrid) til opløsningen under en strøm af en inert

gas (såsom argon). Medens reaktionsblandingsens temperatur holdes under stuetemperatur, tilsættes derpå forbindelsen med formlen (VII). Den tid, der kræves til reaktionen, vil hovedsageligt afhænge af arten af den anvendte base og reaktionstemperaturen, men reaktionen vil almindeligvis kræve 2 - 8 timer. Efter fuldførelse af reaktionen udvindes den ønskede forbindelse (IX) fra reaktionsblandingen ved konventionelle midler; f.eks. sættes isvand til reaktionsblandingen, og blandingen ekstraheres derpå med et organisk opløsningsmiddel, såsom n-hexan. Den organiske ekstrakt vaskes og tørres, og efter afdampning af opløsningsmidlet opnås den ønskede forbindelse. Denne forbindelse kan om nødvendigt renses yderligere ved konventionelle midler, såsom søjlekromatografi eller tyndtlagskromatografi.

Før eller efter udvindingen og rensningen af forbindelsen (IX) skal eventuelle hydroxybeskyttende og/eller formylbeskyttende grupper fjernes, dog kun om ønsket, hvis de hydroxybeskyttende grupper er alifatisk acyl eller benzoyl. Den reaktion, som anvendes til at fjerne den hydroxybeskyttende gruppe, vil afhænge af den beskyttende gruppes art. Hvis for eksempel den beskyttende gruppe er en acylgruppe (f.eks. acetyl eller benzoyl), kan denne reaktion gennemføres ved en konventionel hydrolyse eller alkoholyse under anvendelse af en base eller en syre, fortrinsvis en base. Foretrukne baser er hydroxider af alkalimetaller og jordalkalimetaller (såsom natriumhydroxid, kaliumhydroxid eller bariumhydroxid) og carbonater af alkalimetaller og jordalkalimetaller (såsom natriumcarbonat, kaliumcarbonat eller calciumcarbonat). Reaktionen gennemføres fortrinsvis i vand, i et organisk opløsningsmiddel (såsom en alkohol, f.eks. methanol, ethanol eller n-propanol, eller en ether, f.eks. tetrahydrofuran eller dioxan) eller i en blanding af vand og et eller flere af disse organiske opløsningsmidler. Der er ingen særlig begrænsning på reaktionstemperaturen, men i almindelighed foretrækkes det at anvende en temperatur omkring stuetemperatur. Andre hydroxybeskyttende grupper end acylgrupper kan fjernes som beskrevet for de tilsvarende grupper under Proces (a).

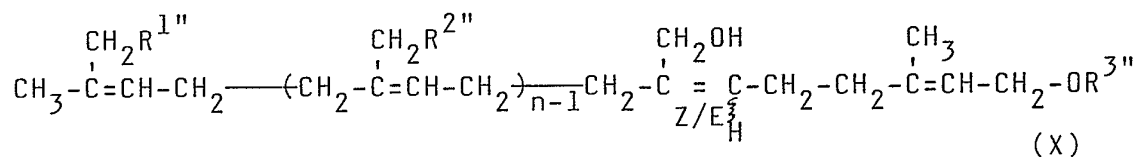
En formylbeskyttende gruppe kan fjernes ved en konventionel acetalhydrolyse. Denne indebærer omsætning af forbindelsen (IX) med en syre. Foretrukne syrer er organiske syrer, såsom myresyre, eddikesyre eller propionsyre, og uorganiske syrer, såsom saltsyre eller svovlsyre. Reaktionen kan gennemføres i vand eller i et vandigt organisk opløsningsmiddel. Foretrukne vandige organiske opløsningsmidler er alkoholer (såsom methanol eller ethanol) og ethere (såsom tetrahydrofuran eller dioxan). Der er ingen særlig begrænsning på reaktionstemperaturen, men det foretrækkes almindeligvis at anvende en temperatur omkring stuetemperatur.

Efter fjernelse af den formylbeskyttende gruppe udvindes den resulterende forbindelse fra reaktionsblandingen ved konventionelle midler; f.eks. ekstraheres reaktionsblandingen først med et organisk opløsningsmiddel, såsom n-hexan, hvorefter den organiske ekstrakt vaskes og tørres, og opløsningsmidlet afdampes til opnåelse af den ønskede forbindelse. Formylgruppen i denne forbindelse reduceres derpå ved at bringe forbindelsen i kontakt med et reduktionsmiddel, fortrinsvis i nærvær af et opløsningsmiddel, for at omdanne den til en hydroxymethylgruppe. Der er ingen særlig begrænsning på arten af det anvendte reduktionsmiddel, blot det er i stand til at omdanne en formylgruppe til en hydroxymethylgruppe uden at påvirke andre dele af forbindelsen. Foretrukne reduktionsmidler er alkalimetallhydrid-komplekssalte (såsom natriumborhydrid, lithiumaluminiumhydrid eller kaliumborhydrid) og aluminiumtriisopropoxid. Der er heller ingen særlig begrænsning på arten af det anvendte opløsningsmiddel, blot det ikke skader reaktionen. Hvis det anvendte reduktionsmiddel er et alkalimetallhydrid-komplekssalt, er opløsningsmidlet fortrinsvis en alkohol (såsom methanol eller ethanol) eller en ether (såsom diethylether, tetrahydrofuran eller dioxan). Hvis reduktionsmidlet er aluminiumtriisopropoxid, er isopropanol det foretrukne opløsningsmiddel. Der er ingen særlig begrænsning på reaktionstemperaturen, men det foretrækkes almindeligvis at anvende en temperatur mellem 0°C og stuetemperatur.

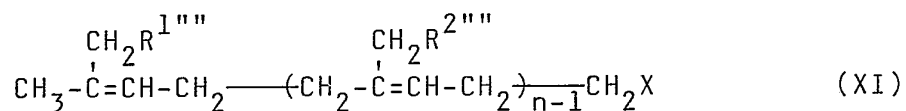
Efter fuldførelse af reaktionen udvindes den ønskede forbindelse fra reaktionsblandingen ved konventionelle midler. For eksempel nedbrydes først overskud af reagens, og derpå ekstraheres blandingen med et organisk opløsningsmiddel, såsom n-hexan. Ekstrakten vaskes og tørres, hvorefter opløsningsmidlet afdampes til opnåelse af den ønskede forbindelse. Hvis den ved reduktion opnåede forbindelse bærer en resterende beskyttende gruppe for hydroxygruppen, opnås den ønskede forbindelse ved fjernelse af den beskyttende gruppe på den ovenfor beskrevne måde. Den ønskede forbindelse kan derpå om nødvendigt renses yderligere ved konventionelle midler, såsom søjlekromatografi eller tyndtlagskromatografi.

Proces (c)

En forbindelse med formlen (I) i form af en blanding af isomere med Z- og E-konfigurationerne i 6-positionen og med en hydroxymethylgruppe i 7-positionen, dvs. en forbindelse med formlen (X):



hvor n , $\text{R}^{1''}$, $\text{R}^{2''}$ og $\text{R}^{3''}$ har den under Proces (b) angivne betydning, kan fremstilles ved omsætning af en forbindelse med formlen (XI):

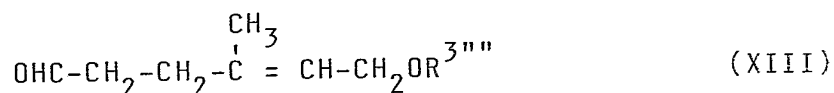


hvor n , $\text{R}^{1'''}$, $\text{R}^{2'''}$ og X har den under Proces (b) angivne betydning, og en forbindelse med formlen (XII):

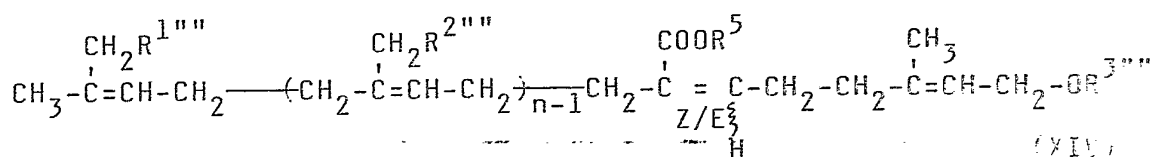


hvor R^5 og R^6 er ens eller forskellige og hver for sig be-

tyder alkyl med 1 - 4 carbonatomer, med en forbindelse med formlen (XIII):



hvori $\text{R}^{3''''}$ har den under Proces (b) angivne betydning, i nærvær af en base til dannelse af en forbindelse med formlen (XIV):



hvori n , $\text{R}^{1''''}$, $\text{R}^{2''''}$, $\text{R}^{3''''}$ og R^5 har den ovenfor angivne betydning, reduktion af denne forbindelse (XIV) og fjernelse af eventuelle hydroxybeskyttende grupper ved hydrolyse på i og for sig kendt måde, dog kun om ønsket, hvis de hydroxybeskyttende grupper er alifatisk acyl eller benzoyl.

Kondensationsreaktionen af forbindelsen (XI), forbindelsen (XII) og forbindelsen (XIII) er en modificeret Wittig-reaktion, udført i nærvær af en base og fortrinsvis et opløsningsmiddel. Der er ingen særlig begrænsning på arten af den anvendte base, selv om der foretrækkes en af dem, som er foreslået til den modificerede Wittig-reaktion af W.S. Wadworth and W.D. Emmons [J. Amer. Chem. Soc., 83, 1733 (1961)]. Foretrukne reduktionsmidler er alkylolithium (såsom n-butyllithium eller t-butyllithium), alkalimetallhydrider (såsom natriumhydrid), jordalkalimetallhydrider (såsom calciumhydrid), alkalimetallamider (såsom natriumamid eller kaliumamid) og alkalimetallalkoxider (såsom natriummethoxid, natriumethoxid, kaliumethoxid eller kalium-t-butoxid). Der er heller ingen særlig begrænsning på arten af det eventuelt anvendte opløsningsmiddel, blot det ikke skader reaktionen. Foretrukne opløsningsmidler er: ethere, såsom diethylether, tetrahydrofuran eller 1,2-dimethoxyethan; alifatiske carbonhydrider, såsom n-pentan eller n-hexan; halogenerede carbonhydrider, såsom metylchlorid, chloroform

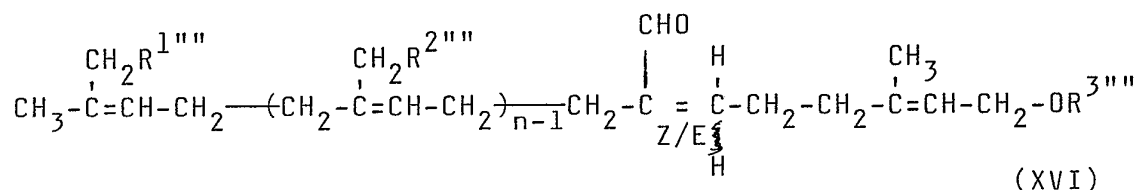
eller ethylendichlorid; aromatiske carbonhydrider, såsom benzen eller toluen; alifatiske alkoholer, såsom methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol eller t-butanol; dialkylalifatiske syreamider, såsom dimethylformamid eller diethylformamid; og dimethylsulfoxid. Opløsningsmidlet vil almindeligvis blive udvalgt under hensyntagen til den anvendte base. Der er heller ingen særlig begrænsning på reaktionstemperaturen, selv om det foretrækkes, at reaktionen gennemføres ved en temperatur på 0 - 70 °C og i en strøm af en inert gas, såsom nitrogen, helium eller argon.

Den mest foretrukne procedure er som følger: Først opløses forbindelsen (XII) i et organisk opløsningsmiddel (såsom 1,2-dimethoxyethan), og derpå, medens opløsningen holdes under en strøm af en inert gas (såsom argon) og temperaturen holdes mellem 0 °C og stuetemperatur, tilsættes en base (såsom natriumhydrid) efterfulgt af forbindelsen (XI) ved en temperatur mellem stuetemperatur og 50 °C. En yderligere mængde af basen tilsættes derpå ved omkring 0 °C, efterfulgt af forbindelsen (XIII) ved mellem stuetemperatur og 50 °C. Den tid, som kræves for reaktionen, vil afhænge af den anvendte base og reaktionstemperaturen, selv om den almindeligvis er 2 - 5 timer.

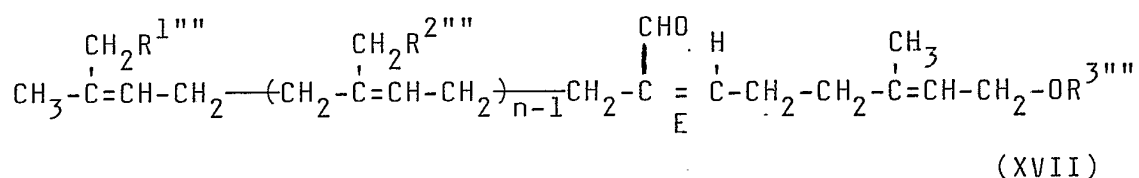
Efter fuldførelse af reaktionen udvindes den ønskede forbindelse (XIV) fra reaktionsblandingen ved konventionelle midler. For eksempel sættes først isvand til reaktionsblandingen, hvorpå den ekstraheres med et organisk opløsningsmiddel, såsom n-hexan. Den organiske ekstrakt vaskes og tørres, hvorefter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

Estergruppen i 7-positionen af forbindelsen (XIV) reduceres ved at forbindelsen bringes i kontakt med et reduktionsmiddel, fortrinsvis i nærvær af et opløsningsmiddel. Der er ingen særlig begrænsning på arten af det eventuelt anvendte

hvori n , $R^{1''}$, $R^{2''}$ og $R^{3''}$ har den under Proces (b) angivne betydning, kan fremstilles ved isomerisering af en forbindelse med formlen (XVI):



hvori n , $R^{1'''}$, $R^{2'''}$ og $R^{3'''}$ har den under Proces (b) angivne betydning, til dannelselse af en forbindelse med formlen (XVII):



hvori n , $R^{1'''}$, $R^{2'''}$ og $R^{3'''}$ har den under Proces (b) angivne betydning, fjernelse af eventuelle hydroxybeskyttende grupper ved hydrolyse på i og for sig kendt måde, dog kun om ønsket, hvis de hydroxybeskyttende grupper er alifatisk acyl eller benzoyl, og efterfølgende reduktion af forbindelsen.

Isomeriseringen af forbindelsen (XVI) til forbindelsen (XVII) gennemføres ved anvendelse af en katalysator i nærvær eller fravær af et opløsningsmiddel. Enhver katalysator, som almindeligvis anvendes til isomeriseringen af dobbeltbindinger, kan anvendes, og der er ingen særlig begrænsning på dens art. Foretrukne katalysatorer er: baser, f.eks. alkalimetallhydroxider (såsom natriumhydroxid eller kaliumhydroxid) og alkalimetallalkoxider (såsom natriummethoxid, natriumethoxid eller kalium-*t*-butoxid); uorganiske syrer, såsom saltsyre, svovlsyre eller perchlorsyre; organiske syrer, såsom benzensulfonsyre eller *p*-toluensulfonsyre; Lewis-syrer, såsom bortrifluorid og aluminiumchlorid; iod; metallisk palladium; og fri-radikaldannende midler, såsom 2,2'-azobisisobutyronitril eller benzoylperoxid. Der er heller ingen særlig begrænsning på arten af det opløsningsmiddel, som kan

anvendes, blot det ikke skader reaktionen. Foretrukne opløsningsmidler er: vand; organiske opløsningsmidler, såsom alkoholer (f.eks. methanol, ethanol eller n-propanol), ethere (såsom diethylether, tetrahydrofuran eller dioxan) og aromatiske carbonhydrider (såsom benzen eller toluen); og blandinger af vand med et eller flere af disse organiske opløsningsmidler. Der er heller ingen særlig begrænsning på reaktionstemperaturen, men det foretrækkes at anvende en temperatur mellem stuetemperatur og tilbagesvalingstemperaturen for opløsningsmidlet, hvis der anvendes et sådant. Den tid, som kræves for reaktionen, vil hovedsageligt afhænge af katalysatorens art og af reaktionstemperaturen, men er almindeligvis mellem 2 og 12 timer.

Efter fuldførelse af reaktionen udvindes den ønskede forbindelse med formlen (XVII) fra reaktionsblandingen ved konventionelle midler. For eksempel kan forbindelsen opnås ved den følgende procedure, om nødvendigt efter neutralisering af reaktionsblandingen: først afdampes opløsningsmidlet, og derpå ekstraheres reaktionsblandingen med et organisk opløsningsmiddel (såsom diethylether). Den organiske ekstrakt vaskes og tørres, og opløsningsmidlet afdampes til opnåelse af den ønskede forbindelse.

Eventuelle hydroxybeskyttende grupper fjernes, og forbindelsen reduceres ved de procedurer, som tidligere er beskrevet. Imidlertid kan de hydroxybeskyttende grupper fjernes under isomeriseringen eller under reduktionen.

Den således opnåede forbindelse med formlen (XV) kan om nødvendigt renses yderligere ved konventionelle metoder, såsom søjlekromatografi eller tyndtlagskromatografi.

Acylering

En forbindelse med formlen (I), hvori R^3 er acyl, kan frem

stilles ved at acylere hydroxygrupperne i forbindelser fremstillet ved de foregående processer (a) - (d).

Denne acylering kan gennemføres simpelt ved at bringe forbindelsen indeholdende hydroxygrupperne i kontakt med et tilsvarende acyleringsmiddel i nærvær eller fravær af et opløsningsmiddel. Der er ingen særlig begrænsning på arten af det anvendte acyleringsmiddel, og enhver type acyleringsmiddel, som almindeligvis anvendes til acylering af hydroxygrupper, kan anvendes. Der foretrækkes især: syreanhydrider, såsom eddikesyreanhydrid, propionsyreanhydrid eller capronsyreanhydrid; eller syrechlorider, såsom acetylchlorid, acetylbromid, butyrylchlorid, isobutyrylchlorid, octanoylchlorid, lauroylchlorid, palmitoylchlorid, crotonoylchlorid, benzoylchlorid, phenacetylchlorid eller cinnamoylchlorid. Reaktionen gennemføres fortrinsvis i nærvær af en base, f.eks. en organisk base, såsom triethylamin, pyridin, picolin eller lutidin; en uorganisk base, f.eks. et alkalimetahydroxid (såsom natriumhydroxid eller kaliumhydroxid) eller et alkalimetalscarbonat (såsom natriumcarbonat eller kaliumcarbonat); eller et alkalimetalsalt af en organisk syre, såsom natriumacetat eller kaliumacetat. Hvis der anvendes et opløsningsmiddel, er der ingen særlig begrænsning for dets art, blot det ikke skader reaktionen; foretrukne opløsningsmidler er: vand; ethere, såsom diethylether, tetrahydrofuran eller dioxan; halogenerede carbonhydrider, såsom methylenchlorid eller chloroform; aromatiske carbonhydrider, såsom benzen eller toluen; og heterocycliske baser, såsom pyridin eller picolin. Der er ligeledes ingen særlig begrænsning på reaktionstemperaturen, selv om det foretrækkes at anvende en temperatur mellem 0 °C og stuetemperatur. Den tid, som kræves for reaktionen, vil hovedsageligt afhænge af acyleringsmidlets art og af reaktionstemperaturen, men den er normalt mellem 2 og 10 timer.

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

Alkylering

En forbindelse med formlen (I), hvori R^3 er alkyl, kan fremstilles ved at alkylere hydroxygrupperne i forbindelserne fremstillet ved de foregående processer (a) - (d). Denne alkyleringsreaktion kan gennemføres ved at bringe den hydroxygruppelholdige forbindelse i kontakt med et tilsvarende alkyleringsmiddel i nærvær eller fravær af et opløsningsmiddel. Der er ingen særlig begrænsning på arten af det anvendte alkyleringsmiddel, og enhver type alkyleringsmiddel, som almindeligvis anvendes til alkylering af hydroxygrupper, kan anvendes. Det foretrækkes især af anvende et alkylhalogenid i forbindelse med et dehydrohalogeneringsmiddel. Eksempler på alkylhalogenider, som kan anvendes er methylchlorid, methylbromid, methyliodid, ethyliodid, n-propyliodid, isopropyliodid, n-butyliodid, isobutyliodid, hexyliodid og octyliodid. Eksempler på dehydrohalogeneringsmidler er metaloxider, såsom sølvoxid, calciumoxid eller bariumoxid; metalhydrider, såsom natriumhydrid eller calciumhydrid; og metalamider, såsom natriumamid eller kaliumamid. Hvis der anvendes et opløsningsmiddel, er der ingen særlig begrænsning på dets art, blot det ikke skader reaktionen. Foretrukne opløsningsmidler er: ethere, såsom tetrahydrofuran eller dioxan; aromatiske carbonhydrider, såsom benzen eller toluen; dialkylalifatiske syreamider, såsom dimethylformamid eller dimethylacetamid; og dimethylsulfoxid. Der er

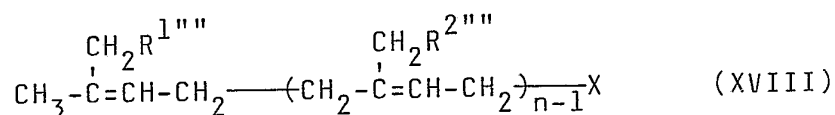
heller ingen særlig begrænsning på reaktionstemperaturen, men det foretrækkes at anvende en temperatur omkring stuetemperatur. Den tid, som kræves for reaktionen, vil variere hovedsageligt afhængigt af alkyleringsmidlets art og temperaturen, men vil almindeligvis være mellem 5 og 20 timer.

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

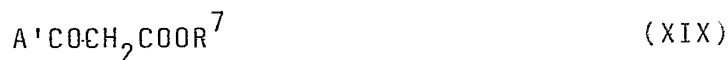
Hovedparten af de udgangsmaterialer, som anvendes ved de ovenstående processer, er kendte forbindelser eller kan fremstilles ved metoder, som er velkendte til fremstilling af analoge forbindelser. Imidlertid er de forbindelser med formelen (VII), der anvendes som udgangsmaterialer ved Proces (b), med undtagelse af geranylacetone, hidtil ukendte forbindelser, som kan fremstilles ved de nedenfor beskrevne præparationer A eller B.

PRÆPARATION A

Forbindelser med formelen (VII), hvori A betyder alkoxymethyl eller beskyttet formyl, kan fremstilles ved at omsætte en forbindelse med den almene formel (XVIII):



hvor n , $R^{1''''}$, $R^{2''''}$ og X har den under Proces (b) angivne betydning, med en forbindelse med formlen (XIX):



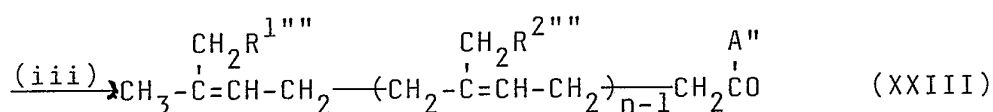
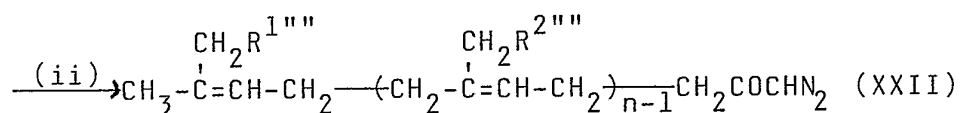
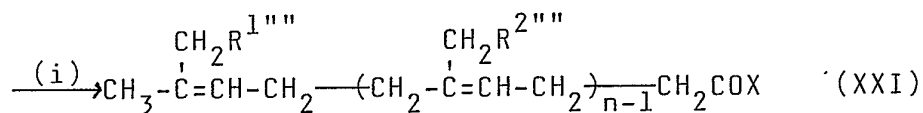
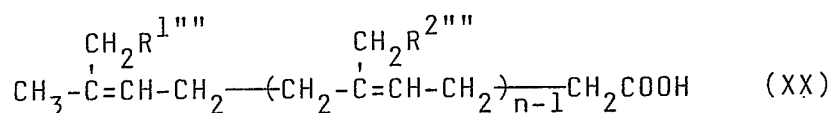
hvor A' betyder alkoxyethyl med 1 - 8 carbonatomer eller acetalbeskyttet formyl, f.eks. dimethoxyethyl, diethoxyethyl eller ethylendioxyethyl, og R^7 betyder alkyl med 1 - 4 carbonatomer, i nærvær af en base og hydrolysere og decarboxylere den resulterende forbindelse.

Denne reaktion gennemføres i nærvær af en base og fortrinsvis et opløsningsmiddel. Der er ingen særlig begrænsning på arten af den anvendte base, og enhver base, som almindeligvis anvendes til alkylering af aktive methylgrupper, kan anvendes. Det foretrækkes at anvende alkalimetalkoxider, såsom natriummethoxid, natriumethoxid eller kalium-p-butoxid; alkalimetallhydrider, såsom natriumhydrid; jordalkalimetallhydrider, såsom calciumhydrid; eller alkyllithium, såsom n-butyllithium, s-butyllithium eller t-butyllithium.

Hydrolyse og decarboxylering af de således opnåede forbindelser kan udføres under de betingelser, som almindeligvis anvendes til ketonisk hydrolyse af en β -ketoester; fortrinsvis gennemføres reaktionen ved opvarmning af forbindelsen under tilbagesvaling med et alkalimetallhydroxid (f.eks. natriumhydroxid eller kaliumhydroxid) i en vandig alkohol (f.eks. vandigt methanol eller vandigt ethanol).

PRÆPARATION B

Forbindelser med formlen (VII), hvor A betyder acyloxymethyl (dvs. en af de mulige beskyttede hydroxymethylgrupper), kan fremstilles ved de processer, som er sammenfattet i det følgende reaktionsskema:



I de ovenstående formler har n , $\text{R}^{1''''}$, $\text{R}^{2''''}$ og X den under Proces (b) angivne betydning, og A'' betyder alifatisk acyloxymethyl med 2 - 4 carbonatomer i acylgruppen, f.eks. acetyloxymethyl eller propionyloxymethyl, eller benzoyloxymethyl.

I dette reaktions-skema består trin (i) af fremstillingen af et carboxylsyrehalogenid-derivat med formlen (XXI) ved halogenering af et carboxylsyrederivat med formlen (XX) i nærvær eller fravær af et opløsningsmiddel. Der er ingen særlig begrænsning på arten af et halogeneringsmiddel, som anvendes i dette halogeneringstrin, og ethvert halogeneringsmiddel, som almindeligvis anvendes til fremstilling af syrehalogenider, kan anvendes. Foretrukne halogeneringsmidler er thionylchlorid, thionylbromid, phosphortrichlorid, phosphortribromid og oxalylchlorid.

I trin (ii) omsættes syrehalogenidet (XXI) med diazomethan i nærvær af et opløsningsmiddel til fremstilling af en diazoketon med formlen (XXII).

I trin (iii) opvarmes diazoketonen (XXII) med en tilsvarende carboxylsyre (f.eks. eddikesyre eller propionsyre) til opnåelse af den ønskede forbindelse med formlen (XXIII), hvori A'' betyder alifatisk acyloxymethyl med 2 - 4 carbonatomer i acylgruppen eller benzoyloxymethyl.

Polyprenylderivaterne med den almene formel (I) har ulcus-
undertrykkende aktivitet som påvist ved de følgende farma-
kologiske prøvningsdata.

(1) Inhibering af reserpin-induceret ulceration hos mus

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

TABEL 1

Prøve forbindelse	Dosis (mg/kg)	Antal mus	Inhiberings- forhold (%)
A	100	5	68,4
B	100	5	65,0
C	100	5	59,0
D	127	5	54,2
E	171	5	64,5
F	220	5	63,3
G	109	5	45,0
H	100	5	57,0
I	127	5	64,5
J	100	5	49,4
K	100	5	58,7
L	100	5	55,3
M	77,8	5	60,1
N	105	5	64,5
O	122	5	74,2
P	150	5	45,7
Q	193	5	56,2

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

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

Forbindelse B: (E,Z,E) & (E,E,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol

Forbindelse C: (E,Z,E), (E,E,E), (Z,Z,E) & (Z,E,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol

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

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

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

- Forbindelse G: (E,Z,E)-1-methoxy-7-methoxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen
- Forbindelse H: (E,E,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol
- Forbindelse I: (E,E,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol-diacetat
- Forbindelse J: (Z,E,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol
- Forbindelse K: (E,Z,Z) & (E,E,Z)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol
- Forbindelse L: (E,E,E, (E,Z,E), (E,E,Z) & (E,Z,Z)-11-hydroxymethyl-3,7,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol
- Forbindelse M: (E,Z) & (E,E)-7-hydroxymethyl-3,11-dimethyl-2,6,10-dodecatrien-1-ol
- Forbindelse N: (E,Z,E,E) & (E,E,E,E)-7,15-dihydroxymethyl-3,11-dimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol
- Forbindelse O: (E,E,E,E), (E,Z,E,E), (E,E,Z,E) & (E,Z,Z,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15,19-tetramethyl-2,6,10,14,18-eicosapentaen-1-ol
- Forbindelse P: (E,E,E,E), (E,Z,E,E), (E,E,Z,E) & (E,Z,Z,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15,19-tetramethyl-2,6,10,14,18-eicosapentaen-1-ol-diacetat
- Forbindelse Q: (E,E,E,E), (E,Z,E,E), (E,E,Z,E) & (E,Z,Z,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15,19-tetramethyl-2,6,10,14,18-eicosapentaen-1-ol-dibenzoat

(2) Inhibering af stress-induceret ulceration hos rotter

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

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

TABEL 2

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

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

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

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

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

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

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

De opnåede resultater er anført i tabel 3.

TABEL 3

Prøve forbindelse	Dosis (mg/kg/dag x 4)	Antal rotter	Duodenalt ulcus-indeks	Inhiberingsforhold
Kontrol	-	20	2,45	-
Forbindelse A	100	10	2,00	18
Forbindelse A	300	18	1,56	34*
Gefarnatum	300	10	2,20	10
L-glutamin	1 000	10	1,70	31

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

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

TABEL 4

Prøvet dyr	Oral dosis	Døde/overlevende
Hanmus af ddY-stamme	5 000 mg/kg	0/5
Hanrotte af Donryu-stamme	1 000 mg/kg	0/5

Som det fremgår af tabellerne, er de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser bedre til behandling af peptiske ulcera end den kendte forbindelse gefarnatum.

Farmaceutiske præparater indeholdende disse aktive forbindelser kan sammensættes på den konventionelle måde under anvendelse af faste eller flydende farmaceutiske bærere eller fortyndingsmidler og eventuelt også farmaceutiske tilsetningsstoffer af en type, som er egnet for den påtænkte indgivningsmåde. Forbindelserne kan indgives parenteralt (ved subcutan eller intramusculær injektion) eller oralt i form af for eksempel tabletter, kapsler, granulater eller pulvere. Den dosis, som skal indgives, vil afhænge af patientens tilstand, alder og vægt og af indgivningsmåden, men doseringen for voksne er fortrinsvis 10 - 1 000 mg pr. dag, indgivet i opdelte doser 2 - 4 gange pr. dag.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved de følgende eksempler, og fremstillingen af udgangsmaterialer belyses i præparation 1 - 7.

EKSEMPEL 1

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

9,0 g (E)-5,9-dimethyl-4,8-decadien-1-yl-triphenylphosphoniumiodid [R.M. Coates and W.H. Robinson, J. Amer. Chem. Soc., 93, 1785 (1971)] blev suspenderet i 60 ml vandfrit tetrahydrofuran. En ækvimolær mængde af en opløsning af n-butyllithium i n-hexan sættes dråbevis til denne suspension ved en temperatur på fra -5 til 0°C under en strøm af argon. Efter omrøring af blandingen i 30 minutter ved stuetemperatur blev den afkølet til -78°C; og til denne blanding sættes dråbevis 3,3 g (E)-4-methyl-6-(2-tetrahydropyran-2-yl)-4-hexenal i 20 ml vandfrit tetrahydrofuran. Blandingens blev

omrørt i 30 minutter og afkølet til -50°C , hvorefter der tilsattes en ækvimolær mængde af en opløsning af s-butyl-lithium i pentan. Blandingens temperatur hævedes langsomt til -10°C , hvorpå der på én gang tilsattes 1,5 g tørt para-formaldehyd. Reaktionsblandingen blev derpå omrørt i 2 timer ved stuetemperatur og efter tilsætning af isvand ekstraheret med n-hexan. Opløsningsmidlet blev afdampet fra n-hexanekstrakten, hvorved der blev opnået 7,2 g af en olie, som blev kromatograferet i en søjle indeholdende 20 g silica-gel. De resulterende 5,8 g olie blev opløst i 50 ml methanolopløsning indeholdende 100 mg p-toluensulfonsyre, og blandingen fik lov at stå natten over. Derpå sattes en vandig natriumhydrogencarbonatopløsning til blandingen, som blev ekstraheret med diethylether. Det rå produkt, opnået ved afdampning af opløsningsmidlet fra etherekstrakten, blev yderligere rensat ved kromatografi igennem en søjle indeholdende 30 g silica-gel. Der blev opnået 1,8 g af det ønskede produkt.

NMR-spektrum	δ ppm (CCl_4):
1,58	(6H, singlet)
1,66	(6H, singlet)
1,9 - 2,3	(12H, multiplet)
3,94	(2H, singlet)
3,97	(2H, dublet)
5,0 - 5,3	(4H, multiplet)

IR-spektrum	ν cm^{-1} (væske):
	3 300, 1 665, 1 440, 1 380, 1 000

EKSEMPEL 2

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

58,6 g (E)-4-methyl-6-(2-tetrahydropyranyloxy)-4-hexen-1-yl-triphenylphosphoniumiodid [R. Tschesche and J. Reden,

Ann., 853 (1974)] blev suspenderet i 300 ml vandfrit tetrahydrofuran. En ækvimolær mængde af en opløsning af n-butyl-lithium i n-hexan sættes derpå dråbevis til blandingen ved -20°C under en strøm af nitrogen. Blandingen blev omrørt, hvorefter der tilsattes 25,4 g (E)-1,1-dimethoxy-6,10-dimethyl-5,9-undecadien-2-on (fremstillet som beskrevet i Præparation 1) i 50 ml vandfrit tetrahydrofuran. Reaktionsblandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 3 timer og blev efter tilsætning af isvand ekstraheret med n-hexan. Den rå olie, opnået efter afdampning af n-hexanet, blev suspenderet i 300 ml 50% eddikesyre, og blandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 2 timer. Efter dette tidsrum blev blandingen ekstraheret med n-hexan, hvorved der efter afdampning af opløsningsmidlet fra ekstrakten blev opnået 28,0 g 7-formyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol-tetrahydropranylether.

Denne forbindelse blev opløst i 200 ml ethanol, og efter tilsætning af 1,5 g natriumhydrid blev blandingen omrørt i 2 timer under iskøling. Blandingen blev derpå behandlet med fortyndet eddikesyre, og efter tilsætning af vand ekstraheret med n-hexan. Opløsningsmidlet blev afdampet, og remanensen opløst i 200 ml methanol. Til den resulterende opløsning sættes 200 mg p-toluensulfonsyre, og den resulterende blanding fik lov at stå natten over, hvorefter den blev neutraliseret med en vandig opløsning af natriumhydrogencarbonat. Efter afdampning af methanolet blev remanensen ekstraheret med ether, og opløsningsmidlet afdampet fra etherekstrakten til opnåelse af en olie. Denne olie blev kromatograferet på silica-gel, hvorved der blev opnået 18,2 g af en blanding af (E,Z,E)- og (E,E,E)-isomerene af 7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol.

NMR-spektrum δ ppm (CCl_4):

1,58 (6H, singlet)
1,66 (6H, singlet)

1,9 - 2,3	(12H, multiplet)
3,94	(2H, singlet)
3,97	(2H, dublet)
5,0 - 5,3	(4H, multiplet)

IR-spektrum ν cm⁻¹ (væske):
3 300, 1 665, 1 440, 1 380, 1 000, 840

EKSEMPEL 3

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

5,4 g (E)-6-acetoxy-4-methyl-4-hexen-1-yltriphenylphosphoniumiodid blev suspenderet i 30 ml vandfrit tetrahydrofuran; og derpå sattes 2. molære ækvivalenter af en opløsning af n-butyllithium i n-hexan dråbevis til denne suspension ved -20°C under en strøm af nitrogen. Blandingen blev omrørt ved -20°C i 2 timer, hvorefter der tilsattes 2,5 g (E)-6,10-dimethyl-2-oxo-5,9-undecadien-1-ol-acetat (fremstillet som beskrevet i Præparation 2) i 10 ml vandfrit tetrahydrofuran. Den resulterende blanding blev igen omrørt ved stuetemperatur i 3 timer og efter tilsætning af isvand ekstraheret med diethylether. Etheren blev afdampet fra etherekstrakten til opnåelse af en rå olie, som blev opløst i 25 ml af en 5% opløsning af kaliumhydroxid i ethanol under isafkøling og fik lov at stå i 2 timer. Efter tilsætning af vand til blandingen blev den ekstraheret med diethylether og derpå behandlet på samme måde som beskrevet i eksempel 2. Det resulterende produkt blev kromatograferet på silica-gel, hvorved der blev opnået 0,95 g af det ønskede produkt. NMR-spektret og IR-spektret for dette produkt var identisk med spektrene for det i eksempel 2 fremstillede produkt.

EKSEMPEL 4(E,Z,E) & (E,E,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol

0,75 g 50% natriumhydrid blev suspenderet i 10 ml 1,2-dimethoxyethan, og efter tilsætning af 4,5 g triethylphosphonoacetat blev denne suspension omrørt i 30 minutter. Til den resulterende blanding tilsattes 5,6 g homogeranlyiodid, og reaktionen fik lov at fortsætte ved 50°C i 2 timer. Reaktionsblandingen blev derpå afkølet til 0 - 5°C, og efter tilsætning af 0,75 g 50% natriumhydrid blev blandingen omrørt ved stuetemperatur i 1 time. Derpå tilsattes 3,4 g (E)-6-acetoxy-4-methyl-4-hexenal, og blandingen fik lov at reagere ved 50°C i 1 time. Efter dette tidsrum sattes vand til reaktionsblandingen, og den blev derefter ekstraheret med n-hexan. Opløsningsmidlet blev afdampet fra ekstrakten, som derpå blev rensat ved silica-gel-søjlekromatografi, hvorved der blev opnået 4,7 g 7-carboethoxy-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol-acetat.

Denne ester blev derpå yderligere reduceret med aluminiumhydrid (fremstillet ud fra 760 mg lithiumaluminiumhydrid og 800 mg aluminiumchlorid) i 7 ml diethylether. Efter fuldførelse af denne reaktion sattes ethylacetat til reaktionsblandingen, og det resulterende bundfald blev frafiltreret. Opløsningsmidlet blev afdampet fra filtratet, hvorved der blev opnået 3,5 g af det ønskede produkt. NMR- og IR-spektrene for dette produkt var identiske med spektrene for det i eksempel 2 fremstillede produkt.

EKSEMPEL 5(E,Z,E), (Z,Z,E), (Z,E,E) & (E,E,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol

10,78 g af en blanding af (E)- og (Z)-isomerene af 4-methyl-

6-(2-tetrahydropyranyloxy)-4-hexen-1-yl-triphenylphosphoniumbromid (E/Z-forhold 7:3) blev suspenderet i 50 ml vandfrit tetrahydrofuran, og en ækvimolær mængde af en opløsning af n-butyllithium i n-hexan sættes derpå dråbevis til denne suspension ved -20°C under en strøm af nitrogen. Blandingen blev omrørt ved 20°C i 1 time, hvorefter der tilsættes 5,0 g (E)-1,1-dimethoxy-6,10-dimethyl-5,9-undecadien-2-on i 15 ml vandfrit tetrahydrofuran. Den dannede blanding blev omrørt ved stuetemperatur og derpå behandlet som beskrevet i eksempel 2, hvorved der blev opnået 3,0 g af det ønskede produkt.

NMR-spektrum	δ ppm (CDCl_3):
1,58, 1,64	(12H)
1,9 - 2,3	(12H)
3,95, 4,02, 4,08	(4H, multiplet)
5,9 - 6,6	(4H, multiplet)

IR-spektrum	$\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (væske):
	3 325, 1 665, 1 440, 1 380, 1 000.

EKSEMPEL 6

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

1,0 g 7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol opløstes i 5 ml vandfrit pyridin, og derpå tilsættes 2 ml eddikesyreanhydrid. Blandingen fik derefter lov at stå natten over ved stuetemperatur, hvorefter den blev hældt ud i isvand og ekstraheret med diethylether. Etherlaget blev vasket successivt med vandig natriumhydrogencarbonatopløsning, fortyndet saltsyre og vand. Efter afdampning af opløsningsmidlet blev der opnået 1,1 g af det ønskede diacetat.

NMR-spektrum δ ppm (CDCl_3):

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

IR-spektrum ν cm^{-1} (væske):

1 740, 1 445, 1 370, 1 235, 1 025, 960.

EKSEMPEL 7

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

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

NMR-spektrum δ ppm (CCl_4):

1,53	(6H, singlet)
1,60	(3H, singlet)
1,80	(3H, singlet)
1,8 - 2,4	(12H, multiplet)
4,69	(2H, duplet)
4,76	(2H, singlet)
5,0 - 5,4	(4H, multiplet)
7,2 - 7,4	(6H, multiplet)
8,0	(4H, multiplet)

IR-spektrum $\gamma_{\text{cm}^{-1}}$ (væske):
 1 720, 1 603, 1 590, 1 450, 1 380,
 1 315, 1 270, 1 175, 1 105, 1 070,
 1 030, 940, 710, 685.

EKSEMPEL 8(E,Z,E) & (E,E,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol-dilaurat

1,0 g 7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol opløstes i 5 ml vandfrit pyridin, hvorefter der tilsættes 2 ml lauroylchlorid til denne opløsning. Efter at blandingen havde fået lov at stå ved stuetemperatur natten over, blev den behandlet som beskrevet i eksempel 6, hvorved der blev opnået 1,8 g af det ønskede dilaurat.

NMR-spektrum δ ppm (CCl_4):

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

IR-spektrum $\gamma_{\text{cm}^{-1}}$ (væske):
 1 738, 1 670, 1 460, 1 380, 1 160,
 1 108, 960

EKSEMPEL 9(E,Z,E) & (E,E,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol-di-n-caproat

300 mg 7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadeca-

tetraen-1-ol blev opløst i 5 ml vandfrit pyridin, hvorefter der tilsattes 0,5 ml n-capronsyreanhydrid til denne opløsning. Efter at blandingen havde fået lov at stå natten over ved stuetemperatur, blev den hældt i isvand og ekstraheret med n-hexan. Ekstrakten blev behandlet som beskrevet i eksempel 6, hvorved der blev opnået 300 mg af det ønskede di-n-caproat.

NMR-spektrum	δ ppm (CCl_4):
0,86	(6H, triplet)
1,3	(8H, multiplet)
1,48	(6H, singlet)
1,55	(3H, singlet)
1,60	(3H, singlet)
4,35	(2H, dublet)
4,40	(2H, singlet)
4,8 - 5,3	(4H, multiplet)

IR-spektrum	$\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (væske):
	1 740, 1 670, 1 450, 1 380, 1 310, 1 270, 1 240, 1 170, 1 105, 1 090, 980, 840.

EKSEMPEL 10

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

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

NMR-spektrum	δ ppm (CCl ₄):
1,59	(6H, singlet)
1,65	(3H, singlet)
1,71	(3H, singlet)
1,89	(6H, singlet)
4,0	(2H, singlet)
4,53	(2H, dublet)
5,0	(4H, multiplet)
5,73	(2H, dublet)
6,85	(2H, multiplet)

IR-spektrum	ν cm ⁻¹ (væske):
	1 720, 1 700, 1 660, 1 440, 1 380,
	1 310, 1 295, 1 260, 1 100, 1 005,
	970, 840, 785, 760.

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

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

NMR-spektrum	δ ppm (CCl ₄):
1,49	(6H, singlet)
1,55	(3H, singlet)
1,67	(3H, singlet)
4,55	(2H, dublet)
4,6	(2H, singlet)

5,0	(2H, multiplet)
5,3	(2H, multiplet)
6,25	(2H, dublet)
7,2	(10H, multiplet)
7,5	(2H, dublet)

IR-spektrum	ν cm ⁻¹ (væske):
	1 710, 1 640, 1 580, 1 500, 1 450,
	1 380, 1 325, 1 305, 1 280, 1 250,
	1 200, 1 160, 1 100, 1 070, 1 000,
	980, 860, 765, 708, 680.

EKSEMPEL 12(E,Z,E)-1-methoxy-7-methoxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen

1 g 7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol blev opløst i 10 ml N,N-dimethylformamid. Til opløsningen sættes 2 ml methyliodid og 3 g sølvoxid, og den resulterende blanding blev omrørt kraftigt ved stuetemperatur i 16 timer. Efter dette tidsrum blev overskuddet af methyliodid afdestilleret, og efter tilsætning af vand blev remanensen ekstraheret med n-hexan. Ekstrakten blev vasket med vand og tørret, hvorefter opløsningsmidlet blev afdestilleret, og den resulterende olie blev kromatograferet igennem silica-gel, hvorved der blev opnået 900 mg af den ønskede forbindelse.

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

IR-spektrum $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (væske):
1 680, 1 455, 1 390, 1 100, 960, 920.

EKSEMPEL 13(E,E,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol

10,0 g 7-formyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol-tetrahydropyranether (fremstillet som beskrevet i eksempel 2) blev opløst i 100 ml methanol. Til opløsningen sattes 100 mg p-toluensulfonsyre, hvorefter blandingen fik lov at stå natten over ved stuetemperatur. Blandingen blev derpå neutraliseret med en vandig opløsning af natriumhydrogencarbonat, hvorefter methanolet blev afdestilleret, og remanensen blev ekstraheret med diethylether. Det efter afdampning af opløsningsmidlet fra etherekstrakten opnåede (E,E,E)-7-formyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol blev opløst i 60 ml ethanol. Efter tilsætning af 5,5 g natriumborhydrid under isafkøling af opløsningen blev blandingen omrørt kraftigt i 2 timer. Blandingen blev derpå behandlet med fortyndet eddikesyre og efter tilsætning af vand ekstraheret med diethylether. Den efter afdampning af opløsningsmidlet fra etherlaget opnåede olie blev rensset ved silicagel-søjlekromatografi, hvorved der blev opnået 6,6 g af den ønskede forbindelse.

NMR-spektrum δ ppm (CDCl_3):

1,51	(6H, singlet)
1,58	(6H, singlet)
1,8 - 2,2	(12H, multiplet)
3,95	(2H, singlet)
4,05	(2H, dublet)
5,0 - 5,3	(4H, multiplet)

IR-spektrum ν cm⁻¹ (væske):
3 300, 1 670, 1 440, 1 380, 1 000, 840.

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

Der udførtes acetylering som beskrevet i eksempel 6, undtagen at der anvendtes 1 g (E,E,E)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol, hvorved der blev opnået 1,0 g af det ønskede diacetat.

NMR-spektrum δ ppm (CCl₄):

1,60	(6H, singlet)
1,66	(3H, singlet)
1,71	(3H, singlet)
1,97	(3H, singlet)
2,00	(3H, singlet)
1,9 - 2,2	(12H, multiplet)
4,45	(2H, singlet)
4,50	(2H, dublet)
4,9 - 5,5	(4H, multiplet)

IR-spektrum ν cm⁻¹ (væske):
1 750, 1 680, 1 445, 1 285, 1 375,
1 240, 1 030, 960.

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

37,2 g (Z)-6-acetoxy-4-methyl-4-hexen-1-yl-triphenylphosphoniumiodid blev suspenderet i 250 ml vandfrit tetrahydrofuran, og to molære ækvivalenter af en opløsning af n-butyllithium

i n-hexan sattes dråbevis til denne opløsning ved -20°C under en strøm af nitrogen. Den resulterende blanding blev derpå omrørt i 1 time ved -20°C , hvorefter der tilsattes 19,0 g (E)-1,1-diethoxy-6,10-dimethyl-5,9-undecadien-2-on opløst i 50 ml vandfrit tetrahydrofuran. Blandingen blev derpå omrørt ved stuetemperatur i 3 timer og efter tilsætning af isvand ekstraheret med n-hexan. Opløsningsmidlet blev afdampet til opnåelse af en rå olie, som blev hydrolyseret med en 5% alkoholisk opløsning af natriumhydroxid og derpå omsat med 50% eddikesyre ved stuetemperatur i 2 timer. Det således opnåede produkt blev opløst i 100 ml n-hexan, og efter tilsætning af 100 g calciumchlorid blev blandingen rystet kraftigt ved stuetemperatur. Det resulterende calciumchlorid-additionsprodukt blev nedbrudt med vand og derpå ekstraheret med n-hexan til opnåelse af (Z,E,E)-7-formyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol. Denne forbindelse blev opløst i 200 ml ethanol, og efter tilsætning af 1 g natriumborhydrid under isafkøling blev blandingen omrørt i 2 timer. Blandingen blev derpå behandlet med fortyndet eddikesyre, tilsat vand og derpå ekstraheret med diethylether. Ekstrakten blev rensat ved søjlekromatografi under anvendelse af 120 g aluminiumoxid, hvorved der blev opnået 5,8 g af det ønskede produkt.

NMR-spektrum δ ppm (CDCl_3):

1,50	(6H, singlet)
1,57	(3H, singlet)
1,61	(3H, singlet)
1,8 - 2,2	(12H, multiplet)
3,85	(2H, singlet)
3,91	(2H, dublet)
5,0 - 5,3	(4H, multiplet)

IR-spektrum ν cm^{-1} (væske):

3 300, 1 665, 1 440, 1 380, 1 000, 840.

EKSEMPEL 16(E,Z,Z) & (E,E,Z)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol

18 g (E)-6-acetoxy-4-methyl-4-hexen-1-yl-triphenylphosphoniumiodid blev suspenderet i 125 ml vandfrit tetrahydrofuran, og 2 molære ækvivalenter af en opløsning af n-butyllithium i n-hexan sættes dråbevis til suspensionen ved -20°C under en strøm af nitrogen. Efter omrøring af den resulterende blanding ved -20°C i 1 time tilsættes 8,4 g (Z)-1,1-diethoxy-6,10-dimethyl-5,9-undecadien-2-on (fremstillet som beskrevet i Præparation 3) i 25 ml vandfrit tetrahydrofuran. Blandingen blev derpå omrørt ved stuetemperatur i 3 timer, hvorefter der tilsættes isvand, og blandingen blev ekstraheret med n-hexan. Efter afdampning af n-hexanet fra ekstrakten blev der opnået en olie; denne olie blev behandlet med en natriumhydroxidopløsning og med eddikesyre og derpå reduceret under anvendelse af 150 mg natriumborhydrid på den måde, som er beskrevet i eksempel 15. Der blev opnået 3,0 g af en blanding af (E,Z,Z)- og (E,E,Z)-isomerene af den ønskede forbindelse.

NMR-spektrum δ ppm (CDCl_3):

1,73	(3H, singlet)
1,78	(9H, singlet)
1,8 - 2,4	(12H, multiplet)
4,18	(2H, singlet)
4,25	(2H, dublet)
5,2 - 5,5	(4H, multiplet)

IR-spektrum ν cm^{-1} (væske):

3 350, 1 670, 1 450, 1 385, 1 005, 830.

EKSEMPEL 1711-hydroxymethyl-3,7,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol

23,1 g (E)-4-ethyl-6-(2-tetrahydropyranyloxy)-4-hexen-1-yl-triphenylphosphoniumiodid blev suspenderet i 120 ml vandfrit tetrahydrofuran. Ifølge den procedure, som er beskrevet i eksempel 2, tilsattes en ækvimolær mængde n-butyllithium og 7,2 g 6-acetoxymethyl-10-methyl-5,9-undecadien-2-on (fremstillet som beskrevet i Præparation 4 og 5), og blandingen fik lov at reagere. Produktet blev derpå hydrolyseret med 70 ml 5% alkoholisk opløsning af natriumhydroxid og derpå behandlet natten over ved stuetemperatur med methanol indeholdende 10 mg p-toluensulfonsyre. Produktet blev rensat ved søjlekromatografi igennem 100 g silicagel, hvorved der blev opnået 3,7 g af det ønskede produkt i form af en blanding af (E,E,E)-, (E,Z,Z)-, (E,Z,E)- og (E,E,Z)-isomerene.

NMR-spektrum δ ppm (CDCl₃):

1,60	(6H, singlet)
1,70	(6H, singlet)
1,8 - 2,4	(12H, multiplet)
4,13	(2H, singlet)
4,13	(2H, dublet)
5,0 - 5,4	(4H, multiplet)

IR-spektrum ν cm⁻¹ (væske):

3 350, 1 670, 1 440, 1 380, 1 010, 840.

EKSEMPEL 18(E,Z) & (E,E)-7-hydroxymethyl-3,11-dimethyl-2,6,10-dodecatrien-1-ol

1,5 g 50% natriumhydrid blev suspenderet i 20 ml vandfrit

1,2-dimethoxyethan, og efter tilsætning af 8,9 g triethylphosphonoacetat til suspensionen blev den resulterende blanding omrørt ved stuetemperatur i 1 time. Derpå tilsattes 6,5 g 4-methyl-3-pentenyl-bromid, og blandingen fik lov at reagere ved 50°C i 3 timer. Reaktionsblandingen blev derpå afkølet til en temperatur på 0 - 5°C, og efter tilsætning af 1,5 g 50% natriumhydrid blev blandingen omrørt ved stuetemperatur i 1 time. Derpå sattes 6,8 g (E)-6-acetoxy-4-methyl-4-hexenal til reaktionsblandingen, som fik lov at reagere i 1 time. Efter dette tidsrum tilsattes vand, og blandingen blev derpå ekstraheret med n-hexan. Ekstrakten blev kromatograferet igennem silicagel, hvorved der blev opnået 2,2 g 7-ethoxycarbonyl-3,11-dimethyl-2,6,10-dodecatrien-1-ol-acetat.

Dette acetat blev reduceret med aluminiumhydrid (fremstillet ud fra 380 mg lithiumaluminiumhydrid og 440 mg aluminiumchlorid) i diethylether, hvorved der blev opnået 780 mg af det ønskede produkt.

NMR-spektrum δ ppm (CDCl₃):

1,60	(3H, singlet)
1,68	(6H, singlet)
2,1	(8H, multiplet)
4,08	(2H, singlet)
4,10	(2H, dublet)
5,2 - 5,4	(3H, multiplet)

IR-spektrum ν cm⁻¹ (væske):

3 350, 1 670, 1 375, 1 240, 1 000, 630.

EKSEMPEL 19

(E,Z,E,E) & (E,E,E,E)-7,15-dihydroxymethyl-3,11-dimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol

11,11-diethoxy-2,6-dimethyl-10-oxo-2,6-undecandien-1-ol, fremstillet som beskrevet i Præparation 6, blev acetyleret ved en konventionel proces. 9 g af det resulterende acetat blev behandlet med 16,3 g (E)-4-methyl-6-(2-tetrahydropyranyloxy)-4-hexen-1-yltriphenylphosphoniumiodid, som i forvejen var blevet blandet med en ækvimolær mængde n-butyllithium i 100 ml vandfrit tetrahydrofuran. Produktet blev derpå hydrolyseret med 1 g natriumcarbonat i methanol og omrørt i 80 ml 50% eddikesyre ved stuetemperatur i 3 timer for at hydrolysere acetalen. Formylgruppen i den resulterende forbindelse blev reduceret med 200 mg natriumborhydrid i 50 ml ethanol og derpå blev den beskyttende tetrahydropyranylggruppe i produktet fjernet ved behandling med p-toluen-sulfonsyre i methanol på samme måde som beskrevet i eksempel 2. Der blev opnået 2,4 g af en olie, og denne blev rensat ved silicagel-søjlekromatografi, hvorved der blev opnået 1,0 g af den ønskede forbindelse.

NMR-spektrum δ ppm (CDCl_3):

1,65	(3H, singlet)
1,68	(6H, singlet)
2,1	(8H, multiplet)
4,08	(2H, singlet)
4,10	(2H, dublet)
5,2 - 5,4	(3H, multiplet)

IR-spektrum $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (væske):

3 350, 1 670, 1 375, 1 240, 1 000,
830.

EKSEMPEL 20

7-hydroxymethyl-3,11,15,19-tetramethyl-2,6,10,14,18-eicosa-
pentaen-1-ol

Ifølge den procedure, som er beskrevet i eksempel 2, blev 5,8 g (E)-4-methyl-6-(2-tetrahydropyranyloxy)-4-hexen-1-yl-triphenylphosphoniumiodid behandlet med n-butyllithium i 30 ml vandfrit tetrahydrofuran. Det resulterende produkt blev derpå behandlet med 3,2 g 1,1-dimethoxy-6,10,14-trimethyl-5,9,13-pentadecatrien-2-on (fremstillet som beskrevet i Præparation 7). Den resulterende olie blev derpå omsat med 40 ml 50% eddikesyre til opnåelse af 4,2 g 1-tetrahydropyranyloxy-7-formyl-3,11,15,19-tetramethyl-2,6,10,14,18-eicosapentaen. Dette produkt blev reduceret med 150 mg natriumborhydrid og behandlet med p-toluensulfonsyre i methanol som beskrevet i eksempel 2, og produktet blev rensat ved silicagel-søjlekromatografi, hvorved der blev opnået 1,6 g af det ønskede produkt. Dette var en blanding af (E,E,E,E)-, (E,Z,Z,E)-, (E,Z,E,E)- og (E,E,Z,E)-isomerene.

NMR-spektrum δ ppm (CDCl_3):

1,50	(9H, singlet)
1,58	(6H, singlet)
1,8 - 2,7	(16H, multiplet)
3,98	(2H, singlet)
4,00	(2H, dublet)
4,9 - 5,4	(5H, multiplet)

IR-spektrum ν cm^{-1} (væske):

3 350, 1 670, 1 445, 1 380, 1 000, 690.

EKSEMPEL 21

7-hydroxymethyl-3,11,15,19-tetramethyl-2,6,10,14,18-eicosapentaen-1-ol-diacetat

500 mg 7-hydroxymethyl-3,11,15,19-tetramethyl-2,6,10,14,18-eicosapentaen-1-ol blev acetyleret i 5 ml vandfrit pyridin med 0,5 ml eddikesyreanhydrid. Det resulterende produkt blev

behandlet som beskrevet i eksempel 6, hvorved der blev opnået 300 mg af det ønskede diacetat.

NMR-spektrum	δ ppm (CCl ₄):
1,50 - 1,61	(15H, singlet)
1,90	(3H, singlet)
1,92	(3H, singlet)
1,8 - 2,4	(16H, multiplet)
4,34	(2H, singlet)
4,41	(2H, dublet)
4,8 - 5,4	(5H, multiplet)

IR-spektrum	γ cm ⁻¹ (væske):
	1 750, 1 690, 1 390, 1 385, 1 238, 1 025, 960, 840.

EKSEMPEL 22

7-hydroxymethyl-3,11,15,19-tetramethyl-2,6,10,14,18-eicosapentaen-1-ol-dibenzoat

230 mg 7-hydroxymethyl-3,11,15,19-tetramethyl-2,6,10,14,18-eicosapentaen-1-ol blev benzoylet i 5 ml vandfrit pyridin med 0,5 ml benzoylchlorid. Det resulterende produkt blev derpå behandlet som beskrevet i eksempel 7, hvorved der blev opnået 280 mg af det ønskede dibenzoat.

NMR-spektrum	δ ppm (CCl ₄):
1,55	(9H, singlet)
1,62	(3H, singlet)
1,75	(3H, singlet)
1,9 - 2,2	(16H, multiplet)
4,70	(2H, dublet)
4,77	(2H, singlet)
5,0 - 5,4	(5H, multiplet)

7,3	(6H, multiplet)
7,90	(4H, multiplet)

IR-spektrum ν cm⁻¹ (væske):
 1 725, 1 680, 1 610, 1 590, 1 455,
 1 390, 1 320, 1 275, 1 180, 1 110,
 1 075, 1 030, 950, 940, 840, 710, 690.

Visse af udgangsmaterialerne, der anvendes i de foregående eksempler, blev fremstillet som beskrevet i de følgende præparationer.

PRÆPARATION 1

(E)-1,1-dimethoxy-6,10-dimethyl-5,9-undecadien-2-on

17,4 g metallisk natrium blev opløst i 350 ml vandfrit ethanol, og 160 g methyl-4,4-dimethoxyacetoacetat sættes dråbevis til den resulterende opløsning under omrøring ved stuetemperatur. Efter 1 time sættes dråbevis geranyl bromid (fremstillet ud fra 130 g geraniol) til den resulterende blanding under isafkøling. Blandingen fik derpå lov at stå natten over ved stuetemperatur, hvorefter den blev opvarmet under tilbagesvaling i 1 time. Derefter sættes 42 g natriumhydroxid i en blanding af 1,4 liter ethanol og 1,18 liter vand til reaktionsblandingen, og denne blev opvarmet under tilbagesvaling i 6 timer. Efter dette tidsrum blev blandingen ekstraheret med n-hexan, og opløsningsmidlet blev afdestilleret fra ekstrakten under formindsket tryk, hvorved der blev opnået 134 g af det ønskede produkt, kp.: 92-95°C/0,05 mmHg.

NMR-spektrum	δ ppm (CDCl ₃):
1,58	(6H, singlet)
1,62	(3H, singlet)
1,8 - 2,7	(8H, multiplet)

3,35	(6H, singlet)
4,39	(1H, singlet)
5,05	(2H, multiplet)
IR-spektrum	$\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (væske):
	1 735, 1 075, 1 000.

PRÆPARATION 2(E)-6,10-dimethyl-2-oxo-5,9-undecadien-1-ol-acetat

32 g oxalylchlorid sættes til 19,6 g geranyleddikesyre, og blandingen fik lov at stå natten over ved stuetemperatur. Blandingen blev derpå inddampet under formindsket tryk for at fjerne overskud af reagenser, og det resulterende syrechlorid blev opløst i 100 ml diethylether og dråbevis under isafkøling sat til en etheropløsning indeholdende 0,2 mol diazomethan. Efter fuldførelse af reaktionen blev diethyletheren fjernet ved inddampning, og den resulterende diazoketon blev opløst i 100 ml eddikesyre og opvarmet til 90°C i 5 timer. Reaktionsblandingen blev derpå fortyndet med vand og ekstraheret med diethylether. Etherekstrakten blev vasket successivt med en vandig opløsning af natriumhydrogencarbonat og med vand, hvorefter den blev tørret, og opløsningsmidlet afdampet. Den resterende olie blev destilleret under formindsket tryk, hvorved der blev opnået 15,0 g af det ønskede produkt, kp.: 132°C/0,02 mmHg.

NMR-spektrum	δ ppm (CDCl ₃):
1,56	(9H, singlet)
2,05	(3H, singlet)
4,45	(2H, singlet)
4,8 - 5,3	(2H, singlet)
IR-spektrum	$\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (væske):
	1 755, 1 740, 1 375, 1 230, 1 060.

PRÆPARATION 3(Z)-1,1-diethoxy-6,10-dimethyl-5,9-undecadien-2-on

Ifølge den procedure, som er beskrevet i Præparation 1, omsattes nerylbromid (fremstillet ud fra 31 g nerol) med 41,5 g ethyl-4,4-diethoxyacetoacetat, hvorved der blev opnået 20 g af det ønskede produkt, kp.: 122°C/0,02 mmHg.

NMR-spektrum δ ppm (CDCl₃):

1,32	(6H, triplet)
1,65	(3H, singlet)
1,74	(6H, singlet)
1,8 - 2,7	(8H, multiplet)
3,71	(4H, multiplet)
4,61	(1H, singelt)
5,19	(2H, multiplet)

IR-spektrum γ cm⁻¹ (væske):
1 735, 1 075, 1 000.

PRÆPARATION 41,1-diethoxy-6-methyl-5-hepten-2-on

Ifølge den procedure, som er beskrevet i Præparation 1, blev 7,3 g ethyl-4,4-diethoxyacetoacetat omsat med 4,0 g 3-methyl-2-butenylchlorid i nærvær af natriumethoxid. Det resulterende produkt blev decarboxyleret med alkoholisk natriumhydroxid, hvorved der blev opnået 4,1 g af det ønskede produkt, kp.: 102 - 103°C/1 mmHg.

NMR-spektrum δ ppm (CCl₄):

1,19	(3H, triplet)
1,60	(3H, singlet)

1,63	(3H, singlet)
2,42	(4H, singlet)
3,55	(4H, multiplet)
4,31	(1H, singlet)
5,02	(1H, triplet)

IR-spektrum $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (væske):
 1 730, 1 445, 1 400, 1 380, 1 315,
 1 150, 1 100, 1 060, 900, 830, 745.

PRÆPARATION 5

(E) & (Z)-6-acetoxymethyl-10-methyl-5,9-undecadien-2-on

38,5 g 4,4-ethylendioxy-pentan-1-yl-triphenylphosphoniumbromid blev suspenderet i 160 ml vandfrit tetrahydrofuran, og en ækvimolær mængde af en opløsning af n-butyllithium i n-hexan sættes til suspensionen ved -20°C under en strøm af nitrogen. Reaktionsblandingen blev omrørt i 1 time og derpå afkølet til -60°C . Derpå tilsættes 14,5 g 1,1-diethoxy-6-methyl-5-hepten-2-on, og den resulterende blanding blev omrørt ved stuetemperatur i 3 timer. Blandingen tilsættes isvand og blev derpå ekstraheret med n-hexan. Fra ekstrakten blev opnået en olie, som blev suspenderet i 250 ml 50% eddikesyre og omrørt ved stuetemperatur i 1 time. Det ved ekstraktion fra denne blanding med n-hexan opnåede 2,2-ethylendioxy-6-formyl-10-methyl-5,9-undecadien blev uden rensning reduceret i 100 ml ethanol ved hjælp af 500 mg natriumborhydrid. Det resulterende produkt blev kromatograferet på en søjle indeholdende 100 g silicagel, hvorved der blev opnået 7,3 g 2,2-ethylendioxy-6-hydroxymethyl-10-methyl-5,9-undecadien.

NMR-spektrum δ ppm (CDCl_3):

1,19	(3H, singlet)
1,47	(3H, singlet)

1,58	(3H, singlet)
3,75	(4H, singlet)
3,91	(2H, singlet)
5,0 - 5,3	(2H, multiplet)

IR-spektrum $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (væske):
3 450, 1 680.

7,2 g af det ovenfor fremstillede 2,2-ethylendioxy-6-hydroxymethyl-10-methyl-5,9-undecadien blev acetyleret med eddikesyre i vandfrit pyridin ved stuetemperatur, og produktet blev opløst i 70 ml methanol. Til den resulterende opløsning sættes 70 mg p-toluensulfonsyre, og blandingen fik lov at stå natten over ved stuetemperatur. Produktet blev derpå neutraliseret med en vandig opløsning af natriumhydrogencarbonat og ekstraheret med n-hexan. Efter afdampning af opløsningsmidlet blev der opnået 7,2 g af det ønskede produkt.

NMR-spektrum δ ppm (CDCl_3):

1,50	(3H, singlet)
1,58	(3H, singlet)
1,91	(3H, singlet)
1,99	(3H, singlet)
4,32 og 4,47	
(E og Z)	(2H, singlet)
5,0 - 5,3	(2H, multiplet)

IR-spektrum $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (væske):
1 740, 1 720, 1 440, 1 370, 1 230,
1 160, 1 050, 1 025, 960, 830.

PRÆPARATION 6

(E,E)-11,11-diethoxy-2,6-dimethyl-10-oxo-2,6-undecadien-1-ol

7,4 g 1,1-diethoxy-6,10-dimethyl-2-oxo-5,9-undecadien blev

opløst i 70 ml 95% ethanol, der sattes 1,7 g selenoxid til den resulterende opløsning, og blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i 15 minutter. Efter dette tidsrum blev ethanolet fjernet ved inddampning, der sattes vand til remanensen, og blandingen blev ekstraheret med diethylether. Etherekstrakten blev vasket med en vandig opløsning af natriumhydrogencarbonat og tørret. Opløsningsmidlet blev derpå fjernet ved inddampning og efterlod en olie, som blev rensset ved silicagel-søjlekromatografi, hvorved der blev opnået 3,0 g af det ønskede produkt.

NMR-spektrum	δ ppm (CCl_4):
1,20	(6H, triplet)
1,50	(6H, singlet)
3,5	(4H, multiplet)
3,80	(2H, bred singlet)
4,32	(1H, singlet)
5,0 - 5,3	(2H, multiplet)

IR-spektrum	$\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (væske):
	3 500, 1 740, 1 450, 1 380, 1 325,
	1 250, 1 160, 1 105, 1 070, 1 020, 900.

PRÆPARATION 7

(E,E) & (Z,E)-1,1-dimethoxy-6,10,14-trimethyl-5,9,13-pentadecatrien-2-on

Ifølge den i Præparation 1 beskrevne procedure blev farne-sylbromid (fremstillet ud fra 22 g nerolidol) omsat med 19 g methyl-4,4-dimethoxyacetoacetat, og reaktionsblandingen blev rensset ved søjlekromatografi under anvendelse af 200 g silicagel. Der blev opnået 12,8 g af det ønskede produkt.

NMR-spektrum δ ppm (CDCl₃):

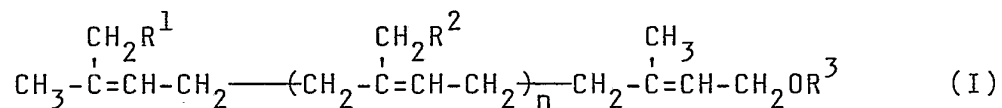
1,47	(9H, singlet)
1,54	(3H, singlet)
1,8 - 2,7	(12H, multiplet)
3,28	(6H, singlet)
4,30	(1H, singlet)
4,98	(3H, multiplet)

IR-spektrum ν cm⁻¹ (væske):

1 742, 1 460, 1 390, 1 230, 1 200,
1 118, 1 080, 1 000, 960, 845.

P a t e n t k r a v:

Analogifremgangsmåde til fremstilling af polyprenylderiva-
ter med den almene formel



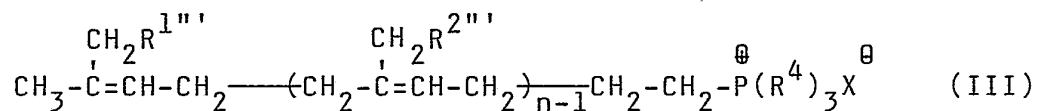
hvor

n er 1, 2 eller 3,

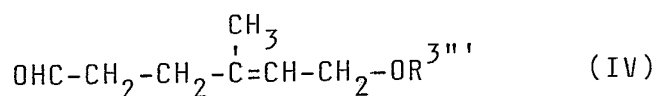
R¹ og hver R² er ens eller forskellige og betyder H eller OR³, idet mindst én R² er OR³, og mindst én af R¹ og de eventuelle øvrige R²-grupper er H, og

R³-grupperne er ens eller forskellige og betyder H, alkyl med 1 - 8 carbonatomer, alifatisk acyl med 2 - 18 carbonatomer, benzoyl eller phenyl-alifatisk-acyl med 2 eller 3 carbonatomer i den alifatiske acyldel, k e n d e t e g n e t ved, at

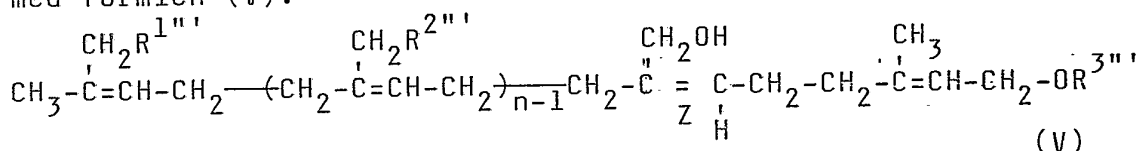
(a) en forbindelse med formlen (III):



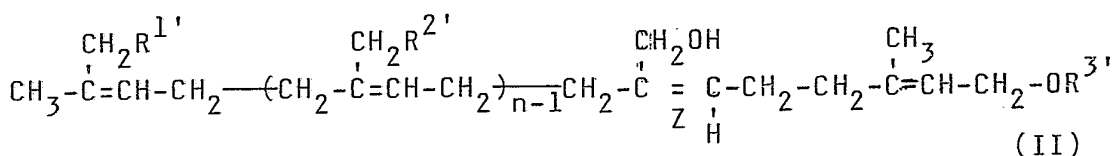
hvor n har den ovenstående betydning, R^{1''} og hver R^{2''} er ens eller forskellige og betyder H eller OR^{3''}, idet mindst én af R^{1''} og R^{2''} er H, og R^{3''}-grupperne er ens eller forskellige og betyder en hydroxybeskyttende gruppe udvalgt blandt 5- eller 6-leddede heterocycliske grupper, som indeholder et oxygen og/eller svovlatom i ringen og kan have en eller flere methoxysubstituent, alkoxyalkylgrupper med 1 - 4 carbonatomer i henholdsvis alkoxydelen og alkylendelen og trialkylsilylgrupper med 1 - 4 carbonatomer i hver alkyl-del, eller en alkylgruppe med 1 - 8 carbonatomer, R⁴ betyder en carbonhydridrest, og X betyder halogen, og en forbindelse med formlen (IV):



hvori $\text{R}^{3'''}$ har den ovenstående betydning, omsættes med formaldehyd i nærvær af en base til dannelse af en forbindelse med formlen (V):

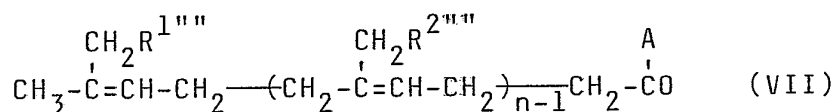


hvori n , $\text{R}^{1'''}$, $\text{R}^{2'''}$ og $\text{R}^{3'''}$ har den ovenstående betydning, og eventuelle hydroxybeskyttende grupper fjernes ved hydrolyse på i og for sig kendt måde til dannelse af en forbindelse med formlen (II):



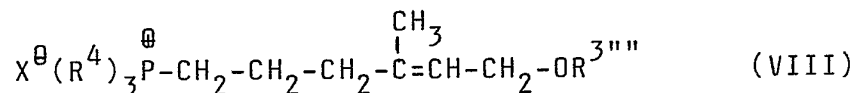
hvori n har den ovenstående betydning, $\text{R}^{1'}$ og hver $\text{R}^{2'}$ er ens eller forskellige og betyder H eller $\text{OR}^{3'}$, idet mindst én af $\text{R}^{1'}$ og $\text{R}^{2'}$ er H, og $\text{R}^{3'}$ -grupperne er ens eller forskellige og betyder H eller alkyl med 1 - 8 carbonatomer, eller

(b) en forbindelse med formlen (VII):

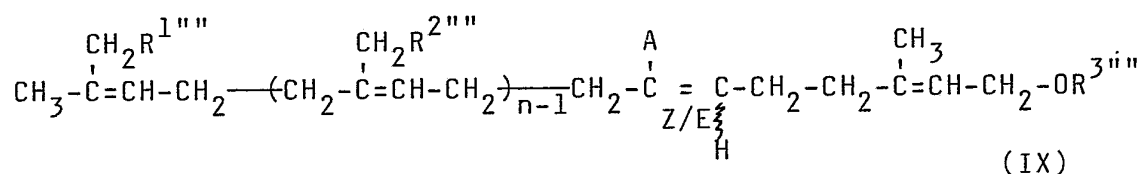


hvori n har den ovenstående betydning, A betyder $\text{CH}_2\text{R}^{2''''}$ eller acetal-beskyttet formyl, $\text{R}^{1''''}$ og hver $\text{R}^{2''''}$ er ens eller forskellige og betyder H eller $\text{OR}^{3''''}$, idet mindst én $\text{R}^{2''''}$ er $\text{OR}^{3''''}$, og mindst én af $\text{R}^{1''''}$ og de eventuelle øvrige $\text{R}^{2''''}$ -grupper er H, og $\text{R}^{3''''}$ -grupperne er ens eller forskellige og betyder en hydroxybeskyttende gruppe, udvalgt blandt 5- eller 6-leddede heterocycliske grupper, som indeholder et oxygen- og/eller svovlatom i ringen og kan have én eller flere methoxysubstituent, alkoxyalkylgrupper med 1 - 4 carbonatomer i henholdsvis alkoxydelen og alkylendelen,

trialkylsilylgrupper med 1 - 4 carbonatomer i hver alkyl-del, alifatiske acylgrupper med 2 - 4 carbonatomer og benzoyl, eller en alkylgruppe med 1 - 8 carbonatomer, omsættes med en forbindelse med formlen (VIII):

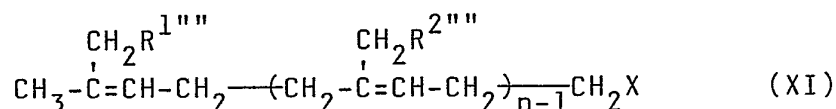


hvor $R^{3''''}$, R^4 og X har den ovenstående betydning, i nærvær af en base til dannelselse af en forbindelse med formlen (IX):



hvor n , A , $R^{1''''}$, $R^{2''''}$ og $R^{3''''}$ har den ovenstående betydning, og eventuelle hydroxybeskyttende og/eller formylbeskyttende grupper fjernes ved hydrolyse på i og for sig kendt måde, dog kun om ønsket; hvis de hydroxybeskyttende grupper er alifatisk acyl eller benzoyl, og et eventuelt dannet aldehyd reduceres, eller

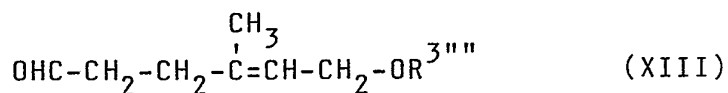
(c) en forbindelse med formlen (XI):



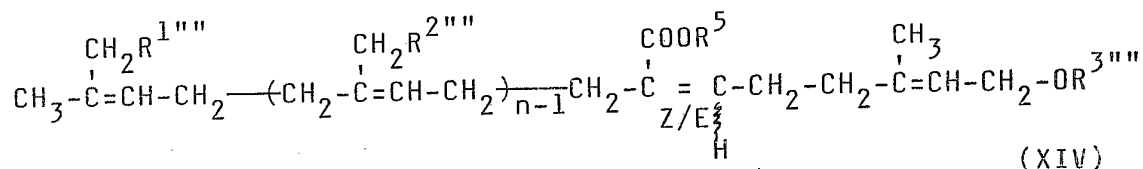
hvor n , $R^{1''''}$, $R^{2''''}$ og X har den ovenstående betydning, og en forbindelse med formlen (XII):



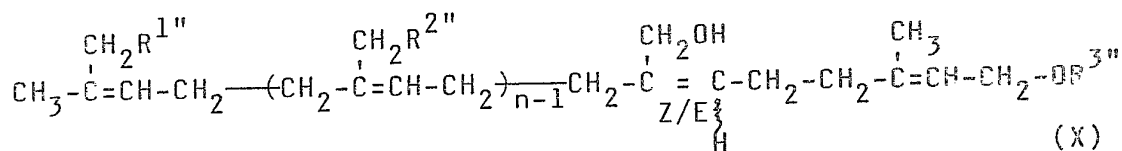
hvor R^5 og R^6 er ens eller forskellige og hver for sig betyder alkyl med 1 - 4 carbonatomer, omsættes med en forbindelse med formlen (XIII):



hvori $R^{3''''}$ har den ovenstående betydning, i nærvær af en base til dannelse af en forbindelse med formelen (XIV):

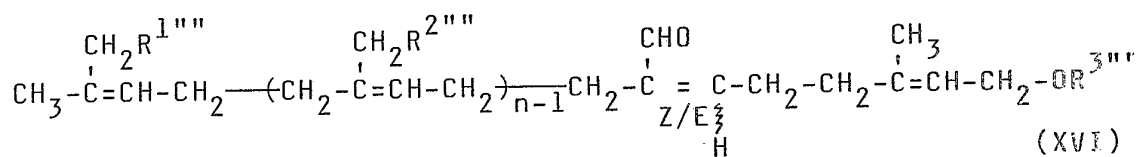


hvori n , $R^{1''''}$, $R^{2''''}$, $R^{3''''}$ og R^5 har den ovenstående betydning, og denne forbindelse reduceres, hvorpå eventuelle hydroxybeskyttende grupper, hvis de er alifatisk acyl eller benzoyl dog kun om ønsket, fjernes ved hydrolyse på i og for sig kendt måde til dannelse af en forbindelse med formelen (X):

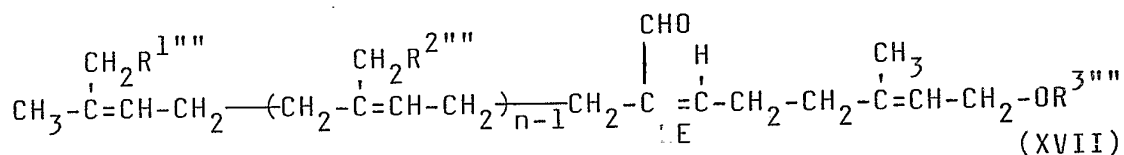


hvori n har den ovenstående betydning, $R^{1''}$ og hver $R^{2''}$ er ens eller forskellige og betyder H eller $\text{OR}^{3''}$, idet mindst én $R^{2''}$ er $\text{OR}^{3''}$, og mindst én af $R^{1''}$ og de eventuelle øvrige $R^{2''}$ -grupper er H, og $R^{3''}$ betyder det samme som $R^{3''}$ ovenfor eller alifatisk acyl med 2 - 4 carbonatomer eller benzoyl, eller

(d) en forbindelse med formelen (XVI):

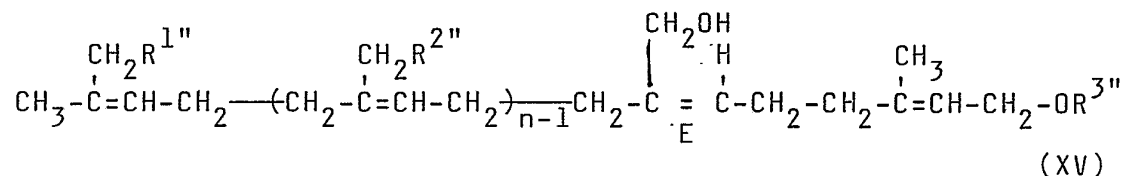


hvori n , $R^{1''''}$, $R^{2''''}$ og $R^{3''''}$ har den ovenstående betydning, isomeriseres katalytisk til en forbindelse med formelen (XVII):



hvori n , $R^{1''''}$, $R^{2''''}$ og $R^{3''''}$ har den ovenstående betydning, hvorpå eventuelle hydroxybeskyttende grupper, hvis de er

alifatisk acyl eller benzoyl dog kun om ønsket, fjernes fra forbindelsen (XVII), ved hydrolyse på i og for sig kendt måde, og forbindelsen reduceres til dannelse af en forbindelse med formelen (XV):



hvor n , $\text{R}^{1''}$, $\text{R}^{2''}$ og $\text{R}^{3''}$ har den ovenstående betydning,

hvorpå en under (a), (b), (c) eller (d) dannet hydroxyforbindelse, om ønsket, acyleres eller alkyleres til dannelse af en ester eller ether deraf, med den almene formel (I), hvori R^3 har en af de ovenstående værdier forskellig fra H.