

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 812468 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **812468**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **10.08.1981**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **10.08.1981**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **13.02.1982**

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

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

12.08.1980 GB 8026240 01.05.1981 GB 8113487

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • SANOFI, 40, Avenue George V, 75008 Paris, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Gero, Stephan, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

2 • Cleophas, Jeanine, France, RANSKA, (FR)

3 • Barriere, Jean- Claude, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

4 • Cier, Andre, France, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Boco IP Oy Ab, Itämerenkatu 5, 00180 Helsinki

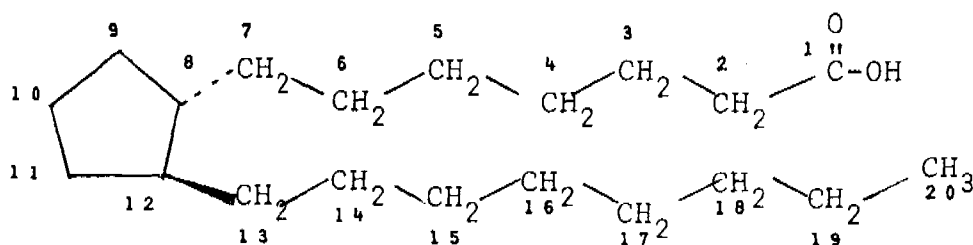
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä terapeutisesti vaikuttavien hetero- prostaglandinijohdannaisien valmistamiseksi.

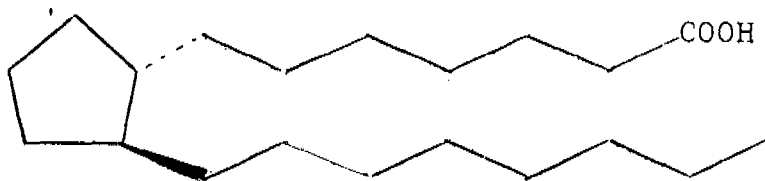
Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva hetero-prostaglandinderivat.

Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten hetero-prostaglandiini johdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva hetero-prostaglandinderivat

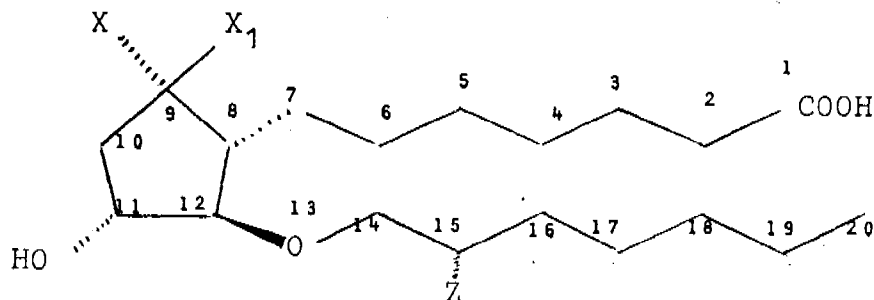
Keksinnön kohteena on menetelmä uusien terapeuttisesti aktiivisten prostaglandiini johdannaisten valmistamiseksi, jotka johdannaisten rakenteeltaan ovat sukua prostaanihapolle, jonka rakennekaava on



ja joka yleisen käytännön mukaan myös voidaan kirjoittaa seuraavaan muotoon:



Keksinnön mukaisia prostaglandiini johdannaista, jotka ovat 13-oksaprostaglandiineja, voidaan kuvata seuraavalla yleisellä kaavalla:

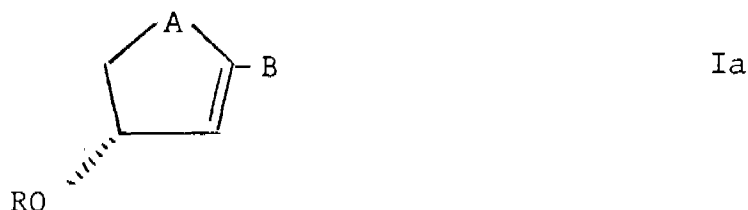


jossa kaavassa X tarkoittaa vetyä tai hydroksia, X_1 tarkoittaa vetyä, tai X ja X_1 yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, tarkoittavat karbonyyliryhmää, ja Z tarkoittaa vetyä tai hydroksia.

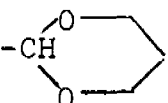
Keksinnön kohteena on myös menetelmä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden farmakologisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, esim. näiden kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ja alkalimetallihydroksidin, kuten natriumhydroksidin reaktion tuloksena muodostuvien suolojen valmistamiseksi.

Keksinnön kohteena on myös uusien kiraalisyhdisteiden valmistus. Nämä yhdisteet soveltuvat erikoisen hyvin käytettäviksi välisyhdisteinä prostaglandiini johdannaisten ja varsinkin edellä esitetyn kaavan (I) mukaisten prostaglandiini johdannaisten valmistamiseksi.

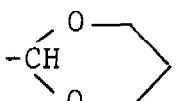
Nämä uudet kiraalisyhdisteet ovat syklopenteenijohdannaisia, jotka voidaan kuvata seuraavalla yleisellä kaavalla:



jossa kaavassa R tarkoittaa kaavan $-\text{CH}_2\text{R}_1$ mukaista hydroksin suojaryhmää, jossa kaavassa R_1 tarkoittaa aryyli- tai aralkyyli- radikaalia,

B on $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{CH}}}$ tai $-\text{CH}$  ja A on sellainen, että:

- kun B on $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{CH}}}$, on A $\geq \text{CH}_2$ tai $\begin{array}{c} \diagup \text{C} \diagdown \\ \text{S} \quad \text{S} \end{array}$

- kun B on $-\text{CH}$ , on A $\begin{array}{c} \diagup \text{C} \diagdown \\ \text{S} \quad \text{S} \end{array}$, $\geq \text{CH}_2$,

$\geq \text{C} = \text{O}$ tai $\geq \text{CH} \dots \text{OH}$

Symbolin R_1 tarkoittaman aryylin sopivana edustajana voi olla esim. fenyyli, joka mahdollisesti on substituoitu metyyli- radikaalilla, ja aralkyylin sopivana edustajana voi olla esim. bentsyyli, jonka aromaattinen osa mahdollisesti on substituoitu metyyli- radikaalilla.

Symbolin R edullisena edustajana voidaan mainita bentsyyli.

Yleisen kaavan (Ia) edustavina edullisina yhdisteinä mainittakoon seuraavat:

2-formyyli-4 (R)-bentsyylioksi-2-syklopentenoni-etyleeniditioasetaaali, josta seuraavassa käytetään nimitystä "Syntoni A",

2-formyylipropyleeniasetaali-4(R)-bentsyylioksi-2-syklopentenoni-etyleeniditioasetaaali, josta seuraavassa käytetään nimitystä "Syntoni B",

2-formyylipropyleeniasetaali-4(R)-bentsyylioksi-2-syklopentenoni, josta seuraavassa käytetään nimitystä "Syntoni C",

2-formyylipropyleeniasetaali-4(R)-bentsyylioksi-2-syklopentanoli, josta seuraavassa käytetään nimitystä "Syntoni D",

1-formyyli-3(R)-bentsyylioksi-1-syklopenteeni, josta seuraavassa käytetään nimitystä "Syntoni E",

1-formyylipropyleeniasetaali-3(R)-bentsyylioksi-1-syklopentenoni, josta seuraavassa käytetään nimitystä "Syntoni F".

Keksinnön kohteena on myös menetelmä kaavan (Ia) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi.

Keksinnön kohteena on myös menetelmä syntonien A...F käyttämiseksi väliyhdisteinä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi.

Kuluneiden noin viidentoista vuoden aikana ovat prostaglandiinit edustaneet laajaa ja aktiivisesti tutkittua tutkimuskenttää. Tällä alalla suoritetun kemiallisen työn tuloksena on lukuisten prostaglandiinien ja niiden analogien täydellinen synteesi.

Sen jälkeen, kun keksittiin tromboksaali (TXA_2) ja prostasykliini (PGI_2) ja näiden fysiologiset vaikutukset, jotka vastustavat toisiaan, on huomattavan paljon tutkimustyötä

kohdistettu tämäntyyppisten yhdisteiden tutkimiseen. Molemmat yhdisteet biosyntetisoituvat elävissä organismeissa arakidonihaposta endoperoksidin (PGH_2) välityksellä. Tromboksaaneja muodostuu ihmisen verihiutaleissa ja ne aiheuttavat hiutaleiden kasautumista, kun taas verisuonien seinämissä vapautuva prostasykliini estää tällaista kasautumista. Täten nämä molemmat yhdisteet teoreettisesti säätelevät toinen toisensa muodostumista. Tämän säätöprosessin pettäminen tai häiriintyminen aiheuttaa TXA_2 - PGI_2 -taspainon häiriintymistä, mikä puolestaan johtaa sydämen verisuonisairauksiin, kuten verisuonitukokseen, infarktiin, jne.

Prostaanihappojohdannaisia, joissa on 13-heteroatomi, ja joille on ominaista estävä vaikutus verihiutaleiden kasautumiseen, on jo selitetty GB-patenttihakemuksessa n:o 2.028.805 A ja julkaisussa J. Med. Chem. vol. 22, n:o 11, sivut 1402...1408 (1979).

GB-patenttihakemuksessa n:o 2.028.805 A on heteroatomina tyyppi, kun taas J. Med. Chem.-viitteessä heteroatomina on happi, jolloin kaksityppinen silta on liittynyt 9- ja 11-asemien väliin siten, että muodostuu 9,11-atsojohdannainen.

Nyt on todettu, että prostaanihappojohdannaisien uudella sarjalla, nimittäin 11-hydroksi-prostaanihappojohdannaisilla, joissa 13-asemassa oleva hiiliatomi on korvattu happiatomilla, on niitä farmakologisia ominaisuuksia, joita yleensä esiintyy prostaglandiinisarjoissa, lähemmin määriteltynä estävä vaikutus verihiutaleiden kasautumiseen ja/tai keuhkoputkia laajentava vaikutus.

Farmakologisten ominaisuuksiensa ansiosta voidaan keksinnön mukaisia 13-oksa-prostaglandiini johdannaisia käyttää terapeuttisesti sellaisten sairauksien käsittelyssä, jotka vaikuttavat hengitysjärjestelmään, varsinkin astman käsittelyssä. Edelleen voidaan näitä yhdisteitä käyttää verisuonitukoksia vastustavina lääkkeinä, ja sydämen verisuonitauti-

en käsittelyssä ja niiden estämisessä tai sairauksien, kuten sydäninfarktin, käsittelyssä.

Täten voidaan keksinnön mukaisia yhdisteitä käyttää keuhkoputkien laajentamiseksi tai verihiutaleiden kasautumien estämiseksi tällaista käsittelyä kaipaavassa potilaassa, jonka menetelmän mukaan potilaalle annetaan tehokas määrä vähintään yhtä keksinnön mukaista 13-oksa-prostaglandiinia.

Ihmisten lääkinneissä käytetään keksinnön mukaisia yhdisteitä 0,1...40 mg/kg suuruisina päivittäisinä annoksina suun kautta annettaessa ja 0,3...120 mg/kg suuruisina päivittäisinä annoksina aerosolina annettaessa.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää sellaisten farmaseuttisten ja eläinlääkinnällisten seosten valmistamiseksi, jotka oleellisena aktiivisena komponenttina sisältävät vähintään yhtä kaavan (I) mukaista oksaprostaglandiinia tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa yhdessä sen farmaseuttisen kantimen tai laajentimen kanssa.

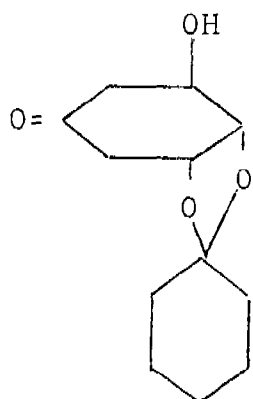
Kaikkia keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa syntoneista A...F. Näiden syntonien A...F valmistusmenetelmä käsittää joukon alkuperäisiä vaiheita, jolloin lähtöyhdisteenä käytetään (3R, 4S, 5R)-3,4-O-sykloheksylideeni-3,4,5-trihydroksi-sykloheksanonia, jota yhdistettä voidaan valmistaa kiniinihaposta, kuten ovat selittäneet esim. Cleophax, Leboul, Gero, Akhtar, Barnett, Pearce julkaisussa J.A.C.S., 1976, 98, 7110.

Keksinnön mukainen menetelmä kysymykseen tulevien kiraaliväliyhdisteiden valmistamiseksi samoin kuin keksinnön mukaisen 13-oksa-prostaglandiinin valmistamiseksi voidaan yhteenvetona esittää seuraavasti:

A. Syntonin A valmistus

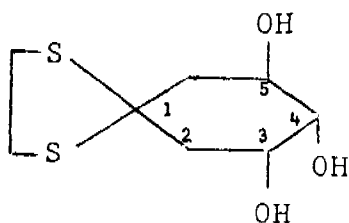
a) Seuraavan kaavan mukaisen (3R,4S,5R)-3,4-O-sykloheksyli-

deeni-3,4,5-trihydroksi-sykloheksaanin reaktio



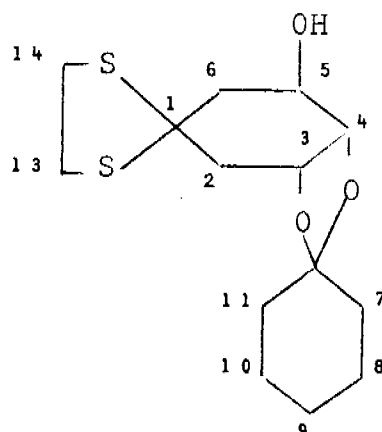
II

etaaniditiolin kanssa huoneenlämmössä ja aproottisessa liuottimessa, esim. bentseenissä, tolueenissa, kloroformissa tai dikloorimetaanissa ja booritrifluoridieteraatin ollessa läsnä, seuraavan kaavan mukaisen (3R, 4S, 5R)-3,4,5-trihydroksi-sykloheksanoni-etyleeniditioasetaa-
lin valmistamiseksi



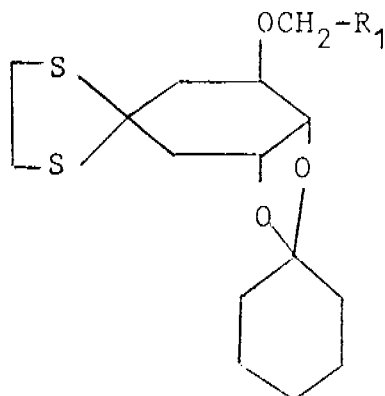
III

b) Ditioasetaa-
lin III käsittely 1,1-dimetoksisykloheksaanilla, jolloin läsnä on happokatalysaattoria, esim. rikkihappoa tai p-tolueenisulfonihappoa, huoneenlämmössä ja aproottisessa liuottimessa, esim. N,N-dimetyyliformamidissa niin, että saadaan seuraavan kaavan mukainen (3R, 4S, 5R)-3,4-O-sykloheksylideeni-3,4,5-trihydroksi-sykloheksanoni-etyleeniditioasetaa-
li



IV

c) Yhdisteen IV vapaan hydroksyyli-ryhmän suojaaminen kaavan R Br mukaisella bromidilla, jossa kaavassa R tarkoittaa samaa kuin edellä on määritetty, edullisesti bentsyyliä, alkalimetallihydridin, esim. natriumhydridin ollessa läsnä, edullisesti 0 °C:ssa ja aproottisessa liuottimessa, esim. N,N-dimetyyli-formamidissa, dimetyyli-sulfoksidissa tai heksametyleenifosforiamidissa seuraavan yleisen kaavan mukaisten (3R, 4S, 5R)-3,4-O-sykloheksyyli-deeni-3,4,5-trihydroksi-sykloheksanoni-etyleeniditiioasettaali-johdannaisten saamiseksi

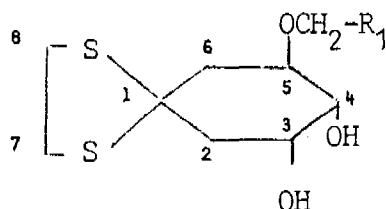


V

jossa kaavassa symboli R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä on määritetty, joita johdannaista voidaan käyttää joko eristettyinä tai eristämättöminä seuraavassa vaiheessa:

d) Eetterin V käsittely voimakkaalla epäorgaanisella hapolla, esim. kloorivetyhapolla alkoholissa, esim. metanolissa, etanolissa tai isopropanolissa ja reaktioväliaineen palautustislaustilassa niin, että saadaan seuraavan

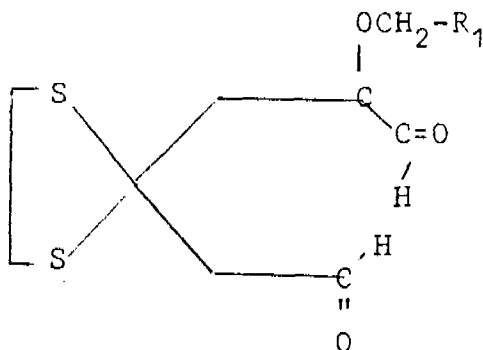
yleisen kaavan mukaisia (3R, 4S, 5R)-3,4,5-trihydroksi-sykloheksanoni-etyleeniditioasetaalijohdannaisia



VI

jossa kaavassa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä on määritetty.

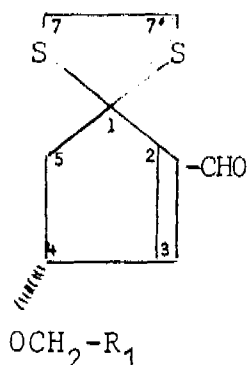
e) Diolin VI hapettaminen neutraalilla lyijytetra-asetaatilla tai trifenyylivismuttikarbonaatilla sopivassa liuottimessa, esim. tolueenissa, ja huoneenlämmössä seuraavan yleisen kaavan mukaisten 4-okso-etyleeniditioasetaalihexaani-dioli johdannaisten saamiseksi



VII

jossa kaavassa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä on määritetty.

f) Asyklisen dialdehydin VII syklistointi "in situ" inertissä kaasussa pyrrolidiiniasetaatilla tai piperidiiniasetaatilla sopivassa liuottimessa, esim. bentseenissä tai tolueenissa, ja lämpötilassa, joka on rajoissa -10°C ... huoneenlämpö, edullisesti 0°C , seuraavan yleisen kaavan mukaisen 2-formyyli-2-syklopentenoni-etyleeniditioasetaalijohdannaisten saamiseksi

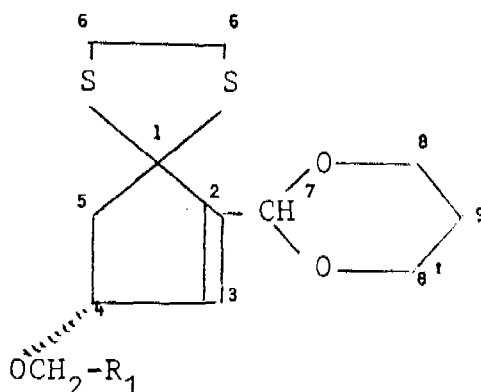


VIII

jossa kaavassa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä on määritetty. Täten saadaan haluttu syntoni A.

B. Syntonin B valmistus

Edellä selitettyä syntonia A käsitellään 1,3-propaanidiolilla huoneenlämmössä ja p-tolueenisulfonihapon ollessa läsnä. Käsittely suoritetaan vedettömässä liuottimessa, esim. bentseenissä tai tolueenissa, mikä antaa tulokseksi seuraavan yleisen kaavan mukaisia 2-formyylipropyleeni-asetaali-2-syklopentenoni-etyleeniditioasetaalijohdannaisia:



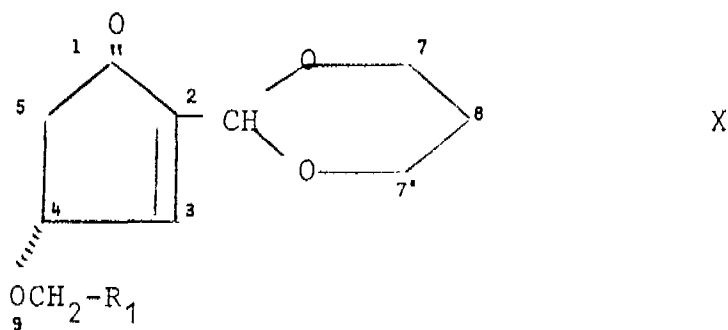
IX

jossa kaavassa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä on määritetty. Täten saadaan haluttu syntoni B.

C. Syntonin C valmistus

Syntonia B käsitellään neutraalilla difenyyliseleenihappoanhydridillä huoneenlämmössä ja sopivassa liuottimessa,

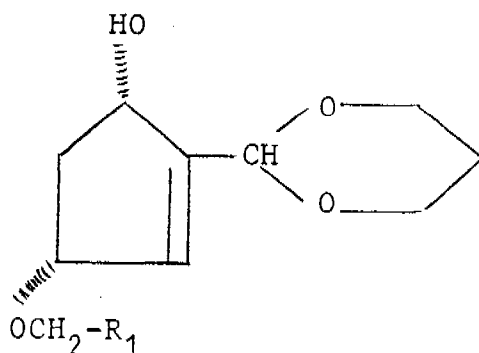
esim. dikloorimetaanissa, jolloin tulokseksi saadaan seuraavan yleisen kaavan mukaisia 2-formyylipropyleeni-asetaaali-2-syklopentenonijohdannaisia:



jossa kaavassa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä on määritetty. Täten saadaan haluttu syntoni C.

D. Syntonin D valmistus

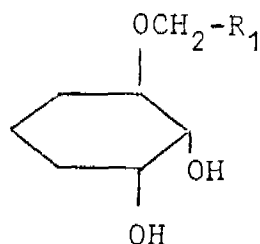
Syntonia C käsitellään alumiinidi-isobutyrylihydridillä sopivassa vedettömässä liuottimessa, esim. bentseenissä tai tolueenissa, ja lämpötilassa, joka on rajoissa -10°C ...huoneenlämpö, edullisesti 0°C :ssa, seuraavan yleisen kaavan mukaisten 2-formyylipropyleeniasetaali-2-syklopentenolijohdannaisten saamiseksi:



E. Syntonin E valmistus

a) Dioleja VI käsitellään palautustislausta soveltaen Raney-nikkelillä (hienojakoisen nikkelin muodostamaa katalysaattoria, joka saadaan liuottamalla alkalien avulla alumiini nikkeli-alumiinilejeeringistä) sopivassa liuottimessa, esim. etanolissa, seuraavan yleisen kaavan mukaisen (1R, 2S, 3R)-1,2,3-trihydroksi-sykloheksaanijohdannaisten

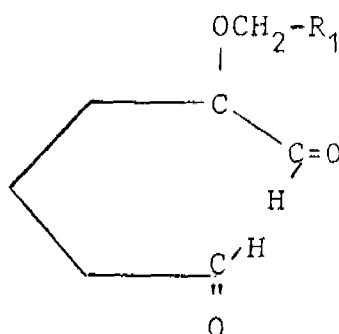
ten saamiseksi:



XII

jossa kaavassa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä on määritetty.

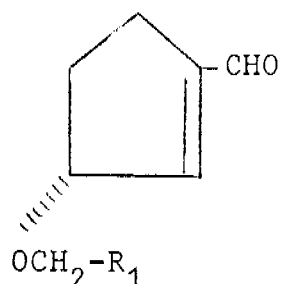
b) Diolit XII hapetetaan neutraalin lyijytetra-asetaatin tai trifenyylivismuttikarbonaatin avulla sopivassa vedettömässä liuottimessa, esim. kloroformissa, ja huoneenlämmössä seuraavan yleisen kaavan mukaisten heksaanidiolijohdannaisten saamiseksi:



XIII

jossa kaavassa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä on määritetty.

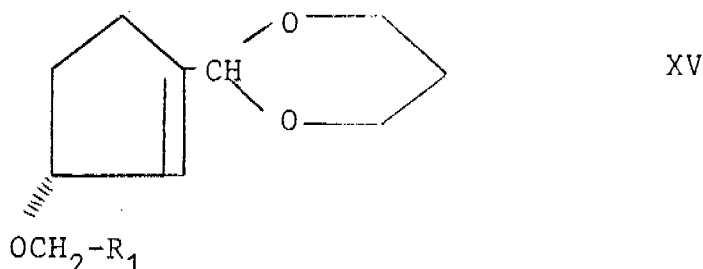
c) Syklisoidaan asykliset dialdehydit XIII "in situ" inertissä kaasussa pyrrolidiiniasetaatilla tai piperidiiniasetaatilla sopivassa liuottimessa, esim. tolueenissa, ja lämpötilassa, joka on rajoissa -10°C ...huoneenlämpö, edullisesti 0°C :ssa, seuraavan yleisen kaavan mukaisten 1-formyyli-1-syklopenteenijohdannaisten saamiseksi:



jossa kaavassa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä on määritetty. Täten saadaan haluttu syntoni E.

F. Syntonin F valmistus

Edellä selitettyä syntonia E käsitellään 1,3-propaanidiolissa ja lämpötilassa, joka on rajoissa huoneenlämpö ja $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, esim. $30\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa, ja p-tolueenisulfonihapon ollessa läsnä. Käsittely suoritetaan vedettömässä liuotuksessa, esim. bentseenissä tai tolueenissa, jolloin saadaan seuraavan kaavan mukaisia 1-formyylipropyleeni-asetaali-1-syklopentenonijohdannaisia:

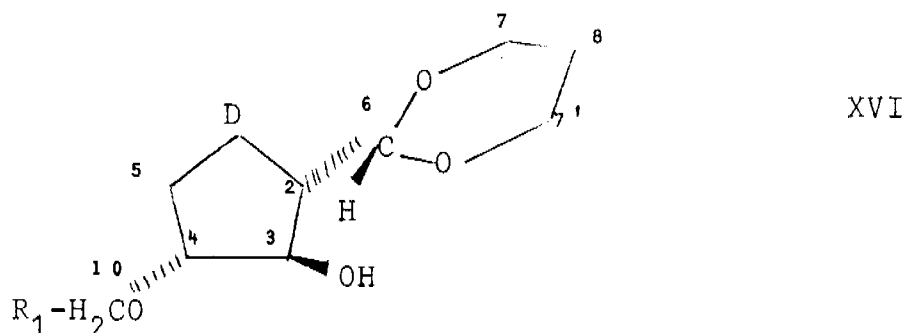


jossa kaavassa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä on määritetty. Täten saadaan haluttu syntoni F.

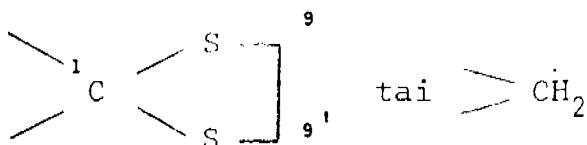
G. Kaavan (I) mukaisten 13-oksa-prostaglandiinien valmistus

Syntonia B tai syntonia F käsitellään ensin boorihydridillä tetrahydrofuraanissa ja lämpötilassa, joka on rajoissa $0\text{ }^{\circ}\text{C}$...huoneenlämpö ja täten muodostunut boraani hapetetaan vetyperoksidilla natriumhydroksidin ollessa läsnä ja lämpötilassa, joka on rajoissa $0\text{ }^{\circ}\text{C}$...huoneenlämpö, seuraavan yleisen kaavan mukaisten syklopentaanijohdannaisten saami-

seksi:



jossa kaavassa D on



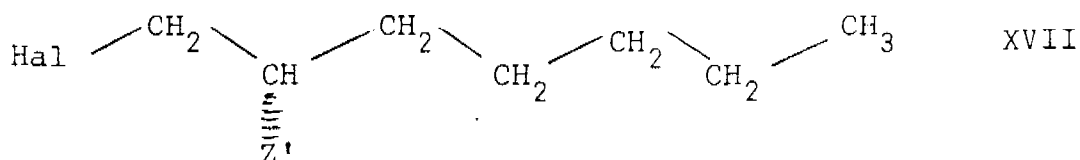
ja R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty.

Eri käsittelyjä sovelletaan sitten yhdisteisiin XVI valmistettavan kaavan I mukaisen 13-oksa-prostaglandiinin kemiallisesta rakenteesta riippuen:

I. Kun X ja X_1 yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, tarkoittavat karbonyyliryhmää ja Z tarkoittaa vetyä tai hydroksidia:

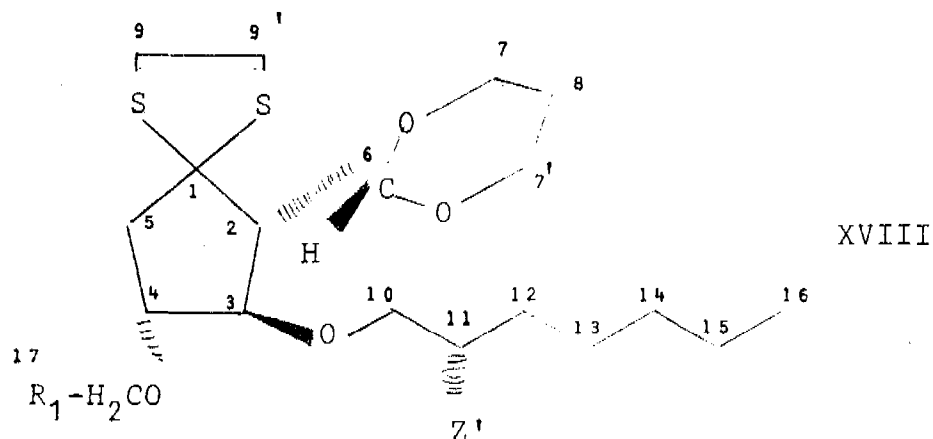
a) Käsittellään yhdisteitä XVI, joissa D on

alkalimetallihydridin, esim. natriumhydridin ollessa läsnä, huoneenlämmössä ja sopivassa liuottimessa, esim. N,N-dime-tyyliformamidissa, seuraavan yleisen kaavan mukaisella 1-halogeeni-n-heptaanijohdannaisella



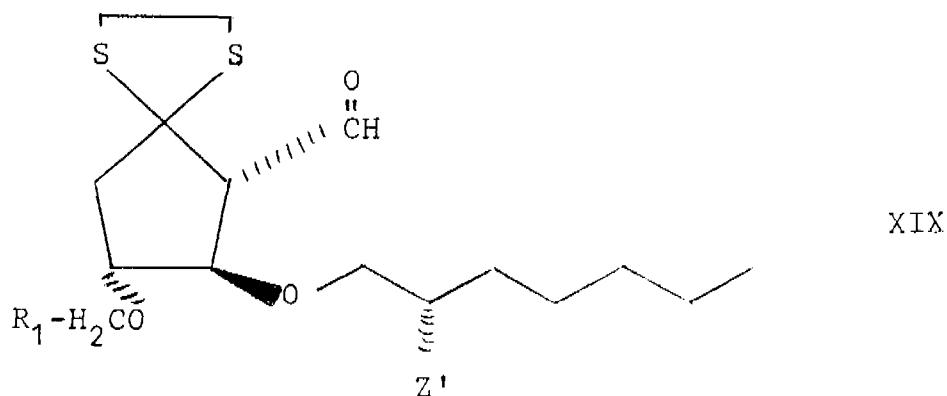
jossa kaavassa Hal tarkoittaa klooria, bromia tai jodia, ja Z' tarkoittaa vetyä tai kaavan OR mukaista suojattua hydroksyyli-ryhmää, jossa kaavassa R tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty, jolloin saadaan seuraavan yleisen

kaavan mukaisia 2(S)-formyylipropyleeniasetaali-3(R)-heptyylioksijohdannaisia:



jossa kaavassa Z' ja R₁ tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty.

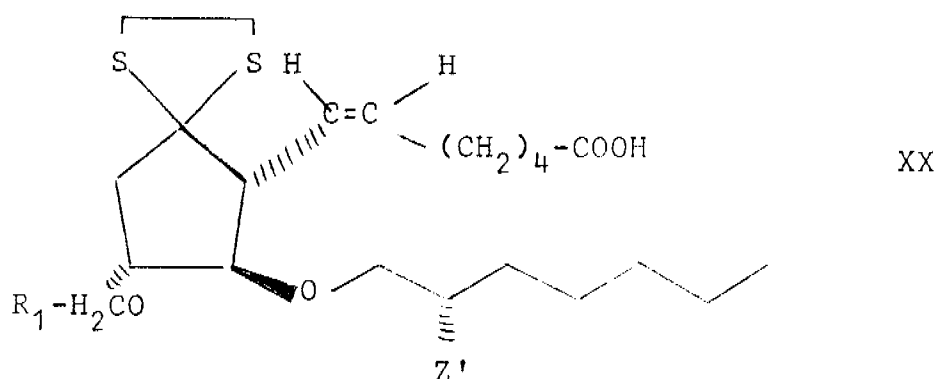
b) Hydrolysoidaan yhdisteitä XVIII trifluorietikkahapon ollessa läsnä kloroformissa tai kloorivetyhapon ollessa läsnä asetonissa tai kloorivetyhapon ollessa läsnä kloroformin ja isopropanolin vedettömässä seoksessa, ja inertissä kaasussa, seuraavan yleisen kaavan mukaisten 2(S)-formyyli-3(R)-heptyylioksijohdannaisten saamiseksi



jossa kaavassa Z' ja R₁ tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty.

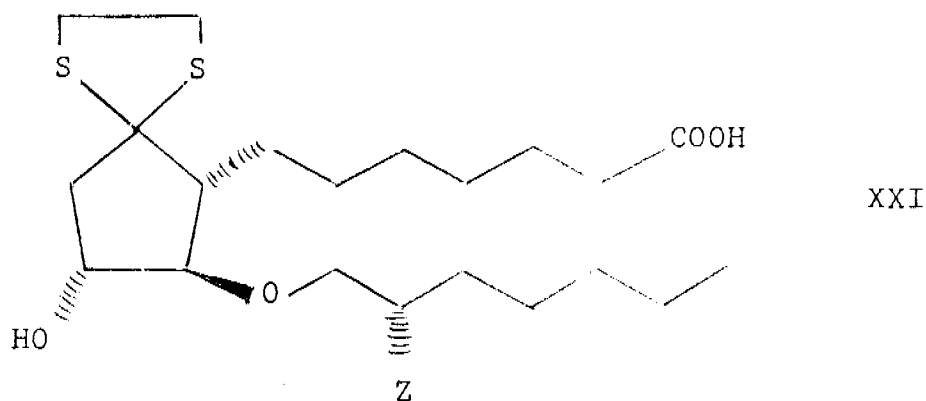
c) Käsitellään yhdisteitä XIX inertissä kaasussa (5-karboksipentyyli)-trifenyylifosfoniumbromidin dianionilla huoneenlämmössä ja sopivassa vedettömässä liuottimessa, esim. etyylietterissä, Witting-reaktion mukaisissa olosuhteissa, seuraavan yleisen kaavan mukaisten 2(S)-

(6-karboksi-1-heksenyyli)-3(R)-heptyylioksi-
johdannaisten saamiseksi:



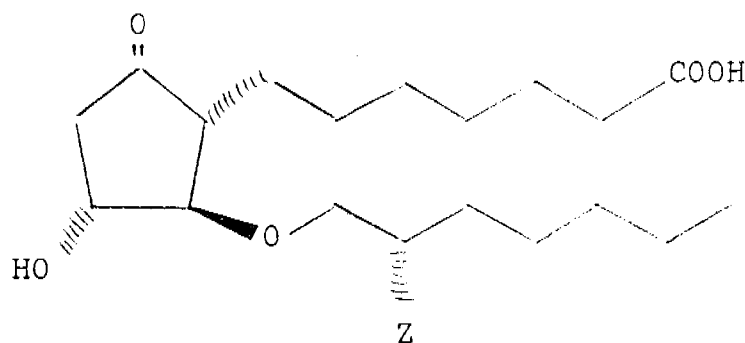
jossa kaavassa Z' ja R₁ tarkoittavat samaa kuin edellä on määriteltä.

d) Poistetaan yhdisteiden XX hydroksyyli-ryhmien suojaus hydraamalla platinahiilen tai palladiumhiilen avulla huoneenlämmössä ja sopivassa väliaineessa, esim. etikkahapon ja etanolin seoksessa, seuraavan yleisen kaavan mukaisten 2(S)-(6-karboksiheksyyli)-3(R)-heptyylioksi-
johdannaisten saamiseksi:



jossa kaavassa Z tarkoittaa samaa kuin kaavassa I.

e) Detioasetaloidaan yhdisteet XXI elchopeakloridilla sopivassa liuottimessa, esim. asetonissa, ja booritri-
fluoridieteraatin ollessa läsnä, seuraavan yleisen kaavan mukaisten 2(S)-(6-karboksiheksyyli)-3(R)-heptyylioksi-
johdannaisten saamiseksi:

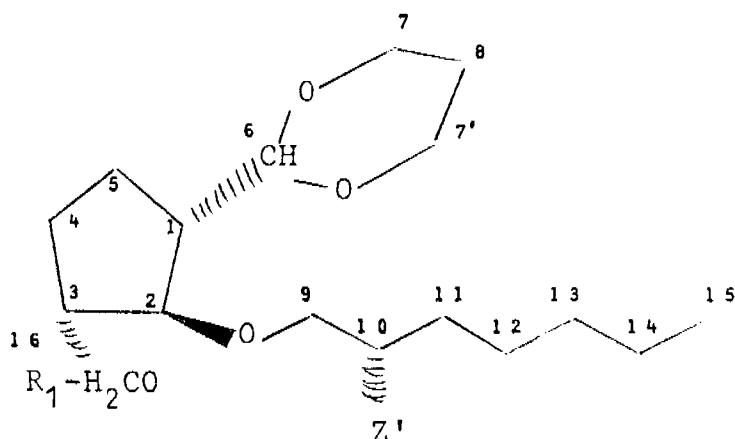


jossa kaavassa Z tarkoittaa samaa kuin kaavassa I. Nämä johdannaiset ovat kaavan I mukaisia haluttuja 13-oksa-prostaglandiineja.

II. Kun X ja X₁ kumpikin tarkoittavat vetyä, ja Z tarkoittaa vetyä tai hydroksia:

a) Käsitellään yhdisteitä XVI n-halogeeniheptaanijohdannaisella, kuten on selitetty edellä kohdassa G. I. a), jolloin saadaan:

- kun D tarkoittaa >CH_2 , seuraavan yleisen kaavan mukaisia 2(R)-heptyylioksi-syklopentaanijohdannaisia

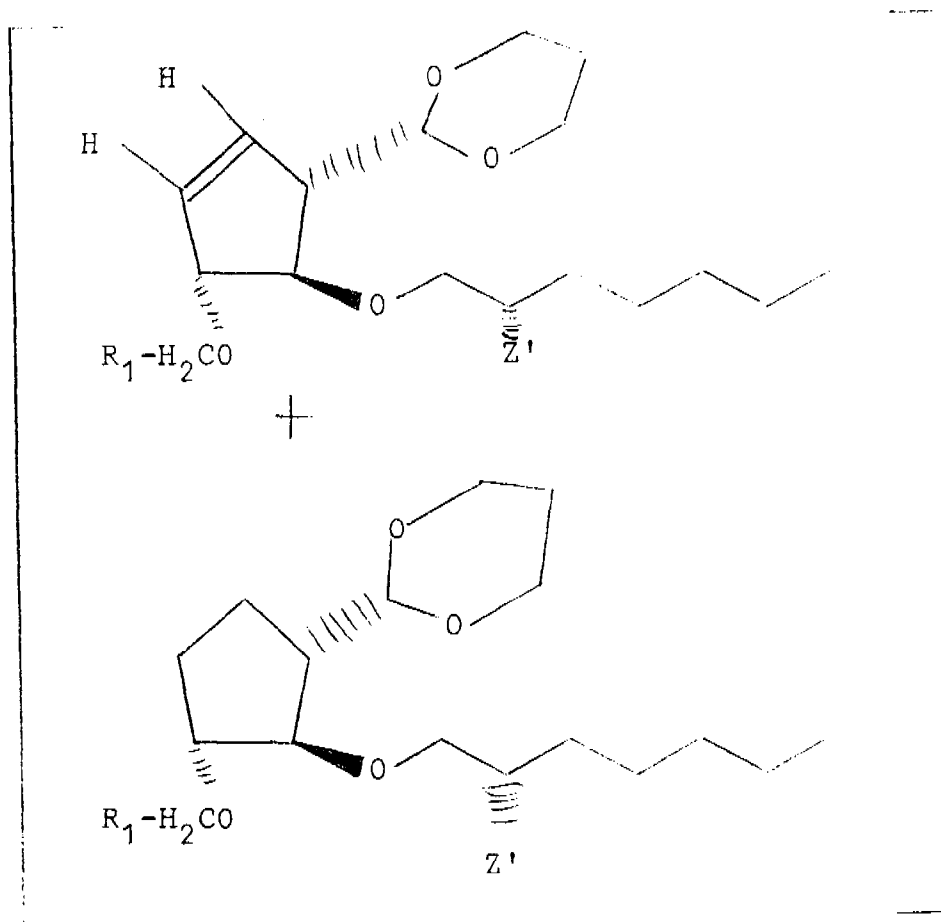


XXII

jossa kaavassa Z' ja R₁ tarkoittavat samaa kuin edellä on määritetty,

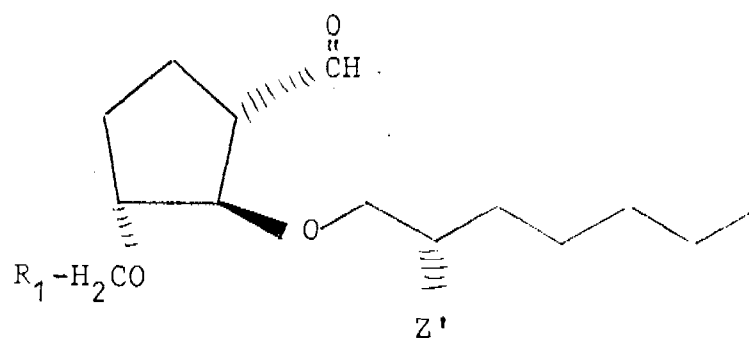
- kun D on >C< with two sulfur atoms (S) attached, saadaan edellisen kaavan

XVIII mukaisia yhdisteitä, joista palautustislausta soveltaen ja Raney-nikkelillä pelkistäen seuraavan yleisen kaavan mukaisten eristämättömien yhdisteiden seosta:



jossa kaavassa Z' ja R_1 tarkoittavat samaa kuin edellä on määriteltä. Tämä seos hydrataan edelleen ilmastollisessa paineessa Adams-platinaa käyttäen (platinaoksidia oleva katalysaattori, joka valmistetaan klooriplatinahaposta) edellä esitetyn kaavan XXII mukaisten yhdisteiden saamiseksi.

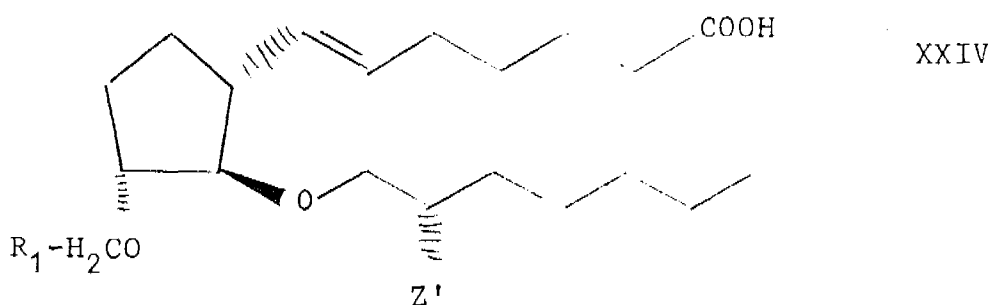
b) Hydrolysoidaan yhdisteitä XXII sopivan hapon, esim. trifluorietikkahapon tai muurahaishapon ollessa läsnä, seuraavan yleisen kaavan mukaisten 2(R)-heptyylioksi-johdannaisien saamiseksi:



XXIII

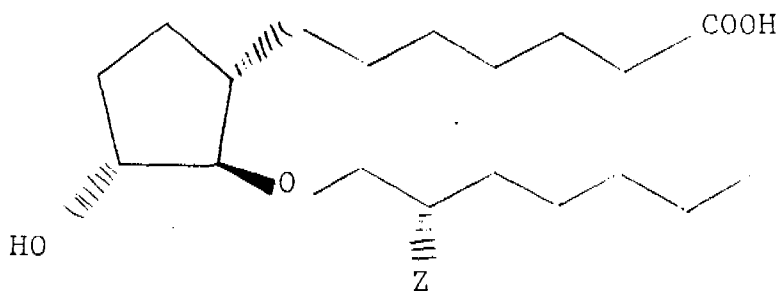
jossa kaavassa Z' ja R_1 tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty.

c) Käsitellään yhdisteitä XXIII inertissä kaasussa (5-karboksipentyyli)-trifenyylifosfoniumbromidin dianionilla huoneenlämmössä ja sopivassa vedettömässä liuottimessa, esim. etyylietterissä tai dimetyylisulfoksidissa, Witting-reaktion mukaisissa olosuhteissa seuraavan yleisen kaavan 1(S)-(6-karboksi-1-heksenyyli)-2(R)-heptyylioksidannaisten saamiseksi:



jossa kaavassa Z' ja R_1 tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty.

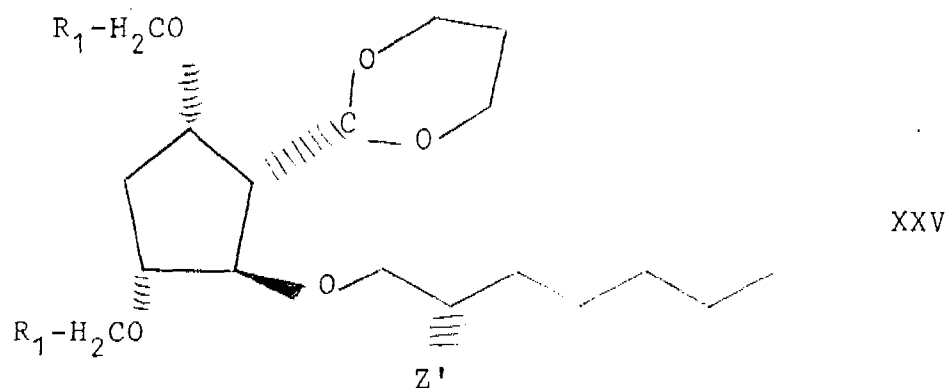
d) Poistetaan yhdisteiden XXIV hydroksyyli ryhmien suojaus hydraamalla platinahiilen tai palladiumhiilen avulla huoneenlämmössä ja sopivassa väliaineessa, esim. etikkahapon ja etanolin seoksessa, seuraavan yleisen kaavan mukaisten 1(S)-(6-karboksiheksyyli)-2(R)-heptyylioksidannaisten saamiseksi:



jossa kaavassa Z tarkoittaa samaa kuin kaavassa I. Nämä johdannaiset ovat kaavan I mukaisia haluttuja 13-oksa-prostaglandiineja.

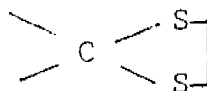
III. Kun X tarkoittaa hydroksia, X_1 tarkoittaa vetyä ja Z tarkoittaa vetyä tai hydroksia:

Näitä yhdisteitä voidaan valmistaa seuraavan yleisen kaavan mukaisista 2(S)-formyylipropyleeniasetaali-3(R)-heptyylioksi-syklopentaanijohdannaisista:

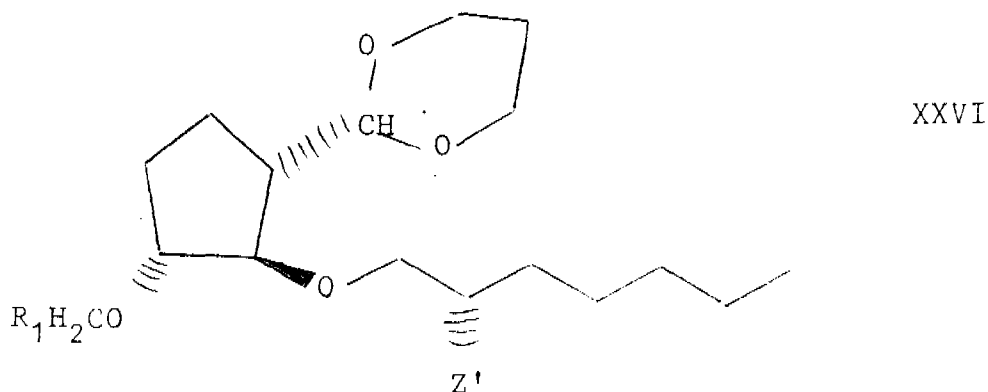


jossa kaavassa Z' ja R_1 tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty. Näitä yhdisteitä saadaan soveltamalla seuraavia vaiheita, joiden mukaan:

joko

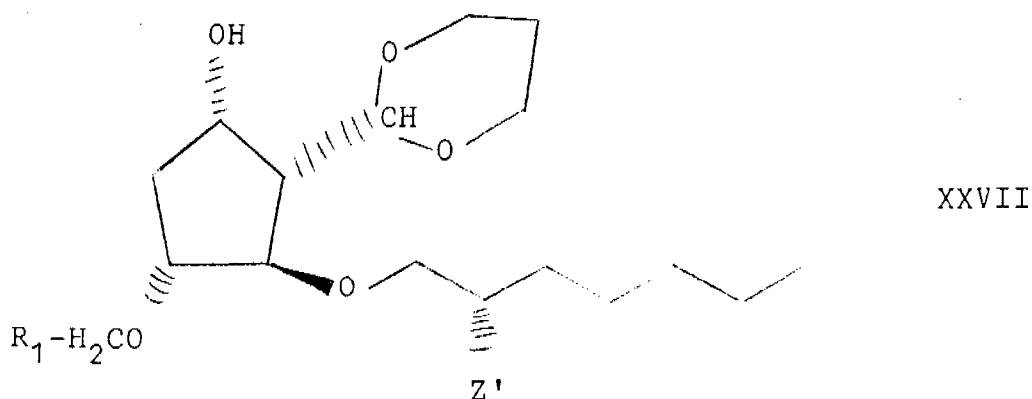
a) käsitellään yhdisteitä XVI, joissa D on , n-halogeeniheptaanilla, kuten edellä on kohdassa G. I. a) selitetty yhdisteiden XVIII valmistamiseksi.

b) detioasetaloidaan yhdisteitä XVIII elohopeakloridilla sopivassa liuottimessa, kuten asetonissa, ja booritrifluoridieteraatin ollessa läsnä seuraavan yleisen kaavan mukaisten 1-okso-3(R)-heptyylioksijohdannaisten saamiseksi:



jossa kaavassa Z' ja R_1 tarkoittavat samaa kuin edellä on määritetty.

c) pelkistetään ketonifunktio käyttämällä litium-tri-sek-butyyliboorihydridiä katalysaattorina seuraavan yleisen kaavan mukaisten 3(R)-heptyylioksi-syklopentanolijohdannaisien saamiseksi:

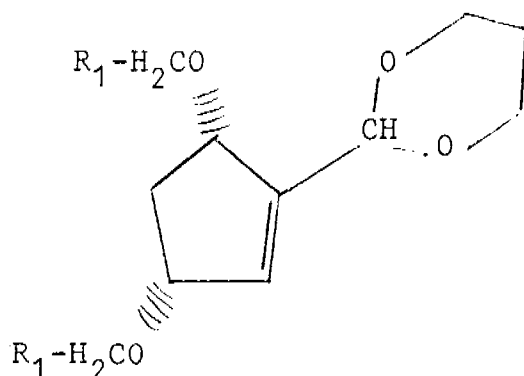


jossa kaavassa Z' ja R_1 tarkoittavat samaa kuin edellä on määritetty.

d) suojataan yhdisteiden XXVII vapaa hydroksyyli ryhmä kaavan R Br mukaisella bromidilla, jossa kaavassa R tarkoittaa samaa kuin edellä on määritetty, edullisesti bentsyyliä, natriumhydridin ollessa läsnä sopivassa aproottisessa liuottimessa yleisen kaavan XXV mukaisia yhdisteitä vastaavien 3(R)-heptyylioksi-syklopentaanijohdannaisien saamiseksi,

tai

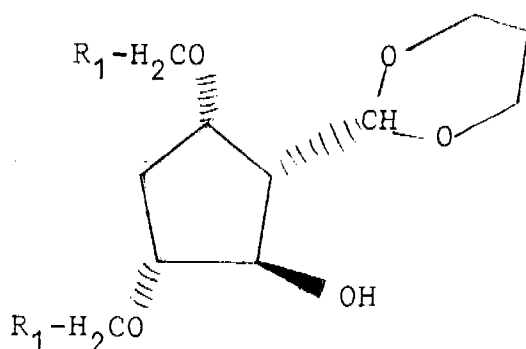
a) suojataan syntonin D vapaa hydroksyyli ryhmä kaavan R Br bromidilla, jossa kaavassa R tarkoittaa samaa kuin edellä on määritetty, edullisesti bentsyyliä, alkalimetallihydridin, esim. natriumhydridin ollessa läsnä, edullisesti 0°C :ssa ja aproottisessa liuottimessa, esim. N,N-dimetyyli-formamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai heksametyyleeni-fosforiamidissa seuraavan yleisen kaavan mukaisten 2-formyylipropyleeniasetaali-2-syklopenteenijohdannaisien saamiseksi:



XXVIII

jossa kaavassa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä on määritetty,

b) käsitellään yhdisteitä XXVIII boorihydridillä edellä kohdassa G. selitetyllä tavalla seuraavan yleisen kaavan mukaisten 2(S)-formyylipropyleeniasetaali-3(R)-hydroksisyklopentaanijohdannaisten saamiseksi:



XXIX

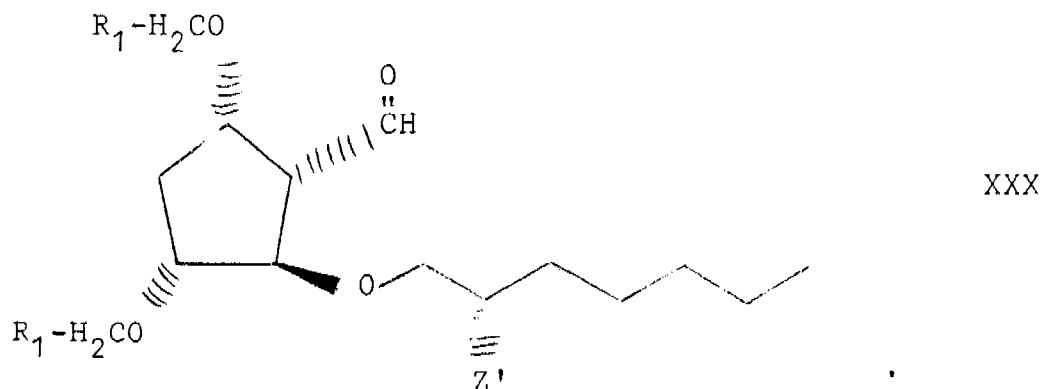
jossa kaavassa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä on määritetty,

c) käsitellään yhdisteitä XXIX n-halogeeniheptaanijohdannaisella edellä kohdassa G. I a) selitetyllä tavalla yleisen kaavan XXV mukaisia yhdisteitä vastaavien 2(S)-formyylipropyleeniasetaali-syklopentaanijohdannaisten saamiseksi.

Edellä selitetyillä yhdisteillä XXV suoritetaan sitten seuraavat reaktiot:

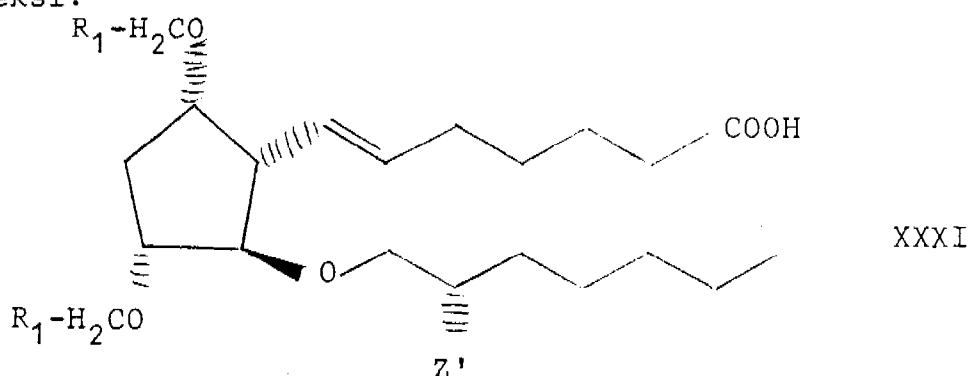
a) hydrolysoidaan sopivan hapon, esim. trifluorietikka-

hapon ollessa läsnä seuraavan yleisen kaavan mukaisten 2(S)-formyyli-syklopentaanijohdannaisten saamiseksi



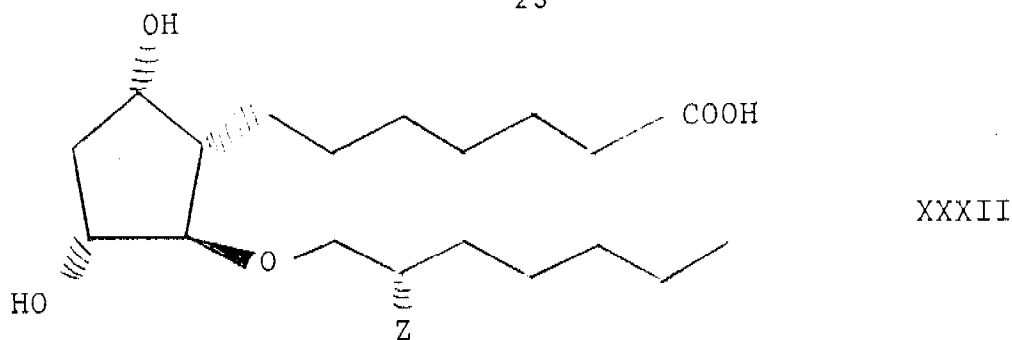
jossa kaavassa Z' ja R₁ tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty,

b) käsitellään yhdisteitä XXX inertissä kaasussa (5-karboksipentyyli)-trifenyylifosfoniumbromidin dianionilla huoneenlämmössä ja sopivassa vedettömässä liuottimessa, esim. etyylieetterissä, ja Witting-reaktion mukaisissa olosuhteissa seuraavan yleisen kaavan mukaisten 2(S)-(6-karboksi-1-heksenyyli)-syklopentaanijohdannaisten saamiseksi:



jossa kaavassa Z' ja R₁ tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty,

c) poistetaan yhdisteiden XXXI hydroksyyli-ryhmien suojaus hydraamalla platinahiilen tai palladiumhiilen avulla huoneenlämmössä ja sopivassa väliaineessa, esim. etikkahapon ja etanolin seoksessa, seuraavan yleisen kaavan mukaisten 2(S)-(6-karboksiheksyyli)-3(R)-heptyylioksojohdannaisten saamiseksi:



jossa kaavassa Z tarkoittaa vetyä tai hydroksia. Nämä ovat haluttuja kaavan I mukaisia 13-oksa-prostaglandiineja.

Kaavan I mukaisten hetero-prostaglandiinien farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan ennestään tunnetulla tavalla valmistaa saattamalla kaavan I mukainen happo reagoimaan sopivan alkalimetallihydroksidin, esim. natriumhydroksidin kanssa.

Kaavan XVII mukaisia halogeeniheptaani johdannaisia, joissa Z' tarkoittaa -OR-ryhmää, voidaan valmistaa (S)-(-)-heptaani-1,2-diolista tavalla, jonka K. Mori on selittänyt julkaisussa Agr.Biol. Chem. 40, 1617 (1976) Tämä dioli trityloidaan 1-0-trityyli johdannaisten saamiseksi, minkä jälkeen 2-hydroksi suojataan käyttämällä kaavan R Br mukaista bromidia, jossa kaavassa R tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty, edullisesti bentsyyliä.

Tämän jälkeen suojaus poistetaan 1-0-trityylistä, ja täten palautettu vapaa hydroksyyli substituoidaan halogeeni atomilla käyttämällä tavanomaisia menetelmiä kaavan XVII mukaisten yhdisteiden saamiseksi, jossa kaavassa Z' tarkoittaa kysymykseen tulevaa -OR-ryhmää.

Keksinnön mukaisten 13-oksa-prostaglandiinien farmakologisia ominaisuuksia tutkittiin kokeiden avulla.

Keuhkoputkia laajentava vaikutus

Tämä vaikutus määritettiin tutkimalla jännitystä lieventävää vaikutusta eristettyyn marsun henkiputkeen, joka tätä

ennen oli saatettu kutistumaan karbakolilla eli karbamyylikoliinihydrokloridilla.

Tätä varten noin 3 mm leveitä kierukkamaisia henkiputkikudoksesta tehtyjä liuskoja pidettiin elatusväliaineessa. Marsun henkiputkivalmisteiden isometrinen jännitys rekisteröitiin jatkuvasti. Jokaiseen preparaattiin kohdistettiin 8 g suuruinen alkujännitys. 60 minuutin pituisen lepojaksen jälkeen submaksimaalinen kutistuminen aikaan- saatiin lisäämällä kylpyyn karbakolia. Kun valmisteeseen kutistuma tuli toistettavaksi, lisättiin kylpyyn kaavan I mukaista 11(R)-hydroksi-13-oksa-prostaanihappoa joko silloin, kun karbakolilla aiheutettu kutistuminen oli maksimissaan siten, että voitiin todeta kokeiltavan yhdisteen jännitystä alentavaa vaikutusta tai silloin, kun valmiste oli täysin jännityksetön siten, että voitiin määrittää tämän hapon vaikutus perusjännitykseen.

Näissä olosuhteissa 11(R)-hydroksi-13-oksa-prostaanihappo aiheutti marsun henkiputkipreparaatin perusjännityksen kohtuullista alenemista. Tämän alenemisen amplitudi riippui prostaanihappojohdannaisten käytetystä annoksesta.

Edelleen todettiin, että 11(R)-hydroksi-13-oksa-prostaanihapon konsentraatioilla, jotka olivat rajoissa noin 10^{-5} ... noin 4×10^{-5} moolia, oli jännitystä alentava kohtuullinen vaikutus myös preparaatteihin, jotka oli saatettu kutistumaan käyttämällä 8×10^{-8} moolia karbakolia.

Lisäksi todettiin, että tämä jännityksiä alentava vaikutus ei ollut samanlainen kuin β_2 -adrenoreseptoristimulanssin vaikutus, koska jännityksiä alentava vaikutus ei muuttunut kummassakaan kokeessa, kun läsnä oli 10^{-5} moolia propanolia.

Estävä vaikutus verihiutaleiden kasautumiseen

Tämä koe suoritettiin "in vitro" käyttämällä sitratoitua ihmisplasmaa ja kasaumia aiheuttavana aineena trombiinia.

Kasautuminen aikaansaatiin sen jälkeen, kun runsaasti verihiutaleita sisältävää plasmafraktiota oli haudottu 20 minuuttia huoneenlämmössä, ja läsnä oli 5 μ l keksinnön mukaista 11(R)-hydroksi-13-oksa-prostaanihappoa dime-tyylisulfoksidissa 1 mg/ml suuruisena konsentraationa. Vertailunäytteitä haudottiin samalla tavoin sen jälkeen kun niihin oli lisätty 5 μ l dimetyylisulfoksidia.

Tromboksaanin B_2 titraukseen käytettävät näytteet otettiin 3 minuuttia kestävän kasautumisen jälkeen käyttämällä 0,4 U/ml trombiinia, jolloin läsnä oli 100 μ g/ml indometasii-nia ja 100 μ g/ml imidatsolia (100 μ l/400 μ l runsaasti verihiutaleita sisältävää fraktiota).

Tämän jälkeen määritettiin tromboksaani B_2 . Tässä kokeessa todettiin, että tromboksaanin B_2 määrät olivat 857 ng/ml, kun tutkittavaa yhdistettä oli läsnä.

Tämä näyttää siis, että käytettäessä keksinnön mukaista oksaprostaglandiinia pieneni tromboksaanin B_2 määrä 77%, ja verihiutaleiden kasautuminen estyi 47-prosenttisesti.

Keksinnön mukaisia lääkeeseoksia voidaan valmistaa minkä-laisina sopivina muotoina tahansa niiden antamiseksi ihmis-ten ja eläinten lääkinnessä. Antamisen helpottamiseksi lääkeeseos tavallisesti saatetaan annosyksikkömuotoon, joka soveltuu haluttua antotapaa varten, jolloin esim. käytetään kokoonpuristettua tablettia kielen limakalvon läpi tapahtu-vaa imeyttämistä varten, pilleriä, jauhetta, kapselia, siirappia tai emulsiota suun kautta antamista varten, sus-pensiota suun kautta tai aerosolina annettavaksi, perä-puikkoa peräaukon kautta annettavaksi, tai steriiliä liuos-ta tai suspensiota ihonalaista antamista varten.

Näitä lääkeeseoksia valmistetaan soveltamalla tunnettuja menetelmiä siten, että vähintään yksi keksinnön mukainen yhdiste liitetään sopivaan laimentimeen tai kantimeen ja

tämän jälkeen saatu seos haluttaessa saatetaan yksikköannosmuotoon. Sopivien laimentimien ja kantimien esimerkkeinä mainittakoon tislattu vesi, etanoli, talkki, magnesiumstearaatti, tärkkelykset, sokerit ja kaakaovoi.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusta.

Esimerkki 1

2-formyyli-4(R)-bentsyylioksi-2-syklopentenoni-etyleeniditioasetaaalin eli syntonin A valmistus (yhdiste VIII, jossa R_1 = fenyyli)

a) (3R, 4S, 5R)-3,4,5-trihydroksi-sykloheksanoni-etyleeniditioasetaaali (yhdiste III)

8 g:aan (3R, 4S, 5R)-3,4,0-sykloheksylideeni-3,4,5-trihydroksisykloheksanonia (yhdiste II), joka oli liuotettu 40 ml:aan vedetöntä kloroformia, lisättiin 16 ml etaaniditiolia ja 1,6 ml äsken tislattua booritrifluoridi-eteraattia. Reaktioseoksen oltua tunnin ajan huoneenlämmössä suoritettiin ohutkerroskromatografointi käyttämällä liuottimena kloroformin ja etyylietterin seosta (3:1), jolloin todettiin lähtöyhdisteen hävinneen. Haluttu yhdiste III saostui sitä mukaa kuin se muodostui reaktioväliaineessa, ja liuotettiin sitten lisäämällä metanolia. Liuos neutraloitiin natriumbikarbonaatilla, suodatettiin, ja liuottimet poistettiin haihduttamalla. Saatu kiinteä aine liuotettiin jälleen kuumaan asetoniin, minkä jälkeen liukene mattomat suolat suodatettiin. Tällä tavoin saatiin yhdiste III asetonista kiteyttämällä.

Tuotos: 95%

s.p. 129...130 °C

α_D : -41° (metanoli, C=1,4% paino/tilavuus)

b) (3R, 4S, 5R)-3,4,0-sykloheksylideeni-3,4,5-trihydroksi-sykloheksanoni-etyleeniditioasetaaali (yhdiste IV)

7 g edellä saatua yhdistettä III liuotettiin 30 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia, ja liuokseen lisättiin 8 ml 1,1-dimetoksisykloheksaania ja 0,5 ml konsentroitua rikkihappoa. Reaktiossa muodostunut metanoli haihdutettiin aika ajoittain pois vesipumppua käyttämällä, haluttuun yhdisteeseen IV johtavan tasapainon vaihtumisen helpottamiseksi. Reaktio oli päättynyt kahden päivän kuluttua huoneenlämmössä, kuten määritettiin ohutkerroskromatografoinnin avulla (liuottimena kloroformin ja etyylietterin 3:1 seos). Liuos laimennettiin dikloorimetaanilla ja neutraloitiin natriumbikarbonaatilla. Tämän jälkeen suodattiin, orgaaninen faasi pestiin vedellä ja kuivattiin sitten natriumsulfaatin avulla ja konsentroitiin alennetussa paineessa. Yhdiste IV saatiin tällä tavoin petrolietteristä kiteyttämällä.

Saanto: 95%

s.p. -44° (kloroformi, C = 1,02% paino/tilavuus)

^{13}C PMR-spektri

N°C	1	2	3	4	5	6	7	8
δ (ppm)	62,97	46,46	73,76	79,67	71,55	41,59	40,16	25,02

N°C	9	10	11	12	13	14
δ (ppm)	23,72	24,04	35,35	110,09	38,01	38,21

c) (3R, 4S, 5R)-3,4-O-sykloheksylideeni-5-O-bentsyyli-3,4,5-trihydroksi-sykloheksanoni-etyleeniditioase-taali (yhdiste V, jossa R_1 = fenyyli)

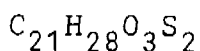
Kolmikaulaiseen pulloon lisättiin 0,845 g natriumhydridiä ja 47 ml N,N-dimetyyliformamidia tyypeä suojakaasuna käyttäen 0°C :ssa. Tämän jälkeen lisättiin 9 g yhdistettä IV ja sitten 3,6 ml (1,3 ekvivalenttia) bentsyylibromidia, kun kiinteä aine oli liuennut. Reaktioväliaineen väri oli oranssinkeltainen. Reaktio päättyi 3 tunnin kuluttua, kuten määritettiin ohutkerroskromatografoinnin avulla (liuottimena kloroformin ja etyylietterin seos 3:1. Ylimääräinen

hydridi poistettiin lisäämällä metanolia, ja reaktioseos kaadettiin ensin jääveteen ja uutettiin sitten dikloorimetaanilla. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja kuivatettiin natriumsulfaatin avulla. Liuottimet haihdutettiin, jolloin saatiin keltainen öljy. Tällä tavoin haluttu yhdiste V saatiin etanolin vesiliuoksesta kiteyttämällä. Tuotos: 95%

s.p. 68...69 °C

α_D : -50° (kloroformi, C = 1,06% paino/tilavuus)

Alkuaineanalyysi



Molekyylipaino: 392,587

laskettu (%):	C	64,25	H	7,19	S	16,34
---------------	---	-------	---	------	---	-------

todettu (%):	C	64,15	H	6,96	S	16,52
--------------	---	-------	---	------	---	-------

d) (3R, 4S, 5R)-5-O-bentsyyli-3,4,5-trihydroksisykloheksanoni-etyleeniditioasetali (yhdiste VI, jossa R₁ = fenyyli)

Seuraava reaktio suoritettiin käyttämällä suoraan edellä valmistettua raakaa yhdistettä V (keltaista öljyä).

120 ml:aan metanolia liuotettiin 12 g raakaa yhdistettä V. Tämän jälkeen lisättiin 10 ml 12 N kloorivetyhappoa, ja reaktioväliaine lämmitettiin 70 °C:een.

Hydrolyysin sujuttua loppuun, mikä määritettiin ohutkerroskromatografoinnin avulla (liuottimena kloroformin ja etyylietterin 3:1 seos) laimennettiin reaktioväliaine dikloorimetaanilla ja neutraloitiin natriumbikarbonaatilla. Tämän jälkeen liuos suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös otettiin dikloorimetaaniin, ja orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivatettiin natriumsulfaatin avulla, suodatettiin ja haihdutettiin. Tällä tavoin haluttu yhdiste VI saatiin etanolista tai etyyliasetaatista kiteyttämällä.

Saanto: 88%

s.p. 135...136 °C

α_D : -72° (kloroformi, C = 1,03% paino/tilavuus)

Alkuaineanalyysi

$C_{15}H_{20}O_3S_2$

Molekyylipaino: 312,457

laskettu (%)	C	57,66	H	6,45	S	20,53
todettu (%)	C	57,65	H	6,53	S	20,23

^{13}C PMR-spektri (d^5 pyridiini)

N^O C	1	2	3	4	5	6	7	8	9
δ (ppm)	65,4	40,2	69,2	72,3	79,3	46,4	38,2	39,5	71,4

e) 2(R)-bentsyylioksi-4-oksoetyleeniditioasetaaaliheksaanidiaali (yhdiste VII, jossa R_1 = fenyyli)

Värillisessä pullossa kuivatettiin 1,33 g (3mM) lyijytetraasetaattia käyttämällä siipipumppua etikkahapon kaikkien tähteiden poistamiseksi. Tämän jälkeen lisättiin 100 ml vedetöntä tolueenia ja 0,624 g (2 mM) edellisessä kohdassa saatua yhdistettä VI. Tämän jälkeen reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä.

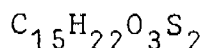
Puolentoista tunnin kuluttua reaktio oli päättynyt, kuten määritettiin ohutkerroskromatografoimalla (liuottimena kloroformin ja etyylietterin 3:1 seos), minkä jälkeen 3 ml etyleeniglykolia lisättiin ylimääräisen lyijytetraasetatiin poistamiseksi. Tämän ylimäärän reaktion tapahduttua liuos tuli kirkkaaksi. Tällöin reaktioväliaine laimennettiin dikloorimetaanilla, ja orgaaninen faasi pestiin kerran vedellä, sitten natriumbikarbonaatin kyllästyneellä vesiliuksella ja lopuksi vedellä neutraaliksi. Tämän jälkeen orgaaninen faasi kuivatettiin natriumsulfaatin avulla, suodatettiin ja haihdutettiin.

Tällä tavoin haluttu yhdiste VII saatiin kvantitatiivisena tuotoksena värittömänä öljynä, joka ajan mittaan sai kellertävän sävyn, ja jota tästä syystä oli käytettävä viivytyksettä.

D: 11° (kloroformi, C = 2,4% paino/tilavuus)

Koska tämä yhdiste on erikoisen epästabiili, pelkistettiin se tunnistamista varten, ja täten saatiin 2(R)-bentsyylioksi-4-oksoetyleeniditioasetaaali-heksaanidioli.

Tämän diolin alkuaineanalyysi



Molekyylipaino: 314,473

Laskettu (%)	C	57,29	H	7,05	S	20,39
Todettu (%)	C	57,03	H	6,47	S	20,18

α_D : -20° (kloroformi, C = 1,4 paino/tilavuus)

f) 2-formyyli-4(R)-bentsyylioksi-2-syklopentenoni-etyleeniditioasetaaali (yhdiste VIII, jossa R_1 = fenyyli)

Liuotettiin 0,620 g edellisen kohdan mukaan saatua raakaa yhdistettä VII 20 ml:aan vedetöntä tolueenia 0°C :ssa typpeä suojakaasuna käyttäen. Tämän jälkeen lisättiin 0,5 ml pyrrolidiiniasetaatin 1 N liuosta vedettömässä bentseenissä. Reaktioväliaineen annettiin seistä 18 tuntia 0°C :ssa typpikaasussa. Tämän reaktioajan päätyttyä ohutkerroskromatografointi (liuottimena kloroformin ja etyylietterin 3:1 seos) osoitti, että lähtöyhdiste oli täydellisesti hävinnyt. Tämän jälkeen reaktioväliaine laimennettiin dikloorimetäänillä, ja orgaaninen faasi pestiin vedellä neutraaliksi, kuivattiin natriumsulfaatin avulla, suodatettiin ja haihdutettiin. Tällä tavoin haluttu yhdiste VIII eli syntoni A saatiin vaaleankeltaisena öljynä, joka varastoitettiin 0°C :ssa värillisessä pullossa.

Tuotos: 95%

PMR, 60 MHz

δ (ppm)	H
2,7	$2H_5$ (A-B systeemi oktupletti)
3,45	$2H_7 + 2H_7$ (multipletti)
4,4	CH_2 (fenyyli) (singletti)
4,7	H_4 (sektupletti)
6,65	H_3 (dubletti)
7,2	fenyyli
9,5	H_6 (singletti)

IR ($CHCl_3$)

1685-1705 cm^{-1} tyydyttämätön α, β -aldehydi

MS (elektroni-isku)

$M^+ = 292$ (201, 186, 91, 77, 65)

Esimerkki 2

2-formyylipropyleeniasetaali-4(R)-bentsyylioksi-2-syklopentenoni-etyleeniditioasetaalin eli syntonin B valmistus (yhdiste IX, jossa $R_1 =$ fenyyli)

Reaktio suoritettiin käyttämällä suoraan edellä saatua tyydyttämätöntä α, β -aldehydiä.

Liuotettiin 0,550 g esimerkin 1 f) mukaan saatua yhdistettä VIII 50 ml:aan kuivaa tolueenia, minkä jälkeen lisättiin 1,5 ml 1,3-propaanidiolia sekä tähdemäärin p-tolueenisulfoonihappoa. 24 tuntia kestäneen reaktion jälkeen 3/4 tilavuudesta haihdutettiin pois pyörivässä haihduttimessa. Tämän jälkeen lisättiin 1,5 ml 1,3-propaanidiolia ja 50 ml vedetöntä tolueenia tasapainon vaihtamiseksi halutulle yhdisteelle edulliseen suuntaan. Tämä käsittely toistettiin 24 tuntia myöhemmin. Reaktio oli melkein täysin päättynyt 72 tunnin kuluttua, kuten osoitettiin ohutkerroskromatografoimalla (liuottimena etyyliasetaatin ja petrolieetterin

3:7 seos). Jäljellä oli kuitenkin yhä jonkin verran lähtöyhdisteenä käytettyä aldehydiä (5...10%). Reaktioväliaine laimennettiin dikloorimetaanilla ja neutraloitiin natriumbikarbonaatilla. Suolat erotettiin suodattamalla, minkä jälkeen orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatin avulla, suodatettiin ja haihdutettiin. Täten saatu yhdiste erotettiin ohutkerroskromatografoimalla (liuottimena etyyliasetaatin ja petrolieetterin 3:7 seos). Sen jälkeen, kun pienemmän R_f -arvon omaava liuska oli eluoitu etyyliasetaatilla ja liuottimet oli suodatettu ja haihdutettu pois, saatiin väritön öljy. Tällä tavoin saatiin haluttu yhdiste IX eli syntoni B petrolieetteristä kiteyttämällä.

Tuotos: 80%

s.p. 70...71 °C

α_D : + 86° (kloroformi, C = 1,12% paino/tilavuus)

^{13}C PMR (d^5 pyridiini)

N °C	1	2	3	4	5	6	6'	7	8	8'
δ (ppm)	(*) 146,3	131,6	80,3	53,8	41,3	40,5	97,3	67,3	67,3	
		9	10							
		25,8	70,9							

(*) ei identifioitu spektrissä (kvaternäärinen hiili)

Alkuaineanalyysi

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}_2$

molekyylipaino: 350,506

laskettu (%)	C	61,68	H	6,32	S	18,29
todettu (%)	C	61,44	H	6,28	S	18,37

PMR-spektri 250 MHz (CHCl_3)

δ (ppm)	H	
7,34	fenyyli	
6,34	H_3	$J(\text{H}_3 - \text{H}_4) = 2\text{Hz}$
5,25	H_7	
4,65	H_4	
4,55	CH_2 (fenyyli)	
4,22	$\text{H}_{8a} + \text{H}_{8'a}$	
3,9	$\text{H}_{8e} + \text{H}_{8'e}$	
3,4	$2\text{H}_6 + 2\text{H}_{6'}$	
2,95	H_{5b}	$\{ J(\text{H}_{5b} - \text{H}_{5a}) = 13,5 \text{ Hz}$
		$\{ J(\text{H}_{5b} - \text{H}_4) = 6,5 \text{ Hz}$
2,6	H_{5a}	$\{ J(\text{H}_{5b} - \text{H}_{5a}) = 13,5 \text{ Hz}$
		$\{ J(\text{H}_{5a} - \text{H}_4) = 5 \text{ Hz}$
2,2	H_{9a}	
1,4	H_{9e}	

Esimerkki 3

2-formyylipropyleeniasetaali-4(R)-bentsyylioksi-2-syklopentenonin eli syntonin C valmistus (yhdiste X, jossa $\text{R}_1 = \text{fenyyli}$)

Liuotettiin 0,180 g esimerkin 2 mukaan saatua yhdistettä IX 5 ml:aan vedetöntä dikloorimetaania, ja lisättiin liuokseen 0,203 g (1,1 ekvivalenttia) difenyyliseleenihappoanhydridiä ($\text{Ph}_2\text{Se}_2\text{O}_3$), jossa ei ollut typpihapon tähteitä. Tämän jälkeen lisättiin tippa propyleenioksidia lähtöyhdisteen 50 mg kohden mahdollisesti jäljellä olevan typpihapon poistamiseksi. 20 tuntia kestäneen reaktioajan lopussa ohutkerroskromatografointi (liuottimena etyyliasetaatin ja petrolieetterin 3:7 seos) osoitti, että lähtöyhdiste oli hävinnyt, ja että oli muodostunut yhdiste, jolla oli pienempi Rf-arvo.

Reaktioväliaine laimennettiin hiukan dikloorimetaanilla, neutraloitiin natriumbikarbonaatilla, suodatettiin ja erotettiin ohutkerroskromatografoimalla (liuottimena etyyliasetaatin ja petrolieetterin 3:7 seos). Pienemmän Rf-arvon omaava liuska eluoitiin ultraviolettivalossa etyyliasetaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin liuotin kuiviin. Tällä tavoin saatiin haluttu yhdiste X eli syntoni C värittömänä öljynä, joka kiteytyi petrolieetteristä.

Tuotos: 68%

s.p. 42...43 °C

$[\alpha]_D^{25} = + 42^\circ$ (kloroformi, C = 1 paino/tilavuus)

Alkuaineanalyysi

$C_{16}H_{18}O_4$

molekyylipaino: 274,316

laskettu (%)	C	70,05	H	6,61
todettu (%)	C	70,14	H	6,60

PMR-spektri, 250 MHz (CHCl₃)

δ (ppm)	H
7,7	H ₃
7,3	fenyylä
5,3	H ₆
4,7	H ₄
4,6	CH ₂ (fenyylä)
4,18	H _{7a} + H _{7'a}
3,9	H _{7e} + H _{7'e}
2,75	H _{5b} { $J(H_{5b} - H_{5a}) = 18,5 \text{ Hz}$ $J(H_{5b} - H_4) = 6 \text{ Hz}$
2,43	H _{5a} { $J(H_{5b} - H_{5a}) = 18,5 \text{ Hz}$ $J(H_{5a} - H_4) = 2,5 \text{ Hz}$
2,15	H _{8a}
1,35	H _{8e}

Esimerkki 4

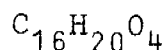
2-formyylipropyleeniasetaali-4(R)-bentsyylioksi-2-syklopentenolin eli syntonin D valmistus (yhdiste XI, jossa R_1 = fenyyli

Liuotettiin 2,44 g esimerkin 3 mukaan saatua yhdistettä X 53 ml:aan vedetöntä tolueenia, ja lisättiin liuokseen tiputtaen typpikaasussa 0°C :ssa 13,1 ml di-isobutyylim-alumiinihydridiä (1 M kaupallinen heksaaniliuos).

Puoli tuntia myöhemmin ohutkerroskromatografointi (liuottimena kloroformin ja etyylietterin 3:1 seos) osoitti, että kaikki lähtötuote oli hävinnyt. Reaktio keskeytettiin hitaasti lisäämällä metanolia 0°C :ssa. Tämän jälkeen liuos kaadettiin jääveteen, joka oli kyllästetty natriumkloridilla, ja otettiin sitten dikloorimetaaniin. Orgaaninen fraktio kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin sitten kuiviin. Täten saatu öljy liuotettiin kloroformin ja etyylietterin 3:1 seokseen, ja tämä liuos suodatettiin ensin tuotteella "Celite" (kaupan saatava, piimaata oleva piidioksidituote, nimi "Celite" on rekisteröity tavaramerkki), minkä jälkeen haihdutettiin kuiviin. Haluttu tuote kiteytettiin dikloorimetaanin ja petrolieetterin seoksesta. Emälipeiden PMR-spektri osoitti toisen tuotteen läsnäoloa, joka oli toinen isomeeri. Täten saatiin haluttu yhdiste XI eli syntoni D.

Tuotos: 89%

s.p. $88\ldots 90^{\circ}\text{C}$

Alkuaineanalyysi

Molekyylipaino: 276,336

laskettu (%)

C 69,54

H 7,29

todettu (%)

C 69,36

H 7,30

MS

$M^{+} = 276$.

Esimerkki 5

1-formyyli-3(R)-bentsyylioksi-1-syklopenteenin eli syntonin E valmistus (yhdiste XIV, jossa R_1 = fenyyli)

a) (1R, 2S, 3R)-3-O-bentsyyli-1,2,3-trihydroksi-sykloheksaani (yhdiste XII, jossa R_1 = fenyyli)

Liuotettiin 1,3 g esimerkin 1 d) mukaisella tavalla saatua yhdistettä VI 80 ml:aan 95-prosenttista etanolia. Yhdisteen liuettua täydellisesti lisättiin Raney-nikkeliä huomattavin ylimäärin, ja reaktioväliainetta keitettiin palautustislausta soveltaen 12 tuntia. Reaktioseos suodatettiin "Celite"-suodattimella ja huuhdottiin perusteellisesti etanolilla kaiken Raney-nikkelin poistamiseksi. Täten saatu öljy otettiin kloroformiin ja suodatettiin Whatmann-paperilla. Haluttu yhdiste kiteytyi petrolieetteristä. Tällä tavoin haluttu yhdiste XII saatiin 70% tuotoksin.

s.p. 59...60 °C (petrolieetteri)

$\alpha_D = -83^\circ$ (kloroformi, $C = 1,3$ paino/tilavuus)

Alkuaineanalyysi

$C_{13}H_{18}O_3$

Molekyylipaino: 222,287

laskettu (%)	C 70,24	H 8,16
todettu (%)	C 70,12	H 8,11

MS

$M^{+} = 222$

b) 2(R)-bentsyylioksi-heksaanidiali (yhdiste XIII, jossa R_1 = fenyyli)

Liuotettiin 2,34 g edellisen kohdan mukaan saatua yhdistettä XII 120 ml:aan vedetöntä kloroformia ja lisättiin pienin erin 5,7 g lyijytetra-asetaattia. Reaktio suoritettiin valolta suojattuna, minkä jälkeen ohutkerroskromatografoitiin (liuottimena etyyliasetaatin ja petrolieetterin seos).

Reaktio päättyi 90 minuuttia myöhemmin, jolloin lisättiin etyleeniglykolia ylimääräisen lyijytetra-asetaatin poistamiseksi. Liuoksen tultua kirkkaaksi se otettiin dikloorimetaaniin, pestiin vedellä, natriumbikarbonaatilla ja jälleen vedellä. Kloroformifaasi kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin kuiviin. Tällä tavoin saatiin haluttu yhdiste XIII, joka suoraan saatettiin reagoimaan seuraavassa vaiheessa.

2 aldehydin PMR-spektri, 60 MHz: 9,6 ppm
IR-spektri: CHO, 1720 cm^{-1} .

c) 1-formyyli-3(R)-bentsyylioksi-1-syklopenteeni
(yhdiste XIV, jossa R_1 = fenyyli)

Edellisen kohdan mukaan saatu yhdiste XIII liuotettiin 100 ml:aan kuivaa tolueenia ja saatettiin reagoimaan typpi-kaasussa ja $0\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa 1 ml:n kanssa pyrrolidiiniasetaatin 2 N bentseeniliuosta. Reaktioväliaineen annettiin seistä noin 8 tuntia $0\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa, minkä jälkeen se kaadettiin jääveteen. Tämän jälkeen reaktioseos otettiin dikloorimetaaniin, orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin alennetussa paineessa. Täten saatu α,β -tyydyttämätön aldehydi, joka oli kirkasta kellertävää öljyä, oli suhteellisen epästabiilia, ja se käytettiin suoraan ilman puhdistamista seuraavassa vaiheessa. Tällä tavoin saatiin haluttu yhdiste XIV eli syntoni E.

δ (ppm)	H
9,8	aldehydi
7,3	fenyyli
6,8	= CH

IR-spektri: CHO, α,β tyydyttämätön: $1680\text{ cm}^{-1}\dots 1710\text{ cm}^{-1}$.

Esimerkki 6

1-formyylipropyleeniasetaali-3(R)-bentsyylioksi-1-syklopentenonin eli syntonin F valmistus (yhdiste XV, jossa R_1 = fenyyli)

Esimerkin 5 b) mukaisella tavalla saatu yhdiste XIII liuotettiin 100 ml:aan kuivaa tolueenia, lisättiin liuokseen 10 ml 1,3-propaanididiolia ja tähdemäärin p-tolueenisulfonihappoa. Seosta sekoitettiin 30 °C:ssa pyörivällä haihduttimella tunnin ajan, minkä jälkeen sekoittamista jatkettiin vielä 24 tuntia. Reaktion päätyttyä reaktioväliaine laimennettiin dikloorimetaanilla ja neutraloitiin natriumbikarbonaatilla.

Liuosta sekoitettiin 30 minuuttia huoneenlämmössä, minkä jälkeen liuos suodatettiin ja uutettiin dikloorimetaanilla. Pestiin vedellä, minkä jälkeen orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin tumma öljy, joka puhdistettiin ohutkerroskromatografoimalla (liuottimena etyyliasetaatin ja petrolieetterin 1:2 seos). Tällä tavoin haluttu yhdiste XV eli syntoni F saatiin värittömänä öljynä.

Tuotos: 55% (yhdisteestä XII)

$\alpha_D = + 74^\circ$ (kloroformi, $C = 1,4$ paino/tilavuus)

Alkuaineanalyysi

$C_{16}H_{20}O_3$

Molekyylipaino: 260,333

laskettu (%)	C	73,81	H	7,74
todettu (%)	C	73,81	H	7,71

MS

$M^{+} = 260.$

Esimerkki 7

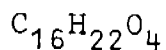
11(R)-hydroksi-13-oksa-prostaanihapon valmistus ($X = X_1 = Z = H$)

- a) 1-(S)-formyylipropyleeniasetaali-(R)-hydroksi-3(R)-bentsyylioksi-syklopentaani (yhdiste XVI, jossa D on CH_2 ja R_1 = fenyyli)

Kolmikaulaaisessa pullossa, jossa suojakaasuna käytettiin typpeä tai argonia, liuotettiin 1,5 g esimerkin 6 mukaisella tavalla saatua yhdistettä XV eli syntonia F 20 ml:aan äsken tislattua tetrahydrofuraania. Liuos jäähdytettiin 0°C :een, minkä jälkeen lisättiin 2 ekvivalenttia boorihydridin 1 M kaupallista tetrahydrofuraaniliuosta. Reaktioseoksen annettiin seistä 0°C :ssa ja sitten 15 minuuttia huoneenlämmössä. Tämän jälkeen reaktioseos hapetettiin. Tätä varten ylimääräinen diboraani hävitettiin 0°C :ssa lisäämällä tiputtaen 1 ml vettä, sitten 1,5 ml natriumhydroksidin 3 N liuosta ja lopuksi 3 ml vetyperoksidia. Neljä tuntia kestäneen reaktioajan päätyttyä lisättiin kaliumkarbonaattia. Seos laimennettiin etyylietterillä ja eetterifaasi erotettiin dekantoimalla, pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin alennetussa paineessa.

Erottaminen tehtiin ohutkerroskromatografoimalla (liuottimena etyyliasetaatin ja petrolieetterin 1:2 seos), jolloin saatiin 0,950 g haluttua alkoholia (eräs isomeeri) ja 0,190 g lähtöyhdistettä. Tällä tavoin saatiin haluttu yhdiste XVI.

Alkuaineanalyysi



Molekyylipaino: 278,348

laskettu (%)	C	69,04	H	7,96
todettu (%)	C	68,85	H	7,94

$\alpha_D = + 5^\circ$ (7,5 mg/ml).

- b) 1(S)-formyylipropyleeniasetaali-2(R)-heptyylioksi-3(R)-bentsyylioksisyklopentaani (yhdiste XXII, jossa $Z' = H$ ja $R_1 = \text{fenyyli}$)

Lisättiin typpikaasussa ja 0°C :ssa 0,390 g edellisen kohdan mukaan saatua yhdistettä XVI 10 ml:aan N,N-dime-tyyliformamidia ja lisättiin 0,600 g natriumhydridin öljymäistä suspensiota. Vedyn kehittymisen päätyttyä lisättiin 0,7 ml n-jodiheptaania, ja lämpötilan annettiin nousta huoneenlämpöön. Reaktio oli päättynyt 2 tunnin kuluttua, ja seos jäähdytettiin 0°C :een ja laimennettiin dikloorimetaanilla. Ylimääräinen hydridi hävitettiin lisäämällä metanolia, ja liuos kaadettiin jääveteen, joka oli kyllästetty natriumkloridilla.

Uutettiin dikloorimetaanilla, minkä jälkeen orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja tämän jälkeen haihdutettiin alennetussa paineessa. Erotettiin ohutkerros-kromatografoimalla, jolloin saatiin 0,350 g haluttua eetteriä. Täten saatiin haluttu yhdiste XXII.

$\alpha_D = +5^\circ$ (kloroformi, $C = 1$ paino/tilavuus)

Alkuaineanalyysi

$C_{23}H_{36}O_4$

Molekyylipaino: 376,537

laskettu (%)	C	73,26	H	9,63
todettu (%)	C	73,18	H	9,62

Soveltamalla samaa menetelmää valmistettiin 1(S)-formyyli-propyleeniasetaali-2(R)-/2(S)-bentsyylioksiheptyylioksi-7-3(R)-bentsyylioksisyklopentaania.

Alkuaineanalyysi

$C_{29}H_{42}O_5$

Molekyylipaino: 470,650

laskettu (%)	C	74,00	H	8,99
todettu (%)	C	73,96	H	8,95

- c) 1(S)-formyyli-2(R)-heptyylioksi-3(R)-bentsyylioksi-syklopentaani (yhdiste XXIII, jossa $Z' = H$ ja $R_1 =$ fenylyli)

Typpeä suojakaasuna käyttäen liuotettiin 0,740 g haluttua edellisen kohdan mukaan saatua yhdistettä XXII 5 ml:aan vedetöntä kloroformia. Tämän jälkeen lisättiin 20 ml 80-prosenttista muurahaishappoa, ja reaktiota valvottiin ohutkerroskromatografoimalla (liuottimena kloroformi). 24 tunnin kuluttua lisättiin jälleen 10 ml muurahaishappoa, ja reaktioseoksen annettiin olla typpikaasussa 24 tuntia.

Reaktioseos jäähdytettiin ja siihen lisättiin natriumbikarbonaattia. Kun reaktioväliaineen pH-arvo oli 4, kaadettiin liuos jääveteen, joka oli kyllästetty natriumkloridilla. Tämä vesifaasi otettiin dikloorimetaaniin. Orgaaninen faasi pestiin natriumbikarbonaatin vesiliuoksella neutraaliksi ja sitten vedellä. Kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin liuottimet värillisessä pullossa, jolloin saatiin 0,630 g kirkasta keltaista öljyä. Tällä tavoin saatiin haluttu yhdiste XXIII.

IR-spektri: vyö 1705 cm^{-1}

MS

$M^{+} = 318$

Soveltamalla samaa menetelmää valmistettiin 1(S)-formyyli-2(R)-/2(S)-bentsyylioksi-heptyylioksi-3(R)-bentsyylioksi-syklopentaania.

MS

$M^{+} = 424$

- d) 1(S)-(6-karboksi-1-heksenyyli)-2(R)-heptyylioksi-3(R)-bentsyylioksi-syklopentaani (yhdiste XXIV, jossa $Z' = H$ ja $R_1 =$ fenylyli)

Lisättiin 19,6 ml äsken tislattua dimetyylisulfoksidia 0,940 g:aan natriumhydridiä, ja seosta lämmitettiin 70°C :ssa tunnin ajan. Natrium-metyylisulfinyyli-metidin liuos,

joka väriltään muuttui harmahtavan vihreäksi, siirrettiin kolmikaulaiseen pulloon, jossa oli 4,48 g (5-karboksi-pentyyli)-trifenyylifosfoniumbromidia, argonia suojakaasuna käyttäen. Reaktioväliaine muuttui välittömästi punaiseksi, ja sen annettiin olla tunnin ajan huoneenlämmössä.

Tämän jälkeen lisättiin ylidi-liuokseen tiputtaen liuos, joka oli saatu liuottamalla 0,624 g edellä selitetyllä tavalla saatua yhdistettä XXIII argonissa 19 ml:aan dime-tyylisulfoksidia. Reaktioseoksen annettiin olla noin 8 tuntia huoneenlämmössä, minkä jälkeen se kaadettiin jääveteen, jossa oli hiukan natriumbikarbonaattia, ja pullo huuhdottiin etyylieetterin ja petrolieetterin 1:1 seoksella. Vesifaasi otettiin talteen ja tehtiin happameksi pH-arvoon = 3 lisäämällä oksaalihappoa. Vesifaasi pestiin neljästi etyylieetterillä, ja eetterifaasit kerättiin, kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Täten saatu seos puhdistettiin kromatografoimalla pylväässä (eluenttina etyyliasettaatin ja petrolieetterin 1:1 seos). Tällä tavoin saatiin haluttu yhdiste XXIV.

Tuotos: 33%

$\alpha_D = -45^\circ$ (kloroformi, $C = 0,35$ paino/tilavuus)

Alkuaineanalyysi

$C_{26}H_{40}O_4$

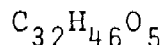
Molekyylipaino: 416,606

laskettu (%)	C 74,95	H 9,68
todettu (%)	C 75,17	H 9,70

MS

$M^+ = 416$

Soveltamalla samaa menetelmää valmistettiin 1(S)-(6-karboksi-1-heksenyli)-2(R)-/2(S)-bentsyylioksi-heptyylioksi_7-3(R)-bentyylioksi-syklopentaania.

Alkuaineanalyysi

Molekyyllipaino: 510,715

laskettu (%)	C	75,25	H	9,07
todettu (%)	C	75,19	H	9,0

MS

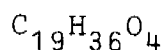
$M^{+} = 510$

e) 11(R)-hydroksi-13-oksa-prostaanihappo

Edellä selitetyllä tavalla saatu yhdiste XXIV liuotettiin etikkahapon ja etanolin 1:1 seokseen, jossa oli 10-prosenttista palladiumhiiltä. Hydrattiin 48 tuntia Parr-kojeessa, minkä jälkeen reaktioväliaine suodatettiin Whatmann-paperilla ja tämän jälkeen kromatografoitiin pylväässä. Tällä tavoin saatiin 11(R)-hydroksi-13-oksa-prostaanihappo.

Tuotos: 90%

$\alpha_D = + 19^{\circ}$ (kloroformi, $C = 0,73$ paino/tilavuus)

Alkuaineanalyysi

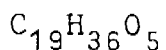
Molekyyllipaino: 328, 497

laskettu (%)	C	69,47	H	11,04
todettu (%)	C	69,54	H	10,97

MS

$M^{+} = 328$

Soveltamalla samaa menetelmää valmistettiin 11(R)-hydroksi-13-oksa-15(S)-hydroksi-prostaanihappoa.

Alkuaineanalyysi

Molekyyllipaino: 344,492

laskettu (%)	C	66,24	H	10,53
todettu (%)	C	66,18	H	10,60

MS $M^{+} = 344$ Esimerkki 8

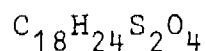
11(R)-hydroksi-13-oksa-prostaanihapon valmistus

- a) 2(S)-formyylipropyleeniasetaali-3(R)-hydroksi-4(R)-bentsyylioksi-syklopentanoni-etyleeniditioasetaali (yhdiste XVI, jossa D on $\begin{array}{c} \diagup \\ C \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} S \\ S \end{array}$ ja R_1 on fenyyli

Liuotettiin 50 ml:n kolmikaulaisessa pullossa typpeä suojakaasuna käyttäen 0,700 g esimerkin 2 mukaan saatua yhdistettä IX eli syntonia B noin 5 ml:aan äsken tislattua tetrahydrofuraania. Ruiskeneulan avulla lisättiin hitaasti 0 °C:ssa typpeä suojakaasuna käyttäen 10 ml boorihydridin (BF_3) 1 M kaupallista tetrahydrofuraaniliuosta. Reaktio-seoksen annettiin olla noin 15 tuntia huoneenlämmössä, jonka ajan kuluessa heikko typpivirta saatettiin virtaamaan pullon läpi. Muodostunut boraani hapetettiin sitten. Tätä varten ylimääräinen hydridi poistettiin hitaasti lisäämällä noin 2 ml vettä 0 °C:ssa. Yhä samassa lämpötilassa lisättiin 2 ml natriumhydroksidin 3 N liuosta ja tämän jälkeen 2 ml 30-prosenttista vetyperoksidia tuotteen hapettamiseksi. Nelituntisen reaktioajan päätyttyä reaktioseos laimennettiin dikloorimetaanilla ja kaadettiin jääveteen, joka oli kyllästetty ammoniumkloridilla. Liuos otettiin dikloorimetaaniin, ja orgaaninen faasi pestiin vedellä neutraaliksi, kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja haihdu-tettiin. Täten saatu öljy, joka yhä sisälsi jonkin verran lähtöyhdistettä, erotettiin ohutkerroskromatografoimalla, ja pienemmän R_f -arvon omaava tuote otettiin talteen (liuottimenä etyylietterin ja petrolieetterin 1:1 seos). Tällä tavoin haluttu yhdiste XVI saatiin värittömänä öljynä.

Tuotos: 35%

 $\alpha_D: -40^\circ$ ($CDCl_3$, $C = 1,27\%$ paino/tilavuus)

Alkuaineanalyysi

Molekyyllipaino: 368,52

laskettu (%)	C	58,66	H	6,56
todettu (%)	C	58,99	H	6,74

PMR-spektri 250 MHz (CDCl₃/TMS)

δ (ppm)	H
1,4	H _{8e}
2,1	H _{8a}
2,37	H _{5a} + H ₂
2,6	H _{5b}
2,9	OH (hävisi sen jälkeen kun oli lisätty D ₂ O)
3,21	2H ₉ + 2H _{9'}
3,82	H _{7e} + H _{7'e}
3,95	H ₃
5	H ₆
5,18	H _{7a} + H _{7'a}
5,28	H ₄
5,6	CH ₂ (10)
7,35	fenyylä

¹³C PMR-spektri (CDCl₃/TMS)

N °C	1	2	3	4	5	6
δ (ppm)	66,3	60,3	79	82,6	49,5	103,8
N °C	7	7'	8	9	9'	10
δ (ppm)	66,8	66,8	25,7	40,7	39,1	71,7

MSM⁺ = 368

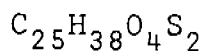
- b) 2(S)-formyylipropyleeniasetaali-3(R)-heptyylioksi-4(R)-bentsyylioksi-syklopentanoni-etyleeniditio-asetaaali (yhdiste XVIII, jossa Z' = H ja R₁ = fenyyli)

Typpeä suojakaasuna käyttäen liuotettiin 0,1 g edellä selitetyllä tavalla valmistettua yhdistettä XVI 5 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia, ja tämä liuos lisättiin suspensioon, jossa oli 0,04 g natriumhydridiä 5 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia.

Vedyn kehittymisen päätyttyä lisättiin 0,7 g n-jodiheptaanin. Reaktiota valvottiin ohutkerroskromatografoimalla (liuottimena etyylietterin ja petrolieetterin 1:1 seos), ja tämän reaktion päätyttyä reaktioväliaine jäähdytettiin 0 °C:een ja laimennettiin 10 ml:lla dikloorimetaania. Ylimääräinen hydridi poistettiin lisäämällä metanolia. Liuos kaadettiin natriumkloridilla kyllästettyyn jääveteen ja otettiin sitten metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi pestiin kolmasti vedellä, kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin. Saatu öljy erotettiin ohutkerroskromatografoimalla (liuottimena etyylietterin ja petrolieetterin 1:1 seos). Tällä tavoin haluttu yhdiste XVIII saatiin värittömänä öljynä.

Tuotos: 60%

Alkuaineanalyysi



Molekyylipaino: 466,71

laskettu (%)	C	64,34	H	8,20	S	13,74
todettu (%)	C	64,42	H	8,05	S	13,86

MS

M⁺• = 466

^{13}PMR -spektri (CDCl_3/TMS)

N $^{\circ}\text{C}$	1	2	3	4	5	6	7	7'
δ (ppm)	67,8	58,6	84,5	84,1	48,2	102,7	66,3	66,5
N $^{\circ}\text{C}$	8	9	9'	10	11	12	13	14
δ (ppm)	26	39	38,5	70,8	29,7	317	29	25,5
N $^{\circ}\text{C}$	15	16	17					
δ (ppm)	22,5	13	71,6					

PMR-spektri 250 MHz

δ (ppm)	H
0,9	CH_3 (17)
1,27	CH_2 (13-14-15-16)
1,55	CH_2 (12) + H_{8e}
2,1	H_{8a}
2,4	$\text{H}_2 + 2\text{H}_5$
3,2	$2(\text{H}_9 + \text{H}_{9'})$
3,5	CH_2 (11)
3,8	$\text{H}_{7e} + \text{H}_{7'e}$
4,1	$\text{H}_{7a} + \text{H}_{7'a}, \text{H}_3, \text{H}_4$
4,6	CH_2 (10)
4,95	H_6 (dupletti) $J(\text{H}_6 - \text{H}_2) = 10 \text{ Hz}$
7,34	fenyylä

c) 1(S)-formyylipropyleeniasetaali-2(R)-heptyylioksi-3(R)-bentsyylioksi-syklopentaani (yhdiste XXII, jossa $\text{Z}' = \text{H}$ ja $\text{R}_1 = \text{fenyylä}$)

Liuosta, jossa oli 0,1 g edellä selitetyllä tavalla valmistettua yhdistettä XVIII metanolissa, keitettiin palautustislausta soveltaen noin 15 tuntia Raney-nikkelin ollessa läsnä. Tämän jälkeen suodatettiin "Celite"-

suodattimella, ja seos haihdutettiin kuiviin.

^{13}C PMR- ja PMR-spektri osoittivat kahden yhdisteen läsnäoloa, joista toinen oli tyydyttämätön. Seos pelkistettiin Adams-platinan ollessa läsnä ilmastollisessa paineessa, jolloin saatiin yksi ainoa yhdiste. Tällä tavoin saatiin yhdiste XVI.

Tuotos: 67%

α_D : + 5° (kloroformi, C = 10 mg/ml)

MS

$M^{+} = 376$

Alkuaineanalyysi

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_4$

Molekyylipaino: 376,537

laskettu (%)	C	73,36	H	9,63
todettu (%)	C	73,18	H	9,62

^{13}C PMR-spektri (CDCl_3/TMS)

N °C	1	2	3	4	5	6	7
δ (ppm)	48,8	85,4	85	29,9	22,7	103,3	67
N °C	7'	8	9	10	11	12	13
δ (ppm)	67	25,8	69,7	29,9	31,8	29,2	26,1
N °C	14	15	16				
δ (ppm)	22,6	14,1	70,9				

PMR-spektri 250 MHz

δ (ppm)	H
7,35	fenyyli
4,55	bentsyyli
4,45	H ₆ (dupletti) J (H ₆ - H ₂) = 6 Hz
4,15	H _{7e}
3,75	H ₂ , H ₃ , H _{7a}
3,80	multiplatti O-CH ₂ (9) (ketju)
2,05	H ₁ + H _{8a}
1,7	2H ₁ + 2H ₅ + H _{8e} (kompleksinen massa)
1,45	CH ₂ (10)
1,3	CH ₂ (11-12-13-14)
0,9	CH ₃ (15)

d) 1(S)-formyyli-2(R)-heptyylioksi-3(R)-bentsyylioksi-syklopentaani (yhdiste XXIII, jossa R₁ = fenyyli)

Liuotettiin 0,115 g edellä selitetyllä tavalla saatua yhdistettä XXII 4 ml:aan kloroformia ja tämän jälkeen lisättiin 0 °C:ssa 3 ml trifluorietikkahapon 50-prosenttista vesiliuosta. Reaktioseoksen annettiin sitten olla 36 tuntia huoneenlämmössä. Lisättiin dikloorimetaania, ja neutraloitiin reaktioseos natriumbikarbonaatilla, suodatettiin ja otettiin veteen. Vesifaasi pestiin dikloorimetaanilla, kuivattiin ja haihdutettiin. Täten saadussa sekojäännöksessä oli 50% haluttua aldehydiä ja jäännöksenä 40% lähtöyhdistettä. Aldehydi erotettiin ohutkerroskromatografoimalla (liuottimena kloroformi). Tällä tavoin saatiin yhdiste XXIII.

MS

M⁺ = 318 (227, 155, 129, 107, 92, 83, 67, 65, 57, 55)

PMR-spektri 60 MHz

Aldehydiprotonin dupletti kohdassa 9,2 ppm

- e) 1(S)-(6-karboksi-1-heksenyyli)-2(R)-heptyylioksi-
3(R)-bentsyylioksi-syklopentaani (yhdiste XXIV,
jossa $Z' = H$)

Tätä yhdistettä valmistettiin soveltamalla esimerkin 7
kohdassa d) selitettyä menetelmää.

- f) 11(R)-hydroksi-13-oksa-prostaanihappo

Tätä yhdistettä valmistettiin soveltamalla esimerkin 7
kohdassa e) selitettyä menetelmää.

Esimerkki 9

9(S)-hydroksi-11(R)-13-oksa-prostaanihapon valmistus

- a) 1(S)-bentsyylioksi-2-formyylipropyleeniasetaali-
4(R)-bentsyylioksi-2-syklopenteeni (yhdiste XXVIII,
jossa $R_1 = \text{fenyyli}$)

Lisättiin 3 ml N,N-dimetyyliformamidia 0,187 g:aan natrium-
hydridiä, ja lämpötila laskettiin 0 °C:een. Tämän jälkeen
lisättiin 0,690 g esimerkin 4 mukaisella tavalla valmis-
tettua yhdistettä XI eli syntonia D, joka ennalta oli liuo-
tettu 15 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia, ja sitten lisät-
tiin 0,637 g (1,5 ekvivalenttia) bentsyylibromidia tyyppiä
suojakaasuna käyttäen 0 °C:ssa. Reaktioväliaineen annet-
tiin olla 3 tuntia ja reaktiota valvottiin ohutkerros-
kromatografoimalla (liuottimena kloroformin ja etyyliette-
rin 3:1 seos). Tämän ajan kuluttua reaktioväliaine jäähdy-
tettiin ja liika hydridi poistettiin lisäämällä metanolia.

Liuos kaadettiin tiputtaen jääveteen ja otettiin sitten
dikloorimetaaniin. Orgaaninen faasi kuivattiin natrium-
sulfaatin avulla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin.
Tällä tavoin haluttu yhdiste XXVIII saatiin värittömänä
öljynä.

Tuotos: 90%

$a_D = + 46^\circ$ (kloroformi, $C = 1,17$ paino/tilavuus)

Alkuaineanalyysi

$C_{23}H_{26}O_4$

Molekyylipaino: 366,461

laskettu (%)	C 75,38	H 7,15
todettu (%)	C 75,35	H 7,18

MS

$M^{+} - 1) = 365$

b) 1(S)-bentsyylioksi-2(S)-formyylipropyleeniasetaali-
3(R)-hydroksi-4(R)-bentsyylioksi-syklopentaani
(yhdiste XXIX, jossa $R_1 =$ fenyyli)

Koko reaktio suoritettiin tyypikaasussa ja koje oli ennal-
ta kuivattu $150^\circ C$:ssa.

3,7 g:aan ennalta valmistettua yhdistettä XXVIII, joka oli
liuotettu 50 ml:aan äsken tislattua tetrahydrofuraania,
lisättiin tiputtaen $0^\circ C$:ssa 1 ekvivalentti boorihydridin
kaupan saatavaa 1 M tetrahydrofuraaniliuosta. Tämän jälkeen
reaktioseoksen annettiin olla $0^\circ C$:ssa 2 tuntia ja tämän
jälkeen yli yön huoneenlämmössä. Liikahydridi hävitettiin
 $0^\circ C$:ssa hitaasti lisäämällä minimimäärä vettä. Hapetettiin
alkoholiksi lisäämällä $0^\circ C$:ssa 2 ml 6 N natriumhydroksidia
ja 1,8 ml 30-prosenttista vetyperoksidia. Reaktioseoksen
annettiin olla 4 tuntia huoneenlämmössä, minkä jälkeen lisät-
tiin kaliumkarbonaattia. Seos suodatettiin ja huuhdottiin
runsaasti etyylietterillä.

Täten saatu eetterifaasi kuivattiin natriumsulfaatin avulla,
suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Täten saatu alkoholi
kiteytettiin etanolin vesiliuoksesta, ja saadut emälipeät
erotettiin kromatografoimalla piihappogeeliä sisältävässä
pylväässä (liuottimena etyyliasetaatin ja petrolieetterin

1:2 seos). Tällä tavoin haluttu yhdiste XXIX saatiin 45% tuotoksin.

s.p.: 76...77 °C (etanoli/vesi)

$\alpha_D = + 48^\circ$ (kloroformi, C = 0,83 paino/tilavuus)

Alkuaineanalyysi

$C_{23}H_{28}O_5$

Molekyylipaino: 384,477

laskettu (%)	C	71,85	H	7,34
--------------	---	-------	---	------

todettu (%)	C	71,86	H	7,33
-------------	---	-------	---	------

c) 1(S)-bentsyylioksi-2(S)-formyylipropyleeniasetaali-3(R)-heptyylioksi-4(R)-bentsyylioksi-syklopentaani (yhdiste XXV, jossa Z' = H ja R₁ = fenyyli)

Kolmikaulaiseen pulloon pantiin 3 ekvivalenttia natriumhydridin öljysuspensiota tyyppä suojakaasuna käyttäen, minkä jälkeen pestiin kuivalla heksaanilla ja lisättiin 5 ml N,N-dimetyyliformamidia. Lämpötila alennettiin 0 °C:een ja tämän jälkeen lisättiin 1 g aikaisemmin valmistettua yhdistettä XXIX 15 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia.

Vedyn kehittymisen päätyttyä lisättiin 1,4 ml n-jodiheptaanin (molekyylipaino 229, d = 1,37). Noin 8 tunnin kuluttua huoneenlämmössä reaktioseos jäähdytettiin 0 °C:een, laimennettiin dikloorimetaanilla, ja liika hydridi poistettiin lisäämällä metanolia. Tämän jälkeen liuos kaadettiin natriumkloridilla kyllästettyyn jääveteen, otettiin dikloorimetaaniin ja kuivattiin natriumsulfaatin avulla. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin, täten saatu haluttu tuote puhdistettiin kromatografoimalla piihappogeeliä sisältävässä pylväässä (liuottimena etyyliasetaatin ja petrolieetterin 1:2 seos). Tällä tavoin haluttu yhdiste XXV saatiin väritömänä öljynä.

Tuotos: 75%

Alkuaineanalyysi

$C_{30}H_{42}O_5$

Molekyylipaino: 482,66

laskettu (%)	C	74,65	H	8,77
todettu (%)	C	74,59	H	8,82

$\alpha_D = 0$ (kloroformi, $C = 1,7$ paino/tilavuus)

Soveltamalla samaa menetelmää valmistettiin 1(S)-bentsyylioksi-2(S)-formyylipropyleeniasetaali-3(R)-/2(S)-bentsyylioksi-heptyylioksi-7-4(R)-bentsyylioksi-syklopentaania.

Alkuaineanalyysi

$C_{36}H_{48}O_6$

Molekyylipaino: 576,774

laskettu (%)	C	74,96	H	8,38
todettu (%)	C	74,89	H	8,40

d) 1(S)-bentsyylioksi-2(S)-formyyli-3(R)-heptyylioksi-4(R)-bentsyylioksi-syklopentaani (yhdiste XXX, jossa $Z' = H$ ja $R_1 =$ fenyyli)

Argonia suojakaasuna käyttäen lisättiin 1,5 ml muurahais-hapon 80-prosenttista vesiliuosta 0,085 g:aan (0,176 mmoolia) aikaisemmin valmistettua yhdistettä XXV. Reaktio-seoksen annettiin olla 8 tuntia huoneenlämmössä, minkä jälkeen se laimennettiin kuivalla dikloorimetaanilla ja lisättiin natriumbikarbonaattia pH:n säätämiseksi arvoon noin 4. Liuos otettiin vedettömään kloroformiin, pestiin vedellä neutraaliksi, kuivattiin natriumsulfaatin avulla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Tällä tavoin saatiin 0,063 g haluttua yhdistettä XXX öljynä, joka vähitellen muuttui keltaiseksi.

Tuotos: 90%

IR-spektri: CHO , 1720 cm^{-1}

Alkuaineanalyysi

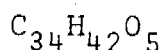
$C_{27}H_{36}O_4$

Molekyylipaino: 424,581

laskettu (%)	C	76,38	H	8,54
todettu (%)	C	75,98	H	8,49

Soveltamalla samaa menetelmää valmistettiin 1(S)-bentsyylioksi-2(S)-formyyli-3(R)-/2(S)-bentsyylioksi-heptyylioksi_7-4(R)-bentsyylioksi-syklopentaania.

Alkuaineanalyysi



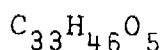
Molekyylipaino: 530,705

laskettu (%)	C 76,94	H 7,97
toteutettu (%)	C 77,0	H 8,01

e) 1(S)-bentsyylioksi-2(S)-(6-karboksi-1-heksenyli)-3(R)-heptyylioksi-4(R)-bentsyylioksi-syklopentaani
(yhdiste XXXI, jossa Z' = H ja R₁ = fenyyli)

Tämä yhdiste valmistettiin soveltamalla esimerkin 7 kohdassa d) selitettyä menetelmää.

Alkuaineanalyysi

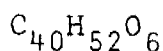


Molekyylipaino: 522,726

laskettu (%)	C 75,82	H 8,87
todettu (%)	C 75,60	H 8,91

Soveltamalla samaa menetelmää valmistettiin 1(S)-bentsyylioksi-2(S)-(6-karboksi-1-heksenyli)-3(R)-/2(S)-bentsyylioksi-heptyylioksi_7-4(R)-bentsyylioksi-syklopentaania.

Alkuaineanalyysi



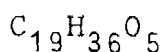
Molekyylipaino: 628,85

laskettu (%)	C 76,39	H 8,35
todettu (%)	C 76,10	H 8,39

f) 9(S)-hydroksi-11(R)-hydroksi-13-oksa-prostaanihappo

Tämä yhdiste valmistettiin soveltamalla esimerkin 7 kohdassa e) selitettyä menetelmää.

Alkuaineanalyysi



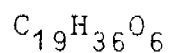
Molekyylipaino: 344,492

laskettu (%)	C	66,24	H	10,53
todettu (%)	C	65,95	H	10,80

MS

$$M^{+\cdot} = 344$$

Soveltamalla samaa menetelmää valmistettiin 9(S)-hydroksi-11(R)-hydroksi-13-oksa-15(S)-hydroksiprostaanihappoa.

Alkuaineanalyysi

Molekyylipaino: 360,491

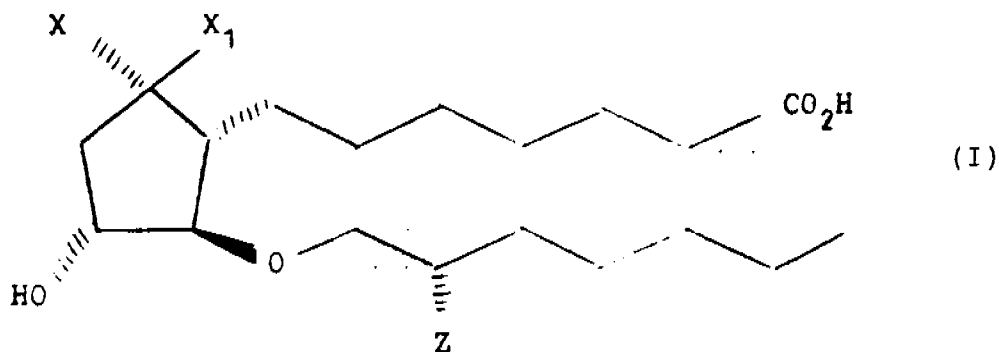
laskettu (%)	C	63,30	H	10,06
todettu (%)	C	63,33	H	9,85

MS

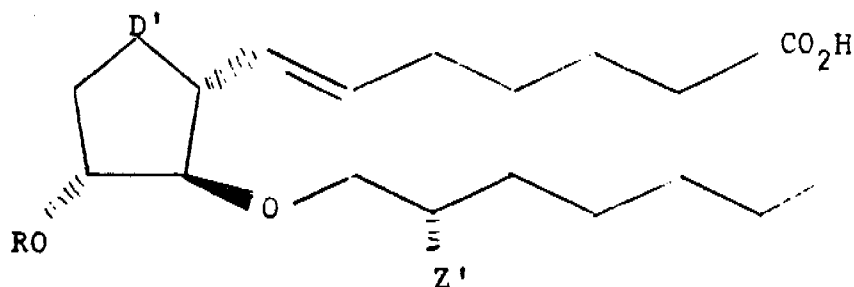
$$M^{+\cdot} = 360$$

Patenttivaatimukset

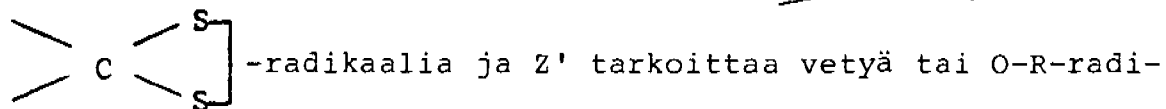
1. Menetelmä seuraavan yleisen kaavan mukaisten farmakologisesti aktiivisten prostaanihappojohdannaisten valmistamiseksi



jossa kaavassa X on vety tai hydroksi, X_1 on vety, tai X ja X_1 yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, edustavat karbonyyliryhmää, ja Z on vety tai hydroksi, samoin kuin näiden johdannaisten farmaseuttisesti hyväksyttävien alkalimetallisuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että seuraavan yleisen kaavan mukainen yhdiste



jossa kaavassa R tarkoittaa kaavan $-CH_2R_1$ mukaista hydroksin suojaryhmää, jossa kaavassa R_1 tarkoittaa aryyli- tai aralkyyli- radikaalia, D' tarkoittaa $>CH_2$, $>CH$ tai $OR-$ tai



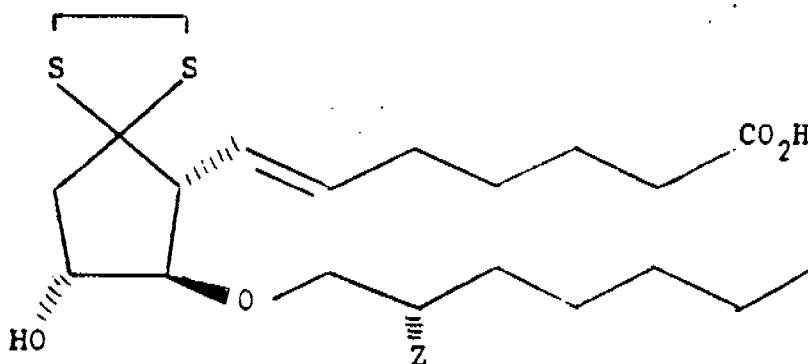
jossa kaavassa R tarkoittaa samaa kuin edellä on määriteltä molempia radikaaleja varten, hydrataan platinahiilen tai palladiumhiilen avulla siten, että saadaan:

joko

halutut 13-oksa-prostaglandiinit vapaana happona, jossa X tarkoittaa vetyä tai hydroksia,

tai

seuraavan yleisen kaavan mukaisia (6-karboksiheksenyyli)-3(R)-heptyyli-oksi johdannaisia



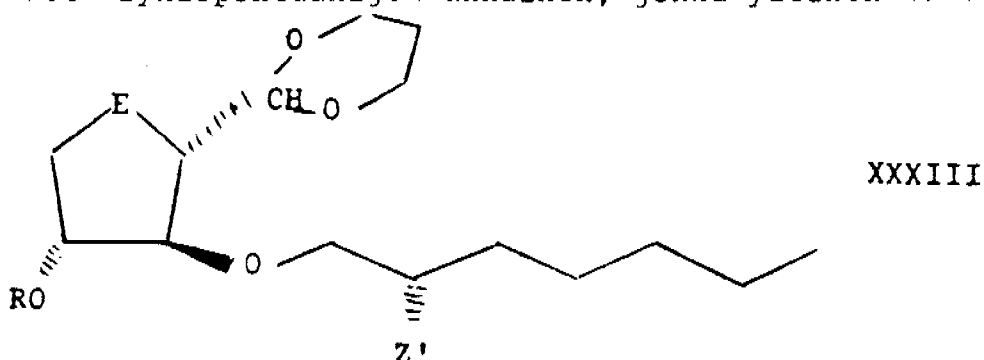
jossa kaavassa Z tarkoittaa samaa kuin edellä on määriteltä, jotka johdannaiset detioasetalisoidaan elohopeakloridilla sopivassa liuottimessa ja booritrifluoridieteraatin ollessa läsnä halutun 13-oksa-prostaglandiinin saamiseksi vapaana happona, jossa X ja X₁ yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, tarkoittavat karbonyyliryhmää,

ja täten saatu vapaa happo haluttaessa saatetaan reagoimaan sopivan alkalimetallihydroksidin kanssa farmaseuttisesti hyväksyttävän alkalimetallisuolan saamiseksi.

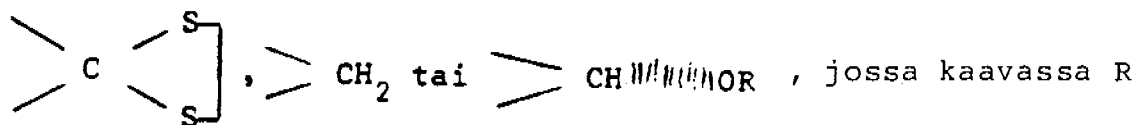
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että väliaineena on etikkahapon ja etanolin väliaine ja liuottimena on aseton.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että aryyli-radikaalina on fenyyli, joka mahdollisesti on substituoitu metyyli-radikaalilla, ja aralkyyli-radikaalina on bentsyyli, joka mahdollisesti on substituoitu aromaattisessa osassaan metyyli-radikaalilla.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että syklopentaanijohdannainen, jonka yleinen kaava on



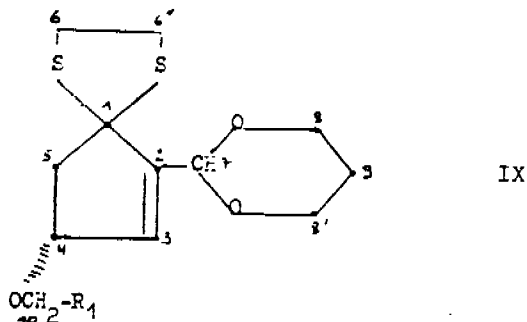
jossa kaavassa R on kaavan Z' -CH₂R₁ mukainen hydroksin suojaryhmä, jossa kaavassa R₁ on aryyli- tai aralkyyli-radikaali, Z' on vety tai -OR-radikaali ja E on

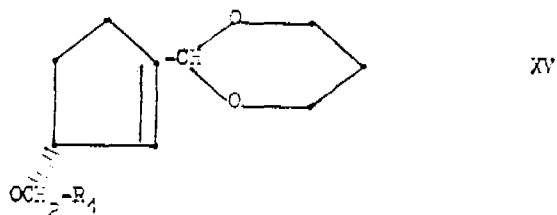


tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty molempia radikaaleja varten, saatetaan seuraaviin reaktioihin:

- hydrolysoidaan formyylipropyleeniasetaaliryhmä happamassa väliaineessa aldehydiryhmän saamiseksi,
- käsitellään aldehydiryhmää (5-karboksipentyyli)-trifenyyli-fosfoniumbromidin dianionilla Witting-reaktion mukaisissa olosuhteissa etyleenihiiliketjun kiinnittämiseksi,
- hydrataan platinahiilellä tai palladiumhiilellä etyleeniketjun tyydyttämiseksi ja suojauksen poistamiseksi hydroksyyli-ryhmistä, minkä jälkeen tarpeen vaatiessa detioasetalisoidaan elohopeakloridilla ketoryhmän muodostamiseksi, niin, että saadaan halutut patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, jolloin kaavan XXXIII mukaiset yhdisteet puolestaan saadaan seuraavasti:

A) - käsitellään kaavan (IX) mukaista syntonia B tai kaavan (XV) mukaista syntonia F





joissa kaavoissa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä on määriteltä, boorihydridillä, minkä jälkeen muodostunut boraani hapetetaan hydroksyyli­ryhmän liittämiseksi etyleenisidokseen,

- suoritetaan reaktio n-halogeeniheptaanijohdannaisen kanssa täten muodostuneen hydroksyyli­ryhmän eetteröimiseksi, ja valinnaisesti:

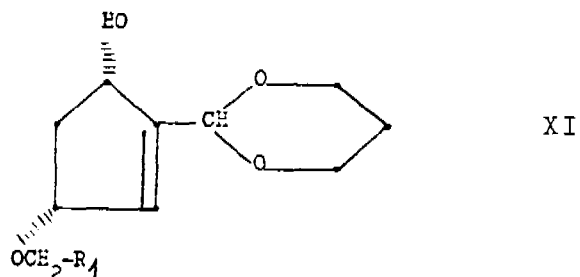
joko

pelkistetään etyleeniditioasetaaliryhmä Raney-nikkelillä

tai

detioasetalisoidaan elohopeakloridilla ketoniryhmän muodostamiseksi, pelkistetään litium-tri-sek-butyyliboorihydridillä hydroksyyli­ryhmän muodostamiseksi ja suojataan hydroksyyli­ryhmä siten, että saadaan kaavan XXXIII mukaiset yhdisteet,

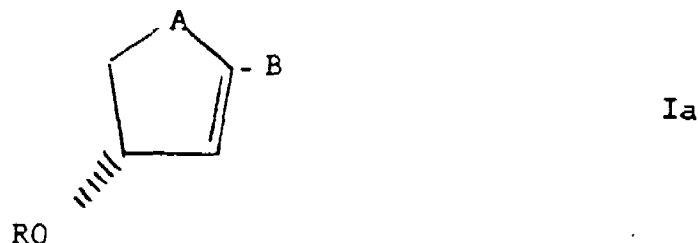
- B) - suojataan kaavan (XI) mukaisen syntoniin D



jossa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä on määriteltä, vapaa hydroksyyli­ryhmä

- käsitellään saatu O-suojattu johdannainen boorihydridillä ja tämän jälkeen hapetetaan täten muodostunut boraani hydroksyyli­ryhmän liittämiseksi etyleenisidokseen,
- suoritetaan reaktio n-halogeeniheptaanijohdannaisen kanssa täten muodostuneen hydroksyyli­ryhmän eetteröimiseksi, niin, että saadaan kaavan XXXIII mukaiset yhdisteet, joissa E on $\text{CH} \equiv \text{CH} \text{---} \text{O-R}$.

5. Seuraavan yleisen kaavan mukaiset syklopenteenijohdannaiset



jossa kaavassa R tarkoittaa hydroksin suojaryhmää, jonka kaava on $-\text{CH}_2\text{R}_1$, jossa kaavassa R_1 tarkoittaa aryyli- tai aralkyyli-

radikaalia, B on $-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{CH}}}$ tai $-\text{CH}-\text{O}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ja A on sellainen, että

- kun B on $-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{CH}}}$ on A $\geq \text{CH}_2$ tai $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{S} \\ \diagup \\ \diagdown \\ \text{S} \end{array}$

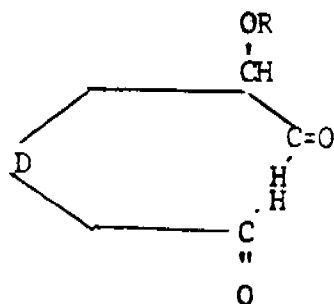
- kun B on $-\text{CH}-\text{O}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ on A $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{S} \\ \diagup \\ \diagdown \\ \text{S} \end{array}$,

$\geq \text{CH}_2$, $\geq \text{C}=\text{O}$ tai $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \text{OH}$.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukaiset syklopenteenijohdannaiset, t u n n e t t u siitä, että aryyli- tai aralkyyli- radikaalina on fenyyliradikaali, joka mahdollisesti on substituoitu metyyli- radikaalilla, ja aralkyyli- radikaalina on bentsyyli, jonka aromaattinen osa mahdollisesti on substituoitu metyyli- radikaalilla.

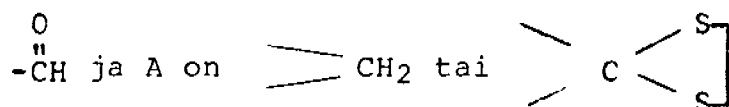
7. Menetelmä patenttivaatimuksen 5 mukaisten syklopenteeni- johdannaisten valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) seuraavan yleisen kaavan mukainen heksaanidialdehydi- johdannaisten valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

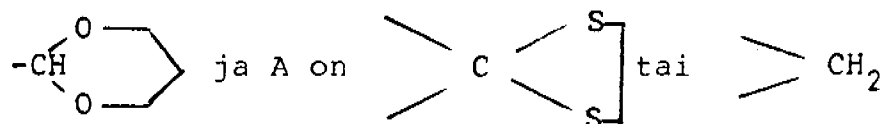


jossa kaavassa R tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty ja

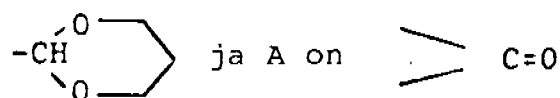
D on $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{S} \\ \diagup \\ \diagdown \end{array}$ tai CH_2 , syklisoidaan inertissä kaasussa pyrrolidiiniasetaatilla tai piperidiiniasetaatilla sopivassa liuottimessa ja lämpötilassa, joka on rajoissa $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$...huoneenlämpö, haluttujen syklopentaanijohdannaisten, joissa B on



b) kohdan a) mukaan saadut syklopenteenijohdannaiset käsitellään 1,3-propaanidiolilla lämpötilassa, joka on rajoissa huoneenlämpö ja $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, p-tolueenisulfonihapon ollessa läsnä, jolloin käsittelyt suoritetaan vedettömässä liuottimessa haluttujen syklopenteenijohdannaisten saamiseksi, joissa B on

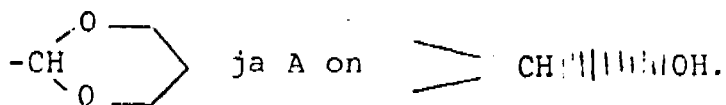


c) edellä kohdan b) mukaan saatua syklopenteenijohdannaista, jossa A on $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{S} \\ \diagup \\ \diagdown \end{array}$ käsitellään neutraalilla difenyyli-seleenihappoanhydridillä huoneenlämmössä ja sopivassa liuottimessa, halutun syklopenteenijohdannaisten saamiseksi, jossa B on



d) kohdan c) mukaan saatu syklopenteenijohdannainen käsitellään di-isobutyylialumiinihydridillä sopivassa vedettömässä liuottimessa ja lämpötilassa, joka on rajoissa $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$...huoneenlämpö, halutun syklopenteenijohdannaisten saamiseksi, jossa

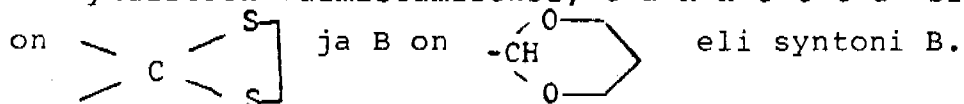
B on



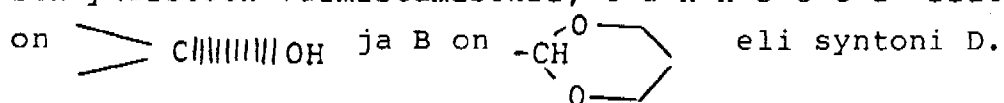
8. - Patenttivaatimuksen 7 a), 7 b) tai 7 d) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että liuottimena on bentseeni tai tolueeni.

- Patenttivaatimuksen 7 c) mukainen menetelmä, jossa liuottimena on dikloorimetaani.

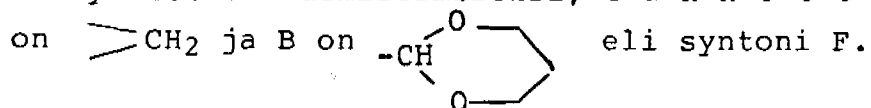
9. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä kaavan Ia mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että A



10. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä kaavan Ia mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että A



11. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä kaavan Ia mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että A



Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansöknings

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

H-2359995 (C7C 149/26)
H-2422924 (C7C 177/00)

DK

FR

GB

P-1404113 (C7C 149/26)

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

13.1.1988 S. Hietanen

Allekirjoitus