



C Patenti myönnetty
(45) Patentti 74022 12.10.1987

(51) Kv.lk./Int.Cl. C 07 H 15/252

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	833480
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	27.09.83
(23) Alkuperä - Giltighetsdag	27.09.83
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	29.03.84
(44) Nähtäväksipanon ja kuuljulkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utskriften publicerad	31.08.87
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	28.09.82
15.07.83 Iso-Britannia-Storbritannien(GB)	
8227686, 8319251 Toteennäytetty-Styrkt	

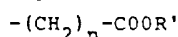
- (71) F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)
(72) Michael John Broadhurst, Baldock, Hertfordshire,
Cedric Herbert Hassall, Harpenden, Hertfordshire,
Gareth John Thomas, Luton, Bedfordshire, Iso-Britannia-Storbritannien(GB)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten antrasykliiniglykosidien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva antracyklinglykosider

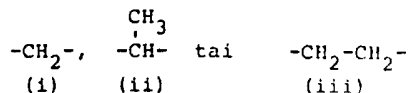
(57) Tiivistelmä

Tämä keksintö koskee yhdisteitä, joilla on kaava I, jossa R on vetyatomi, alempi alkyyli-, aryyli- tai aryyli- (alempi alkyyli)-ryhmä, 5- tai 6-atominen heteroaromaattinen ryhmä, jossa heteroatomina on typpi, happi tai rikki, tai ryhmä, jolla on kaava (a)

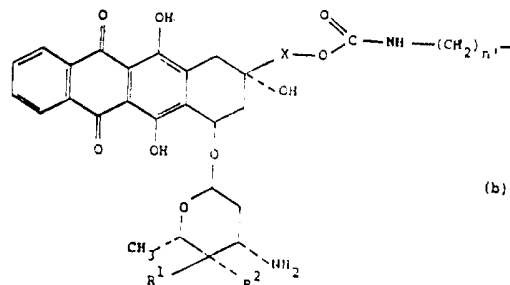
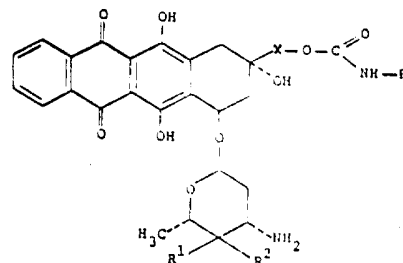


tai kaava (b),

R' on hydroksi-, alempi alkoksi-, amino-, alempi alkyyli-amino-, di(alempi alkyyli)amino- tai aryyliaminoryhmä, n on kokonaisluku 1-4, n' on kokonaisluku 2-10, R¹ ja R² ovat kumpikin vetyatomeja tai toinen niistä on vetyatomi ja toinen hydroksi-, alempi alkoksi- tai bentsyloksiryhmä ja X on ryhmä, jolla on kaava (i), (ii) tai (iii),

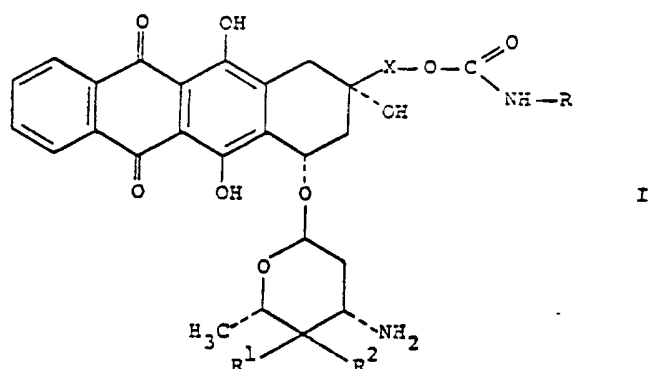


sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuojaloja, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niitä sisältäviä lääkkeitä. Näillä yhdisteillä ja suoloilla on kasvainten-vastainen vaikutus.

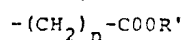


(57) Sammandrag

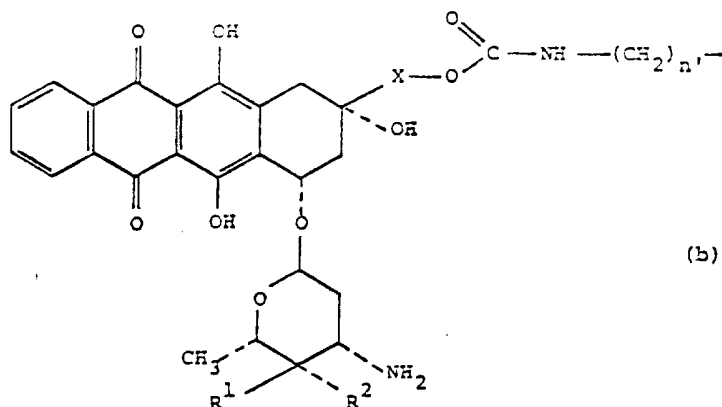
Uppfinningen hänför sig till föreningar med formeln I



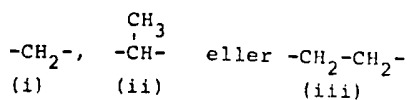
vari R betecknar en väteatom, en lägre alkyl-, aryl- eller aryl-(lägre alkyl)grupp, en 5- eller 6-ledad heteroaromatisk grupp, vari heteroatomen är kväve, syre eller svavel, eller en grupp med formeln



eller formeln



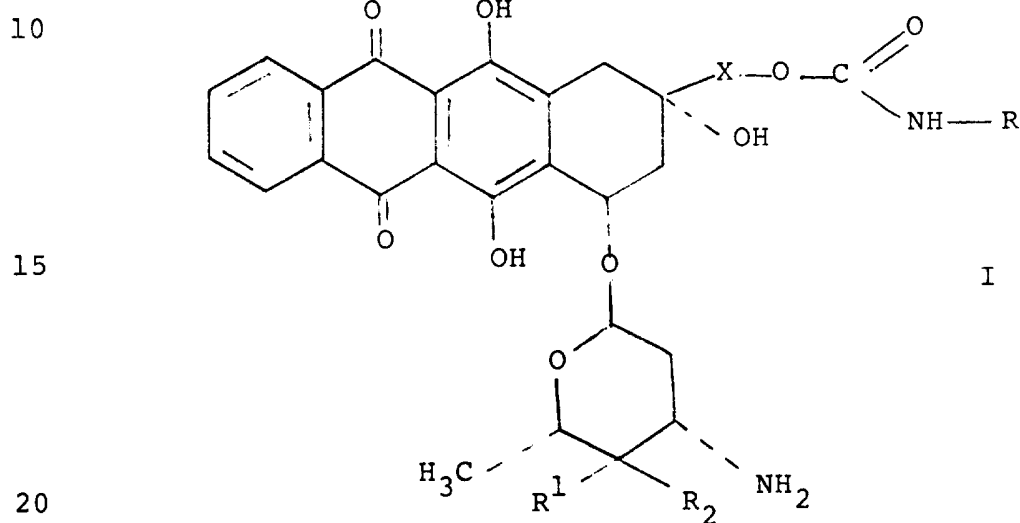
vari R' betecknar en hydroxi-, lägre alkoxi-, amino-, lägre alkylamino-, di(lägre alkyl)amino eller arylaminogrupp, n står för heltalen 1-4, n' står för heltalen 2-10, R¹ och R² betecknar vardera en väteatom eller den ena av R¹ och R² betecknar en väteatom och den andra en hydroxi-, lägre alkoxi- eller bentsyloxigrupp och X är en grupp med formeln



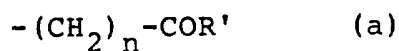
och farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalt därav, och till ett förfarande för deras framställning samt till läkemedel innehållande dessa föreningar. Ifrågavarande föreningar och salt har anti-tumöraktivitet.

Menetelmä terapeutisesti aktiivisten antrasykliini-
glykosidien valmistamiseksi

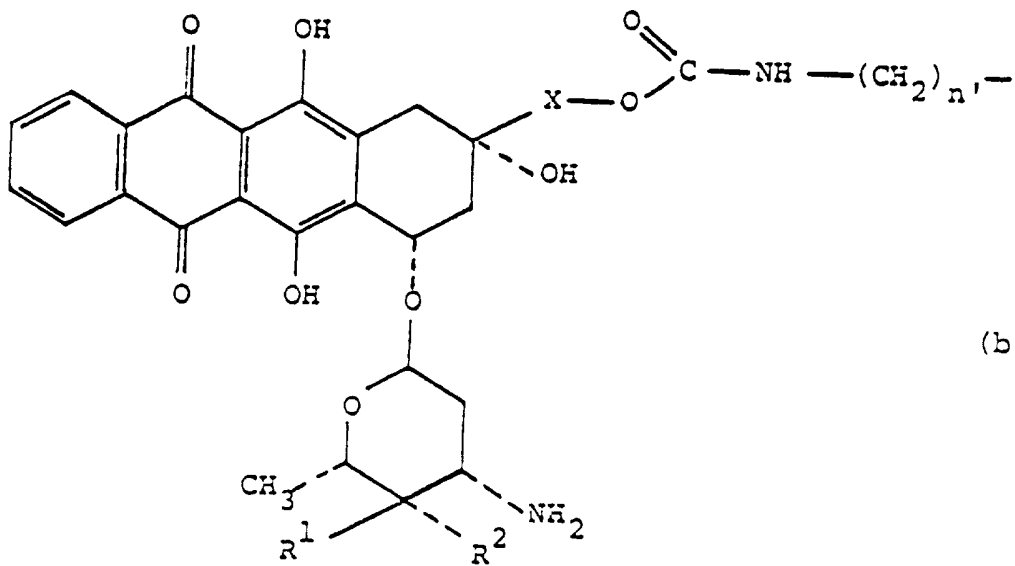
Tämä keksintö koskee menetelmää uusien antrasyk-
liiniglykosidien valmistamiseksi. Keksinnön mukaisesti
aikaansaavat antrasykliiniglykosidit ovat yhdisteitä,
joilla on yleiskaava I,



jossa R on vetyatomi, alempi alkyyli-, aryyli- tai aryy-
li(alempi alkyyli)-ryhmä, 5- tai 6-atominen heteroaro-
maattinen ryhmä, jossa heteroatomina on typpi, happi tai
rikki, tai ryhmä, jolla on kaava (a)

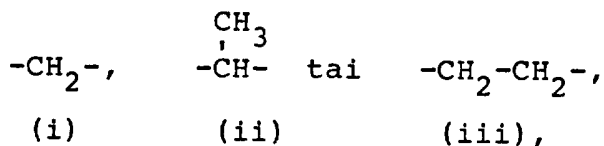


tai kaavan (b),



(b)

R' on hydroksi-, alempi alkoksi-, amino-, alempi alkyyli-
 amino-, di(alempi alkyyli)amino- tai aryyliaminoryhmä,
 n on kokonaisluku 1-4, n' on kokonaisluku 2-10, R¹ ja
 R² ovat kumpikin vetyatomeja tai toinen niistä on vety-
 atomi ja toinen hydroksi-, alempi alkoksi- tai bentsylok-
 siryhmä ja X on ryhmä, jolla on kaava (i), (ii) tai
 (iii),



tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuo-
 loja.

Ilmaus "alempi alkyyli", jota tässä selitysosas-
 sa käytetään yksinään tai sellaisissa yhdistelmissä kuin
 aryyli(alempi alkyyli), alempi alkyyliamino ja di(alem-
 pi alkyyli)amino, tarkoittaa suoraketjuista tai haaroit-
 tunutta alkyyli-ryhmää, joka sisältää 1-5 hiiliatomia,
 kuten metyyliä, etyyliä, n-propyyliä, isopropyyliä,
 n-butyliä, t-butyliä, n-pentyyliä ja vastaavia. Sana
 "aryyli", yksinään tai sellaisissa yhdistelmissä kuin

aryyli(alempi alkyyli) ja aryyliamino, tarkoittaa fenyyli-
liryhmää tai substituoitua fenyyli-ryhmää, so. fenyyli-
ryhmää, jossa on yksi tai useampia substituentteja,
joina tulevat kysymykseen esimerkiksi alempi alkyyli,
5 alempi alkoksi, halogeeni, nitro, amino, karboksi, hydrok-
si, syaani ja trifluorimetyyli. Esimerkkejä substituoituista
fenyyli-ryhmistä ovat siten p-tolyyli, p-metoksifenyyli,
m-hydroksifenyyli, o-nitrofenyyli, p-nitrofenyyli, p-kloori-
rifenyyli, 2,4-dikloorifenyyli ja vastaavat. Bentsyyli,
10 p-klooribentsyyli ja 2-fenyylietyyli voidaan mainita
esimerkkeinä ariyli(alempi alkyyli)-ryhmistä ja aniliini-
ryhmä esimerkkinä ariyliaminoryhmästä. Esimerkkejä 5- ja
6-atomisista heteroaromaattisista ryhmistä, joita merki-
tään R:llä, ovat pyridyyli, tienyyli ja vastaavat. Il-
15 maus "alempi alkoksi" tarkoittaa alempaa alkyylieetteri-
ryhmää, jossa osa alempi alkyyli on edellä määriteltä,
ja esimerkkejä sellaisista alemmista alkoksiryhmistä ovat
metoksi, etoksi, n-propoksi, isopropoksi jne. Esimerkke-
jä alemmista alkyyliaminoryhmistä ovat metyyliamino,
20 etyyliamino, n-propyyliamino ja vastaavat, ja esimerkke-
jä di(alempi alkyyli)aminoryhmistä ovat dimetyyliamino,
dietyyliamino ja vastaavat. Sana "halogeeni" tarkoittaa
fluoria, klooria, bromia tai jodia.

Mielenkiintoinen yhdisteryhmä, jonka yhdisteillä
25 on kaava I, käsittää ne yhdisteet, joissa R on alempi
alkyyli-, ariyli- tai ariyli(alempi alkyyli)-ryhmä, 5-
tai 6-atominen heteroaromaattinen ryhmä, jossa heteroato-
mina on typpi, happi tai rikki, tai ryhmä, jolla on kaava
(a), ja R^1 ja R^2 ovat kumpikin vetyatomeja tai toinen
30 niistä on vetyatomi ja toinen hydroksi- tai metoksiryhmä.

Edullinen yhdisteryhmä, jonka yhdisteillä on kaa-
va I, käsittää ne yhdisteet, joissa R on ariyli-ryhmä,
erityisesti fenyyli. Kaavaa I vastaavat yhdisteet, jois-
sa toinen ryhmistä R^1 ja R^2 on vetyatomi ja toinen
35 hydroksiryhmä, ovat myös edullisia samoin kuin kaavan I

mukaiset yhdisteet, joissa X on ryhmä, jolla on edellä esitetty kaava (i) tai (ii).

Erityisen edullisia tämän keksinnön mukaisesti aikaansaattavia yhdisteitä ovat:

- 5 (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi-~~L~~-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)metyyli-naftaseeni,
- 10 (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-tideoksi-~~L~~-arabinoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)metyylinaftaseeni,
- 15 (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-tideoksi-~~L~~-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-[1(R)-(fenyylikarbamoyloksi)etyyli]naftaseeni,
- 20 (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi-~~L~~-arabinoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-[1(R)-(fenyylikarbamoyloksi)etyyli]-naftaseeni,
- sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

Esimerkkejä muista kiinnostavista, tämän keksinnön mukaisesti aikaansaattavista yhdisteistä ovat:

- 25 (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-tideoksi-~~L~~-lyksoheksopyranosyl)oksi]-3-(4-kloorifenyylikarbamoyloksi)metyyli-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-dioksonaftaseeni,
- 30 (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi-~~L~~-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-(4-nitrofenyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseeni,
- 35 (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi-~~L~~-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-

(3-hydroksifenyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseeni,

(1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi-~~α~~-L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-

5 3-(metyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseeni,

(1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi-~~α~~-L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-

(2-tienyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseeni,

10 (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,4,6-tetradeoksi-~~α~~-L-treoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-

6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)metyylinaftaseeni,

(1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,4,6-tetradeoksi-~~α~~-L-treoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-

si-6,11-diokso-3-(3-pyridyylikarbamoyloksi)metyylinaftaseeni,

15

(1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi-4-O-metyyli-~~α~~-L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-3-(bentsyylikarbamoyloksi)-

metyyli-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-dioksonaftaseeni,

20 (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi-~~α~~-L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-3-[(2-karboksietyyli)karbamoyloksi]metyyli-

1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-dioksonaftaseeni,

(1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi-~~α~~-L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-

25 3-[(2-(metoksikarbonyyli)etyyli)karbamoyloksi]metyyli-6,11-dioksonaftaseeni,

(1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi-~~α~~-L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-

30 6,11-diokso-3-[(2-(propyylikarbamoyyli)etyyli)karbamoyloksi]metyylinaftaseeni,

(1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi-~~α~~-L-arabinoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-

35 si-6,11-diokso-3-[(2-(propyylikarbamoyyli)etyyli)karbamoyloksi]metyylinaftaseeni,

(1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi-4-O-metyyli- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-[2-(fenyylikarbamoyloksi)etyyli]naftaseeni,

5 sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät ha-poadditio-suolat.

Muita esimerkkejä kiinnostavista, tämän keksinnön mukaisesti aikaansaataavista yhdisteistä ovat:

10 (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi- α -L-arabinoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-(p-tolyylikarbamoyloksi)metyyli-naftaseeni,

15 (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi-4-O-metyyli- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-3-(karbamoyloksi)metyyli-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-naftaseeni,

20 (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi-4-O-metyyli- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)metyyli-naftaseeni,

(1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi-4-O-metyyli- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-[(o-nitrobentsyylikarbamoyloksi)metyyli]-6,11-dioksonaftaseeni,

25 (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi- α -L-arabinoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-(2-tienyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseeni,

30 (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi- α -L-arabinoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-(3-tienyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseeni,

(1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi-4-O-metyyli- α -L-arabinoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)-metyyli-naftaseeni,

35 (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi-4-O-etyyli- α -L-

lyksoheksopyranosyl)oksi}-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)metyyli-naftaseeni,

5 (1S)-cis-1-[(3-amino-4-0-bentsyyli-2,3,6-trideoksi- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)metyyli-naftaseeni,

3,3'-[tetrametyleenibis (karbamoyloksimetyleeni)]-bis-
10 (1S)-cis-[(3-amino-2,3,4,6-tetradeoksi- α -L-treoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-dioksonaftaseeni,

(1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi- α -L-arabinoheksopyranosyl)oksi]-3-(4-kloorifenyylikarbamoyloksi)metyyli-
15 1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-dioksonaftaseeni,

(1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi- α -L-arabinoheksopyranosyl)oksi]-3-(karbamoyloksi)metyyli-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-dioksonaftaseeni,

20 (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi- α -L-arabinoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-[1(S)-(fenyylikarbamoyloksi)etyyli]naftaseeni,

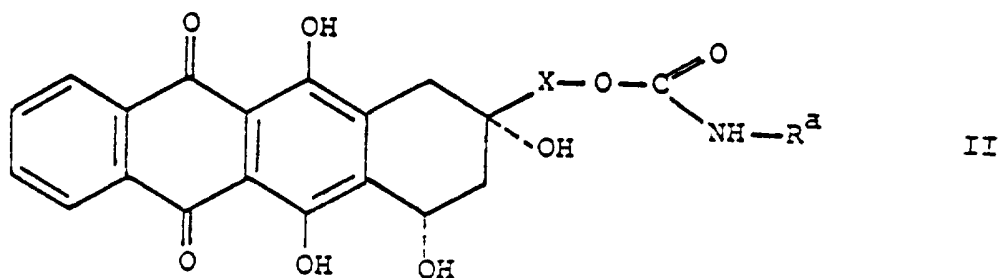
(1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi-4-0-metyyli- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-[1(R)-(fenyylikarbamoyloksi)etyyli]naftaseeni,

sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

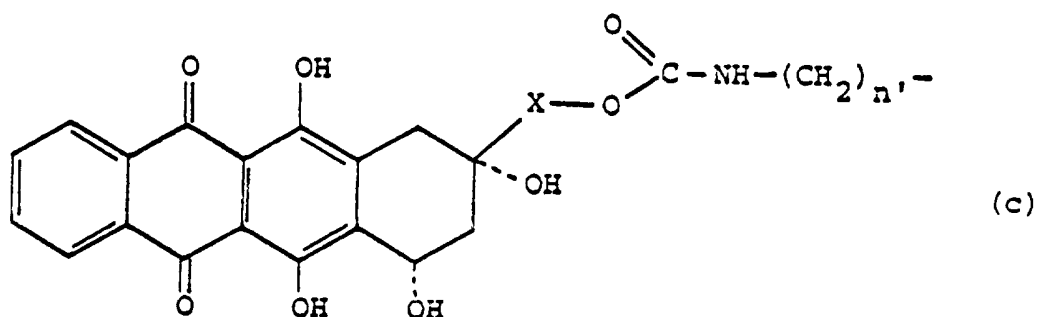
30 Tämän keksinnön tarjoaman menetelmän mukaisesti yhdisteet, joilla on kaava I, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat valmistetaan

(a) silloin kun on kysymyksessä sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistus, joissa R on vety-
35 atomi, alempi alkyyli-, aryyli- tai aryyli(alempi alkyyli)-ryhmä, 5- tai 6-atominen heterosyklinen ryhmä, jossa hete-

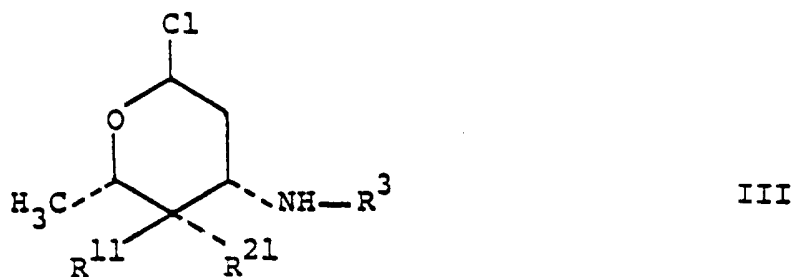
roatomina on happi tai rikki, tai kaavan (a) tai (b) mukainen ryhmä, antamalla yhdisteen, jolla on yleiskaava II,



jossa R^a on vetyatomi, triklooriasetyyli-, alempi alkyyli-, aryyli- tai aryyli(alempi alkyyli)-ryhmä, 5- tai 6-atominen heteroaromaattinen ryhmä, jossa heteroatomina on happi tai rikki, edellä esitetyn kaavan (a) mukainen ryhmä tai ryhmä, jolla on kaava (c),



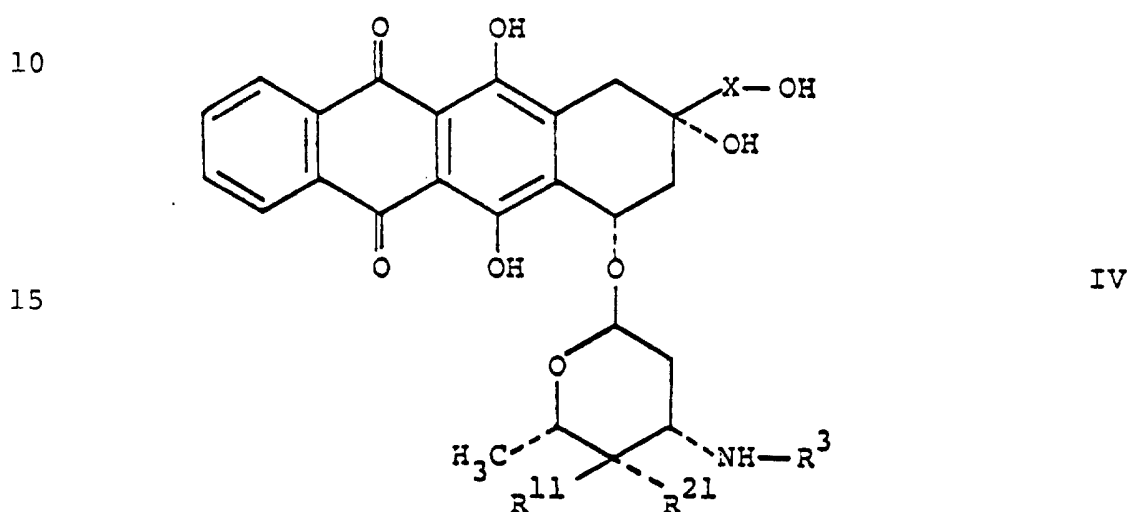
ja n' :llä ja X :llä on aikaisemmin ilmoitettu merkitys sillä edellytyksellä, että aryyli substituentin mahdollisesti sisältämä karboksi-, hydroksi- tai aminoryhmä ja ryhmässä (a) mahdollisesti esiintyvä karboksiryhmä ovat suojatussa muodossa, reagoida yhdisteen kanssa, jolla on yleiskaava III,



jossa R^3 on aminoryhmää suojaava ryhmä ja R^{11} ja R^{21} ovat kumpikin vetyatomeja tai toinen niistä on vetyatomi ja toinen alempi alkoksi, bentsoyylioksi- tai suojattu hydroksiryhmä,

5 ja lohkaisemalla pois reaktiotuotteessa esiintyvä(t) suojausryhmä(t), tai

(b) antamalla yhdisteen, jolla on yleiskaava IV,



jossa R^3 :llä, R^{11} :llä, R^{21} :llä ja X:llä on aikaisemmin ilmoitettu merkitys,

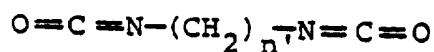
reagoida isosyanaatin kanssa, jolla on yleiskaava Va,



Va

jossa R^b on triklooriasetyyli-, alempi alkyyli-, aryyli- tai aryyli(alempi alkyyli)-ryhmä, 5- tai 6-atominen heteroaromaattinen ryhmä, jossa heteroatomina on typpi, happi tai rikki, tai edellä esitetyn kaavan (a) mukainen ryhmä, sillä edellytyksellä, että aryyli- tai aryyli(alempi alkyyli)-ryhmä sisältämä karboksi-, hydroksi- tai amino-ryhmä ja ryhmässä (a) mahdollisesti esiintyvä karboksi-ryhmä ovat suojatussa muodossa,

35 tai di-isosyanaatin kanssa, jolla on yleiskaava Vb,



Vb

jossa n':lla on aikaisemmin ilmoitettu merkitys,
ja lohkaisemalla pois reaktiotuotteessa esiintyvä(t)
suojausryhmä(t), tai

5 (c) silloin kun on kysymyksessä sellaisen kaa-
van I mukaisen yhdisteen valmistus, jossa R' on alempi
alkoksiryhmä, esteröimällä asianmukaisesti vastaava
kaavan I mukainen yhdiste, jossa R' on hydroksiryhmä,
ja

10 (d) muuttamalla haluttaessa yhdiste, jolla on
kaava I, farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditio-
suolaksi.

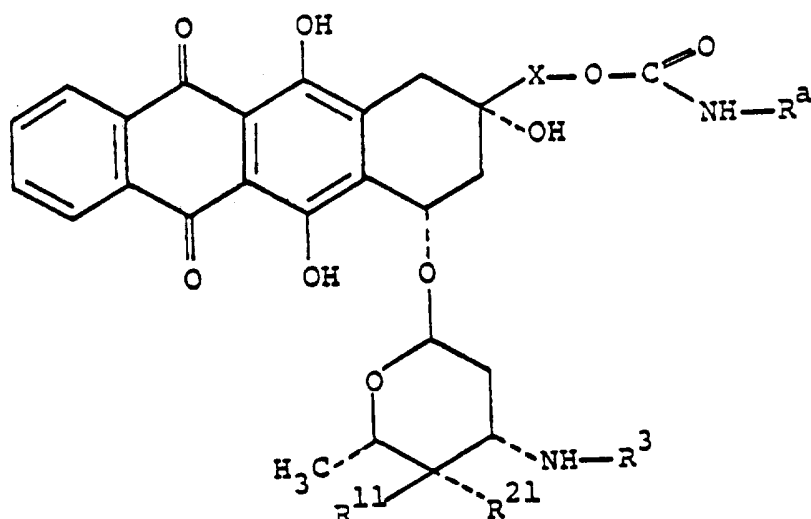
Kaavan II mukaisessa yhdisteessä ryhmässä R^a
esiintyvä karboksi- tai hydroksiryhmä voidaan suojata
muuttamalla se minkä tahansa tavanomaisen, helposti
15 hydrolysoituvan esterin muotoon. Hydroksiryhmää suojat-
taessa esteriryhmä on edullisesti peräisin alemmasta
alkaanikarboksyylilhaposta, kuten etikkahaposta tai vas-
taavasta. Ryhmässä R^a esiintyvä aminoryhmä voidaan suo-
jata tavanomaisella tavalla, esimerkiksi soveltuvan
20 asyyliiryhmän avulla.

Kaavan III mukaisessa yhdisteessä oleva aminoryh-
mää suojaava ryhmä, jota merkitään R³:lla, voi olla mikä
tahansa sokerikemiassa tavanomaisesti käytettävä amino-
ryhmän suojausryhmä. R³ voi esimerkiksi olla klooriaset-
25 tyyli- tai trifluoriasetyyliryhmä tai vastaava. Kun yh-
disteessä, jolla on kaava II, esiintyy suojattu hydrok-
siryhmä, se voi olla mikä tahansa suojattu hydroksiryhmä,
joka on sokerikemiassa tunnettu per se, esimerkiksi p-nit-
robentsyloksi tai vastaava.

30 Yhdisteen, jolla on kaava II, reaktio yhdisteen,
jolla on kaava III, kanssa menetelmän toteutusmuodon (a)
mukaisesti voidaan tehdä sinänsä tunnetulla tavalla.
Edullinen menettelytapa on se, että reaktio toteutetaan
inertissä orgaanisessa liuottimessa ja liukoisen hopea-
35 suolan ollessa läsnä. Esimerkkejä inerteistä orgaanisis-

ta liuottimista, joita voidaan käyttää, ovat dikloorime-
 taani, dimetyyliformamidi, tetrahydrofuraani ja vastaa-
 vat. Tetrahydrofuraani sekä tetrahydrofuraanin ja dime-
 tyyliformamidin seokset ovat edullisia. Hopeatrifluori-
 metaanisulfonaatti on erityisen sovelias liukoinen ho-
 peasuola tässä reaktiossa käytettäväksi. Reaktio on tar-
 koituksenmukaista toteuttaa alhaisessa lämpötilassa
 (esim. noin -5°C :ssa) ja normaalissa ilmanpaineessa.

Yhdisteen, jolla on kaava II, reagoiessa yhdis-
 teen, jolla on kaava III, kanssa saadaan yhdiste, jolla
 on yleiskaava VIa,



VIa

jossa R^a :lla, R^3 :lla, R^{11} :llä, R^{21} :llä ja X:llä on ai-
 kaisemmin ilmoitettu merkitys, ja joka muutetaan halu-
 tuksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi lohkaisemalla pois
 siinä esiintyvä(t) suojausryhmä(t).

Suojausryhmän tai -ryhmien lohkaus yhdisteestä,
 jolla on kaava VIa, voidaan toteuttaa sinänsä tunnetul-
 la tavalla. Esimerkiksi R^a :n ollessa triklooriasetyyli-
 ryhmä tämä ryhmä voidaan lohkaista pois käsittelemällä
 alkalisella vesiliuoksella, kuten natriumhydroksidin
 vesiliuoksella. Samoin esimerkiksi R^3 :n ollessa trifluo-
 riasetyyliryhmä tämäkin ryhmä voidaan lohkaista pois kä-

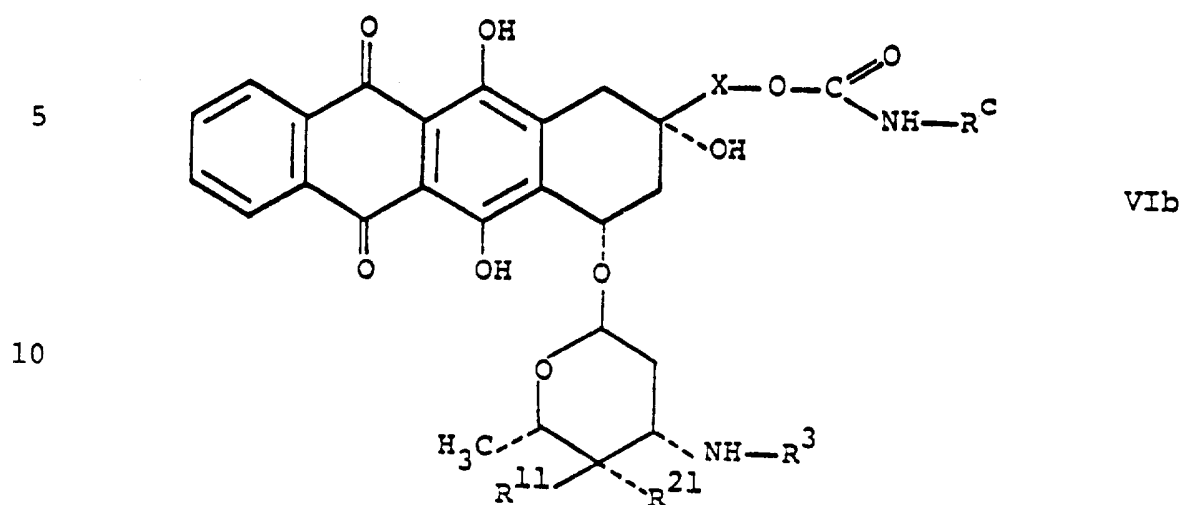
käsittlemällä alkalisella vesiliuoksella, kuten natriumhydroksidin vesiliuoksella. Kun R^3 on klooriasetyyli-ryhmä, tämä ryhmä voidaan lohkaista pois käyttäen tio-ureaa suurin piirtein neutraaleissa olosuhteissa. Kun jompikumpi ryhmistä R^{11} ja R^{21} on p-nitrobentsyloksiryhmä, tämä ryhmä voidaan muuttaa hydroksiryhmäksi käsittelemällä alkalisella vesiliuoksella, kuten natriumhydroksidin vesiliuoksella. On huomattava, että kun yhdisteessä, jolla on kaava VIa, esiintyy kaksi tai useampia suo-
5 jausryhmiä, näiden ryhmien lohkaistu voidaan toteuttaa yhdessä tai useammassa vaiheessa valitsemalla sopivasti lohkaisureagenssit ja/tai lohkaisuolosuhteet.

Kaavan Va mukaisessa isosyanaatissa ryhmässä R^b esiintyvä karboksi-, hydroksi- tai aminoryhmä voidaan
15 suojata tavalla, joka esitettiin edellä näiden ryhmien suojauksen yhteydessä niiden esiintyessä kaavan II mukaisen yhdisteen ryhmässä R^a .

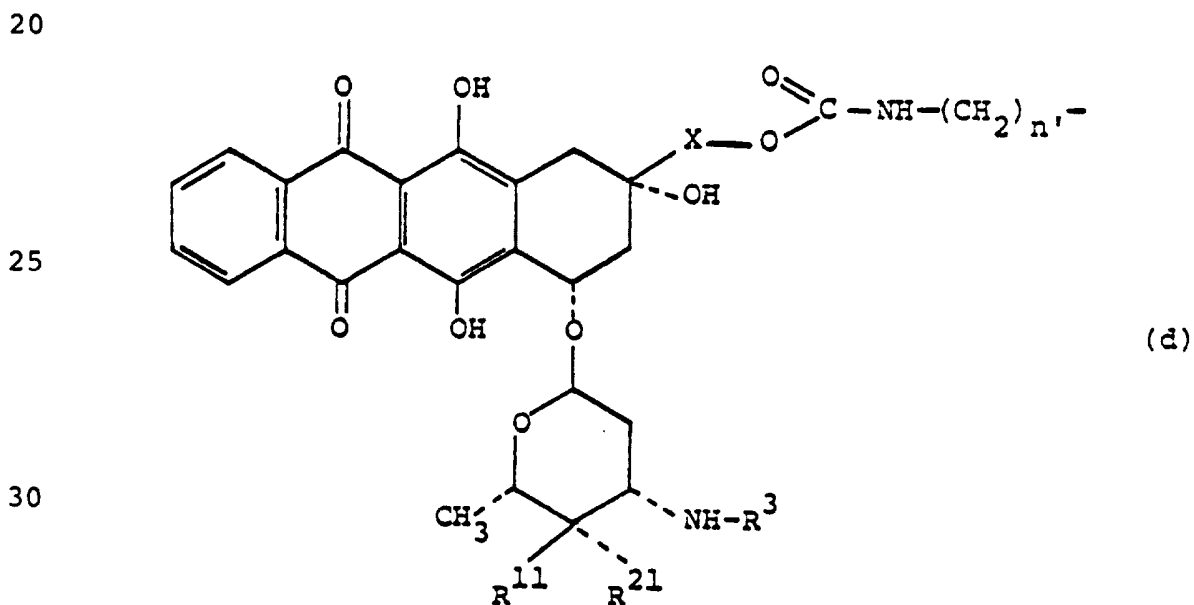
Yhdisteen, jolla on kaava IV, reaktio isosyanaatin, jolla on kaava Va, tai di-isosyanaatin, jolla on
20 kaava Vb, kanssa menetelmän toteutusmuodon (b) mukaisesti on tarkoituksenmukaista tehdä tertiaarisessa orgaanisessa amiinissa (esim. pyridiinissä tai vastaavassa). Käytettäessä kaavan Va mukaista isosyanaattia reaktio voidaan mukavasti toteuttaa korotetussa lämpötilassa, esi-
25 merkiksi noin $60-80^{\circ}\text{C}$:ssa. Kaavan Va mukainen isosyanaatti voidaan muodostaa in situ käyttäen vastaavaa atsidia, jolla on kaava $R^b\text{-CO-N}_3$ ja toteuttamalla reaktio lämpötilassa, jossa atsidista vapautuu typpeä ja atsidi toisiintuu muodostaen isosyanaatin. Käytettäessä kaavan
30 Vb mukaista di-isosyanaattia voi olla tarkoituksenmukaista toteuttaa reaktio suunnilleen huoneen lämpötilassa, edullisesti pitkää reaktioaikaa käyttäen.

Yhdisteen, jolla on kaava IV, reagoidessa isosyanaatin, jolla on kaava Va, tai di-isosyanaatin, jolla
35 on kaava Vb, kanssa saadaan yhdiste, jolla on yleiskaava

VIb,



15 jossa R^C on triklooriasetyyli-, alempi alkyyli- tai aryyli(alempi alkyyli)-ryhmä, 5- tai 6-atominen heteroaromaattinen ryhmä, jossa heteroatomina on typpi, happi tai rikki, edellä esitetyn kaavan (a) mukainen ryhmä tai ryhmä, jolla on kaava (d),



35 ja R^3 :lla, R^{11} :llä, R^{21} :llä, n' :lla ja X:llä on aikaisemmin ilmoitettu merkitys sillä edellytyksellä, että

aryylisubstituentissa mahdollisesti esiintyvä karboksi-,
hydroksi- tai aminoryhmä ja ryhmässä (a) esiintyvä karbok-
siryhmä ovat suojatussa muodossa, ja joka yhdiste muute-
taan halutuksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi lohkaise-
malla pois siinä esiintyvä(t) suojausryhmä(t).

Suojausryhmän tai -ryhmien lohkaistu yhdisteestä,
jolla on kaava VIb, voidaan toteuttaa tavalla, joka esi-
tettiin edellä suojausryhmän tai -ryhmien lohkaistun yh-
teydessä yhdisteestä, jolla on kaava VIa.

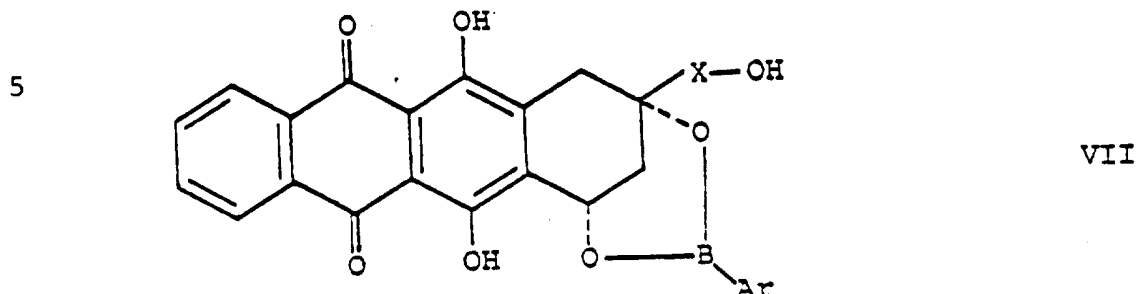
Yhdisteen, jolla on kaava I, jossa R' on hydrok-
siryhmä, esteröinti tämän menetelmän toteutusmuodon (c)
mukaisesti, jolloin saadaan vastaava kaavan I mukainen
yhdiste, jossa R' on alempi alkyyli, voidaan toteuttaa
sinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi käsittelemällä
soveltuvalla diatsoalkaanilla, kuten diatsometaanilla,
tai liuoksella, jossa on vetykloridia liuotettuna sovel-
tuvaan alempaan alkanoliin, kuten vetykloridin meta-
noliliuoksella.

Yhdisteet, joilla on kaava I, voidaan muuttaa
farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuoloiksi
tämän menetelmän toteutusmuodon (d) mukaisesti käsitte-
lemällä farmaseuttisesti hyväksyttävillä epäorgaanisil-
la hapoilla (esim. suolahapolla, bromivetyhapolla, rik-
kihapolla, fosforihapolla, jne.) tai farmaseuttisesti
hyväksyttävillä orgaanisilla hapoilla (esim. etikkaha-
polla, viinihapolla, sitruunahapolla, fumaarihapolla,
maleiinihapolla, omenahapolla, metaanisulfonihapolla,
tolueeni-4-sulfonihapolla, jne.).

Yhdisteet, joilla on I, sisältävät kaksi asymmet-
ristä hiiliatomia aglykoniosan A-renkaassa, ja on huo-
mattava, että sekä (1S)-cis- että (1R)-trans-yhdisteet
kuuluvat keksinnön piiriin.

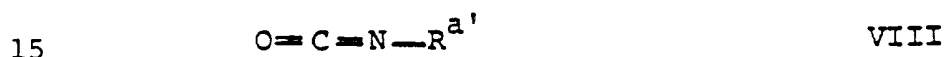
Tämän keksinnön mukaisen menetelmän toteutusmuo-
dossa (a) lähtöaineina käytettävät yhdisteet, joilla on
kaava II, ovat uusia yhdisteitä ja muodostavat myös osan
tätä keksintöä.

Yhdisteet, joilla on kaava II, voidaan valmistaa esimerkiksi antamalla yhdisteen, jolla on yleiskaava VII,

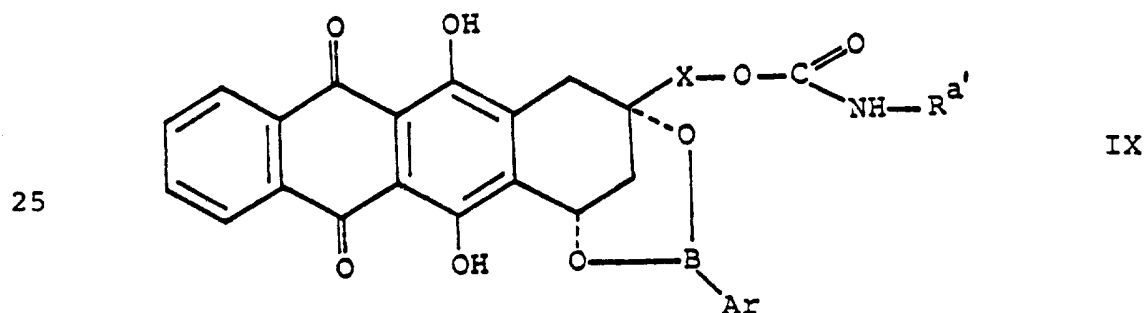


10

jossa X:llä on aikaisemmin ilmoitettu merkitys ja Ar on aryyliiryhmä, reagoida isosyanaatin, jolla on yleiskaava VIII,



jossa R^{a} :lla on mikä tahansa muu R^{a} :n merkitys paitsi vetyatomi, tai di-isosyanaatin, jolla on edellä esitetty kaava Vb, kanssa ja suorittamalla reaktiotuotteen, jolla on yleiskaava IX,



jossa $\text{R}^{\text{a}'}$:lla, X:llä ja Ar:llä on aikaisemmin ilmoitettu merkitys, ja 1,3-diolin välinen esterinvaihtoreaktio ja lohkaisemalla haluttaessa tuotteesta pois triklooriase-tyyliiryhmä, jota merkitään $\text{R}^{\text{a}'}$:lla.

Yhdisteen, jolla on kaava VII, reaktio isosyanaatin, jolla on kaava VIII, tai di-isosyanaatin, jolla on kaava Vb, kanssa voidaan toteuttaa tavalla, joka esitettiin edellä kaavan IV mukaisen yhdisteen ja kaavan Va

30

35

mukaisen isosyanaatin tai kaavan Vb mukaisen di-isosyanaatin välisen reaktion yhteydessä. Isosyanaatit, joilla on kaava VIII, voidaan valmistaa in situ vastaavista atsideista edellä kuvatulla tavalla.

5 Reaktiotuotteelle, jolla on kaava IX, tehdään sitten esterinvaihtoreaktio 1,3-diolin kanssa. Esterinvaihto on tarkoituksenmukaista toteuttaa antamalla kaavan IX mukaisen yhdisteen reagoida 1,3-diolin, jota on ylimäärin, kanssa hapon läsnäollessa. Erityisen edullinen 1,3-dioli on 2-metyyli-2,4-pentaanidioli. Edullisia käyttökelpoisia happoja ovat alemmat alkaanikarboksyylihapot, kuten etikkahappo ja vastaavat. Tämä reaktio on tarkoituksenmukaista toteuttaa inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten halogenoidussa hiilivedyissä (dikloorimetaanissa tai vastaavassa) ja suunnilleen huoneen lämpötilassa.

10

15

Triklooriasetyyliryhmän, jota merkitään $R^{a'}$:lla, mahdollinen lohkaus yhdisteestä, jolla on kaava II, voidaan toteuttaa tavalla, joka esitettiin edellä siinä yhteydessä, kun käsiteltiin triklooriasetyyliryhmän lohkaista yhdisteestä, jolla on kaava VIa.

20

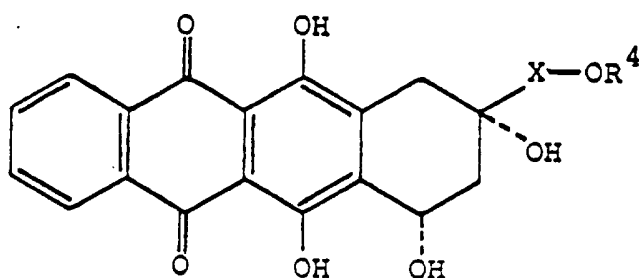
Edellä esitetyn kaavan VII mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa esimerkiksi siten, kuin jäljempänä annetuissa esimerkeissä kuvataan tai vastaavalla tavalla.

25 Tämän keksinnön tarjoaman menetelmän toteutusmuodossa (b) lähtöaineina käytettävät yhdisteet, joilla on kaava IV, ovat uusia yhdisteitä ja muodostavat myös osan tätä keksintöä.

Yhdisteet, joilla on kaava IV, voidaan valmistaa esimerkiksi antamalla yhdisteen, jolla on yleiskaava X,

30

5

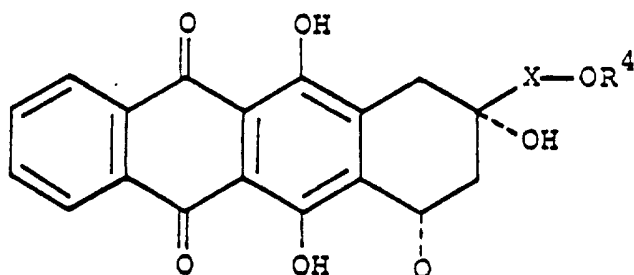


X

10

jossa X:llä on aikaisemmin ilmoitettu merkitys ja R^4 on asyyliiryhmä, edullisesti asetyyli, reagoida yhdisteen kanssa, jolla on edellä esitetty kaava III, ja deasyloimalla reaktiotuote, jolla on yleiskaava XI,

15



XI

20

25



jossa R^3 :lla, R^4 :llä, R^{11} :llä, R^{21} :llä ja X:llä on aikaisemmin ilmoitettu merkitys.

30

Yhdisteen, jolla on kaava X, reaktio yhdisteen, jolla on kaava III, kanssa voidaan toteuttaa tavalla, joka esitettiin edellä kaavan II mukaisen yhdisteen ja kaavan III mukaisen yhdisteen välisen reaktion yhteydessä.

35

Yhdisteen, jolla on kaava XI, deasylointi voidaan toteuttaa tavanomaisella tavalla, esimerkiksi käsittelemällä sopivalla emäksellä.

Yhdisteet, joilla on edellä esitetty kaava X, voidaan valmistaa siten, kuin jäljempänä esimerkeissä kuvataan, tai vastaavalla tavalla.

Yhdisteillä, joilla on kaava I, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä happoadditiosuoloilla on kasvaintenvastainen vaikutus.

Patenttihakemusjulkaisusta EP-A-44954 tunnetaan antrasykliiniglykosideja, joissa on keksinnön mukaisesti valmistettuja, kaavan I mukaisten yhdisteiden ryhmän -X-O-CO-NHR tilalla alkyyli-, karboksyyli-, hydroksialkyyli- tai alkoksialkyyliryhmä. Kaavan I mukaiset uudet yhdisteet eroavat ennestään tunnetuista sikäli, että niissä on uretaaniryhmä, jota antrasykliineissä ei ole aikaisemmin kuvattu. Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat myös paremmin siedettäviä kuin aikaisemmin tunnetut, mikä mahdollistaa tehokkaamman kasvaintenvastaisen hoidon.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen kasvainten vastainen vaikutus voidaan osoittaa tavanomaisia farmakologisia testejä käyttäen. Esimerkiksi kasvaintenvastainen vaikutus in vivo voidaan osoittaa seuraavaa testiä käyttäen:

Testi suoritetaan käyttäen koe-eläiminä hiirinä. Tutkittavat aineet liuotettiin veteen tai, mikäli ne oli liukenemattomia, suspentoitiin propyleeniglykoliin. Liuoksia ja suspensioita käytettiin ainoastaan 2 vrk ja säilytettiin pimeässä 4°C:ssa. 10^5 elävää imusolmukeleukemiakasvainsolua injektointiin hiiriin, ja hoito aloitettiin samana päivänä viidellä päivittäisellä intraperitoneaalisella tutkittavan aineen ruiskeella ja sitä jatkettiin viikon ajan. Hoitamattomat eläimet kuolivat vuorokausien 9 ja 12 välillä. Hoidon tehokkuus ilmaistaan osamääränä T/C, joka osoittaa hoidettujen eläinten keskimääräisen elossapysymisajan jaettuna vertailueläinten keskimääräisellä elossapysymisajalla. Seuraavassa taulukossa on esitetty tulokset, jotka saatiin tässä testissä käyttäen tyyppillisiä tämän keksinnön avulla aikaansaattavia yhdisteitä:

Taulukko

Yhdiste	Annostus (mg/kg i.p.)	T/C
A	0,5	2,0
B	0,5	2,8
C	1,0	2,7
D	1,0	2,5
E	2,0	3,3

Yhdisteet:

- 10 A: (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideooksi- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)metyyli-naftaseenihydrokloridi
- 15 B: (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideooksi- α -L-arabinoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)-metyylinaftaseenihydrokloridi
- 20 C: (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideooksi- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-(2-tienyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksinaftaseenihydrokloridi
- D: (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideooksi- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-3-(4-kloorifenyylikarbamoyloksi)-metyyli-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-dioksonaftaseenihydrokloridi
- 25 F: (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideooksi-4-D-metyyli- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-3-(bentsyylikarbamoyloksi)-metyyli-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-dioksonfataseenihydrokloridi.

Yhdisteitä, joilla on kaava I, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja voidaan käyttää lääkkeinä, esimerkiksi farmaseuttisten valmistusten muodossa, jotka sisältävät niitä yhdistettynä soveltuvaan farmaseuttiseen kantaja-aineeseen. Tämä kantaja-aine voi olla enteraalisesti (esim. suun kautta) tai parenteraalisesti annettavaksi soveltuva inertti orgaaninen

tai epäorgaaninen kantaja-aine. Esimerkkejä sellaisista kantaja-aineista ovat vesi, gelatiini, talkki, tärkkelys, magnesiumstearaatti, arabikumi, kasvisöljyt, polyalkyleeniglykolit, vaseliini ja vastaavat. Farmaseuttiset valmisteet voidaan valmistaa tavanomaisella tavalla, ja valmiit annosmuodot voivat olla kiinteitä annosmuotoja (esim. tabletteja, rakeita, peräpuikkoja, kapseleita jne) tai nestemäisiä annosmuotoja (esim. liuoksia, suspensioita, emulsioita jne). Farmaseuttisille valmis-

10 teille voidaan tehdä tavanomaiset farmaseuttiset toimenpiteet, kuten sterilointi, ja/tai ne voivat sisältää tavanomaisia apuaineita, kuten säilymistä edistäviä aineita, stabilaattoreita, kostutinaaineita, puskurointiaineita, suoloja osmoottisen paineen muuttamiseksi, yms. Ne

15 voivat myös sisältää muita terapeuttisesti merkittäviä aineita.

Yhdisteitä, joilla on kaava I, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan käyttää kasvaintenvastaisina aineina jatkuvassa hoidossa (esim. päivittäinen antaminen) tai jaksottaisessa hoidossa (esim. kuukausittainen antaminen). Yleensä kokonaisannostus hoidossa on noin $25-700 \text{ mg/m}^2$ (milligrammaa neliömetriä kohden ihoa). On kuitenkin huomattava, että tämä annosalue esitetään ainoastaan esimerkin vuoksi, ja se voi vaihdella ylöspäin tai alaspäin riippuen sellaisista tekijöistä kuin kulloinkin annettavan, kaavan I mukaisen yhdisteen tai suolan tehokkuus, antotapa ja hoidettavan tilan vakavuus.

Seuraavat esimerkit valaisevat tätä keksintöä:

Esimerkki 1

(a) Liuos, jossa oli 1,3 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-diokso-3-(fenyyli-karbamoyloksi)metyylinaftaseenia 100 ml:ssa tetrahydrofuraania, jäähdytettiin 0°C :een, ja siihen lisättiin 1,3 g

35 2,3,6-trideoksi-4-0-p-nitrobentsoyyli-3-trifluoriasetami-

- do-~~L~~-lyksoheksopyranosyylikloridia 10 ml:ssa dikloorimetaania. Seosta sekoitettiin, samalla kun siihen lisättiin 20 minuutin aikana liuos, jossa oli 0,65 g hopeatrifluorimetaanisulfonaattia 15 ml:ssa vedetöntä dietyylieetteriä. Lisäyksen päätyttyä lisättiin vielä 1,3 g edellä mainittua kloorisokeria 10 ml:ssa dikloorimetaania, ja sen jälkeen lisättiin 20 minuutin aikana vielä 0,65 g hopeatrifluorimetaanisulfonaattia 15 ml:ssa vedetöntä dietyylieetteriä. Seosta sekoitettiin -5°C:ssa 30 minuuttia, ja sen jälkeen se kaadettiin 300 ml:aan 10 % kaliumvetykarbonaattiliuosta ja uutettiin neljällä 100 ml:n erällä dikloorimetaania. Dikloorimetaanuuuttoliuokset kuivatettiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin punaista kumimaista ainetta, joka puhdistettiin kromatografiapylväässä käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluoimiseen n-heksaanietyyliasetaat-seosta (1:1, v/v). 400 mg:n lisäksi reagoimatonta dioksonaftaseenilähtöainetta saatiin 1,16 g (1S)-cis-1-[(2,3,6-trideoksi-3-trifluori-asetamido-4-O-p-nitrobentsoyyli-~~L~~-lyksoheksopyranosyl)-oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)metyylinaftaseenia punaisina kiteinä dikloorimetaani-dietyylieetteri-seoksesta suoritettun kiteytyksen jälkeen.
- (b) 1,7 g kappaleen (a) mukaisesti saatua yhdistettä liuotettiin seokseen, jossa oli 100 ml dikloorimetaania ja 100 ml metanolia, ja tulokseksi saatu liuos jäähdytettiin 0°C:een. Lisättiin natriumhydroksidin 0,1 M vesiliuosta pisaroittain, jolloin muodostui punaruskea väri, ja seosta sekoitettiin 0°C:ssa 1,5 h. Reaktio pysäytettiin lisäämällä etikkahappoa, jolloin oranssi väri palautui, ja seos laimennettiin 250 ml:lla vettä ja uutettiin neljällä 100 ml:n erällä dikloorimetaania. Dikloorimetaanuuuttoliuokset yhdistettiin ja kuivatettiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin pieneen

tilavuuteen. Dietyylieetterin lisääminen samalla sekoittaen sai aikaan (1S)-cis-1- $\sqrt{2,3,6}$ -trideoksi-3-tri-fluoriasetamido- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)metyyliinaftaseenin saostumisen, joka

5 yhdiste saatiin suodattamisen jälkeen oranssina jauheena, jonka sulamispiste oli 160-170°C; $[\alpha]_D^{20} = -136,9^\circ$ (c = 0,1 % kloroformissa).

(c) Liuos, jossa oli 680 mg kappaleen (b) mukaisesti saatua yhdistettä 10 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin 60 ml:aan jääkylmää natriumhydroksidin 0,1 M vesiliuosta. Seosta sekoitettiin 0°C:ssa 45 minuuttia ja sen jälkeen huoneen lämpötilassa 30 minuuttia. Liuoksen pH säädettiin arvoon 8-9 lisäämällä suolahapon 0,1 M

10 vesiliuosta, ja sen jälkeen se uutettiin useaan kertaan dikloorimetaanilla, joka sisälsi 10 % etanolia, kunnes uuttoliuokset olivat käytännöllisesti katsoen värittömiä. Yhdistetyt uuttoliuokset pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin

15 saatiin punaista kumimaista ainetta. Tämä kumimainen aine liuotettiin seokseen, joka sisälsi 15 ml dikloorimetaania ja 3 ml metanolia, ja suodatettiin. Sen jälkeen lisättiin samalla sekoittaen 4 ml vetykloridin 0,25 M metanoliliuosta ja sen jälkeen 250 ml vedetöntä dietyylieetteriä. Saostunut tuote kerättiin suodattamalla, pestiin vedettömällä dietyylieetterillä ja kuivattiin alipaineessa, jolloin saatiin 0,54 g (1S)-cis-1- $\sqrt{3}$ -amino-2,3,6-trideoksi- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)metyyliinaftaseenihydrokloridia oranssinpunaisena

20 jauheena, jonka sulamispiste oli 175-177°C (hajooa); $[\alpha]_D^{20} = -158,9^\circ$ (c = 0,05 % metanolissa).

Kappaleessa (a) lähtöaineena käytetty (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)metyyliinaftaseeni valmistettiin seuraavasti:

35

(i) 0,8 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-3-hydroksimetyyli-6,11-diokso-1,3-naftaseenidiyylibentseeniboronaattia liuotettiin 100 ml:aan pyridiiniä, ja lisättiin 0,9 g fenyyli-isosyanaattia. Seosta kuumennettiin 60°C:ssa 45 minuuttia, jäädytettiin, ja liuotin haihdutettiin pois. Jäännökseen lisättiin 100 ml dikloorimetaania, pieni määrä väritöntä liukenematonta ainetta poistettiin suodattamalla, suodos pestiin 50 ml:lla 5 M suolahappoa ja kahdella 50 ml:n erällä vettä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin epäpuhdasta (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)metyyli-1,3-naftaseenidiyylibentseeniboronaattia punaisena kiinteänä aineena, joka käytettiin ilman perusteellisempaa puhdistamista.

(ii) Kappaleen (i) mukaisesti saatu bentseeniboronaatti liuotettiin seokseen, jossa oli 30 ml dikloorimetaania, 30 ml 2-metyyli-2,4-pentaanidiolia ja 3 ml etikkahappoa, ja liuokseen annettiin seisoa huoneen lämpötilassa yön yli. Liuos laimennettiin 100 ml:lla dikloorimetaania, pestiin kolmella 100 ml:n erällä vettä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin. Trituroimalla jäännös käyttäen etyyliasetaattidietyylieetteri-seosta, jolloin saatiin 0,82 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)metyylinaftaseenia punaisina kiteinä, joiden sulamispiste oli 225-226°C; $[\alpha]_D^{20} = +136,0^\circ$ (c = 0,05 % dioksaanissa).

Kappaleessa (i) lähtöaineena käytetty (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-3-hydroksimetyyli-6,11-diokso-1,3-naftaseenidiyylibentseeniboronaatti valmistettiin menettelytavan (A) tai (B) mukaisesti, joita kuvataan alla:

(A) 2,0 g (1S)-cis-3-asetoksimetyyli-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-dioksonaftaseeni

liuotettiin seokseen, jossa oli 250 ml dikloorimetaania ja 250 ml metanolia. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa, ja siihen lisättiin riittävä määrä natriumhydroksidin 0,1 M vesiliuosta voimakkaan purppuranpunaisen värin säilyttämiseksi. Seosta sekoitettiin 5 h. Reaktio pysäytettiin lisäämällä etikkahappoa, jolloin oranssi väri palautui, ja suurin osa liuottimesta haihdutettiin pois. Jäännökseen lisättiin 100 ml vettä, ja syntynyt oranssinpunainen saostuma kerättiin suodattamalla ja kuivattiin alipaineessa. Saatiin 1,7 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-3-hydroksimetyyli-6,11-dioksonaftaseenia oranssinpunaisina kiteinä, joiden sulamispiste oli 212-214°C; $[\alpha]_D^{20} = +131,3^\circ$ (c = 0,1 % dioksaanissa).

4,0 g edellisen kappaleen mukaisesti saatu yhdistettä suspentoitiin 1000 ml:aan tetrahydrofuraania ja käsiteltiin 2,5 g:lla bentseeniboronihiappoa ja 0,1 g:lla etikkahappoa. Seosta refluksottiin 30 minuuttia, jäähdytettiin, ja liuotin haihdutettiin pois, jolloin saatiin punainen jäännös. Metanolilla suoritettun trituroinnin jälkeen saatiin 4,65 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-3-hydroksimetyyli-6,11-diokso-1,3-naftaseenidiyylibentseeniboronaattia oranssinpunaisina kiteinä, joiden sulamispiste oli 258-259°C; $[\alpha]_D^{20} = +355,0^\circ$ (c = 0,1 % dioksaanissa).

(B) 1,0 g (1S)-cis-3-asetoksimetyyli-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-6,11-diokso-1,3-naftaseenidiyylibentseeniboronaattia liuotettiin seokseen, jossa oli 100 ml dikloorimetaania ja 100 ml metanolia. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa, ja siihen lisättiin riittävä määrä natriumhydroksidin 0,1 M vesiliuosta voimakkaan purppuranpunaisen värin muodostamiseksi. Seosta sekoitettiin 4 h, ja sen jälkeen reaktio pysäytettiin lisäämällä etikkahappoa, jolloin oranssi väri palautui. Liuotin haihdutettiin pois, ja jäännös trituroitiin käyt-

täen metanolia, jolloin saatiin 0,7 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-3-hydroksimetyyli-6,11-diokso-1,3-naftaseenidiyylibentseeniboronaattia oranssinpunaishina kiteinä, jotka olivat identtisiä menettelytavan (A) mukaisesti valmistetun yhdisteen kanssa.

Esimerkki 2

(a) Liuos, jossa oli 2,0 g (1S)-cis-3-(4-kloorifenyylikarbamoyloksi)metyyli-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-dioksonaftaseenia 200 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 14 ml:ssa dimetyyliformamidia, jäähdytettiin -5°C :een ja käsiteltiin liuoksella, jossa oli 2,0 g 2,3,6-trideoksi-4-0-p-nitrobentsoyyli-3-trifluoriasetamido- α -L-lyksoheksopyranosyylikloridia 20 ml:ssa dikloorimetaania. Sen jälkeen lisättiin pisaroittain 20 minuutin aikana 1,0 g hopeatrifluorimetaanisulfonaattia 25 ml:ssa vedetöntä dietyylieetteriä. Tämän lisäyksen päätyttyä tehtiin vielä kaksi kloorisokerilisäystä, 2,0 g ja 1,0 g, ja kaksi hopeatrifluorimetaanisulfonaattilisäystä, 2,0 g ja 0,5 g, vastaavasti, samanlaisissa olosuhteissa. Sen jälkeen seosta sekoitettiin -5°C :ssa 30 minuuttia, jonka jälkeen se kaadettiin 400 ml:aan 10 % kaliumvetykarbonaattiliuosta ja uutettiin neljällä 200 ml:n erällä dikloorimetaania. Dikloorimetaanuuhtoliuokset kuivatettiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin punaista kumimaista ainetta, joka puhdistettiin kromatografiapylväässä käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluomiseen asetoni-dikloorimetaani-seosta (1:5, v/v). 575 mg:n lisäksi reagoimattomaa dioksonaftaseenilähtöainetta saatiin 1,51 g (1S)-cis-3-(4-kloorifenyylikarbamoyloksi)metyyli-1-[(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido-4-0-p-nitrobentsoyyli- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-dioksonaftaseenia oranssinpunaishina kiteinä, joiden sulamipiste oli $220-222^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -60,1^{\circ}$ ($c = 0,05$ % dioksaanissa).

(b) Kappaleen (a) mukaisesti saatu yhdiste käsiteltiin esimerkissä 1(b) kuvatun menettelytavan mukaisesti, jolloin saatiin (1S)-cis-3-(4-kloorifenyylikarbamoyloksi)metyyli-1-[(2,3,6-trideoksi-3-trifluori-asetamido- Δ -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-dioksonaftaseenia oranssinpunaishina kiteinä, jotka käytettiin ilman perusteellisempaa puhdistamista.

(c) Kappaleen (b) mukaisesti saatu yhdiste käsiteltiin esimerkissä 1(c) kuvatun menettelytavan mukaisesti, jolloin saatiin (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi- Δ -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-3-(4-kloorifenyylikarbamoyloksi)metyyli-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-dioksonaftaseenihydrokloridia oranssinpunaishina jauheena, jonka sulamispiste oli 177-179°C; $[\alpha]_D^{20} = +159,9^\circ$ (c = 0,05 % metanolissa).

Kappaleessa (a) lähtöaineena käytetty (1S)-cis-3-(4-kloorifenyylikarbamoyloksi)metyyli-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-dioksonaftaseeni voidaan valmistaa seuraavasti:

(i) 1,0 g:n (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-3-hydroksimetyyli-6,11-diokso-1,3-nataseenidiyylibentseeniboronaattia annettiin reagoida 0,5 g:n kanssa 4-kloorifenyyli-isosyanaattia 100 ml:ssa pyridiiniä esimerkissä 1(i) kuvatun menetelmän mukaisesti. Eristämällä tuote vastaavalla tavalla saatiin (1S)-cis-3-(4-kloorifenyylikarbamoyloksi)metyyli-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-6,11-diokso-1,3-naftaseenidiyylibentseeniboronaattia punaishina kiinteänä aineena, joka käytettiin ilman perusteellisempaa puhdistamista.

(ii) kappaleen (i) mukaisesti saatu bentseeniboronaatti käsiteltiin esimerkissä 1(ii) kuvatun menettelytavan mukaisesti, jolloin saatiin (1S)-cis-3-(4-kloorifenyylikarbamoyloksi)metyyli-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-dioksonaftaseenia oranssinpunaishina kiteinä, joiden sulamispiste oli 264-265°C;

$[\alpha]_D^{20} = +125,1^\circ$ (c = 0,05 % dioksaanissa).

Esimerkki 3

(a) 1,2 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-3-(4-nitrofenyylikarbamoyloksi)-
 5 metyyli-6,11-dioksonaftaseenia käsiteltiin 2,3,6-tri-
 deoksi-4-O-p-nitrobentsoyyli-3-trifluoriasetamido- α -L-
 lyksoheksopyranosyylikloridilla esimerkissä 2(a) kuvatus-
 menettelytavan mukaisesti. Kromatografisen käsittelyn
 jälkeen saatiin, paitsi 254 mg reagoimatonta dioksonafta-
 10 seenilähtöainetta, myös 959 mg (1S)-cis-1- $\{$ (2,3,6-tri-
 deoksi-3-trifluoriasetamido-4-O-p-nitrobentsoyyli- α -L-
 lyksoheksopyranosyl)oksi $\}$ -1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-
 trihydroksi-3-(4-nitrofenyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-
 dioksonaftaseenia oranssinpunaisina kiteinä, joiden su-
 15 lamispiste oli 208-210°C; $[\alpha]_D^{20} = -60,1^\circ$ (c = 0,05 %
 dioksaanissa).

(b) Kappaleen (a) mukaisesti saatu yhdiste käsi-
 teltiin esimerkissä 1(b) kuvatus menettelytavan mukai-
 sesti, jolloin saatiin (1S)-cis-1- $\{$ (2,3,6-trideoksi-3-
 20 trifluoriasetamido- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi $\}$ -1,2,3,-
 4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-(4-nitrofenyyli-
 karbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseenia oranssinpu-
 naisina kiteinä, jotka käytettiin ilman perusteellisem-
 paa puhdistusta.

(c) Kappaleen (b) mukaisesti saatu yhdiste käsi-
 teltiin esimerkissä 1(c) kuvatus menettelytavan mukaises-
 ti, jolloin saatiin (1S)-cis-1- $\{$ (3-amino-2,3,6-trideoksi-
 25 α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi $\}$ -1,2,3,4,6,11-heksahydro-
 3,5,12-trihydroksi-3-(4-nitrofenyylikarbamoyloksi)-
 30 metyyli-6,11-dioksonaftaseenihydrokloridia oranssinpunai-
 sena jauheena, jonka sulamispiste oli 175-178°C (hajoaa);
 $[\alpha]_D^{20} = -151,80$ (c = 0,05 % metanolissa).

Kappaleessa (a) lähtöaineena käytetty (1S)-cis-
 1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-3-(4-
 35 nitrofenyylikarbamoyloksi)-metyyli-6,11-dioksonaftaseeni

74022

valmistettiin seuraavasti:

(i) Liuosta, jossa oli 1,0 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-3-hydroksimetyyli-6,11-diokso-1,3-naftaseenidiyylibentseeniboronaattia ja 1,0 g 4-nitrobentsoyyliatsidia 100 ml:ssa pyridiiniä, kuumennettiin 75°C:ssa 1,25 h, liuos jäähdytettiin, ja pyridiini haihdutettiin pois. Punaiseen jäännökseen lisättiin 200 ml dikloorimetaania, liukenematon aine poistettiin suodattamalla, ja liuos pestiin 50 ml:lla 5 M suolahappoa ja kahdella 100 ml:n erällä vettä. Vedettömällä natriumsulfaatilla kuivaamisen jälkeen liuotin haihdutettiin pois, jolloin saatiin epäpuhdasta (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-3-(4-nitrofenyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-diokso-1,3-naftaseenidiyylibentseeniboronaattia punaisena kumimaisena aineena, joka käytettiin ilman perusteellisempaa puhdistamista.

(ii) Kappaleen (i) mukaisesti saatu bentseeniboronaatti käsiteltiin esimerkissä 1(ii) kuvatun menettelytavan mukaisesti. Saatiin 950 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-3-(4-nitrofenyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseenia oranssinpunaisina kiteinä, joiden sulamispiste oli 237-239°C; $\chi_D^{20} = +117,4^\circ$ (c = 0,05 % dioksaanissa).

Esimerkki 4

(a) 1,0 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-3-(4-metoksifenyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseenia käsiteltiin 2,3,6-trideoksi-4-0-p-nitrobentsoyyli-3-trifluoriasetamido-L-lyksoheksopyranosyylikloridilla esimerkissä 1(a) kuvatun menetelmän mukaisesti. Kromatografisen käsittelyn jälkeen saatiin, paitsi 60 mg reagoimatonta dioksonaftaseenilähdetä, myös 797 mg (1S)-cis-1-(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido-4-0-p-nitrobentsoyyli-L-lyksoheksopyranosyloksi)-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydrok-

si-3-(4-metoksifenyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseenia oranssinpunaisina kiteinä, joiden sulamispiste oli 241-242°C; $[\alpha]_D^{20} = -69,1^\circ$ (c = 0,05 % dioksaanissa).

5 (b) Kappaleen (a) mukaisesti saatu yhdiste käsiteltiin esimerkissä 1(b) kuvatun menettelytavan mukaisesti, jolloin saatiin (1S)-cis-1-[(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-(4-metoksifenyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseenia oranssipunaisina kiteinä, jotka käytettiin ilman perusteellisempaa puhdistamista.

15 (c) Kappaleen (b) mukaisesti saatu yhdiste käsiteltiin esimerkissä 1(c) kuvatun menettelytavan mukaisesti, jolloin saatiin (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-(4-metoksifenyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseenihydrokloridia oranssinpunaisena jauheena, jonka sulamispiste oli 183-185°C (hajoaa); $[\alpha]_D^{20} = +152-159^\circ$ (c = 0,05 % metanolissa).

20 Kappaleessa (a) lähtöaineena käytetty (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-3-(4-metoksifenyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseeni valmistettiin seuraavasti:

25 (i) 0,7 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-3-hydroksimetyyli-6,11-diokso-1,3-naftaseenidiyylibentseeniboronaattia käsiteltiin 2,0 g:lla 4-metoksibentsoyyliaatsidilla pyridiinissä esimerkissä 3(i) kuvatun menettelytavan mukaisesti, jolloin saatiin (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-3-(4-metoksifenyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-diokso-1,3-naftaseenidiyylibentseeniboronaattia punaisena kumimaisena aineena, joka käytettiin ilman perusteellisempaa puhdistamista.

30 (88) Kappaleen (i) mukaisesti saatu bentseeniboronaatti käsiteltiin esimerkissä 1(ii) kuvatun menettely-

tavan mukaisesti. Saatiin 675 mg (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-3-(4-metoksifenyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseenia oranssinpunaishina kiteinä, joiden sulamispiste oli 196-197°C;

5 $[\alpha]_D^{20} = +156,6^\circ$ (c = 0,05 % dioksaanissa).

Esimerkki 5

(a) 1,4 g (1S)-cis-3-(3-asetoksifenyylikarbamoyloksi)metyyli-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-dioksonaftaseenia käsiteltiin 2,3,6-trideoksi-4-0-p-nitrobentsoyyli-3-trifluoriasetamido- α -L-lyksoheksopyranosyylikloridilla esimerkissä 1(a) kuvatun menetelmän mukaisesti. Kromatografisen käsittelyn jälkeen saatiin, paitsi 191 mg reagoimatonta dioksonaftaseeniläh-

10 töainetta, myös 806 mg (1S)-cis-3-(3-asetoksifenyylikarbamoyloksi)metyyli-1-(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido-4-0-p-nitrobentsoyyli- α -L-lyksoheksopyranosyl)-

15 oksi)-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-dioksonaftaseenia oranssinpunaishina kiteinä, joiden sulamispiste oli 175-177°C; $[\alpha]_D^{20} = -62,8^\circ$ (c = 0,05 % dioksaanissa).

20

(b) 0,95 g kappaleen (a) mukaisesti saatua yhdistettä liuotettiin seokseen, jossa oli 100 ml dikloorimetaania ja 100 ml metanolia. Lisättiin natriumhydroksidin 0,1 M vesiliuosta voimakkaan purppuranpunaisen värin aikaansaamiseksi, ja liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3,5 h. Lisättiin etikkahappoa oranssin värin palauttamiseksi, seos laimennettiin 250 ml:lla vettä, ja liuos uutettiin neljällä 100 ml:n erällä dikloorimetaania. Yhdistetyt dikloorimetaaniuuttoliuokset kuivat-

25 tiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin punaista kumimaista ainetta. Triturointi dietyylieetteriä käyttäen antoi tulokseksi 710 mg (1S)-cis-1-(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi)-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-(3-hydroksifenyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-

30

35

dioksonaftaseenia oranssina jauheena.

(c) 690 mg kappaleen (b) mukaisesti saatua yhdistettä käsiteltiin esimerkissä 1(c) kuvatun menettelytavan mukaisesti, jolloin saatiin 575 mg (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-tideoksi-~~α~~-L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-(3-hydroksifenyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseenihydrokloridia oranssinpunaishana jauheena, jonka sulamispiste oli 179-180°C (hajoaa); $[\alpha]_D^{20} = +135,5^\circ$ (c = 0,05 % metanolissa).

Kappaleessa (a) lähtöaineena käytetty (1S)-cis-3-(3-asetoksifenyylikarbamoyloksi)metyyli-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-dioksonaftaseeni valmistettiin seuraavasti:

(i) Seosta, jossa oli 0,6 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-3-hydroksimetyyli-6,11-diokso-1,3-naftaseenidiyylibentseeniboronaattia ja 0,6 g 3-asetoksibentsoyyliatsidia pyridiinissä, kuumennettiin 80°C:ssa 35 minuuttia, ja sen jälkeen lisättiin vielä 0,7 g 3-asetoksibentsoyyliatsidia. Kuumentamista jatkettiin vielä 45 minuuttia, liuotin haihdutettiin pois, jäännökseen lisättiin 200 ml dikloorimetaania, ja liukenematon aine poistettiin suodattamalla. Suodos pestiin 50 ml:lla 5 M suolahappoa ja kahdella 50 ml:n erällä vettä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin epäpuhdasta (1S)-cis-3-(3-asetoksifenyylikarbamoyloksi)metyyli-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-6,11-diokso-1,3-naftaseenidiyylibentseeniboronaattia oranssinpunaishana kumimaisena aineena, joka käytettiin ilman perusteellisempaa puhdistamista.

(ii) Kappaleessa (i) saatu bentseeniboronaatti käsiteltiin esimerkissä 1(ii) kuvatun menettelytavan mukaisesti. Saatiin 0,71 g (1S)-cis-3-(3-asetoksifenyylikarbamoyloksi)metyyli-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-dioksonaftaseenia punaishana kumimai-

sena aineena, joka käytettiin ilman perusteellisempaa puhdistamista.

Esimerkki 6

(a) 1,1 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,-
 12-tetrahydroksi-3-(metyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-
 dioksonaftaseenia käsiteltiin 2,3,6-trideoksi-4-0-p-nit-
 robentsoyyli-3-trifluoriasetamido- α -L-lyksoheksopyrano-
 syylikloridilla esimerkissä 1(a) kuvatun menetelmän mu-
 kaisesti. Kromatografisen käsittelyn jälkeen saatiin
 (1S)-cis-1-[(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido-4-0-
 p-nitrobentsoyyli- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,-
 6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-(metyylikarbamoyl-
 oksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseenia punaisena kumimaisena
 aineena, joka käytettiin ilman perusteellisempaa puhdis-
 tamista.

(b) Kappaleen (a) mukaisesti saatu yhdiste käsitel-
 tiin esimerkissä 1(b) kuvatun menettelytavan mukaisesti,
 jolloin saatiin (1S)-cis-1-[(2,3,6-trideoksi-3-trifluori-
 asetamido- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-
 heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-(metyylikarbamoyloksi)me-
 tyyli-6,11-dioksonaftaseenia oranssina jauheena, joka
 käytettiin ilman perusteellisempaa puhdistamista.

(c) 650 mg kappaleen (b) mukaisesti saatua yhdis-
 tettä käsiteltiin esimerkissä 1(c) kuvatun menettelyta-
 van mukaisesti, jolloin saatiin (1S)-cis-1-[(3-amino-
 2,3,6-trideoksi- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-
 heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-(metyylikarbamoyloksi)me-
 tyyli-6,11-dioksonaftaseenihydrokloridia oranssinpunai-
 sena jauheena, jonka sulamispiste oli 170-173°C (hajoaa);
 $[\alpha]_D^{20} = +143,8^\circ$ (c = 0,05 % metanolissa).

Kappaleessa (a) lähtöaineena käytetty (1S)-cis-
 1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-3-(metyy-
 likarbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseeni valmistet-
 tiin seuraavasti:

(i) Seosta, jossa oli 1,0 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-
 heksahydro-5,12-dihydroksi-3-hydroksimetyyli-6,11-diokso-

1,3-naftaseenidiyylibentseeniboronaattia ja 2,5 g metyyli-isosyanaattia 100 ml:ssa pyridiiniä, kuumennettiin 70°C:ssa 3 h. Liuotin haihdutettiin pois, jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin, ja liuos pestiin 50 ml:lla 5 M suolahappoa ja kahdella 50 ml:n erällä vettä. Liuos kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin epäpuhdasta (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-3-(metyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-diokso-1,3-naftaseenidiyylibentseeniboronaattia punaisena kumimaisena aineena, joka käytettiin ilman perusteellisempaa puhdistamista.

(ii) Kappaleen (i) mukaisesti saatu bentseeniboronaatti käsiteltiin esimerkissä 1(ii) kuvatun menettelytavan mukaisesti, jolloin saatiin 0,6 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-3-(metyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseenia oranssinpunaisina kiteinä, joiden sulamispiste oli 216-218°C; $[\alpha]_D^{20} = +130^\circ$ (c = 0,05 % dioksaanissa).

Esimerkki 7

(a) 0,9 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-3-(2-tienyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseenia käsiteltiin kahdella 1,8 g:n erällä 2,3,6-trideoksi-4-0-p-nitrobentsoyyl-3-trifluori-asetamido- α -L-lyksoheksopyranosyylikloridia esimerkissä 1(a) kuvatun menettelytavan mukaisesti. Kromatografisen käsittelyn jälkeen saatiin, paitsi 80 mg reagoimattomaa dioksonaftaseenilähtöainetta, myös 800 mg (1S)-cis-[(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido-4-0-p-nitrobentsoyyl- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-(2-tienyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseenia oranssinpunaisina kiteinä, joiden sulamispiste oli 210-212°C.

(b) Kappaleen (a) mukaisesti saatu yhdiste käsiteltiin esimerkissä 1(b) kuvatun menettelytavan mukaisesti, jolloin saatiin (1S)-cis-1-[(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-

heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-(2-tienyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseenia oranssina jauheena, jonka sulamispiste oli 154-157°C; $[\alpha]_D^{20} = +142,3^\circ$ (c = 0,05 % dioksaanissa).

5 (c) Kappaleen (b) mukaisesti saatu yhdiste käsiteltiin esimerkissä 1(c) kuvatus menettelytavan mukaisesti, jolloin saatiin (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-tri-
10 deoksi- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-(2-tienyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseenihydrokloridia oranssinpunaisena jauheena, jonka sulamispiste oli 178-180°C (hajooa); $[\alpha]_D^{20} = +123,8^\circ$ (c = 0,05 % metanolissa).

15 Kappaleessa (a) lähtöaineena käytetty (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-3-(2-tienyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseeni valmistettiin seuraavasti:

(i) Liuosta, jossa oli 1,0 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-3-hydroksimetyyli-6,11-diokso-1,3-naftaseenidiyylibentseeniboronaattia ja 3,0 g
20 tiofeeni-2-karboksyylihappoatsidia 100 ml:ssa pyridiiniä, kuumennettiin 75°C:ssa 1,5 h, liuos jäähdytettiin, ja sen annettiin seisoa huoneen lämpötilassa vielä 16 h. Pyridiini haihdutettiin pois, ja punaiseen jäännökseen lisättiin 200 ml dikloorimetaania. Liukenematon aine poistettiin suodattamalla, ja liuos pestiin 50 ml:lla 5 M suolahappoa ja kahdella 100 ml:n erällä vettä. Vedettömällä
25 natriumsulfaatilla kuivaamisen jälkeen liuotin haihdutettiin pois, ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluoimiseen etyyliasetaatia ja n-heksaanin seosta, jolloin saatiin 1,035 g
30 (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-3-(2-tienyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-diokso-1,3-naftaseenidiyylibentseeniboronaattia oranssinpunaisina kiteinä, joiden sulamispiste oli 243-245°C (etyyliasetaatista);
35 $[\alpha]_D^{20} = +271,5^\circ$ (c = 0,05 % dioksaanissa).

(ii) Kappaleen (i) mukaisesti saatu bentseeni-boronaatti käsiteltiin esimerkissä 1(ii) kuvatun menetellytavan mukaisesti, jolloin saatiin (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-3-(2-tienyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseenia amorfisena oranssinajauheena, jonka sulamispiste oli 144-146°C.

Esimerkki 8

(a) Liuos, jossa oli 1,5 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)metyyli-naftaseenia 100 ml:ssa tetrahydrofuraania, jäähdytettiin -5°C:een, ja siihen lisättiin 2,5 g 2,3,6-trideoksi-4-O-p-nitrobentsoyyli-3-trifluoriasetamido- α -L-arabinoheksopyranosyylikloridia 30 ml:ssa dikloorimetaania. Seosta sekoitettiin, samalla kun siihen lisättiin 30 minuutin aikana liuos, jossa oli 1,25 g hopeatrifluorimetaanisulfonaattia 30 ml:ssa vedetöntä dietyylieetteriä. Tämän lisäyksen päätyttyä lisättiin vielä 1,0 g edellä mainittua kloorisokeria 15 ml:ssa dikloorimetaania, ja sen jälkeen lisättiin 15 minuutin aikana vielä 0,5 g hopeatrifluorimetaanisulfonaattia 15 ml:ssa vedetöntä dietyylieetteriä. Seosta sekoitettiin -5°C:ssa 30 minuuttia, sitten se kaadettiin 500 ml:aan 10 % kaliumvetykarbonaattiliuosta ja uutettiin neljällä 150 ml:n erällä dikloorimetaania. Dikloorimetaaninuuttoliuokset kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin punaista kumimaista ainetta, joka puhdistettiin kiteyttämällä dikloorimetaanista. Saatiin 1,016 g (1S)-cis-1-[(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido-4-O-p-nitrobentsoyyli- α -L-arabinoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)metyyli-naftaseenia punaisina kiteinä, joiden sulamispiste oli 270-272°C; $[\alpha]_D^{20} = +262,9^\circ$ (c = 0,05 % dioksaanissa). Edellä mainitusta kiteytyksestä saatujen emäliuosten kromatografinen käsittely käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluoimi-

seen etyyliasetatti-heksaani-seosta (1:1) antoi tulokseksi vielä 0,16 g samaa tuotetta ja 0,18 g reagoimatonta dioksonaftaseenilähtöainetta.

(b) 1,05 g kappaleen (a) mukaisesti saatua yhdistettä käsiteltiin esimerkissä 1(b) kuvatun menettelytavan mukaisesti, jolloin saatiin 0,79 g (1S)-cis-1-[(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido- α -L-arabinoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)metyyliinaftaseenia oransseina kiteinä, joiden sulamispiste oli 222-224°C; $[\alpha]_D^{20} = +186,0^\circ$ (c = 0,049 % dioksaanissa).

(c) 0,68 g kappaleen (b) mukaisesti saatua yhdistettä käsiteltiin esimerkissä 1(c) kuvatun menettelytavan mukaisesti, jolloin saatiin 0,59 g (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi- α -L-arabinoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)metyyliinaftaseenihydrokloridia oranssinpunaisena jauheena, jonka sulamispiste oli 183 - 185°C (hajoaa); $[\alpha]_D^{20} = +206,6^\circ$ (c = 0,05 % metanolissa).

Esimerkki 9

(a) 1,37 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)metyyliinaftaseenia käsiteltiin 1,75 g:lla 2,3,4,6-tetradeksi-3-trifluoriasetamido- α -L-treoheksopyranosyylikloridia ja 1,25 g:lla hopeatrifluorimetaanisulfonaattia esimerkissä 1(a) kuvatun menettelytavan mukaisesti. Kromatografisen käsittelyn jälkeen, jossa käytettiin adsorbenttina silikageelia ja eluoimiseen dikloorimetaania, joka sisälsi 5 % asetonia, saatiin 462 mg:n lisäksi reagoimatonta dioksonaftaseenilähtöainetta 585 mg (1S)-cis-1-[(2,3,4,6-tetradeksi-3-trifluoriasetamido- α -L-treoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)metyyliinaftaseenia oranssinpunaisina kiteinä, joiden sulamispiste oli 155-160°C; $[\alpha]_D^{20} = +184,6^\circ$ (c = 0,05 % dioksaanissa).

(b) 0,60 g kappaleen (a) mukaisesti saatua yhdistettä liuotettiin 20 ml:aan tetrahydrofuraania, ja liuos lisättiin 60 ml:aan jääkylmää natriumhydroksidin 0,1 M vesiliuosta. Seosta sekoitettiin 0°C:ssa 3 h, ja sen jälkeen liuoksen pH säädettiin arvoon 8-9 lisäämällä suolahapon 0,1 M vesiliuosta. Liuos uutettiin useaan kertaan dikloorimetaanilla, joka sisälsi 10 % etanolia, kunnes uuttoliuokset olivat käytännöllisesti katsoen värittömiä. Yhdistetyt uuttoliuokset pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin punaista kumimaista ainetta. Tämä kumimainen aine liuotettiin 20 ml:aan dikloorimetaania, suodatettiin, ja liuokseen lisättiin 4 ml vetykloridin 0,25 M metanoliliuosta. Lisättiin 200 ml vedetöntä dietyylieetteriä samalla sekoittaen, jolloin saatiin tuotteeksi oranssi saostuma. Suodatuksen ja alipaineessa suoritettujen kuivauksen jälkeen saatiin 440 mg (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,4,6-tetradekso-~~L~~-treoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)metyylinafaseeni-hydrokloridia oranssinpunaisena jauheena, jonka sulamispiste oli 173-175°C (hajoaa); $[\alpha]_D^{20} = +205,1^\circ$ (c = 0,05 % metanolissa).

Esimerkki 10

(a) 50 mg (1S)-cis-[(2,3,4,6-tetradekso-3-trifluoriasetamido-~~L~~-treoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-hydroksimetyyli-6,11-dioksonafaseenia liuotettiin 5 ml:aan vedetöntä pyridiiniä, ja liuokseen lisättiin 100 mg fenyyli-isosyanaattia. Seosta kuumennettiin 70°C:ssa 30 minuuttia, seos jäähdytettiin, ja liuotin haihdutettiin pois. Jäännökseen lisättiin 30 ml dikloorimetaania, pieni määrä liukenematonta ainetta poistettiin suodattamalla, ja suodos puhdistettiin kromatografisesti, jolloin saatiin 52 mg (1S)-cis-1-[(2,3,4,6-tetradekso-3-trifluoriasetamido-~~L~~-treoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-

3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)-
metyyli-naftaseenia, joka oli identtinen esimerkin 9(a)
mukaisesti saadun yhdisteen kanssa.

5 (b) Kappaleen (a) mukaisesti saatu yhdiste käsi-
teltiin esimerkissä 9(b) kuvatulla tavalla, jolloin saa-
tiin (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,4,6-tetradekoksi- α -L-reo-
heksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-tri-
hydroksi-6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)-metyyli-
naftaseenihydrokloridia, joka oli identtinen esimerkin
10 9(b) mukaisesti saadun tuotteen kanssa.

15 Kappaleessa (a) lähtöaineena käytetty (1S)-cis-1-
[(2,3,4,6-tetradekoksi-3-trifluoriasetamido- α -L-reohekso-
pyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydrok-
si-3-hydroksimetyyli-6,11-dioksonaftaseeni valmistettiin
seuraavasti:

(i) Liuos, jossa oli 1,0 g (1S)-cis-3-asetoksi-
metyyli-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-
6,11-dioksonaftaseenia 80 ml:ssa tetrahydrofuraania,
jäähdytettiin -5°C :seen, ja siihen lisättiin 0,7 g
20 2,3,4,6-tetradekoksi-3-trifluoriasetamido- α -L-treohekso-
pyranosyylikloridia 10 ml:ssa dikloorimetaania. Seosta
sekoitettiin, samalla kun siihen lisättiin pisaroittain
20 minuutin aikana liuos, jossa oli 0,5 g hopeatrifluori-
metaanisulfonaattia 15 ml:ssa tetrahydrofuraania. Seos-
25 ta sekoitettiin -5°C :ssa 0,5 h, sen jälkeen se kaadet-
tiin 300 ml:aan 10 % kaliumvetykarbonaattiliuosta ja
uutettiin neljällä 100 ml:n erällä dikloorimetaania. Di-
kloorimetaaniuuttoliuokset kuivattiin vedettömällä nat-
riumsulfaattilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin punais-
30 ta kumimaista ainetta, joka puhdistettiin kromatografia-
pylväässä käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluoi-
miseen etyyliasetaatia ja n-heksaanin seosta (1:1, v/v).
300 mg:n lisäksi reagoim-tonta dioksonaftaseenilähtöai-
netta saatiin 500 mg (1S)-cis-3-asetoksimetyyli-1-
35 [(2,3,4,6-tetradekoksi-3-trifluoriasetamido- α -L-treohekso-
pyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydrok-
si-6,11-dioksonaftaseenia oransseina kiteinä, joiden su-

lampsipiste oli 210-212°C; $[\alpha]_D^{20} = -206,9^\circ$ (c = 0,05 % dioksaanissa).

(ii) 0,5 g edellisen kappaleen mukaisesti saatua yhdistettä liuotettiin seokseen, jossa oli 200 ml dikloorimetaania ja 200 ml metanolia, ja siihen lisättiin riittävä määrä natriumhydroksidin 0,1 M vesiliuosta voimakkaan purppuranpunaisen värin muodostamiseksi. Liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 6 h, ja reaktio pysäytettiin lisäämällä etikkahappoa, jolloin oranssinpunainen väri palautui. Tulokseksi saatu liuos laimennettiin 250 ml:lla vettä ja uutettiin neljällä 100 ml:n erällä dikloorimetaania. Yhdistetyt dikloorimetaaniuuttoliuokset kuivatettiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin oranssia kiteistä ainetta. Triturointi dietyylieetteriä käyttäen antoi tuloseksi 0,36 g (1S)-cis-1-[(2,3,4,6-tetradeoksi-3-trifluoriasetamido- α -L-treoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-hydroksimetyyli-6,11-dioksonaftaseenia oransseina kiteinä, joiden sulamispiste oli 240-242°C; $[\alpha]_D^{20} = +228,1^\circ$ (c = 0,05 % dioksaanissa).

Esimerkki 11

(a) 0,5 g (1S)-cis-1-[(2,3,4,6-tetradeoksi-3-trifluoriasetamido- α -L-treoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-hydroksimetyyli-6,11-dioksonaftaseenia liuotettiin 75 ml:aan vedetöntä pyridiiniä, ja liuokseen lisättiin 1,0 g pyridiini-3-karboksyylihappoatsidia. Seosta kuumennettiin 70°C:ssa 1 h, seos jäähdytettiin, ja liuotin haihdutettiin pois. Punainen jäännös liuotettiin 150 ml:aan dikloorimetaania, ja liuos pestiin kahdella 100 ml:n erällä 2 M etikkahappoa, 100 ml:lla vettä ja 15 % kaliumvetykarbonaattiliuoksella, kunnes poreilua ei enää esiintynyt. Liuos kuivatettiin vedettömällä natriumsulfaatilla, haihdutettiin, ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluoimiseen ensiksi dikloorime-

taania, joka sisälsi 10 % asetonia, epäpuhtauksien elu-
oimiseksi ja sen jälkeen etyyliasetaatia, joka sisäl-
si 5 % metanolia, tuotteen eluoimiseksi. Tuotetta sisäl-
tävät jakeet haihdutettiin, ja punainen jäännös kitey-
tettiin metanoli-dietyylieetteri-seoksesta, jolloin saa-
tiin 0,25 g (1S)-cis-1-[(2,3,4,6-tetradeoksi-3-trifluo-
riasetamido- α -L-treoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-
heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-(3-pyridyy-
likarbamoyloksi)metyyliinaftaseenia oransseina kiteinä,
joiden sulamispiste oli 165-167°C; $[\alpha]_D^{20} = +199,5^\circ$
(c = 0,05 % dioksaanissa).

(b) 0,5 g kappaleen (a) mukaisesti saatua yhdis-
tettä käsiteltiin esimerkissä 9(b) kuvatun menettely-
tavan mukaisesti sillä poikkeuksella, että lisättiin 7 ml
vetykloridin 0,25 M metanoliliuosta dihydrokloridisuolan
muodostumisen varmistamiseksi. Saatiin 430 mg (1S)-cis-
1-[(3-amino-2,3,4,6-tetradeoksi- α -L-treoheksopyranosyl)-
oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-
diokso-3-(3-pyridyylikarbamoyloksi)metyyliinaftaseenidi-
hydrokloridia oranssina jauheena, jonka sulamispiste
oli 177-179°C (hajoaa); $[\alpha]_D^{20} = +146,1^\circ$ (c = 0,05 % me-
tanolissa).

Esimerkki 12

(a) 0,55 g (1S)-cis-1-[(2,3,6-trideoksi-3-trifluo-
riasetamido-4-O-metyyli- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-
1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-hydroksime-
tyyli-6,11-dioksonaftaseenia liuotettiin 50 ml:aan vede-
töntä pyridiiniä, ja liuokseen lisättiin 1,0 g bentsyyli-
isosyanaattia. Seosta kuumennettiin 65°C:ssa 45 mi-
nuuttia. Sen jälkeen lisättiin vielä 0,3 g bentsyyli-
isosyanaattia, ja kuumennettiin 65°C:ssa jatkettiin vie-
lä 1,25 h. Sitten seos jäähdytettiin, ja pyridiini haih-
dutettiin pois. Punainen jäännös puhdistettiin kromato-
grafisesti käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja elu-
oimiseen dikloorimetaania, joka sisälsi 20 % asetonia.
Saostamalla dikloorimetaanista lisäämällä siihen hitaasti

heksaania saatiin 0,5 g (1S)-cis-3-(bentsyylikarbamoyl-
oksi)metyyli-1-[(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido-
4-0- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksa-
hydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-dioksonaftaseenia oranssi-
na jauheena, jonka sulamispiste oli 110-115°C.

5

(b) 0,55 g kappaleen (a) mukaisesti saatua yh-
distettä käsiteltiin esimerkissä 9(b) kuvatun menette-
lytavan mukaisesti, jolloin saatiin 0,484 g (1S)-cis-1-
[(3-amino-2,3,6-trideoksi-4-0-metyyli- α -L-lyksoheksopyra-
nosyl)oksi]-3-(bentsyylikarbamoyloksi)metyyli-1,2,3,4,6,11-
heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-dioksonaftaseeni-
hydrokloridia oranssinpunaisena jauheena, jonka sulamis-
piste oli 167-170°C (hajoaa): $[\alpha]_D^{20} = +162,3^\circ$ (c = 0,05 %
metanolissa).

10

15

Kappaleessa (a) lähtöaineena käytetty (1S)-cis-1-
[(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido-4-0-metyyli- α -L-
lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-
trihydroksi-3-hydroksimetyyli-6,11-dioksonaftaseeni val-
mistettiin seuraavasti:

20

(i) Liuos, jossa oli 4,0 g (1S)-cis-3-asetoksi-
metyyli-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-
6,11-dioksonaftaseenia 320 ml:ssa tetrahydrofuraania,
käsiteltiin 3,2 g:lla 2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetami-
do-4-0-metyyli- α -L-lyksoheksopyranosyylikloridia ja
2,0 g:lla hopeatrifluorimetäänisulfonaattia esimerkis-
sä 10(i) kuvatun menettelytavan mukaisesti. Tuotteen
kromatografisen puhdistuksen jälkeen saatiin, paitsi
2,0 g reagoimatonta dioksonaftaseenilähtöainetta, myös
2,42 g (1S)-cis-3-asetoksimetyyli-1-[(2,3,6-trideoksi-3-
trifluoriasetamido-4-0-metyyli- α -L-lyksoheksopyranosyl)-
oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-
dioksonaftaseenia oransseina kiteinä, joiden sulamispis-
te oli 210-211°C; $[\alpha]_D^{20} = +161,2^\circ$ (c = 0,05 % dioksaa-
nissa).

25

30

35

(ii) 1,5 g kappaleen (i) mukaisesti saatua yh-
distettä käsiteltiin esimerkissä 10(ii) kuvatun menette-

lytavan mukaisesti, jolloin saatiin 1,11 g (1S)-cis-1-
 [(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido-4-0-metyyli- α -L-
 lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-
 trihydroksi-3-hydroksimetyyli-6,11-dioksonaftaseenia
 5 oransseina kiteinä, joiden sulamispiste oli 262-263°C;
 $[\alpha]_D^{20} = -181,3^\circ$ (c = 0,05 % dioksaanissa).

Esimerkki 13

(a) 1,0 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-
 tetrahydroksi-3-[(2-(metoksikarbonyyli)etyyli)karbamoyl-
 10 oksi]metyyli-6,11-dioksonaftaseenia käsiteltiin 1,7 g:lla
 2,3,6-trideoksi-4-0-p-nitrobentsoyyli-3-trifluoriaset-
 amido- α -L-lyksoheksopyranosyylikloridia esimerkissä
 1(a) kuvatun menettelytavan mukaisesti. Kromatografisen
 käsittelyn jälkeen saatiin, patisi 0,2 g reagoimatonta
 15 dioksonaftaseenilähtöainetta, myös 1,0 g (1S)-cis-1-
 [(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido-4-0-p-nitrobentso-
 yyli- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksa-
 hydro-3,5,12-trihydroksi-3-[(2-(metoksikarbonyyli)etyyli)-
 karbamoyloksi]metyyli-6,11-dioksonaftaseenia punaisena
 20 vaahtona, joka käytettiin ilman perusteellisempaa puh-
 distamista.

(b) 1,0 g kappaleen (a) mukaisesti saatua yhdis-
 tettä käsiteltiin esimerkissä 1(b) kuvatun menettelyta-
 van mukaisesti, jolloin saatiin 0,55 g (1S)-cis-1-[(2,3,6-
 25 trideoksi-3-trifluoriasetamido- α -L-lyksoheksopyrano-
 syl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-
 3-[(2-(metoksikarbonyyli)etyyli)karbamoyloksi]metyyli-
 6,11-dioksonaftaseenia oranssina jauheena, jonka sula-
 mispiste oli 135-145°C; $[\alpha]_D^{20} = +155,3^\circ$ (c = 0,05 %
 30 deioksaanissa).

(c) 0,5 g kappaleen (b) mukaisesti saatua yhdis-
 tettä liuotettiin 10 ml:aan tetrahydrofuraania ja li-
 sättiin 70 ml:aan natriumhydroksidin 0,1 M vesiliuosta.
 Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 45 minuuttia,
 35 ja sen jälkeen siihen lisättiin 2 M suolahappoa, kun-

nes liuoksen pH oli noin 7. Lisättiin 175 ml vettä, ja liuos uutettiin kolmella 350 ml:n erällä n-butanolia. Yhdistetyt n-butanoliuuttoliuokset pestiin kolmella 200 ml:n erällä tislattua vettä, ja n-butanolikerros

5 haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin oranssia kiinteätä ainetta. Tämä kiinteä aine suspentoitiin 25 ml:aan metanolia, ja siihen lisättiin 2,5 ml vetykloridin 0,175 M metanoliliuosta. Sen jälkeen kun suurin osa kiinteästä aineesta oli liuennut, liuos suodatettiin ja

10 väkevöitiin 15 ml:n tilavuuteen. Lisättiin samalla sekoittaen 250 ml vedetöntä dietyylieetteriä, ja saostunut tuote erotettiin suodattamalla ja kuivattiin alipaineessa, jolloin saatiin 0,25 g (1S)-cis-[(3-amino-2,3,6-trideoksi-~~L~~-lyksoheksopyranosyl)oksi]-3-[(2-karboksietyyli)karbamoyloksi]metyyli-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-dioksonaftaseenihydrokloridia oranssin-

15 punaisena jauheena, jonka sulamispiste oli 155-163°C (hajoaa); $[\alpha]_D^{20} = +125,6^\circ$ (c = 0,05 % metanolissa).

Käppäleessä (a) lähtöaineena käytetty (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-3-[(2-(metoksikarbonyyli)etyyli)karbamoyloksi]metyyli-6,11-dioksonaftaseeni valmistettiin seuraavasti:

20 Liuosta, jossa oli 1,0 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-3-hydroksimetyyli-6,11-diokso-1,3-naftaseenidiyylibentseeniboronaattia ja 0,88 g metyyli-3-isosyanaattipropionaattia 12 ml:ssa vedetöntä pyridiiniä, sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4 vrk. Pyridiini haihdutettiin pois alipaineessa, ja punainen jäännös liuotettiin seokseen, jossa oli 60 ml dikloori-

25 metaania, 1,33 ml 2-metyyli-2,4-pentaanidiolia ja 0,66 ml jääetikkaa. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 40 h. Liuos laimennettiin 500 ml:lla dikloorimetaania, ja pestiin näljällä 150 ml:n erällä vettä. Vedettömällä natriumsulfaatilla kuivaamisen jälkeen liuotin haihdutettiin pois, jolloin saatiin punainen kiteinen tuote.

30 Triturointi dietyylieetteriä käyttäen antoi tulokseksi 0,84 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetra-

hydroksi-3- $\left[\left(2-(\text{metoksikarbonyyli})\text{etyyli} \right) \text{karbamoyloksi} \right]$ -
 metyyli-6,11-dioksonaftaseenia oranssinpunaishina kitei-
 nä, joiden sulamispiste oli 146-149°C; $[\alpha]_D^{20} = +113,9^\circ$
 (c = 0,05 % dioksaanissa).

5

Esimerkki 14

(a) 0,526 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-
 1,3,5,12-tetrahydroksi-3- $\left[\left(2-(\text{metoksikarbonyyli})\text{etyyli} \right) \text{karbamoyloksi} \right]$ -
 metyyli-6,11-dioksonaftaseenia käsitel-
 tiin 0,9 g:lla 3-klooriasetamido-2,3,6-trideoksi-4-0-
 10 p-nitrobentsoyyli- α -L-lyksoheksopyranosyylikloridia
 esimerkissä 1(a) kuvatus menettelytavan mukaisesti. Kro-
 matografisen käsittelyn jälkeen saatiin, paitsi 0,146 g
 reagoimatonta dioksonaftaseenilähtöainetta, myös 0,355 g
 (1S)-cis-1- $\left[(3\text{-klooriasetamido-2,3,6-trideoksi-4-0-p-} \right.$
 15 nitrobentsoyyli- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi $\left. \right]$ -1,2,3,4,6,11-
 heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3- $\left[\left(2-(\text{metoksikarbonyyli})\text{-} \right. \right.$
 etyyli $\left. \right]$ karbamoyloksi $\left. \right]$ metyyli-6,11-dioksonaftaseenia
 oranssina jauheena, joka käytettiin ilman perusteellisem-
 paa puhdistamista.

20 (b) 0,35 g kappaleen (a) mukaisesti saatua yhdis-
 tettä käsiteltiin esimerkissä 1(b) kuvatus menettelyta-
 van mukaisesti, jolloin saatiin 0,177 g (1S)-cis-1- $\left[(3\text{-} \right.$
 klooriasetamido-2,3,6-trideoksi- α -L-lyksoheksopyrano-
 syl)oksi $\left. \right]$ -1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-
 25 $\left[\left(2-(\text{metoksikarbonyyli})\text{etyyli} \right) \text{karbamoyloksi} \right]$ metyyli-6,11-
 dioksonaftaseenia oranssina jauheena, jonka sulamispis-
 te oli 135-145°C; $[\alpha]_D^{20} = +135,9^\circ$ (c = 0,05 % dioksaanis-
 sa).

30 (c) 0,1 g kappaleen (b) mukaisesti saatua yhdistet-
 tä suspentoitiin 100 ml:aan etanolia, joka sisälsi 50 mg
 tioureaa. Seosta refluksoitiin 26 h, seos jäädytet-
 tiin, ja liuotin haihdutettiin pois. Jäännös liuotet-
 tiin 100 ml:aan vettä, ja pH säädettiin arvoon 3 suola-
 hapolla. Liuos uutettiin kolmella 50 ml:n erällä diklooo-
 35 rimetaania, ja nämä uuttoliuokset heitettiin pois. Vesi-

kerroksen pH säädettiin arvoon 7 lisäämällä laimeata natriumbikarbonaattiliuosta, ja sen jälkeen se uutettiin kolmella 50 ml:n erällä dikloorimetaania, joka sisälsi 10 % metanolia. Yhdistetyt uuttoliuokset kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja haihdutettiin. Jäännös liuotettiin 20 ml:aan metanolia, ja liuos suodatettiin. Suodos käsiteltiin 1 ml vetykloridin 0,175 M metanoliliuosta, ja sen jälkeen siihen lisättiin 250 ml vedetöntä dietyylieetteriä ja 100 ml n-heksaania. Saostunut tuote erotettiin suodattamalla ja kuivattiin alipaineessa, jolloin saatiin 57 mg (1S)-cis- γ -(3-amino-2,3,6-trideoksi- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3- γ -(2-(metoksikarbonyyli)-etyyli)karbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseenihydrokloridia oranssina jauheena, jonka sulamispiste oli 145 - 150°C (hajooa); $[\alpha]_D^{20} = +146,8^\circ$ (c = 0,05 % metanolissa).

Esimerkki 15

10 mg (1S)-cis- γ -(3-amino-2,3,6-trideoksi- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi-3- γ -(2-karboksietyyli)karbamoyloksi)metyyli-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-dioksonaftaseenihydrokloridia liuotettiin 5 ml:aan metanolia, ja liuokseen lisättiin 0,5 ml vetykloridin 0,175 M metanoliliuosta. Liuoksen annettiin seisoa 4°C:ssa pimeässä 48 h, ja sen jälkeen se kaadettiin 50 ml:aan vettä. Hapan vesiliuos uutettiin kahdella 20 ml:n erällä dikloorimetaania, ja nämä uuttoliuokset heitettiin pois. Vesiliuos neutraloitiin lisäämällä natriumbikarbonaattia ja uutettiin sitten kolmella 30 ml:n erällä dikloorimetaania, joka sisälsi 10 % metanolia. Yhdistetyt uuttoliuokset kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin punainen jäännös, joka liuotettiin 2 ml:aan metanolia ja suodatettiin. Suodos käsiteltiin 0,1 ml:lla vetykloridin 0,175 M metanoliliuosta, ja sen jälkeen siihen lisättiin 25 ml dietyylieetteriä ja 10 ml n-heksaania. Saostunut tuote erotettiin

suodattamalla ja kuivattiin alipaineessa, jolloin saatiin 6 mg (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-[[2-(metoksikarbonyyli)etyyli]karbamoyloksi]metyyli-6,11-dioksonaftaseeni-hydrokloridia oranssin jauheena, joka oli identtinen esimerkin 14 mukaisesti saadun tuotteen kanssa.

Esimerkki 16

(a) Seosta, jossa oli 0,405 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-diokso-3-[[2-(propyylikarbamoyyli)etyyli]karbamoyloksi]metyyli-naftaseenia tetrahydrofuraanin (25 ml) ja dioksaanin (15 ml) seoksessa, käsiteltiin yhteensä 0,7 g:lla 2,3,6-trideoksi-4-0-p-nitrobentsoyyli-3-trifluoriasetamido- α -L-lyksoheksapyranosyylikloridia esimerkissä 1(a) kuvatun menettelytavan mukaisesti. Kromatografisen käsittelyn jälkeen saatiin, paitsi 0,12 g reagoimatonta dioksonaftaseenilähtöainetta, myös 0,291 g (1S)-cis-1-[(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido-4-0-p-nitrobentsoyyli- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-[[2-(propyylikarbamoyyli)etyyli]karbamoyloksi]metyyli-naftaseenia oranssinpunaisena kumimaisena aineena.

(b) Kappaleen (a) mukaisesti saatu yhdiste käsiteltiin esimerkissä 1(b) kuvatun menettelytavan mukaisesti, jolloin saatiin (1S)-cis-1-[(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-[[2-(propyylikarbamoyyli)etyyli]karbamoyloksi]metyyli-naftaseenia oranssina jauheena, jonka sulamispiste oli 127-136°C (hajoaa); $[\alpha]_D^{20} = +133,3^\circ$ (c = 0,05 % dioksaanissa).

(c) Kappaleen (b) mukaisesti saatu yhdiste käsiteltiin esimerkissä 1(c) kuvatun menettelytavan mukaisesti, jolloin saatiin (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-tri-

deoksi- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi)-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3- $\{2-(\text{propyyli-karbamoyyli})\text{etyyli}\}$ karbamoyloksi)metyyliinaftaseeni-hydrokloridia oranssinpunaishen jauheena, jonka sulamispiste oli 152-162°C (hajooa); $[\alpha]_D^{20} = +169,5^\circ\text{C}$ (c = 0,05% metanolissa).

Kappaleessa (a) lähtöaineena käytetty (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-diokso-3- $\{2-(\text{propyylikarbamoyyli})\text{etyyli}\}$ karbamoyloksi)-metyyliinaftaseeni valmistettiin seuraavasti:

(i) Seosta, jossa oli 0,2 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-3- $\{2-(\text{metoksikarboonyyli})\text{etyyli}\}$ karbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseenia ja 0,05 g bentseeniboronihappoa 60 ml:ssa tetrahydrofuraania, joka sisälsi 4 pisaraa jäätikkoa, kuumennettiin 80°C:ssa 2 h. Liuotin haihdutettiin pois, jolloin jäännöstilavuudeksi tuli 8 ml; ja jäännökseen lisättiin 32 ml natriumhydroksidin 0,1 M vesiliuosta. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2,5 h, ja sen jälkeen seoksen pH säädettiin arvoon 2 lisäämällä pisarointain väkevää suolahappoa. Seos laimennettiin 200 ml:lla vettä, ja tuote uutettiin 100 ml:lla n-butanolia ja sen jälkeen 50 ml:lla n-butanolia. n-butanoliuuttoliuokset yhdistettiin ja haihdutettiin. Punainen kiteinen jäännös trituroitiin käyttäen dietyylieetteriä ja suodatettiin, jolloin saatiin 0,2 g (1S)-cis-3- $\{2-(\text{karboksietyyli})\}$ karbamoyloksi)metyyli-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-6,11-diokso-1,3-naftaseenidiyylibentseeniboronaattia oranssina jauheena, joka käytettiin seuraavassa vaiheessa ilman perusteellisempaa puhdistamista.

(ii) 0,2 g kappaleen (i) mukaisesti saatu yhdistettä suspentoitiin 44 ml:aan dikloorimetaania, ja siihen lisättiin 0,2 g oksalyylidikloridia ja 2 pisaraa dimetyyliformamidia. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 h kosteudelta suojattuna, jolloin saatiin punainen

liuos. Tämä liuos jäähdytettiin 0°C:een, ja siihen lisät-
 tiin 0,4 g n-propyyliamiinia. 2,5 h:n kuluttua liuos
 laimennettiin 100 ml:lla dikloorimetaania, ja syntynyt
 liuos pestiin 50 ml:lla 10 % suolahappoa ja sen jäl-
 5 keen 50 ml:lla vettä. Vedettömällä natriumsulfaatilla
 kuivaamisen jälkeen liuos väkevöitiin 20 ml:n tilavuuteen,
 ja siihen lisättiin 2 ml 2-metyyli-2,4-pentaanidiolia
 ja 5 pisaraa jääetikkaa. Liuoksen annettiin seisoa huoneen
 lämpötilassa 52 h, ja sen jälkeen se laimennettiin 100 ml:
 10 lla dikloorimetaania, pestiin neljällä 50 ml:n erällä
 vettä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja
 haihdutettiin, jolloin saatiin punaista kiteistä ainetta.
 Triturointi dietyylieetteriä käyttäen antoi tulokseksi
 0,14 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetra-
 15 hydroksi-6,11-diokso-3- $\left\{ \left[2-(\text{propyylikarbamoyyli})\text{etyyli} \right] - \right.$
 $\left. \text{karbamoyloksi} \right\}$ metyyliinaftaseenia oranssinpunaisina kitei-
 nä, joiden sulamispiste oli 120-125°C; $[\alpha]_D^{20} = +86,9^\circ$
 (c = 0,05 % dioksaanissa).

Esimerkki 17

20 (a) 0,5 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-
 1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-diokso-3- $\left\{ \left[2-(\text{propyylikarba-} \right. \right.$
 $\left. \text{moyyli})\text{etyyli} \right\}$ karbamoyloksi metyyliinaftaseenia liuotet-
 tiin seokseen, jossa oli 30 ml vedetöntä tetrahydrofu-
 raania ja 15 ml dioksaania, ja liuos käsiteltiin yhteen-
 25 sä 1,0 g:lla 2,3,6-trideoksi-4-O-p-nitrobentsoyyli-
 3-trifluoriasetamido- α -L-arabinoheksopyranosyylikloridia
 esimerkissä 8(a) kuvatun menettelytavan mukaisesti. Sen
 jälkeen kun oli suoritettu kromatografinen käsittely
 käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluoimiseen ensin
 30 etyyliasetaattia ja sen jälkeen etyyliasetaattia, joka
 sisälsi 5 % metanolia, saatiin, paitsi 0,165 g reagoi-
 matonta dioksonaftaseenilähtöainetta, myös 0,173 g (1S)-
 cis-1- $\left\{ (2,3,6\text{-trideoksi-3-trifluoriasetamido-4-O-p-nitro-} \right.$
 $\left. \text{bentsoyyli-}\alpha\text{-L-arabinoheksopyranosyl})\text{oksi} \right\}$ -1,2,3,4,6,11-
 35 heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3- $\left\{ \left[2-(\text{propyyli-} \right. \right.$

karbamoyyli)etyyli)karbamoyloksi)metyylinaftaseenin ja vastaavan β -isomeerin seosta.

(b) Kappaleen (a) mukaisesti saatu glykosidien seos käsiteltiin esimerkissä 1(b) kuvatun menettelytavan mukaisesti, jolloin saatiin vastaavien hydroksiglykosidien seos. Seos erotettiin komponenteikseen kromatografisesti käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluomiseen etyyliasetaattia, jolloin saatiin (1S)-cis-1- β -(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido- α -L-arabinoheksopyranosyl)oksi)-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-3- β -(2-(propyylikarbamoyyli)etyyli)karbamoyloksi)-metyylinaftaseenia oransseina kiteinä, joiden sulamispiste oli 232-235°C (hajoaa); $[\alpha]_D^{20} = +186,0^\circ$ (c = 0,05 % dioksaanissa); ja (1S)-cis-1- β -(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido- β -L-arabinoheksopyranosyl)oksi)-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3- β -(2-(propyylikarbamoyyli)etyyli)karbamoyloksi)-metyylinaftaseenia oransseina kiteinä, joiden sulamispiste oli 200-209°C (hajoaa); $[\alpha]_D^{20} = +202,0^\circ$ (c = 0,05 % dioksaanissa).

(c) Kappaleen (b) mukaisesti saatu α -glykosidi käsiteltiin esimerkissä 1(c) kuvatun menettelytavan mukaisesti, jolloin saatiin (1S)-cis-1- β -(3-amino-2,3,6-trideoksi- α -L-arabinoheksopyranosyl)oksi)-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3- β -(2-(propyylikarbamoyyli)etyyli)karbamoyloksi)-metyylinaftaseeni-hydrokloridia oranssina jauheena, jonka sulamispiste oli 158-165°C (hajoaa); $[\alpha]_D^{20} = +198,8^\circ$ (c = 0,05 % metanolissa).

30 Esimerkki 18

(a) Liuosta, jossa oli 690 mg (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-diokso-3- β -(1(R)-(fenyylikarbamoyloksi)etyyli)naftaseenia 69 ml:ssa tetrahydrofuraania, sekoitettiin -2°C:ssa tyypeä suojakaasuna käyttäen, ja siihen lisättiin samanaikaisesti 1 h:n aika-

nana liuokset, joissa oli 698 g 2,3,6-trideoksi-4-0-p-nitrobentsoyyli-3-trifluoriasetamido- -L-lyksoheksopyranosyylikloridia 11,5 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 614 mg hopeatrifluorimetaanisulfonaattia 19 ml:ssa dietyylieetteriä. Sen jälkeen kun seosta oli sekoitettu vielä 1 h -2°C:ssa, seokseen lisättiin 30 minuutin aikana vielä 698 mg edellä mainittua kloorisokeria 11,5 ml:ssa tetrahydrofuraania ja vielä 614 mg hopeatrifluorimetaanisulfonaattia 19 ml:ssa dietyylieetteriä. Seosta sekoitettiin -2°C:ssa vielä 2,5 h, ja sitten se kaadettiin seokseen, jossa oli 365 ml 10 % kaliumvetykarbonaattiliuosta ja 154 ml etyyliasetaattia. Seos suodatettiin, suodos siirrettiin erotussuppiloon, ja kerrokset erotettiin. Orgaaninen kerros pestiin kahdella 518 ml:n erällä vettä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin punainen öljy. Tämä öljy puhdistettiin kromatografisesti pylväässä, jossa oli 200 g silikageeliä, käyttäen eluoimiseen 1,4 l etyyliasetaatin ja petrolieetterin (kp. 60-80°C) seosta (1:2, v/v) ja 300 ml etyyliasetaatin ja petrolieetterin (kp. 60-80°C) seosta, jossa tilavuussuhde oli 2:1. Saatiin 710 mg (1S)-cis-1-[(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido-4-0-p-nitrobentsoyyli)-(L-lyksoheksopyranosyloksi)-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-(1(R)-(fenyylikarbamoyloksi)etyyli)naftaseenia kirkkaan oransseina kiteinä, joiden sulamispiste oli 198-204°C ja $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$ (c = 0,1 % dioksaanissa) dikloorimetaanista kiteyttämisen jälkeen.

(b) 690 mg kappaleen (a) mukaisesti saatu yhdistettä liuotettiin 5 ml:aan dikloorimetaania, ja liuos laimennettiin 525 ml:lla metanolia. Syntynyt liuos jäähdytettiin 0°C:een, ja siihen lisättiin 8,5 ml natriumhydroksidin 0,1 M vesiliuosta. Voimakkaan purppuranpu-naista seosta sekoitettiin 0°C:ssa 30 minuuttia, ja sen jälkeen siihen lisättiin jäätikkoa pisaroittain, kunnes

liuos muuttui kirkkaan punaiseksi. Liuos väkevöitiin alipaineessa noin 100 ml:n tilavuuteen, sitten se kaadettiin 900 ml:aan vettä ja uutettiin kahdella 200 ml:n erällä etyyliasetaattia. Yhdistetyt uuttoliuokset kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin. Epäpuhdas tuote puhdistettiin kromatografisesti pylväässä, jossa oli 125 g silikageeliä, käyttäen eluimiseen 1,5 l dikloorimetaania, 1 l asetoni-dikloorimetaani-seosta (5:95, v/v) ja 1 l asetonidikloorimetaani-seosta (10:90, v/v). Saatiin 240 mg (1S)-cis-1-[(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido- α -L-lyksoheksopyranosyl)-oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3- β -(R)-(fenyylikarbamoyloksi)etyyli)naftaseenia kirkkaan punaisena kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 158-162°C; $[\alpha]_D^{20} = +216^\circ$ (c = 0,1 % dioksainissa).

(c) Liuos, jossa oli 350 mg kappaleen (b) mukaisesti saatua yhdistettä 7 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin 55 ml:aan natriumhydroksidin 0,1 M vesiliuosta, ja voimakkaan purppuranpunaista seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa tyypeä suojakaasuna käyttäen 30 minuuttia. Liuoksen pH säädettiin arvoon 8 lisäämällä 5 M suolahappoa, ja seos uutettiin viidellä 80 ml:n erällä dikloorimetaania. Yhdistetyt uuttoliuokset pestiin 80 ml:lla vettä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin punaista kumimaista ainetta. Tämä kumimainen aine liuotettiin seokseen, jossa oli 10 ml dikloorimetaania ja 1 ml metanolia. Lisättiin 2,1 ml vetykloridin 0,25 M metanoli-liuosta ja sen jälkeen 63 ml dietyylieetteriä. Seoksen annettiin seisoa 0°C:ssa yön yli. Tuote erotettiin suodattamalla, pestiin dietyylieetterillä ja kuivattiin alipaineessa, jolloin saatiin 215 mg (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi- α -L-lyksoheksopyranosyl)-oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-

3- $\{1(R)-(fenyylikarbamoyloksi)etyyli\}$ naftaseenihydro-
kloridia kirkkaan oranssina jauheena, jonka sulamispis-
te oli 169-171°C; $[\alpha]_D^{20} = +217^\circ$ (c = 0,1 % metanolissa).

Kappaleessa (a) lähtöaineena käytetty (1S)-cis-
1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-
diokso-3- $\{1(R)-(fenyylikarbamoyloksi)etyyli\}$ naftaseeni
valmistettiin seuraavasti:

(i) 0,70 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-
dihydroksi-3- $\{1(R)-(hydroksi)etyyli\}$ -6,11-diokso-1,3-
naftaseenidyylibentseeniboronaattia liuotettiin 80 ml:aan
pyridiiniä, ja liuokseen lisättiin 510 mg fenyyli-iso-
syanaattia. Seosta kuumennettiin 60°C:ssa 3 h, seos jääh-
dytettiin, ja liuotin haihdutettiin pois. Jäännökseen
lisättiin 16 ml dikloorimetaania, pieni määrä väritöntä
liukenematonta ainetta poistettiin suodattamalla, ja
suodos laimennettiin lisäämällä vielä 144 ml dikloorime-
taania. Syntynyt liuos pestiin 80 ml:lla 2 M suolahappoa
ja 80 ml:lla vettä, kuivattiin vedettömällä natriumsul-
faatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 900 mg (1S)-
cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-6,11-diokso-
3- $\{1(R)-(fenyylikarbamoyloksi)etyyli\}$ -1,3-naftaseenidi-
yylibentseeniboronaattia punaisena kiinteänä aineena,
joka käytettiin ilman perusteellisempaa puhdistamista.

(ii) Kappaleen (i) mukaisesti saatu bentseeniboro-
naatti liuotettiin seokseen, jossa oli 70 ml dikloori-
metaania, 13 ml 2-metyyli-2,4-pentaanidiolia ja 3,5 ml
jääetikkaa, ja liuosta refluoksoitiin 2,5 h. Sen jälkeen
liuos jäähdytettiin ja pestiin neljällä 170 ml:n erällä
vettä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja
haihdutettiin. Jäännös trituroitiin käyttäen 20 ml di-
etyylieetteriä ja suodatettiin, jolloin saatiin 610 mg
(1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-
6,11-diokso-3- $\{1(R)-(fenyylikarbamoyloksi)etyyli\}$ nafta-
seenia punaisina kiteinä, joiden sulamispiste oli 229,5 -
334°C; $[\alpha]_D^{20} = +205^\circ$ (c = 0,1 % dioksaanissa).

Kappaleessa (i) lähtöaineena käytetty (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-3-(1(R)-(hydroksi)etyyli)-6,11-diokso-1,3,-naftaseenidiyylibentseeni-boronaatti valmistettiin seuraavasti:

5 Liuos, jossa oli 10,0 g (S)-3'-asetyyli-1',2',3',4'-tetrahydro-3'-hydroksi-5',8'-dimetoksispiro[1,3-ditio-
laani-2,1'-naftaleenia] 250 ml:ssa vedetöntä tetrahydro-
furaania, jäähdytettiin -78°C:een, ja siihen lisättiin
muutaman minuutin aikana liuos, jossa oli 1,12 g litium-
10 alumiinihydridiä 75 ml:ssa dietyylieetteriä. Seosta se-
koitettiin -78°C:ssa tyypeä suojakaasuna käyttäen 30 mi-
nuuttia, ja sen jälkeen lisättiin vielä 1,12 g litium-
aluumiinihydridiä 75 ml:ssa dietyylieetteriä. 45 minuutin
kokonaisreaktioajan kuluttua seokseen lisättiin varovas-
15 ti 250 ml 2 M suolahappoa ja sen jälkeen 750 ml vettä.
Seos uutettiin kolmella 600 ml:n erällä dikloorimetaa-
nia, ja yhdistetyt uuttoliuokset pestiin 300 ml:lla vet-
tä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin,
jolloin saatiin (3'S)-1',2',3',4'-tetrahydro-3'-hydroksi-
20 3'-(1-(hydroksi)etyyli)-5',8'-dimetyylispiro[1,3-ditio-
laani-2,1'-naftaleenia] isomeeriseoksena värittömän ku-
mimaisen aineen muodossa, joka käytettiin ilman perus-
teellisempaa puhdistamista.

Edellisen kappaleen mukaisesti saatu tuote liuotet-
25 tiin 100 ml:aan pyridiiniä, ja liuokseen lisättiin 15 ml
etikkahappoanhydridiä. Seoksen annettiin seisoa huoneen
lämpötilassa yön yli. Seokseen lisättiin 200 g jäätä ja
sen jälkeen 200 ml 6 M suolahappoa. Syntynyt seos uutet-
tiin sitten kolmella 200 ml:n erällä dikloorimetaania.
30 Yhdistetyt uuttoliuokset pestiin 200 ml:lla 2 M suola-
happoa ja 200 ml:lla vettä, kuivattiin magnesiumsulfaa-
tilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 11,6 g (3'S)-3'-
(1-(asetoksi)etyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-3'-hydroksi-5',8'-
dimetoksispiro[1,3-ditio-laani-2,1'-naftaleenia] isomeeri-
35 seoksena värittömän kumimaisen aineen muodossa, joka

käytettiin ilman perusteellisempaa puhdistamista.

Edellisen kappaleen mukaisesti saatu tuote liuotettiin 115 ml:aan tetrahydrofuraania, ja liuos lisättiin 10 minuutin aikana suspensioon, jossa oli 36,7 g elohopea(II)oksidia ja 36,7 g elohopea(II)kloridia metanolin (1,15 l) ja veden (100 ml) seoksessa ja jota sekoitettiin. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1,75 h, ja sen jälkeen se väkevöitiin alipaineessa noin puoleen tilavuudestaan. Syntynyt seos laimennettiin 1,57 l:lla dikloorimetaania ja suodatettiin sitten. Suodos pestiin kolmella 1 l:n erällä vettä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 8,2 g (3S)-3-[1-(asetoksi)etyyli]-1,2,3,4-tetrahydro-3-hydroksi-5,8-dimetoksi-1-oksonaftaleenia isomeeriseoksena värittömän öljyn muodossa, joka käytettiin ilman perusteellisempaa puhdistamista.

Edellisen kappaleen mukaisesti saatu tuote liuotettiin 425 ml:aan tetrahydrofuraania, ja liuokseen lisättiin 1,9 g natriumboorihydridiä. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa typpeä suojakaasuna käyttäen 2 h. Seokseen lisättiin vielä 1,9 g natriumboorihydridiä, ja sekoittamista jatkettiin vielä 1 h. Seokseen lisättiin vähitellen 160 ml 2 M suolahappoa, ja sen jälkeen seos uutettiin kolmella 160 ml:n erällä dikloorimetaania. Yhdistetyt uuttoliuokset pestiin 50 ml:lla vettä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin. Jäännös liuotettiin 500 ml:aan tolueenia, ja siihen lisättiin 4,56 g bentseeniboorihappoa, 0,16 g p-tolueenisulfonihappoa ja 0,5 ml jääetikkaa. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa typpeä suojakaasuna käyttäen yön yli, ja sitten se pestiin kahdella 100 ml:n erällä 10 % kaliumvetykarbonaattiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 9,5 g väritöntä öljyä. Saatu raakatuote liuotettiin 100 ml:aan dietyylieetteriä, ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 h. Suodatuk-

- sen jälkeen saatiin 4,07 g (1S)-cis-3-(1R)-(asetoksi)-
 etyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-5,8-dimetoksi-1,3-naftaleeni-
 diyylibentseeniboronaattia valkoisina kiteinä, joiden
 sulamispiste oli 176-179°C; $[\alpha]_D^{20} = +65,5^\circ$ (c = 0,1 %
 5 kloroformissa). Emäliuos väkevöitiin 20 ml:n tilavuuteen
 ja suodatettiin, jolloin saatiin toinen erä tuotetta,
 joka painoi 2,10 g. Haihduttamalla toinen emäliuos saa-
 tiin 3,4 g:n jäännös, josta osittaisen kromatografia-
 10 pylväässä suoritettua erottamisen ja sitä seuranneen jako-
 kiteytyksen jälkeen saatiin (1S)-cis-3-(1S)-(asetoksi)-
 etyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-5,8-dimetoksi-1,3-naftaleeni-
 diyylibentseeniboronaattia valkoisina kiteinä, joiden
 sulamispiste oli 148-149°C; $[\alpha]_D^{20} = +22,8^\circ$ (c = 0,1 %
 kloroformissa).
- 15 Liuos, jossa oli 11,94 g ammoniumcerium(IV)nit-
 raattia 200 ml:ssa vettä, lisättiin 5 minuutin aikana
 liuokseen, jossa oli 4,32 g edellä mainittua (1S)-cis-3-
 (1R)-(asetoksi)etyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-5,8-dimetoksi-
 1,3-naftaleenidiyylibentseeniboronaattia 200 ml:ssa
 20 asetonitriiliä ja jota sekoitettiin. Seosta sekoitettiin
 huoneen lämpötilassa vielä 5 minuuttia, ja sitten se
 kaadettiin 1 l:aan vettä. Syntynyt seos uute-tiin nel-
 jällä 270 ml:n erällä dikloorimetaania, ja yhdistetyt
 uuttoliuokset pestiin 270 ml:lla vettä, kuivatettiin mag-
 25 nesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin
 (1S)-cis-3-(1R)-(asetoksi)etyyli)-1,2,3,4,5,8-heksahydro-
 5,8-diokso-1,3-naftaseenidiyylibentseeniboronaattia kel-
 taisena öljynä, joka käytettiin ilman perusteellisempaa
 puhdistamista.
- 30 2,40 g trans-1,2-diasetoksi-1,2-dihydrobentsosyk-
 lobutaania lisättiin liuokseen, jossa oli edellisen kap-
 paleen mukaisesti valmistettu bentseeniboronaatti 214 ml:
 ssa ksyleeniä, ja seosta kuumennettiin 140°C:ssa tyypeä
 suojakaasuna käyttäen 3 h. Liuos jäädytettiin, ja liuotin
 35 haihdutettiin pois, jolloin saatiin valkoinen kiteinen

tuote, joka pestiin dietyylieetterillä ja suodatettiin, jolloin saatiin 3,6 g (1S)-cis-3-[(1R)-(asetoksi)etyyli]-1,2,3,4,5,12-heksahydro-5,12-diokso-1,3-naftaseenidiiyylibentseeniboronaattia keltaisina kiteinä, joiden sulamispiste oli 175-184°C; $[\alpha]_D^{20} = +147,5^\circ$ (c = 0,1 % kloroformissa).

3,6 g edellisen kappaleen mukaisesti saatua yhdistettä liuotettiin seokseen, jossa oli 175 ml vedetöntä pyridiiniä ja 90 ml etikkahappoanhydridiä. Lisättiin 175 mg katalyyttiä, joka sisälsi 10 % palladiumia hiili-kantoaineella, ja seosta hydrogenoitiin huoneen lämpötilassa ja ilmakehän paineessa 1 h. Katalyytti poistettiin suodattamalla, ja suodatinkakku pestiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt suodokset haihdutettiin, ja jäännös trituroitiin käyttäen 50 ml dietyylieetteriä ja suodatettiin, jolloin saatiin 3,71 g (1S)-cis-5,12-diasetoksi-3-[(1R)-(asetoksi)etyyli]-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-naftaseenidiiyylibentseeniboronaattia vaaleanruskeana kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 256-259°C.

Edellisen kappaleen mukaisesti valmistettu yhdiste liuotettiin seokseen, jossa oli 216 ml jäätikkää ja 68 ml etikkahappoanhydridiä. Lisättiin 2,88 g hienoksi jauhettua kromitrioksidia, ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 h. Seos kaadettiin 620 ml:aan vettä, ja syntynyt suspensio uutettiin neljällä 320 ml:n erällä dikloorimetaania. Yhdistetyt uuttoliuokset pestiin neljällä 450 ml:n erällä vettä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin. Jäännös trituroitiin käyttäen 50 ml dietyylieetteriä ja suodatettiin, jolloin saatiin 1,77 g (1S)-cis-5,12-diasetoksi-3-[(1R)-(asetoksi)etyyli]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-6,11-diokso-1,3-naftaseenidiiyylibentseeniboronaattia vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 221-223,5°C.

Liuos, jossa oli edellisen kappaleen mukaisesti saatu yhdiste 340 ml:ssa dikloorimetaania, jäähdytettiin -78°C:een. Lisättiin liuos, jossa oli 7 g booritri-

kloridia 28 ml:ssa dikloorimetaania, ja seoksen annettiin, samalla sekoittaen, lämmetä 0°C:een 2,5 h:n aikana. Seos kaadettiin 340 ml:aan jääkylmää 2 M suolahappoa, ja kerrokset erotettiin. Vesikerros uutettiin kahdella 280
 5 ml:n erällä dikloorimetaania, ja yhdistetyt orgaaniset liuokset pestiin kahdella 250 ml:n erällä vettä, kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 1,7 g epäpuhdasta (1S)-cis-3-[(1R)-(asetoksi)etyyli]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-6,11-diokso-
 10 1,3-naftaseenidiyylibentseeniboronaattia punaisena Kiinteänä aineena, joka käytettiin ilman perusteellisempaa puhdistamista.

1,2 g edellisen kappaleen mukaisesti valmistettua yhdistettä liuotettiin seokseen, jossa oli 120 ml
 15 dikloorimetaania ja 120 ml metanolia. Lisättiin 48 ml natriumhydroksidin 0,1 M vesiliuosta, ja syntynyttä voimakkaan purppuranpunaista liuosta refluksoitiin 3 h. Seoksen annettiin jäähtyä, ja siihen lisättiin jäätikkoa, kunnes liuos muuttui kirkkaan punaiseksi. Liuos kaadettiin 480 ml:aan vettä, ja syntynyt seos uutettiin kahdella 240 ml:n erällä dikloorimetaania. Yhdistetyt uutoliuokset pestiin 360 ml:lla vettä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 0,70 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-3-[(1R)-(hydroksi)etyyli]-6,11-diokso-1,3-naftaseenidiyylibentseeniboronaattia punaisena kumimaisena aineena, joka käytettiin ilman perusteellisempaa puhdistamista.
 20
 25

Esimerkki 19

30 (a) Liuosta, jossa oli 489 mg (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-diokso-3-[(1R)-(fenyylikarbamoyloksi)etyyli]-naftaseenia 50 ml:ssa tetrahydrofuraania, sekoitettiin -2°C:ssa typpeä suojakaasuna käyttäen, ja siihen lieätettiin samanaikaisesti 1 h:n
 35 aikana liuokset, joissa oli 492 mg 2,3,6-trideoksi-4-0-p-

nitrobentsoyyli-3-tirfluoriasetamido-~~L~~-L-arabinoheksopyranosyylikloridia 12 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 282 mg hopetrifluorimetaanisulfonaattia 8 ml:ssa dietyylieetteriä. Sen jälkeen kun seosta oli sekoitettu vielä 2 h -2°C:ssa, siihen lisättiin 40 minuutin aikana vielä 247 mg edellä mainittua kloorisokeria 12 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 141 mg hopeatrifluorimetaanisulfonaattia 4 ml:ssa dietyylieetteriä. Seosta sekoitettiin vielä 30 minuuttia -2°C:ssa, ja sen jälkeen se kaadettiin seokseen, jossa oli 260 ml 10 % natriumvetykarbonaattiliuosta ja 125 ml etyyliasetaattia. Seos suodatettiin, suodos siirrettiin erotussuppiloon, ja kerrokset erotettiin. Orgaaninen kerros pestiin kahdella 350 ml:n erällä vettä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja haihdutettiin. Raakatuote puhdistettiin kromatografisesti pylvässässä, jossa oli 75 g silikageeliä, käyttäen eluoimiseen 800 ml etyyliasetaatin ja petrolieetterin (kp. 60-80°C) seosta (1:2, v/v) ja 150 ml etyyliasetaatin ja petrolieetterin (kp. 60-80°C) seosta, jossa tilavuussuhde oli 1:1. Saatiin 360 mg (1S)-cis-1-[(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido-4-O-p-nitrobentsoyyli-~~L~~-arabinoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-[1(R)-(fenyylikarbamoyloksi)etyyli]naftaseenia oransseina kiteinä, joiden sulamispiste oli 263-266°C ja $[\alpha]_D^{20} = +298^\circ\text{C}$ (c = 0,1 % dioksaanissa) sekä 280 mg reagoimatonta dioksonaftaseenilähtöainetta.

(b) 1,085 g kappaleen (a) mukaisesti saatua yhdistettä suspentoitiin seokseen, jossa oli 9 ml dikloorimeetaania ja 825 ml metanolia. Lisättiin 12,6 ml natriumhydroksidin 0,1 M vesiliuosta, ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa tyypeä suojakaasuna käyttäen 30 minuuttia. Lisättiin jäätikkoa, kunnes liuos muuttui punaiseksi, ja sen jälkeen liuos väkevöitiin alipaineessa. Jäännökseen lisättiin 1,25 l vettä, ja seos uutettiin kah-

della 300 ml:n erällä etyyliasetaattia. Yhdistetyt etyyliasetatti-uuttoliuokset kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin. Tuote puhdistettiin kromatografisesti pylvässä, jossa oli 200 g silikageeliä, käyttäen eluomiseen 2 l dikloorimetaania, 2 l asetonidikloorimetaani-seosta (5:95, v/v) ja 4 l asetonidikloorimetaani-seosta (10:90, v/v). Saatiin 580 mg (1S)-cis-1-[(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido- α -L-arabinoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-[1(R)-(fenyylikarbamoyloksi)etyyli]naftaseenia oranssina kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 217-220°C.

(c) Liuos, jossa oli 560 mg kappaleen (b) mukaisesti saatua tuotetta 11 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin 90 ml:aan natriumhydroksidin 0,1 M vesiliuosta, ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa typpeä suoja-kaasuna käyttäen 30 minuuttia. Liuoksen pH säädettiin arvoon 8 lisäämällä 2 M suolahappoa, ja liuos uutettiin viidellä 130 ml:n erällä dikloorimetaania. Yhdistetyt dikloorimetaani-uuttoliuokset pestiin 130 ml:lla vettä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin punaista kumimaista ainetta. Tämä kumimainen aine liuotettiin seokseen, jossa oli 16 ml dikloorimetaania ja 2 ml metanolia, ja liuos käsiteltiin 3,4 ml:lla vetykloridin 0,25 M metanoliliuosta ja sen jälkeen 100 ml:lla dietyylieetteriä. Sen jälkeen kun seoksen oli annettu seisoa 0°C:ssa yön yli, tuote erotettiin suodattamalla ja kuivattiin alipaineessa, jolloin saatiin 250 mg (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi- α -L-arabinoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,6,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-[1(R)-(fenyylikarbamoyloksi)etyyli]naftaseenihydrokloridia kirkkaan oranssina kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 175-178°C; $[\alpha]_D^{20} = +271^\circ$ (c = 0,1 % metanolissa).

Esimerkki 20

(a) 190 mg fenyyli-isosyanaattia lisättiin liuokseen, jossa oli 200 mg (1S)-cis-1-[(2,3,6-trideoksi-4-O-metyyli-3-trifluoriasetamido- α -L-lyksoheksopyranosyl)-oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-(2-hydroksietyyli)-6,11-dioksonaftaseenia 15 ml:ssa pyridiiniä, ja seosta sekoitettiin 60°C:ssa tyypeä suojakaasuna käyttäen 40 minuuttia. Liuotin poistettiin alipaineessa, jäännös suspentoitiin 50 ml:aan dikloorimetaania, ja suspensio suodatettiin liukenemattoman sivutuotteen poistamiseksi. Suodos laimennettiin 30 ml:lla dikloorimetaania, ja liuos pestiin kahdella 50 ml:n erällä 2 M suolahappoa ja kahdella 50 ml:n erällä vettä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 240 mg oranssia kumimaista ainetta. Tämä kumimainen aine kiteytettiin dikloorimetaani-dietyylieetteriseoksesta, jolloin saatiin 124 mg (1S)-cis-1-[(2,3,6-trideoksi-4-O-metyyli-3-trifluoriasetamido- α -L-lyksoheksopyranosyl)-oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-[2-(fenyylikarbamoyloksi)etyyli]nafaaseenia kirkkaan punaisena kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 160-170°C; $[\alpha]_D^{20} = +161^\circ$ (c = 0,05 % dioksaanissa). Emäliuos haihdutettiin, ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti pylväässä, joka sisälsi 20 g silikageeliä, käyttäen eluomiseen 800 ml dikloorimetaania ja 550 ml asetoni-dikloorimetaani-seosta (5:95, v/v), jolloin saatiin vielä 61 mg edellä mainittua tuotetta.

(b) 108 mg kappaleen (a) mukaisesti saatua tuotetta liuotettiin 1 ml:aan tetrahydrofuraania. Lisättiin 15 ml natriumhydroksidin 0,1 M vesiliuosta, ja voimakkaan purppuranpunaista seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa tyypeä suojakaasuna käyttäen 95 minuuttia, ja sen jälkeen se uutettiin viidellä 25 ml:n erällä dikloorimetaania. Yhdistetyt uuttoliuokset pestiin kahdella 100 ml:n erällä vettä, kuivattiin vedettömällä

natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin oranssia kumimaista ainetta. Tämä kumimainen aine liuotettiin 2,0 ml:aan dikloorimetaania, ja liuos jäähdytettiin 0°C:een. Lisättiin 0,63 ml vetykloridin 0,25 M metanoliliuosta ja sen jälkeen 20 ml dietyylieetteriä, ja seosta pidettiin 0°C:ssa yön yli. Tuote erotettiin suodattamalla, pestiin 8 ml:lla dietyylieetteriä ja kuivatettiin alipaineessa. Saatiin 92 mg (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi-4-O-metyyli-~~L~~-L-lyksoheksopyranosyl)-oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-[2-(fenyylikarbamoyloksi)etyyli]naftaseeni-hydrokloridia kirkkaan oranssina jauheena, jonka sulamispiste oli 183-187°C; $[\alpha]_D^{20} = +193^\circ$ (c = 0,05 % metanolissa).

15 Kappaleessa (a) lähtöaineena käytetty (1S)-cis-1-[(2,3,6-trideoksi-4-O-metyyli-3-trifluoriasetamido-~~L~~-L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-(2-hydroksietyyli)-6,11-dioksonaftaseeni valmistettiin seuraavasti:

20 (i) Liuosta, jossa oli 700 mg (1S)-cis-3-(2-asetoksietyyli)-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-dioksonaftaseenia 83 ml:ssa tetrahydrofuraania, sekoitettiin -5°C:ssa tyypeä suojakaasuna käyttäen, ja siihen lisättiin samanaikaisesti 7 minuutin aikana liuokset, joissa oli 562 mg 2,3,6-trideoksi-4-O-metyyli-3-trifluoriasetamido-~~L~~-L-lyksoheksopyranosyylikloridia 13 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 733 mg hopeatrifluorimetaanisulfonaattia 22 ml:ssa dietyylieetteriä. Sen jälkeen kun seosta oli sekoitettu vielä 160 minuuttia, siihen lisättiin 30 3 minuutin aikana vielä 271 mg edellä mainittua kloorisokeria 7 ml:ssa tetrahydrofuraania ja vielä 370 mg hopeatrifluorimetaanisulfonaattia 11 ml:ssa dietyylieetteriä. Seosta sekoitettiin -5°C:ssa vielä 70 minuuttia, ja sitten se kaadettiin seokseen, jossa oli 500 ml 10 % 35 natriumvetykarbonaattiliuosta ja 350 ml etyyliasetaattia.

Seos suodatettiin, suodos siirrettiin erotussuppiloon, ja kerrokset erotettiin. Vesiliuos uutettiin 80 ml:lla etyyliasetaatia, ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin kolmella 500 ml:n erällä vettä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin oranssia kumimaista ainetta. Tämä kumimainen aine puhdistettiin kromatografisesti pylväässä, jossa oli 100 g silikageeliä, käyttäen eluomiseen 3,25 l etyyliasetaatia ja petrolieetterin (kp. 60-80°C) seosta (1:2, v/v), 0,75 l etyyliasetaatia ja petrolieetterin (kp. 60-80°C) seosta, jossa tilavuussuhde oli 1:1, ja 1 l etyyliasetaatia. Saatiin 758 mg (1S)-cis-3-(2-asetoksietyyli)-1-[(2,3,6-trideoksi-4-O-metyyli-3-trifluoriasetamido- -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-dioksonaftaseenia kirkkaan oranssina kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 116-120°C ja $[\alpha]_D^{20} = +139,5^\circ$ (c = 0,1 % dioksaanissa) dietyylieetterin ja petrolieetterin (kp. 40-60°C) seoksesta suoritettun kiteyttämisen jälkeen.

(ii) 600 mg kappaleen (i) mukaisesti saatua yhdistettä liuotettiin seokseen, jossa oli 65 ml dikloorimetaania ja 65 ml metanolia. Lisättiin 5,0 ml natriumhydroksidin 0,1 M vesiliuosta, ja syntynyttä voimakkaan purppuranpunaista liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa tyypeä suojakaasuna käyttäen. 230 ja 300 minuutin kokonaisreaktioajan kuluttua lisättiin vielä 5 ml:n erät natriumhydroksidin 0,1 M vesiliuosta. 320 minuutin kokonaisreaktioajan kuluttua seokseen lisättiin jääetikkaa, kunnes seos muuttui kirkkaan oranssiksi. Liuos kaadettiin seokseen, jossa oli 200 ml vettä ja 100 ml dikloorimetaania, ja kerrokset erotettiin. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin oranssia kumimaista ainetta. Tämä kumimainen aine puhdistettiin kromatografisesti pylväässä, jossa oli 40 g silikageeliä, käyttäen eluomiseen 400 ml

dikloorimetaania, 1050 ml asetoni-dikloorimetaani-seosta (5:95, v/v), 350 ml asetonidikloorimetaani-seosta (10:90, v/v), 375 ml asetoni-dikloorimetaani-seosta (15:85, v/v), 400 ml asetoni-dikloorimetaani-seosta (30:70, v/v), 375 ml asetoni-dikloorimetaani-seosta (60:40, v/v) ja 250 ml asetonia, jolloin saatiin 210 mg (1S)-cis-1-[(2,3,6-trideoksi-4-O-metyyli-3-trifluori-asetamido- -L-lyksohepsopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-(2-hydroksietyyli)-6,11-dioksonaftaseenia oranssina kumimaisena aineena, joka käytettiin ilman perusteellisempaa puhdistamista.

Kappaleessa (i) lähtöaineena käytetty (1S)-cis-3-(2-asetoksietyyli)-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-dioksonfataseeni valmistettiin seuraavasti:

15 Liuos, jossa oli 10,7 g kaliumsyanidia 14,5 ml:ssa vettä, lisättiin liuokseen, jossa oli 21,4 g (S)-1',2',-3',4'-tetrahydro-3'-hydroksi-5',8'-dimetoksispiro[1,3-ditiolaani-2,1'-naftyyli]-3'-metyyli-p-tolueenisulfo-
20 naattia 285 ml:ssa dimetyyliformamidia. Seosta sekoitettiin 90°C:ssa tyypeä suojakaasuna käyttäen 4 h, sen jälkeen seoksen annettiin jäähtyä, ja se kaadettiin 1,9 l:aan vettä. Syntynyt seos uutettiin kolmella 475 ml:n erällä etyyliasetaatilla, ja yhdistetyt uuttoliuokset pestiin neljällä 1,9 l:n erällä vettä, kuivattiin vedettömällä
25 natriumsulfaatilla ja haihdutettiin. Jäännös trituroitiin käyttäen 100 ml dietyylieetteriä ja suodatettiin, jolloin saatiin 13,4 g (S)-1',2',3',4'-tetrahydro-3'-hydroksi-5',8'-dimetoksispiro[1,3-ditiolaani-2,1'-naftaleeni]-3'-asetonitriiliä valkoisena kiteisenä aineena, jonka sulamispiste oli 173-174,5°C; $[\alpha]_D^{20} = -28,4^\circ$ (c = 0,5 % kloroformissa).

30 Liuos, jossa oli edellisen kappaleen mukaisesti saatu yhdiste 180 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin suspensioon, jossa oli 46,4 g elohopea(II)oksidia
35 ja 46,4 g elohopea(II)kloridia metanolin (1,49 l) ja

veden (134 ml) seoksessa ja jota sekoitettiin. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 40 minuuttia, ja sen jälkeen se väkevöitiin alipaineessa noin neljänneksen tilavuudesta. Syntynyt seos laimennettiin 1,6 l:lla dikloorimetaania ja suodatettiin. Kiinteä suodatusjäännös pestiin vielä 1 l:lla dikloorimetaania. Yhdistetyt suodokset pestiin kolmella 1,5 l:n erällä vettä, kuivatettiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin. Jäännös trituroitiin käyttäen dietyylieetteriä ja suodatettiin, jolloin saatiin 8,0 g (S)-1,2,3,4-tetrahydro-3-hydroksi-5,8-dimetoksi-1-okso-3-naftaleeniasetonitriiliä valkoisena kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 160-162°C; $[\alpha]_D^{20} = +15,0^\circ$ (c = 0,1 % kloroformissa).

Edellisen kappaleen mukaisesti valmistettu yhdiste liuotettiin 800 ml:aan tetrahydrofuraania, ja liuokseen lisättiin 1,785 g litiumboorihydridiä. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa tyypeä suojakaasuna käyttäen 80 minuuttia. Liuotin poistettiin alipaineessa, ja jäännökseen lisättiin 260 ml 10 % ammoniumkloridiliuosta. Syntynyt seos uutettiin kolmella 260 ml:n erällä etyyliasetaattia, ja yhdistetyt uuttoliuokset pestiin 260 ml:lla vettä, kuivatettiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin. Jäännös suspentoitiin 650 ml:aan tolueenia, ja siihen lisättiin 5,94 g bentseeniboroni happoa ja 0,208 g p-tolueenisulfonihappoa. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa tyypeä suojakaasuna käyttäen 2 vrk, ja sen jälkeen se pestiin kahdella 280 ml:n erällä 10 % kaliumvetykarbonaattiliuosta, kuivatettiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin. Jäännös trituroitiin käyttäen 50 ml dietyylieetteriä ja suodatettiin, jolloin saatiin 8,73 g (1S)-cis-1,2,3,4-tetrahydro-3-syaanimetyyli-5,8-dimetoksi-1,3-naftaleenidiiyllibentseeniboronaattia valkoisena kiteisenä aineena, jonka sulamispiste oli 124-127°C; $[\alpha]_D^{20} = +57,3^\circ$ (c = 0,1 % kloroformissa).

8,7 g edellisen kappaleen mukaisesti valmistettua

yhdistettä liuotettiin 400 ml:aan tolueenia, ja liuosta sekoitettiin typpeä suojakaasuna käyttäen, ja se jäähdytettiin 0°C:een. Lisättiin 24,9 ml di-isobutyylialumiinihydridin 1,2 M tolueeniliuosta, ja seosta sekoitettiin 0°C:ssa 40 minuuttia. Seokseen lisättiin hitaasti 400 ml 2 M rikkihappoa, seos siirrettiin sitten erotussuppiloon, ja kerrokset erotettiin. Vesiliuos uutettiin kahdella 400 ml:n erällä etyyliasetaattia, ja uuttoliuokset yhdistettiin tolueeniliuoksen kanssa. Tulokseksi saatu liuos pestiin 400 ml:lla kyllästettyä natriumvetykarbonaattiliuosta, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 8,35 g (1S)-cis-3-(formyyylimetyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-5,8-dimetoksi-1,3-naftaleenidiyylibentseeniboronaattia vaaleankeltaisena kumimaisena aineena, joka käytettiin ilman perusteellisempaa puhdistamista.

Edellisen kappaleen mukaisesti valmistettu yhdiste liuotettiin 240 ml:aan tetrahydrofuraania, ja liuokseen lisättiin 1,17 g natriumboorihydridiä. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 h, ja sen jälkeen liuotin poistettiin alipaineessa. Jäännökseen lisättiin pisarottain 215 ml 2 M suolahappoa, ja syntynyt seos uutettiin kolmella 200 ml:n erällä dikloorimetaania. Yhdistetyt uuttoliuokset pestiin 200 ml:lla vettä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 8,38 g (1S)-cis-1,2,3,4-tetrahydro-3-(2-hydroksietyyli)-5,8-dimetoksi-1,3-naftaleenidiyylibentseeniboronaattia vaaleankeltaisena kumimaisena aineena, joka käytettiin ilman perusteellisempaa puhdistamista.

Edellisen kappaleen mukaisesti valmistettu yhdiste liuotettiin 100 ml:aan pyridiiniä, ja liuokseen lisättiin 13,2 ml etikkahappoanhydridiä. Liuosta pidettiin huoneen lämpötilassa yön yli, ja sen jälkeen siihen lisättiin pienissä erissä 370 g jäätä. Seos tehtiin happamaksi 2 M suolahapolla ja uutettiin kolmella 450 ml:n eräl-

lä dikloorimetaania. Yhdistetyt uuttoliuokset pes-
tiin 300 ml:lla 2 M suolahappoa ja 450 ml:lla vettä, kui-
vattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin.
Raakatuote käsiteltiin kromatografisesti pylväässä, jos-
sa oli 500 g silikageeliä, käyttäen eluoimiseen etyyliase-
taanin ja n-heksaanin seosta (1:2, v/v), jolloin saatiin
5,995 g (1S)-cis-3-(2-asetoksietyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-
5,8-dimetoksi-1,3-naftaleenidiyylibentseeniboronaattia
valkoisena kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 94-
95°C; $[\alpha]_D^{20} = +52,9^\circ$ (c = 0,1 % kloroformissa).

Liuos, jossa oli 16,57 g ammoniumcerium(IV)nit-
raattia 275 ml:ssa vettä, lisättiin 5 minuutin aikana
liuokseen, jossa oli 5,99 g edellisen kappaleen mukaises-
ti valmistettua bentseeniboronaattia 275 ml:ssa aseto-
nitriiliä. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa
vielä 5 minuuttia, ja sitten se kaadettiin 1,3 l:aan
vettä. Syntynyt seos uutettiin neljällä 370 ml:n erällä
dikloorimetaania, ja yhdistetyt uuttoliuokset pestiin
370 ml:lla vettä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaa-
tilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 5,22 g (1S)-cis-
3-(2-asetoksietyyli)-1,2,3,4,5,8-heksahydro-5,8-diokso-
1,3-naftaleenidiyylibentseeniboronaattia vaaleanruskeana
öljynä, joka käytettiin ilman perusteellisempaa puhdis-
tamista.

3,34 g trans-1,2-diasetoksi-1,2-dihydrobentsosyk-
lobuteenia lisättiin liuokseen, jossa oli edellisen
kappaleen mukaisesti valmistettu bentseeniboronaat-
ti 300 ml:ssa ksyleeniä, ja seosta kuumennettiin 140°C:ssa
typpeä suojakaasuna käyttäen 3 h. Liuos jäähdytettiin
ja liuotin poistettiin alipaineessa.) äännös trituroitiin
käyttäen 30 ml dietyylieetteriä ja suodatettiin, jolloin
saatiin 5,19 g (1S)-cis-3-(2-asetoksietyyli)-1,2,3,4,5,12-
heksahydro-5,12-diokso-1,3-naftaseenidiyylibentseeniboro-
naattia keltaisena kiinteänä aineena, jonka sulamispis-
te oli 150-153°C; $[\alpha]_D^{20} = +135^\circ$ (c = 0,1 % kloroformissa).

Edellisen kappaleen mukaisesti valmistettu yhdiste liuotettiin seokseen, jossa oli 275 ml vedetöntä pyridiiniä ja 137,5 ml etikkahappoanhydridiä. Lisättiin 275 mg katalyyttiä, joka sisälsi 10 % palladiumia hiili-kantoinaaineella, ja seosta hydrogenoitiin huoneen lämpötilassa ilmakehän paineessa 1 h. Katalyytti poistettiin suodattamalla, ja suodatuskakku pestiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt suodokset haihdutettiin, ja jäännös trituroitiin käyttäen 30 ml dietyylieetteriä ja suodatettiin, jolloin saatiin 4,09 g (1S)-cis-5,12-diasetoksi-3-(2-asetoksietyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-naftaseeni-diyylibentseeniboronaattia vaaleanruskeana kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 198-200°C.

Edellisen kappaleen mukaisesti valmistettu yhdiste liuotettiin seokseen, jossa oli 240 ml jäätikkää ja 80 ml etikkahappoanhydridiä. Lisättiin 3,22 g hienoksi jauhattua kromitrioksidia, ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 16 h. Seos kaadettiin 700 ml:aan vettä, ja syntynyt suspensio uutettiin neljällä 360 ml:n erällä dikloorimetaania. Yhdistetyt uuttoliuokset pestiin kahdella 380 ml:n erällä vettä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja haihdutettiin. Jäännös trituroitiin käyttäen 30 ml dietyylieetteriä ja suodatettiin, jolloin saatiin 2,27 g (1S)-cis-5,12-diasetoksi-3-(2-asetoksietyyli)-1,2,3,4,6,11-heksahydro-6,11-diokso-1,3-naftaseeni-diyylibentseeniboronaattia, jonka sulamispiste oli 162-165°C.

Liuos, jossa oli edellisen kappaleen mukaisesti valmistettu yhdiste 430 ml:ssa dikloorimetaania, jäähdytettiin -78°C:een. Lisättiin liuos, jossa oli 2,5 g booritrikloridia 10 ml:ssa dikloorimetaania, ja seosta sekoitettiin samalla kun sen annettiin lämmetä 0°C:een 45 minuutin aikana. Seos kaadettiin 430 ml:aan jääkylmää 2 M suolahappoa, ja kerrokset erotettiin. Vesikerros uutettiin kahdella 365 ml:n erällä dikloorimetaania, ja

yhdistetyt orgaaniset liuokset pestiin kahdella 300 ml:n erällä vettä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 2,05 g (1S)-cis-3-(2-asetoksietyyli)-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-6,11-diokso-1,3-naftaseenidiyylibentseeniboronaattia punaisena kiinteänä aineena, joka käytettiin ilman perusteellisempaa puhdistamista.

Edellisen kappaleen mukaisesti valmistettu bentseeniboronaatti liuotettiin seokseen, jossa oli 200 ml dikloorimetaania, 40 ml 2-metyyli-2,4-pentaanidiolia ja 4 ml etikkahappoa, ja liuosta refluksoitiin 2,5 h. Sen jälkeen liuos jäädytettiin, pestiin neljällä 480 ml:n erällä vettä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin.) äännös kiteytettiin dietyylieetterin ja n-heksaanin seoksesta ja suodatettiin, jolloin saatiin 1,5 g (1S)-cis-3-(2-asetoksietyyli)-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-dioksonaftaseenia punaisena kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 120 - 125°C; $[\alpha]_D^{20} = +110^\circ$ (c = 0,1 % dioksaanissa).

Edellä mainittu (1S)-cis-3-(2-asetoksietyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-5,8-dimetoksi-1,3-naftaleenidiyylibentseeniboronaatti voidaan valmistaa myös seuraavasti:

3,3 g natriumhydridin 50 % mineraaliöljydispersiota lisättiin tyypeä suojavaasuna käyttäen 35 ml:aan vedetöntä dimetyylisulfoksidia, jota sekoitettiin. Seosta sekoitettiin 70°C:ssa, kunnes vetykaasun kehitys lakkasi. Sen jälkeen kun seos oli jäädytetty 0°C:een, lisättiin 35 ml vedetöntä tetrahydrofuraania. Lisättiin 5,0 g metyyli-(1S)-1',2',3',4'-tetrahydro-2'-hydroksi-5',8'-dimetoksispiro(1,3-ditiolaani-2,4'-naftaleeni)-2'-karboksylaattia 30 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania 10 minuutin aikana. Sen jälkeen kun seosta oli sekoitettu 0°C:ssa 15 minuuttia, se kaadettiin 200 ml:aan vettä, ja sen pH säädettiin arvoon 3 suolahapolla. Liuos uutettiin viidellä 100 ml:n erällä dikloorimetaania. Yhdistetyt dikloori-

metaaniuuttiliuokset pestiin 200 ml:lla vettä, kuivat-
tiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saa-
tiin 5,5 g epäpuhdasta β -ketosulfoksidia oranssina ku-
mimaisena aineena.

- 5 Edellisen kappaleen mukaisesti saatu tuote liuotet-
tiin seokseen, jossa oli 50 ml pyridiiniä ja 20 ml etik-
kahappoanhydridiä, ja liuos jäädytettiin 0°C:een sa-
malla sekoittaen. Lisättiin 0,25 g 4-dimetyyliaminopy-
ridiiniä, ja seosta pidettiin 0°C:ssa 18 h. Sen jälkeen
10 liuos kaadettiin 300 g:aan jäämurskaa, ja sen annettiin
seisoa 1 h. Sitten seos uutettiin neljällä 150 ml:n eräl-
lä dikloorimetaania.

- Yhdistetyt uuttoliuokset pestiin 500 ml:lla vettä,
kahdella 500 ml:n erällä 2 M suolahappoa, 500 ml:lla
15 vettä ja 500 ml:lla 10 % kaliumvetykarbonaattiliuosta.
Vedettömällä natriumsulfaatilla kuivaamisen jälkeen
liuotin haihdutettiin pois, jolloin saatiin tummankel-
taista kumimaista ainetta, joka liuotettiin 100 ml:aan
vedetöntä tetrahydrofuraania. Liuos lisättiin pisaroit-
20 tain seokseen, jossa oli 2,5 g litiumalumiinihydridiä
100 ml:ssa tetrahydrofuraania ja joka oli jäädytet-
ty 0°C:een ja jota sekoitettiin. Lisäyksen päätyttyä seok-
sen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan, jossa seosta
sekoitettiin 1 h, jonka jälkeen seosta refluksoitiin 1 h.
25 Sen jälkeen kun seos oli jäädytetty 0°C:een, reaktio
pysäytettiin lisäämällä varovasti 20 ml vettä ja sen jäl-
keen 200 ml 2 M suolahappoa. Seos uutettiin neljäl-
lä 150 ml:n erällä dikloormetaania, ja yhdistetyt uuto-
toliuokset pestiin 200 ml:lla 2 M natriumhydroksidiliuos-
30 ta ja 200 ml:lla vettä. Kuivaamisen jälkeen liuotin haih-
dutettiin pois, ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti
käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluoimiseen ensin
etyyliasetaatia ja n-heksaanin seosta (1:1, v/v) ja sit-
ten etyyliasetaatia. Liuottimen haihduttamisen jälkeen
35 saatiin 2,17 g stereoisomeeriseosta 1',2',3',4'-tetra-
hydro-3'-hydroksi-5',8'-dimetoksispiro[1,3-ditiolaani-

2,1'-naftaleeni-3'-(1S)-etaani-1,2(RS)-diolia oranssina vaahtona, jonka sulamispiste oli 80-95°C; $[\alpha]_D^{20} = -12,9^\circ$ (c = 0,5 % kloroformissa).

0,9 g edellisen kappaleen mukaisesti saatua triolia liuotettiin 100 ml:aan etyyliasetaattia, joka sisälsi 0,35 g bentseeniboroni-happoa ja 2 pisaraa etikkahappoa. Sen jälkeen kun seosta oli kuumennettu 70°C:ssa 30 minuuttia, liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin 1,15 g keltaista kumimaista ainetta, joka liuotettiin 25 ml:aan pyridiiniä. Liuos jäähdytettiin 0°C:een ja käsiteltiin 0,6 g:lla mesyylikloridia. Seosta pidettiin 0°C:ssa 18 h, ja sen jälkeen liuotin haihdutettiin pois. Jäännös liuotettiin seokseen, jossa oli 10 ml dikloorimetaania, 2 ml 2-metyyli-2,4-pentaanidiolia ja 0,5 ml etikkahappoa. Sen jälkeen kun seosta oli seisotettu 20°C:ssa 2 vrk, se laimennettiin 75 ml:lla dikloorimeetaania, ja liuos pestiin viidellä 75 ml:n erällä vettä. Kuivauksen jälkeen liuotin haihdutettiin pois, jolloin saatiin 1,0 g epäpuhdasta mesylaattia vaaleankeltaisena kumimaisena aineena.

Edellisen kappaleen mukaisesti saatu tuote liuotettiin 20 ml:aan tetrahydrofuraania, ja liuokseen lisättiin 100 ml natriumhydroksidin 0,5 M vesiliuosta. Sen jälkeen kun liuosta oli sekoitettu 6 h, se uutettiin kuudella 50 ml:n erällä dikloorimetaania, ja yhdistetyt uuttoliuokset kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 0,8 g keltaista kumimaista ainetta. Tämä kumimainen aine liuotettiin 20 ml:aan tetrahydrofuraania, ja liuos lisättiin pisaroittain suspensioon, jossa oli 0,5 g litiumalumiinihydridiä tetrahydrofuraanissa ja jota sekoitettiin. Seosta refluksoitiin 1 h, seos jäähdytettiin 0°C:seen, ja reaktio pysäytettiin lisäämällä varovasti 5 ml vettä. Liuotin haihdutettiin pois, ja jäännös uutettiin 100 ml:lla etyyliasetaattia ja 50 ml:lla vettä. Etyyliasetaattiuuttoliuos kuivattiin ja haihdutettiin,

jolloin saatiin epäpuhdasta tuotetta keltaisena kumimaisena aineena. Kromatografinen puhdistus pylväässä, joka sisälsi adsorbenttina silikageeliä, käyttäen eluomiseen etyyliasetaatin ja n-heksaanin seosta (1:1, v/v) antoi tulokseksi 0,52 g (1S)-1',2',3',4'-tetrahydro-3'-hydroksi-3'-(2-hydroksietyyli)-5',8'-dimetoksispiro[1,3-ditiolaani-2,1'-naftaleenia] värittömänä kumimaisena aineena.

0,5 g (1S)-1',2',3',4'-tetrahydro-3'-hydroksi-3'-(2-hydroksietyyli)-5',8'-dimetoksispiro[1,3-ditiolaani-2,1'-naftaleeni] liuotettiin 10 ml:aan vedetöntä pyridiiniä, ja liuokseen lisättiin 0,5 g etikkahappoanhydridiä. Seoksen annettiin seisoa huoneen lämpötilassa 20 h, ja sen jälkeen se kaadettiin jääkylmään 5 M rikkihappoon. Syntynyt seos uutettiin etyyliasetaatilla, uuttoliuokset pestiin vedellä ja natriumvetykarbonaattiliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 0,56 g (1S)-3'-(2-asetoksietyyli)-1',2',3',4'-tetrahydro-3'-hydroksi-5',8'-dimetoksispiro[1,3-ditiolaani-2,1'-naftaleenia] värittömänä öljynä, joka käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa.

Lisättiin 0,55 g (1S)-3'-(2-asetoksietyyli)-1',2',3',4'-tetrahydro-3'-hydroksi-5',8'-dimetoksispiro[1,3-ditiolaani-2,1'-naftaleenia] 10 ml:ssa tetrahydrofuraania suspensioon, jossa oli 1,65 g elohopea(II)-kloridia ja 1,65 g elohopea(II)oksidia 50 ml:ssa metanolia, joka sisälsi 3,5 ml vettä, ja jota suspensiota sekoitettiin samalla. Sen jälkeen kun seosta oli seostettu huoneen lämpötilassa 1 h, noin 25 ml liuotinta haihdutettiin pois alipaineessa, lisättiin 50 ml dikloorimeetaania, ja syntynyt suspensio suodatettiin liukenemattoman aineen poistamiseksi. Suodos pestiin kolmella 50 ml:n erällä vettä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin kiinteä jäännös. Triturointi dietyylieetteriä käyttäen antoi tulokseksi 0,29 g (1S)-3-(2-asetoksietyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-3-hydroksi-5,8-dimetoksi-1-oksonaftaleenia värittöminä kiteinä, joiden

sulamispiste oli 145-148°C (hajooa); $[\alpha]_D^{20} = +23,9^\circ$
(c = 0,05 % kloroformissa).

0,25 g (1S)-3-(2-asetoksietyyli)-1,2,3,4-tetra-
hydro-3-hydroksi-5,8-dimetoksi-1-oksonfataleenia liuotet-
tiin 20 ml:aan vedetöntä tetrahydrofuraania, ja liuok-
seen lisättiin 200 mg natriumboorihydridiä. Seosta se-
koitettiin huoneen lämpötilassa 2 h, ja liuotin haihdu-
tettiin pois. Lisättiin 25 ml 10 % ammoniumkloridia,
ja seos uutettiin kolmella 25 ml:n erällä etyyliasetaat-
tia. Yhdistetyt etyyliasetaattiuuttoliuokset pestiin kyl-
lästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesium-
sulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin kirkas vä-
ritön öljy, joka liuotettiin 50 ml:aan etyyliasetaattia.
Lisättiin 0,125 g bentseeniboronihappoa ja 1 pisara etik-
kahappoa, ja syntynyttä seosta refluksoitiin 1 h. Liuot-
timen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin 50 ml:aan
tolueenia. Sen jälkeen kun oli lisätty 25 mg p-tolueeni-
sulfonihappoa, liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa
yön yli. Sen jälkeen liuos pestiin 10 ml:lla 10 % kalium-
vetykarbonaattiliuosta, kuivattiin ja haihdutettiin.
Raakatuote puhdistettiin kromatografisesti pylväässä,
jossa oli 30 g silikageeliä, käyttäen eluomiseen etyy-
liasetaatin ja n-heksaanin seosta (1:1, v/v), jolloin
saatiin 0,32 g (1S)-cis-3-(2-asetoksietyyli)-1,2,3,4-tetra-
hydro-5,8-dimetoksi-1,3-naftaleenidiiyylibentseeniboro-
naattia valkoisina kiteinä, joiden sulamispiste oli 94-
95°C; $[\alpha]_D^{20} = +52,9^\circ$ (c = 0,1 % kloroformissa).

Esimerkki 21

(a) Liuos, jossa oli 0,7 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-
heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-diokso-3-(p-to-
lyylikarbamoyloksi)metyylinafaseenia 50 ml:ssa tetra-
hydrofuraania, käsiteltiin 2,0 g:lla 2,3,6-trideoksi-4-O-
p-nitrobentsoyyli-3-trifluoriasetamido-~~L~~-arabinohek-
sopyranosyylikloridia ja 1,0 g:lla hopeatrifluorimetaa-
nisulfonaattia esimerkissä 8 (a) kuvatun menettelytavan

mukaisesti. Raakatuotteen kiteytys dikloorimetaani-dietyylietteri-seoksesta antoi tulokseksi 0,61 g (1S)-cis-1-[(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido-4-O-p-nitro-bentsoyyl-L-arabinoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-(p-tolyylikarbamoyloksi)metyylinaftaseenia punaisina kiteinä.

(b) 0,6 g kappaleen (a) mukaisesti saatua yhdistettä käsiteltiin esimerkissä 1(b) kuvatun menettelytavan mukaisesti, jolloin saatiin 0,325 g (1S)-cis-1-[(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido-L-arabinoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-(p-tolyylikarbamoyloksi)metyyli-naftaseenia oransseina kiteinä, joiden sulamispiste oli 211-213°C; $[\alpha]_D^{20} = +173,6^\circ$ (c = 0,05 % dioksaanissa).

(c) 0,325 g kappaleen (b) mukaisesti saatua yhdistettä käsiteltiin esimerkissä 1(c) kuvatun menettelytavan mukaisesti, jolloin saatiin 0,31 g (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi-L-arabinoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-(p-tolyylikarbamoyloksi)metyylinaftaseenihydrokloridia oranssinpunaishenä jauheena, jonka sulamispiste oli 184-185°C (hajoaa); $[\alpha]_D^{20} = +200,2^\circ$ (c = 0,049 % metanolissa).

Kappaleessa (a) lähtöaineena käytetty (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-diokso-3-(p-tolyylikarbamoyloksi)metyylinaftaseeni valmistettiin seuraavasti:

(i) 1,1 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-3-hydroksimetyyli-6,11-diokso-1,3-naftaseenidyylibentseeniboronaattia liuotettiin 100 ml:aan vedetöntä pyridiiniä, joka sisälsi 1,8 g p-tolyyli-isosyanaattia. Seosta kuumennettiin 80°C:ssa 110 minuuttia, ja tuote eristettiin esimerkissä 1(i) kuvatun menettelytavan mukaisesti, jolloin saatiin (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-6,11-diokso-3-(p-tolyylikarba-

moyloksi)metyyli-1,3-naftaseenidiiyylibentseeniboronaattia punaisena kumimaisena aineena.

(ii) Kappaleen (i) mukaisesti saatu yhdiste käsiteltiin esimerkissä 1(ii) kuvatun menettelytavan mukaisesti, jolloin saatiin 0,83 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-diokso-3-(p-tolyyli-karbamoyloksi)metyylinaftaseenia punaisina kiteinä, joiden sulamispiste oli 215-218°C; $[\alpha]_D^{20} = +132,9^\circ$ (c = 0,05 % dioksaanissa).

10

Esimerkki 22

15

20

25

30

35

(a) 0,4 g (1S)-cis-1-[(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido-4-0-metyyli- α -L-lyksoheksopyranosyl)-oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-hydroksimetyyli-6,11-dioksonaftaseenia suspentoitiin 50 ml:aan dikloorimetaania, ja siihen lisättiin 0,225 g triklooriasetyyli-siosyanaattia. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa typpeä suojakaasuna käyttäen 1 h, ja saatu kirkas punainen liuos pestiin sen jälkeen 50 ml:lla vettä ja haihdutettiin. Tulokseksi saatu punainen kumimainen aine liuotettiin sitten seokseen, jossa oli 100 ml dikloorimetaania ja 100 ml metanolia, ja liuos käsiteltiin natriumhydroksidin 0,1 M vesiliuoksella, jolloin muodostui voimakkaan purppuranpunainen väri. 3 h:n kuluttua lisättiin etikkahappoa, jolloin oranssi väri palautui, liuos pestiin 50 ml:lla laimeata suolahappoa ja sen jälkeen 50 ml:lla vettä, kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluoimiseen etyyliasetaattia, jolloin saatiin 0,415 g (1S)-cis-3-(karbamoyloksi)metyyli-1-[(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido-4-0-metyyli- α -L-lyksoheksopyranosyl)-oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-dioksonaftaseenia oranssina jauheena, jonka sulamispiste oli 152-154°C; $[\alpha]_D^{20} = -169,0^\circ$ (c = 0,049 % dioksaanissa).

(b) 0,39 g kappaleen (a) mukaisesti saatua yhdis-

tettä käsiteltiin esimerkissä 9(b) kuvatun menettelytavan mukaisesti, jolloin saatiin 0,3 g (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi-4-O-metyyli- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-3-(karbamoyloksi)metyyli-1,2,3,4,6,11-heksahydro-
 5 3,5,12-trihydroksi-6,11-dioksonaftaseenihydrokloridia oranssinpunaista jauheena, jonka sulamispiste oli 194-196°C (hajoaa); $[\alpha]_D^{20} = +145,9^\circ$ (c = 0,049 % metanolissa).

Esimerkki 23

(a) Liuos, jossa oli 1,0 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-diokso-3-(fenyyli-
 10 karbamoyloksi)metyyli-naftaseenia 100 ml:ssa tetrahydrofuraania, käsiteltiin 1,2 g:lla 2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido-4-O-metyyli- α -L-lyksoheksopyranosyylikloridia ja 0,75 g:lla hopeatrifluorimetaanisulfonaattia esimer-
 15 kissä 1(a) kuvatun menettelytavan mukaisesti. Tuotteen kromatografisen puhdistuksen jälkeen saatiin, pait-
 si 0,215 g reagoimatonta dioksonaftaseenilähtöainetta, myös saostamalla n-heksaanilla dikloorimetaaniliuokses-
 ta 0,475 g (1S)-cis-1-[(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetami-
 20 do-4-O-metyyli- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-(fenyylikarba-
 moyloksi)metyyli-naftaseenia oranssina jauheena, jonka sulamispiste oli 137-142°C; $[\alpha]_D^{20} = -106,0^\circ$ (c 0,051 % dioksaanissa).

(b) 0,475 g kappaleen (a) mukaisesti saatua yhdistettä liuotettiin 10 ml:aan tetrahydrofuraania, ja liuos lisättiin 60 ml:aan 0,25 M natriumhydroksidia. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 45 minuuttia, ja sen jälkeen liuoksen pH säädettiin arvoon 8-9 lisää-
 30 mällä suolahapon 0,2 M vesiliuosta. Liuos uutettiin useaan kertaan dikloorimetaanilla, joka sisälsi 10 % etanolia, kunnes uuttoliuokset olivat käytännöllisesti katsoen värittömiä. Yhdistetyt uuttoliuokset pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja
 35 haihdutettiin, jolloin saatiin punaista kumimaista ainet-

ta. Tämä kumimainen aine liuotettiin 20 ml:aan dikloori-
metaania, suodatettiin, ja suodokseen lisättiin 4 ml vety-
kloridin 0,165 M metanoliuosta. Lisättiin samalla sekoit-
taen 200 ml vedetöntä dietyylieetteriä, jolloin saatiin
5 tuotteeksi oranssi saostuma. Suodatuksen ja alipaineku-
vauksen jälkeen saatiin 0,355 g (1S)-cis-1-[(3-amino-
2,3,6-trideoksi-4-O-metyyli- α -L-lyksoheksopyranosyl)-
oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-
diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)metyylinaftaseenihydro-
10 kloridia oranssina jauheena, jonka sulamispiste oli
183-185°C (hajoaa); $[\alpha]_D^{20} = +172,3^\circ$ (c = 0,051 % meta-
nolissa).

Esimerkki 24

(a) Liuos, jossa oli 1,0 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-
15 heksahydro-1,2,3,12-tetrahydroksi-3-[(o-nitrobentsyyli-
karbamoyloksi)metyyli]-6,11-dioksonaftaseenia 70 ml:ssa
tetrahydrofuraania, käsiteltiin 1,6 g:lla 2,3,6-trideok-
si-3-trifluoriasetamido-4-O-metyyli- α -L-lyksoheksopy-
ranosyylikloridia ja 0,8 g:lla hopeatrifluorimetaani-
20 sulfonaattia esimerkissä 1(a) kuvatun menettelytavan
mukaisesti. Tuotteen kromatografisen puhdistuksen jälkeen
saatiin saostamalla n-heksaanilla dikloorimetaaniliuok-
sesta 0,42 g (1S)-cis-[(2,3,6-trideoksi-3-trifluori-
asetamido-4-O-metyyli- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-
25 1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-[(o-nitro-
bentsyylikarbamoyloksi)metyyli]-6,11-dioksonaftaseenia
oranssina jauheena, jonka sulamispiste oli 130-135°C;
 $[\alpha]_D^{20} = +138,8^\circ$ (c = 0,05 % dioksaanissa).

(b) 0,4 g kappaleen (a) mukaisesti saatua tuotet-
30 ta käsiteltiin esimerkissä 23(b) kuvatun menettelytavan
mukaisesti, jolloin saatiin (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-
trideoksi-4-O-metyyli- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-
1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-[(o-nit-
robentsyylikarbamoyloksi)metyyli]-6,11-naftaseeni-
35 hydrokloridia oranssina jauheena, jonka sulamispiste
oli 175-177°C (hajoaa); $[\alpha]_D^{20} = +130,8^\circ$ (c = 0,051 %
metanolissa).

Kappaleessa (a) lähtöaineena käytetty (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,2,3,12-tetrahydroksi-3-[(o-nitrobentsyylikarbamoyloksi)metyyli]-6,11-dioksonaftaseeni valmistettiin seuraavasti:

5 (i) 1,0 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,12-heksahydro-5,12-dihydroksi-3-hydroksimetyyli-6,11-diokso-1,3-naftaseenidiyylibentseeniboronaattia liuotettiin 100 ml:aan vedetöntä pyridiiniä, joka sisälsi 1,5 g o-nitrobentsyyliisosyanaattia, ja seosta kuumennettiin 80°C:ssa 1,5 h.

10 Eristämällä tuote esimerkissä 1(i) kuvatun menettelytavan mukaisesti saatiin (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-3-[(o-nitrobentsyylikarbamoyloksi)metyyli]-6,11-diokso-1,3-naftaseenibentseeniboronaattia oranssina kumimaisena aineena.

15 (ii) Kappaleessa (i) kuvatun menettelytavan mukaisesti saatu yhdiste käsiteltiin esimerkissä 1(ii) kuvatun menettelytavan mukaisesti, jolloin saatiin 1,2 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-3-[(o-nitrobentsyylikarbamoyloksi)metyyli]-6,11-dioksonaftaseenia punaisina kiteinä, joiden sulamispiste

20 oli 123-125°C; $[\alpha]_D^{20} = +91,1^\circ$ (c = 0,05 % dioksaanissa).

Esimerkki 25

(a) Liuos, jossa oli 0,71 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-3-(2-tienyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseenia 50 ml:ssa tetrahydrofuraania, käsiteltiin kahdella 1,0 g:n erällä

25 2,3,6-trideoksi-4-0-p-nitrobentsyyli-3-trifluoriasetamido- -L-arabinoheksopyranosyylikloridia ja kahdella 0,5 g:n erällä hopeatrifluorimetaanisulfonaattia esimerkissä

30 8(a) kuvatun menettelytavan mukaisesti. Tuotteen kromatografisen puhdistuksen jälkeen saatiin 0,56 g (1S)-cis-1-[(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido-4-0-p-nitrobentsyyli- -L-arabinoheksopyranosyloksi)-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-(2-tienyylikarbamoyloksi)-

35 metyyli-6,11-dioksonaftaseenia oranssinpunaishuokkeina kiteinä.

(b) 0,56 g kappaleen (a) mukaisesti saatua yhdistettä käsiteltiin esimerkissä 1(b) kuvatun menettelytavan mukaisesti, jolloin saatiin 0,35 g (1S)-cis-[(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido- α -L-arabinoheksopyranosyl)-oksi]metyyli-6,11-dioksonaftaseenia oransseina kiteinä, joiden sulamispiste oli 212-215°C; $[\alpha]_D^{20} = +166,2^\circ$ (c = 0,049 % dioksaanissa).

(c) 0,45 g kappaleessa (b) kuvatun menettelytavan mukaisesti saatua yhdistettä käsiteltiin esimerkissä 1 (c) kuvatun menettelytavan mukaisesti, jolloin saatiin 0,325 g (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi- α -L-arabinoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-(2-tienyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseenihydrokloridia oranssina jauheena, jonka sulamispiste oli 193-194°C (hajoaa); $[\alpha]_D^{20} = +183,9^\circ$ (c = 0,05 % metanolissa).

Esimerkki 26

(a) Liuos, jossa oli 1,3 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-3-(3-tienyylikarbamoylsoki)metyyli-6,11-dioksonaftaseenia 80 ml:ssa tetrahydrofuraania, käsiteltiin 1,5 g:lla 2,3,6-trideoksi-4-0-p-nitrobentsoyyl-3-trifluoriasetamido- α -L-arabinoheksopyranosyylikloridia ja 0,75 g:lla hopeatrifluorimetaanisolifonaattia esimerkissä 8(a) kuvatun menettelytavan mukaisesti. Kromatografisen käsittelyn jälkeen saatiin, paitsi 0,32 g reagoimatonta dioksonaftaseenilähtöainetta, myös 0,88 g (1S)-cis-1-[(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido-4-0-p-nitrobentsoyyl- α -L-arabinoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-(3-tienyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseenia oranssinpunaishina kiteinä, joiden sulamispiste oli 258-259°C; $[\alpha]_D^{20} = -263,4^\circ$ (c = 0,05 % dioksaanissa).

(b) 0,67 g kappaleen (a) mukaisesti saatua yhdistettä käsiteltiin esimerkissä 1(b) kuvatun menettelytavan mukaisesti, jolloin saatiin 0,51 g (1S)-cis-1-

[(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido- α -L-arabinoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-(3-tienyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseenia oransseina kiteinä, joiden sulamispiste
 5 oli 228-230°C; $[\alpha]_D^{20} = +197,0^\circ$ (c = 0,051 % dioksaanissa).

(c) 0,48 g kappaleessa (b) kuvatun menettelytavan mukaisesti saatua yhdistettä käsiteltiin esimerkissä 1(c) kuvatun menettelytavan mukaisesti, jolloin saatiin 0,4 g (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi- α -L-arabinoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-
 10 3,5,12-trihydroksi-3-(3-tienyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseenihydrokloridia oranssinpunaishenä kiteisenä jauheena, jonka sulamispiste oli 198-200°C (hajooa); $[\alpha]_D^{20} = +192,7^\circ$ (c = 0,051 % dioksaanissa).

15 Kappaleessa (a) lähtöaineena käytetty (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-3-(3-tienyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseeni valmistettiin seuraavasti:

(i) 2,5 g:a tiofeeni-3-karboksyylihappoatsidia 80 ml:ssa vedetöntä pyridiiniä kuumennettiin 75°C:ssa
 20 45 minuuttia. Lisättiin 1,65 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-3-hydroksi-metyyli-6,11-diokso-1,3-naftaseenidiyylibentseeniboronaattia, ja seosta kuumennettiin 70°C:ssa 80 minuuttia. Eristämällä tuote esimerkiksi 1(i) kuvatun menettelytavan mukaisesti saatiin
 25 (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-3-(3-tienyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-diokso-1,3-naftaseenidiyylibentseeniboronaattia punaisena kumimaisena aineena.

(ii) Kappaleessa (i) kuvatun menettelytavan mukaisesti saatu yhdiste käsiteltiin esimerkissä 1(ii) kuvatun menettelytavan mukaisesti, jolloin saatiin 1,56 g (1S)-
 30 cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-3-(3-tienyylikarbamoyloksi)metyyli-6,11-dioksonaftaseenia oranssinpunaishenä kiteinä, joiden sulamispiste oli 138-
 35 141°C; $[\alpha]_D^{20} = 118,8^\circ$ (c = 0,049 % dioksaanissa).

Esimerkki 27

(a) Liuos, jossa oli 1,3 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)metyylinaftaseenia 90 ml:ssa tetrahydrofuraania, käsiteltiin 0,9 g:lla 2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido-4-0-metyyli- α -L-arabinoheksopyranosyylikloridia ja 0,65 g:lla hopeatrifluorimetaanisulfonaattia esimerkissä 1(a) kuvatun menettelytavan mukaisesti. Sen jälkeen kun tuote oli puhdistettu kromatografiapylväässä, saatiin, paitsi 0,63 g reagoimatonta dioksonaftaseenilähtöainetta, myös 0,72 g (1S)-cis-1- α -(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido-4-0-metyyli- α -L-arabinoheksopyranosyloksi)-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)metyylinaftaseenia oransseina kiteinä, joiden sulamispiste oli 243-244°C; $[\alpha]_D^{20} = +150,9^\circ$ (c = 0,05 % dioksaanissa).

(b) 0,6 g kappaleen (a) mukaisesti saatua yhdistettä käsiteltiin esimerkissä 23(b) kuvatun menettelytavan mukaisesti, jolloin saatiin 0,39 g (1S)-cis-1- α -(3-amino-2,3,6-trideoksi-4-0-metyyli- α -L-arabinoheksopyranosyloksi)-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)metyylinaftaseenihydrokloridia oranssina jauheena, jonka sulamispiste oli 212-214°C (hajoaa); $[\alpha]_D^{20} = +204,0^\circ$ (c = 0,05 % metanolissa).

Esimerkki 28

(a) Liuos, jossa oli 1,2 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)metyylinaftaseenia 90 ml:ssa tetrahydrofuraania, käsiteltiin 0,9 g:lla 2,3,6-trideoksi-4-0-etyyli-3-trifluoriasetamido- α -L-lyksoheksopyranosyylikloridia ja 0,6 g:lla hopeatrifluorimetaanisulfonaattia esimerkissä 1(a) kuvatun menettelytavan mukaisesti. Sen jälkeen kun tuote oli puhdistettu kromatografiapylväässä, saatiin, paitsi 0,6 g reagoimatonta dioksonaftaseenilähtöainetta, myös 0,9 g (1S)-cis-1- α -(2,3,6-trideoksi-4-0-

etyyli-3-trifluoriasetamido- α -L-lyksoheksopyranosyl)-
oksi)-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-
diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)metyylinaftaseenia orans-
sina jauheena, jonka sulamispiste oli 138-143°C (n-hek-
saanilla dikloorimetaaniliuoksesta saostamisen jälkeen);
5 $[\alpha]_D^{20} = +122,5^\circ$ (c = 0,05 % dioksaanissa).

(b) 0,73 g kappaleen (a) mukaisesti saatua yh-
distettä käsiteltiin esimerkissä 23(b) kuvatun menette-
lytavan mukaisesti, jolloin saatiin 0,45 g (1S)-cis-1-
10 $\{$ (3-amino-2,3,6-trideoksi-4-0-etyyli- α -L-lyksoheksopy-
ranosyl)oksi)-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-
6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)metyylinaftaseeni-
hydrokloridia oranssina jauheena, jonka sulamispiste
oli 178-180°C (hajooa); $[\alpha]_D^{20} = +131,5^\circ$ (c = 0,05 %
15 metanolissa).

Kappaleessa (a) lähtöaineena käytetty 2,3,6-tri-
deoksi-4-0-etyyli-3-trifluoriasetamido- α -L-lyksoheksopy-
ranosyylikloridi valmistettiin seuraavasti:

(i) Seosta, jossa oli 5,0 g metyyli-3-asetamido-
20 2,3,6-trideoksi- β -L-lyksoheksopyranosidia seoksessa,
jossa oli 25 ml etyylijodidia ja 20 ml dimetyyliform-
amidia, joka sisälsi 10 g hopeaoksidia, kuumennettiin
45°C:ssa piemeässä. 17 tunnin kuluttua seos suodatettiin
Celiten läpi, ja suodos haihdutettiin saatu kumimainen
25 aine puhdistettiin kromatografiapylväässä, jolloin saa-
tiin 3,4 g metyyli-3-asetamido-2,3,6-trideoksi-4-0-
etyyli- β -L-lyksoheksopyranosidia värittöminä kiteinä,
joiden sulamispiste oli 199-200°C; $[\alpha]_D^{20} = -75,0^\circ$
(c = 0,5 % metanolissa).

(ii) 3,0 g kappaleen (i) mukaisesti saatua yhdis-
tettä liuotettiin 53 ml:aan vettä, joka sisälsi 10,5 g
bariumhydroksidia. Seosta refluksottiin 20 h, seos jääh-
dytettiin ja laimennettiin sitten 100 ml:lla vettä. Seok-
sen läpi johdettiin hiilidioksidia 1 h, ja suodatuksen
35 jälkeen suodos haihdutettiin, jolloin saatiin valkoista

kiinteätä ainetta, joka kuivattiin kalsiumhydroksidin avulla 50°C:ssa. Kuiva tuote suspentoitiin 80 ml:aan vedetöntä dietyylieetteriä ja jäähdytettiin 0°C:een, samalla kun siihen lisättiin pisaroittain 10 ml trifluori-
 5 etikkahappoa. Syntynyttä seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 h, seos suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin valkoista kiteistä ainetta. Sen jälkeen kun tuote oli trituroitu käyttäen dietyylieetterin ja n-hek-
 10 saanin seosta, saatiin 1,4 g metyyli-2,3,6-trideoksi-4-0-etyyli-3-trifluoriasetamido- β -L-lyksoheksopyranosidia värittöminä kiteinä, joiden sulamispiste oli 183-185°C; $[\alpha]_D^{20} = -88,3^\circ$ (c = 0,49 % metanolissa).

(iii) 1,4 g kappaleen (ii) mukaisesti saatua tuotetta suspentoitiin 38 ml:aan etikkahappo-vesi seosta
 15 (1:4, v/v), ja suspensiota refluksoitiin 3 h. Liuotin haihdutettiin pois, ja jäännös puhdistettiin kromatografiapylväässä, jolloin saatiin 1,2 g 2,3,6-trideoksi-4-0-etyyli-3-trifluoriasetamido-L-lyksoheksopyranoosia värittöminä kiteinä, joiden sulamispiste oli 183-184°C; $[\alpha]_D^{20} = -175,4^\circ$ (c = 0,5 % metanolissa).
 20

(iv) 0,8 g kappaleen (iii) mukaisesti saatua tuotetta liuotettiin 0°C:ssa 16,5 ml:aan pyridiiniä, ja liuokseen lisättiin samalla sekoittaen 0,8 g p-nitrobentsoylikloridia. Seosta pidettiin 0°C:ssa 18 h, ja sen
 25 jälkeen se kaadettiin 200 ml:aan jäävettä. 30 minuutin kuluttua tuote uutettiin kolmella 50 ml:n erällä dikloorimetaania, ja yhdistetyt uuttoliuokset pestiin kahdella 50 ml:n erällä 10 % rikkihappoa, 50 ml:lla kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kahdella 50 ml:n erällä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja lopuksi 50 ml:lla
 30 kyllästettyä natriumkloridiliuosta. Vedettömällä natriumsulfaatilla kuivaamisen jälkeen liuotin haihdutettiin pois, jolloin saatiin 0,96 g p-nitrobentsoyli-2,3,6-trideoksi-4-0-etyyli-3-trifluoriasetamido- α -L-lyksoheksopyranosidia värittöminä kiteinä, joiden sulamispiste
 35 oli 148-150°C; $[\alpha]_D^{20} = -53,2^\circ$ (c = 0,3 % metanolissa).

(v) 0,9 g kappaleen (iv) mukaisesti saatua yhdistettä liuotettiin 0°C:ssa 40 ml:aan dikloorimetaania, ja liuoksen läpi johdettiin vetykloridia 0°C:ssa 10 minuuttia. Seosta sekoitettiin sitten huoneen lämpötilassa 15 minuuttia, ja liuotin haihdutettiin pois. Jäännöstä sekoitettiin 20 ml:n kanssa dikloorimetaania 10 minuuttia, ja sitten se suodattiin. Suodos haihdutettiin, jolloin saatiin 0,9 g epäpuhdasta 2,3,6-trideoksi-4-0-etyyli-3-trifluoriasetamido- α -L-lyksoheksopyranosyylikloridia, joka käytettiin suoraan kappaleessa (a) kuvatussa reaktiossa.

Esimerkki 29

(a) Liuos, jossa oli 1,45 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)metyyliinaftaseenia 100 ml:ssa tetrahydrofuraania, käsiteltiin 1,0 g:lla 4-0-bentsyyli-2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido- α -L-lyksoheksopyranosyylikloridia ja 0,6 g:lla hopeatrifluorimetaanisulfonaattia esimerkissä 1(a) kuvatussa menettelytavan mukaisesti. Sen jälkeen kun tuote oli puhdistettu kromatografiapylväässä, saatiin, paitsi 0,63 g reagoimatonta dioksonaftaseenilähtöainetta, saostamalla n-heksaanilla dikloorimetaaniliuoksesta myös 0,77 g (1S)-cis-1-(4-0-entsyyli-2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido- α -L-lyksoheksopyranosyli)-oksi-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)metyyliinaftaseenia oranssina jauheena, jonka sulamispiste oli 123-127°C; $[\alpha]_D^{20} = -67,3^\circ$ (c = 0,052 % dioksaanissa).

(b) 0,6 g kappaleen (a) mukaisesti saatua yhdistettä liuotettiin 25 ml:aan tetrahydrofuraania, ja liuos lisättiin 60 ml:aan natriumhydroksidin 0,5 M vesiliuosta. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 45 minuuttia, ja sen jälkeen liuoksen pH säädettiin arvoon 8-9 lisäämällä suolahapon 0,5 M vesiliuosta. Sen jälkeen liuos uutettiin useaan kertaan dikloorimetaanilla, kunnes uuttoliuokset olivat käytännöllisesti katsoen värittömiä.

Yhdistetyt uuttoliuokset pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin punaista kumimaista ainetta. Tämä kumimainen aine liuotettiin 20 ml:aan dikloorimetaania, suodatettiin, ja suodokseen lisättiin 4,5 ml vetykloridin 0,16 M metanoliuosta. Sen jälkeen lisättiin samalla sekoittaen 200 ml vedetöntä dietyylieetteriä, jolloin saatiin tuotteeksi oranssi saostuma. Suodatuksen ja alipaine kuivauksen jälkeen saatiin 0,45 g (1S)-cis-1-[(3-amino-4-O-bentsyyli-2,3,6-trideoksi- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-(fenyyli-karbamoyloksi)metyylinafaseenihydrokloridia oranssina jauheena, jonka sulamispiste oli 175-178°C (hajoaa); $[\alpha]_D^{20} = +61,3^\circ$ (c = 0,051 % metanolissa).

Kappaleessa (a) lähtöaineena käytetty 4-O-bentsyyli-2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido- α -L-lyksoheksopyranosyylikloridi valmistettiin seuraavasti:

(i) 5,0 g metyyli-3-asetamido-2,3,6-trideoksi- β -L-lyksoheksopyranosidia liuotettiin seokseen, jossa oli 75 ml vedetöntä dimetyyliformamidia ja 3,2 ml bentsyylibromidia, joka sisälsi 15 g hopeaoksidia. Seosta sekoitettiin pimeässä 72 h, seos suodatettiin, ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin kiteinen seos, joka sisälsi tuotetta ja reagoimatonta lähtöainetta. Erottamalla tuote kromatografiapylväässä saatiin 2,1 g metyyli-4-O-bentsyyli-2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido- β -L-lyksoheksopyranosidia värittöminä kiteinä, joiden sulamispiste oli 159-160°C; $[\alpha]_D^{20} = -89,2^\circ$ (c 0 0,5 % metanolissa).

(ii) 2,5 g kappaleen (i) mukaisesti saatua yhdistettä liuotettiin 15 ml:aan etanolia, ja syntynyt liuos lisättiin seokseen, jossa oli 13,5 g bariumhydroksidia ja 35 ml vettä ja jota sekoitettiin. Seosta refluksoitiin 4 vrk, seos jäähdytettiin ja laimennettiin siten 150 ml:lla vettä. Seoksen läpi johdettiin hiilidioksidia 1 h, ja suodatuksen jälkeen suodos haihdutettiin, jolloin saatiin jäännös, joka kuivattiin 70°C:ssa fosfo-

ripentoksidin avulla. Kuiva jäännös suspentoitiin 0°C:ssa 75 ml:aan vedetöntä dietyylieetteriä, ja siihen lisättiin pisaroittain ja samalla sekoittaen 10 ml trifluorietikkahappoa. Syntynyttä seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli, seos suodatettiin, ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin valkoinen jäännös, joka puhdistettiin kromatografiapylväässä. Saatiin 2,47 g metyyli-4-0-bentsyyli-2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido- β -L-lyksoheksopyranosidia värittöminä kiteinä, joiden sulamispiste oli 176-177°C; $[\alpha]_D^{20} = -92,8^\circ$ (c = 0,5 % metanolissa).

(iii) 2,05 g kappaleen (ii) mukaisesti saatua yhdistettä suspentoitiin 45 ml:aan etikkahappo-vesi-seosta (1:4, v/v), ja syntynyttä seosta refluksoitettiin 2,5 h. Liuotin haihdutettiin pois, ja jäännös trituroitiin käyttäen n-heksaania, jolloin saatiin 1,5 g 4-0-bentsyyli-2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido-L-lyksoheksopyranosidia värittöminä kiteinä, joiden sulamispiste oli 205-206°C; $[\alpha]_D^{20} = -168,5^\circ$ (c = 0,5 % metanolissa).

(iv) 1,5 g kappaleen (iii) mukaisesti saatua yhdistettä liuotettiin 0°C:ssa 25 ml:aan pyridiiniä, ja liuokseen lisättiin samalla sekoittaen 1,22 g p-nitrobentsoylikloridia. Seosta pidettiin 0°C:ssa 18 h, ja sen jälkeen se kaadettiin 400 ml:aan jäävettä. 0,5 h:n kuluttua tuote uutettiin kolmella 100 ml:n erällä dikloorimetaania, ja yhdistetyt uuttoliuokset pestiin kahdella 100 ml:n erällä 10 % rikkihappoa, 100 ml:lla kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kahdella 100 ml:n erällä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja lopuksi 100 ml:lla kyllästettyä natriumkloridiliuosta. Kuivauksen jälkeen liuotin haihdutettiin pois, jolloin saatiin (dietyylieetteristä) 1,7 g p-nitrobentsoyli-4-0-bentsyyli-2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido-L-lyksoheksopyranosidia värittöminä kiteinä, joiden sulamispiste oli 132-136°C; $[\alpha]_D^{20} = -126^\circ$ (c = 0,5 % metanolissa).

(v) 1,0 g kappaleen (iv) mukaisesti saatua yhdistettä liuotettiin 40 ml:aan dikloorimetaania 0°C:ssa, ja liuoksen läpi johdettiin vetykloridia 0°C:ssa 10 minuutin ajan. Sen jälkeen seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 15 minuuttia, ja liuotin haihdutettiin pois. Jäännöstä sekoitettiin 10 minuuttia 20 ml:n kanssa dikloorimetaania, ja sitten se suodatettiin. Suodos haihdutettiin, jolloin saatiin 1,0 g epäpuhdasta 4-0-bentsyyli-2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido- α -L-lyksoheksopyranosyylikloridia, joka käytettiin suoraan kappaleen (a) kuvattuun reaktioon.

Esimerkki 30

(a) Seoksen, jossa oli 0,6 g (1S)-cis-1-[(2,3,4,6-tetradeoksi-3-trifluoriasetamido- α -L-treoheksopyranosyloksi)-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-3-hydroksimetyyli-6,11-dioksonaftaseenia ja 70 mg butaani-1,4-di-isosyanaattia 10 ml:ssa vedetöntä pyridiiniä, annettiin seisoa huoneen lämpötilassa 3 viikkoa. Sen jälkeen liuotin haihdutettiin pois, ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti, jolloin saatiin, paitsi 120 mg reagoimatonta lähtöainetta, myös 364 mg 3,3'-[tetrametyleenibis(karbamoyylimetyyleeni)]-bis-(1S)-cis-1-[(2,3,4,6-tetradeoksi-3-trifluoriasetamido- α -L-treoheksopyranosyloksi)-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-dioksonaftaseenia oranssina jauheena, jonka sulamispiste oli 173-175°C; $[\alpha]_D^{20} = +196,1^\circ$ (c = 0,049 % dioksaanissa).

(b) 0,52 g kappaleen (a) mukaisesti saatua yhdistettä käsiteltiin esimerkissä 9(b) kuvatun menettelytavan mukaisesti, jolloin saatiin 0,42 g 3,3'-[tetrametyleenibis(karbamoyloksimetyyleeni)]-bis-(1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,4,6-tetradeoksi- α -L-treoheksopyranosyloksi)-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-dioksonaftaseenihydrokloridia oranssina jauheena, jonka sulamispiste oli 182-185°C (hajoaa); $[\alpha]_D^{20} = +274,9^\circ$ (c = 0,051 % metanolissa).

Esimerkki 31

(a) Liuos, jossa oli 1,1 g (1S)-cis-3-(4-kloori-fenyylikarbamoyloksi)metyyli-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-dioksonaftaseenia tetrahydrofuraanin (100 ml) ja dimetyyliformamidin (7 ml) seoksessa, käsiteltiin 1,0 g:lla 2,3,6-trideoksi-4-0-p-nitrobentsoyyli-3-trifluoriasetamido- α -L-arabinoheksopyranosyyli-kloridia ja 0,5 g:lla hopeatrifluorimetaanisulfonaattia esimerkissä 2(a) kuvatus menettelytavan mukaisesti.

10 Kiteytyksen jälkeen saatiin 0,96 g (1S)-cis-3-(4-kloori-fenyylikarbamoyloksi)metyyli-1- $\{$ (2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido-4-0-p-nitrobentsoyyli- α -L-arabinoheksopyranosyl)oksi $\}$ -1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-dioksonaftaseenia punaisina kiteinä, joiden sulamispiste oli 267-268°C.

(b) 0,8 g kappaleen (a) mukaisesti saatua yhdistettä käsiteltiin esimerkissä 1(b) kuvatus menettelytavan mukaisesti, jolloin saatiin 0,53 g (1S)-cis-3-(4-kloorifenyylikarbamoyloksi)metyyli-1- $\{$ (2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido- α -L-arabinoheksopyranosyl)oksi $\}$ -1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-dioksonaftaseenia oransseina kiteinä, joiden sulamispiste oli 206-208°C; $[\alpha]_D^{20} = +175,8^\circ$ (c = 0,05 % dioksaanissa).

(c) 0,49 g kappaleen (b) mukaisesti saatua yhdistettä käsiteltiin esimerkissä 1(c) kuvatus menettelytavan mukaisesti, jolloin saatiin 0,46 g (1S)-cis-1- $\{$ (3-amino-2,3,6-trideoksi- α -L-arabinoheksopyranosyl)oksi $\}$ -3-(4-kloorifenyylikarbamoyloksi)metyyli-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-dioksonaftaseeni-hydrokloridia oranssinpunaishen jauheena, jonka sulamispiste oli 183-187°C (hajoaa); $[\alpha]_D^{20} = +192,4^\circ$ (c = 0,051 % metanolissa).

Esimerkki 32

(a) Liuos, jossa oli 1,05 g (1S)-cis-3-(trikloori-
 asetyylikarbamoyloksi)metyyli-1,2,3,4,6,11-heksahydro-
 1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-diokso-naftaseenia 60 ml:ssa
 tetrahydrofuraania, käsiteltiin 1,5 g:lla 2,3,6-trideoksi-
 4-0-p-nitrobentsoyyli-3-trifluoriasetamido- α -L-arabino-
 heksopyranosyylikloridia ja 0,5 g:lla hopeatrifluorime-
 taanisulfonaattia esimerkissä 8(a) kuvatun menettelyta-
 van mukaisesti. Kromatografisen puhdistuksen jälkeen
 saatiin epäpuhtasta (1S)-cis-3-(triklooriasetyylikarba-
 moyloksi)metyyli-1- $\{$ (2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetami-
 do-4-0-p-nitrobentsoyyli- α -L-arabinoheksopyranosyl)oksi $\}$ -
 1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-
 naftaseenia punaisena kumimaisena aineena.

(b) Kappaleen (a) mukaisesti saatu yhdiste liuo-
 tettiin seokseen, jossa oli 75 ml dikloorimetaania ja 75
 ml metanolia, ja liuokseen lisättiin 0,5 M natriumhydrok-
 sidiliuosta, jolloin muodostui voimakkaan purppuranpu-
 nainen väri. 3 h:n kuluttua oranssi väri palautettiin
 lisäämällä etikkahappoa. Seos laimennettiin lisäämäl-
 lä 300 ml vettä, ja tuote uutettiin kolmella 100 ml:n
 erällä dikloorimetaania. Yhdistetyt uuttoliuokset kuivat-
 tiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin,
 jolloin saatiin punainen jäännös. Kiteyttämällä etyyli-
 asetaatista saatiin 0,46 g (1S)-cis-3-(karbamoyloksi)me-
 tyyli-1- $\{$ (2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido- α -L-arabi-
 noheksopyranosyl)oksi $\}$ -1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-
 trihydroksi-6,11-dioksonaftaseenia oranssinpunaisina ki-
 teinä, joiden sulamispiste oli 246-247°C; $[\alpha]_D^{20} =$
 +197,1° (c = 0,5 % dioksaanissa).

(c) 0,5 g kappaleen (b) mukaisesti saatua yhdis-
 tettä käsiteltiin esimerkissä 1(c) kuvatun menettelyta-
 van mukaisesti, jolloin saatiin 0,37 g (1S)-cis-1- $\{$ (3-
 amino-2,3,6-trideoksi- α -L-arabinoheksopyranosyl)oksi $\}$ -
 3-(karbamoyloksi)metyyli-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-

trihydroksi-6,11-dioksonaftaseenihiydrokloridia oranssina jauheena, jonka sulamispiste oli 184-185°C (hajoaa); $[\alpha]_D^{20} = +216,7^\circ$ (c = 0,51 % metanolissa).

Kappaleessa (a) lähtöaineena käytetty (1S)-cis-3-(triklooriasetyylikarbamoyloksi)etyyli-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-dioksonaftaseeni valmistettiin seuraavasti:

(i) 1,0 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-3-hydroksimetyyli-6,11-diokso-1,3-naftaseenidiyylibentseeniboronaattia suspentoitiin 200 ml:aan dikloorimetaania, ja siihen lisättiin 0,5 g triklooriasetyyli-isosyanaattia. Sen jälkeen kun seosta oli sekoitettu huoneen lämpötilassa 1 h, saatiin kirkas punainen liuos. Liuotin haihdutettiin pois, ja jäännös liuotettiin seokseen, jossa oli 15 ml dikloorimetaania, 15 ml 2-metyyli-2,4-pentaanidiolia ja 3 ml etikkahappoa. Syntyneen seoksen annettiin seisoa huoneen lämpötilassa yön yli. Sen jälkeen liuos laimennettiin 10 ml:lla dikloorimetaania ja pestiin neljällä 75 ml:n erällä vettä. Vedettömällä natriumsulfaatilla kuivaamisen jälkeen liuotin haihdutettiin pois, ja jäännös trituroitiin käyttäen etyyliasettaatin ja dietyylieetterin seosta, jolloin saatiin 1,1 g (1S)-cis-3-(triklooriasetyylikarbamoyloksi)etyyli-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-dioksonaftaseenia punaisena jauheena, jonka sulamispiste oli 125-128°C; $[\alpha]_D^{20} = +91,9^\circ$ (c = 0,05 % dioksaanissa).

Esimerkki 33

(a) liuos, jossa oli 0,86 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-diokso-3-[1(S)-(fenyylikarbamoyloksi)etyyli]naftaseenia 60 ml:ssa tetrahydrofuraania, käsiteltiin 1,0 g:lla 2,3,6-trideoksi-4-O-p-nitrobentsoyyli-3-trifluoriasetamido- α -L-arabinoheksopyranosyylikloridia ja 0,5 g:lla hopeatrifluorimetaanisulfonaattia esimerkissä 19(a) kuvatun menettelytavan mukaisesti. Kiteyttämällä raakatuote etyyliasettaatti-dietyylieetteri-seoksesta saatiin 0,6 g (1S)-cis-1-

[(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido-4-O-p-nitrobenso-
 yyli- α -L-arabinoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksa-
 hydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-[1(S)-(fenyyli-
 karbamoyloksi)etyyli]naftaseenia oransseinä kiteinä,
 5 joiden sulamispiste oli 278-282°C.

(b) 0,565 g kappaleen (a) mukaisesti saatua yh-
 distettä käsiteltiin esimerkissä 1(b) kuvatun menettely-
 tavan mukaisesti, jolloin saatiin 0,45 g (1S)-cis-1-
 [(2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido- α -L-arabinohekso-
 10 pyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydrok-
 si-6,11-diokso-3-[1(S)-(fenyylikarbamoyloksi)etyyli]-
 naftaseenia oransseina kiteinä, joiden sulamispiste
 oli 266-267°C; $[\alpha]_D^{20} = +131,2^\circ$ (c = 0,05 % dioksaanissa).

(c) 0,42 g kappaleen (b) mukaisesti saatua yhdis-
 15 tettä käsiteltiin esimerkissä 19(c) kuvatun menettelyta-
 van mukaisesti, jolloin saatiin 0,35 g (1S)-cis-1-[(3-
 amino-2,3,6-trideoksi- α -L-arabinoheksopyranosyl)oksi]-
 1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-
 [1(S)-(fenyylikarbamoyloksi)etyyli]naftaseenihydroklori-
 20 dia oranssina kiinteänä aineena, jonka sulamispiste
 oli 188-190°C (hajooa); $[\alpha]_D^{20} = +179,8^\circ$ (c = 0,051 %
 metanolissa).

Kappaleessa (a) lähtöaineena käytetty (1S)-cis-
 1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-diok-
 25 so-3-[1(S)-(fenyylikarbamoyloksi)etyyli]naftaseeni val-
 mistettiin seuraavasti:

(i) 1,0 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-
 dihydroksi-3-[1(S)-(hydroksi)etyyli]-6,11-diokso-1,3-
 naftaseenidiyylibentseeniboronaattia käsiteltiin 1,5 g:lla
 30 fenyyli-isosyanaattia esimerkissä 18(i) kuvatun menette-
 lytavan mukaisesti, jolloin saatiin epäpuhdasta (1S)-cis-
 1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-6,11-diokso-3-
 [1(S)-(fenyylikarbamoyloksi)etyyli]-1,3-naftaseenidiyyli-
 bentseeniboronaattia punaisena kumimaisena aineena, joka
 35 käytettiin ilman perusteellisempaa puhdistamista.

(ii) Kappaleen (i) mukaisesti saatu bentseeniboronaatti käsiteltiin esimerkissä 18(ii) kuvatun menettelytavan mukaisesti, jolloin saatiin 0,925 g (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-diokso-3- $\langle 1(S)-(fenyylikarbamoyloksi)etyyli \rangle$ naftaseenia punaisena jauheena, jonka sulamispiste oli 155-160 °C; $[\alpha]_D^{20} = +61,9^\circ$ (c = 0,05 % dioksaanissa).

Kappaleessa (i) lähtöaineena käytetty (1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-3- $\langle 1(S)-(hydroksi)etyyli \rangle$ -6,11-diokso-1,3-naftaseenidiyylibentseeniboronaatti valmistettiin seuraavasti:

Esimerkissä 18 kuvatulla tavalla saatu (1S)-cis-3- $\langle 1(S)-(asetoksi)etyyli \rangle$ -1,2,3,4-tetrahydro-5,8-dimetoksi-1,3-naftaleenidiyylibentseeniboronaatti käsiteltiin samanlaisen reaktiosarjan mukaisesti kuin vastaava (1S)-cis-3- $\langle 1(R)-(asetoksi)etyyli \rangle$ -isomeeri, jolloin saatiin seuraavat yhdisteet:

(1S)-cis-3- $\langle 1(S)-(asetoksi)etyyli \rangle$ -1,2,3,4,5,12-heksahydro-5,12-diokso-1,3-naftaseenidiyylibentseeniboronaatti keltaisina kiteinä, joiden sulamispiste oli 172-174 °C; $[\alpha]_D^{20} = +98,7^\circ$ (c = 0,05 % kloroformissa):

(1S)-cis-5,12-diasetoksi-3- $\langle 1(S)-(asetoksi)etyyli \rangle$ -1,2,3,4-tetrahydro-1,3-naftaseenidiyylibentseeniboronaatti vaaleankeltaisina kiteinä, joiden sulamispiste oli 238-240 °C; $[\alpha]_D^{20} = +208,2^\circ$ (c = 0,05 % kloroformissa);

(1S)-cis-5,12-diasetoksi-3- $\langle 1(S)-(asetoksi)etyyli \rangle$ -1,2,3,4,6,11-heksahydro-6,11-diokso-1,3-naftaseenidiyylibentseeniboronaatti vaaleankeltaisina kiteinä, joiden sulamispiste oli 178-180 °C; $[\alpha]_D^{20} = +146,6^\circ$ (c = 0,05 % kloroformissa); ja

(1S)-cis-1,2,3,4,6,11-heksahydro-5,12-dihydroksi-3- $\langle 1(S)-(hydroksi)etyyli \rangle$ -6,11-diokso-1,3-naftaseenidiyylibentseeniboronaatti punaisina kiteinä, joiden sulamispiste oli 224-226 °C; $[\alpha]_D^{20} = +269,9^\circ$ (c = 0,05 % dioksaanissa).

Esimerkki 34

(a) Liuosta, jossa oli 220 mg (1S)-cis-1,2,3,4,-
 6,11-heksahydro-1,3,5,12-tetrahydroksi-6,11-diokso-3-
 [1(R)-(fenyylikarbamoyloksi)etyyli]naftaseenia 37 ml:ssa
 5 tetrahydrofuraania, sekoitettiin -6°C:ssa typpeä suoja-
 kaasuna käyttäen, ja liuokseen lisättiin samanaikaises-
 ti 10 minuutin aikana liuokset, joissa oli 155 mg 2,3,6-
 trideoksi-3-trifluoriasetamido-4-0-metyyli-~~L~~-L-lykso-
 heksopyranosyylikloridia 6 ml:ssa tetrahydrofuraania
 10 ja 206 mg hopeatrifluorimetaanisulfonaattia 10 ml:ssa
 dietyylieetteriä. Sen jälkeen kun seosta oli sekoitet-
 tu -5°C:ssa vielä 2 h, siihen lisättiin 8 minuutin aika-
 na vielä 77 mg edellä mainittua kloorisokeria 3 ml:ssa
 tetrahydrofuraania ja vielä 103 mg hopeatrifluorimetaa-
 15 nisulfonaattia 5 ml:ssa dietyylieetteriä. Seosta sekoit-
 tettiin -7°C:ssa vielä 110 minuuttia, ja sitten se kaa-
 dettiin seokseen, jossa oli 165 ml 10 % natriumvetykar-
 bonaattiliuosta ja 75 ml etyyliasetaattia. Seos suoda-
 tettiin, suodos siirrettiin erotussuppiloon, ja kerrok-
 20 set erotettiin. Orgaaninen kerros pestiin kahdella 250 ml:n
 erällä vettä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatil-
 la ja haihdutettiin. Jäännös käsiteltiin kromatografi-
 sesti pylväässä, jossa oli 40 g silikageeliä, käyttäen
 eluomiseen etyyliasetaatin ja petrolieetterin (kp. 40-
 25 60°C) seosta (1:3, v/v), jolloin saatiin 305 mg (1S)-cis-
 1-[2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido-4-0-metyyli-~~L~~-
 L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-
 3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-[1(R)-(fenyylikarbamo-
 yloksi)etyyli]naftaseenia, joka käytettiin ilman perus-
 30 teellisempaa puhdistamista.

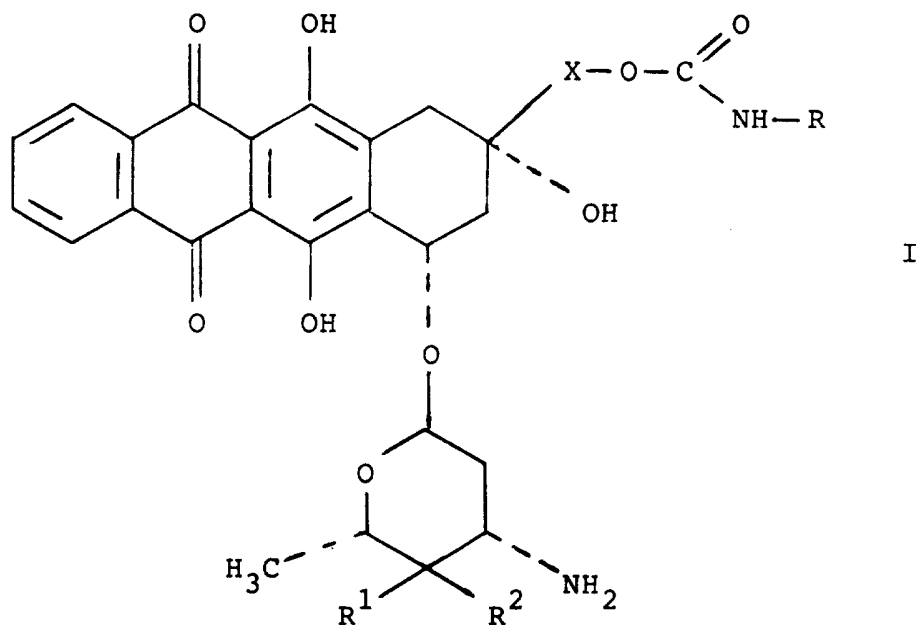
(b) Liuos, jossa oli 117 mg kappaleen (a) mukai-
 sesti saatua yhdistettä 1 ml:ssa tetrahydrofuraania, li-
 sätettiin 37 ml:aan natriumhydroksidin 0,1 M vesiliuosta,
 ja voimakkaan purppuranpunaista seosta sekoitettiin huo-
 35 neen lämpötilassa typpeä suojakaasuna käyttäen 4 h. Liuok-
 sen pH säädettiin arvoon 8 lisäämällä 5 M suolahappoa,

ja seos uutettiin neljällä 20 ml:n erällä dikloorimetaania. Yhdistetyt uuttoliuokset pestiin 30 ml:lla vettä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin. Jäännös liuotettiin 1 ml:aan dikloorimetaania, ja
5 siihen lisättiin 0,9 ml vetykloridin 0,25 M metanoliuosta ja sen jälkeen 45 ml dietyylieetteriä. Seoksen annettiin seisoa 0°C:ssa yön yli. Tuote erotettiin suodattamalla ja kuivattiin alipaineessa, jolloin saatiin 31 mg (1S)-cis-
10 1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi-4-O-metyyli- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-[1(R)-(fenyylikarbamoyloksi)etyyli]-
naftaseenihydrokloridia kirkkaanpunaisena jauheena, jonka sulamispiste oli 177-182°C; $[\alpha]_D^{20} = +101^\circ$ (c = 0,05 %
dioksaanissa).

15

Patenttivaatimukset

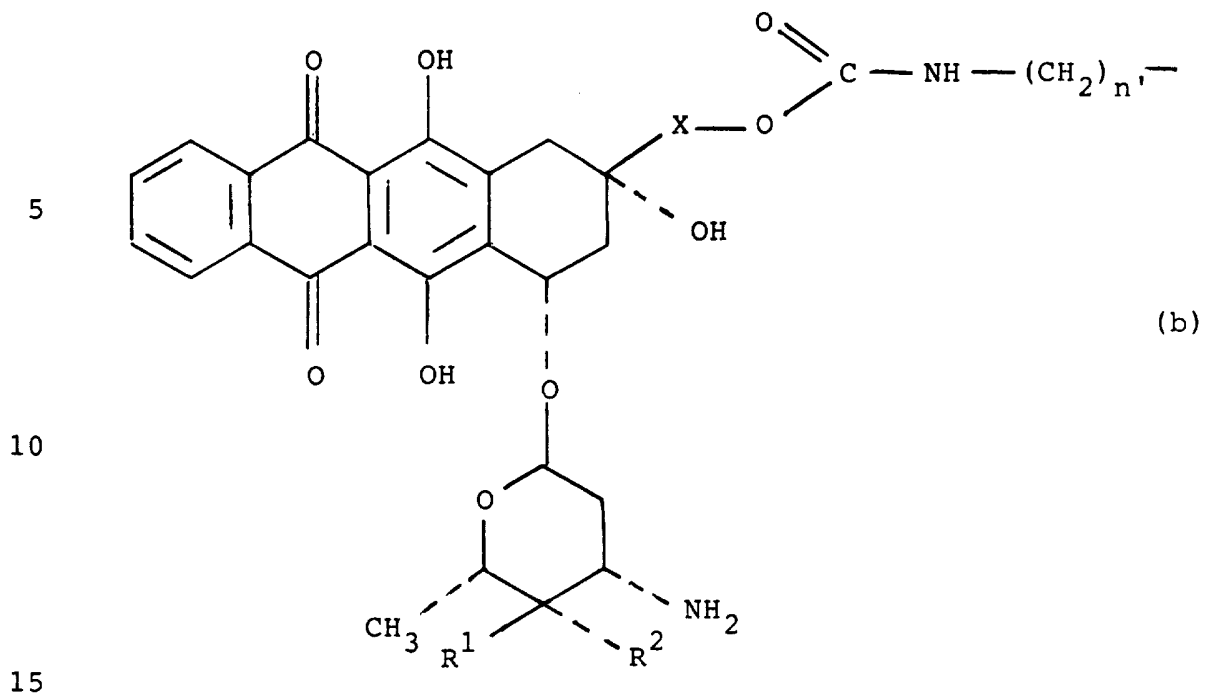
1. Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten antrasyk-
liiniglykosidien valmistamiseksi, joilla on kaava I



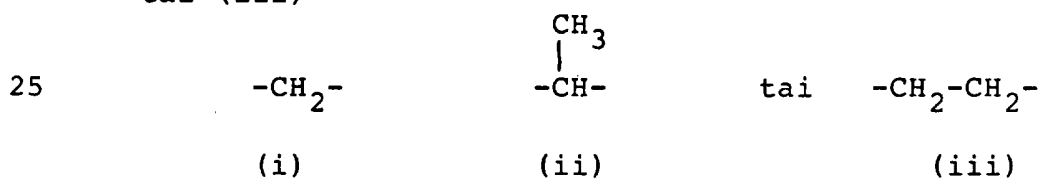
jossa R on vetyatomi, alempi alkyyli-, aryyli- tai aryyli-
(alempi alkyyli)-ryhmä, 5- tai 6-atominen heteroaromaatti-
nen ryhmä, jossa heteroatomina on typpi, happi tai rikki,
tai ryhmä, jolla on kaava (a)



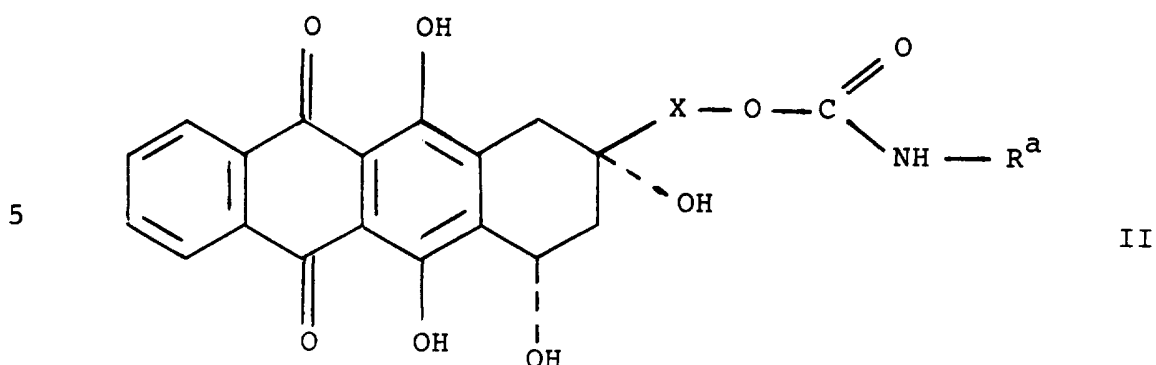
tai kaava (b)



R' on hydroksi-, alempi alkoksi-, amino-, alempi alkyyli-
 amino-, di(alempi alkyyli)amino- tai aryyliaminoryhmä,
 n on kokonaisluku 1 - 4, n' on kokonaisluku 2 - 10, R¹ ja
 20 R² ovat kumpikin vetyatomeja tai toinen ryhmistä R¹ ja R²
 on vetyatomi ja toinen hydroksi-, alempi alkoksi- tai
 bentsyloksiryhmä ja X on ryhmä, jolla on kaava (i), (ii)
 tai (iii)

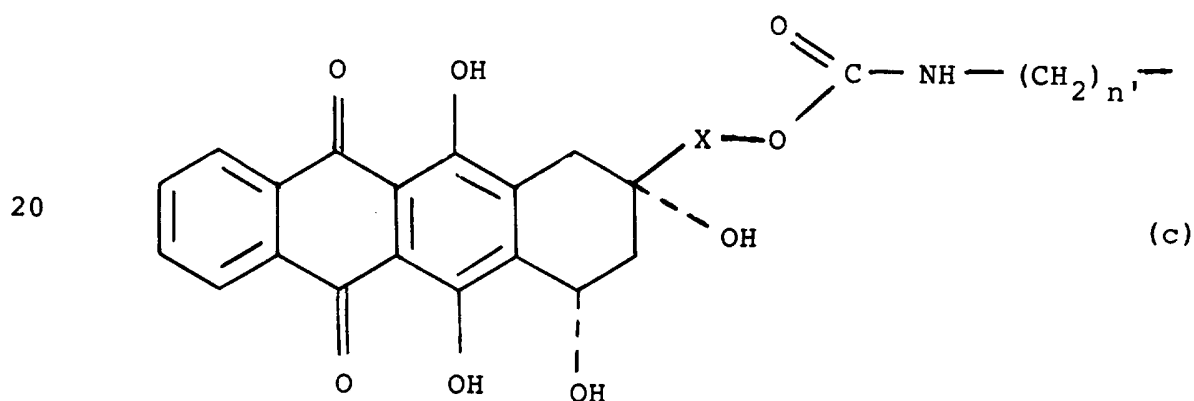


30 tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditio-
 suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että
 a) yhdisteiden, joilla on kaava I, jossa R on
 vetyatomi, alempi alkyyli-, aryyli- tai aryyli(alempi al-
 kyyli)-ryhmä, 5- tai 6-atominen heteroaromaattinen ryhmä,
 jossa heteroatomina on happi tai rikki, tai ryhmä, jolla
 35 on edellä esitetty kaava (a) tai (b), valmistamiseksi an-
 netaan yhdisteen, jolla on kaava II



10 jossa R^a on vetyatomi, triklooriasetyyli-, alempi alkyyli-,
 aryyli- tai aryyli(alempi alkyyli)-ryhmä, 5- tai 6-atomi-
 nen heteroaromaattinen ryhmä, jossa heteroatomina on happi
 tai rikki, tai ryhmä, jolla on edellä esitetty kaava (a),
 tai ryhmä, jolla on kaava (c)

15



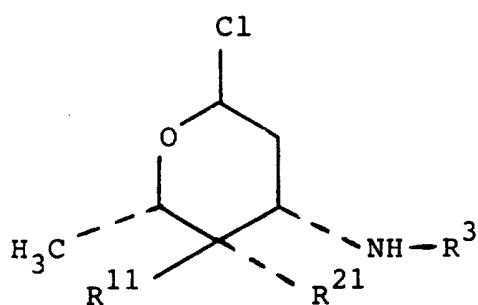
25

ja n' ja X ovat edellä määritellyt, sillä edellytyksellä,
 että aryyli-substituentin mahdollisesti sisältämä karboksi-,
 hydroksi- tai aminoryhmä ja ryhmässä (a) esiintyvä karbok-
 siryhmä, ovat suojatussa muodossa,

30

reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava III

5



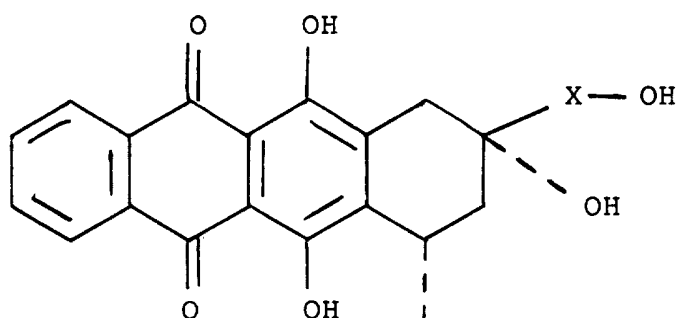
III

jossa R^3 on aminoryhmää suojaava ryhmä ja R^{11} ja R^{21} ovat
 10 kumpikin vetyatomeja tai toinen ryhmistä R^{11} ja R^{21} on vetyatomi ja toinen alempi alkoksi-, bentsoyylioksi- tai suojattu hydroksiryhmä, ja lohkaisemalla pois reaktiotuotteessa esiintyvä suojaryhmä tai esiintyvät suojaryhmät, tai

15

b) annetaan yhdisteen, jolla on kaava IV

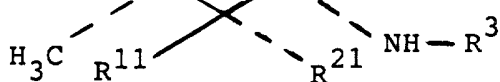
20



IV

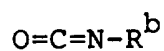
25

30



jossa X , R^3 , R^{11} ja R^{21} ovat edellä määritellyt, reagoida
 isosyanaatin kanssa jolla on kaava Va

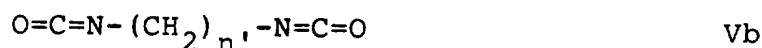
35



Va

jossa R^b on triklooriasetyyli-, alempi alkyyli-, aryyli- tai aryyli(alempi alkyyli)-ryhmä, 5- tai 6-atominen heteroaromaattinen ryhmä, jossa heteroatomina on typpi, happi

5 tai rikki, tai ryhmä, jolla on edellä esitetty kaava (a),
sillä edellytyksellä, että aryyli- tai aminoryhmä ja
ryhmässä (a) esiintyvä karboksiryhmä ovat suojatussa muo-
dossa, tai di-isosyanaatin kanssa, jolla on kaava Vb



10 jossa n' on edellä määritelty,
ja reaktiotuotteessa esiintyvä suojaryhmä tai esiintyvät
suojaryhmät lohkaistaan pois, tai

15 c) yhdisteiden, joilla on kaava I, jossa R' on
alempi alkoksiryhmä, valmistamiseksi esteröidään asianmu-
kaisesti vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa R' on
hydroksiryhmä, ja

d) muutetaan haluttaessa yhdiste, jolla on kaava
I, farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

20 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukai-
nen yhdiste, jossa R on alempi alkyyli-, aryyli- tai aryy-
li(alempi alkyyli)-ryhmä, 5- tai 6-atominen heteroaromaat-
tinen ryhmä, jossa heteroatomina on typpi, happi tai rikki,
tai ryhmä, jolla on kaava (a), ja R^1 ja R^2 ovat kumpikin
vetyatomeja tai toinen ryhmistä R^1 ja R^2 on vetyatomi ja
25 toinen hydroksi- tai metoksiryhmä.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukai-
nen yhdiste, jossa R on aryyli-ryhmä.

30 4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa
 R on fenyyli.

35 5. Patenttivaatimuksen 2, 3 tai 4 mukainen menetel-
mä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I
mukainen yhdiste, jossa toinen ryhmistä R^1 ja R^2 on vety-
atomi ja toinen on hydroksiryhmä.

6. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 5 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa X on ryhmä, jolla on patenttivaatimuksessa 1 esitetty kaava (i) tai (ii).

5 7. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan yhdiste (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)metyylinaftaseeni tai jokin sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

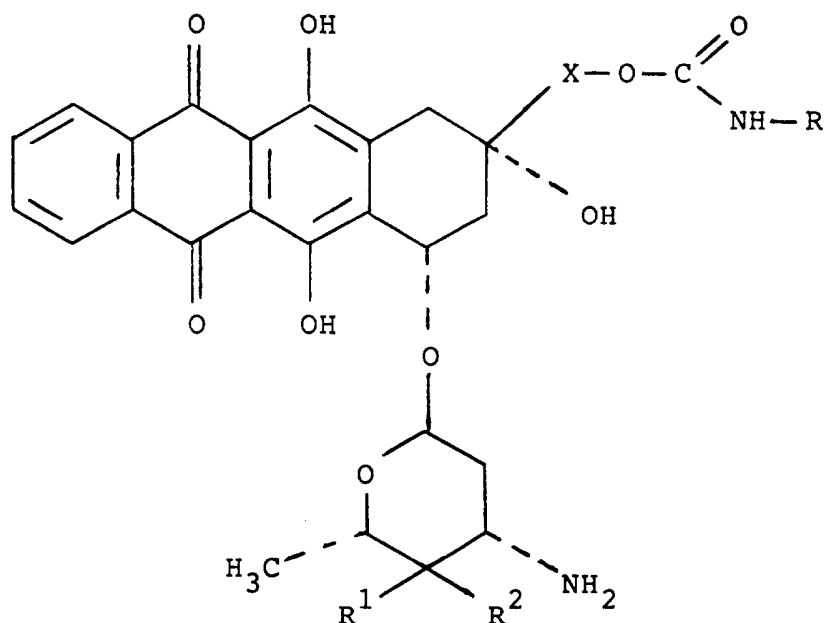
10 8. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan yhdiste (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi- α -L-arabinoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-(fenyylikarbamoyloksi)metyylinaftaseeni tai jokin sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

20 9. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan yhdiste (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi- α -L-lyksoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-[1-(R)-(fenyylikarbamoyloksi)etyyli]naftaseeni tai jokin sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

25 10. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan yhdiste (1S)-cis-1-[(3-amino-2,3,6-trideoksi- α -L-arabinoheksopyranosyl)oksi]-1,2,3,4,6,11-heksahydro-3,5,12-trihydroksi-6,11-diokso-3-[1(R)-(fenyylikarbamoyloksi)etyyli]naftaseeni tai jokin sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

Patentkrav

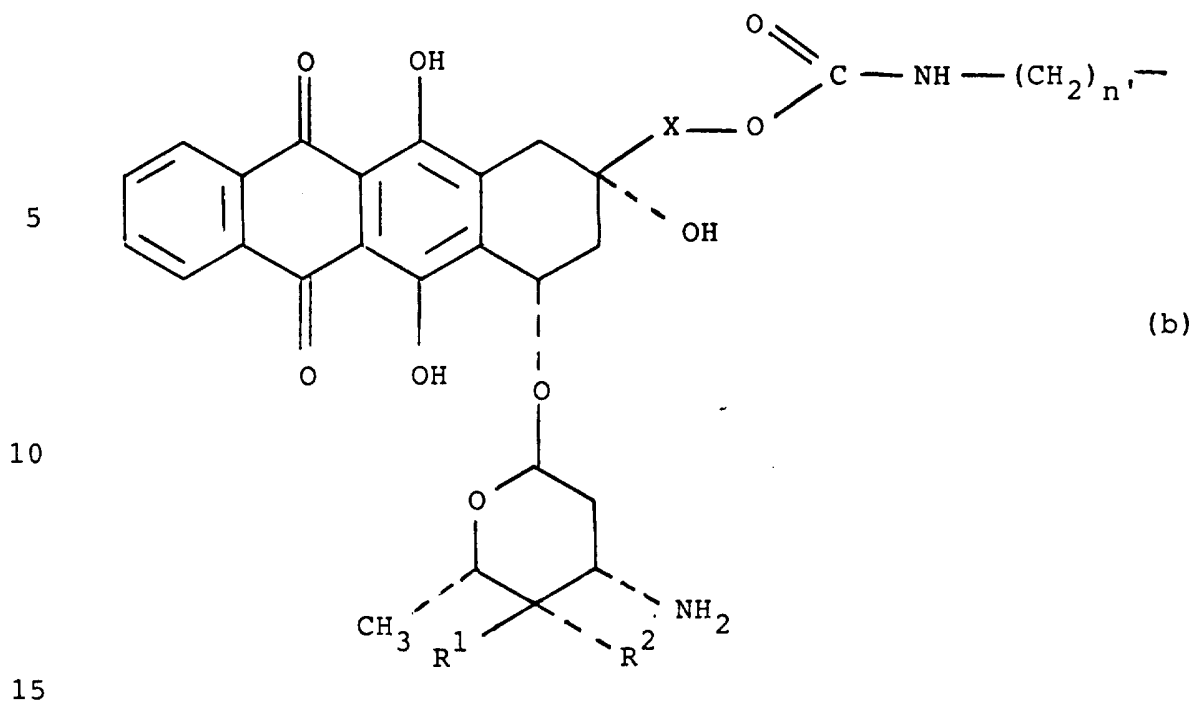
1. Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva antracyklinglykosider med formeln I



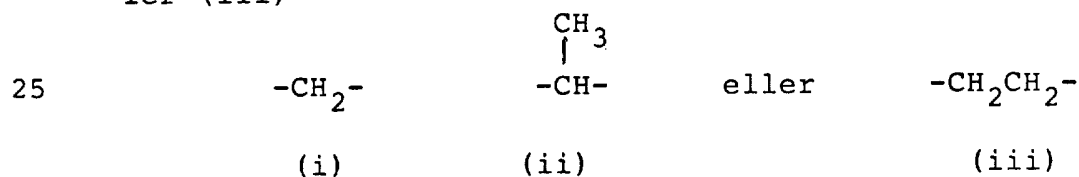
vari R är en väteatom, en lägre alkyl-, aryl- eller aryl- (lägre alkyl)-grupp, en 5- eller 6-ledad heteroaromatisk grupp, vari heteroatomen är kväve, syre eller svavel, eller en grupp med formeln (a)



eller formeln (b)

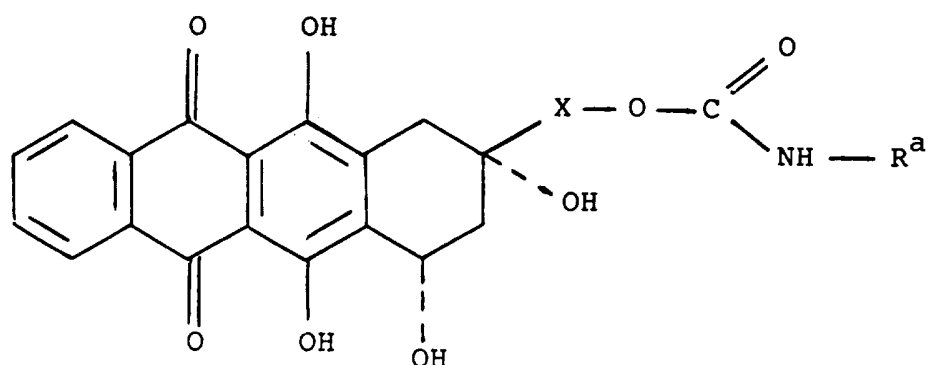


vari R' är en hydroxi-, lägre alkoxi-, amino-, lägre alkyl-
 amino-, di(lägre alkyl)amino- eller arylaminogrupp, n är
 ett helt tal 1 - 4, n' är ett helt tal 2 - 10, R¹ och R² är
 vardera en väteatom eller den ena av R¹ och R² är en väte-
 atom och den andra är en hydroxi-, lägre alkoxi- eller
 bensyloxigrupp och X är en grupp med formeln (i), (ii) el-
 ler (iii)



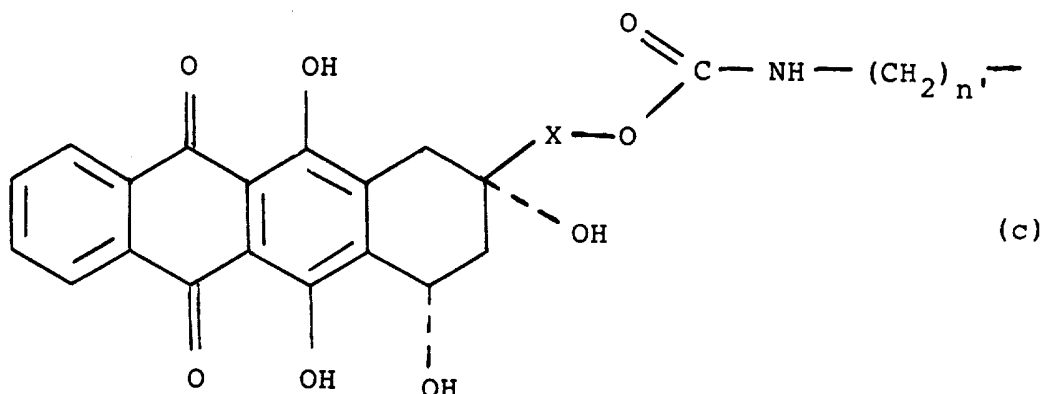
30 eller farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter därav,
 k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) för framställning av föreningar med formeln I,
 vari R är en väteatom, en lägre alkyl-, aryl- eller aryl-
 (lägre alkyl)-grupp, en 5- eller 6-ledad heteroaromatisk
 grupp, vari heteroatomen är syre eller svavel, eller en
 35 grupp med ovan angivna formeln (a) eller (b),
 omsätts en förening med formeln II



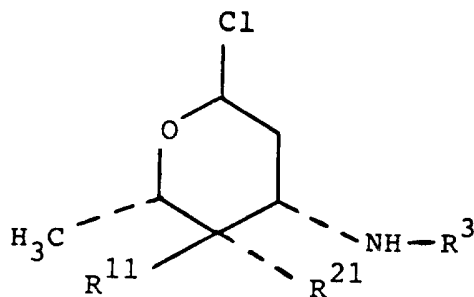
II

vari R^a är en väteatom, en triklöracetyl-, lägre alkyl-, aryl- eller aryl(lägre alkyl)-grupp, en 5- eller 6-ledad heteroarmonatisk grupp, vari heteroatomen är syre eller svavel, eller en grupp med ovan angivna formeln (a) eller en grupp med formeln (c)



(c)

och n' och X är ovan definierade, med villkor att en eventuellt i arylsubstituenten närvarande karboxi-, hydroxi- eller aminogrupp och en karboxigrupp i gruppen (a) är i skyddad form, med en förening med den allmänna formeln III



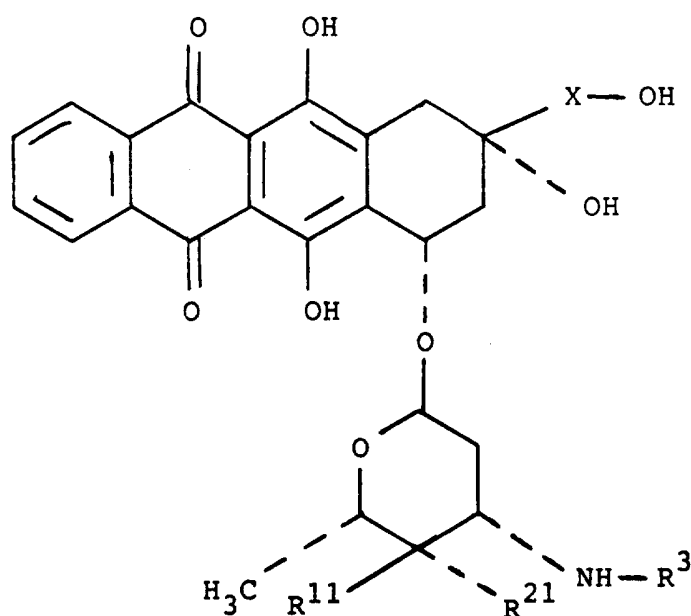
III

- vari R^3 är en aminoskyddsgrupp och R^{11} och R^{21} vardera är en väteatom eller den ena av R^{11} och R^{21} är en väteatom och den andra är en lägre alkoxi-, bensoyloxi- eller skyddad hydroxigrupp,
- 5 och avspjälkes skyddsgruppen eller -grupperna, vilka är närvarande i reaktionsprodukten, eller
- b) en förening med formeln IV

10

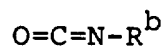
15

20



IV

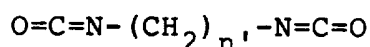
- 25 vari X , R^3 , R^{11} och R^{21} är ovan definierade, omsätts med ett isocyanat med formeln Va



Va

- 30 vari R^b är en trikloracetyl-, lägre alkyl-, aryl- eller aryl(lägre alkyl)-grupp, en 5- eller 6-ledad heteroaromatisk grupp, vari heteroatomen är kväve, syre eller svavel, eller en grupp med ovan angivna formeln (a), med villkor att en i arylsubstituenten eventuellt närvarande
- 35 karboxi-, hydroxi- eller aminogrupp och en karboxigrupp i gruppen (a) är i skyddad form,

eller med ett diisocyanat med formeln Vb



Vb

5 vari n' är som ovan definierats,
och den i reaktionsprodukten närvarande skyddsgruppen el-
ler skyddsgrupperna avspjälks, eller

c) för framställning av en föreningen med formeln
I, vari R' är en lägre alkoxigrupp, lämpligt förestras en
10 motsvarande förening med formeln I, vari R' är en hydroxi-
grupp, och

d) ifall önskvärt, en förening med formeln I om-
vandlas till ett farmaceutiskt godtagbart syraadditions-
salt.

15 2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer en förening
med formeln I, vari R är en lägre alkyl-, aryl- eller aryl-
(lägre alkyl)grupp, en 5- eller 6-ledad heteroaromatisk
grupp med kväve, syre eller svavel som heteroatom, eller
20 en grupp med formeln (a) och R^1 och R^2 vardera är en väte-
atom eller den ena av grupperna R^1 och R^2 är en väteatom
och den andra är en hydroxi- eller metoxigrupp.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer en förening
25 med formeln I, vari R är en arylgrupp.

4. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer en förening med
formeln I, vari R är fenyl.

5. Förfarande enligt patentkravet 2, 3 eller 4,
30 k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en
förening med formeln I, vari den ena av grupperna R^1 och
 R^2 är en väteatom och den andra är en hydroxigrupp.

6. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 5,
k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en
35 förening med formeln I, vari X är en grupp med den i patent-
kravet 1 givna formeln (i) eller (ii).

7. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e -
 t e c k n a t därav, att man framställer (1S)-cis-1-[(3-
 amino-2,3,6-trideoxi- α -L-lyxohexopyranosyl)oxi]-
 1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxi-6,11-dioxo-3-(fe-
 5 nylkarbamoyloxi)metylnaftacen eller ett farmaceutiskt god-
 tagbart syraadditionssalt därav.

8. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e -
 t e c k n a t därav, att man framställer (1S)-cis-1-[(3-
 amino-2,3,6-trideoxi- α -L-arabinohexopyranosyl)oxi]-
 10 1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxi-6,11-dioxo-3-(fe-
 nylkarbamoyloxi)metylnaftacen eller ett farmaceutiskt god-
 tagbart syraadditionssalt därav.

9. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e -
 t e c k n a t därav, att man framställer (1S)-cis-1-[(3-
 15 amino-2,3,6-trideoxi- α -L-lyxohexopyranosyl)oxi]-
 1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxi-6,11-dioxo-3-[1-
 (R)-(fenylkarbamoyloxi)etyl]naftacen eller ett farmaceu-
 tiskt godtagbart syraadditionssalt därav.

10. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e -
 20 t e c k n a t därav, att man framställer (1S)-cis-1-[(3-
 amino-2,3,6-trideoxi- α -L-arabinohexopyranosyl)oxi]-
 1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxi-6,11-dioxo-3-[1-
 (R)-(fenylkarbamoyloxi)etyl]naftacen eller ett farmaceu-
 tiskt godtagbart syraadditionsalt därav.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: EP 44954 (C 07 H 15/24).
 Muita julkaisuja:-Andra publikationer: Arcamone, F., Doxorubicin,
 1981, Academic Press, New York, p. 168-173.