

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)
184926

Bejelentés napja: (22) 1979. X. 18. (21) (SchE—698)

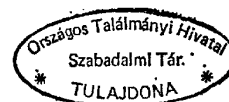
Elsőbbsége: (33) 1978. X. 19. (32) (P 28 45 770 7)
(31) Német Szövetségi Köztársaság

Közzététel napja: (41) (42) 83. IX. 28.

Megjelent: (45) 1987. VI. 30.

Nemzetközi osztályozás:

NSZO₃
C 07 C 177/00



Feltalálók: (72)

dr. Skuballa Werner, dr. Radüchel Bernd,
Vorbrüggen Helmut prof.,
dr. Mannesmann Gerda, Losert Wolfgang prof.,
dr. Casals Jorge, Nyugat-Berlin,
Német Szövetségi Köztársaság

Szabadalmas: (73)

Schering AG., Nyugat-Berlin, WB
és Bergkamen, DE

(54) Eljárás új karba-prosztaciklinszármazékok előállítására

1

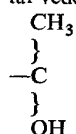
57 Kivonat

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű —
mely képletben

R₁ jelentése hidrogénatom vagy valamely 1—4 szén-
atomos alkilcsoport,

A jelentése —CH₂—CH₂— vagy —CH=CH—csoport,

W jelentése egy szabad, vagy tetrahidropiranilcsoport-
tal védett hidroxil-metilén-csoport vagy



csoport, ahol a hidroxilcsoport α- vagy β-helyzetű
lehet,

D és E együttes jelentése közvetlen kötés, vagy

D jelentése valamely 1—7 szénatomos alkilcsoport,
amely adott esetben 1—4 szénatomos alkilcsoporttal
vagy 1—4 szénatomos alkilidencsoporttal vagy halo-
génatommal helyettesített,

E jelentése közvetlen kötés vagy —C≡C—csoport,

R₂ jelentése valamely telített vagy telítetlen, 1—6 szén-
atomos alkilcsoport vagy fenilcsoport és

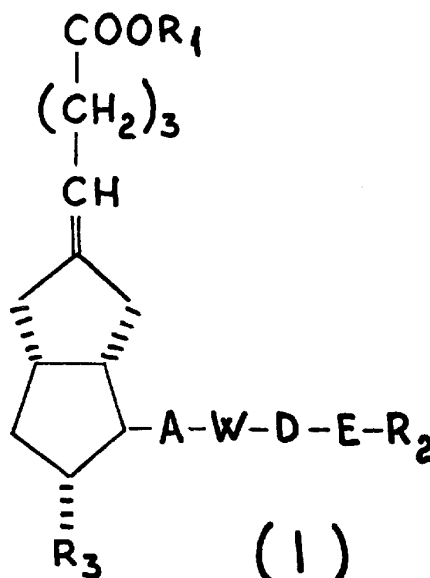
R₃ jelentése hidroxilcsoport vagy tetrahidropiraniloxi-
csoport —

prosztánszármazékok, és abban az esetben ha R₁ jelen-
tése hidrogénatom, ezek fiziológiailag elviselhető bázis-
sokkal alkotott sói előállítására.

184926

2

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek
vényomáscsökkentő, hörgőtágító hatásúak, alkalma-
sak a trombocita aggregálódás gátlására, és a megfelelő
prostaglandinokhoz képest nagyobb specifitást és tar-
tósabb hatást mutatnak.



A találmány tárgya eljárás új prosztaciklinszármazékok, valamint ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A prosztaciklin (PGI_2) a vérelezés aggregálódás egyik fő tényezője, mint ismeretes (Science 196. k., 1072. old.) dilatáló módon hat különböző véredényekre, és ezért vérnyomás csökkentő szerként tekinthető. A PGI_2 azonban nem rendelkezik a gyógyszerekkel szemben támasztott stabilitási tulajdonságokkal. Így a PGI_2 felezési ideje fiziológiai pH-értékek mellett és szobahőmérsékleten mindössze néhány percet tesz ki.

Azt találtuk, hogy a prosztaciklin 9-helyzetű éteres oxigénatomjának metilén csoportra cserélése a prosztaciklin stabilizálására vezet, ugyanakkor az anyag farmakológiai hatásspektruma megmarad, és hatásának időtartama jelentősen megnő.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek vérnyomáscsökkentő és hörgőtágító hatásúak. Ezenkívül alkalmasak a trombocita-aggregáció inhibálására is.

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű —

R_1 jelentése hidrogénatom vagy valamely 1—4 szénatomos alkilcsoport,

A jelentése $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ vagy $-\text{CH}=\text{CH}-$ csoport,

W jelentése egy szabad, vagy tetrahidropiranyilcsoporttal védett hidroxil-metilén-csoport, ahol a hidroxilcsoport α - vagy β -helyzetű lehet,

D jelentése valamely 1—7 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1—4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1—4 szénatomos alkilidencsoporttal vagy halogénatommal helyettesített,

E jelentése $-\text{C}\equiv\text{C}-$ csoport, amennyiben R_2 1—6 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport, vagy

E jelentése közvetlen kötés, ha R_2 izobutenilcsoport, R_2 jelentése valamely 1—6 szénatomos alkilcsoport, vagy fenilcsoport, ha E $-\text{C}\equiv\text{C}-$ csoport, vagy ha E közvetlen kötést jelent, izobutenilcsoport,

R_3 jelentése hidroxilcsoport vagy tetrahidropiranyiloxilcsoport —

prosztaglandinszármazékok, és abban az esetben, ha R_1 jelentése hidrogénatom, ezek fiziológiailag elviselhető bázissal alkotott sói előállítására.

R_1 alkilcsoportként egyenes vagy elágazó láncú, 1—4 szénatomos alkilcsoportok jönnek számításba, így például a metil-, etil-, propil-, butil-, izobutil- és a terc-butil-csoport.

Az R_3 hidroxilcsoport és a W szubsztituens hidroxilcsoportja szabad vagy tetrahidropiranyilcsoporttal védett lehet, emellett a W szubsztituensben a szabad vagy védett hidroxilcsoportok α - vagy β -helyzetűek. Előnyösek a szabad hidroxilcsoportok.

Az R_2 szubsztituens alkilcsoportként egyenes vagy elágazó szénláncú, 1—6 szénatomos alkilcsoportot jelent. Példaként említjük a metil-, etil-, propil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, pentil- és hexilcsoportot.

A D szubsztituens alkilcsoportként egyenes vagy elágazó láncú, 1—7 szénatomos, különösen 1—5 szénatomos alkilcsoportot jelent, melyek adott esetben 1—4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1—4 szénatomos alkilidencsoporttal vagy előnyösen fluoratómmal szubsztituáltak lehetnek. Példaként említjük a metilén-, fluor-metilén-, difluor-metilén-, etilén-, 1-fluor-etilén-, 1,1-difluor-etilén-, 1,2-propilén-, 1-metilén-etilén-, etil-etilén-, trimetilén-, tetrametilén-, pentametilén-, 1-metil-tetrametilén-, 1-metil-trimetilén-csoportot.

A szabad savakkal (R_1 jelentése hidrogénatom) sóképzésre azok a szerves és szervetlen bázisok alkalmasak, amelyekkel szakember számára fiziológiailag elviselhető sók képezhetők. Példaképpen a nátrium- és kálium-hidroxid, alkáliföldfém-hidroxidok, így a kalcium-hidroxid, ammónium-hidroxid, aminok, így az etanol-amin, dietanol-amin-, trietanol-amin, N-metil-glukamin, morfolin, trisz(hidroxi-metil)-metil-amin emlithető meg.

Az I általános képletű prosztagszármazékokat a találmány szerint úgy állítjuk elő, hogy valamely II általános képletű — mely képletben R_2 , R_3 , A, W, D és E szubsztituensek jelentése a fenti — vegyületet, adott esetben a jelenlévő hidroxilcsoportok védelme után, egy III általános képletű — mely képletben Ph jelentése fenilcsoport — Wittig-féle reagenssel reagáltatunk, és adott esetben ezt követően a tetszés szerinti sorrendben az izomereket szétválasztjuk és/vagy a védett hidroxilcsoportokat szabaddá tesszük, és/vagy egy szabad hidroxilcsoportot észterezünk, vagy a karboxilcsoportot tartalmazó I általános képletű vegyületet valamely fiziológiailag elviselhető bázissal sójává alakítjuk át.

A II általános képletű vegyületeknek a megfelelő foszfóniumsókat nátrium-metilszulfonil-metiliddel vagy kálium-metil-szulfonil-metiliddel vagy kálium-terc-butilláttal dimetil-szulfoxidban végzett reagáltatása útján előállított III általános képletű Wittig-féle reagenssel végzett reakcióját 0 °C-tól 100 °C-ig terjedő, előnyösen 20 °C-tól 80 °C-ig terjedő hőmérsékleten, valamely aprotikus oldószerben, előnyösen dimetil-szulfoxidban vagy dimetil-formamidban hajtjuk végre.

Az ily módon kapott Z és E konfigurációjú olefineket a szokásos módon, például oszlop- vagy rétegekromatográfiával választjuk szét.

Az olyan észtercsoport bevezetését, melyben R_1 jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport, szakember számára ismert módon végezzük. Például a karboxivegyületeket diazoszénhidrogénnel, önmagában ismert módon reagáltatjuk. A diazoszénhidrogénnel például úgy észterezünk, hogy a diazoszénhidrogén valamely iners oldószerrel, előnyösen dietil-éterrel készült oldatát a karboxivegyület ugyanazon, vagy valamely más iners oldószerrel, például metilén-kloriddal készült oldatával összekeverjük. A reakció 1—30 percen belüli befejeződése után az oldószert eltávolítjuk, és az észtert a szokásos módon tisztítjuk. A diazoalkánok vagy ismertek, vagy ismert módon előállíthatók [Org. Reactions, 8. köt., 389—394. old. (1954)].

Az olyan I általános képletű proszttaglandinszármazékok, melyekben R_1 jelentése hidrogénatom, a megfelelő szervetlen bázisok megfelelő mennyiségével semlegesítés közben sóvá alakíthatók át. Így például, ha a megfelelő proszttaglandinsavat sztöchiometriai mennyiségű bázist tartalmazó vízben oldjuk, akkor a víz elpárologtatása, vagy vízzel elegyedő oldószer, például alkohol vagy aceton hozzáadása útján a szilárd szervetlen sókat kapjuk meg.

Aminsó előállítása céljából szokásos módon úgy járunk el, hogy a proszttaglandinsavat például valamely alkalmas oldószerben, például etanolban, acetonban, dietiléterben vagy benzolban oldjuk, és legalább sztöchiometrikus mennyiségű amint adunk ehhez az oldathoz. Ilyenkor a só általában szilárd alakban válik ki, és az oldószer elpárologtatása után a szokásos módon izolálhatók.

A tetrahidropiránilesoporttal védett hidroxilesoportokat ugyancsak ismert módszerekkel tesszük szabaddá. A védőcsoportokat valamely szerves sav, például ecetsav, propionsav vizes oldatában, vagy valamely szervetlen sav, mint például sósav vizes oldatában hasítjuk le. Az oldhatóság javítása érdekében célszerűen valamely vízzel elegyedő iners szerves oldószert adunk hozzá. Alkalmass szerves oldószerek például az alkoholok, mint a metanol vagy etanol, és az éterek, így a dimetoxietán, dioxán és a tetrahidrofuran. Előnyösen tetrahidrofuran alkalmazunk. A lehasítást előnyösen 20 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A találmány szerinti eljárásnál kiindulási anyagként használt II általános képletű ketonok oly módon állíthatók elő, hogy valamely IV képletű alkoholt [E. J. Corey és munkatársai: J. Amer. Chem. Soc. 93, 1490 (1971)] dihidropiránnal katalitikus mennyiségű p-toluolszulfonsav jelenlétében az V általános képletű tetrahidropiránilesterré alakítunk át.

Az V képletű laktont diizobutil-alumínium-hidriddel –70 °C-on VI képletű laktollá redukáljuk, melyet trifenil-foszfónium-metilénrel végzett Wittig-féle reakcióval a VII képletű olefinné alakítunk át. P-toluolszulfonil-kloriddal toziláltá, piridin jelenlétében végzett átalakítás, majd káliumnitráttal dimetil-szulfoxidban végzett reakció útján a 9β-konfigurációjú IX képletű alkoholt nyerjük, melyet p-toluolszulfokloriddal piridin jelenlétében a X képletű toziláltá alakítunk át. Ennek malonsav-dietilészterrel kálium-terc-butilát jelenlétében végzett átalakítása a XI képletű diésztert eredményezi, melyet nátrium-cianiddal dimetil-szulfoxidban a XII általános képletű észterre dekarboxilezünk.

A XII képletű vegyület kettőskötésének nátrium-perjodáttal, katalitikus mennyiségű ozmium-tetroxid jelenlétében végzett oxidatív hasítása a XIII képletű aldehidhez vezet, melyet Jones-féle reagenssel XIV képletű savvá oxidálunk, majd azt diazometánnal a XV képletű vegyületté észterezzük. A XV képletű vegyület kálium-terc-butillal tetrahidrofuranban végzett Dieckmann-kondenzációja útján a XVI és XVII képletű ketokarbon-savészterek izomerelegyét kapjuk meg, melynek 1,4-diazobiciklo[2,2,2]joktánnal xilolban végzett dekarboxilezésével egyetlen reakciótermékként a XVIII képletű ketont kapjuk meg.

A tetrahidropiránileter védőcsoport lehasítása a XIX képletű alkoholhoz vezet, amelyet benzoilkloriddal piridin jelenlétében a XX képletű észterre észterezünk. A benzileter katalitikus mennyiségű sav jelenlétében végzett hidrogenolitikus hasítása a XXI képletű alkoholt eredményezi, melyet a XXII általános képletű vegyületté, Collins-féle reagenssel végzett acetálózásával a XXIII képletű aldehiddé oxidálunk.

Ezt az aldehidet valamely XXIV általános képletű —mely képletben D, E és R₂ jelentése a fenti — foszfónattal olefinizáló reakcióval valamely XXV általános képletű ketonná alakítjuk át. A 15-keto-csoport cink-bór-hidriddel vagy nátrium-bór-hidriddel végzett redukciója vagy alkil-magnézium-bromiddal vagy alkil-lítiummal végzett reakciója és epimer-szétválasztás után a XXVI általános képletű 15α-alkoholokat kapjuk (prostaglandin számozás).

Az észtercsoport például káliumkarbonáttal metanolban végzett elszappanosítása és vizes ecetsavval végzett ketal-hasítás után a XXVII általános képletű ketonhoz

jutunk, melyet adott esetben a szabad hidroxilesoportok funkcionális átalakítása — például dihidropánnal végzett éterezése — vagy adott esetben a kettőskötés hidrogénezése útján a II általános képletű vegyületté alakítunk át.

Az új I általános képletű prosztaciklin-származékok értékes farmakológiai hatású anyagok. A jelen találmány szerinti eljárással előállított vegyületeknek vérnyomáscsökkentő és hörgőtágító hatásuk van. Alkalmassak e vegyületek továbbá a trombotica-aggregáció gátlására is. E vegyületek a megfelelő prostaglandinokhoz képest nagyobb specificitást és mindenekelőtt lényegesen hosszabb időtartamú hatást mutatnak. A PGI₂-hez képest nagyobb stabilitásukkal tűnnek ki. Az új prosztaciklinok nagy szövet-specificitása simaizmus szervek, mint például a tengerimalac ileumon vagy izolált nyúl-tracheán végzett konvencionális tesztekkel állapítható meg. E tesztek során lényegesen kisebb stimuláció figyelhető meg, mint a természetes, E-, A- vagy F-típusú prosztaciklinok alkalmazásánál. Az új prosztaciklin-analógok a prosztaciklinek tipikus tulajdonságaival rendelkeznek. Így például csökkentik a perifériás artériás és koronáris érellenállást, inhibálják a trombociták aggregálódását, és elősegítik a vértestörogok-lízist, miokardiális cito-védelmet biztosítanak, és ily módon csökkentik a szisztémás vérnyomást anélkül, hogy csökkenjenek ugyanakkor a szív-terhelést és a koronáriás vér-perfúziót és dobbanás-számot, lehetővé teszik a koronáriás szívbetegségek, a koronáriás trombózis, a miokardiális infarktusz, a perifériás artériás megbetegedés, az arterioszklerózis, a trombózis, a sokk-terápia profilaxisát és gyógyítását, inhibálják a hörgőösszehúzódást, a gyomorsav-kiválasztást, és biztosítják a gyomor és bélrendszeri mukózisos cito-védelmet, az anti-allergiás tulajdonságokat, csökkentik a tüdő és a tüdő vérnyomás érellenállását, elősegítik a vese vérrellátását, heparin helyett vagy adjuvánsként alkalmazhatók a hemo-filtráció dialízisének a vérplazma, különösen a vértetek konzerválásánál, inhibálják a munka közbeni fájdalmakat, használhatók a gesztózis kezelésére, növelik az agy vérrellátását stb. Az új prosztaciklin analógok ezenkívül antiprofilaktikus hatást is fejtenek ki.

Éber, hipertóniás patkányoknál 5, 20 és 100 µg/kg testsúly dózisban intravénásan injektálva a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek erősebben vérnyomáscsökkentő és tovább tartó hatást fejtenek ki, mint a PGE₂ és PGA₂, anélkül, hogy a PGE₂-höz hasonlóan hasmenést, vagy a PGA₂-höz hasonlóan szívaritmiát okoznának.

Altatott nyulakba intravénásan injektálva a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek PGE₂-vel és PGA₂-vel összehasonlítva erősebb és lényegesen hosszabb ideig tartó vérnyomás csökkentést okoznak anélkül, hogy egyéb simaizmus szerveket vagy szerv-funkciókat befolyásolnának. Emberi szervezetbe történő adagolásnál 1–1500 µg/kg/nap dózis javallt. A farmakológiai elviselhető hordozók egységdózisa 0,01–100 mg.

Parenterális adagolásra steril, injektálható, vizes vagy olajos oldatokat használunk. Orális adagolásra például tabletták, drazsék vagy kapszulák alkalmasak.

A találmány tárgyát képező továbbá eljárás az I általános képletű vegyületeket, mint hatóanyagokat, valamint a szokásos segéd- és hordozóanyagokat tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítási eljárása.

A találmány szerinti eljárással előállított hatóanyaga a galenikában ismert és szokásos segédanyagokkal kombináltan például vérnyomáscsökkentő gyógyszerkészítmények előállítására használhatók.

Hivatkozási példák (kiindulási anyagok előállítására)

1. példa

1a (1S,5R,6S,7R)-6-Benziloximetil-7-(tetrahidropirán-2-iloxi)-2-oxabicyclo[3,3,0]oktan-3-on

14,5 g (1S,5R,6S,7R)-6-benziloximetil-7-hidroxi-2-oxabicyclo[3,3,0]oktan-3-on 6 ml dihidropiránnal és 300 ml abszolút metilénkloridban oldott 40 mg p-toluolszulfonsavval készült oldatát 1 órán át 5 °C-on keverjük. Ezután a reakcióelegyet éterrel hígítjuk, 4%-os nátriumhidrogénkarbonát-oldattal rázzuk, vízzel semlegesre mossuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Színtelen olaj alakjában 21 g tetrahidropirániletert kapunk. Infravörös spektrum: 2950, 2860, 1770, 1458/cm.

1b (1S,3RS,5R,6S,7R)-6-Benziloximetil-3-hidroxi-7-(tetrahidropirán-2-iloxi)-2-oxabicyclo[3,3,0]oktán

Az 1a hivatkozási példában leírt módon előállított termék 21 g-jának 940 ml abszolút toluollal készült oldatához -70 °C-on, argon atmoszférában 160 ml 1,2 mólos toluolos diizobutilaluminiumhidrid-oldatot csepegtetünk. A reakcióelegyet 30 percig -70 °C-on tartjuk, cseppenként 5 ml izopropanolt adunk hozzá, -10 °C-ra hagyjuk melegedni, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. Színtelen olaj alakjában a laktól 20 g-ját kapjuk meg. Infravörös spektrum: 3600, 3400 (széles), 2950, 2860, 1457/cm.

1c (1S,2R,3S,4R)-3-Benziloximetil-2-(prop-2-en-1-il)-4-(tetrahidropirán-2-iloxi)-ciklopentanol

28,6 g metiltrifenilfoszfóniumbromid 75 ml abszolút dimetilszulfoxiddal (DMSO) készült oldatához 15 °C-on, argon atmoszférában 77 ml 1,04 mólos dimetilszulfoxidos nátrium-metilszulfonil-metilid-oldatot csepegtetünk és szobahőmérsékleten egy órán át keverjük. Ezután az 1b hivatkozási példában leírt módon előállított laktól 7 g-jának 50 ml DMSO-val készült oldatát adjuk hozzá, és 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet 500 ml jeges vízbe keverjük, négyszer, egyenként 200 ml 1 : 1 arányú pentán-éter oldószerkeleggyel extraháljuk, a szerves extraktumot vízzel semlegesre mossuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk.

A maradékot kovasavgélen pentán-éter gradienssel kromatográfiásan tisztítjuk. Színtelen olaj alakjában a ciklopentanol 6,1 g-ját kapjuk meg. Infravörös spektrum: 3500, 2940, 2855, 920, 968, 998/cm.

1d (1S,2R,3S,4R)-3-Benziloximetil-2-(prop-2-en-1-il)-1-toziloxi-4-(tetrahidropirán-2-iloxi)-ciklopentán

Az 1c hivatkozási példában leírt módon előállított alkohol 12,5 g-jának 36 ml piridinnel készült oldatához 13,6 g p-toluolszulfonsav-kloridot adunk, majd a reak-

ciolegyet 2 napig szobahőmérsékleten argongáz atmoszférában keverjük. Ezután 6 ml jeges vizet adunk hozzá, 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, 0,6 liter éterrel hígítjuk, majd egymás után vízzel, jéghideg 4%-os kénssavval, vízzel, 5%-os NaHCO₃-oldattal, majd háromszor vízzel rázzuk. 17,3 g tozilátot kapunk színtelen olaj alakjában. Infravörös spektrum: 2950, 2863, 1600, 1365, 1175, 903/cm.

1e (1R,2R,3S,4R)-3-Benziloximetil-2-(prop-2-en-1-il)-4-(tetrahidropirán-2-iloxi)-ciklopentanol

Az 1d hivatkozási példában leírt módon előállított tozilát 17 g-jának 500 ml DMSO-val készült oldatához 51 g káliumnitritet adunk, és 2,5 órán át 62 °C-on argongáz atmoszférában keverünk. Ezután a reakcióelegyet 20%-os nátriumkloridba öntjük, ötször, egyenként 250 ml 1 : 1 arányú pentán-éter eleggyel extraháljuk, a szerves fázist háromszor egyenként 100 ml sóoldattal mossuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradék kovasavgélen, 3 : 2 arányú éter-pentán eleggyel végzett kromatográfiás útján színtelen olaj alakjában az invertált alkohol 7,8 g-ját kapjuk. Infravörös spektrum: 3600, 3450, 2950, 2864, 1000, 974, 918/cm.

1f (1R,2R,3S,4R)-3-Benziloximetil-2-(prop-2-en-1-il)-4-(tetrahidropirán-2-iloxi)-1-toziloxi-ciklopentán

Az 1d hivatkozási példában leírtak analógiájára az 1e hivatkozási példában leírt módon előállított alkohol 6,8 g-jából 9,5 g tozilátot állítunk elő színtelen olaj alakjában. Infravörös spektrum: 2950, 2863, 1645, 1602, 1375, 1177, 975, 910/cm.

1g (1S,2S,3S,4R)-1-(bisz-Etoxikarbonil)-metil-3-benziloximetil-2-(prop-2-en-1-il)-4-(tetrahidropirán-2-iloxi)-ciklopentán

30,2 g malonsavdiethylészter 125 ml butanollal készült oldatához 10,6 g kálium-terc-butilátot adunk, és 1 órán át 60–80 °C-on keverjük, ezután hozzáadjuk az 1f hivatkozási példában leírt módon előállított 9,5 g tozilát 45 ml t-butanollal készült oldatát, és 26 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett argongáz atmoszférában keverjük. Ezután éterrel mossuk, vízzel semlegesre mossuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot 0,1 torr nyomáson 60–80 °C-on végzett desztillációval szabadítjuk meg az illékony komponensektől. Kovasavgélen, 4 : 1 arányú pentán-etilacetát eleggyel végzett kromatográfiával végzett tisztítással színtelen olaj alakjában a fenti diészter 5,5 g-ját kapjuk meg. Infravörös spektrum: 2950, 2860, 1750, 1730, 1642, 973, 915/cm.

1h (1R,2S,3S,4R)-1-Etoxikarbonilmetil-3-benziloximetil-2-(prop-2-en-1-il)-4-(tetrahidropirán-2-iloxi)-ciklopentán

Az előző hivatkozási példában leírtak szerint nyert diészter 4,60 g-ját 30 ml DMSO-ban oldott 1,06 g nátriumcianiddal 20 órán át 150 °C-on argongáz atmoszférában keverjük, azután 300 ml 1 : 1 arányú éter-pentán eleggyel hígítjuk, háromszor, egyenként 50 ml vízzel

rázzuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Kovasavgélen 9 : 1 arányú pentán-etilacetát eleggyel végzett kromatográfiával tisztítva szintelen olaj alakjában 2,80 g monoésztert kapunk. Infravörös spektrum : 2950, 2860, 1730, 1643, 973, 916/cm.

1i (1R,2S,3S,4R)-1-Etoxikarbonilmetil-3-benziloximetil-2-formilmetil-4-(tetrahidropirán-2-iloxi)-ciklopentán

Az **1h** hivatkozási példában leírt módon előállított észter 2,5 g-jának 31 ml tetrahidrofuránnal és 7,8 ml vízzel készült oldatához 25 °C-on 16 mg ozmiumtetroxid 2 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk. Ezután 45 percen belül apránként 3,2 g nátriumperjodátot adunk, 30 percig 25 °C-on keverjük, szűrjük, éterrel hígítjuk, egyszer híg nátriumhidrogénszulfid-oldattal rázzuk, és vízzel semlegesre mossuk. Magnéziumsulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Világossárga színű olaj alakjában az aldehid 2,48 g-ját kapjuk meg. Infravörös spektrum : 2950, 2860, 2730, 1725, 970/cm.

1j (1R,2S,3S,4R)-1-Etoxikarbonilmetil-3-benziloximetil-2-karboximetil-4-(tetrahidropirán-2-iloxi)-ciklopentán

Az **1i** hivatkozási példában leírt módon előállított aldehid 2,5 g-jának 60 ml acetonnal készült oldatához 5 °C-on 2,5 ml Jones-féle reagenst adunk, és a reakcióelegyet 45 percen át 5 °C-on keverjük. Ezután izopropanol cseppenkénti hozzáadásával elbontjuk a fölös mennyiségű reagenst, 5 percig keverjük, éterrel hígítjuk, semlegesre mossuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, vákuumban bepároljuk, és a maradékot oszlopkromatográfiával kovasavgélen tisztítjuk 3 : 2 arányú pentán-etilacetát eleggyel. Szintelen olaj alakjában a karbonsav 1,9 g-ját kapjuk meg.

Infravörös spektrum : 3500 (széles), 2950, 2860, 1725, 970/cm.

1k (1R,2S,3S,4R)-1-Etoxikarbonilmetil-3-benziloximetil-2-metoxikarbonil-4-(tetrahidropirán-2-iloxi)-ciklopentán

Az **1j** hivatkozási példában leírt módon előállított sav 1,3 g-jának 30 ml metilénkloriddal készült oldatához jégfürdő-hőmérsékleten 7 ml, éteres diazometán-oldatot adunk, a reakcióelegyet 3 percig keverjük, és vákuumban bepároljuk. Szintelen olaj alakjában a metilészter 1,3 g-ját kapjuk meg. Infravörös spektrum : 2950, 2860, 1731, 970/cm.

1l (1R,5S,6S,7R)-6-Benziloximetil-7-(tetrahidropirán-2-iloxi)-biciklo[3,3,0]oktan-3-on

Az **1k** hivatkozási példában leírt módon előállított diészter 1,3 g-jának 3 g, 60 ml tetrahidrofuránban oldott kálium-terc-butilláttal készült elegyet 3 órán át szobahőmérsékleten argongáz atmoszférában keverjük. A reakcióelegyet ezután 10%-os citromsavoldattal pH=5-re savanyítjuk meg, éterrel hígítjuk, és vízzel semlegesre mossuk. Magnéziumsulfáton megszáritjuk, és vákuumban bepároljuk. A sztereoizomer β -ketoészter-elegy 1,2 g-ját kapjuk meg.

6

Dekarboxilezés céljából a nyersteget 24 ml xilolban oldjuk, 2,4 g 1,4-diazobiciklo[2,2,2]-oktánt adunk hozzá, és 4 órán át 160 °C-os fürdőhőmérsékleten argongáz atmoszférában keverjük. Ezután éterrel hígítjuk, egymást követően vízzel, jéghideg, 3%-os kénsavval, nátriumhidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és vákuumban a keton 980 mg-ját kapjuk meg.

Infravörös spektrum : 2935, 2860, 1735, 970/cm.

10

1m (1R,5S,6S,7R)-6-Benziloximetil-7-hidroxibiciklo[3,3,0]oktan-3-on

Az **1l** hivatkozási példában leírt módon előállított keton 0,9 g-ját 17 ml 65 : 35 : 10 arányú ecetsav-víz-tetrahidrofurán eleggyel keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot kovasavgélen végzett kromatográfiával, 3 : 2 arányú pentán-etilacetát eleggyel tisztítjuk. Szintelen olaj alakjában az alkohol 0,68 g-ját kapjuk. Infravörös spektrum : 3540, 2935, 2860, 1739, 1095/cm.

20

1n (1R,5S,6S,7R)-7-Benzoiloxi-6-benzoiloximetil-biciklo[3,3,0]oktan-3-on

Az **1m** hivatkozási példában leírt módon előállított alkohol 0,55 g-jának 4 ml piridinnel készült oldatához 0,5 ml benzoilkloridot adunk, 4 órán át 25 °C-on keverjük, 0,4 ml vizet adunk hozzá, 2 órán át keverjük, éterrel hígítjuk, egymást követően vízzel, 5%-os kénsavval, vízzel, 4%-os nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal és háromszor vízzel rázzuk. Magnéziumsulfáton végzett szárítás után vákuumban pároljuk be, és szintelen olaj alakjában a benzoát 720 mg-ját nyerjük. Infravörös spektrum : 2945, 2860, 1739, 1713, 1602, 1588, 1276/cm.

35

1o (1R,5S,6S,7R)-7-Benzoiloxi-6-hidroximetil-biciklo[3,3,0]oktan-3-on

Az **1n** hivatkozási példában leírt módon előállított benzoát 680 mg-jának 10 ml etilacetáttal készített oldatához 120 mg 10%-os, szénhordozóra felvitt palládiumot adunk, és a reakcióelegyet 8 órán át hidrogénatmoszférában keverjük. Szűrés és az oldat vákuumban végzett bepárlása után az olajos nyersteget 600 mg-ját kapjuk meg, amely kovasavgélen, 1 : 1 arányú pentán : etilacetát oldószerkeleggyel végzett kromatográfiával tisztítva szintelen olaj alakjában a tiszta alkohol 395 mg-ját szolgáltatja. Infravörös spektrum : 3500, 2945, 1739, 1712, 1602, 1588, 1278/cm.

50

1p (1S,5S,6S,7R)-3,3-Etiléndioxi-7-benzoiloxi-6-hidroximetil-biciklo[3,3,0]oktán

55

Az **1o** hivatkozási példában leírt módon előállított alkohol 320 mg-ját 0,5 ml etilénlikollal, 4 mg p-toluolszulfonsavval és 10 ml benzollal 1,5 órán át vízelválasztó feltét és visszafolyató hűtő alkalmazása mellett keverés közben forralunk. A reakcióelegyet lehűtjük, éterrel hígítjuk, egyszer 4%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal rázzuk, vízzel semlegesre mossuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Szintelen olaj alakjában a ketál 390 mg-ját nyerjük. Infravörös spektrum : 3500, 2945, 2882, 1708, 1604, 1588, 1280, 948/cm.

65

1q (1R,5S,6R,7R)-3,3-Etiléndioxi-7-benzoiloxi-6-formil-biciklo[3,3,0]oktán

5,4 g 63 ml abszolút metilénkloridban oldott Collins-féle reagenshez keverés közben 5 °C-on csepegtetjük az 1p hivatkozási példában leírt módon előállított ketél 1,03 g-jának 32 ml abszolút metilénkloriddal készült oldatát, és 5 °C-on 20 percig keverjük. Ezután a reakcióelegyet éterral hígítjuk, háromszor nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, háromszor konyhasó-oldattal kírázuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és 25 °C-on vákuumban bepároljuk. Sárga színű olaj alakjában az aldehid 840 mg-ját nyerjük. Infravörös spektrum: 2960, 2730, 1720, 1603, 1588, 1275, 948/cm.

Kiviteli példák

1. példa

5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hidroxi-6-[(E)-3 α -hidroxi-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktan-3-iliden}-pentánsav]

3,04 g 6 ml száraz dimetilszulfidban (DMSO) oldott 4-karboxibutil-trifenil-foszfóniumbromidhoz 15 °C-on argongáz atmoszférában 12 ml 1,04 mólos DMSO-os nátrium-metilszulfonil-metilid-oldatot csepegtetünk, és az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük. A piros színű ilid-oldathoz 495 mg (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[(E)-3-tetrahidropiran-2-iloxi]-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktan-3-on 3 ml abszolút DMSO-val készült oldatát csepegtetjük, és az elegyet 2 órán át 45 °C-on keverjük. A reakcióelegyet jeges vízre öntjük, 10%-os citromsavval pH=4,5-re savanyítjuk, és háromszor metilénkloriddal extraháljuk. A szerves fázist konyhasóoldattal rázzuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradék kovasavgélen, 3 : 2 arányú éter-pentán eleggyel végzett kromatografálása útján az olefinezett termék 462 mg-ját kapjuk, melyet a védőcsoport lehasítása céljából 15 ml 65 : 35 : 10 arányú ecetsav-víz-tetrahidrofuran eleggyel 20 órán át 25 °C-on keverjük. Vákuumban bepároljuk, és a maradékot kovasavgélen kromatografáljuk. 95 : 5 arányú metilénklorid-izopropanol oldószerrel először 65 mg 5-[(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[(E)-(3S)-3-hidroxi-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktan-3-iliden}-pentánsavat (olvadáspont: 95 °C), valamint polárosabb komponensként szintelen olaj alakjában a cím szerinti vegyület 103 mg-ját kapjuk meg. Infravörös spektrum: 3600, 3450 (széles), 2940, 2865, 1712, 1604, 975/cm.

A fenti cím szerinti vegyület előállítására szolgáló kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

1a (1R,5S,6R,7R)-3,3-Etiléndioxi-7-benzoiloxi-6-[(E)-3-oxo-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktán

126 mg nátriumhidrid (55%-os olajos szuszpenzió) 11 ml abszolút dimetoxietánnal készült szuszpenziójához 664 mg 2-oxo-heptil-foszfonsav-dimetilészter 5,5 ml abszolút DME-vel készült oldatát csepegtetjük, az elegyet 10 percig keverjük, 121 mg lítiumkloridot adunk hozzá, és 2 órán át szobahőmérsékleten argongáz atmoszférában keverjük. Ezután -20 °C-on hozzáadjuk 755 mg, az 1q hivatkozási példa szerint előállított alde-

hid 11 ml abszolút DME-vel készült oldatát, és az elegyet 2,5 órán át szobahőmérsékleten argongáz atmoszférában keverjük. Ezután a reakcióelegyet 120 ml telített ammóniumklorid oldatba öntjük, éterral háromszor extraháljuk, a szerves extraktumot vízzel semlegesre mossuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot kovasavgélen végzett kromatográfiával tisztítjuk. 1 : 1 arányú éter-pentán eleggyel 795 mg cím szerinti vegyületet kapunk szintelen olaj alakjában. Infravörös spektrum: 2940, 2862, 1715, 1670, 1628, 1275, 979, 948/cm.

1b (1R,5S,6R,7R)-3,3-Etiléndioxi-7-benzoiloxi-6-[(E)-3 α -hidroxi-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktán

Az 1a kiviteli példában leírt módon előállított keton 790 mg-jának 24 ml metanollal készült oldatához -40 °C-on részletekben 420 mg nátriumbórhidridet adunk, és 1 órán át argongáz atmoszférában keverjük. Ezután az elegyet éterral hígítjuk, vízzel semlegesre mossuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Kovasavgélen 7 : 3 arányú éter-pentán oldószerrel végzett oszlopkromatográfiával először szintelen olaj alakjában a cím szerinti vegyület 245 mg-ját kapjuk meg. Polárosabb komponensként 152 mg (1R,5S,6R,7R)-3,3-etiléndioxi-7-benzoiloxi-6-[(E)-(3R)-3-hidroxi-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktánt nyerünk. Infravörös spektrum: 3610, 3400 (széles), 2940, 1715, 1604, 1588, 1279, 971, 948/cm.

1c (1R,5S,6R,7R)-3,3-Etiléndioxi-7-hidroxi-6-[(E)-3 α -hidroxi-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktán

Az 1b kiviteli példában leírt módon előállított 500 mg α -alkohol és 333 mg vízmentes káliumkarbonát 35 ml metanollal készült elegyének keverékét 16 órán át argongáz alatt szobahőmérsékleten keverjük. Ezután vákuumban bepároljuk, éterral mossuk, és sóoldattal semlegesre mossuk. Magnéziumsulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Szintelen olaj alakjában 495 mg cím szerinti vegyületet kapunk nyerstelemként. Infravörös spektrum: 3600, 3450 (széles), 2940, 975, 948/cm.

1d (1R,5S,6R,7R)-7-Hidroxi-6-[(E)-3 α -hidroxi-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktan-3-on

Az 1c kiviteli példában leírt módon előállított diol 495 mg-ját 22 órán át 18 ml 65 : 10 : 35 arányú ecetsav-tetrahidrofuran-víz eleggyel 22 órán át keverjük, ezután toluol hozzáadása mellett vákuumban bepároljuk, a maradékot metilénkloridban oldjuk, kétszer sóoldattal rázzuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot 9 : 1 arányú etilacetát-pentán oldószerrel végzett kovasavgélen kromatografáljuk. Szintelen olaj alakjában a cím szerinti vegyület 282 mg-ját kapjuk. Infravörös spektrum: 3660, 3610, 2940, 2870, 1739, 973/cm.

1e (1R,5S,6R,7R)-7-(Tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[(E)-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktan-3-on

Az 1d kiviteli példában leírt módon előállított keton 260 mg keton, 0,36 ml dihidropirán és 11 ml metilénkloridban oldott 2,5 mg p-toluolszulfonsav oldatát

20 percig 5 °C-on keverjük. Ezután éterrel hígítjuk, 4%-os nátrium-hidrogénkarbonátoldattal kirázzuk, vízzel semlegesre mossuk, magnéziumszulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. 490 mg bisztetrahidropiránil-étert nyerünk, amely további tisztítás nélkül használható a Wittig-féle reakcióra. Infravörös spektrum: 2955, 2862, 1739, 970/cm.

2. példa

5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hidroxi-6-[(E)-(4RS)-3 α -hidroxi-4-metil-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktan-3-iliden]-pentánsav

24 ml 1,04 mólos, DMSO-os nátrium-metilszulfonil-metilid oldathoz 15 °C-on argongáz alatt 12 ml abszolút DMSO-ban oldott 6,1 g 4-karboxibutil-trifenil-foszfóniumbromidot csepegtetünk, és az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük. A piros színű ilid-oldathoz 6 ml abszolút DMSO-ban oldott 0,95 g (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[(E)-(4RS)-4-metil-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktán-5-ont csepegtetünk, és 2 órán át 45 °C-on keverjük. A reakcióelegyet jeges vízre öntjük, 10%-os citromsav-oldattal pH 4–5-re savanyítjuk meg, és háromszor extraháljuk metilénkloriddal. A szerves fázist sóoldattal rázzuk, magnéziumszulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradék kovasavgélén, 3 : 2 arányú éter-pentán eleggyel végzett kromatográfiával az olefinezett termék 0,89 g-ját kapjuk, melyet a védőcsoport lehasítása céljából 65 : 35 : 10 arányú ecetsav-víz-tetrahidrofurán eleggyel keverünk. Az elegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot kovasavgélén kromatografáljuk. 95 : 5 arányú metilénklorid-izopropanol oldószerrel először 142 mg 5-[(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[(E)-(4RS)-3 α -hidroxi-4-metil-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktan-3-iliden]-pentánsavat, valamint polárosabb komponensként szintelen olaj alakjában a cím szerinti vegyület 230 mg-ját kapjuk. Infravörös spektrum: 3610, 3440 (széles), 2940, 2860, 1712, 976/cm.

A fenti cím szerinti vegyület előállításához szükséges kiindulási anyagot a következő módon állítjuk elő:

2a (1R,5S,6R,7R)-3,3-Etiléndioxi-7-benzoiloxi-6-[(E)-(4RS)-4-metil-3-oxo-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]-oktán

Az 1a kiviteli példában leírttal analóg módon az 1q hivatkozási példában leírt módon előállított aldehidből és 1,3 g 3-metil-2-oxoheptán-foszforsav-dimetilészterből szintelen olaj alakjában a cím szerinti vegyület 1,62 g-ját nyerjük. Infravörös spektrum: 2940, 2860, 1715, 1672, 1628, 1275, 978, 948/cm.

2b (1R,5S,6R,7R)-3,3-Etiléndioxi-7-benzoiloxi-6-[(E)-(4RS)-3 α -hidroxi-4-metil-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]-oktán

A 2a kiviteli példában leírt módon előállított keton 1,50 g-jának 48 ml metanollal készült oldatához –40 °C-on részletekben 850 mg nátriumbórhidridet adunk, és a reakcióelegyet argongáz alatt 1 órán át keverjük. Ezután éterrel hígítjuk, vízzel semlegesre mossuk, magnéziumszulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Kovasav-

gélén 7 : 3 arányú éter-pentán eleggyel végzett oszlop-kromatográfiával először a cím szerinti vegyület (3 α -hidroxi) 520 mg-ját, valamint polárosabb komponensként 3 β -hidroxi konfigurációjú izomer vegyület 320 mg-ját kapjuk meg. Infravörös spektrum: 3600, 3420 (széles), 2940, 1715, 1603, 1588, 1278, 972, 948/cm.

2c (1R,5S,6R,7R)-3,3-Etiléndioxi-7-hidroxi-6-[(E)-(4RS)-3 α -hidroxi-4-metil-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktán

A 2b kiviteli példában leírt módon előállított α -alkohol 510 mg-jának 35 mg metanollal elegyített 330 mg káliumkarbonát keverékét 18 órán át szobahőmérsékleten argongáz atmoszférában keverjük. Ezután a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, éterrel hígítjuk, és sóoldattal semlegesre mossuk. Magnéziumszulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Szintelen olaj alakjában a cím szerinti vegyület 485 mg-ját kapjuk (nyerstermék). Infravörös spektrum: 3600, 3430 (széles), 2945, 976, 948/cm.

2d (1R,5S,6R,7R)-Hidroxi-6-[(E)-(4RS)-3 α -hidroxi-4-metil-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktan-3-on

Az 1d kiviteli példában leírttal analóg módon a 2c kiviteli példa szerint előállított diol 485 mg-jából olaj alakjában a cím szerinti vegyület 295 mg-ját állítjuk elő. Infravörös spektrum: 3600, 3400 (széles), 2940, 2865, 1740, 973/cm.

2e (1R,5S,6R,7R)-7-(Tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[(E)-(4RS)-4-metil-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktan-3-on

Az 1e kiviteli példában leírtak analógiájára a 2d kiviteli példában leírt módon előállított keton 280 mg-jából a bisz-tetrahidropirániléter 460 mg-ját állítjuk elő, amely további tisztítás nélkül felhasználható a Wittig-féle reakcióra. Infravörös spektrum: 2960, 2860, 1740, 972/cm.

3. példa

5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hidroxi-6-[(E)-(4RS)-4-fluor-3 α -hidroxi-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktan-3-iliden]-pentánsav

4,55 g 4-karboxibutil-trifenil-foszfóniumbromid 10 ml abszolút DMSO-val készített oldatához 15 °C-on argongáz alatt 18 ml 1,04 mólos DMSO-os nátrium-metilszulfonil-metilid-oldatot csepegtetünk, és az elegyet 30 percig keverjük szobahőmérsékleten. A piros színű ilid-oldathoz 745 mg (1R,5S,6R,7R)-7-tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[(E)-(4RS)-4-fluor-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktan-3-on 5 ml abszolút DMSO-val készített oldatát adjuk, és a reakcióelegyet 45 °C-on 2 órán át keverjük. Ezután jeges vízre öntjük, 10%-os citromsavoldattal pH=4–5-re savanyítjuk meg, és háromszor extraháljuk metilénkloriddal. A szerves fázist konyhasóoldattal rázzuk, magnéziumszulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradék kovasavgélén, 3 : 2 arányú éter-pentán eleggyel végzett kromatografálása útján az olefinezett termék 620 mg-ját kapjuk

meg, melyet a védőcsoportok lehasítása céljából 22 ml 65 : 35 : 10 arányú ecetsav-víz-tetrahidrofurán eleggyel 20 órán át 25 °C-on keverünk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot kovasavgélen kromatografáljuk. 95 : 5 arányú metilénklorid-izopropanol eleggyel először 122 mg 5-[(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[(E)-(4RS)-4-fluor-3 α -hidroxi-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktan-3-iliden}-pentánsavat, valamint polárossabb komponensként szintelen olaj alakjában a cím szerinti vegyület 208 mg-ját kapjuk. Infravörös spektrum: 3600, 3440 (széles), 2945, 2860, 1713, 976/cm.

A fenti cím szerinti vegyület előállításához szükséges vegyületet a következőképpen állítjuk elő:

3a (1R,5S,6R,7R)-3,3-Etiléndioxi-7-benzoiloxi-6-[(E)-(4RS)-4-fluor-3-oxo-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktán

Az 1a kiviteli példában leírtak analógiájára az 1g hivatkozási példában leírt módon előállított aldehid 765 mg-jából és 665 mg 3-fluor-2-oxoheptán-foszfonsav-dimetilészterből szintelen olaj alakjában a cím szerinti vegyület 620 mg-ját nyerjük. Infravörös spektrum: 2945, 2860, 1715, 1670, 1630, 1276, 979, 948/cm.

3b (1R,5S,6R,7R)-3,3-Etiléndioxi-7-benzoiloxi-6-[(E)-(4RS)-4-fluor-3 α -hidroxi-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktán

Az 1b kiviteli példában leírtak analógiájára a 3a kiviteli példa szerint előállított keton 410 mg-jából és 230 mg nátriumbórhidridből szintelen olaj alakjában a cím szerinti vegyület 146 mg-ját kapjuk meg. Infravörös spektrum: 3600, 3410 (széles), 2945, 2865, 1715, 1604, 1590, 1278, 974, 948/cm.

3c (1R,5S,6R,7R)-3,3-Etiléndioxi-7-hidroxi-6-[(E)-(4RS)-4-fluor-3 α -hidroxi-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktán

Az 1c kiviteli példában leírtak analógiájára a 3b kiviteli példa szerint előállított α -alkohol 525 mg-jából és 340 mg káliumkarbonátból olaj alakjában a cím szerinti vegyület 490 mg-ját nyerjük. Infravörös spektrum: 3600, 3400 (széles), 2950, 2865, 976, 948/cm.

3d (1R,5S,6R,7R)-7-Hidroxi-6-[(E)-(4RS)-4-fluor-3 α -hidroxi-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktan-3-on

Az 1d kiviteli példában leírtak analógiájára a 3c kiviteli példában leírt módon előállított diol 470 mg-jából olaj alakjában 285 mg cím szerinti vegyületet állítunk elő. Infravörös spektrum: 3600, 3420 (széles), 2945, 2865, 1740, 975/cm.

3e (1R,5S,6R,7R)-7-(Tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[(E)-(4RS)-4-fluor-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-biciklo[3,3,0]oktan-3-on

Az 1e kiviteli példában leírtak analógiájára a 3d kiviteli példa szerinti módon előállított keton 285 mg-jából a bisz-tetrahidropiraniléter 470 mg-ját nyerjük (nyers-termék), amely további tisztítás nélkül felhasználható a Wittig-féle reakcióhoz. Infravörös spektrum: 2960, 2860, 1740, 975/cm.

4. példa

36 ml 1,04 mólos, DMSO-os nátrium-metilszulfonil-metilid-oldathoz 15 °C-on argongáz alatt 9,2 g 4-karboxibutil-trifenil-foszfóniumbromid 20 ml abszolút DMSO-val készült oldatát csepegtetjük, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük. A piros színű ilid-oldathoz 10 ml DMSO-ban oldott 1,45 g (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[(E)-4,4-metilén-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktan-3-ont adunk, és a reakcióelegyet 2 órán át 45 °C-on keverjük. Az elegyet jeges vízbe öntjük, 10%-os citromsavoldattal pH=5-re savanyítjuk meg, és háromszor metilénkloriddal extraháljuk. A szerves fázist sóoldattal rázzuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradék kovasavgélen 3 : 2 arányú éter-pentán eleggyel végzett kromatografálásával az olefinezett termék 1,38 g-ját kapjuk, melyet a védőcsoportok lehasítása céljából 65 : 35 : 10 arányú ecetsav-víz-tetrahidrofurán eleggyel keverünk. Vákuumban bepároljuk, és a maradékot kovasavgélen kromatografáljuk. 95 : 5 arányú metilénklorid-izopropanol eleggyel először 210 mg 5-[(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[(E)-3 α -hidroxi-4,4-metilén-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktan-3-iliden}-pentánsavat, valamint polárossabb komponensként szintelen olaj alakjában a cím szerinti vegyület 295 mg-ját kapjuk. Infravörös spektrum: 3600, 3450 (széles), 2945, 2865, 1712, 976/cm.

A fenti cím szerinti vegyület előállítására szolgáló kinulási anyagot a következő módon állítjuk elő:

4a (1R,5S,6R,7R)-3,3-Etiléndioxi-7-benzoiloxi-6-[(E)-4,4-metilén-3-oxo-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktán

Az 1a kiviteli példában leírtak analóg módon az 1g hivatkozási példa szerint előállított aldehid 1,48 g-jából és 1,3 g 3,3-metilén-2-oxo-heptánfoszfonsav-dimetilészterből szintelen olaj alakjában a cím szerinti vegyület 1,55 g-ját kapjuk meg. Infravörös spektrum: 2940, 2860, 1715, 1670, 1630, 1275, 978/cm.

4b (1R,5S,6R,7R)-3,3-Etiléndioxi-7-benzoiloxi-6-[(E)-3 α -hidroxi-4,4-metilén-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktán

Az 1b kiviteli példában leírtak analógiájára a 4a kiviteli példa szerint előállított keton 1,45 g-jából és 850 mg nátriumhidridből szintelen olaj alakjában 510 mg cím szerinti vegyületet nyerünk. Infravörös spektrum: 3600, 3400 (széles), 2945, 2860, 1715, 1603, 1590, 1277, 973, 948/cm.

4c (1R,5S,6R,7R)-3,3-Etiléndioxi-7-hidroxi-6-[(E)-3 α -hidroxi-4,4-metilén-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktán

Az 1c példában leírtak analógiájára a 4b kiviteli példa szerint előállított α -alkohol 490 mg-jából és 320 mg káliumkarbonátból szintelen olaj alakjában a cím szerinti vegyület 470 mg-ját nyerjük. Infravörös spektrum: 3600, 3400 (széles), 2940, 2860, 976/cm.

4d (1R,5S,6R,7R)-7-Hidroxi-6-[(E)-3 α -hidroxi-4,4-metilén-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktan-3-on

Az 1d kiviteli példában leírtak analógiájára a 4c kiviteli példa szerint előállított keton 270 mg-jából olaj alakban a cím szerinti vegyület 280 mg-ját kapjuk meg. Infravörös spektrum: 3600, 3400 (széles), 2945, 2860, 1740, 974/cm.

4e (1R,5S,6R,7R)-7-(Tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[(E)-4,4-metilén-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktan-3-on

Az 1e kiviteli példában leírtak analógiájára a 4d kiviteli példa szerint előállított keton 270 mg-jából 440 mg bisz-tetrahidropiranilétert nyerünk, amely további tisztítás nélkül alkalmas a Wittig-féle olefinezésre. Infravörös spektrum: 2960, 2860, 1739, 975/cm.

5. példa

5-{(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hidroxi-6-[(E)-3 α -hidroxi-1-nonenil]-biciklo[3,3,0]oktan-3-iliden}-pentánsav

3,34 g 4-karboxibutil-trifenil-foszfóniumbromid 6,5 ml abszolút DMSO-val készült oldatához 15 °C-on, argongáz alatt 13,2 ml 1,04 mólos, DMSO-os nátrium-metilszulfonil-metilid-oldatot csepegtetünk. 15 perc múlva ehhez az ilid-oldathoz 3 ml abszolút DMSO-ban oldott 500 mg (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[(E)-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-nonenil]-biciklo[3,3,0]oktan-3-ont] csepegtetünk, és 2 órán át 45–50 °C-on melegítjük. Ezután jeges vízbe öntjük, citromsavval pH=5-re savanyítjuk meg, és metilénkloriddal extraháljuk. Az extraktumot sóoldattal rázzuk, magnéziumszulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradék kovasavgélen, éter-pentán oldószereleggyel végzett kromatográfiája sárga színű olajat eredményez, a védőcsoportok lehasítására ezt az olajat 65 : 35 : 10 arányú ecetsav-víz-tetrahidrofurán eleggyel 16 órán át 40 °C-on keverjük. Az oldat bepárlása után a maradékot kovasavgélen 95 : 5 arányú metilénklorid-izopropanol eleggyel kromatografáljuk. 80 mg 5-{(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[(E)-3 α -hidroxi-1-nonenil]-[3,3,0]oktan-3-iliden}-pentánsavat és polárosabb komponensként szintelen, viszkózus olaj alakjában a cím szerinti vegyület 120 mg-ját kapjuk. Infravörös spektrum: 3600, 3455 (széles), 2945, 2865, 1710, 978/cm.

A cím szerinti vegyület előállítására szolgáló kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

5a (1R,5S,6R,7R)-3,3-Etiléndioxi-7-benzoiloxi-6-[(E)-3-oxo-1-nonenil]-biciklo[3,3,0]oktán

252 mg (55%-os) nátriumhidridet 25 ml abszolút dimetoxietánban szuszpendáljuk, és 15 °C-on 10 ml dimetoxietánban oldott 1,39 g 2-oxo-oktil-foszfonsav-dimetilésztert csepegtetünk hozzá. Az elegyet 10 percig keverjük, 245 mg lítiumkloridot adunk hozzá, és egy óra múlva –20 °C-on 25 ml abszolút dimetoxietánban oldott, az 1q hivatkozási példában leírt módon előállított 1,51 g aldehidet adunk hozzá. Ezután két órán át

10–15 °C-on keverjük, 250 ml telített ammóniumklorid-oldatba öntjük, éterrel többször extraháljuk, a szerves extraktumot sóoldattal mossuk, magnéziumszulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot kovasavgélen éter-hexán eleggyel végzett kromatográfiával tisztítjuk. Olaj alakjában a fent nevezett keton 1,49 g-ját kapjuk meg. Infravörös spektrum: 2945, 2860, 1715, 1670, 1630, 1275, 978, 948/cm.

10

5b (1R,5S,6R,7R)-3,3-Etiléndioxi-7-benzoiloxi-6-[(E)-3 α -hidroxi-1-nonenil]-biciklo[3,3,0]oktán

1,44 g, az 5a kiviteli példában leírt módon előállított keton 40 ml metanollal készült oldatához keverés közben –40 °C-on részletekben 800 mg nátriumbórhidridet adunk, 1 órán át –40 °C-on keverjük, 200 ml éterrel hígítjuk, konyhasóoldattal semlegesre mossuk, magnéziumszulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Az epimer alkoholok elegyét kovasavgélen hexán-éter eleggyel végzett kromatográfiával választjuk szét. Nem poláris komponensként olaj alakjában a kívánt (3S)-alkohol 576 mg-ját és polárosabb komponensként ugyancsak olaj alakban a (3R)-alkohol 490 ml-jét kapjuk meg. Infravörös spektrum: 3600, 3400 (széles), 2945, 1715, 1602, 1588, 1275, 975, 948/cm.

30

5c (1R,5S,6R,7R)-3,3-Etiléndioxi-7-hidroxi-6-[(E)-3 α -hidroxi-1-nonenil]-biciklo[3,3,0]oktán

Az 5b kiviteli példában leírt módon előállított (3S)-alkohol 500 mg-ját 35 ml metanolban 315 mg káliumkarbonáttal 16 órán át 20 °C-on keverjük. Vákuumban végzett bepárlás után 200 ml éterrel hígítjuk, vízzel semlegesre mossuk, magnéziumszulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A nyerstermék minden további tisztítás nélkül használható fel a következő lépésben.

40

5d (1R,5S,6R,7R)-7-Hidroxi-6-[(E)-3 α -hidroxi-1-nonenil]-biciklo[3,3,0]oktan-3-on

Az 5c kiviteli példában leírt módon nyert nyerstermékét 22 órán át 20 ml 65 : 35 : 10 arányú ecetsav-víz-tetrahidrofurán eleggyel keverjük, toluol hozzáadása mellett vákuumban bepároljuk, és a maradékot kovasavgélen etilacetát-hexán eleggyel kromatografáljuk. A fenti vegyület 270 mg-ját kapjuk meg olaj alakjában. Infravörös spektrum: 3600, 2945, 2870, 1740, 975/cm.

55

5e (1R,5S,6R,7R)-7-(Tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[(E)-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-nonenil]-biciklo[3,3,0]oktan-3-on

Az 5d kiviteli példában leírt módon előállított ketont 10 ml metilénkloridban 0,35 ml dihidropiránal és 2,5 mg p-toluolszulfonsavval 30 percig 0–5 °C-on keverjük. Ezután a reakcióelegyet 100 ml metilénkloriddal hígítjuk, nátriumkarbonát- és sóoldattal rázzuk, magnéziumszulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Sárga színű olaj alakjában 475 mg bisz-tetrahidropiranilétert kapunk. Infravörös spektrum: 2955, 2860, 1740, 972/cm.

6. példa

5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hidroxi-6-[(E)-(4RS)-3 α -hidroxi-4-metil-1-nonenil]-bicyclo[3,3,0]oktan-3-iliden]-pentánsav

Az 5. kiviteli példában leírtak analógiájára 420 mg (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[(E)-(4RS)-4-metil-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-nonenil]-bicyclo[3,3,0]oktan-3-onból a cím szerinti vegyület 95 mg-ját és a Z-izomer 5-[(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[(E)-(4RS)-3 α -hidroxi-4-metil-1-nonenil]-bicyclo[3,3,0]oktan-3-iliden]-pentánsav 85 mg-ját nyerjük. Infravörös spektrum (E-izomer): 3600, 3450 (széles), 2945, 2860, 1710, 978/cm.

A cím szerinti vegyület előállításához szükséges kiindulási anyag a következő módon állítható elő:

6a (1R,5S,6R,7R)-3,3-Etiléndioxi-7-benzoiloxi-6-[(E)-4-metil-3-oxo-1-nonenil]-bicyclo[3,3,0]oktán

Az 5a kiviteli példában leírtak analógiájára 2 g (1R,5S,6R,7R)-3,3-etiléndioxi-7-benzoiloxi-6-formil-bicyclo[3,3,0]oktánból 3-metil-2-oxo-oktil-foszfonsav-dimetil-észterrel a fentnevezett keton 2,01 g-ját állítjuk elő viszkozus olaj alakjában. Infravörös spektrum: 2953, 2860, 1715, 1670, 1630, 1602, 1275, 978, 948/cm.

6b (1R,5S,6R,7R)-3,3-Etiléndioxi-7-benzoiloxi-6-[(E)-(4RS)-3 α -hidroxi-4-metil-1-nonenil]-bicyclo[3,3,0]oktán

Az 5b kiviteli példában leírtak analógiájára a 6a kiviteli példában leírt módon előállított ketonból a fentnevezett (3R)- α -alkohol 800 mg-ját, valamint polárosabb vegyületként a (3S)- β -alkohol 730 mg-ját állítjuk elő. Infravörös spektrum: 3600, 3400 (széles), 2950, 1715, 1602, 1588, 1270, 978, 948/cm.

6c (1R,5S,6R,7R)-3,3-Etiléndioxi-7-hidroxi-6-[(E)-(4RS)-3 α -hidroxi-4-metil-1-nonenil]-bicyclo[3,3,0]oktán

Az 5c kiviteli példában leírtak analógiájára a 6b kiviteli példában leírt módon előállított 790 mg (3R)- α -alkoholból a fenti diol 750 mg-ját állítjuk elő nyersterméként.

6d (1R,5S,6R,7R)-7-Hidroxi-6-[(E)-(4RS)-3 α -hidroxi-4-metil-1-nonenil]-bicyclo[3,3,0]oktan-3-on

Az 5d kiviteli példában leírtak analógiájára a 6c kiviteli példában leírt módon előállított diol 730 mg-jából a fentnevezett keton 420 mg-ját állítjuk elő szintelen olaj alakjában. Infravörös spektrum: 3600, 2950, 2870, 1740, 978/cm.

6e (1R,5S,6R,7R)-7-(Tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[(E)-(4RS)-4-metil-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-nonenil]-bicyclo[3,3,0]oktan-3-on

Az 5e kiviteli példában leírtak analógiájára a 6d kiviteli példa szerint előállított keton 700 mg-jából a fentnevezett bisz-tetrahidropiraniléter 950 mg-ját állítjuk elő olaj alakjában.

7. példa

5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hidroxi-6-[(E)-3 α -dihidroxi-4-fenil-1-butenil]-bicyclo[3,3,0]oktan-3-iliden]-pentánsav

2,21 g 5 ml abszolút DMSO-ban oldott 4-karboxibutyl-trifenil-foszfóniumbromidhoz 15 °C-on 0,5 ml 1,04 mólos DMSO-os nátrium-metilszulfonil-metilidet adunk. 15 perc múlva 440 mg 3 ml abszolút DMSO-ban oldott (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[(E)-4-fenil-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-butenil]-bicyclo[3,3,0]oktan-3-on-t adunk, és 2 órán át 50 °C-on keverjük, jeget vízben öntjük, pH-ját citromsavval 4,5-re állítjuk be, és metilénkloriddal extraháljuk. Az extraktumot nátriumkloriddal rázzuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Kovasavgélen, hexán-éter elegykel végzett kromatografálással történő tisztítás után a védőcsoportokat ecetsavval lehasítjuk (az 5. kiviteli példában leírt módon), és kovasavgélen 95 : 5 arányú metilénklorid-izopropanol eleggyel végzett kromatográfiás tisztítással 75 mg 5-[(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[(E)-3 α -hidroxi-4-fenil-1-butenil]-bicyclo[3,3,0]oktan-3-iliden]-pentánsavat és polárosabb komponensként színtelen olaj alakjában a cím szerinti vegyület 110 mg-ját kapjuk meg. Infravörös spektrum: 3600, 3450 (széles), 2945, 2860, 1710, 1602, 978/cm.

A fenti vegyület előállításához szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

7a (1R,5S,6R,7R)-3,3-Etiléndioxi-7-benzoiloxi-6-[(E)-3-oxo-4-fenil-1-butenil]-bicyclo[3,3,0]oktán

Az 5a kiviteli példában leírtak analógiájára 2,5 g (1R,5S,6R,7R)-3,3-etiléndioxi-7-benzoiloxi-6-formil-bicyclo[3,3,0]oktán-2-oxo-3-fenil-propilfoszfonsav-dimetilészter nátriumsóval történő reagáltatásával a fenti keton 2,45 g-ját állítjuk elő olaj alakjában. Infravörös spektrum: 2955, 2870, 1712, 1670, 1632, 1600, 1275, 975, 948/cm.

7b (1R,5S,6R,7R)-3,3-Etiléndioxi-7-benzoiloxi-6-[(E)-3 α -hidroxi-4-fenil-1-butilén]-bicyclo[3,3,0]oktán

Az 5b kiviteli példában leírtak analógiájára a 7a kiviteli példa szerint előállított keton 2,40 g-jából a fentnevezett (3S)- α -alkohol 1,05 g-ját és polárosabb anyagként a (3R)- β -alkohol 0,95 g-ját állítjuk elő. Infravörös spektrum: 3600, 3400 (széles), 2950, 1712, 1602, 1588, 1270, 978, 948/cm.

7c (1R,5S,6R,7R)-3,3-Etiléndioxi-7-hidroxi-6-[(E)-3 α -hidroxi-4-fenil-1-butenil]-bicyclo[3,3,0]oktán

Az 5c kiviteli példában leírtak analógiájára a 7b kiviteli példa szerint előállított (3S)- α -alkohol 1,02 g-jából a fenti diol 800 mg-ját állítjuk elő nyersterméként.

7d (1R,5S,6R,7R)-7-Hidroxi-6-[(E)-3 α -hidroxi-4-fenil-1-butenil]-bicyclo[3,3,0]oktan-3-on

Az 5d kiviteli példában leírtak analógiájára a 7c kiviteli példa szerint előállított keton 800 mg-jából a fenti

keton 530 mg-ját állítjuk elő szintelen olaj alakjában. Infravörös spektrum: 3600, 2950, 2865, 1738, 1602, 975/cm.

7e (1R,5S,6R,7R)-7-(Tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[(E)-4-fenil-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-butenil]-biklo[3,3,0]oktan-3-on

Az 5e kiviteli példában leírtak analógiájára a 7d kiviteli példa szerint előállított keton 500 mg-jából a fentnevezett bisz-tetrahidropiraniléter 700 mg-ját állítjuk elő olaj alakjában. Infravörös spektrum: 2950, 2860, 1738, 1602, 976/cm.

8. példa

5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hidroxi-6-[(4RS)-3 α -hidroxi-4-metil-1-oktil]-biklo[3,3,0]oktan-3-iliden}-pentánsav

Az 5. kiviteli példában leírtak analógiájára 3 g 4-karboxibutil-trifenil-foszfóniumbromidból előállított ilid-oldathoz 3 ml abszolút DMSO-ban oldott 450 mg (1S,5S,6R,7R)-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[(4RS)-4-metil-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-oktil]-biklo[3,3,0]oktan-3-on adunk, és az elegyet 2 órán át 50 °C-on keverjük. Jeges vízzel hígítjuk, citromsavval pH=4,5-re savanyítjuk meg, és többször extraháljuk metilénkloriddal. Az extraktumokat egyesítjük, konyhasóoldattal rázzuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A védőcsoportok eltávolítása céljából a nyers-terméket 6 órán át 45 °C-on 65 : 35 : 10 arányú ecetsav-víz-tetrahidrofurán eleggyel keverjük. Szárazra végzett bepárlás után a maradékot kovasavgélen metilénklorid-(1-5%) izopropanol eleggyel kromatografáljuk. 80 mg 5-[(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[(4RS)-3 α -hidroxi-4-metil-1-oktil]-biklo[3,3,0]oktan-3-iliden}-pentánsavat és polárosabb komponensként a cím szerinti vegyület 110 mg-ját kapjuk szintelen olaj alakjában. Infravörös spektrum: 3600, 3450 (széles), 2950, 2860, 1710/cm.

A fenti vegyület előállításához szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

8a (1R,5S,6R,7R)-7-(Tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[(4RS)-4-metil-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-oktil]-biklo[3,3,0]oktan-3-on

25 ml etilacetátban oldott 1 g (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[(E)-(4RS)-4-metil-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-oktenil]-biklo[3,3,0]oktan-3-on 100 mg 10%-os, szénhordozós palládiummal rázzuk hidrogénatmoszférában kb. 1 órán át, míg 1 mól hidrogénfelvétel/mól szubsztrátum mennyiséget elérjük. Szűrés és az oldószer elpárologtatása után a fentnevezett vegyületet kapjuk meg világossárga olaj alakjában. Infravörös spektrum: 2960, 2865, 1740/cm.

9. példa

5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hidroxi-6-[3 α -hidroxi-1-nonil]-biklo[3,3,0]oktan-3-iliden}-pentánsav

Az 5. kiviteli példában leírttal analóg módon 3,5 g 4-karboxibutil-trifenil-foszfóniumbromidból előállított ilid-oldathoz 3 ml abszolút DMSO-ban oldott 500 mg

(1S,5S,6R,7R)-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-nonil]-biklo[3,3,0]oktan-3-on adunk, és az elegyet 2 órán át 50 °C-on keverjük. Jeges vízzel hígítjuk, citromsavval pH=4,5-re savanyítjuk meg, majd metilénkloriddal többször extraháljuk. Az egyesített extraktumokat sóoldattal rázzuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A védőcsoport eltávolítása céljából a nyers-terméket 6 órán át 45 °C-on 65 : 35 : 10 arányú ecetsav-víz-tetrahidrofurán eleggyel keverjük. Szárazra párlás után a maradékot kovasavgélen metilénklorid-(1-5%) izopropanol eleggyel kromatografáljuk. 100 mg 5-[(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[3 α -hidroxi-1-nonil]-biklo[3,3,0]oktan-3-iliden}-pentánsavat és polárosabb komponensként szintelen olaj alakjában a cím szerinti vegyület 120 mg-ját nyerjük. Infravörös spektrum: 3600, 3455 (széles) 2950, 2865, 1710/cm.

A fenti vegyület előállításához szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

9a (1R,5S,6R,7R)-7-(Tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-nonil]-biklo[3,3,0]oktan-3-on

800 mg (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[(E)-(3S)-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-nonenil]-biklo[3,3,0]oktan-3-on (előállítását lásd az 5e) kiviteli példában) 20 ml etilacetáttal készített oldatát 80 mg szénhordozóra felvitt (10%-os) palládiummal hidrogénatmoszféra alatt rázzuk addig, amíg 1 mól szubsztrátumra 1 mól hidrogénfelvétel végbemegy. Szűrés és az oldószer elpárologtatása után a fentnevezett vegyületet olaj alakjában nyerjük. Infravörös spektrum: 2965, 2865, 1740/cm.

10. példa

5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hidroxi-6-[(E)-3 α -hidroxi-okt-1-en-6-inil]-biklo[3,3,0]oktan-3-iliden}-pentánsav

2,66 g 4-karboxibutil-trifenil-foszfóniumbromid 6 ml abszolút DMSO-val készített oldatához 15 °C-on argongáz alatt 10,6 ml 1,04 mólos DMSO-s nátrium-metilszulfonil-metilid-oldatot adunk, és az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük. A piros színű ilid-oldathoz 430 mg (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[(E)-3 α -hidroxi-1-okt-1-en-6-inil]-biklo[3,3,0]oktan-3-on 3 ml abszolút DMSO-val készített oldatát csepegtetjük, és a reakcióelegyet 2 órán át 45 °C-on keverjük. Ezután jeges vízre öntjük, 10%-os citromsavoldattal pH=4,5-re savanyítjuk meg, és metilénkloriddal extraháljuk. A szerves fázist sóoldattal rázzuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradék kovasavgélen, 3 : 2 arányú éter-pentán eleggyel végzett kromatografálása után az olefinezett termék 445 mg-ját kapjuk, amelyet a védőcsoportok lehasítása céljából 65 : 35 : 10 arányú ecetsav-víz-tetrahidrofurán eleggyel 20 órán át 25 °C-on keverünk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot kovasavgélen kromatografáljuk. 95 : 5 arányú metilénklorid-izopropanol eleggyel előbb 72 mg 5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[(Z)-3 α -hidroxi-okt-1-en-6-inil]-biklo[3,3,0]oktan-3-iliden}-pentánsavat, valamint polárosabb komponensként szintelen olaj alakjában a cím szerinti vegyület 121 mg-ját nyerjük. Infravörös spektrum: 3600, 3455 (széles) 2950, 2865, 1710/cm.

vörös spektrum: 3600, 3420 (széles), 2945, 2860, 1712, 976/cm.

A fenti vegyület előállításához szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

10a (1R,5S,6R,7R)-3,3-Etiléndioxi-7-benzoiloxi-6-
-[(E)-3-oxo-okt-1-en-6-inil]-biciklo[3,3,0]oktán

Az 1a kiviteli példában leírtak analógiájára az 1g hivatkozási példa szerint előállított aldehid 560 mg-jából és 0,5 g 2-oxo-hept-5-in-foszonsav-dimetilészterből a cím szerinti vegyület 0,62 g-ját állítjuk elő szintelen olaj alakjában. Infravörös spektrum: 2945, 2860, 1714, 1672, 1630, 1275, 978, 948/cm.

10b (1R,5S,6R,7R)-3,3-Etiléndioxi-7-benzoiloxi-6-
-[(E)-3 α -hidroxi-okt-1-en-6-inil]-biciklo[3,3,0]-
oktán

Az 1b kiviteli példában leírtak analógiájára a 10a kiviteli példa szerint előállított keton 400 mg-jából és 220 mg nátriumbórhidridből szintelen olaj alakjában a cím szerinti vegyület 135 mg-ját állítjuk elő. Infravörös spektrum: 3600, 3410 (széles), 2940, 2860, 1715, 1603, 1590, 1278, 972, 948/cm.

10c (1R,5S,6R,7R)-3,3-Etiléndioxi-7-hidroxi-6-[(E)-
-3 α -hidroxi-okt-1-en-6-inil]-biciklo[3,3,0]oktán

Az 1c kiviteli példában leírtak analógiájára a 10b kiviteli példa szerint előállított α -alkohol 240 mg-jából és 165 mg káliumkarbonátból szintelen olaj alakjában (nyerstermék) a cím szerinti vegyület 230 mg-ját állítjuk elő. Infravörös spektrum: 3600, 3440 (széles), 2945, 2860, 974, 948/cm.

10d (1R,5S,6R,7R)-7-Hidroxi-6-[(E)-3 α -hidroxi-okt-
-1-en-6-inil]-biciklo[3,3,0]oktán-3-on

Az 1d kiviteli példában leírtak analógiájára a 10c kiviteli példa szerint előállított diol 230 mg-jából szintelen olaj alakjában a cím szerinti vegyület 141 mg-ját állítjuk elő. Infravörös spektrum: 3640, 3610, 2945, 2865, 1740, 974/cm.

10e (1R,5S,6R,7R)-(Tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[(E)-
-3 α -tetrahidropiran-2-iloxi)-okt-1-en-6-inil]-
-biciklo[3,3,0]oktán-3-on

Az 1e kiviteli példában leírtak analógiájára a 10d kiviteli példa szerint előállított keton 130 mg-jából és 0,18 ml dihidropiránból a bisz-tetrahidropiraniléter 230 mg-ját állítjuk elő, amely további tisztítás nélkül használható a Wittig-féle reakcióra. Infravörös spektrum: 2960, 2860, 1740, 972/cm.

11. példa

5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hidroxi-6-[(E)-(4RS)-3 α -
-hidroxi-4-metil-okt-1-en-6-inil]-biciklo[3,3,0]oktán-
-3-iliden}-pentánsav

5,3 g 4-karboxibutil-trifenil-foszfóniumbromid 12 ml abszolút DMSO-val készült oldatához 15 °C-on argongáz alatt 21,3 ml 1,04 mólos, DMSO-s nátrium-metil-

szulfinil-metilid-oldatot csepegtetünk szobahőmérsékleten.

A piros színű ilid-oldathoz 870 mg 6 ml abszolút DMSO-ban oldott (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[(E)-(4RS)-4-metil-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-okt-1-en-6-inil]-biciklo[3,3,0]oktán-3-ont csepegtetünk és az elegyet 2 órán át 45 °C-on keverjük. A reakcióelegyet jeges vízre öntjük, 10%-os citromsavval pH=5-re savanyítjuk meg, és metilénkloriddal háromszor extraháljuk. A szerves fázist sóoldattal rázzuk, magnéziumszulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradék kovasavgélén 3 : 2 arányú éter-pentán eleggyel végzett kromatográfiája után az olefinezett termék 940 mg-ját nyerjük, amelyet a védőcsoportok lehasítása céljából 30 ml 65 : 35 : 10 arányú ecetsav-víz-tetrahidrofuran eleggyel 20 órán át 25 °C-on keverünk. Vákuumban bepároljuk, és kovasavgélén 95 : 5 arányú metilénklorid-izopropanol eleggyel kromatografáljuk. 165 mg 5-[(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[(E)-(4RS)-3 α -hidroxi-4-metil-okt-1-en-6-inil]-biciklo[3,3,0]oktán-3-iliden}-pentánsavat és polárosabb komponensként szintelen olaj alakjában a cím szerinti vegyület 253 mg-ját nyerjük. Infravörös spektrum: 3600, 3400 (széles), 2940, 2860, 1712, 972/cm.

A fenti vegyület előállításához szükséges kiindulási anyagot a következő módon állítjuk elő:

11a (1R,5S,6R,7R)-3,3-Etiléndioxi-7-benzoiloxi-6-
-[(E)-(4RS)-4-metil-3-oxo-okt-1-en-6-inil]-biciklo-
[3,3,0]oktán

Az 1a kiviteli példában leírtak analógiájára az 1g hivatkozási példa szerint előállított aldehid 1,3 g-jából és 1 g 3-metil-2-oxo-hept-5-in-foszonsav-dimetilészterből a cím szerinti vegyület 1,45 g-ját nyerjük olaj alakjában. Infravörös spektrum: 2940, 2860, 1714, 1670, 1629, 1275, 978, 948/cm.

11b (1R,5S,6R,7R)-3,3-Etiléndioxi-7-benzoiloxi-6-
-[(E)-(4RS)-3 α -hidroxi-4-metil-okt-1-en-6-inil]-
-biciklo[3,3,0]oktán

Az 1b kiviteli példában leírtak analógiájára a 11a kiviteli példában leírt módon előállított keton 810 mg-jából és 450 mg nátriumbórhidridből szintelen olaj alakjában a cím szerinti vegyület 380 mg-ját nyerjük. Infravörös spektrum: 3600, 3400 (széles), 2945, 2860, 1715, 1602, 1589, 1278, 973, 948/cm.

11c (1R,5S,6R,7R)-3,3-Etiléndioxi-7-hidroxi-6-[(E)-
-(4RS)-3 α -hidroxi-4-metil-okt-1-en-6-inil]-biciklo-
[3,3,0]oktán-3-on

Az 1c kiviteli példában leírtak analógiájára a 11b kiviteli példában leírt módon előállított α -alkohol 500 mg-jából és 340 mg káliumkarbonátból a cím szerinti vegyület 465 mg-ját (nyerstermék) állítjuk elő olaj alakjában. Infravörös spektrum: 3600, 3400 (széles), 2940, 2860, 976, 948/cm.

11d (1R,5S,6R,7R)-7-Hidroxi-6-[(E)-(4RS)-3 α -
-hidroxi-4-metil-okt-1-en-6-inil]-biciklo[3,3,0]-
oktán-3-on

Az 1d kiviteli példában leírtak analógiájára a 11c kiviteli példa szerint előállított diol 455 mg-jából a cím

szerinti vegyület 295 mg-ját állítjuk elő szintelen olaj alakjában. Infravörös spektrum: 3600, 2945, 2860, 1740, 974/cm.

11e (1R,5S,6R,7R)-7-(Tetrahidropiran-2-iloxi)-6-
-[(E)-(4RS)-4-metil-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-
-okt-1-en-6-inil]-biciklo[3,3,0]oktan-3-on

Az 1e kiviteli példában leírtak analógiájára a 11d kiviteli példában leírt módon előállított, 270 mg ketonból és 0,38 ml dihidropiránból a bisz-tetrahidropiraniléter 460 mg-ját állítjuk elő, amely további tisztítás nélkül alkalmas a Wittig-féle reakcióra. Infravörös spektrum: 2960, 2865, 1738, 975/cm; 1125, 1078, 1022/cm (THP-sávok).

12. példa

5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hidroxi-6-[(E)-(4RS)-3 α -
-hidroxi-4-metil-okt-1-en-6-inil]-biciklo[3,3,0]oktan-
-3-iliden]-pentánsav-metilészter

100 mg 5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[(E)-(4RS)-
-3 α -hidroxi-4-metil-okt-1-en-6-inil]-biciklo[3,3,0]oktan-
-3-iliden]-pentánsav (előállítását lásd a 11. kiviteli példában) 5 ml metilénkloriddal készült oldathoz keverés közben 0 °C-on cseppenként éteres diazometán-oldatot adunk, amíg maradandó sárga színeződés lép fel. Az oldószer elpárologtatása után a maradékot kovasavgélen, metilénklorid — 1% izopropanol oldószerkeleggyel kromatografáljuk, és a cím szerinti vegyület 90 mg-ját nyerjük olaj alakjában. Infravörös spektrum: 3600, 2960, 2865, 1735, 978/cm.

13. példa

5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hidroxi-6-[(E)-(4RS)-3 α -
-hidroxi-4-metil-okt-1-en-6-inil]-biciklo[3,3,0]oktan-
-3-iliden]-pentánsav-trisz(hidroximetil)-aminometán-só

360 mg 5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[(E)-(4RS)-
-3 α -hidroxi-4-metil-okt-1-en-6-inil]-biciklo[3,3,0]oktan-
-3-iliden]-pentánsavat (előállítását lásd a 11. kiviteli példában) 60 ml acetonitrilben oldunk, és az oldathoz 65 °C-on 121 mg trisz-(hidroximetil)-aminometán 0,4 ml vízzel készült oldatát adjuk. Keverés közben lehűlni hagyjuk, 16 óra múlva az oldószerrel dekantáljuk, és a maradékot 25 °C-on 0,01 torr nyomáson megszáritjuk. A cím szerinti vegyület 320 mg-ját kapjuk viasszerű massza alakjában. Olvadáspont: 106—131 °C (acetonitril).

14. példa

5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hidroxi-6-[(E)-(3S,4RS)-3-
-hidroxi-4,7-dimetil-1,6-oktadienil]-biciklo[3,3,0]-
oktan-3-iliden]-pentánsav

8,12 g 4-karboxibutil-trifenil-foszfóniumbromid 7 ml vízmentes tetrahidrofuránnal és 17 ml vízmentes dimetil-szulfoxiddal készített oldathoz argongáz-atmoszférá-

ban 8 °C-on spatulával 4,12 g kálium-terc-butilátot adunk és a reakciókeveréket 45 percig 2 °C-on utánkeverjük. A vörös színű ilidén-oldatot 1,4 g (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[(E)-(3S,4R)4,7-dimetil-3-tetrahidropiran-2-iloxi)-1,6-oktadienil]-biciklo[3,3,0]oktan-3-on 2 ml tetrahidrofuránnal készített oldatával elegyítjük és 2 órán át 32 °C-on keverjük. A reakciókeveréket 200 ml vízbe keverjük, 5 ml 35%-os citromsavoldattal pH 4,5-re állítjuk be és 100—100 ml metilén-kloriddal négyszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-klorid-oldattal és vízzel mosuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kovasavgélen, hexán 10—100%-os etil-acetáttal, mint futtatószerrel végzett kromatografálása után 289 g, nem poláros, 5-helyzetben Z konfigurációjú izomer mellett a kívánt olefinzési termék 786 mg mennyiséget kapjuk, mint a védőcsoportok lehasítására 17 ml mennyiségű, etil-acetát : víz : tetrahidrofurán = 65:35:10 arányú keverékkel 24 órán át szobahőmérsékleten keverünk. A kapott terméket vákuumban bepároljuk és a maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, kovasavgélen futtatószerként etil-acetátot alkalmazva. A cím szerinti vegyület 479 mg-ját kapjuk. Infravörös spektrum: 3370 (széles), 2960, 2930, 2730, 2650, 1710, 971/cm.

a) (1R,5S,6R,7R)-3,3-Etiléndioxi-7-benzoiloxi-6-
-[(E)-(4RS)-4,7-dimetil-3-oxo-1,6-oktadienil]-biciklo-
[3,3,0]oktán 1,47 g nátrium-hidrid (55%-os olajos szuszpenzió) 140 ml vízmentes dimetoxi-etánnal készített szuszpenziójához szobahőmérsékleten, 20 perc alatt 9,7 g 2-(1,4-dimetil-3-pentenil)-2-oxoetanfoszfonsav-dimetil-észter 70 ml vízmentes dimetoxi-etánnal készített oldatát csepegtetjük és argongáz-atmoszférában 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően ezt az oldatot —20 °C-on 30 perc alatt az 1q hivatkozási példa szerint előállított aldehid 9,89 g mennyiségének 140 ml vízmentes dimetoxi-etánnal készített oldathoz csepegtetjük és —10 °C-on argongáz-atmoszférában 3 1/2 órán át keverjük. Ezután 800 ml telített ammónium-klorid-oldatra öntjük, éterrel többször extraháljuk és a szerves fázist 75—75 ml vízzel háromszor semlegesre mossuk, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, kovasavgélen, futtatószerként hexán-60—100% étert alkalmazva. A cím szerinti vegyület 8,85 g-ját kapjuk szintelen olaj alakjában. Infravörös spektrumé 2985, 2935, 2880, 1720, 1695, 1670, 1628, 1275, 1115, 985, 715/cm.

b) (1R,5S,6R,7R)-3,3-Etiléndioxi-7-benzoiloxi-6-
-[(E)-(3S,4RS)-3-hidroxi-4,7-dimetil-1,6-oktadienil]-
-biciklo[3,3,0]oktán

Az a) példa szerint előállított keton 270 ml metanollal készített oldathoz —40 °C-on részletekben 4,59 g nátrium-bórhidridet adunk és a reakciókeveréket argongáz-atmoszférában 1 órán át keverjük —40 °C-on. Ezután éterrel hígítjuk, vízzel semlegesre mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Kovasavgélen végzett oszlopkromatográfiával (futtatószer: hexán-50—100% éter) a cím szerinti vegyület 5,31 g mennyiséget kapjuk. A reakció során polárosabb komponensként keletkező diasztereomer 15 β -hidroxi-származékot mangán-dioxidos oxidációval az a) példa szerinti ketonná, majd ezt követően nátrium-bórhidrides redukcióval legnagyobb részt a kívánt, cím szerinti vegyületté alakítjuk át. Infravörös spektrum: 3490 (széles),

2965, 2935, 2880, 1718, 1602, 1585, 1278, 1118, 973, 714/cm.

c) (1R,5S,6R,7R)-3,3-Etiléndioxi-7-hidroxi-6-[(E)-(3S,4RS)-3-hidroxi-4,7-dimetil-1,6-oktadienil]-biciklo[3,3,0]oktán

A b) példa szerint előállított α -alkohol 5,31 g-jának és 3,3 g vízmentes kálium-karbonát keverékét 370 ml metanolban 20 órán át keverjük szobahőmérsékleten, argongáz-atmoszférában. Ezt követően étterrel hígítjuk, nátrium-klorid-oldattal semlegesre mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A cím szerinti vegyület 5,43 g mennyiségét kapjuk, szintelen olaj alakjában (nyerstermék). Infravörös spektrum: 3400 (széles), 2970, 2940, 2880, 1120, 975/cm.

d) (1R,5S,6R,7R)-7-Hidroxi-6-[(E)-(3S,4RS)-3-hidroxi-4,7-dimetil-1,6-oktadienil]-biciklo[3,3,0]oktán-3-on

A c) példa szerint előállított diol 5,43 g mennyiségét szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük 65 rész ecetsavból, 10 rész tetrahidrofuranból és 35 rész vízből álló keverék 163 ml-ével. Ezt követően toluol hozzáadása után vákuumban bepároljuk, a maradékot metilén-kloridban oldjuk, nátrium-klorid-oldattal kétszer összerázzuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kovasavgélen, etil-acetát alkalmazásával kromatografáljuk. A cím szerinti vegyület 3,18 g mennyiségét kapjuk, szintelen olaj alakjában. Infravörös spektrum: 3400 (széles), 2982, 2930, 2880, 1738, 973/cm.

e) (1R,5S,6R,7R)-7-(Tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[(E)-(3S,4RS)-4,7 dimetil-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1,6-oktadienil]-biciklo[3,3,0]oktán-3-on

A d) példa szerint előállított ketonból, 4 ml dihidropiránból és 35,2 mg p-toluolszulfonsavból 114 ml metilén-kloriddal előállított oldatot 135 percig 0 °C-on keverünk. Ezt követően étterrel hígítjuk, 4%-os nátrium-karbonát-oldattal összerázzuk, vízzel semlegesre mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Kovasavgélen, etil-acetát-hexán (1 : 1) elegyének futatószerként való alkalmazásával végzett oszlop-kromatografálás után a cím szerinti vegyület 4,99 g mennyiségét kapjuk, amelyet a Wittig-reakcióhoz alkalmazunk. Infravörös spektrum: 2940, 1740 975/cm; THP-sávok: 1130, 1075, 1020/cm.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az I általános képletű — mely képletben R_1 jelentése hidrogénatom vagy valamely 1—4 szénatomos alkilcsoport,
- A jelentése $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ vagy $-\text{CH}=\text{CH}-$ csoport,
- W jelentése egy szabad, vagy tetrahidropiranilcsoporttal védett hidroxi-metilén-csoport, ahol a hidroxilcsoport α - vagy β -helyzetű lehet,
- D jelentése valamely 1—7 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1—4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1—4 szénatomos alkilidencsoporttal vagy halogénatommal helyettesített,
- E jelentése $-\text{C}\equiv\text{C}-$ csoport, amennyiben R_2 1—6 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport vagy
- E jelentése közvetlen kötés, ha R_2 izobutenilcsoport,
- R_2 jelentése valamely 1—6 szénatomos alkilcsoport, vagy fenilcsoport, ha $\text{E}-\text{C}\equiv\text{C}-$ csoport vagy ha E közvetlen kötést jelent, izobutenilcsoport.

R_3 jelentése hidroxilcsoport vagy tetrahidropiraniloxi-csoport —

proszánszármazékok, és abban az esetben, ha R_1 jelentése hidrogénatom, ezek fiziológiailag elviselhető bázissal alkotott sói előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely II általános képletű — mely képletben R_2 , R_3 , A, W, D és E szubsztituensek jelentése a fenti — vegyületet, adott esetben a jelenlévő szabad hidroxilcsoportok védelme után egy III általános képletű — mely képletben Ph jelentése fenilcsoport — Wittig-féle reagenssel reagáltatunk, és adott esetben ezt követően tetszőleges sorrendben az izomereket szétválasztjuk, és/vagy a védett hidroxilcsoportokat szabaddá tesszük, és/vagy a szabad hidroxilcsoportot észterezzük, vagy a karboxilcsoportot tartalmazó I általános képletű vegyületet valamely fiziológiásan elviselhető bázissal sóvá alakítjuk át.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[(E)-3 α -hidroxi-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktán-3-iliden}-pentánsav előállítására, azzal jellemezve, hogy (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[(E)-(3S)-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktán-3-ont 4-karboxi-butil-trifenil-foszfóniumbromidból és nátrium-metilszulfonil-metilidből készült Wittig-féle reagenssel reagáltatunk, majd a védőcsoportokat eltávolítjuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[(E)-(4RS)-3 α -hidroxi-4-metil-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktán-3-iliden}-pentánsav előállítására, azzal jellemezve, hogy (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[(E)-(4RS)-metil-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktán-3-ont 4-karboxibutyl-trifenil-foszfóniumbromidból és nátrium-metilszulfonil-metilidből készült Wittig-féle reagenssel reagáltatunk, majd a védőcsoportokat eltávolítjuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[(E)-(4RS)-4-fluor-3 α -hidroxi-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktán-3-iliden}-pentánsav előállítására, azzal jellemezve, hogy (1R,1S,6R,7R)-7-tetrahidropiran-2-iloxi-6-[(E)-(4RS)-4-fluor-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktán-3-ont 4-karboxibutyl-trifenil-foszfóniumbromidból és nátrium-metilszulfonil-metilidből készült Wittig-féle reagenssel reagáltatunk, majd a védőcsoportokat eltávolítjuk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[(E)-3 α -hidroxi-4,4-metilén-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktán-3-iliden}-pentánsav előállítására, azzal jellemezve, hogy (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[(E)-4,4-metilén-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-oktenil]-biciklo[3,3,0]oktán-3-ont 4-karboxibutyl-trifenil-foszfóniumbromidból és nátrium-metilszulfonil-metilidből készített Wittig-féle reagenssel reagáltatunk, majd a védőcsoportokat eltávolítjuk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[(E)-3 α -hidroxi-1-onenil]-biciklo[3,3,0]oktán-3-iliden}-pentánsav előállítására, azzal jellemezve, hogy (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-[(E)-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-onenil]-biciklo[3,3,0]oktán-3-ont 4-karboxibutyl-trifenil-foszfóniumbromidból és nátrium-metilszulfonil-metilidből készült Wittig-féle reagenssel reagáltatunk, majd a védőcsoportokat eltávolítjuk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, 5-{{(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[(E)-(4RS)-3 α -hidroxi-4-metil-1-nonenil]-bicyclo[3,3,0]oktan-3-iliden}-pentánsav előállítására, azzal jellemezve, hogy (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[(E)-(4RS)-4-metil-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-nonenil]-bicyclo[3,3,0]-okta-3-ont 4-karboxibutil-trifenil-foszfóniumbromidból és nátrium-metilszulfonil-metilidből készült Wittig-féle reagenssel reagáltatunk, majd a védőcsoportokat eltávolítjuk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 5-{{(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[(E)-3 α -hidroxi-4-fenil-1-butenil]-bicyclo[3,3,0]oktan-3-iliden}-pentánsav előállítására, azzal jellemezve, hogy (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[(E)-4-fenil-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-butenil]-bicyclo[3,3,0]oktan-3-ont 4-karboxibutil-trifenil-foszfóniumbromidból és nátrium-metilszulfonil-metilidből készült Wittig-féle reagenssel reagáltatunk, majd a védőcsoportokat eltávolítjuk.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 5-{{(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[(4RS)-3 α -hidroxi-4-metil-1-oktil]-bicyclo[3,3,0]oktan-3-iliden}-pentánsav előállítására, azzal jellemezve, hogy (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[(4RS)-4-metil-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-oktil]-bicyclo[3,3,0]oktan-3-ont 4-karboxibutil-trifenil-foszfóniumbromidból és nátrium-metilszulfonil-metilidből készült Wittig-féle reagenssel reagáltatunk, majd a védőcsoportokat eltávolítjuk.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 5-{{(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[3 α -hidroxi-1-nonenil]-bicyclo[3,3,0]oktan-3-iliden}-pentánsav előállítására, azzal jellemezve, hogy (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[3 α -tetrahidropiran-2-iloxi)-1-nonenil]-bicyclo[3,3,0]oktan-3-ont 4-karboxibutil-trifenil-foszfóniumbromidból és nátrium-metilszulfonil-metilidből készült Wittig-féle reagenssel reagáltatunk, majd a védőcsoportokat eltávolítjuk.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 5-{{(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[(E)-3 α -hidroxi-okt-1-en-6-inil]-bicyclo[3,3,0]oktan-3-iliden}-pentánsav előállítására, azzal jellemezve, hogy (1R,5S,6R,-

7R)-(7-tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[(E)-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-okt-1-en-6-inil]-bicyclo[3,3,0]oktan-3-ont 4-karboxi-butyl-trifenil-foszfóniumbromidból és nátrium-metilszulfonil-metilidből készült Wittig-féle reagenssel reagáltatunk, majd a védőcsoportokat eltávolítjuk.

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 5-{{(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[(E)-(4RS)-3 α -hidroxi-4-metilokt-1-en-6-inil]-bicyclo[3,3,0]oktan-3-iliden}-pentánsav előállítására, azzal jellemezve, hogy (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-6-[(E)-(4RS)-4-metil-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-okt-1-en-6-inil]-bicyclo[3,3,0]oktan-3-ont 4-karboxibutil-trifenil-foszfóniumbromidból és nátrium-metilszulfonil-metilidből készült Wittig-féle reagenssel reagáltatunk, majd a védőcsoportokat eltávolítjuk.

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 5-{{(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[(E)-(4RS)-3 α -hidroxi-4-metilokt-1-en-6-inil]-bicyclo[3,3,0]oktan-3-iliden}-pentánsav-metilészter előállítására, azzal jellemezve, hogy 5-{{(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[(E)-(4RS)-3 α -hidroxi-4-metilokt-1-en-6-inil]-bicyclo[3,3,0]oktan-3-iliden}-pentánsavat diazometánnal észterezünk.

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 5-{{(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[(E)-(4RS)-3 α -hidroxi-4-metilokt-1-en-6-inil]-bicyclo[3,3,0]oktan-3-iliden}-pentánsav-trisz(hidroximetil)-aminometánsó előállítására, azzal jellemezve, hogy 5-{{(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[(E)-(4RS)-3 α -hidroxi-4-metilokt-1-en-6-inil]-bicyclo[3,3,0]oktan-3-iliden}-pentánsavat trisz(hidroximetil)-aminometánnal sójává alakítunk át.

15. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy az 1–15. igénypont bármelyike szerint előállított, valamely I általános képletű prosztánszármazékból — a képletben R₁, A, W, D, E, R₂ és R₃ jelentése az 1. igénypontban megadott — vagy sójából a gyógyszer készítésénél szokásos segéd- és hordozóanyagokkal tablettákat, drazsékát, kapszulákat, oldatokat vagy egyéb gyógyszerkészítményeket készítünk.

5 lap rajz

