



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU 71138
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C Patentti myönnetty
(45) Patent myöntö 11.11.1986

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 D 307/935, 311/94
// C 07 C 177/00

(21) Patentihakemus — Patentansökning 773757
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 13.12.77
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag 13.12.77
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 01.07.78
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 14.08.86
(86) Kv. hakemus — Int. ansökan
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 31.12.76
14.01.77, 14.03.77, 21.03.77, 31.03.77
Italia-Italien(IT) 31041 A/76, 19283 A/77,
21171 A/77, 21412 A/77, 21863 A/77

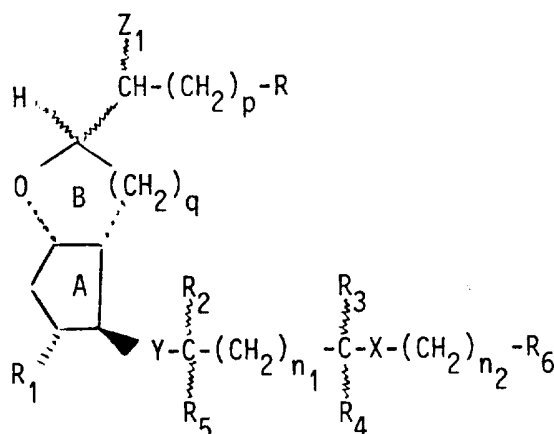
(71) Farmitalia Carlo Erba S.p.A., via Carlo Imbonati 24, 20159 Milano,
Italia-Italien(IT)

(72) Carmelo Gandolfi, Milano, Carlo Passarotti, Gallarate (Varese),
Alessandro Andreoni, Cologno Monzese (Milano),
Angelo Fumagalli, Monza (Milano), Franco Faustini, Milano,
Roberto Ceserani, Milano, Maria Maddalena Usardi, Milano,
Italia-Italien(IT)

(74) Munsterhielm Ky Kb

(54) Menetelmä terapeuttisesti tehokkaiden bisyklisten prostaglandiinien
valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva
bisykliska prostaglandiner

Tämä keksintö koskee menetelmää 2-oksa-bisyklisten prosta-
glandiinien valmistamiseksi, joiden kaava (I) on



jossa

R on karboksi tai C₁-C₆-alkoksykarbonyyli;

Z₁ on vety tai halogeeni;

p on nolla tai kokonaisluku 1-7;

71138

q on 1 tai 2;

R_1 on vety, hydroksi, C_1 - C_6 -alkoksi, alkanoyylioksi;

Y on $-CH_2CH_2-$, $-C\equiv C-$, $\begin{array}{c} H \\ \diagup \\ C=C \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} Z_2 \\ \diagup \\ \\ \diagdown \end{array}$ (cis) tai $\begin{array}{c} H \\ \diagup \\ C=C \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \\ \diagup \\ \\ \diagdown \\ Z_2 \end{array}$ (trans), joissa

Z_2 on vety tai halogeeni;

toinen ryhmistä R_2 ja R_5 on vety, C_1 - C_6 -alkyyli, C_2 - C_4 -alkenyyli, C_2 - C_4 -alkynyyli tai fenyyl, ja toinen hydroksi, C_1 - C_6 -alkoksi tai R_2 ja R_5 yhdessä muodostavat oksoryhmän;

kumpikin ryhmistä R_3 ja R_4 , jotka ovat samanlaiset tai erilaiset, voi olla vety, C_1 - C_6 -alkyyli tai fluori;

kumpikin luvuista n_1 ja n_2 , jotka voivat olla samanlaiset tai erilaiset, on nolla tai kokonaisluku 1-6;

X on $-O-$ tai $-(CH_2)_m-$, jossa m on nolla tai 1;

R_6 on (a') vety;

(b') C_1 - C_4 -alkyyli;

(c') C_5 - C_7 -monosykloalkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, joka on C_1 - C_6 -alkyyli tai C_1 - C_6 -alkoksi;

(d') fenyyl, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, joka on halogeeni, halo- C_1 - C_6 -alkyyli, C_1 - C_6 -alkyyli tai C_1 - C_6 -alkoksi;

(e') tyydytetty tai tyydyttymätön, viisiatominen, happiatomin sisältävä heteromonosyklinen rengas.

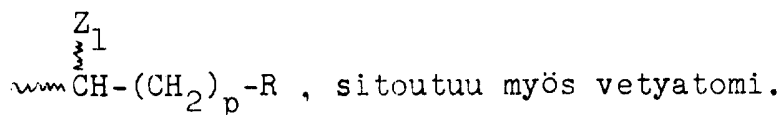
Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti ja eläinlääketieteellisesti hyväksyttävät suolat, kuten myös niiden optiset antipodit, t.s. enantiomeerit, optisten antipodien raseemiset seokset, geometriset isomeerit ja näiden seokset, sekä diastereoisomeerien seokset kuuluvat myös kyseisen keksinnön piiriin.

Tämän selityksen kaavoissa katkoviivat (||||) tarkoittavat, että syklopentaanirenkaaseen sitoutunut substituentti on α -konfiguraatiossa, t.s. renkaan tason alapuolella, 2-oksa-bisyykliseen-systeemiin sitoutunut substituentti on endo-konfiguraatiossa ja ketjuun sitoutunut substituentti on S-konfiguraatiossa; paksu täysiviiva (—) tarkoittaa, että syklopentaanirenkaaseen sitoutunut substituentti on β -konfiguraatiossa, t.s. renkaan tason yläpuolella, 2-oksa-bisyykliseen-systeemiin sitoutunut substituentti on ekso-konfiguraatiossa ja ketjuun sitoutunut substituentti on R-konfiguraatiossa; aaltomainen sidos ($\sim$) tarkoittaa, ettei substituentilla ole määrättyä stereokemiallista identtisyysyyttä, t.s. syklopentaanirenkaaseen sitoutunut substituentti voi olla joko α - tai β -konfiguraatiossa, 2-oksa-bisyykliseen-systeemiin sitoutunut substituentti voi olla joko endo- tai ekso-konfiguraatiossa ja ketjuun sitoutunut substituentti voi olla joko S- tai R-konfiguraatiossa.

Edellä esitetyn kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on heterosyklinen rengas B cis-kondensoitu syklopentaanirenkaalla A ja kaksi sidosta, joita on kuvattu pisteviivoilla (....), ovat molemmat α -konfiguraatiossa A-renkaaseen nähden.

Syklopentaanirenkaaseen A liittynyt β -konfiguraatiossa oleva sivuketju on trans-konfiguraatiossa α -kondensoituun heterosykliseen renkaaseen B nähden ja tästä johtuen se on ekso-substituentti 2-oksa-bisyykliseen-systeemiin nähden.

Heterosyklisen renkaan B hiiliatomiin, johon sitoutuu sivuketju



Kun sivuketju $\begin{array}{c} Z_1 \\ | \\ \sim\text{CH}-(\text{CH}_2)_p-\text{R} \end{array}$ on endo-konfiguraatiossa 2-oksa-bisyykliseen-systeemiin nähden, silloin kyseinen vetyatomi on ekso-substituentti ja sen ehdoton konfiguraatio on merkitty β :lla, kun

taas sivuketjun $\begin{array}{c} Z_1 \\ | \\ \sim\text{CH}-(\text{CH}_2)_p-\text{R} \end{array}$ ollessa ekso-konfiguraatiossa, silloin kyseinen vetyatomi on endo-substituentti ja sen ehdoton konfiguraatio on merkitty α :lla.

Keksinnön yhdisteet, joilla ketju $\overset{\text{Z}_1}{\underset{\text{3}}{\text{CH}}}-(\text{CH}_2)_p-\text{R}$ on ekso-konfiguraatiossa ja samaan renkaan B hiiliatomiin on sitoutunut vetyatomi, jolla on ehdottomasti α -absoluuttinen konfiguraatio, on merkitty $6\alpha\text{H}-6,9\alpha$ -oksidi- (kaava I ; $q = 1$) ja $5\alpha\text{H}-5,9\alpha$ -oksidi- (kaava I ; $q = 2$) prostaanihappojohdannaisina (prostaglandiininumero-

rointi), kun taas yhdisteet, joilla ketju $\overset{\text{Z}_1}{\underset{\text{3}}{\text{CH}}}-(\text{CH}_2)_p-\text{R}$ on endo-konfiguraatiossa ja samaan renkaan B hiiliatomiin on sitoutunut vetyatomi, jolla on ehdottomasti β -absoluuttinen konfiguraatio, on merkitty $6\beta\text{H}-6,9\alpha$ -oksidi- (kaava I ; $q = 1$) ja $5\beta\text{H}-5,9\alpha$ -oksidi- (kaava I ; $q = 2$) prostaanihappojohdannaisina (prostaglandiininumerointi). Vaihtoehtoisesti $6\alpha\text{H}-6,9\alpha$ -oksidi-prostaanihappojohdannaiset on merkitty (2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'-ekso-yyli)-alkaanihappojohdannaisina, $5\alpha\text{H}-5,9\alpha$ -oksidi-prostaanihappojohdannaiset on merkitty (2'-oksa-bisyklo[4,3,0]nonan-3'-yyli)-alkaanihappojohdannaisina, $6\beta\text{H}-6,9\alpha$ -oksidi-prostaanihappojohdannaiset on merkitty (2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'-endo-yyli)-alkaanihappojohdannaisina ja $5\beta\text{H}-5,9\alpha$ -oksidi-prostaanihappojohdannaiset on merkitty (2'-oksa-bisyklo[4,3,0]nonan-3'-endo-yyli)-alkaanihappojohdannaisina. $6\alpha\text{H}-6,9\alpha$ -oksidi- ja $5\alpha\text{H}-5,9\alpha$ -oksidi-prostaanihappojohdannaisilla on suurempi kromatografinen liikkuvuus (t.s. suurempi R_f -arvo) ja vähemmän positiivinen valon polarointitason kiertämisvoima ($[\alpha]_D$) kuin vastaavilla $6\beta\text{H}-6,9\alpha$ -oksidi- ja $5\beta\text{H}-5,9\alpha$ -oksidijohdannaisilla.

Kaikki yllä olevat huomautukset koskevat luonnollisia yhdisteitä; d,l-yhdisteet ovat seoksia, jotka sisältävät ekvimolaariset määrät nat-yhdisteitä, joilla on edellä esitetty absoluuttinen stereokemia, ja ent-yhdisteitä, jotka ovat edellisten peilikuvia; ent-yhdisteillä kaikkien asymmetriakeskusten stereokemiallinen konfiguraatio on päinvastoin kuin luonnollisilla yhdisteillä ja etuliite ent tarkoittaa juuri tätä.

Keksinnöllinen rakenteellinen piirre, joka erottaa yhdisteet tunnetuista, vastaavista PGI_2 -yhdisteistä, on sidos, joka yhdistää ylemmän ketjun oksa-bisykliseen systeemiin, se on tyydyttymätön prostasykliineissä, kun taas tämän keksinnön mukaisissa yhdisteissä se on tyydyttynyt. Tällainen rakenteellinen ero näyttelee suurta osaa stabiilisuudessa, koska johtuen mainitusta tyydyttymättömästä sidoksesta, prostasykliinillä on labiili enoli-eetterimäinen rakenne, joka tekee yhdisteen hyvin pysymättömäksi, kun taas tämän keksinnön mukaiset yhdisteet, joissa mainittu sidos on tyy-

dyttynyt, ovat siten, enoli-eetterimäisen rakenteen puuttuessa, erittäin pysyviä yhdisteitä.

Alkyyli-, alkenyyli-, alkynyyli-, alkoksi- ja alkanoyylioksiryhmät ovat haaroittuneita tai suoraa ketjurihmää.

R on mieluummin vapaa, suolan muodossa oleva tai esteröity karboksi. Halo- C_1-C_6 -alkyyli-ryhmä on mieluummin trihalo- C_1-C_6 -alkyyli, erityisesti trifluorimetyyli.

C_1-C_6 -alkyyli-ryhmä on mieluummin metyyli, etyyli tai propyyli.

C_1-C_6 -alkoksyryhmä on mieluummin metoksi, etoksi tai propoksi.

C_2-C_4 -alkenyyli-ryhmä on mieluummin vinyyli.

C_2-C_4 -alkynyyli-ryhmä on mieluummin etynyyli.

Kun R on esteröity karboksyyli-ryhmä, se on mieluummin $-COOR_C$ -ryhmä, jossa R_C on C_1-C_6 -alkyyli-ryhmä, erityisesti metyyli.

Z_1 on mieluummin vety.

Kun Z_1 on halogeeni, se on mieluummin kloori tai bromi.

p on mieluummin kokonaisluku 1-3.

Kun R_1 on alkanoyylioksi, se on erityisesti C_2-C_6 -alkanoyylioksi esim. asetoksi tai propionyylioksi.

Kun Z_2 on halogeeni, se on mieluummin kloori, bromi tai jodi.

Ryhmät R_3 ja R_4 ovat, toisistaan riippumatta, mieluummin vety, C_1-C_6 -alkyyli tai fluori.

n_1 on mieluummin nolla tai kokonaisluku 1-3 ; n_2 on mieluummin kokonaisluku 1-3.

Kun R_6 on C_5-C_7 -monosykloalkyyli, se on syklopentyyli, sykloheksyyli tai sykloheptyyli.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti ja eläinlääketieteellisesti hyväksyttäviä suoloja ovat esim. farmaseuttisesti ja eläinlääketieteellisesti hyväksyttävät emäkset. Farmaseuttisesti ja eläinlääketieteellisesti hyväksyttäviä emäksiä ovat joko epäorgaaniset emäkset, kuten esimerkiksi alkaliset ja maa-alkaliset hydroksit sekä myös alumiini- ja sinkkihydroksidit, tai orgaaniset emäkset, esim. orgaaniset amiinit, kuten metyyliamiini, dimetyyliamiini, trimetyyliamiini, etyyliamiini, dibutyliamiini, N-metyyli-N-heksyyliamiini, dekyliamiini, dodekyliamiini, allyyliamiini, syklopentyyliamiini, sykloheksyyliamiini, bentsyyliamiini, dibentsyyliamiini, α -fenyyli-etyyliamiini, β -fenyyli-etyyliamiini,

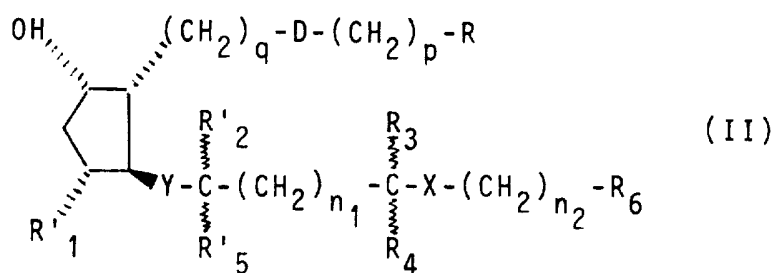
etyleenidiamiini, dietyleenitriamiini, morfoliini, piperidiini, pyrrolidiini, piperatsiini sekä myös neljän viimeksi mainitun emäksen alkyyl johdannaiset, mono-, di- ja tri-etanoliamiini, etyyli-dieta-noliamiini, N-metyyli-etanoliamiini, 2-amino-1-butanoli, 2-amino-2-metyyli-1-propanoli, N-fenyyli-etanoliamiini, galaktamiini, N-metyyli-glukamiini, N-metyyli-glukoosi-amiini, efedriini, prokaiini, dehydroabietyyliamiini, lysiini, arginiini ja muut α - tai β -aminohapot.

Keksinnön mukaisia edullisia suoloja ovat kaavan (I) mukaisen yhdisteiden suolat, joissa R on $-COOR_d$, jossa R_d on farmaseuttisesti tai eläinlääketieteellisesti hyväksyttävä kationi, joka on muodostunut jostain edellä mainitusta emäksestä.

Keksinnön mukaisia erityisen edullisia yhdisteitä ovat 6 β H-6,9 α -oksidi- ja 5 β H-5,9 α -oksidiyhdisteet, joilla on kaava (I), jossa R on vapaa karboksiryhmä ja R_6 on C_1 - C_4 -alkyyli, C_5 - C_7 -monosykloalkyyli tai mahdollisesti substituoitu fenyyli. Etuliitteitä nor-, dinor-, trinor-, tetranor- jne. on käytetty merkittäessä kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joilla syklopentaanirenkaaseen A sitoutunut sivuketju on yksi, kaksi, kolme, neljä jne. hiiliatomia lyhyempi kuin vastaava ketju luonnollisissa prostaglandiineissa.

Keksinnön mukaiset yhdisteet on valmistettu:

a) halosyklisoimalla kaavan (II) mukainen yhdiste



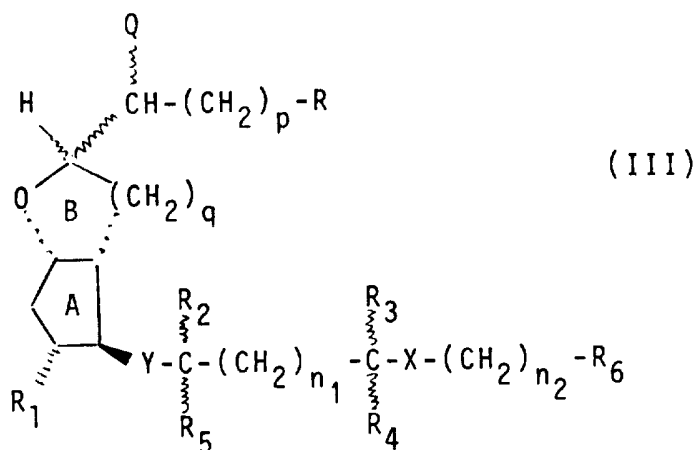
jossa

R, p, q, Y, n_1 , n_2 , R_3 , R_4 , X ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä, D on cis- tai trans- $CH=CH$,

R'_1 on vety, hydroksi, C_1 - C_6 -alkoksi, alkanoyylioksi tai tunnettu eetterisen happiatomin välityksellä renkaaseen sitoutunut suojaryhmä; toinen ryhmistä R'_2 ja R'_5 on vety, C_1 - C_6 -alkyyli, C_2 - C_4 -alkenyyl, C_2 - C_4 -alkynyyl tai fenyyli ja toinen on hydroksi, C_1 - C_6 -alkoksi tai

tunnettu eetterisen happiatomin välityksellä ketjuun sitoutunut suojaryhmä, tai R'_2 ja R'_5 yhdessä muodostavat oksoryhmän, jolloin saadaan, kun on poistettu mahdollisesti esiintyvät, tunnetut suojaryhmät, kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa Z_1 on halogeeni ja tarvittaessa de-eetteröidään saatu yhdiste; tai

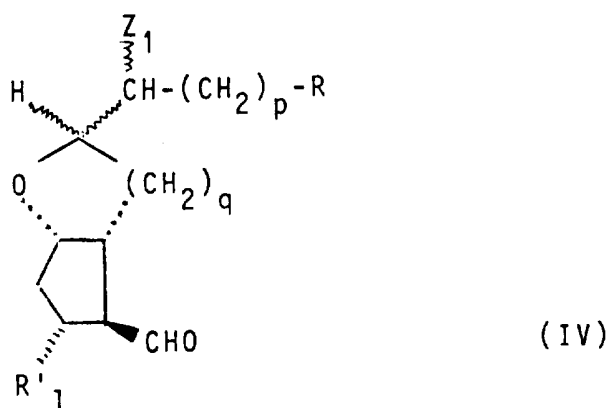
b) kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa Z_1 on vety, saamiseksi pelkistetään kaavan (III) mukainen yhdiste



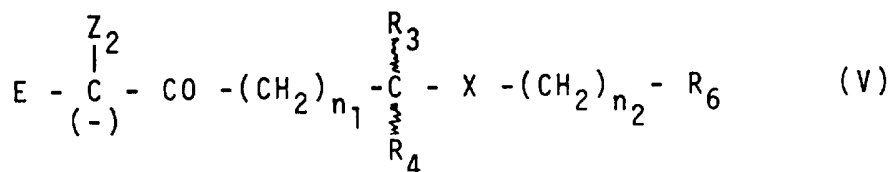
jossa

Q on halogeeni tai $\sim\text{Hg}^{(+)}Z^{(-)}$ -ryhmä, jossa $Z^{(-)}$ on $\text{OH}^{(-)}$ tai hapon anioninen tähde, R , p , q , R_1 , Y , R_2 , R_5 , R_3 , R_4 , n_1 , n_2 , X ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä; tai

c) annetaan kaavan (IV) mukaisen yhdisteen



jossa R , p , Z_1 , q ja R'_1 tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoida kaavan (V) mukaisen yhdisteen kanssa

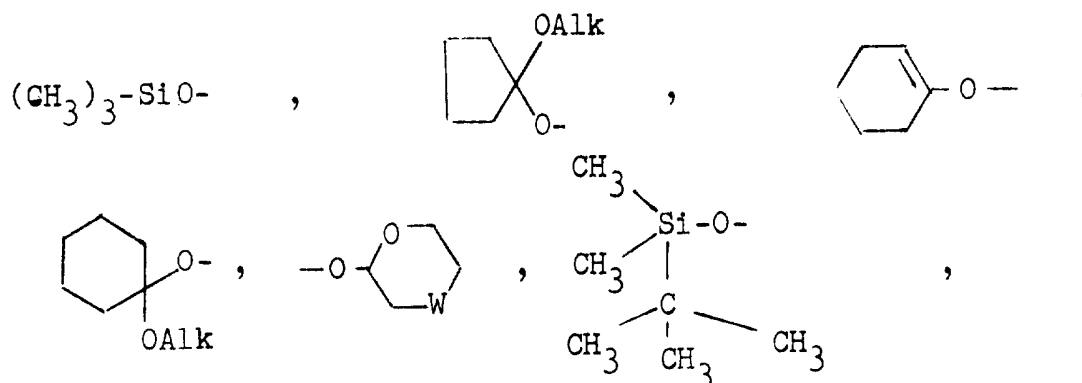


jossa E on $(C_6H_5)_3P^{(+)}$ - tai $(R_eO)_2\overset{O}{\underset{\uparrow}{P}}$ -ryhmä, jossa kumpikin R_e -ryhmä, jotka ovat samanlaiset tai erilaiset, on alkyyli tai fenyyli ja Z_2 , R_3 , R_4 , n_1 , n_2 , X ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä, jolloin saadaan, kun on poistettu mahdollisesti esiintyvät tunnetut suojaryhmät, kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_2 ja R_5 yhdessä muodostavat oksoryhmän ja Y on $-CH=CZ_2-$, jossa Z_2 tarkoittaa samaa kuin edellä, ja haluttaessa saada kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa toinen ryhmistä R_2 ja R_5 on vety ja toinen on hydroksi ja Y on $-CH=CZ_2-$, jossa Z_2 tarkoittaa samaa kuin edellä, pelkistetään kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_2 ja R_5 yhdessä muodostavat oksoryhmän ja Y on $-CH=CZ_2-$, jossa Z_2 tarkoittaa samaa kuin edellä, tai haluttaessa muutetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_2 ja R_5 yhdessä muodostavat oksoryhmän ja Y on $-CH=CZ_2-$, jossa Z_2 tarkoittaa samaa kuin edellä, kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa toinen ryhmistä R_2 ja R_5 on hydroksi ja toinen on C_1-C_6 -alkyyli, C_2-C_4 -alkenylyli, C_2-C_4 -alkynylyli tai fenyyli, ja haluttaessa kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa toinen ryhmistä R_2 ja R_5 on C_1-C_6 -alkoksi ja toinen on vety, C_1-C_6 -alkyyli, C_2-C_4 -alkenylyli, C_2-C_4 -alkynylyli tai fenyyli ja Y on $-CH=CZ_2-$, jossa Z_2 tarkoittaa samaa kuin edellä, eetteröidään kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa toinen ryhmistä R_2 ja R_5 on hydroksi ja toinen on vety, C_1-C_6 -alkyyli, C_2-C_4 -alkenylyli, C_2-C_4 -alkynylyli tai fenyyli ja Y on $-CH=CZ_2-$, jossa Z_2 tarkoittaa samaa kuin edellä, tai haluttaessa saada kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa Y on $-C\equiv C-$ ja Z_1 on vety, dehydrohalogenoidaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa Z_1 on vety ja Y on $-CH=CZ_2-$ jossa Z_2 on halogeeni, tai haluttaessa saada kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa Z_1 on vety, ja R_2 ja R_5 yhdessä muodostavat oksoryhmän ja Y on $-C\equiv C-$, dehydrohalogenoidaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa Z_1 on vety, R_2 ja R_5 yhdessä muodostavat oksoryhmän ja Y on $-CH=CZ_2-$, jossa Z_2 on halogeeni, ja/tai haluttaessa erotellaan isomeerien seos yksittäisiksi isomeereiksi.

Edellä esitettyjen esimerkkien vaihtoehtoisissa kohdissa, kun yhdisteelle on erityisesti mainittu ainoastaan yksi tai muutama substituentti, on ymmärretty, että muilla substituentteilla on kaikki ne merkitykset, jotka aikaisemmin esitettiin kaavan (I) yhteydessä.

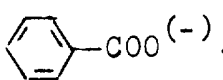
Tunnetut suojaryhmät, t.s. eetteriryhmät, ovat muutettavissa hydroksiryhmiksi lievässä reaktio-olosuhteissa, esim. happamalla hydrolyysillä. Esimerkkejä ovat asetaalieetterit, enolieetterit ja siilylieetterit.

Edullisia ryhmiä ovat



jossa W on $-\text{O}-$ tai $-\text{CH}_2-$ ja Alk on alempi alkyyliryhmä.

Kun kaavan (III) mukaisessa yhdisteessä Q edustaa $\text{wHg}^{(+)}\text{Z}^{(-)}$ -ryhmää, jossa $\text{Z}^{(-)}$ on hapon anioninen happotähde, $\text{Z}^{(-)}$ on mieluummin $\text{Cl}^{(-)}$, $\text{Br}^{(-)}$, $\text{I}^{(-)}$, $\text{R}_8\text{-COO}^{(-)}$, jossa R_8 on mahdollisesti halo-substituoitu $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -alkyyliryhmä (mieluummin $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyyli tai trifluorimetyyli) ja $\text{R}_9\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COO}^{(-)}$, jossa R_9 on esim. vety, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyyli, halogeeni, esim. bromi tai trifluorimetyyli.

$\text{Z}^{(-)}$ on mieluummin $\text{Cl}^{(-)}$, $\text{Br}^{(-)}$, $\text{CH}_3\text{COO}^{(-)}$, $\text{CF}_3\text{COO}^{(-)}$ tai .

Kaavan (II) mukaisen yhdisteen halosyklisointi voidaan suorittaa inertissä liuottimessa joko stökiometrisellä määrällä tai pienellä ylimäärällä halogenoimisainetta emäksen läsnäollessa tai ilman sitä.

Edullisia halogenoimisaineita ovat esim. jodi, bromi, kloori, bromidioksaani, bromipyridiini, $\text{Br}_2\cdot\text{pyridiini}\cdot\text{HBr}$, KI_3 , pyrrolidoni-hydrotribromidi, N-haloamidi kuten N-kloori-sukkinimidi, N-bromi-sukkinimidi, N-jodi-sukkinimidi, kuparihalogenidit kuten CuCl_2 tai CuBr_2 , seoshalogenidit kuten ICl tai IBr , kuten myös alkalisten kloridien ja alkalisten kloraattien seokset, alkalisten bromidien ja alkalisten bromaatien seokset tai alkalisten jodidien ja alkalisten bromaatien seokset.

Sopivia liuottimia ovat esim. halogenoidut hiilivedyt kuten CHCl_3 , CCl_4 , CH_2Cl_2 ; alifaattiset hiilivedyt kuten n-heksaani, n-heptaani; sykloalifaattiset hiilivedyt kuten sykloheksaani; aromaattiset hiilivedyt kuten bentseeni, tolueeni, pyridiini, sykliset ja

lineaariset eetterit esim. dioksaani, tetrahydrofuraani, dietyylieetteri, dimetoksietaani; kuten myös näiden seokset.

Parhaimpia liuottimia ovat halogenoidut hiilivedyt esim. CH_2Cl_2 , koska sekä kaavan (III) mukainen yhdiste että halogenoimisaine ovat tavallisesti näihin liuottimiin liukenevia.

Stökiometrinen määrä emästä on tarpeen kun halosyklisointireaktion kuluessa syntyy halogeenivetyhappoa.

Tällainen emäs voi olla epäorgaaninen emäs esim. alkalinen tai maa-alkalinen oksidi, karbonaatti tai bikarbonaatti esim. CaO , CaCO_3 tai K_2CO_3 , NaHCO_3 , Na_2CO_3 ; orgaaninen emäs kuten tertiäärinen amiini esim. trietyyliamiini; tai aromaattinen emäs esim. pyridiini tai alkyli-substituoitu pyridiini tai anioninen ioninvaihtoharts.

Halosyklisointireaktio suoritetaan mieluummin lämpötilassa, joka vaihtelee noin -70°C :sesta noin 100°C :seen; mieluummin reaktio suoritetaan huoneen lämpötilassa.

Reaktioaika vaihtelee muutamasta minuutista useaan päivään, muttei tavallisesti ylitä kahta tuntia ja usein reaktio tapahtuu täydellisesti muutamassa minuutissa.

Kun muita tyydyttämättömiä sidoksia esiintyy kaavan (II) mukaisessa yhdisteessä, paitsi substituentti D:hen sisältyvä kaksoissidos, näihin tyydyttämättömiin sidoksiin saattaa liittyä halogeeni halosyklisointireaktion aikana. Liittyneet halogeenit voidaan helposti poistaa, jotta saadaan alkuperäiset tyydyttämättömät sidokset, käsittelemällä reaktiotuotetta alkalisella tai maa-alkalisella jodidilla sopivassa liuottimessa kuten esim. asetonissa, lämpötilassa, joka vaihtelee huoneen lämpötilasta palautuslämpötilaan, mutta mieluummin huoneen lämpötilassa. Reaktioaika voi vaihdella noin 2-3:sta tunnista noin 2-3:een päivään.

Kun on tarpeen poistaa eetterisen happiatomin välityksellä renkaaseen tai ketjuun sitoutuneet tunnetut suojaryhmät, tämä suoritetaan mieluummin lievän happaman hydrolyysin olosuhteissa esim. mono- tai polykarboksyylihapolla kuten muurahais-, etikka-, oksaali-, sitruuna- tai viinihapolla ja liuottimessa, mikä voi olla vesi, aseton, tetrahydrofuraani, dimetoksietaani tai alempi alifaattinen alkoholi tai sulfonihapolla esim. p-tolueenisulfonihapolla liuottimessa kuten alemmassa alifaattisessa alkoholissa esim. kuivassa metanolissa tai kuivassa etanolissa, tai polystyreeni-sulfonihartsilla.

Käytetään esimerkiksi 0,1-0,25 N polykarboksyylihappoa (esim. oksaali- tai sitruunahappoa) toisen sopivan, alhaalla kiehuvan liuottimen läsnäollessa, joka on sekoittuva veden kanssa ja joka voidaan

helposti poistaa tyhjössä reaktion päätyttyä.

Kaikki tässä keksinnössä esitetyt syklisointireaktiot kuten esim. edellä esitetty kaavan (II) mukaisen yhdisteen halosyklisointi, josta saatiin kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa Z_1 on halogeeni, tai alla esitetty kaavan (II) mukaisen yhdisteen syklisointi, jolloin saadaan kaavan (III) mukainen yhdiste, jossa Q on $\sim\text{Hg}^{(+)}Z^{(-)}$, ja kaavan (VI) mukaisen yhdisteen syklisointi, ovat mekanismiltaan identtisiä reaktioita ja isomeerien lukumäärä reaktioseoksessa on sama kaikille yllä esitetyille syklisointireaktioille. Täten esim. kaavan (II) mukaisen yhdisteen halosyklisointi voi johtaa neljän komponentin seokseen, t.s. kaavan (I) mukaisiin yhdisteisiin, joissa Z_1 on halogeeni, käsittäen diastereoisomeeriparin, jolla on sivuketju $\sim\text{CH}-(\text{CH}_2)_p\text{-R}$ ekso-konfiguraatiossa ja

yhdisteet eroavat toisistaan halogeenin Z_1 :n S- tai R-konfiguraatiossa, ja toisen diastereoisomeeriparin, jolla sivuketju

$\sim\text{CH}-(\text{CH}_2)_p\text{-R}$ on endo-konfiguraatiossa ja yhdisteet eroavat toisistaan halogeenin Z_1 :n S- tai R-konfiguraatiossa. Koska endo-isomeerien kromatografinen liikkuvuus (R_f) on selvästi erilainen kuin ekso-isomeerien kromatografinen liikkuvuus, kahden endo- (tai ekso-) isomeerin, jotka eroavat toisistaan vain Z_1 -substituentin S- tai R-konfiguraatiossa, R_f -arvojen välinen ero on hyvin pieni.

Diastereoisomeeripari, jolla on ketju $\sim\text{CH}-(\text{CH}_2)_p\text{-R}$ ekso-

-konfiguraatiossa voidaan erottaa diastereoisomeeriparista, jolla sanottu ketju on endo-konfiguraatiossa, fraktioivasti kiteyttämällä esim. dietyylieetteristä mutta mieluummin preparatiivisella ohutlevykromatografialla, pylväskromatografialla tai korkeapaine-neste-kromatografialla.

Suoritettaessa erotus preparatiivisilla ohutlevyillä tai pylväskromatografialla käytetään mieluummin piihappogeeliä tai magnesiumsilikaattia kiinteänä faasina ja eluointiliuoksena metyleenikloridia, dietyylieetteriä, isopropyylieetteriä, etyyliasetaattia, bentseeniä, metyyliasetaattia, sykloheksaania tai näiden seoksia.

Kaavan (III) mukaisen yhdisteen pelkistäminen voidaan suorittaa käsittelemällä yhdistettä hydridien seoksella kuten alkalisilla esim. natrium-, kalium- tai litiumboorihydrideillä, maa-alkalisilla esim. kalsium- tai magnesiumboorihydrideillä, inertissä liuottimessa, joka on mieluummin veteen sekoittuva kuten tetrahydrofuraani, dimetoksietaani tai alempi alifaattinen alkoholi esim. metanoli tai etanoli; tai tri(n-butyyl)tinahydridillä bentseenissä tai tolueenissa, mieluummin bentseenissä; tai myös käsittelemällä yhdistettä hydratsiinihydraatilla alemmassa alifaattisessa alkoholissa esim. metanolissa tai etanolissa, lämpötilan vaihdellessa huoneen lämpötilan ja käytetyn liuottimen palautuslämpötilan välillä.

Haluttaessa saada kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joilla Z_1 on vety ja R_2 ja R_5 yhdessä muodostavat oksoryhmän, kaavan (III) mukaisen yhdisteen pelkistys suoritetaan mieluummin tri(n-butyyl)tinahydridillä lyhyellä reaktioajalla, joka mieluummin vaihtelee noin 5 minuutista noin puoleen tuntiin.

Yllä kuvatussa kaavan (III) mukaisen yhdisteen pelkistyksessä hiiliatomi, johon sitoutuu substituentti Q, menettää asymmetriansa ja tästä johtuen reaktioprosessin lopussa reaktioseoksessa olevien mahdollisten diastereoisomeerien lukumäärä on puolet lähtöaineeseen sisältyneiden diastereoisomeerien lukumäärästä.

Kun kaavan (V) mukaisessa yhdisteessä E on $(R_eO)_2 \overset{O}{\underset{\uparrow}{P}}^-$, missä R_e on aryyli, se on fenyyli; kun R_e on alkyyli, se on mieluummin C_1 - C_6 -alkyyli.

Kaavan (IV) mukaisen aldehydin ja kaavan (V) mukaisen yhdisteen välinen reaktio suoritetaan siten, että kaavan (V) mukaista yhdistettä

on ylimäärin esim. ainakin 1,01 mooliekvivalenttia kaavan (V) mukais-
ta yhdistettä jokaista kaavan (IV) mukaisen yhdisteen moolia kohden.

Mitä tahansa inerttiä liuotinta voidaan käyttää kuten lineaarisia
tai syklisiä eettereitä esim. etyylietteriä, tetrahydrofuraania, di-
oksaania, dimetoksietaania, alifaattisia tai aromaattisia hiilivetyjä
esim. n-heptaania, n-heksaania, bentseeniä, tolueenia tai halogenoi-
tuja hiilivetyjä esim. metyleenikloridia, tetrakloorietaania ja myös
näiden liuottimien seoksia. Reaktiolämpötila voi vaihdella liuotti-
men jäätymispisteen ja kiehumispisteen välillä.

Kun reaktiossa käytetään kaavan (V) mukaista yhdistettä, jossa

E on $(R_3O)_2\overset{O}{\underset{\uparrow}{P}}-$, lämpötila on mieluummin huoneen lämpötila, t.s. noin
10°C:sesta noin 25°C:seen, kun käytetään kaavan (V) mukaista yhdistet-
tä, jossa E on $(C_6H_5)_3\overset{+}{P}-$, lämpötila on mieluummin liuottimen palautus-
lämpötila.

Kaavan (IV) ja kaavan (V) mukaisten yhdisteiden välisen reaktion
tuote on seos kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa Y on trans-CH=CZ₂,
jossa Z₂ tarkoittaa samaa kuin edellä, ja kaavan (I) mukaista yhdis-
tettä, jossa Y on cis-CH=CZ₂, jossa Z₂ tarkoittaa samaa kuin edellä,
suhteiden vaihdellessa likipitään 90:10 ja 95:5.

Kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa Y on trans-CH=CZ₂-, jossa
Z₂ tarkoittaa samaa kuin edellä, voidaan erottaa seoksesta kiteyttä-
mällä sopivasta liuottimesta, kun taas kaavan (I) mukainen yhdiste,
jossa Y on cis-CH=CZ₂-, jossa Z₂ tarkoittaa samaa kuin edellä, voi-
daan saada konsentroimalla emäliuos ja sen jälkeen jäännös erotetaan
kromatografoimalla joko pylväässä tai preparatiivisella TLC-kromato-
grafiolla, käyttäen piihappogeeliä tai magnesiumsilikaattia kantaja-
faasina ja esim. metyleenikloridia, dietyylietteriä, isopropyylieet-
teriä, etyyliasetaattia, bentseeniä, sykloheksaania tai näiden seok-
sia eluointiliuottimina. Jos tunnettuja suojaryhmiä esiintyy, niiden
poistaminen voidaan suorittaa lievällä happamalla hydrolyysillä, kuten
esitettiin aikaisemmin halosyklisointi- ja pelkistysreaktioiden yhtey-
dessä saatujen yhdisteiden kohdalla.

Yhden ainoan reaktion, joka on 1.2 polaarinen additio karbonyy-
liryhmään, erilaisina sovellutuksina on pidettävä sekä kaavan (I) mu-
kaisen yhdisteen, jossa R₂ ja R₅ yhdessä muodostavat oksoryhmän ja Y
on -CH=CZ₂-, jossa Z₂ tarkoittaa samaa kuin edellä, mahdollista pel-
kistämistä, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa Y on
-CH=CZ₂-, jossa Z₂ tarkoittaa samaa kuin edellä ja jossa toinen ryh-

mistä R_2 ja R_5 on vety ja toinen on hydroksi, että kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa R_2 ja R_5 yhdessä muodostavat oksoryhmän ja Y on $-\text{CH}=\text{CZ}_2-$, jossa Z_2 tarkoittaa samaa kuin edellä, mahdollista muuttamista kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa Y on $-\text{CH}=\text{CZ}_2-$, jossa Z_2 tarkoittaa samaa kuin edellä ja toinen ryhmistä R_2 ja R_5 on hydroksi ja toinen on C_1 - C_6 -alkyyli, C_2 - C_4 -alkenyyl, C_2 - C_4 -alkynyyl tai fenyyli.

Kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa Y on $-\text{CH}=\text{CZ}_2-$, jossa Z_2 tarkoittaa samaa kuin edellä ja jossa toinen ryhmistä R_2 ja R_5 on vety ja toinen on hydroksi, saamiseksi suoritetaan kaavan (I) mukaisen, saadun yhdisteen, jossa R_2 ja R_5 yhdessä muodostavat oksoryhmän ja Y on $-\text{CH}=\text{CZ}_2-$, jossa Z_2 tarkoittaa samaa kuin edellä, mahdollinen pelkistäminen mieluummin alkalilla tai ma-alkalisella metalliboori-hydridillä, mieluummin natrium-, litium-, kalsium-, magnesium- tai sinkkiboorihydridillä, käyttäen 0,5:stä moolista 6:een mooliin pelkistävää ainetta jokaista kaavan (I) mukaisen yhdisteen, moolia kohti. Reaktio voidaan suorittaa joko vesipitoisissa tai vedettömissä liuotteissa liuottimissa kuten lineaarisissa tai syklisissä eettereissä esim. etyylietterissä, tetrahydrofuraanissa, dimetoksietaanissa, dioksaanissa tai alifaattisissa tai aromaattisissa hiilivedyissä esim. n-heptaanissa tai bentseenissä tai halogenoiduissa hiilivedyissä esim. metyleenikloridissa tai hydroksyloiduissa liuottimissa esim. etyyli-, metyyli- tai isopropyylialkoholissa tai näiden liuottimien seoksissa.

Reaktiolämpötila voi vaihdella noin -40°C :sen ja käytetyn liuottimen kiehumispisteen välillä, mutta mieluummin lämpötila vaihtelee noin -20°C :sen ja noin 25°C :sen välillä.

Tämä reaktio johtaa kahden epimeerisen S- $(-\text{C}-\begin{array}{c} \text{OH} \\ \nearrow \\ \text{H} \end{array})$ ja R- $(-\text{C}-\begin{array}{c} \text{OH} \\ \nwarrow \\ \text{H} \end{array})$ alkoholin seoksen syntymiseen, josta yksittäiset epimeerit voidaan erottaa haluttaessa fraktioivasti kiteyttämällä esim. di-etyylieetteristä, n-hekseenistä, n-heptaanista, sykloheksaanista mutta mieluummin erotetaan epimeerit kromatografoimalla joko piihappogeeli- tai magnesium-silikaattipylväällä tai preparatiivisella TLC-kromatografiolla esim. piihappogeelillä, eluointiliuoksena esim. CH_2Cl_2 , etyylietteri, isopropyylieetteri, etyyliasetaatti, metyyliasetaatti, bentseeni, sykloheksaani tai näiden liuottimien seos, tai erotetaan epimeerit korkeapaine-neste-kromatografiolla.

Kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa R_2 ja R_5 yhdessä muodostavat oksoryhmän ja Y on $-\text{CH}=\text{CZ}_2-$, jossa Z_2 tarkoittaa samaa kuin edellä, mahdollinen muuttaminen kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa toinen ryhmistä R_2 ja R_5 on hydroksi ja toinen on C_1 - C_6 -alkyyli, C_2 - C_4 -alkenyyli, C_2 - C_4 -alkynyli tai fenyyli ja jossa Y on $-\text{CH}=\text{CZ}_2-$, jossa Z_2 tarkoittaa samaa kuin edellä, voidaan suorittaa käsittelemällä yhdistettä Grignardin-reagenssilla, jolla on kaava $\text{R}''-\text{MgHal}$, jossa Hal on halogeeni, mieluummin bromi tai jodi ja R'' on C_1 - C_6 -alkyyli, C_2 - C_4 -alkynyli, C_2 - C_4 -alkenyyli tai fenyyli, mieluummin metyyli, vinyyli, etyyli, fenyyli. Grignardin-reaktiossa käytetään 1,05-2 moolia magnesiumjohdannaista jokaista ketonimoolia kohden, työskennellään vedettömissä liuottimissa, jotka voivat olla lineaarisia tai syklisiä eettereitä esim. etyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani, dimetoksietaani tai alifaattisia tai aromaattisia hiilivetyjä esim. n-heptaani, n-heksaani, bentseeni, tolueeni, lämpötilan vaihdellessa likimäärin -70°C :sta käytetyn liuottimen kiehumispisteeseen. Mieluummin lämpötilat vaihtelevat -60°C :sta 10°C :seen.

Kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa Y on $-\text{CH}=\text{CZ}_2-$, jossa Z_2 tarkoittaa samaa kuin edellä ja toinen ryhmistä R_2 ja R_5 on alkoksi ja toinen on vety, C_1 - C_6 -alkyyli, C_2 - C_4 -alkenyyli, C_2 - C_4 -alkynyli tai fenyyli, saamiseksi suoritetaan kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa Y on $-\text{CH}=\text{CZ}_2-$, jossa Z_2 tarkoittaa samaa kuin edellä ja toinen ryhmistä R_2 ja R_5 on hydroksi ja toinen on vety, C_1 - C_6 -alkyyli, C_2 - C_4 -alkenyyli, C_2 - C_4 -alkynyli tai fenyyli, mahdollinen eetteröinti esim. saattamalla se reagoimaan mahdollisesti aryyli-substituoidun diatsoalkanin kanssa, katalyytin kuten fluori-boorihapon tai booritrifluoridin läsnäollessa, orgaanisessa liuottimessa kuten dikloorimetaanissa tai saattamalla vapaa tai suolan muodossa oleva hydroksiryhmä reagoimaan alkyyli- tai aralkyyli-halogenidin kanssa emäksen läsnäollessa esim. hopeaoksidin, liuottimena esim. dimetyylisulfoksidi tai dimetyyliformamidi.

Kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa Z_1 on vety ja Y on $-\text{CH}=\text{CZ}_2-$, jossa Z_2 on halogeeni, mahdollinen dehydrohalogeenointi, niin että saadaan vastaavat kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa Z_1 on vety ja Y on $-\text{C}\equiv\text{C}-$, voidaan suorittaa käyttämällä dehydrohalogeenimisainetta, mieluummin dimetyylisulfinylikarbanionia, jolla on kaavan $\text{CH}_3\text{SOCH}_2^{(-)}$, diatsobisykloundekeenia, diatsobisyklononeenia, amidia tai alkalimetallin alkoksidia. Emäksistä dehydrohaloge-

noimisainetta voidaan käyttää 1-5 mooliekvivalenttia, mieluummin 1,5-1,8 mooliekvivalenttia, jokaista kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa Y on $-\text{CH}=\text{CZ}_2-$, jossa Z_2 on halogeeni, moolia kohden.

Tämä dehydrohalogeenoinismenetelmä suoritetaan mieluummin happiatmosfäärissä, inertissä liuottimessa kuten dimetyylisulfoksidissa, dimetyyliformamidissa, heksametyylifosforiamidissa; lineaarissa tai sykliisessä eetterissä esim. dimetoksietaanissa, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa; aromaattisessa hiilivedyissä esim. bentseenissä, tolueenissa; tai nesteytetyssä ammoniakissa tai näiden liuottimien seoksessa.

Reaktiolämpötila voi vaihdella ammoniakin nesteyttämislämpötilan ja 100°C :sen välillä, mutta mieluummin se on huoneen lämpötila.

Riippuen liuottimesta, reaktiolämpötilasta ja käytetyn dehalogeenoisaineen ja yhdisteen välisestä moolisuhteesta, reaktioaika voi vaihdella muutamasta minuutista useaan tuntiin.

Kaavan (I) mukaisen yhdisteen mahdollinen muuttaminen toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, kuten myös kaavan (I) mukaisen yhdisteen suolan muodostaminen, vapaan yhdisteen muodostaminen suolasta ja isomeerien erottaminen seoksesta, voidaan suorittaa tunnetuilla menetelmillä.

Täten esim. kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa toinen ryhmistä R_2 ja R_5 on vety ja toinen hydroksi, voidaan muuttaa hapettamalla kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_2 ja R_5 yhdessä muodostavat oksoryhmän. Hapetus voidaan suorittaa käyttämällä ylimäärää aktivoitua magnaanimidioksidia inertissä liuottimessa, mieluummin halogenoidussa inertissä liuottimessa kuten dikloorimetaanissa tai kloroformissa, huoneen lämpötilassa, reaktioajan vaihdellessa useasta tunnista yhteen tai useampaan päivään.

Vaihtoehtoisesti hapetus voidaan suorittaa käyttämällä 1,1-1,2 mooliekvivalenttia diklooridisyanobentsokinonia (DDQ) inertissä liuottimessa kuten dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, bentseenissä tai näiden seoksessa, lämpötilan vaihdella noin 40°C :sta liuottimen kiehumispisteeseen.

Kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R on vapaa karboksiryhmä, voidaan muuttaa kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R on esteroity karboksiryhmä, esim. C_1 - C_6 -alkoksikarbonyyli, tunnetulla menetelmällä, esim. saattamalla yhdiste reagoimaan sopivan alkoholin, esim. C_1 - C_6 -alifaattisen alkoholin, kanssa happaman katalyytin läsnäollessa, tällainen on esim. p-tolueenisulfonihappo, tai reaktio voi-

daan myös suorittaa käyttämällä diatsoalkaania.

Haluttaessa voidaan kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa R_1 on hydroksi, muuttaminen kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_1 on alkanoyylioksi, suorittaa tavanomaiseen tapaan, esim. käsittelemällä yhdistettä anhydridillä tai halogenidilla kuten esim. sopivan karboksyylihapon kloridilla, emäksen läsnäollessa. Kun toinen ryhmistä R_2 ja R_5 on hydroksi, tämä hydroksiryhmä voidaan suojata ennen asyloimista jollakin aikaisemmin mainitulla tunnetulla suoja-ryhmällä.

Kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa R on esteröity karboksiryhmä, mahdollinen muuttaminen kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R on vapaa karboksiryhmä, voidaan haluttaessa suorittaa tavallisilla saippuointimenetelmillä esim. käsittelemällä yhdistettä alkalilla tai maa-alkalilla hydroksidilla vesi- tai alkoholisisä vesiliuoksessa, jonka jälkeen liuos tehdään happamaksi. Kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa R on esteröity karboksiryhmä ja R_1 on alkanoyylioksi, mahdollinen saippuointi voidaan haluttaessa suorittaa selektiivisesti esteröityyn karboksiryhmään nähden transesteröimällä, t.s. suorittamalla reaktio samassa alkoholissa, joka esteröi karboksiryhmän, emäksen läsnäollessa kuten alkalisen tai maa-alkalisen alkoksidin tai K_2CO_3 .

Kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa R_1 on hydroksi, mahdollinen muuttaminen kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_1 on C_1 - C_6 -alkoksi, voidaan haluttaessa suorittaa tavallisilla eetteröintimenetelmillä esim. kuten esitettiin aikaisemmin kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa toinen ryhmistä R_2 ja R_5 on hydroksi, eetteröinnin yhteydessä.

Kun halutaan eetteröidä vain yksi monista esiintyvistä hydroksyyli-ryhmistä, on hyödyllistä suojata ennen eetteröintiä ne hydroksyyli-ryhmät, joita ei haluta eetteröidä, esim. aikaisemmin mainituilla tunnetuilla suojaryhmillä, jotka sitten eetteröinnin lopussa poistetaan jo aikaisemmin kuvatuilla menetelmillä.

Kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa R on vapaa tai esteröity karboksiryhmä, mahdollinen muuttaminen kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R on $-CH_2-OH$, voidaan haluttaessa suorittaa esim. pelkistämällä esteri $LiAlH_4$:llä etyylietterissä tai tetrahydrofuraanissa, palautuslämpötilassa.

Kaavan (I) mukaisen yhdisteen mahdollisen suolan muodostaminen voidaan suorittaa tavallisella menetelmällä.

Myös optisesti aktiivisten yhdisteiden mahdollinen erottaminen raseemisesta seoksesta kuten myös diastereoisomeerien tai geometristen isomeerien mahdollinen erottaminen seoksistaan voidaan suorittaa tavallisilla menetelmillä.

Kaavan (II) mukaiset yhdisteet ovat jo tunnettuja yhdisteitä ja niitä voidaan valmistaa esim. kuten on esitetty julkaisuissa E.J. Corey et al, Ann. of New York Acad. of Sciences, 180, 24 (1971), J. Fried et al, J. Med. Chem. 16, 429 (1973), G.L. Bundy et al, Amer. Chem. Soc. 94, 2124 (1972), Gandolfi et al, Il Farmaco Ed. Sc. 27, 1125 (1972), US-pat. 3,935,254, Derwent Farmdoc 20717 X, DT-OS 26 11 788 (Derwent Farmdoc 61615 X), DT-OS 26 10 503 (Derwent Farmdoc 59715 X), DT-OS 26 27 422 (Derwent Farmdoc 85028 X), US-pat. 3,706,789, US-pat. 3,728,382, US-pat. 3,903,131, US-pat. 3,962,293, US-pat. 3,969,380, Derwent Farmdoc 73279U, Derwent Farmdoc 31279T, US-pat. 3,890,372, US-pat. 3,636,120, US-pat. 3,883,513, US-pat. 3,932,389, US-pat. 3,932,479, Derwent Farmdoc 19594W, Derwent Farmdoc 54179U ja GB-pat. 1,483,880.

Kaavan (III) mukaista yhdistettä, jossa Q on halogeeni, voidaan valmistaa samalla reaktiolla, joka esitettiin edellä kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa Z_1 on halogeeni, synteessin yhteydessä.

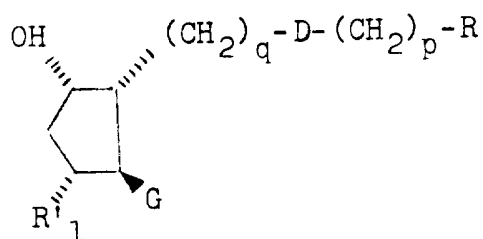
Kaavan (III) mukaista yhdistettä, jossa Q on $Hg^{(+)}Z^{(-)}$ -ryhmä, jossa $Z^{(-)}$ tarkoittaa samaa kuin edellä, voidaan valmistaa syklisoinnalla kaavan (II) mukainen yhdiste $Hg^{(++)}$ -ionien läsnäollessa.

Sopivia $Hg^{(++)}$ -ionilähteitä voivat olla esim. joko yhdisteet, joilla on kaava $Hg(Z)_2$ tai yhdisteet, joilla on kaava $Hg(OH)Z$.

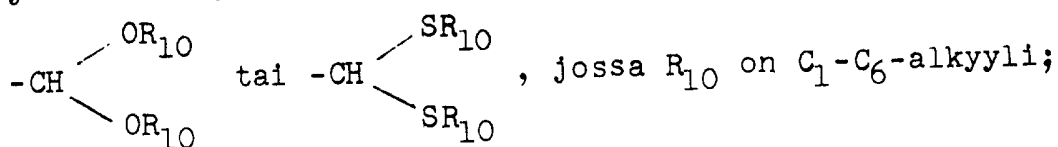
Yllä esitetty syklisointi voidaan suorittaa esim. käyttämällä 1,01-1,5, mieluummin 1,2 ekvivalenttia merkuuri-yhdistettä jokaista kaavan (II) mukaisen yhdisteen moolia kohti, orgaanisessa veteen sekoittuvassa liuottimessa esim. tetrahydrofuraanissa, metanolissa, etanolissa tai orgaanisen liuottimen ja veden seoksessa. Reaktiolämpötila voi vaihdella $0^{\circ}C$:sen ja reaktioseoksen kiehumispisteen välillä ja reaktioaika vaihtelee noin 5:stä minuutista noin 2:teen tuntiin. Syklisoinnista saadaan neljän diastereoisomeerin seos, joilla on kaava (III), ja jotka eroavat toisistaan heterosykliseen renkaaseen B sitoutuneen sivuketjun konfiguraatiossa (endo tai ekso) tai Q-substituentin konfiguraatiossa (S tai R).

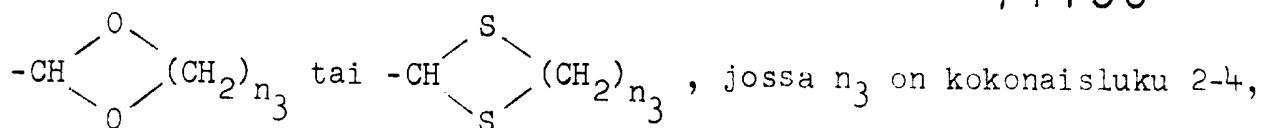
Diastereoisomeerien erottaminen seoksestaan voidaan tehdä tunnetuilla menetelmillä esim. niillä, jotka jo aikaisemmin esitettiin, joko tässä kohdassa tai haluttaessa kaavan (III) mukaisen yhdisteen pelkistämisen jälkeen.

Kaavan (IV) mukainen yhdiste, jossa Z_1 on halogeeni, voidaan valmistaa halosyklisoimalla kaavan (VI) mukainen yhdiste



jossa R'' , p , q , D ja R'_1 tarkoittavat samaa kuin edellä ja G on suojattu aldehydiryhmä tai suojattu $-CH_2OH$ -ryhmä, mieluummin se on





mieluimmin 2 tai 3; $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ tai $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, jonka jälkeen poistetaan suojaryhmät ja suoritetaan selektiivinen $-\text{CH}_2\text{OH}$ -ryhmän hapetus, jolloin saadaan $-\text{CHO}$.

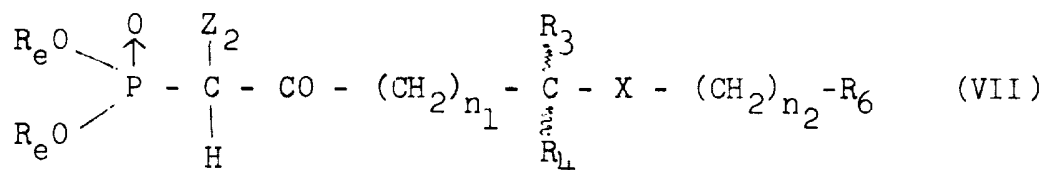
Kaavan (VI) mukaisen yhdisteen halosyklisointi voidaan suorittaa samoissa reaktio-olosuhteissa kuin aikaisemmin esitetty kaavan (II) mukaisen yhdisteen muuttaminen kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa Z_1 on halogeeni.

Suojaryhmien poistaminen aldehydi- tai alkoholiryhmistä voidaan suorittaa lievällä happamalla hydrolyysillä samoissa olosuhteissa, jotka jo esitettiin tässä selityksessä hydroksyyli-ryhmien suojaryhmien (t.s. eetteriryhmien) poistamisen yhteydessä.

$-\text{CH}_2\text{OH}$ -ryhmän selektiivinen hapettaminen $-\text{CHO}$:ksi voidaan suorittaa tavallisella tavalla esim. käsittelemällä yhdistettä ylimäärällä, käyttämällä ainakin 3 moolia disykloheksyylikarbodi-imidiä primäärisen alkoholin moolia kohti, bentseeni-dimetyylisulfoksidissa, happokatalyytin läsnäollessa esim. pyridiinitrifluoriasetaatin tai fosforihapon.

Kaavan (IV) mukainen yhdiste, jossa Z_1 on vety, voidaan valmistaa joko dehalogenoimalla kaavan (IV) mukainen yhdiste, jossa Z_1 on halogeeni, tai menetelmällä, johon sisältyy kaavan (VI) mukaisen yhdisteen syklisointi $\text{Hg}^{(++)}$ -ionien läsnäollessa [kuten jo esitettiin kaavan (III) mukaisen yhdisteen, jossa Q on $\text{Hg}^{(+)}\text{Z}^{(-)}$, valmistuksen yhteydessä] ja saadun yhdisteen pelkistäminen myöhemmin, käyttäen samoja reaktio-olosuhteita kuin kaavan (III) mukaisen yhdisteen pelkistämässä.

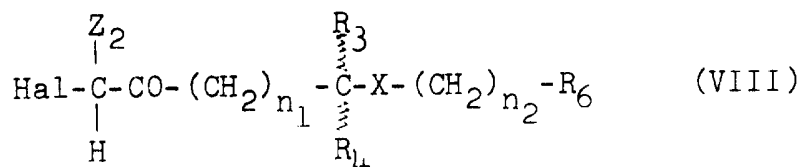
Kaavan (V) mukainen yhdiste, jossa E on $(\text{R}_e\text{O})_2\text{P}^-$, voidaan valmistaa käsittelemällä kaavan (VII) mukaisen yhdisteen



jossa R_e , Z_2 , n_1 , R_3 , R_4 , X , n_2 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä, fosfaattia ainakin ekvivalenttisella määrällä emästä, joka mieluimmin on alkalinen tai maa-alkalinen hydridi esim. natrium-,

kalium-, litium- tai kalsiumhydridi; alkalinen alkoksidi esim. natriumin tai kaliumin tert.butoksidi; alkali- tai maa-alkalimetallin amidi esim. natriumamidi; karboksyyliamidin alkalinen tai maa-alkalinen johdannainen esim. natrium-asetamidi tai natrium-sukkinimidi.

Kaavan (V) mukainen yhdiste, jossa E on $(C_6H_5)_3P^{(+)-}$, voidaan valmistaa saattamalla kaavan (VIII) mukainen yhdiste,



jossa Z_2 , n_1 , R_3 , R_4 , X , n_2 , R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä ja Hal on halogeeniatomi, reagoimaan 1 - 1,2 mooliekvivalentin kanssa trifenyylifosfiinia inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten esim. bentseenissä, asetonitrilissä, dietyylieetterissä, sitten käsitellään saatu trifenyylifosfoniumhalogenidi ekvivalentilla määrällä epäorgaanista emästä kuten esim. NaOH:lla, KOH:lla, Na_2CO_3 :lla, NaHCO_3 :lla.

Kaavan (VI) mukainen yhdiste voidaan valmistaa esim. menetelmällä, joka on esitetty julkaisussa Tetrahedron Letters No. 42, 4307-4310 (1972).

Kaavan (VII) mukainen yhdiste, jossa Z_2 on halogeeni, voidaan valmistaa halogenoimalla kaavan (VII) mukainen yhdiste, jossa Z_2 on vety, tavallisella menetelmällä, suorittamalla reaktio kuten β -keto-estereitä halogenoitaessa.

Kaavan (VII) mukaisia yhdisteitä, joissa Z_2 on vety, voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukaan esim. E.J. Corey et al, J. Am. Soc. 90, 3247 (1968) ja E.J. Corey and G.K. Kwiatkowski, J. Am. Soc. 88, 5654 (1966).

Kaavan (VIII) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja yhdisteitä tai niitä voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä.

Keksinnön yhdisteitä voidaan käyttää samoihin terapeuttisiin indikaatioihin kuin luonnollisia prostaglandiineja sekä ihmisille että eläimille tarkoitetuissa lääkkeissä.

Erityisesti yhdisteillä, joilla on 13,14-asemassa etyleenisidoksen asemasta asetyleenisidos ja yhdisteillä, joilla on mono- tai disubstituentteja, kuten metyyli- tai fluori-ryhmiä, on etuina erinomainen kestävyys molekyyliä pilkkovia 15-PG-dehydrogenaasi-entsyymejä vastaan, jotka nopeasti inaktivoivat luonnolliset yhdisteet ja kuten myöhemmin esitetään, niillä on selektiivisempi terapeuttinen vaikutus.

Jotta saataisiin alustava biologinen läpileikkaus, t.s. vahvistettaisiin onko keksinnön yhdisteillä PG:n tai tromboksaanin (TXA₂) tai PGX:n tyyppistä aktiviteettia, yhdisteet testattiin aluksi "superfuusio cascade" tekniikalla, joka on Piper'in ja Vane'n menetelmä, esitetty julkaisussa Nature 223, 29 (1969).

Eläinkokeiden herkkyyden lisäämiseksi, lisätään vasta-aineiden seos [Gilmore et al. Nature 218, 1135 (1968)] Krebs-Henseleit'iin ja myös indometasiinia (4 µg/ml) lisätään, estämään prostaglandiinien endogeenistä biosynteesiä.

Rotan paksunsuolen (RC), rotan vatsan peitteen (RSS) ja härän sepelvaltimon (BCA) supistuksen ja kaniinin suoliliepeen valtimon (RbMA) relaksaation on otaksuttu edustavan prostaglandiinin tyyppistä aktiviteettia. TXA₂:n tyyppinen aktiviteetti osoitetaan RbMA:n supistumisella ja asia varmistetaan in vitro verihiutaleiden pro-aggregaation aktiviteetilla, koska myös PGF_{2α}:n tyyppiset yhdisteet supistavat RbMA:ta, päinvastoin kuin PGE. Lopuksi PGX:n tyyppinen aktiviteetti on osoitettu BCA:n relaksaatiolla ja vahvistettu in vitro verihiutaleiden anti-aggregaatio aktiviteetilla.

Synteettistä PGE₂ sekä biosynteettisiä TXA₂ ja PGX on käytetty standardiyhdisteinä.

Ne ovat aktiivisia konsentraatioissa 1-5 µm/ml.

Keksinnön yhdisteet liuotettiin muutamaa tippaan etanolia, juuri ennen testausta; varastoliuokset valmistettiin 0,1 M tris-puskuriin, pH 9,0, (1 mg/ml) ja laimennettiin Krebs-Henseleit'illa vaadittuun konsentraatioon. Yhdiste 13-trans-11α,15S-dihydroksi-6βH-6,9α-oksidi-prosteeni-happo otettiin kantayhdisteeksi ja sitä nimitetään 6βH-6,9α-oksidi; 6αH-6,9α-oksidi tarkoittaa diastereoisomeerista 13-trans-11α,15S-dihydroksi-6αH-6,9α-oksidi-prosteeni-happoa. Muiden testattujen yhdisteiden kemialliset nimet viittaavat myös kantayhdisteiden nimiin. Yhdisteet testattiin konsentraatioissa aina 100 ng/ml asti.

Saadut tulokset osoittivat, että yleensä $6/\beta$ H-diastereoisomeereit, esim. yhdisteet $6/\beta$ H-6,9 α -oksidit, dl- $6/\beta$ H-5-bromi-6,9 α -oksidi, $6/\beta$ H-6,9 α -oksidi-16-m- CF_3 -fenoksi- ω -tetranor ja $6/\beta$ H-6,9 α -oksidi-16-m-kloori-fenoksi- ω -tetranor, omaavat BCA-relaksaatio aktiviteettia ja niillä on siten PGX:n tyyppinen aktiviteetti.

$6/\beta$ H-johdannaisten joukossa vain yhdiste dl- $6/\beta$ H-6,9 α -oksidi-16-metyyli-16-butoksi- ω -tetranor osoitti BCA:ta supistavaa aktiviteettia. Myös 6α H-johdannaiset, esim. yhdisteet 6α H-6,9 α -oksidi, dl- 6α H-5-bromi-6,9 α -oksidi, dl- 6α H-6,9 α -oksidi-16-metyyli-16-butoksi- ω -tetranor, 6α H-6,9 α -oksidi-16-m- CF_3 -fenoksi- ω -tetranor ja 6α H-6,9 α -oksidi-16-m-kloori-fenoksi- ω -tetranor, osoittivat BCA:ta supistavaa aktiviteettia.

Yleensä ekso-konfiguraatio on liittynyt BCA:n supistumiseen. Edelleen keksinnön yhdisteillä on verenpainetta alentavaa aktiviteettia nisäkkäissä, kuten luonnollisella yhdisteellä PGX. Kuitenkin PGX:ään verrattuna, niillä on suurena etuna suurempi kemiallinen pysyvyys ja niitä voidaan käyttää farmaseuttisissa muodoissa. Verenpainetta alentava aktiviteetti osoitettiin raajan perfuusiotestillä.

Rotan vasemman jalan perfuusion aikana johdettiin vasemman reisivaltimon läpi vakio perfuusiopaineella sekä $6/\beta$ H- että 6α H-6,9 α -oksidit-yhdisteet, jotka aiheuttivat keskimääräisen perfuusiopaineen arvojen alenemisen kaikilla annoksilla, jotka olivat 0,05 - 1 μg ($6/\beta$ H:lla -42,5 %:tiin ja 6α H:lla -32 %:tiin). Lisäksi systeemin paine, sekä systolinen että diastolinen, aleni 0,05 $\mu\text{g/kg}$:sta aina 5 $\mu\text{g/kg}$ (noin -45%). Verenpainetta alentavan ja verisuonia laajentavan aktiviteetin takia keksinnön yhdisteet ovat hyödyllisiä hoidettaessa alaraajojen kuoliota. Tässä terapeuttisessa käytössä niiden on huomattu olevan aktiivisempia kuin PGE_1 ja PGE_2 . Ne ovat myös hyödyllisiä ääreisverenkierron häiriöissä ja siitä johtuen hyödyllisiä sellaisten sairauksien ehkäisyssä ja hoidossa kuten laskimotulehdus, maksamunuais-oireyryhmä; valtimokäytävät, ei tukkeutuvan suoliliepeen verettömyys, ja jalan valtimotulehdukset ja verettömät haavat.

Keksinnön yhdisteiden joukossa, erityisesti $6/\beta$ H-johdannaisilla on myös korkea anti-aggregaatio aktiviteetti.

$6/\beta$ H-yhdisteiden joukossa tärkeimmät ovat potenssin suurenemisyjärjestyksessä dl- $6/\beta$ H-5-bromi-6,9 α -oksidi, $6/\beta$ H-6,9 α -oksidi-16-m- CF_3 -fenoksi- ω -tetranor, dl- $6/\beta$ H-6,9 α -oksidi ja $6/\beta$ H-6,9 α -oksidi.

Käyttämällä plasmaa (PRP), joka on otettu terveeltä ihmiseltä, joka ei ole ottanut mitään lääkettä ainakaan yhteen viikkoon, ja tark-

kailemalla verihutaleiden aggregaatiota jatkuvalla valon voiman mitauksella Born'in aggregometrillä (Born G.V.R., Nature (London) 194, 927 (1962)) on todistettu, että yhdisteet: 6/3H-6,9 α -oksidei, dl-6/3H-5-bromi-6,9 α -oksidei, 6/3H-6,9 α -oksidei-16 m-CF₃-fenoksi- ω -tetranor ja 6/3H-6,9 α -oksidei-16-m-kloori-fenoksi- ω -tetranor jäljittelevät biosynteettistä PGX:ää verihutaleiden anti-aggregaatio ominaisuuksissa.

Tutkittuja yhdisteitä inkuboitiin 2-3 minuuttia 37°C:ssa PRP:ssä ennen aggregaatioaineiden lisäämistä, arakidonihapon (0,4 mM), ADP:n (10 μ M), kollageenin (38 μ M) tai adrenaalin (15 μ M). Potenssisuhde yhdisteille on esimerkiksi 1:10 arakidonihapolle/indusoitu aggregaatio ja 1:100 ADP:lle/indusoitu aggregaatio, verattuna biosynteettiseen PGX:ään.

Hyvin mielenkiintoinen lisäys anti-aggregaatiopotensissa seuraa 20-metyyli-substituutiota sekä 6/3H- että 6 α H-6,9 α -oksidei-kantayhdisteillä.

Samalla tavoin 6/3H-5-bromi-20-metyyli, 6/3H-5,14-dibromi, 6/3H-13,14-didehydro-20-metyyli ja lopuksi 6/3H-5-bromi-13,14-didehydro yhdisteet ja niiden 6/3H-5-jodi-isomeerit (muttei 6 α H-5-jodi-isomeerit) ovat hyvin aktiivisia yhdisteitä anti-aggregaatioaineina. Keksinnön yhdisteet ovat sen tähden erityisen hyödyllisiä imettäväsille estämään verihutaleiden aggregaatiota, ehkäisemään ja estämään veritukoksen muodostumista ja vähentämään verihutaleiden takertuvuutta. Sen tähden ne ovat hyödyllisiä verisuonitukosten ja sydäninfarktien hoidossa ja ehkäisyssä, valtimon hauraskovetustaudin hoidossa ja yleensä kaikissa oireissa, jolloin taudin syyt perustuvat tai liittyvät rasva-aineen tasapainottomuuteen tai veren runsasrasvaisuuteen, kuten myös iäkkäiden potilaiden hoidossa ehkäisemään aivojen verettömyyskohtauksia ja pitkäaikaishoidossa sydäninfarktin jälkeen.

Kun keksinnön mukaisia yhdisteitä annetaan anti-aggregaatioaineina, lääkkeiden antomuodot ovat tavalliset: oraalisesti suoneen, ihonalaisesti tai lihaksensisäisesti. Kiireellisissä tapauksissa annetaan lääke mieluummin suoneen, annoksissa, jotka voivat vaihdella 0,005-10 mg/kg/päivä. Tarkka annos riippuu potilaan tilasta, hänen painostaan, iästään ja lääkkeen antomuodosta.

Keksinnön yhdisteet tutkittiin myös niiden uteruksen supistusaktiiviteetin osalta sekä in vitro että in vivo, PGF₂ α :n ollessa standardi. Esimerkiksi, in vitro estrogenisoidussa rotan uteruksessa, yhdisteet 6 α H-6,9 α -oksidei-16-m-kloori-fenoksi- ω -tetranor ja 6/3H-6,9 α -oksidei-16-m-CF₃-fenoksi- ω -tetranor, olivat 1,3 ja 3,1 kertaa

niin aktiivisia kuin $\text{PGF}_{2\alpha}$. In vivo tutkimuksessa, mitattaessa kaniin, jolta oli poistettu munasarjat, utetuksen sisäistä painetta, samat yhdisteet olivat 5,9 ja 8,25 kertaa niin aktiivisia kuin $\text{PGF}_{2\alpha}$ (katso seuraavaa taulukkoa)

	<u>in vitro</u>		<u>in vivo</u>
	uterus	ileum	
$\text{PGF}_{2\alpha}$	1	1	1
6 α H-6,9 α -oksid-16-m-kloori-fenoksi- ω -tetranor	1,3	0,05	5,9
6 β H-6,9 α -oksid-16-m-CF ₃ -fenoksi- ω -tetranor	3,1	0,1	8,25

Taulukko osoittaa, että yhdisteillä on suurempi aktiviteetti uteruksessa kuin ileumissa.

Näillä yhdisteillä, jotka ovat hyödyllisiä synnytyksen induktiossa, kuolleen sikiön poistamisessa raskaana olevasta naisesta, joko ihmiselle tai eläimille tarkoitetuissa lääkkeissä, ei ole luonnollisten prostaglandiinien epämieluisia sivuvaikutuksia, sellaisia kuin oksentaminen ja ripuli. Tämän takia keksinnön yhdisteitä voidaan antaa infuusioliuoksena suoneen, annoksen ollessa noin 0,01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuutti}$ aina synnytyksen loppuun asti. Samalla annostuksella keksinnön yhdisteet laajentavat kohdunkaulaa, helpottavat hoidollista keskenmenoa ja tässä tilanteessa ne annetaan mieluummin emätintablettien tai -lääkepuikkojen muodossa.

Keksinnön yhdisteillä, erityisesti yhdisteellä dl-6 β H-6,9 α -oksid-16-m-kloori-fenoksi- ω -tetranor, on myös luteolyyttistä aktiviteettia ja sitä käytetään sen tähden hedelmällisyyttä kontrolloitaessa.

6 β H-6,9 α -oksidoista ja niiden 6 α H-isomeereista tutkittiin myös miten ne vaikuttavat ileumissa, jotta tiedettäisiin:

(a) sytoprotektiivinen aktiviteetti non-steroidisten anti-tulehdussellisten lääkkeiden aiheuttamia vaurioita vastaan;

(b) niiden kyky ehkäistä haavoja, jotka aiheutuvat Togagi-Okaben menetelmästä (Japan J. Pharmac. vol. 18,9 (1968)) ja

(c) antisekretorinen aktiviteetti, joka tutkittiin Shay et al'in mukaan Gastroenter 26,906 (1954).

Sytoprotektiivinen kyky on kaikilla yhdisteillä yhteisenä piirteenä. Esimerkiksi, annettaessa ihoalaisesti, 6/3H-6,9 α -oksidi on jonkin verran aktiivisempi (1,5 - 2 kertaa) kuin standardi PGE₂ mahan antisekretoriaineena. Yleensä, 6/3H-yhdisteiden sytoprotektiivinen aktiviteetti kaksinkertaistuu, kun 13,14-asemassa on asetyleenisidos; se nelinkertaistuu kun 16-alkyyli-ryhmä, tavallisesti metyyli, on 16(S)-konfiguraatiossa. Haavoje ehkäisevänä aineena, kantayhdisteen 6/3H-6,9 α -oksidi-analogi on ainakin ekvipotentiaalinen PGE₂:n kanssa ja seuraavat substituutiot 13,14-asetyleenisidos; 16S- tai R-metyyli; 16S- tai R-fluori, suuresti lisäävät (aina 30 kertaiseksi) potenssi-suhdetta.

Edelleen, merkittävä oraallinen antisekretorinen aktiviteetti ilmenee, kun metyyli-ryhmä on kantayhdisteen 6/3H-6,9 α -oksidin tai 16,16-dimetyyli-yhdisteen C-15-asemassa, kuten 6/3H-6,9 α -oksidi-16-metyyli-16-butoksi- ω -tetranor-johdannaisilla.

Tästä johtuen yhdisteet annetaan mieluummin joko injektiona tai infuusiona suoneen, ihonalaisesti tai lihaksensisäisesti. Annettaessa infuusioliuoksena suoneen, annokset vaihtelevat noin 0,1-500 μ g/kg kehon paino/minuutti. Kokonaisannos päivittäin, joko injektioilla tai infuusiolla, on 0,2-20 mg/kg, tarkan annoksen riippuessa hoidettavana olevan potilaan tai eläimen iästä, painosta ja tilasta sekä lääkkeen antomuodosta.

Lisäksi, yhdisteet ovat myös hyödyllisiä hoidettaessa tukkeavia keuhkوتاuteja kuten bronkiaalista astmaa, koska niillä on huomattava keuhkoputkea laajentava aktiviteetti. Hoidettaessa tukkeavia keuhkosairauksia, esim. bronkiaalista astmaa, keksinnön yhdisteet voidaan antaa eri tavoin: oraalisesti tablettien, kapsелеiden tai päällystettyjen tablettien muodossa, tai nestemäisessä muodossa kuten tip-poina tai siirappina; peräpuikkoina; sisäänhengittäen aerosoleina tai höyrystettyinä liuoksina; tai pulverin muodossa sisään puhaltamalla.

Määrättyjen annoksien ollessa 0,01-4 mg/kg, ne voidaan antaa 1-4 kertaa päivässä, tarkan annoksen riippuessa potilaan iästä, painosta ja tilasta sekä lääkkeen antomuodosta.

Käytettäessä keksinnön mukaisia yhdisteitä anti-astmaattisina, ne voidaan yhdistää muiden anti-astmaattisten aineiden kanssa kuten

sympaattikusta ärsyttävien lääkkeiden kanssa esimerkiksi isoproterenolin, efedriinin jne. ksantiini-johdannaisien, sekä teofylliinin ja aminofylliinin kanssa tai kortikosteroidien kanssa.

Annokset, kun yhdisteitä käytetään verenpainetta alentavana ja verisuonia laajeentavina aineina, ovat suunnilleen samat kuin mitä käytetään anti-aggregaatio vaikutuksiin.

Kuten edellä todettiin, keksinnön yhdisteitä voidaan antaa sekä ihmisille että eläimille vaihtelevissa annosmuodoissa, esim. oraalisesti tabletteina, kapseleina tai nestemäisinä; peräsuolen kautta peräpuikkoina; parentiaalisesti (ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti), ihonalaisesti tai lihaksensisäisesti, kiireellisissä tapauksissa mieluummin suoneen; sisäänhengittäen aerosolina tai höyrystettyinä liuoksina; sterilien siirännäisten muodossa pitkävaikutteisina, emättimen sisäisesti esim. puikkojen muodossa. Farmaseuttiset tai eläinlääketieteelliset yhdistelmät, jotka sisältävät keksinnön yhdisteitä, voidaan valmistaa tavanomaisilla tavoilla ja ne sisältävät tavallisia kantaja- ja/tai laimennusaineita.

Esimerkiksi, suoneen injektoitaessa tai infuusioitaessa käytetään mieluummin steriiliä vesipitoista isotonista liuosta. Ihonalaisesti tai lihaksensisäisesti injektoitaessa voidaan käyttää steriilejä liuoksia tai suspensioita joko vesipitoisessa tai ei-vesipitoisessa väliaineessa; kudossiirännäisissä käytetään steriiliä tablettia tai silikonikumikapselia, joka sisältää tai on kyllästetty käytetyllä yhdisteellä.

Tavallisia kantaja- tai laimennusaineita ovat esimerkiksi vesi, gelatiini, laktoosi, dekstroosi, sakkaroosi, mannitoli, sorbitoli, seluloosa, talkki, steariinihappo, kalsium- tai magnesiumstearaatti, glykoli, tärkkelys, arabikumi, traganttikumi, algiinihappo tai alginaatit, lesitiini, polysorboituaine, kasvisöljyt jne. Annettaessa lääkettä höyrystettynä, keksinnön yhdisteiden suspensiot tai liuokset ovat mieluummin suolan muodossa, jolloin esim. voidaan käyttää natriumsuolaa vedessä. Vaihtoehtoisesti farmaseuttinen valmiste voi olla keksinnön yhdisteen suspensiona tai liuoksena jossain tavallisessa nesteytetyssä ponneaineessa kuten diklooridifluorimetaanissa tai diklooritetrafluorimetaanissa, lääke annetaan painesäiliöstä kuten aerosolipommista.

Kun yhdiste ei liukene ponneaineeseen voi olla tarpeellista lisätä lisäliuotinta kuten etanolia, dipropyleeniglykolia ja/tai muuttaa farmaseuttiseen muotoon.

Keksintöä havainnollistettiin seuraavilla esimerkeillä, joissa seuraavat lyhennykset THF, DME, DMSO, THP ja ET_2O tarkoittavat vastaavasti tetrahydrofuraania, dimetoksietaania, dimetyylisulfoksidia, tetrahydropyranyyliä ja etyylietteriä.

Seuraavat esimerkit kuvaavat, mutta eivät rajoita kyseistä keksintöä. Esimerkit 1-33 kuvaavat lähtöaineiden ja välituotteiden valmistusta, esimerkit 34-85 koskevat keksinnön mukaisia lopputuotteita.

Esimerkki 1

Liuokseen, jossa on 1,0 g dl-5/ β -hydroksimetyyli-2 α ,4 α -dihydroksi-syklopentaani-1 α -etikkahappo- γ -laktooni-4-p-fenyylibentsoaattia 8 ml:ssa bentseeni/DMSO:ta (75/25), lisätään hämmentäen 0,89 g disykloheksyylikarbodi-imidiä. Huoneen lämpötilassa lisätään 1,42 ml pyridiinin trifluoriasetaatti-liuosta (valmistettu 1 ml:sta trifluori-etikkahappoa ja 2 ml:sta pyridiiniä, jotka on lisätty 25 ml:aan bentseeni/DMSO:ta 75/25). Kolmen tunnin kuluttua lisätään 19 ml bentseeniä ja seosta käsitellään tipoittein oksaalihiappodihydraattiliuoksella, 0,3 g 3,8 ml:ssa vettä. Noin 15 minuutin hämmentämisen jälkeen seos suodatetaan ja orgaaninen faasi pestään vedellä neutraaliksi, konsentroidaan 2 ml:ksi ja sen jälkeen laimennetaan isopropyylieetterillä 5 ml:ksi. Tuote eristetään suodattamalla ja kiteyttämällä isopropyylieetteristä, jolloin saadaan 0,8 g dl-5/ β -formyyli-2 α ,4 α -dihydroksi-syklopentaani-1 α -etikkahappo- γ -laktooni-4-p-fenyylibentsoaattia, sul.p. 129-131°C. Liuosta, jossa on 800 mg tätä yhdistettä 2,8 ml:ssa vedetöntä metanolia, käsitellään 0,62 ml:lla metyyli-orto-formiaattia ja 18 mg:lla p-tolueenisulfonihapon monohydraattia. Tunnin kuluttua lisätään 0,01 ml pyridiiniä ja liuos haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan etyyliasetaattiin; pestään 1,0 N natriumhydroksidilla ja sen jälkeen kyllästetyllä natriumkloridilla neutraaliksi. Liuotin poistetaan alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään metanolista, jolloin saadaan 800 mg dl-5/ β -dimetoksimetyyli-2 α ,4 α -dihydroksi-syklopentaani-1 α -etikkahappo- γ -laktoni-4-p-fenyylibentsoaattia, sul.p. 108-110°C.

Liuokseen, jossa on tämä yhdiste 5,6 ml:ssa vedetöntä metanolia, lisätään 60 mg kaliumkarbonaattia. Liuosta hämmennetään huoneen lämpötilassa neljän tunnin ajan, suodatetaan, jonka jälkeen sen tilavuutta pienennetään ja liuos hapotetaan kyllästetyllä natriumdivetyfosfaatilla. Metanoli poistetaan ja jäännös liuotetaan etyyliasetaattiin. Tämä pestään kyllästetyllä natriumkloridilla neutraaliksi, kuivataan vedetömällä natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan alennetussa paineessa, jolloin saadaan 480 mg dl-5/ β -dimetoksimetyyli-2 α ,4 α -dihydroksi-syklopentaani-1 α -etikkahappo- γ -laktonia. Liuosta, jossa on tämä yhdiste 4 ml:ssa dikloorimetaania, käsitellään 0,32 ml:lla 2,3-dihydropyraania ja 4,8 mg:lla p-tolueenisulfonihappoa. Neljän tunnin kuluttua, huoneen lämpötilassa, lisätään pyridiiniä ja liuos haihdutetaan alennetussa paineessa. Raaka reaktiotuote suodatetaan 5 g:lla piihappogeeliä ja eluoidaan sykloheksaani:etyylieetterillä

(50:50), jolloin saadaan 380 mg dl-5/ β -dimetoksimetyyli-2 α ,4 α -dihydroksi-syklopentaani-1 α -etikkahappo- γ -laktoni-4-tetrahydropyranyyli-eetteriä. Lähtemällä 5/ β -dimetoksimetyyli-2 α ,4 α -dihydroksi-syklopentaani-1 α -etikkahappo- γ -laktonin 4-esteristä (esim. 4-p-fenyylibentsoaatista, sul.p. 128-130°C, $[\alpha]_D = -85^\circ$) tai 5 α -hydroksimetyyli-2/ β ,4/ β -dihydroksi-syklopentaani-1/ β -aset- γ -laktonin 4-esteristä (esim. 4-p-fenyylibentsoaatista, sul.p. 127-129°C, $[\alpha] = +84,5$), ja käyttämällä samaa menetelmää valmistettiin seuraavat yhdisteet:

5/ β -dimetoksimetyyli-2 α ,4 α -dihydroksi-syklopentaani-1 α -etikkahappo- γ -laktoni-4-tetrahydropyranyylieetteri ja 5 α -dimetoksimetyyli-2/ β ,4/ β -dihydroksi-syklopentaani-1/ β -etikkahappo- γ -laktoni-4-tetrahydropyranyylieetteri. Jos 2,3-dihydropyranin sijasta käytetään 1,4-diokso-2-eeniä, saadaan vastaavat 4-dioksanyylieetterijohdannaiset.

Esimerkki 2

Liuosta, jossa on 216 mg 5/ β -dimetoksimetyyli-2 α ,4 α -dihydroksi-syklopentaani-1 α -etikkahappo- γ -laktonia $[\alpha]_D = -16^\circ$, $[\alpha]_{365^\circ} = -48^\circ$ (C=1,0 CHCl₃) 1,6 ml:ssa dimetyyliformamidia, käsitellään 0,3 ml:lla trietyyliamiinia ja sen jälkeen 291 mg:lla dimetyyli-tert.butyylikloorisilaania. Tunnin kuluttua, seos laimennetaan 8,3 ml:lla vettä ja uutetaan heksaanilla. Orgaaninen faasi pestään vedellä ja kuivataan natriumsulfaatilla, jolloin saadaan 310 mg 5/ β -dimetoksimetyyli-2 α ,4 α -dihydroksi-syklopentaani-1 α -etikkahappo- γ -laktoni-4-dimetyyli-tert.butyyლისilylieetteriä.

Esimerkki 3

Liuokseen, jossa on 1 g dl-5/ β -hydroksimetyyli-2 α ,4 α -dihydroksi-syklopentaani-1 α -propanihappo- δ -laktoni-4-p-fenyylibentsoaattia 8 ml:ssa bentseeni/DMSO:ta (75:25), lisätään 0,86 g disykloheksyylikarbodi-imidiä ja sen jälkeen 1,37 ml juuri valmistettua pyridiinin trifluoriasetaattia (katso esim. 1). Kolmen tunnin kuluttua, lisätään 18 ml bentseeniä; sen jälkeen lisätään tipoitain liuos, jossa on 0,29 g oksaalihappodihydraattia 3,7 ml:ssa vettä. 15 minuutin hämmennämisen jälkeen disykloheksyylikarbamidi poistetaan suodattamalla ja orgaaninen faasi pestään vedellä neutraaliksi. Sen jälkeen liuoksen tilavuus pienennetään noin 2 ml:aan ja lisätään isopropyylieetteriä. Saadaan 0,793 g dl-5/ β -formyyli-2 α ,4 α -dihydroksi-syklopentaani-1 α -propionihappo- δ -laktoni-4-p-fenyylibentsoaattia.

Liuosta, jossa on 780 mg tätä yhdistettä 2,7 ml:ssa vedetöntä metanolia, käsitellään 0,59 ml:lla metyyli-orto-formiaattia ja 17,3 mg:lla p-tolueenisulfonihappoa. Noin tunnin kuluttua lisätään

0,01 ml pyridiiniä ja liuos haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan etyyliasetaattiin; orgaaninen faasi pestään 1N natriumhydroksidilla ja sen jälkeen kyllästetyllä natriumkloridilla neutraaliksi. Haihdutettaessa kuiviin saadaan 769 mg dl-5 β -dimetoksimetyyli-2 α ,4 α -dihydroksi-syklopentaani-1 α -propionihappo- δ -laktoni-4-p-fenyylibentsoaattia. Tämä yhdiste liuotetaan 5,4 ml:aan vedetöntä metanolia ja lisätään 75 mg kaliumkarbonaattia. Neljän tunnin hämmentämisen jälkeen, huoneen lämmössä, liuos suodatetaan, sen tilavuutta pienennetään ja se hapotetaan kyllästetyllä natriumdivetyfosfaattiliuoksella. Metanoli haihdutetaan ja vesifaasi käsitellään etyyliasetaatilla; sen jälkeen orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella neutraaliksi, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjöissä, jolloin saadaan raaka dl-5 β -dimetoksimetyyli-2 α ,4 α -dihydroksi-syklopentaani-1 α -propaanihappo- δ -laktoni. Liuosta, jossa on tämä yhdiste 4 ml:ssa dikloorimetaania, käsitellään 0,3 ml:lla 2,3-dihydropyraania ja 4,5 mg:lla p-tolueenisulfonihappoa. Neljän tunnin kuluttua, huoneen lämpötilassa, lisätään 0,01 ml pyridiiniä ja liuos haihdutetaan kuiviin. Reaktiotuote puhdistetaan piihappogeelillä ja eluoidaan sykloheksaani:etyylietterillä (50:50), jolloin saadaan 480 mg dl-5 β -dimetoksimetyyli-2 α ,4 α -dihydroksi-syklopentaani-1 α -propaanihappo- δ -laktoni-4-tetrahydropyranyylieetteriä.

Käyttäen samaa menetelmää, saatiin 5 β -hydroksimetyyli-2 α ,4 α -dihydroksi-syklopentaani-1 α -propaanihappo- δ -laktonin 4-esteristä ja 5 α -hydroksimetyyli-2 β ,4 β -dihydroksi-syklopentaani-1 β -propaanihappo- δ -laktonin 4-esteristä (esim. 4-p-fenyylibentsoaatista) seuraavat yhdisteet:

5 β -dimetoksimetyyli-2 α ,4 α -dihydroksi-syklopentaani-1 α -propaanihappo- δ -laktoni-4-tetrahydropyranyylieetteri;

5 α -dimetoksimetyyli-2 β ,4 β -dihydroksi-syklopentaani-1 β -propaanihappo- δ -laktoni-4-tetrahydropyranyylieetteri.

Jos 2,3-dihydropyraanin sijasta käytetään 1,4-dioks-2-eeniä saadaan vastaavat 4-dioksanyylieetterijohdannaiset.

Esimerkki 4

Liuosta, jossa on 1 g 5 β -formyyli-2 α -hydroksi-syklopentaani-1 α -etikkahappo- δ -laktonia 6,5 ml:ssa vedetöntä metanolia, käsitellään 1,74 ml:lla metyyli-orto-formiaattia ja 52 mg:lla p-tolueenisulfonihappoa. Noin tunnin kuluttua lisätään 0,04 ml pyridiiniä ja liuos haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan etyyliasetaattiin ja pestään 1 N natriumhydroksidilla ja sen jälkeen kyllästetyllä natrium-

kloridilla neutraaliksi. Haihdutettaessa tyhjössä, saadaan 1 g 5/ β -
-dimetoksimetyyli-2 α -hydroksi-syklopentaani-1 α -etikkahappo- γ -
-laktonia, $[\alpha] = -16^\circ$.

Samalla menetelmällä saatiin 5/ β -dimetoksimetyyli-2 α -hydroksi-
-syklopentaani-1 α -propionihappo- δ -laktoni ja sen dl-johdannaiset,
lähdetessä 5/ β -formyyli-2 α -hydroksi-syklopentaani-1 α -propionihap-
po- δ -laktonista.

Esimerkki 5

Liuokseen, jossa on 960 mg dl-5/ β -dimetoksimetyyli-2 α ,4 α -
-dihydroksi-syklopentaani-1 α -etikkahappo- γ -laktoni-4-tetrahydropy-
ranyylieetteriä 16 ml:ssa tolueenia, jäädytettynä -70°C :seen, lisä-
tään 8,5 ml di-isobutyylialuminiumhydridin 0,5 N tolueeniliuosta 30
minuutin kuluessa. Kun liuosta on sekoitettu -70°C :ssä toiset 30
minuuttia, lisätään siihen tipoitain 10 ml isopropanolin 2 M toluee-
niliuosta. Liuos lämmitetään 0°C :ksi ja käsitellään 3 ml:lla 30%:sta
natriumdivetyfosfaattiliuosta. Tunnin hämmentämisen jälkeen lisätään
12 g vedetöntä natriumsulfaattia. Suodatetaan ja haihdutetaan liuotin
pois, jolloin saadaan 900 mg dl-5/ β -dimetoksimetyyli-2 α ,4 α -dihyd-
rokso-syklopentaani-1 α -etanaali- γ -laktoli-4-tetrahydropyranyyli-
eetteriä.

Esimerkki 6

Esimerkissä 5 esitettyä menetelmää käyttäen, liuosta, jossa
on 400 mg 5/ β -dimetoksimetyyli-2 α ,4 α -dihydroksi-syklopentaani-1 α -
-etikkahappo- γ -laktoni-4-dimetyyli-tert. butyylisilyylieetteriä 11
ml:ssa tolueenia, jäädytettynä -70°C :seen, käsitellään tipoitain 5,9 ml:lla
di-isobutyylialuminiumhydridin 0,5 N tolueeniliuosta, jolloin saa-
daan 0,43 g 5/ β -dimetoksimetyyli-2 α ,4 α -dihydroksi-syklopentaani-
1 α -etanaali- γ -laktoli-4-dimetyyli-tert. butyylisilyylieetteriä.

Esimerkki 7

Liuosta, jossa on 628 mg 5/ β -dimetoksimetyyli-2 α ,4 α -dihyd-
rokso-syklopentaani-1 α -propaanihappo- δ -laktoni-4-tetrahydropy-
ranyylieetteriä 11 ml:ssa tolueenia, jäädytettynä -70°C :seen, käsi-
tellään typpi-atmosfäärissä tipoitain 5,9 ml:lla di-isobutyylialu-
miniumhydridin 0,5 M tolueeniliuosta. 30 minuutin kuluttua, -70°C :
ssä, lisätään tipoitain 10,9 ml isopropanolin 2M tolueeniliuos-
ta. Lämpötilan annetaan kohota 0°C :seen ja lisätään 2 ml 30 %:sta
natriumdivetyfosfaattia. Tunnin hämmentämisen jälkeen lisätään 8,3
g vedetöntä natriumsulfaattia ja seos suodatetaan. Orgaaninen faasi
haihdutetaan tyhjössä ja saadaan 620 mg 5/ β -dimetoksimetyyli-2 α ,4 α -

-dihydroksi-syklopentaani-1 α -propanaali- δ -laktoli-4-tetrahydropyranyylietteriä.

Esimerkki 8

0,29 ml absoluuttista etanolia 3,5 ml:ssa tolueenia lisätään tipoittain liuokseen, jossa on 5×10^{-3} mol natrium(2-metoksietoksi)aluminiumhydridiä (1,4 ml 70 %:sta bentseeniliuosta laimenettu 5 ml:lla tolueenia), jäädytettynä 0°C:seen. 8,2 ml näin valmistettua alanaattiliuosta lisätään, -30°C:ssa, liuokseen, jossa on 0,98 g dl-5/ β -bentsyylioksimetyyli-2 α -hydroksi-syklopentaani-1 α -propionihappo- δ -laktonia 22 ml:ssa tolueenia. 45 minuutin kuluttua ylimääräinen reagenssi tuhotaan 6 ml:lla isopropanolin 0,5 M tolueeniliuosta. Seos lämmitetään 0°C:seen, lisätään 4 ml 30 %:sta natriumdivetyfosfaattia ja näin saatua seosta hämmennetään 2 tuntia. Epäorgaaniset suolat poistetaan suodattamalla ja liuos haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan 0,94 g dl-5/ β -bentsyylioksimetyyli-2 α -hydroksi-syklopentaani-1 α -propanaali- δ -laktolia.

Käyttämällä edellä esitettyä menetelmää tai jompaa kumpaa esimerkeissä 4 ja 7 esitetyistä menetelmistä, valmistettiin seuraavat yhdisteet niiden vastaavista γ -laktoneista:

5/ β -bentsyylioksimetyyli-2 α -hydroksi-syklopentaani-1 α -etanaali- γ -laktoli;

5/ β -bentsyylioksimetyyli-2 α -hydroksi-syklopentaani-1 α -propanaali- δ -laktoli;

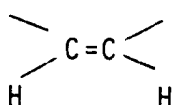
5/ β -dimetoksimetyyli-2 α -hydroksi-syklopentaani-1 α -etanaali- γ -laktoli;

5/ β -dimetoksimetyyli-2 α -hydroksi-syklopentaani-1 α -propanaali- δ -laktoli.

Esimerkki 9

Hämmäntäen ja pitämällä reaktiolämpötila ulkoisesti jäädyttämällä 20-22°C:ssa lisätään tipoittain liuokseen, jossa on 1,8 g 4-karboksylibutyli-trifenyylifosfoniumbromidia ja 0,38 g 5/ β -dimetoksimetyyli-2 α ,4 α -dihydroksi-syklopentaani-1 α -etanaali- γ -laktoli-4-tetrahydropyranyylietteriä, liuos, jossa on 1,05 g kalium-tert.-butylaattia 10 ml:ssa DMSO:ta. Lisäyksen jälkeen seosta pidetään huoneen lämmössä tunnin ajan, ja sen jälkeen se laimennetaan 16 ml:lla jää/vettä. Vesifaasi uutetaan eetterillä (5x8 ml) ja eetteri:bentseenillä (70:30, 5x6 ml); orgaaniset kerrokset, sen jälkeen kun ne on uudelleenuutettu 0,5 M natriumhydroksidilla (2x10 ml),

hylätään. Yhdistetty alkalinen vesipitoinen faasi hapotetaan pH-arvoon 4,8 30 %:sella natriumdivetyfosfaatilla ja sen jälkeen uuteaan etyylietteri:pentaanilla (1:1, 5x15 ml), yhdistetyistä orgaanisista faaseista, sen jälkeen kun ne on kuivattu natriumsulfaatilla ja liuotin on poistettu, saadaan 0,45 g 5-cis-7-(2' α ,4' α -dihydroksi-5' β -dimetoksimetyyli-syklopentan-1' α -yyli)-hept-5-eenihappo-4'-tetrahydropyranyylieetteriä. Tämä puolestaan muutetaan vastaavaksi metyyliesteriksi, käsittelemällä diatsometaanilla eetterissä. Analyytinen näyte on valmistettu adsorboimalla 100 mg raakaa tuotetta 1 g:lla piihappogeeliä ja eluoimalla bentseeni:etyylietterillä (85:15).

NMR:  5,46 p.p.m. multipletti.

Esimerkki 10

Vedettömässä typpi-atmosfäärissä kuumennetaan suspensiota, jossa on 0,39 g natriumhydridin 75 %:sta mineraaliöljydispersiota 13,5 ml:ssa DMSO:ta, 60-65°C:ssa kolmen ja puolen tunnin ajan, sen jälkeen suspensio jäädytetään huoneen lämpötilaan ja pidettäessä reaktiolämpötila 20-22°C:ssa, lisätään seuraavassa järjestyksessä: 2,66 g 3-karboksyylipropyyli-trifenyylifosfoniumbromidia 6 ml:ssa DMSO:ta ja 0,6 g 5' β -dimetoksimetyyli-2' α ,4' α -dihydroksi-syklopentaani-1' α -propanaali- δ -laktoli-4-tetrahydropyranyylieetteriä 3 ml:ssa DMSO:ta. Seosta hämmennetään kolmen tunnin ajan, sen jälkeen se laimennetaan 35 ml:lla vettä. Vesifaasi uutetaan etyylietterillä (5x12 ml) ja etyylietteri:bentseenillä (70:30, 7x12 ml); yhdistetty orgaaninen uute, sen jälkeen kun se on uudelleenuutettu 0,5 N natriumhydroksidilla (2x15 ml), hylätään. Yhdistetty alkalinen vesipitoinen uute hapotetaan pH-arvoon 4,3 30 %:sella vesipitoisella natriumdivetyfosfaatilla ja uutetaan etyylietteri:pentaanilla (1:1), jolloin saadaan, sen jälkeen kun liuos on pesty neutraaliksi ja kuivattu natriumsulfaatilla ja liuotin poistettu, 0,71 g 4-cis-7-(2' α ,4' α -dihydroksi-5' β -dimetoksimetyyli-syklopent-1' α -yyli)-hept-4-eenihappoa. Käsittelemällä diatsometaanilla saadaan vastaava metyyliesteri.

71138

Esimerkki 11

Liuos, jossa on 1,06 g 5-cis-7-(2' α ,4' α -dihydroksi-5' β -dimetoksimetyyli-syklopent-1' α -yyli)-hept-5-eenihappo-4'-tetrahydropyranyylieetterin metyyliesteriä 5 ml:ssa metanolia, lisätään liuokseen, jossa on 0,84 g merkuriasetaattia metanolissa. 30 minuutin kuluttua, huoneen lämpötilassa, lisätään liuos, jossa on 250 mg natriumboorihydridiä 2 ml:ssa vettä, hämmentäen ja ulkoisesti jäädyttäen. 20 minuutin hämmentämisen jälkeen seos hapotetaan pH-arvoon 6,5 vesipitoisella mononatriumfosfaatilla, metanoli poistetaan tyhjässä ja jäännös liuotetaan vesi/etyylieetteriin.

Orgaanisesta faasista saadaan, liuottimen poistamisen jälkeen 1,02 g 5-(6'-ekso-dimetoksimetyyli-7'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3' ξ -yyli)-pentaanihappo-metyyliesteri-7'-tetrahydropyranyylieetteriä.

Esimerkki 12

Liuos, jossa on 1,59 g 4-cis-7-(2' α ,4' α -dihydroksi-5' β -dimetoksimetyyli-syklopent-1' α -yyli)-hept-4-eenihappometyyliesteri-4'-tetrahydropyranyylieetteriä 6 ml:ssa THF:ää, lisätään liuokseen, jossa on 1,26 g merkuriasetaattia 4 ml:ssa vettä laimennettuna 4 ml:lla THF:ää. Seosta hämmentetään 1,5 tunnin ajan kunnes saostuminen on täydellinen. Sen jälkeen lisätään 180 mg natriumboorihydridiä (2,5 ml:ssa vettä) ja saatua seosta hämmentetään 30 minuutin ajan. Liuos dekantoidaan sakan päältä, joka sen jälkeen pestään THF:llä. Vesipitoinen orgaaninen dekantoitu liuos konsentroidaan alennetussa paineessa ja jäännös uutetaan etyyliasetaatilla. Yhdistetystä orgaanisesta faasista saadaan, sen jälkeen kun se on pesty vedellä neutraaliksi ja liuotin on poistettu, 0,98 g 4-(7'-ekso-dimetoksimetyyli-8'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,4,0]nonan-3' ξ -yyli)-butaanihappometyyliesteri-8'-tetrahydropyranyylieetteriä.

Esimerkki 13

Liuos, jossa on 0,48 g bromia 5 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään tipoittain, hämmentäen liuokseen, jossa on 0,27 g pyridiiniä ja 1,2 g 5-cis-7-(2' α ,4' α -dihydroksi-5' β -dimetoksimetyyli-syklopent-1' α -yyli)-hept-5-eenihappometyyliesteri-4'-tetrahydropyranyylieetteriä 6 ml:ssa metyleenikloridia, jäähdytettynä 0°C:seen. Hämmentämistä jatketaan 10 minuutin ajan lisäyksen jälkeen. Orgaaninen faasi pestään 5 ml:lla pH-arvoon 7 puskuroidulla 10 %:sella natriumtiosulfaatilla ja sen jälkeen vedellä neutraaliksi. Kun liuos on kuivattu natriumsulfaatilla ja poistettu liuotin, saadaan 1,38 g 5-bromi-5-(6'-ekso-dimetoksimetyyli-7'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3' ξ -yyli)-pentaanihappometyyliesteri-7'-tetrahydropyranyylieetteriä.

Esimerkki 14

1,24 g N-jodisukkinimidiä lisätään liuokseen, jossa on 2 g 5-cis-7-(2' α ,4' α -dihydroksi-5' β -dimetoksimetyyli-syklopent-1' α -yyli)-hept-5-eenihappometyyliesteri-4'-tetrahydropyranyylieetteriä 15 ml:ssa hiilitetrakloridia. Seosta hämmentään 3 tunnin ajan ja lisätään 30 ml etyylieetteriä. Orgaaninen faasi pestään 1 N natriumtiosulfaatilla ja sen jälkeen vedellä neutraaliksi. Liuottimen poistamisen jälkeen, saadaan 2,48 g 5-jodi-5-(6'-ekso-dimetoksimetyyli-7'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3' ξ -yyli)-pentaanihappometyyliesteri-7'-tetrahydropyranyylieetteriä.

Esimerkki 15

422 mg N-bromisukkinimidiä lisätään hämmentäen liuokseen, jossa on 0,78 g 4-cis-7-(2' α ,4' α -dihydroksi-5' β -dimetoksimetyyli-syklopent-1' α -yyli)-hept-4-eenihappometyyliesteri-4-tetrahydropyranyylieetteriä 11 ml:ssa hiilitetrakloridia. Hämmennetään neljän tunnin ajan, jonka jälkeen lisätään etyylieetteriä; sen jälkeen liuos pestään vedellä, 1N natriumtiosulfaatilla ja vedellä neutraaliksi. Haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan 0,98 g 4-bromi-4-(7'-ekso-dimetoksimetyyli-8'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,4,0]-nonan-3' ξ -yyli)-butaanihappometyyliesteri-8'-tetrahydropyranyylieetteriä.

Esimerkki 16

Suspensioon, jossa on 0,25 g kuivaa kalsiumkarbonaattia liuoksessa, jossa on 346 mg 5-cis-7-(2' α -hydroksi-5' β -bentsyylioksimetyyli-syklopent-1' α -yyli)-hept-5-eenihappometyyliesteriä 10 ml:ssa hiilitetrakloridia jäähdytettynä 0-5°C:seen, lisätään hämmentäen liuos, jossa on 75 mg klooria 3 ml:ssa hiilitetrakloridia. Kahden tunnin hämmentämisen jälkeen, epäorgaaniset suolat poistetaan suodattamalla. Liuos pestään 7 %:sella vesipitoisella liuoksella kaliumjodidia ja nat-

riumtiosulfaattia ja sen jälkeen vedellä neutraaliksi. Kuiviin haihduttamisen jälkeen, jäännös adsorboidaan piihappogeelillä ja eluoidaan sykloheksaani:etyylieetterillä (80:20), jolloin saadaan 0,27 g 5-kloori-5-(6'-ekso-bentsyylioksimetyyli-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'-yyli)-pentaanihappometyyliesteriä.

Esimerkki 17

Liuos, jossa on 0,39 g 5-cis-7-(2'α,4'α-dihydroksi-5'/3-dimetoksimetyyli-syklopent-1'α-yyli)-hept-5-eenihappometyyliesteri-4'-dioksanyylieetteriä ja 98 mg pyridiiniä 10 ml:ssa dikloorimetaania, jäädytetään -40°C:seen. Liuos, jossa on 81 mg klooria 6 ml:ssa dikloorimetaania, lisätään edelliseen liuokseen 30 minuutin aikana. 10 minuutin hämmentämisen jälkeen, seos lämmitetään huoneen lämpötilaan. Orgaaninen faasi pestään 7 %:sella liuoksella kaliumjodidia ja natriumtiosulfaattia ja sen jälkeen vedellä neutraaliksi. Liuottimen poistamisen jälkeen saadaan 0,39 g 5-kloori-5-(6'-ekso-dimetoksimetyyli-7'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'-yyli)-pentaanihappometyyliesteri-4'-dioksanyylieetteriä.

Esimerkki 18

280 mg jodia hiilitetrakloridissa lisätään liuokseen, jossa on 0,39 g 4-cis-7-(2'α,4'α-dihydroksi-5'/3-dimetoksimetyyli-syklopent-1'α-yyli)-hept-4-eenihappometyyliesteri-4'-tetrahydropyranyylieetteriä ja 82 mg pyridiiniä 10 ml:ssa hiilitetrakloridia. Hämmentämistä jatketaan kunnes väri häviää; sen jälkeen lisätään 30 ml etylieetteriä. Orgaaninen faasi pestään vedellä, sen jälkeen 7 %:sella liuoksella kaliumjodidia ja natriumtiosulfaattia ja sen jälkeen vedellä neutraaliksi. Liuottimen poistamisen jälkeen, saadaan 0,48 mg 4-jodi-4-(7'-ekso-dimetoksimetyyli-8'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,4,0]nonan-3'-yyli)-butaanihappometyyliesteri-8'-tetrahydropyranyylieetteriä.

Esimerkki 19

Liuokseen, jossa on 0,34 g 5-cis-7-(2'α-hydroksi-5'/3-bentsyylioksimetyyli-syklopent-1'α-yyli)-hept-5-eenihappometyyliesteriä 6 ml:ssa metanolia, lisätään hämmentäen liuos, jossa on 0,325 g merkuriasetaattia vesi:metanolissa (1:9, 6ml). Seosta hämmentetään 15 minuutin ajan, tilavuus pienennetään 3 ml:aan tyhjössä, sen jälkeen liuos lisätään 5 ml:aan kyllästetyn natriumkloridin vesiliuosta. Sakka uutetaan sen jälkeen metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi pestään vedellä ja haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan 0,52 g raakaa 5-kloori-merkuri-5-(6'-ekso-bentsyylioksimetyyli-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'-yyli)-pentaanihappometyyliesteriä. Liuosta, jossa on tämä aine

10 ml:ssa metyleenikloridia, käsitellään 80 mg:lla pyridiiniä, joka on 2 ml:ssa dikloorimetaania ja sen jälkeen tipoitain hämmentäen liuoksella, jossa on 150 mg bromia dikloorimetaanissa. 20 minuutin hämmentämisen jälkeen, huoneen lämpötilassa, orgaaninen faasi pestään vedellä, sen jälkeen 7 %:sella kaliumjodidilla ja natriumtiosulfaatilla ja vedellä neutraaliksi. Haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan 0,34 g 5-bromi-5-(6'-ekso-bentsyylioksimetyyli-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'-yyli)-pentaanihappometyyliesteriä.

Massaspektri: M^+ 424,426 m/e, $M^+ - HBr$ 344 m/e, $M^+ - CHBr$ $(CH_2)_3CO_2CH_3 = 231$ m/e.

Esimerkki 20

10,5 mg p-tolueenihappomonohydraattia lisätään liuokseen, jossa on 0,26 g 5-jodi-5-(6'-ekso-dimetoksimetyyli-7'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'-yyli)-pentaanihappometyyliesteri-7'-tetrahydropyranyylieetteriä, ja näin saatu seos jätetään huoneen lämpöön 30 minuutiksi. Sen jälkeen lisätään 10 mg pyridiiniä ja liuos haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan etyylieetteri/veteen. Kun liuos on kuivattu natriumsulfaatilla, orgaanisesta faasista saadaan, liuottimen haihduttamisen jälkeen, 0,23 g raakaa 5-jodi-5-(6'-ekso-dimetoksimetyyli-7'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'-yyli)-pentaanihappometyyliesteriä. Erotetaan kromatografisesti piihappogeeilillä ja eluoidaan metyleenikloridi:etyylieetterillä (75:25), jolloin saadaan 84 mg 5-jodi-5-(6'-ekso-dimetoksimetyyli-7'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'-endo-yyli)-pentaanihappometyyliesteriä ja 55 mg 3'-ekso-isomeeriä.

Kun viitataan spektrometrisiin arvoihin, käytetään prostaglandiininumerointia; tällöin edellä esitetyt diastereoisomeerit voidaan nimetä seuraavasti: endo-diastereoisomeeri 6 β H-6,9 α -oksiidi-11 α -hydroksi-12 β -dimetoksi-formyyliasetaali- ω (20- $\rightarrow$ 13) tetranor-prostaanihappometyyliesteri ja ekso-diastereoisomeeri 6 α H-6,9 α -oksiidi-11 α -hydroksi-12 β -dimetoksi-formyyliasetaali- ω (20- $\rightarrow$ 13) tetranor-prostaanihappometyyliesteri.

Analyttiset arvot:

endo-diastereoisomeeri: TLC:llä polaarisempi aine

Massaspektri (m/e; %:nen intensiteetti pilkkoutumisesta)

442 0,002 M^+ ; 412 4 $M^+ - CH_2O$, 315/314 3 $M^+ - jodi\ HI$

283 11 315- CH_3OH , 75 100 $CH \begin{array}{l} \nearrow OCH_3 \\ \searrow OCH_3 \end{array}$

NMR (liuotin CDCl_3 , TMS sisäinen standardi) p.p.m.:

3,49 ja 3,52 s, 3H/3H, $\text{CH} \begin{array}{l} \text{OCH}_3 \\ \text{OCH}_3 \end{array}$; 3,64 s, 3H, CO_2CH_3 ;

4,00 m, 3H (protonit hiilissä: C_5 , C_9 , C_{11}); 4,29 d, 1H, $-\text{CH} \begin{array}{l} \text{OCH}_3 \\ \text{OCH}_3 \end{array}$;

4,60 m, 1H, 6³H

^{13}C -MR (20 MHz:llä, C_6D_6 liuottimena, TMS sisäinen standardi) p.p.m.

172,9, 36,5, 33,1, 25,6, 41,8, 81,0, 38,1, 55,5, 83,1, 41,5, 74,2, 44,6, 108,0, 54,2, 54,1, 51,0.

ekso-diastereoisomeeri: TLC:llä vähemmän polaarinen aine

Massaspektri 442 0,01 M^+ , 366 3 M^+ $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$,
315 4 M^+-1 ; 283 10 $\text{M}^+-1-\text{CH}_3\text{OH}$; 75 100 $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2^+$

NMR p.p.m. 3,34 ja 3,37 3H/3H s $\text{CH} \begin{array}{l} \text{OCH}_3 \\ \text{OCH}_3 \end{array}$; 3,5 ja 4,1

m 1H ja 2H protonit hiilissä: C_5 , C_9 , C_{11} epävarma esiintymä,

3,65, s3H, CO_2CH_3 ; 4,21, d1H, $\text{CH} \begin{array}{l} \text{OCH}_3 \\ \text{OCH}_3 \end{array}$; 4,35 m, 1H, 6³H

^{13}CMR : p.p.m. 173,0, 37,0, 33,1, 25,5, 40,1, 84,4, 39,7,

57,2, 83,7, 40,5, 75,9, 44,0, 107,3, 54,0, 53,8, 51,1.

Esimerkki 21

Liuosta, jossa on 980 mg 4-bromi-4-(7'-ekso-dimetoksimetyyli-8'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,4,0]nonan-3'-yyli)-butaanihappometyyliesteri-8'-tetrahydropyranyylieetteriä 6 ml:ssa vedetöntä metanolia, käsitellään huoneen lämmössä 30 minuutin ajan 48 mg:lla p-toluueenisulfonihappoa. Lisätään 2 %:sta vesipitoista natriumvetykarbonaattia ja seos uutetaan etyyлиеetterillä. Orgaanisesta faasista, sen jälkeen kun se on pesty neutraaliksi ja liuotin on haihdutettu pois, saadaan 0,68 g raakaa tuotetta, joka puhdistetaan piihappogeeelillä ja eluoidaan metyleenikloridi:etyyлиеetterillä (80:20), jonka jälkeen saadaan 0,30 g 4-bromi-4-(7'-ekso-dimetoksimetyyli-8'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,4,0]nonan-3'-ekso-yyli)-butaanihappometyyliesteriä ja 0,29 g 3'-endo-isomeeriä.

Esimerkki 22

Hämmöntäen typpi-atmosfäärissä käsitellään liuosta, jossa on 2,8 g 5-jodi-5-(6'-ekso-dimetoksimetyyli-7'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'- ξ -yyli)-pentaanihappometyyliesteri-7'-tetrahydropyranyylieetteriä 30 ml:ssa bentseeniä, liuoksella, jossa on 2,8 g tributyyli-tinahydridiä 8 ml:ssa bentseeniä. Seosta pidetään 55°C:ssa 8 tunnin ajan ja sen jälkeen huoneen lämpötilassa yli yön. Bentseenikerros pestään 2x10 ml:lla 5 %:sta natriumvetykarbonaattiliuosta ja sen jälkeen vedellä neutraaliksi. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös adsorboidaan 10 g:lla piihappogeeliä ja eluoidaan bentseenillä ja bentseeni:etyylieetterillä (85:15), jolloin saadaan 1,94 g 5-(6'-ekso-dimetoksimetyyli-7'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'- ξ -yyli)-pentaanihappometyyliesteri-7'-tetrahydropyranyylieetteriä.

Esimerkki 23

60 mg p-tolueenisulfonihappoa lisätään liuokseen, jossa on 1,98 g 5-(6'-ekso-dimetoksimetyyli-7'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'- ξ -yyli)-pentaanihappometyyliesteri-7'-tetrahydropyranyylieetteriä 10 ml:ssa vedetöntä metanolia. Tätä liuosta pidetään 30 minuuttia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen se lisätään 20 ml:aan 20 %:sta vesipitoista natriumvetykarbonaattia. Seos uutetaan etylieetterillä; yhdistetty eetteriuute kuivataan natriumsulfaattilla, jonka jälkeen se haihdutetaan kuiviin. Jäännös adsorboidaan 100 g:lla piihappogeeliä ja eluoidaan metyleenikloridi:etyylieetterillä (94:6), jolloin saadaan 0,64 g 5-(6'-ekso-dimetoksimetyyli-7'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'-ekso-yyli)-pentaanihappometyyliesteriä, 0,52 g 3'-endo-isomeeriä ja 0,12 g 3'- ξ -yyli-isomeeriä.

NMR (CDCl₃) endo isomeeri 4,6 p.p.m. 1H 6/ β H, TLC:llä polaari-
sempi aine;

ekso-isomeeri 4,3 p.p.m. 1H 6/ α H, TLC:llä vähemmän
polaarinen aine.

0,32 g 3'-endo-isomeeriä liuotetaan 0,8 ml:aan pyridiiniä ja käsitellään 8 tunnin ajan huoneen lämmössä 0,3 ml:lla etikkahapon anhydridiä. Seos kaadetaan jää/veteen ja sen jälkeen, kun se on hapotettu pH-arvoon 4,2, se uutetaan etyylietterillä. Yhdistetty uute pestään neutraaliksi ja haihdutetaan, jolloin saadaan 0,315 g 5-(6'-ekso-dimetoksimetyyli-7'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'-ekso-yyli)-pentaanihappometyyliesteri-7'-asettaattia.

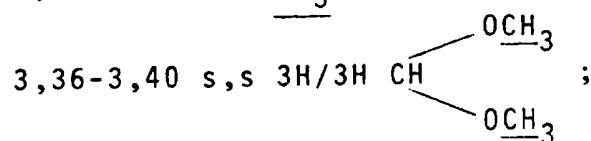
Esimerkki 24

Liuosta, jossa on 1,32 g 4-(7'-ekso-dimetoksimetyyli-8'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,4,0]nonan-3'-endo-yyli)-butaanihappometyyliesteri-8'-tert.-butyylisilyylietteriä 10 ml:ssa vedetöntä metanolia, käsitellään 55 mg:lla p-tolueenisulfonihappoa kahden tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Lisätään 0,1 ml pyridiiniä, poistetaan liuotin tyhjässä ja jäännös liuotetaan vesi/etyylietteriin. Orgaanisesta faasista saadaan, liuottimen poistamisen jälkeen, 1,1 g raakaa 8'-hydroksi-3'-endo-yylijohdannaista. Piihappogeelillä kromatografointi ja bentseeni:etyylietterillä (80:20) eluointi erottaa tämän yhdisteen 4-(7'-ekso-dimetoksimetyyli-8'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,4,0]nonan-3'-endo-yyli)-butaanihappometyyliesteriksi (0,42 g) ja 3'-ekso-yyli-isomeeriksi (0,34 g).

Esimerkki 25

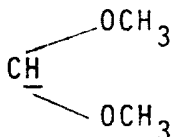
Asetyloimalla, pyridiinillä (0,6 ml) ja etikkahapon anhydridillä (0,3 ml), 0,2 g 5-jodi-5-(6'-ekso-dimetoksimetyyli-7'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'-endo-yyli)-pentaanihappometyyliesteriä, saadaan 0,21 g vastaavaa 7'-asetoksijohdannaista.

NMR (CDCl₃) p.p.m.: 2,03 s, 3H OCOCH₃;



71138

3,66 s 3H CO₂CH₃; 4,00 m 2H protonit hiilissä

C₅, C₉; 4,27 d 1H CH ; 4,6 m 1H 6/3H;

5,0 m 1H protoni hiilessä C₁₁

(Spektrometriset arvot 6 α H-asetaatti-isomeerille ovat vastaavasti seuraavat: 2,03; 3,34-3,38; 3,66 s+m 4H CO₂CH₃ ja toinen hiilien C₅ ja C₉ protoneista; 4,1 m 1H toinen hiilien C₅ ja C₉ protoneista; 4,2, 4,4 m 1H 6 α H, 5,1).

Liuosta, jossa on 5-jodi-3'-endo-asetaattia 5 ml:ssa bentseeniä, käsitellään 0,4 g:lla tributyyliitinahydridiä 10 tunnin ajan 50°C:ssa. Sen jälkeen, kun bentseenifaasi on pesty 5 %:sella natriumvetykarbonaatilla ja vedellä, liuotin haihdutettu pois ja yhdiste puhdistettu piihappogeelillä (10 g) ja eluoitu bentseeni: etyylietterillä (80:20), saadaan 0,105 g 5-(6'-ekso-dimetoksimetyyli-7'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'-endo-yyli)-pentaanihappometyyliesteri-7'-asetaattia, joka on identtinen joka suhteessa esimerkissä 23 esitetyn menetelmän mukaan valmistetun näytteen kanssa.

Esimerkki 26

5,4 mg hydrokinonia ja liuos, jossa on 1,63 g oksaalihappoa 48 ml:ssa vettä, lisätään liuokseen, jossa on 4 g 5-(6'-ekso-dimetoksimetyyli-7'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'- ξ -yyli)-pentaanihappometyyliesteriä 180 ml:ssa asetonia. Liuosta pidetään 12 tuntia 40°C:ssa, jonka jälkeen asetoni poistetaan alennetussa paineessa ja seos uutetaan etyyliasetaatilla (3x25 ml). Yhdistetty orgaaninen uute pestään neutraaliksi 10 %:sella ammoniumsulfaattiliuoksella ja kuivataan natriumsulfaatilla. Liuottimen poistamisen jälkeen, saadaan 3,21 g 5-(6'-ekso-formyyli-7'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'- ξ -yyli)-pentaanihappometyyliesteriä. 6'-ekso-formyyli-3'-endo- ja 6'-ekso-formyyli-3'-eksojohdannaiset valmistetaan vastaavista yksittäisistä isomeereistä.

Esimerkki 27

Liuokseen, jossa on 1,2 g 5-(6'-ekso-bentsyylioksimetyyli-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'-yyli)-pentaanihappometyyliesteriä metanoli:metyyliasetaatissa (10 ml: 10 ml), lisätään 2 ml kloorivetyhapon 0,1 N metanoliliuosta. Sen jälkeen, kun on lisätty 0,15 g platinaoksidia, seosta hydrataan ympäröivässä lämpötilassa ja paineessa, kunnes 1 mooliekvivalentti vetyä on absorboitunut. Sen jälkeen, kun suspensiosta on poistettu kaasut tyhjiössä ja se on pesty typellä, se suodatetaan, neutraloidaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan vesi/etyyliasetattiin ja orgaanisesta faasista saadaan 0,84 g 5-(6'-ekso-hydroksimetyyli-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'-yyli)-pentaanihappometyyliesteriä. Sen jälkeen tämä yhdiste hapetetaan 6'-ekso-formyylijohdannaiseksi esimerkissä 1 esitetyllä menetelmällä, käyttäen disykloheksyylikarbodi-imidiä DMSO:bentseenissä (25:75).

Esimerkki 28

Liuokseen, jossa on 18,1 g 5 β -tetrahydropyranyylioksimetyyli-2 α ,4 α -dihydroksi-syklopentaani-1 α -etikkahappo- γ -laktoni-4-tetrahydropyranyylieetteriä 150 ml:ssa tolueenia jäähdytettynä -70°C:seen, lisätään 30 minuutissa 128 ml di-isobutyylialuminiiumhydridin 5 M:sta liuosta (1,2M/M). Liuosta pidetään 30 minuuttia -70°C:ssä, jonka jälkeen lisätään 128 ml isopropanolin 2 M:sta tolueeniliuosta ja liuoksen annetaan lämmetä 0°C:seen. Sen jälkeen lisätään 10 ml natriumdivetyfosfaatin kyllästettyä vesiliuosta ja seosta hämmennetään neljä tuntia. Lisätään 10 g vedetöntä natriumsulfaattia ja 10 g suodatusmaata, liuos suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan 18,1 g 5 β -tetrahydropyranyylioksimetyyli-2 α ,4 α -dihydroksi-syklopentaani-1 α -etanaali- γ -laktoli-4-tetrahydropyranyylieetteriä. Liuos, jossa on tämä yhdiste 24 ml:ssa vedetöntä DMSO:ta, lisätään tipoitain yllidiliuokseen, joka on valmistettu seuraavasti: 9,6 g:aa 80 %:sta natriumhydridiä 300 ml:ssa DMSO:ta kuumennetaan neljä tuntia 60°C:ssä. Sen jälkeen, kun seos on lämmennyt 18-20°C:seen, lisätään 67 g 4-karboksibutyylitriphenyylifosfoniumbromidia liuotettuna 80 ml:aan vedetöntä DMSO:ta, ja samalla ylläpidetään lämpötila 20-22°C:ssä, jolloin muodostuu kirkkaan punainen väri. Kun on hämmennetty neljä tuntia, lisätään 600 ml vettä ja seos uutetaan etyyлиеetteri:bentseenillä (70:30), trifenyylifosfiinioksidin poistamiseksi. Orgaaninen bentseenifaasi uudelleenuutetaan 0,1 N natriumhydroksidilla ja sen jälkeen vedellä neutraaliksi; jonka jälkeen se hylätään. Alkalinen

vesifaasi hapotetaan pH-arvoon 5-4,8 ja senjälkeen uutetaan etyyli-eetteri:pentaanilla (1:1), jolloin saadaan 21,6 g 5-cis-7-(2'- α ,4'- α -dihydroksi-5'/3-tetrahydropyranyylioksimetyyli-syklopent-1'- α -yyli)-hept-5-eenihappo-4'-tetrahydropyranyylieetteriä, joka voidaan muuttaa metyyliesterikseen käsittelemällä diatsometaanilla eetterissä. 7,72 g tätä esterä 28 ml:ssa tetrahydrofuraania lisätään tipoittain kellanruskeaan suspensioon, joka muodostuu, kun 28 ml THF:ää lisätään liuokseen, jossa on 6,13 g merkuriasetaattia 28 ml:ssa vettä. Kun seosta on hämmennetty 20 minuutin ajan huoneen lämpötilassa, se jäädytetään jää/vesihauteessa ja 810 mg natriumboorihydridiä 14 ml:ssa vettä lisätään tipoittain. Alkuaine-elohopea saostuu, suspensio dekantoidaan, tetrahydrofuraani haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös uuteaan etyyli-eetterillä. Liuottimen poistamisen jälkeen saadaan 7,5 g 5-(6'-ekso-tetrahydropyranyylioksimetyyli-7'-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'- ξ -yyli)-pentaanihappometyyliesteri-7'-tetrahydropyranyylieetteriä; 0,42 g p-tolueenisulfonihappoa lisätään liuokseen, jossa on tämä yhdiste 30 ml:ssa metanolia. Liuosta pidetään kaksi tuntia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen se konsentroidaan tyhjössä ja lisätään vettä. Kun liuos uutetaan eetterillä ja kromatografoidaan piihappogeelillä ja eluoidaan etyyli-eetterillä, saadaan 2,4 g 5-(6'-ekso-hydroksimetyyli-7'-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'-ekso-yyli)-pentaanihappometyyliesteriä ja 2,6 g 3'-endo-isomeeriä.

Esimerkki 29

2,5 g N-jodisukkinimidiä lisätään liuokseen, jossa on 4,26 g 5-cis-7-(2'- α ,4'- α -dihydroksi-5'/3-tetrahydropyranyylioksimetyyli-syklopent-1'- α -yyli)-hept-5-eenihappo-4'-tetrahydropyranyylieetteriä dikloorimetaani:hiilitetrakloridissa (10 ml: 10ml) ja näin saatua seosta hämmennetään neljä tuntia. Lisätään 30 ml vedetöntä metanolia, jossa on 130 mg p-tolueenisulfonihappoa ja hämmennämistä jatketaan toiset kaksi tuntia. Lisätään 0,2 ml pyridiiniä, seoksen tilavuutta pienennetään ja jäännös liuotetaan vesi/etyyliasetattiin. Orgaaninen faasi pestään natriumtiosulfaatilla ja sen jälkeen vedellä neutraaliksi, haihdutetaan kuiviin, saatu jäännös adsorboidaan piihappogeelillä ja eluoidaan etyyli-eetterillä, jolloin saadaan 2,2 g 5-jodi-5-(6'-ekso-hydroksimetyyli-7'-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'-ekso-yyli)-pentaanihappometyyliesteriä ja 1,85 g 3'-endo-isomeeriä.

Esimerkki 30

Liuos, jossa on 0,86 g pyridiiniä ja 2,2 g 5-cis-7-(2' α ,4' α -dihydroksi-5' β -tetrahydropyranyylioksimetyyli-syklopent-1' α -yyli)-hept-5-eenihappometyyliesteri-4'-tetrahydropyranyylieetteriä dikloorimetaanissa (20 ml), jäädytetään -30°C:ssa ja lisätään 0,38 g klooria 10 ml:ssa hiilitetrakloridi/dikloorimetaania (1:1). Seosta hämmennetään kaksi tuntia, lämmitetään huoneen lämpötilaan ja pestään 2 N rikkihapolla ja sen jälkeen vedellä neutraaliksi. Liuottimen poistamisen jälkeen, jäännös liuotetaan metanoliin (10 ml) ja käsitellään 0,1 g:lla p-tolueenisulfonihappoa. Sen jälkeen liuos konsentroidaan, laimennetaan vedellä ja uutetaan etyyliasetaatilla. Liuottimen poistamisen jälkeen jäännös puhdistetaan piihappogeelillä, jolloin saadaan 0,6 g 5-kloori-5-(6'-ekso-hydroksimetyyli-7'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'-ekso-yyli)-pentaanihappoa ja 0,71 g 3'-endo-isomeeriä.

Esimerkki 31

Liuokseen, jossa on 0,356 g 5-jodi-5-(6'-ekso-hydroksimetyyli-7'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'-ekso-yyli)-pentaanihappometyyliesteriä 4,8 ml:ssa bentseeni:DMSO:ta (75:25), lisätään seuraavassa järjestyksessä: 0,28 g disykloheksyylikarbodiimidiä ja 0,4 ml pyridiinin trifluoriasetaattiliuosta (katso esimerkki 1). Kolmen tunnin hämmentämisen jälkeen, lisätään 8 ml bentseeniä ja sen jälkeen vesipitoista oksaalihappoa (94 mg 1,2 ml:ssa). Saostuma poistetaan suodattamalla ja bentseeniliuos pestään vedellä neutraaliksi. Liuottimen poistamisen jälkeen saadaan 0,32 g 5-jodi-5-(6'-ekso-formyyli-7'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'-ekso-yyli)-pentaanihappometyyliesteriä.

Esimerkki 32

Liuokseen, jossa on 0,5 g 13t-6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-14-bromi-16S-metyyli-prosteenihappometyyliesteri-11-asetaatia 2 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään dimetyyli-tert.-butyyilisilaanikloridia (0,21 g) ja trietyyliamiinia (0,16 g). Jatketaan hämmentämistä kahden tunnin ajan, sen jälkeen laimennetaan 4 tilavuusosalla vettä ja uutetaan etyylietterillä. Orgaanisesta faasista, sen jälkeen kun se on tavalliseen tapaan pesty, liuotin

haihdutettu pois ja suodatettu piihappogeelin läpi, eluoimalla sykloheksaani:etyylieetterillä 90:10, saadaan 0,57 g 13t-6/ β H-6(9 α)-oksiidi-11 α ,15S-dihydroksi-14-bromi-16S-metyyli-prosteenihiappometyyliesteri-11-asetaatti-15-dimetyyli-tert.-butyyilisilyylieetteriä, josta saadaan, transesteröimällä vedettömässä metanolissa 0,5 mooliekvivalentin kanssa kaliumkarbonaattia, vastaava 11-hydroksijohdannainen.

Esimerkki 33

Liuokseen, jossa on 0,52 g 13t-5,14-dibromi-6/ β H-6(9 α)-oksiidi-11 α ,15S-dihydroksi-prosteenihiappometyyliesteriä 10 ml:ssa dikloorimetaania, lisätään 2,3-dihydro-pyraania (0,27 g) ja p-tolueenisulfonihiappoa (4 mg). Pidetään huoneen lämpötilassa 3 tuntia, jonka jälkeen pestään 5 %:sella kaliumvetykarbonaattiliuoksella ja vedellä neutraaliksi ja haihdutetaan kuiviin. Suodatetaan piihappogeelin läpi, eluoimalla sykloheksaani:etyylieetterillä 90:10, jolloin saadaan 0,59 g 13t-5,14-dibromi-6/ β H-6(9 α)-oksiidi-11 α ,15S-dihydroksi-prosteenihiappometyyliesteri-11,15-bis-tetrahydropyranylieetteriä.

Esimerkki 34

Liuos, jossa on 3,4 g (2-okso-heptyyli)dimetoksisfosfonaattia 50 ml:ssa dimetoksietaania, lisätään tipoittein suspensioon, jossa on 0,45 g 80 %:sta natriumhydridiä (mineraaliöljydispersio). Tunnin hämmäntämisen jälkeen, lisätään liuos, jossa on 2,7 g 5-(6'-ekso-formyyli-7'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'- ξ -yyli)-pentaanihiappometyyliesteriä 40 ml:ssa dimetoksietaania. 10 minuutin kuluttua tämä liuos laimennetaan 50 ml:lla 30 %:sta natriumfosfaatin yksiemäksistä vesiliuosta. Orgaaninen faasi erotetaan, vesifaasi uudelleenuutetaan ja yhdistetty orgaaninen uute haihdutetaan. Raaka tuote puhdistetaan 50 g:lla piihappogeeliä (eluoidaan sykloheksaani:etyylieetterillä, 50:50), jolloin saadaan 1,1 g 5-[6'-ekso-(3"-okso-okt-1"-trans-en-1"-yyli)-7'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'-endo-yyli]-pentaanihiappometyyliesteriä tai 13t-6/ β H-6(9 α)-oksiidi-11 α -hydroksi-15-okso-prost-13-teenihiappometyyliesteriä ja 0,98 g 5-[6'-ekso-(3"-okso-okt-1"-trans-en-1"-yyli)-7'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'-ekso-yyli]-pentaanihiappometyyliesteriä tai 13t-6 α H-6(9 α)-

-okside-11 α -hydroksi-15-okso-prost-13-eenihappometyyliesteriä ja lisäksi 0,9 g kahden isomeerin seosta 1:1 (3'-ekso ja 3'-endo, tai 6 α H ja 6 β H). Tämä seos erotetaan kahdeksi isomeeriseksi yhdisteeksi ohutlevykromatografialla, eluoimalla etyylietterillä. Niillä on seuraavat absorptiot vastaavasti:

$$\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}} = 230 \text{ m}\mu, \epsilon = 13,070; \quad \lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}} = 228 \text{ m}\mu, \epsilon = 12,200$$

NMR (CDCl_3) 0,9 t 3H $\text{C}_{20}\text{-CH}_3$, 3,68 s 3H CO_2CH_3 , 6,16 d 1H vinyyliprotoni hiilessä C_{14} ($J_{\text{H}_{14}\text{-H}_{15}}$ 16 Hz);
6,71 q 1H vinyyliprotoni hiilessä C_{13} ($J_{\text{H}_{13}}$ 9 Hz).

Vastaavista 5-H- ja 5-halo-yhdisteistä on samalla menetelmällä valmistettu seuraavat prosteenihappojohdannaiset:
13t-6 α H-6(9 α)-okside-15-okso-prost-13-eenihappometyyliesteri, $\text{M}^+ 350$, $\text{M}^+ \text{-C}_5\text{H}_{11}$ 279;
13t-6 α H-6(9 α)-okside-5-kloori-15-okso-prost-13-eenihappometyyliesteri, $\text{M}^+ 386/384$, $\text{M}^+ \text{-Cl} 349$, $\text{M}^+ \text{-C}_2\text{H}_4\text{O}$ 342/340;
13t-6 α H-6(9 α)-okside-5-bromi-15-okso-prost-13-eenihappometyyliesteri, $\text{M}^+ 430/428$, $\text{M}^+ \text{-C}_2\text{H}_4\text{O}$ 386/384, $\text{M}^+ \text{-Br}$ 349;
13t-6 α H-6(9 α)-okside-5-jodi-15-okso-prost-13-eenihappometyyliesteri, $\text{M}^+ 476$, $\text{M}^+ \text{-C}_2\text{H}_4\text{O}$ 432, $\text{M}^+ \text{-C}_5\text{H}_{11}$ 405, $\text{M}^+ \text{-I}$ 349;
13t-6 α H-6(9 α)-okside-5-kloori-11 α -hydroksi-15-okso-prost-13-eenihappometyyliesteri, $\text{M}^+ 402/400$, $\text{M}^+ \text{-H}_2\text{O}$ 384/382, $\text{M}^+ \text{-Cl} 365$, $\text{M}^+ \text{-H}_2\text{O-C}_2\text{H}_4\text{O}$ 340/338;
13t-6 α H-6(9 α)-okside-5-bromi-11 α -hydroksi-15-okso-prost-13-eenihappometyyliesteri, NMR = 3,67 s 3H CO_2CH_3 ; 3,95 m 4H $\text{C}_5\text{-}$, $\text{C}_9\text{-}$, C_{11} -protonit ja Hx/Hy protoni hiilessä C_4 ; 4,3 m 1H 6 α H; 6,15 d 1H C_{14} -protoni; 6,63 q 1H C_{13} -protoni; $\text{M}^+ 446/444$, $\text{M}^+ \text{-H}_2\text{O}$ 428/426, $\text{M}^+ \text{-H}_2\text{O-C}_2\text{H}_4\text{O}$ 384/382, $\text{M}^+ \text{-Br}$ 365, $\text{M}^+ \text{-H}_2\text{O-C}_5\text{H}_{11}$ 357/355;
13t-6 α H-6(9 α)-okside-5-jodi-11 α -hydroksi-15-okso-prost-13-eenihappometyyliesteri, NMR 0,9 s 3H C_{20}CH_3 , 3,53 m 1H protoni hiilessä C_5 , 3,6 s 3H CO_2CH_3 , 3,9 m H protoni hiilessä C_4 , 4,1 m 2H protonit hiilissä C_9 , C_{11} ; 4,4 m 1H 6 α H; 6,2 d 1H protoni hiilessä C_{14} , 6,75 q 1H protoni hiilessä C_{13} ; $\text{M}^+ 492$, $\text{M}^+ \text{-H}_2\text{O}$ 474, $\text{M}^+ \text{-H}_2\text{O-C}_2\text{H}_4\text{O}$ 430, $\text{M}^+ \text{-H}_2\text{O-C}_5\text{H}_{11}$ 430, $\text{M}^+ \text{-I}$ 365;
13t-6 β H-6(9 α)-okside-15-okso-prost-13-eenihappometyyliesteri, $\text{M}^+ 350$, $\text{M}^+ \text{-C}_2\text{H}_4\text{O}$ 306, $\text{M}^+ \text{-C}_5\text{H}_{11}$ 279;

13t-6/ β H-6(9 α)-okside-5-kloori-15-okso-prost-13-eenihappometyyli-
 ester; M^+ 386/384, M^+ -Cl 349, M^+ -C₂H₄O 342/340;
 13t-6/ β H-6(9 α)-okside-5-bromi-15-okso-prost-13-eenihappometyyli-
 ester, M^+ 430/428, M^+ -C₂H₄O 386/384, M^+ -Br 349;
 13t-6/ β H-6(9 α)-okside-5-jodi-15-okso-prost-13-eenihappometyyli-
 ester, M^+ 476, M^+ -C₂H₄O 432, M^+ -C₅H₁₁ 405, M^+ -I 349;
 13t-6/ β H-6(9 α)-okside-5-kloori-11 α -hydroksi-15-okso-prost-13-eeni-
 happometyyliesteri, M^+ 402/400, M^+ -H₂O 384/382, M^+ -Cl 365, M^+ -H₂O-
 -C₂H₄O 340/338;
 13t-6/ β H-6(9 α)-okside-5-bromi-11 α -hydroksi-15-okso-prost-13-eeni-
 happometyyliesteri, NMR 3,65 s 3H CO₂CH₃; 4,00 m 3H protonit hii-
 lissä C₅, C₉, C₁₁, 4,6 m 1H 6/ β H; 6,2 d 1H protoni hiilessä C₁₄;
 6,64 q 1H protoni hiilessä C₁₃; M^+ 446/444, M^+ -H₂O 428/426, M^+ -
 -H₂O-C₂H₄O 384/382, M^+ -Br 365;
 13t-6/ β H-(9 α)-okside-5-jodi-11 α -hydroksi-15-okso-prost-13-eeni-
 happometyyliesteri, NMR 3,66 s 3H CO₂CH₃, 3,96 m 3H protonit hii-
 lissä C₉, C₁₁ ja C₅, 4,6 m 1H 6/ β H, 6,2 d 1H protoni hiilessä C₁₄,
 6,75 q 1H protoni hiilessä C₁₃, M^+ 492, M^+ -H₂O 474, M^+ -H₂O-C₂H₄O 430,
 M^+ -H₂O-C₅H₁₁ 430, M^+ -I 365.

Esimerkki 35

Liuos, jossa on 2,16 g (2-okso-oktyyli)dimetyylifosfonaattia
 20 ml:ssa bentseeniä, lisätään tipoittain suspensioon, jossa on 292
 mg natriumhydriä (75 % mineraaliöljydispersio) 30 ml:ssa bentsee-
 niä. 30 minuutin hämmentämisen jälkeen, liuos, jossa on 2,6 g 4-
 -bromi-4-(7'-ekso-formyyli-8'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,4,0]-
 nonan-3'-z-yyli)-butaanihappometyyliesteriä 20 ml:ssa bentseeniä,
 lisätään tippa tipalta. Hämmentämistä jatketaan toiset 30 minuuttia
 ja 24 ml 30 %:sta vesipitoista natriumdivetyfosfaattiliuosta lisä-
 tään. Orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi uudelleenuutetaan
 bentseenillä. Orgaaniset kerrokset yhdistetään ja haihdutetaan kui-
 viin. Jäännös puhdistetaan piihappogeelillä (50 g) ja eluoidaan
 dikloorimetaani:etyylieetterillä (120:40), jolloin saadaan 0,52 g
 4-bromi-4[7'-ekso-(3"-okso-okt-1"-trans-1"-enyyli)-8'-endo-hydrok-
 si-2'-oksa-bisyklo[3,4,0]nonan-3'-endo-yyli]-butaanihappometyyli-
 esterä tai 13-trans-4-bromi-5/ β H-5(9 α)-okside-11 α -hydroksi-15-
 -okso-prost-13-eenihappometyyliesterä ja 1,45 g 4-bromi-4-[7'-ekso-
 -(3"-okso-okt-1"-trans-1"-enyyli)-8'-endo-hydroksi-2'-oksa-

$$\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}} = 230 \text{ m}\mu, \quad \Sigma = 10,640, \text{ ja vastaavasti } \lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}} = 229 \text{ m}\mu, \\ \Sigma = 11,600.$$

13-trans-5 β H-5(9 α)-oksidi-15-okso-prost-13-eenihappometyyliesteri, massaspektri: M^+ 350, M^+-H_2O 332, M^+-OCH_3 319, $M^+-(CH_2)_4CH_3$ 279;

13-trans-5 β H-5(9 α)-oksidi-11 α -hydroksi-15-okso-prost-13-eenihappo-
metyyliesteri, massaspektri: M^+ 366, M^+-H_2O 348, M^+-OCH_3 335, M^+
- $(CH_2)_4CH_3$ 295;

13-trans-4-kloori-5/3H-5(9 α)-oksi-15-okso-prost-13-eenihappome-
tyyliesteri, M^+ 386/384, M^+ -Cl 349, M^+ -C₅H₁₁ 315/313;

13-trans-4-kloori-5 β H-5(9 α)-oksidi-11 α -hydroksi-15-okso-prost-
-13-eenihappometyyliesteri, M⁺ 402/400, M⁺-H₂O 384/382, M⁺
-Cl 365, M⁺-C₅H₁₁ 331/329;

13-trans-4-bromi-5 β H-5(9 α)-oksidi-15-okso-prost-13-eenihappometyyliesteri, M⁺430/428, M⁺-Br 349, M⁺-C₅H₁₁ 359/357;

13-trans-4-bromi-5 β H-5(9 α)-oksi-11 α -hydroksi-15-okso-prost-
-13-eenihappometyyliesteri, M⁺ 446/444, M⁺-H₂O 428/426, M⁺-Br 365,
M⁺-C₅H₁₁ 375/373;

13-trans-4-jodi-5(3H-5(9X)-oksidi-15-okso-prost-13-eenihappometyyliesteri, M^+ 476, $M^+-C_5H_{11}$ 405, M^+-I 349;

13-trans-4-jodi-5/ β H-5(9 α)-oksi-di-11 α -hydroksi-15-okso-prost-
-13-eenihappometyyliesteri, M^+ 492, M^+ -H₂O 474, M^+ -H₂O-C₅H₁₁ 430,
 M^+ -I 365;

13-trans-5 α H-5(9 α)-oksidi-15-okso-prost-13-eenihappometyyliesteri,
massaspektri: M^+ 350, $M^+ - H_2O$ 332; $M^+ - OCH_3$ 319, $M^+ - (CH_2)_4CH_3$ 279:

13-trans-5 α H-5(9 α)-oksi-di-11 α -hydroksi-15-okso-prösti-13-eeni-
happometyyliesteri, M^+366 , M^+-H_2O 348, M^+-OCH_3 335, $M^+-(CH_2)_4CH_3$
295;

13-trans-4-kloori-5 α H-5(9 β)-oksi-15-okso-prost-13-eenihappome-
tyyliesteri, M^+ 386/384, M^+ -Cl 349, M^+ -C₅H₁₁ 315/313;

13-trans-4-kloori-5 α H-5(9 α)-oksidei-11 α -hydroksi-15-okso-prost-13-eenihappometyyliliesteri, M^+ 402/400, M^+ -H₂O 384/382, M^+ -Cl 365, M^+ -C₅H₁₁ 331/329;

13-trans-4-bromi-5 α H-5(9 α)-oksidei-15-okso-prost-13-eenihappometyyliliesteri, M^+ 430/428, M^+ -Br 349, M^+ -C₅H₁₁ 359/357;

13-trans-4-bromi-5 α H-5(9 α)-oksidei-11 α -hydroksi-15-okso-prost-13-eenihappometyyliliesteri, M^+ 446/444, M^+ -H₂O 428/426, M^+ -Br 365, M^+ -C₅H₁₁ 375/373;

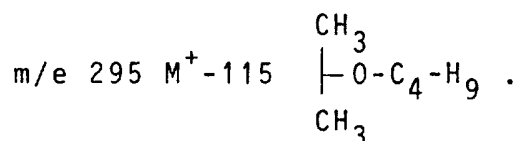
13-trans-4-jodi-5 α H-5(9 α)-oksidei-15-okso-prost-13-eenihappometyyliliesteri, M^+ 476, M^+ -C₅H₁₁ 405, M^+ -I 349;

13-trans-4-jodi-5 α H-5(9 α)-oksidei-11 α -hydroksi-15-okso-prost-13-eenihappometyyliliesteri, M^+ 492, M^+ -H₂O 474, M^+ -H₂O-C₅H₁₁ 430, M^+ -I 365.

Esimerkki 36

Käyttämällä esimerkissä 34 esitettyä menetelmää, saatetaan 620 mg (2-okso-3-metyyli-4-butoksibutyli)fosfonaattia reagoimaan 74 mg:n kanssa natriumhydridiä (75 %) ja 0,43 g:n kanssa 5-(6'-ekso-formyyli-7'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo [3,3,0]oktan-3'- ξ -yyli)-pentaanihappometyyliesteriä dimetoksietaanissa, jolloin saadaan, kun on kromatografoitu piihappogeelillä (25 g) ja eluoitu 1:1 etyylieteteri:heksaanilla, 0,15 g 13t-6 α H-6(9 α)-oksidei-11 α -hydroksi-15-okso-16-metyyli-16-butoksi-18,19,20-trinor-prost-13-eenihappometyyliliesteriä (λ_{maks} = 228 m μ , ϵ = 14,500) ja 300 mg 6 β H-iso-meeriä (λ_{maks} = 227 m μ , ϵ = 12,280).

Massaspektri: m/e 410 M^+ , m/e 392 M^+ -H₂O; m/e 379 M^+ -OCH₃;



Näillä kahdella isomeerillä on samanlainen spektri vain minimaaliset erot toisella pilkkoutumisen tasolla.

Käyttäen samaa menetelmää saadaan 5-kloori-, 5-bromi- ja 5-jodi-13t-6 ξ H-6(9 α)-oksidei-11 α -hydroksi-15-okso-16-metyyli-16-butoksi-18,19,20-trinor-prost-13-eenihappometyyliliesteriä

5Cl massaspektri: M^+ 446/444, 428/426, 391, 276

5Br massaspektri: M^+ 490/488, 472/470, 391, 276

5J massaspektri: M^+ 536, 518, 391, 276.

Esimerkki 37

Käyttäen esimerkissä 36 esitettyä menetelmää saadaan 4-(7'-ekso-formyyli-7'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,4,0]nonan-3'-yyli)-butaanihappometyyliesteristä ja 4-jodi-bisyklo-johdannaisesta seuraavat yhdisteet:

13t-5- β H-5(9 α)-oksid-11 α -hydroksi-15-okso-16-metyyli-16-butoksi-18,19,20-trinor-prost-13-eenihappometyyliesteri, massaspektri: M^+410 , 392, 379, 295 (UV λ_{maks} 229 m μ , ϵ 14.000);
 13t-4-jodi-5- β H-5(9 α)-oksid-11 α -hydroksi-15-okso-16-metyyli-16-butoksi-18,19,20-trinor-prost-13-eenihappometyyliesteri, 536, 518, 391, 276 (λ_{maks} 228 m μ , ϵ 12.400);
 13t-5- α H-5(9 α)-oksid-11 α -hydroksi-15-okso-16-metyyli-16-butoksi-18,19,20-trinor-prost-13-eenihappometyyliesteri, M^+410 , 392, 379, 295; (UV λ_{maks} 227 m μ , ϵ 11.800);
 13t-4-jodi-5- α H-5(9 α)-oksid-11 α -hydroksi-15-okso-16-metyyli-16-butoksi-18,19,20-trinor-prost-13-eenihappometyyliesteri, 536, 518, 391, 276 (maks 226 m μ , ϵ 10.300).

Esimerkki 38

Suspensioon, jossa on 45 mg 80 %:sta natriumhydridiä 10 ml:ssa bentseeniä, lisätään liuos, jossa on 375 mg (2-okso-3,3-dimetyyli-heptyyli)-dimetyylifosfonaattia 10 ml:ssa bentseeniä, ja 30 minuutin kuluttua liuos, jossa on 0,305 g 5-jodi-5-(6'-ekso-formyyli-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'-yyli)-pentaanihappometyyliesteriä. Sekoitetaan 45 minuutin ajan, jonka jälkeen seos laimennetaan 10 %:sella vesipitoisella natriumdivetyfosfaatilla. Orgaaninen faasi pestään neutraaliksi, kuivataan ja konsentroidaan pieneen tilavuuteen. Adsorboidaan piihappogeelillä ja eluoidaan sykloheksaani:etyylieetterillä (90:10), jolloin saadaan 0,12 g 13t-5-jodi-6- β H-6(9 α)-oksid-15-okso-16,16-dimetyyli-prost-13-eenihappometyyliesteriä (M^+504 , M^+-OCH_3 473, M^+-99 405) ja 0,095 g 13t-5-jodi-6- α H-6(9 α)-oksid-15-okso-16,16-dimetyyli-prost-13-eenihappometyyliesteriä (M^+504 , M^+-OCH_3 473, M^+-99 405).

Esimerkki 39

Substituoimalla, esimerkissä 38 esitetyllä menetelmällä, formyylijohdannaiset valmistetaan seuraavat 16,16-dimetyyljohdannaiset:

- 13t-6 β H-6(9 α)-okside-11 α -hydroksi-15-okso-16,16-dimetyyli-prost-13-eehihappometyyliesteri, λ_{maks} 225 m μ , ϵ = 12.500;
- 13t-5 β H-5(9 α)-okside-15-okso-16,16-dimetyyli-prost-13-eehihappometyyliesteri, λ_{maks} 226 m μ , ϵ = 15.000;
- 13t-5 β H-5(9 α)-okside-11 α -hydroksi-15-okso-16,16-dimetyyli-prost-13-eehihappometyyliesteri, λ_{maks} 226 m μ , ϵ = 13.050;
- 13t-5-kloori-6 β H-6(9 α)-okside-15-okso-16,16-dimetyyli-prost-13-eehihappometyyliesteri, λ_{maks} 229 m μ , ϵ = 8.250;
- 13t-5-kloori-6 β H-6(9 α)-okside-11 α -hydroksi-15-okso-16,16-dimetyyli-prost-13-eehihappometyyliesteri, λ_{maks} 227 m μ , ϵ = 9.200;
- 13t-4-kloori-5 β H-5(9 α)-okside-15-okso-16,16-dimetyyli-prost-13-eehihappometyyliesteri, λ_{maks} 229 m μ , ϵ = 8.800;
- 13t-4-kloori-5 β H-5(9 α)-okside-11 α -hydroksi-15-okso-16,16-dimetyyli-prost-13-eehihappometyyliesteri, λ_{maks} 229 m μ , ϵ = 9.500;
- 13t-5-bromi-6 β H-6(9 α)-okside-15-okso-16,16-dimetyyli-prost-13-eehihappometyyliesteri, λ_{maks} 228 m μ , ϵ = 7.500;
- 13t-5-bromi-6 β H-6(9 α)-okside-11 α -hydroksi-15-okso-16,16-dimetyyli-prost-13-eehihappometyyliesteri, λ_{maks} 226 m μ , ϵ = 11.200;
- 13t-4-bromi-5 β H-5(9 α)-okside-15-okso-16,16-dimetyyli-prost-13-eehihappometyyliesteri, λ_{maks} 226 m μ , ϵ = 10.700;
- 13t-4-bromi-5 β H-5(9 α)-okside-11 α -hydroksi-15-okso-16,16-dimetyyli-prost-13-eehihappometyyliesteri, λ_{maks} 225 m μ , ϵ = 11.000;
- 13t-5-jodi-6 β H-6(9 α)-okside-15-okso-16,16-dimetyyli-prost-13-eehihappometyyliesteri, λ_{maks} 228 m μ , ϵ = 7.800;
- 13t-5-jodi-6 β H-6(9 α)-okside-11 α -hydroksi-15-okso-16,16-dimetyyli-prost-13-eehihappometyyliesteri, λ_{maks} 227 m μ , ϵ = 6.950;
- 13t-4-jodi-5 β H-5(9 α)-okside-15-okso-16,16-dimetyyli-prost-13-eehihappometyyliesteri, λ_{maks} 225 m μ , ϵ = 7.200;
- 13t-4-jodi-5 β H-5(9 α)-okside-11 α -hydroksi-15-okso-16,16-dimetyyli-prost-13-eehihappometyyliesteri, λ_{maks} 226 m μ , ϵ = 7.300;
- 13t-6 α H-6(9 α)-okside-15-okso-16,16-dimetyyli-prost-13-eehihappometyyliesteri, λ_{maks} 227 m μ , ϵ = 7.450;
- 13t-6 α H-6(9 α)-okside-11 α -hydroksi-15-okso-16,16-dimetyyli-prost-13-eehihappometyyliesteri, λ_{maks} 228 m μ , ϵ = 8.500;
- 13t-5 α H-5(9 α)-okside-15-okso-16,16-dimetyyli-prost-13-eehihappometyyliesteri, λ_{maks} 229 m μ , ϵ = 14.500;
- 13t-5 α H-5(9 α)-okside-11 α -hydroksi-15-okso-16,16-dimetyyli-prost-13-eehihappometyyliesteri, λ_{maks} 228 m μ , ϵ = 13.250;

- 13t-5-kloori-6 α H-6(9 α)-oksidi-15-okso-16,16-dimetyyli-prost-13-
-eenihappometyyliesteri, λ_{maks} 227 m μ , ξ = 9.200;
- 13t-5-kloori-6 α H-6(9 α)-oksidi-11 α -hydroksi-15-okso-16,16-di-
metyyli-prost-13-eenihappometyyliesteri, λ_{maks} 228 m μ , ξ = 10.100;
- 13t-4-kloori-5 α H-5(9 α)-oksidi-15-okso-16,16-dimetyyli-prost-13-
-eenihappometyyliesteri, λ_{maks} 227 m μ , ξ = 9.750;
- 13t-4-kloori-5 α H-5(9 α)-oksidi-11 α -hydroksi-15-okso-16,16-di-
metyyli-prost-13-eenihappometyyliesteri, λ_{maks} 226 m μ , ξ = 10.200;
- 13t-5-bromi-6 α H-6(9 α)-oksidi-15-okso-16,16-dimetyyli-prost-13-
-eenihappometyyliesteri, λ_{maks} 228 m μ , ξ = 10.750;
- 13t-5-bromi-6 α H-6(9 α)-oksidi-11 α -hydroksi-15-okso-16,16-dimetyy-
li-prost-13-eenihappometyyliesteri, λ_{maks} 227 m μ , ξ = 9.450;
- 13t-4-bromi-5 α H-5(9 α)-oksidi-15-okso-16,16-dimetyyli-prost-13-
-eenihappometyyliesteri, λ_{maks} 228 m μ , ξ = 10.450;
- 13t-4-bromi-5 α H-5(9 α)-oksidi-11 α -hydroksi-15-okso-16,16-dimetyy-
li-prost-13-eenihappometyyliesteri, λ_{maks} 225 m μ , ξ = 10.330;
- 13t-5-jodi-6 α H-6(9 α)-oksidi-15-okso-16,16-dimetyyli-prost-13-
-eenihappometyyliesteri, λ_{maks} 226 m μ , ξ = 13.200;
- 13t-5-jodi-6 α H-6(9 α)-oksidi-11 α -hydroksi-15-okso-16,16-dimetyyli-
-prost-13-eenihappometyyliesteri, λ_{maks} 227 m μ , ξ = 13.700;
- 13t-4-jodi-5 α H-5(9 α)-oksidi-15-okso-16,16-dimetyyli-prost-13-
-eenihappometyyliesteri, λ_{maks} 228 m μ , ξ = 11.900;
- 13t-4-jodi-5 α H-5(9 α)-oksidi-11 α -hydroksi-15-okso-16,16-dimetyyli-
-prost-13-eenihappometyyliesteri, λ_{maks} 228 m μ , ξ = 12.900;

Esimerkki 40

Suspensioon, jossa on 178 mg natriumhydridiä (75 % mineraaliöljydispersio) 15 ml:ssa bentseeniä, lisätään tipoittein liuos, jossa on 1,55 g [2-okso-3(S,R)-fluori-4-sykloheksyyli-butyyl]-dimetyylifosfonaattia 10 ml:ssa vedetöntä bentseeniä. Hämmennetään 30 minuutin ajan, jonka jälkeen lisätään liuos, jossa on 1 g 5-(6'-ekso-formyyli-7'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo [3,3,0]oktan-3'-yl)-pentaanihappometyyli-esteriä, ja hämmennämistä jatketaan vielä tunnin ajan. Seos neutraloidaan 30 %:sella vesipitoisella natriumdivetyfosfaatilla ja orgaaninen faasi erotetaan, konsentroidaan ja adsorboidaan piihappogeelillä. Eluoidaan dikloorimetaani:dietyylieetterillä (90:10), jolloin saadaan 0,62 g 13t-6 α H-6(9 α)-oksid-11 α -hydroksi-15-okso-16(S,R)-fluori-17-sykloheksyyli-18,19,20-trinor-prost-13-eenihappometyyli-esteriä ($\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}} = 238 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 12,765$) ja 0,31 g 6 β H-isomeeriä ($\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}} = 238 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 9,870$).

NMR-arvot edelliselle yhdisteelle ovat:

(CDCl₃) p.p.m. 3,64 s 3H CO₂CH₃, 3,8 m 1H C₉-protoni, 4,03 q 1H protoni hiilessä C₁₁, 4,3 m 1H 6 α H, 5,00 ja 5,55 t, t $\frac{1}{2}$ H, $\frac{1}{2}$ H protoni hiilessä C₁₆ J_{HF} 55 Hz, 6,54 q 1H protoni hiilessä C₁₄ 6,9 q 1H protoni hiilessä C₁₃ $J_{\text{H}_{14}-\text{H}_{12}}$ 3,5 Hz, $J_{\text{H}_{13}-\text{H}_{12}}$ 7,5 Hz, $J_{\text{H}_{13}-\text{H}_{14}}$ 15,5 Hz.

Käsittelemällä tätä yhdistettä pyridiinillä ja etikkahapon anhydridillä se muuttuu 11 α -asetoksijohdannaiseksi, jolle NMR-arvot ovat:

(CHCl₃) p.p.m. 2,02 s 3H OCOCH₃, 3,64 s 3H CO₂CH₃, 3,8 protoni hiilessä C₉, 4,25 m 1H 6 α H; 4,66, 5,22 t, t $\frac{1}{2}$ H, $\frac{1}{2}$ H protoni hiilessä C₁₆; 4,97 q 1H protoni hiilessä C₁₁; 6,51 protoni hiilessä C₁₄, 6,90 protoni hiilessä C₁₃.

Diastereoisomeerihydroksiketoneilla massaspektreissä on seuraavat massat:

M^+ 424 m/e ja sen jälkeen $M^+ - \text{H}_2\text{O}$, $M^+ - \text{HF}$, $M^+ - \text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{O}$

$M^+ - \text{CH}_2=\text{CHOH}$ (perusioni) $M^+ - 115$ $M^+ - 44 - 59$ ja $M^+ - (\text{CHF}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_{11})$.

Ekso-diastereoisomeerien massaspektrissä on vallitsevina seuraavat massat:

$M^+ - \text{CH}_3\text{OH}$ ja $M^+ - 44 - 28$; vastaavasti endo-diastereoisomeerilla: $M^+ - \text{CH}_3\text{O}$ ja $M^+ - 44 - 18$.

5-bromijohdannaisesta on valmistettu 13t-5-bromi-6/ β H-6(9 α)-
-oksidi-11 α -hydroksi-15-okso-16(S,R)-fluori-17-sykloheksyyli-18,19,20-
-trinor-prost-13-eenihappometyyliesteriä, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 235 μm , ϵ 12.900.

Esimerkki 41

Substituoimalla, esimerkissä 40 esitetyllä menetelmällä, fosfonaatti, joko (2-okso-4-sykloheksyyli-butyli)-dimetyylifosfonaatti tai (2-okso-4-fenyyli-butyli)-dimetyylifosfonaatti, valmistettiin seuraavat yhdisteet:

13t-6/ β H-6(9 α)-oksidi-11 α -hydroksi-15-okso-17-sykloheksyyli-18,19,20-
-trinor-prost-13-eenihappometyyliesteri, λ_{maks} 223 μm , ϵ = 9.780;
13t-6/ β H-6(9 α)-oksidi-11 α -hydroksi-15-okso-17-fenyyli-18,19,20-
-trinor-prost-13-eenihappometyyliesteri, λ_{maks} 238 μm , ϵ = 9.950, ja
niiden 6 α H-isomeerit, λ_{maks} 230 μm , ϵ = 11.950.

Esimerkki 42

Suspensioon, jossa on 178 mg natriumhydridiä (75 % mineraaliöljydispersio) vedettömässä tetrahydrofuraanissa 0°C:ssa, lisätään tiipoittain hämmentäen liuos, jossa on 1,63 g 2-okso-3-(m-kloorifenoksi)-propyyli-dimetyylifosfonaattia 10 ml:ssa vedetöntä THF:ää. 30 minuutin hämmentämisen jälkeen, lisätään liuos, jossa on 1 g 5-(6'-ekso-formyyli-7'-endo-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'- ξ -yyli)-pentaanihappometyyliesteriä, ja hämmentämistä jatketaan vielä tunnin ajan. Seos hapotetaan vesipitoisella natriumdivetyfosfaatilla, orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi uudelleenuutetaan bentseenillä. Yhdistetystä orgaanisesta uutteesta saadaan, sen jälkeen kun se on kromatografoitu piihappogeelillä ja eluoitu dikloorimetaani:dietyylieetterillä (95:5), 0,43 g 13t-6 α H-6(9 α)-oksidi-11 α -hydroksi-15-okso-16-m-kloorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prost-13-eenihappometyyliesteriä ($\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ = 227 μm , ϵ = 16.800) ja 0,11 g 6/ β H-isomeeriä (λ_{maks} 224 μm , ϵ = 16.900).

Molemmilla diastereoisomeereilla on massapiikki m/e 436 vastaten $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClO}_6$:tta. Tämä ioni on pilkkoutunut seuraavasti: $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$, $\text{M}^+-\text{OCH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$, M^+-44 , $\text{M}^+-(\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl})$, $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}-(\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl})$ ja $\text{M}^+-(\text{CH}_2)_4-\text{CO}_2\text{CH}_3$, joka edelleen vahvistaa ehdotettua rakennetta.

Kahden isomeerin välillä on seuraavat eroavaisuudet: ekso-6 α H-isomeerilla on piikki M^+-32 ja M^+-44 , jälkimmäisellä pieni intensiteetti, toisaalta endo-6/ β H-isomeerilla on piikki M^+-31 ja M^+-44 , jälkimmäisellä voimakas intensiteetti.

Esimerkki 43

Fosfonaatin, joko 2-okso-3-(m-trifluorimetyylifenoksi)-propyyli-dimetyylifosfonaatin tai 2-okso-3-(p-fluorifenoksi)-propyyli-dime-

tyylifosfonaatin, substituominen, esimerkissä 42 esitetyllä menetelmällä, johtaa vastaavasti seuraaviin yhdisteisiin:

13t-6/3H-6(9 α)-oksid-11 α -hydroksi-15-okso-16-m-trifluorimetyyli-fenoksi-17,18,19,20-tetranor-prost-13-eenihappometyyliesteri;
13t-6/3H-6(9 α)-oksid-11 α -hydroksi-15-okso-16-p-fluori-fenoksi-17,18,19,20-tetranor-prost-13-eenihappometyyliesteri, ja niiden 6 α H-isomeerit.

Kaikkien yhdisteiden massaspektrit tukevat ehdotettua rakennetta, esimerkiksi massapiikki M^+ -115; mielenkiintoinen eroavaisuus endo- ja ekso-trifluorimetyylianalogiin välillä on, että massapiikit M^+ -CH₃OH ja M^+ -CF₃-C₆H₄-OH ovat ekso-isomeerillä ja massapiikit M^+ -CH₃O ja M^+ -CF₃-C₆H₄-O ovat endo-isomeerillä.

Esimerkki 44

(2-okso-3S-metyyli-butyli)-dimetyyli-fosfonaatin substituominen fosfonaatiksi, esimerkissä 40 esitetyllä menetelmällä, antoi 13t-6/3H-6(9 α)-oksid-11 α -hydroksi-15-okso-16S-metyyli-prost-13-eenihappoesteriä ja sen 6 α H-isomeeriä. Liuokseen, jossa on 2,2 g 6/3H-isomeeriä 2,6 ml:ssa pyridiiniä, jäädytettynä 0°C:seen, lisätään 1,05 ml etikkahapon anhydridiä. Liuos pidetään yön yli 0°C:ssä, jonka jälkeen lisätään ylimäärin kylmää 0,05 N rikkihappoa. Uutetaan etyylieetterillä ja haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan 2,3 g 13t-6/3H-6(9 α)-oksid-11 α -hydroksi-15-okso-16S-metyyli-prost-13-eenihappometyyliesteri-11-asetaattia ($\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}} = 229 \text{ mp}$, $\xi = 12,050$).

Liuokseen, jossa on tämä yhdiste 10 ml:ssa jääetikkaa, lisätään tiipoittain liuosta, jossa on 875 mg bromia jääetikassa, kunnes muodostuu vaalea oranssiväri. 1,52 g vedetöntä kaliumkarbonaattia lisätään ja näin saatua seosta pidetään 80°C:ssä 4-5 tuntia, jolloin kaliumbromidi saostuu täydellisesti. Ylimääräinen jääetikka poistetaan tyhjössä, lisätään vettä ja pH säädetään arvoon 6,8 alkalisella hydraatilla. Sen jälkeen liuos uutetaan etyylieetterillä ja orgaanisen faasin tilavuutta pienennetään. Adsorboidaan piihappogeelillä ja eluoidaan metyleenikloridi:etyylieetterillä (70:30), jolloin saadaan 2,01 g 13t-6/3H-6(9 α)-oksid-11 α -hydroksi-14-bromi-15-okso-16S-metyyli-prost-13-eenihappometyyliesteri-11-asetaattia, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}} = 249 \text{ mp}$, $\xi = 11,450$.

6 α H-isomeeri valmistetaan samalla tavalla.

Esimerkki 45

Liuos, jossa on 2,06 g (2-okso-3S-metyyliheptyyli)-dimetyyli-

fosfonaattia 20 ml:ssa dimetoksietaania, lisätään tipoittain suspensioon, jossa on 0,265 g natriumhydridiä (80 % mineraaliöljydispersio) 10 ml:ssa DME:tä. Hämmennetään 30 minuutin ajan, lisätään 1,6 g N-bromisukkinimidiä ja voimakasta hämmentämistä jatketaan 10 minuutin ajan. Sen jälkeen lisätään 1,35 g 5-(6'-ekso-formyyli-7'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'-yyli)-pentaanihappometyyliesteriä 5 ml:ssa dimetoksietaania. Seosta hämmennetään tunnin ajan ja 20 ml 30 %:sta natriumdivetyfosfaattia lisätään. Työskentelemällä tavalliseen tapaan, saadaan raakaa 14-bromi-enonia. Erotetaan piihappogeelillä ja eluoidaan metyleenikloridi:etyylieetterillä (85:15), jolloin saadaan 0,9 g 13t-6 β H-6(9 α)-oksid-11 α -hydroksi-14-bromi-15-okso-16S-metyyli-prost-13-eenihappometyyliesteriä ja 0,92 g 6 α H-iso-meeriä. Käsittelemällä 0,4 ml:lla pyridiiniä ja 0,2 ml:lla etikahapon anhydridiä, saadaan 0,2 g:sta 6 β H-isomeeriä 0,205 g 11-asetok-sijohdannaista, joka on identtinen joka suhteessa esimerkissä 44 esitetyn menetelmän mukaan tehdyn yhdisteen kanssa.

Esimerkki 46

Liuos, jossa on 0,43 g (2-okso-oktyyli)-dimetyylifosfonaattia 10 ml:ssa bentseeniä, lisätään tipoittain suspensioon, jossa on 54 mg natriumhydridiä (80 % mineraaliöljydispersio) 5 ml:ssa bentseeniä. Tunnin kuluttua, kun vedyn kehittyminen on lakannut, lisätään heti 0,32 g N-bromi-sukkinimidiä. Näin muodostuneeseen (1-bromi-2-okso-oktyyli)-dimetyylifosfonaatin karbanioniin lisätään liuos, jossa on 270 mg 5-(6'-ekso-formyyli-7'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'-yyli)-pentaanihappometyyliesteriä 8 ml:ssa bentseeniä. 30 minuutin kuluttua reaktio lopetetaan lisäämällä 20 ml 10 %:sta natriumdivetyfosfaattia. Orgaanisesta faasista saadaan, sen jälkeen kun se on pesty neutraaliksi, 0,31 g 13t-6 β H-6(9 α)-oksid-11 α -hydroksi-14-bromi-15-okso-20-metyyli-prost-13-eenihappometyyliesteriä, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 245 μ , $\epsilon = 13.500$; tämä erotetaan 6 α H- ja 6 β H-isomeereiksi.

Esimerkki 47

Substituoimalla (2-okso-oktyyli)-dimetyylifosfonaatti, esimerkissä 46 esitetyllä menetelmällä, (2-okso-4-sykloheksyyli-butyli)-dimetyylifosfonaatilla ja (2-okso-4-fenyyli-butyli)-dimetyylifosfonaatilla, valmistettiin seuraavat yhdisteet:

71138

13t-6/3H-6(9 α)-okside-11 α -hydroksi-14-bromi-15-okso-17-sykloheksyyli-18,19,20-trinor-prost-13-eenihappometyyliesteri, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 245 μ , $\epsilon = 12.100$;

13t-6/3H-6(9 α)-okside-11 α -hydroksi-14-bromi-15-okso-17-fenyyli-18,19,20-trinor-prost-13-eenihappometyyliesteri, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 247 μ , $\epsilon = 14.500$.

Esimerkki 48

Substituoimalla, esimerkeissä 45, 46 ja 47 esiintyvät formyyl johdannaiset, 5-jodi-5-(6'-ekso-formyyli-7'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'-yly)-pentaanihappometyyliesterillä, 4-jodi-4-(7'-ekso-formyyli-8'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,4,0]nonan-3'-yly)-butaanihappometyyliesterillä tai vastaavilla 4-H-johdannaisilla, valmistettiin seuraavat yhdisteet:

13t-5-jodi-6/3H-6(9 α)-okside-11 α -hydroksi-14-bromi-15-okso-16S-metyyli-prost-13-eenihappometyyliesteri, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 243 μ , $\epsilon = 12.350$;

13t-4-jodi-5/3H-5(9 α)-okside-11 α -hydroksi-14-bromi-15-okso-16S-metyyli-prost-13-eenihappometyyliesteri, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 235 μ , $\epsilon = 11.950$;

13t-5/3H-5(9 α)-okside-11 α -hydroksi-14-bromi-15-okso-16S-metyyli-prost-13-eenihappometyyliesteri, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 245 μ , $\epsilon = 10.350$;

13t-5-jodi-6/3H-6(9 α)-okside-11 α -hydroksi-14-bromi-15-okso-20-metyyli-prost-13-eenihappometyyliesteri, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 239 μ , $\epsilon = 13.200$;

13t-4-jodi-5/3H-5(9 α)-okside-11 α -hydroksi-14-bromi-15-okso-20-metyyli-prost-13-eenihappometyyliesteri, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 241 μ , $\epsilon = 12.650$;

13t-5/3H-5(9 α)-okside-11 α -hydroksi-14-bromi-15-okso-20-metyyli-prost-13-eenihappometyyliesteri, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 245 μ , $\epsilon = 14.500$;

13t-5-jodi-6/3H-6(9 α)-okside-11 α -hydroksi-14-bromi-15-okso-17-sykloheksyyli-18,19,20-trinor-prost-13-eenihappometyyliesteri, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 235 μ , $\epsilon = 12.100$;

13t-5/3H-5(9 α)-okside-11 α -hydroksi-14-bromi-15-okso-17-sykloheksyyli-18,19,20-trinor-prost-13-eenihappometyyliesteri, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 231 μ , $\epsilon = 11.700$;

13t-5-jodi-6/3H-6(9 α)-okside-11 α -hydroksi-14-bromi-15-okso-17-fenyyli-18,19,20-trinor-prost-13-eenihappometyyliesteri, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 248 μ , $\epsilon = 13.100$;

13t-5/3H-5(9 α)-okside-11 α -hydroksi-14-bromi-15-okso-17-fenyyli-18,19,20-trinor-prost-13-eenihappometyyliesteri, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 245 μ , $\epsilon = 14.100$.

Esimerkki 49

Liuos, jossa on 0,61 g 2-okso-oktyyli-trifenyylifosfonium-bromidia 6 ml:ssa DMSO:ta, lisätään liuokseen, jossa on 0,15 g kalium-tert.-butylaattia 3 ml:ssa DMSO:ta, samalla pidetään reaktiolämpötila 16-19°C:ssa. Sen jälkeen lisätään 0,27 g 5-(6'-ekso-formyyli-7'-endo-hydroksi-2'-oksa-bisyklo[3,3,0]oktan-3'-yyli)-pen-taanihappometyyliesteriä 8 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania. Hämmennetään 30 minuutin ajan, sen jälkeen lisätään yhtä suuri tilavuus vettä ja seos uutetaan etyylietterillä. Yhdistetty orgaaninen uute pestään neutraaliksi ja liuotin haihdutetaan pois. Kromatografoidaan piihappogeelillä (sykloheksaani:etyylietteri, 40:60), jolloin saadaan 0,21 g 13t-6 α H-6(9 α)-okside-11 α -hydroksi-15-okso-20-metyyli-prost-13-eenihappometyyliesteriä, M^+ 380, M^+-H_2O 362, M^+-OCH_3 349, M^+-44 336, $M^+-C_6H_{13}$ 295. Tämän jälkeen suoritettulla ohutlevykromatografialla (piihappogeeli-dietyylietteri) voidaan erottaa 6 α H-6 β H-isomeerit.

Esimerkki 50

Liuos, jossa on d,l-13t-6 α H-6(9 α)-okside-11 α -hydroksi-15-okso-prost-13-eenihappometyyliesteriä (ekso-isomeeri, jolla on suurin R_f -arvo), (0,9 g), kuivassa etyylietterissä (30 ml), tiputetaan 15 minuutin kuluessa hämmennettyyn liuokseen, jossa on sinkki-boorihydridin 0,1 M liuosta kuivassa etyylietterissä (30 ml). Kahden tunnin kuluttua ylimääräinen reagenssi hajotetaan lisäämällä varovasti kyllästettyä natriumkloridiliuosta ja vesipitoista 2N rikkihappoa. Orgaaninen kerros erotetaan, pestään neutraaliksi ja haihdutetaan kuiviin, jäännös adsorboidaan piihappogeelillä ja eluoidaan etyylietterillä, jolloin saadaan 0,38 g öljymäistä 13t-6 α H-6(9 α)-okside-11 α -15R-dihydroksi-prosteeni-happometyyliesteriä ja 0,42 g d,l-13t-6 α H-6(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-prosteeni-happometyyliesteriä, sul.p. 69-71°C (massaspektri m/e 350 M^+ -18,319 M^+ -18-CH₃O, 318 M^+ -18-CH₃OH). Liuosta, jossa tämä esteri on 4 ml:ssa metanolia, käsitellään 60 mg:lla litiumhydroksidia ja 0,8 ml:lla vettä 8 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Metanoli poistetaan tyhjöissä, jäännös laimennetaan vedellä ja uutetaan etyylietterillä neutraalien epäpuhtauksien poistamiseksi. Alkalinen faasi käsitellään vesipitoisella kyllästetyllä natriumdivetyfosfaattiliuoksella pH-arvoon 5 ja sen jälkeen uutetaan etyylietterillä. Viimeksi mainitut orgaaniset

faasit kerätään, liuottimen poistamisen jälkeen saadaan vapaata happoa d,l-13t-6 α H-6(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-prosteeni-happoa, sul.p. 105-106^oC. 15R-hydroksi-yhdiste on kiteytymätön öljy.

Samalla tavalla, käyttämällä net-ket-yhdistettä pelkistys-reaktiossa sinkkiboorihydridin kanssa, saatiin paitsi 15-epi-alkoholia, nat-13t-6 α H-6(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-prosteenihappometyyliesteriä, sul.p. 71-72^oC $[\alpha]_D = + 10,2^o$, $[\alpha]_{365^o} = + 32,2^o$ (CHCl₃) ja saippuoinnin jälkeen vapaata happoa, sul.p. 101-102^oC, $[\alpha]_D = + 6,34^o$, $[\alpha]_{365^o} = + 33,2^o$ (CHCl₃).

Lähtemällä endo-diastereoisomeereistä (polaarisemmista yhdisteistä) saatiin seuraavat esterit:

13t-6 β H-6(9 α)-oksid-11 α ,15R-dihydroksi-prosteenihappometyyli-esteri (d,l, nat-, ent- öljyjä);

13t-6 β H-6(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-prosteenihappometyyli-esteri (d,l, nat-, $[\alpha]_D = + 24,5^o$, $[\alpha]_{365^o} = 52,9^o$ (CHCl₃) öljyjä; ent- $[\alpha]_D = -22^o$) öljy, ja saippuoinnin jälkeen seuraavat vapaat hapot:

13t-6 β H-6(9 α)-oksid-11 α ,15R-dihydroksi-prosteenihappo (d,l, nat-, ent- öljyjä);

13t-6 β H-6(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-prosteenihappo (d,l öljy, nat-, sul.p. 78-80^oC $[\alpha]_D = + 32,5^o$, $[\alpha]_{365^o} = + 11,6^o$ (EtOH), ent- sul.p. 78-79^oC $[\alpha]_D = - 31^o$ (EtOH)).

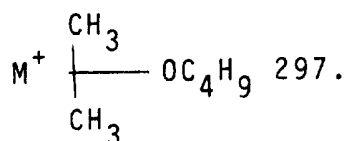
Esimerkki 51

Liuos, jossa on 159 mg natriumboorihydridiä 7 ml:ssa propan-2-olia, lisätään vähitellen liuokseen, jossa on 0,332 g vedetöntä kalsiumkloridia propan-2-olissa (7 ml), reaktiolämpötila pidetään -5^o - -8^oC:n tienoilla, sen jälkeen hämmentäen lisätään liuos, jossa on 0,38 g 13t-6 α H-6(9 α)-oksid-11 α -hydroksi-15-okso-16(S,R)-fluori-17-sykloheksyyli-18,19,20-trinor-prost-13-eenihappometyyliesteriä 3 ml:ssa propan-2-olia, edellä valmistettuun kalsiumboorihydridiin 40 minuutin kuluessa. Reaktioseosta hämmennetään ja lämpötila pidetään noin $\pm 5^o$ C:ssa, sen jälkeen ylimääräinen reagenssi tuhotaan lisäämällä 5 ml asetonia ja 2 ml vettä. Liuotin haihdutetaan tyhjässä ja jäännös erotetaan vedellä, 0,1 N rikkihapolla ja etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutteet kerätään, pestään neutraaliksi ja liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös kromatografoidaan piihappogeelillä (30 g) ja eluoidaan dikloorimetaani:etyylietterillä

(70:30). Eluaatissa on 0,21 g 13t-6 α H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15R-dihydroksi-16(S,R)-fluori-17-sykloheksyyli-18,19,20-trinor-prost-13-
-eenihappometyyliesteriä ja 0,14 g 15S-epimeeriä, sul.p. 83-84°C
(etyylieetteristä), massaspektri M^+ 426 M^+ -H₂O 408 M^+ -H₂O-HF 388
 M^+ -44 382. Samalla tavalla pelkistämällä 220 mg 6 β H-isomeeriä
saadaan 0,1 g 13t-6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15R-dihydroksi-16(S,R)-
-fluori-17-sykloheksyyli-18,19,20-trinor-prost-13-
-eenihappometyyli-
esteriä, sul.p. 63-64°C (isopropyylieetteristä) ja 60 mg 15S-
alkoholia. Tästä 6 β H-15S-alkoholista saatiin yksi 16S-fluori-isomeeri:
[α]_D = + 7 (EtOH), massaspektri: M^+ 426 M^+ -H₂O 408 M^+ -H₂O-HF 388
 M^+ -44 382.

Esimerkki 52

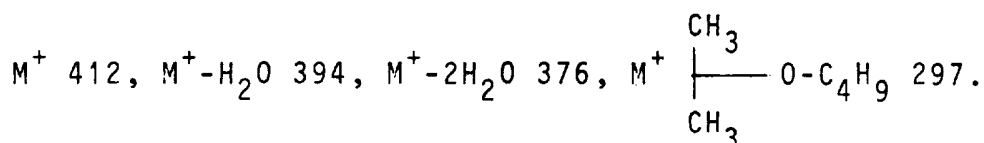
Liuos, jossa on 0,15 g 13t-6 α H-6(9 α)-oksidi-11 α -hydroksi-
-15-keto-16-metyyli-16-butoksi-18,19,20-trinor-prosteenihappometyy-
liesteriä metanolissa (5 ml) jäädytetään -5° - -10°C:een ja pel-
kistetään lisäämällä liuos, jossa on natriumboorihydridiä (30 mg)
vedessä (0,5 ml). Reaktioseos neutraloidaan 15 minuutin kuluttua
lisäämällä 15 %:sta natriumdivetyysulfaatin vesiliuosta ja sen jäl-
keen haihdutetaan tyhjöissä. Vesipitoinen jäännös uutetaan etyyli-
eetterillä, jolloin saadaan epimeeristen 15R,15S-alkoholien raaka-
seos. Kromatografinen erotus piihappogeeleillä (eluoidaan dikloori-
metaani:etyylieetterillä, 70:30) antaa vastaavasti 13t-6 α H-6(9 α)-
-oksidi-11 α ,15R-dihydroksi-16-metyyli-16-butoksi-18,19,20-trinor-
-prosteenihappometyyliesteriä (45 mg) ja 15S-hydroksi-epimeeriä
(62 mg), massaspektri: M^+ 412, M^+ -H₂O 394, M^+ -2H₂O 376,



Esimerkki 53

Pelkistämällä 13t-5 α H-5(9 α)-oksidi-11 α -hydroksi-15-keto-
-16-metyyli-16-butoksi-18,19,20-trinor-prosteenihappometyyliesteriä,
samoissa koeolosuhteissa kuin esimerkissä 52 esitetyssä menetelmässä,
jonka jälkeen suoritetaan epimeeristen alkoholien (300 mg) kromato-
grafinen erotus piihappogeeleillä (12 g) ja eluoidaan metyleeniklori-
di:etyylieetterillä 75:25, saadaan 100 mg 13t-5 α H-5(9 α)-oksidi-
-11 α ,15R-dihydroksi-16-metyyli-16-butoksi-18,19,20-trinor-proste-
nihappometyyliesteriä ja 110 mg 15S-epimeeriä. Massaspektri:

71138



Esimerkki 54

Lisätään liuos, jossa on 0,135 g 13t-5-bromi-6 α H-6(9 α)-oksidi-11 α -hydroksi-15-okso-prosteenihiappometyyliesteriä 2 ml:ssa vedetöntä dietyylieetteriä, tipoittain, hämmennettyyn sinkkiboori-hydridin 0,2 M liuokseen etyylieetterissä (8 ml). Seosta hämmennetään kahden tunnin ajan ja ylimääräinen reagenssi hajotetaan vesi-2N rikkihapolla. Orgaaninen faasi erotetaan, pestään neutraaliksi ja haihdutetaan kuiviin. Ohutlevykromatografian jälkeen, pihappogeelillä, eluointiaineena etyylieetteri:etyyliasetatti 90:10, saadaan 38 mg 13t-5-bromi-6 α H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15R-dihydroksi-prosteenihiappometyyliesteriä ja 46 mg 15S-epimeeriä, massaspektri: M^+ 448/446, M^+-H_2O 430/428, M^+-2H_2O 412/410, $M^+-H_2O-C_2H_4O$ 386/384, M^+-Br 367.

Esimerkki 55

Lähtemällä 13t-5,14-dibromi-6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α -hydroksi-15-okso-prosteenihiappometyyliesteristä (0,2 g) ja käyttämällä, kromatografisessa erotuksessa pihappogeelillä, eluointiaineena dikloorimetaani:etyylieetteri-seosta 60:40, saadaan 0,056 g 13t-5,14-dibromi-6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15R-dihydroksi-prosteenihiappometyyliesteriä ja 0,098 g 15S-isomeeriä, massaspektri: M^+ 528/526/524, M^+-H_2O 510/508/506, M^+-2H_2O 492/490/488, M^+-Br 447/445, M^+-2Br 366. Liuos, jossa on tämä tuote metanolissa, hydrolysoidaan vesipitoisella litiumhydroksidilla, jolloin saadaan 72 mg 13t-5,14-dibromi-6 α H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-prosteenihiappoa.

Esimerkki 56

Käyttämällä esimerkissä 52 esitetyssä menetelmässä, isopropanolia liuottimena ja natriumboorihydridiä (45 mg), pelkistetäessä 13t-6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α -hydroksi-15-okso-16-(m-trifluorimetyyli)-fenoksi-17,18,19,20-tetranor-prost-13-eenihiappometyyliesteriä (0,47 g), saadaan 0,20 g 13t-6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-16-(m-trifluorimetyyli)-fenoksi-17,18,19,20-tetranor-prost-13-eenihiappometyyliesteriä, $[\alpha]_D^{20} = +33,3^0$ (MeOH) ja

71138

0,18 g 15R-epimeeriä.

6 α H-15S-alkoholi-epimeeri on öljy, jolla on $[\alpha]_D = +12^\circ$ (MeOH).

Esimerkki 57

Liuos, jossa on kuivassa etyylietterissä (20 ml) 13t-16S-metyyli-6 α H-6(9 α)-oksid-11 α -hydroksi-15-okso-prost-13-eenihappometyyliesteriä (0,002M, 0,72 g), lisätään hämmennettyyn sinkki-boorihydridin (0,01 M, 100 ml) etteriseen liuokseen. Ylimääräinen reagenssi hävitetään 30-45 minuutin kuluttua, lisäämällä 2N rikkihappoa natriumkloridin kyllästetyssä vesiliuoksessa. Orgaaninen faasi pestään neutraaliksi ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kromatografoidaan piihappogeelillä (25 g) käyttäen eluointiainena metyleenikloridi:etyylietteriä (80:20), jolloin saadaan ($7,5 \times 10^{-4}$ M, 0,27 g) 15R-hydroksi-isomeeriä ja ($1,1 \times 10^{-4}$ M, 0,38 g) 15S-alkoholia: 13t-16S-metyyli-6 α H-6(9 α)-oksid-11 α , 15S-dihydroksi-prost-13-eenihappometyyliesteriä.

Käyttämällä tätä menetelmää saadaan seuraavat metyyliesterit:

13t-6 β H-6(9 α)-oksid-16S-metyyli-11 α , 15S-dihydroksi-prost-13-eenihappo, massaspektri: M^+ 382, M^+-H_2O 364, M^+-2H_2O 346, M^+-H_2O-44 320;

13t-6 β H-6(9 α)-oksid-16R-metyyli-11 α , 15S-dihydroksi-prost-13-eenihappo, M^+ 382, M^+-H_2O 364, M^+-2H_2O 346, $M^+-H_2O-C_2H_4O$ 320;

13t-6 β H-6(9 α)-oksid-16,16-dimetyyli-11 α , 15S-dihydroksi-prost-13-eenihappo, M^+ 396, M^+-H_2O 378, M^+-2H_2O 360, $M^+-H_2O-C_2H_4O$ 334;

13t-6 α H-6(9 α)-oksid-20-metyyli-11 α , 15S-dihydroksi-prost-13-eenihappo, sul.p. 57-59°C $[\alpha]_D = +14^\circ$, $[\alpha]_{365^\circ} = +47^\circ$ (CHCl₃),

massaspektri: M^+ 382, M^+-H_2O 364, M^+-2H_2O 346, $M^+-H_2O-OCH_2$ 333, M^+-H_2O-44 320;

13t-6 β H-6(9 α)-oksid-20S-metyyli-11 α , 15S-dihydroksi-prost-13-eenihappo, sul.p. 38-39°C, $[\alpha]_D = +21,7^\circ$, $[\alpha]_{365^\circ} = +77^\circ$ (CHCl₃), M^+ 382, M^+-H_2O 364, M^+-2H_2O 346, $M^+-H_2O-OCH_3$ 333, M^+-H_2O-44 320;

13t-5-bromi-6 β H-6(9 α)-oksid-16S-metyyli-11 α , 15S-dihydroksi-prost-13-eenihappo, M^+ 462/460, M^+-H_2O 444/442, M^+-2H_2O 436/434, $M^+-H_2O-C_2H_4$ 404/402;

13t-5-bromi-6 β H-6(9 α)-oksid-16R-metyyli-11 α , 15S-dihydroksi-prost-13-eenihappo, M^+ 462/460, M^+-H_2O 444/442, M^+-2H_2O 436/434, $M^+-H_2O-C_2H_4O$ 404/402;

- 13t-5-bromi-6 β H-6(9 α)-okside-16,16-dimetyyli-11 α ,15S-dihydroksi-prost-13-eenihappo, M^+ 476/474, M^+ -H₂O 458/456, M^+ -2H₂O 440/438, M^+ -H₂O-C₂H₄O 418/416;
- 13t-5-bromi-6 β H-6(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-20-metyyli-prost-13-eenihappo, $[\alpha]_D = +38^\circ$, M^+ 462/460, M^+ -H₂O 444/442, M^+ -2H₂O 436/434, M^+ -H₂O-C₂H₂O 404/402;
- 13t-5-jodi-6 β H-6(9 α)-okside-16S-metyyli-11 α ,15S-dihydroksi-prost-13-eenihappo, M^+ 508, M^+ -H₂O 490, M^+ -2H₂O 472;
- 13t-5-jodi-6 β H-6(9 α)-okside-16R-metyyli-11 α ,15S-dihydroksi-prost-13-eenihappo, M^+ 508, M^+ -H₂O 490, M^+ -2H₂O 472;
- 13t-5-jodi-6 β H-6(9 α)-okside-16,16-dimetyyli-11 α ,15S-dihydroksi-prost-13-eenihappo, M^+ 522, M^+ -H₂O 504, M^+ -2H₂O 486, M^+ -H₂O-44 460;
- 13t-5-jodi-6 β H-6(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-20-metyyli-prost-13-eenihappo, $[\alpha]_D = +23^\circ$, $[\alpha]_{365} = +78^\circ$ (CHCl₃), M^+ 508, M^+ -H₂O 490, M^+ -2H₂O 472, M^+ -H₂O-C₂H₄O 446, M^+ -I 381;
- 13t-5-kloori-6 β H-6(9 α)-okside-16S-metyyli-11 α ,15S-dihydroksi-prost-13-eenihappo, M^+ 418/416, M^+ -H₂O 400/398, M^+ -2H₂O 382/380, M^+ -H₂O-C₂H₄O 356/354;
- 13t-5 β H-5(9 α)-okside-16S-metyyli-11 α ,15S-dihydroksi-prost-13-eenihappo, M^+ 382, M^+ -H₂O 364, M^+ -2H₂O 346, M^+ -C₆H₁₃ 297;
- 13t-5 β H-5(9 α)-okside-16,16-dimetyyli-11 α ,15S-dihydroksi-prost-13-eenihappo, M^+ 396, M^+ -H₂O 378, M^+ -2H₂O 360;
- 13t-4-bromi-5 β H-5(9 α)-okside-16S-metyyli-11 α ,15S-dihydroksi-prost-13-eenihappo, M^+ 462/460, M^+ -H₂O 444/442, M^+ -2H₂O 436/434, M^+ -Br 381;
- 13t-4-bromi-5 β H-5(9 α)-okside-16R-metyyli-11 α ,15S-dihydroksi-prost-13-eenihappo, M^+ 462/460, M^+ -H₂O 444/442, M^+ -2H₂O 426/434, M^+ -Br 381;
- 13t-4-bromi-5 β H-5(9 α)-okside-16,16-dimetyyli-11 α ,15S-dihydroksi-prost-13-eenihappo, M^+ 476/474, M^+ -H₂O 458/456, M^+ -2H₂O 450/448, M^+ -Br 395;
- 13t-4-jodi-5 β H-5(9 α)-okside-16S-metyyli-11 α ,15S-dihydroksi-prost-13-eenihappo, M^+ 508, M^+ -H₂O 490, M^+ -2H₂O 472, M^+ -I 381;
- 13t-4-kloori-5 β H-5(9 α)-okside-16S-metyyli-11 α ,15S-dihydroksi-prost-13-eenihappo, M^+ 418/416, M^+ -H₂O 400/398, M^+ -2H₂O 382/380, M^+ -Cl 381;
- 13t-6 β H-6(9 α)-okside-16S-metyyli-11 α ,15S-dihydroksi-14-bromi-prost-13-eenihappo, M^+ 462/460, M^+ -H₂O 444/442, M^+ -2H₂O 426/424;
- 13t-6 β H-6(9 α)-okside-16R-metyyli-11 α ,15S-dihydroksi-14-bromi-prost-13-eenihappo, M^+ 462/460, M^+ -H₂O 444/442, M^+ -2H₂O 426/424;

- 13t-6/ β H-6(9 α)-okside-20-metyyli-11 α , 15S-dihydroksi-14-bromi-
-prost-13-eenihappo, M^+ 462/460, M^+ -H₂O 444/442, M^+ -2H₂O 426/424;
13t-6/ β H-6(9 α)-okside-15(S,R)-20-dimetyyli-11 α , 15S-dihydroksi-
-14-bromi-prost-13-eenihappo, M^+ 476/474, M^+ -H₂O 458/456, M^+ -2H₂O
440/438;
13t-5/ β H-5(9 α)-okside-16S-metyyli-11 α , 15S-dihydroksi-14-bromi-
-prost-13-eenihappo, M^+ 448/446, M^+ -H₂O 430/428, M^+ -2H₂O 412/410,
 M^+ -Br 367; (vapaa happo); M^+ 462/460, M^+ -H₂O 444/442, M^+ -CH₃O 431/429,
 M^+ -2H₂O 426/424;
13t-5/ β H-5(9 α)-okside-16R-metyyli-11 α , 15S-dihydroksi-14-bromi-
-prost-13-eenihappo, M^+ 448/446, M^+ -H₂O 430/428, M^+ -2H₂O 412/410,
 M^+ -Br 367; (vapaa happo); M^+ 462/460, M^+ -H₂O 444/442, M^+ -CH₃O 431/429,
 M^+ -2H₂O 426/424;
13t-5/ β H-5(9 α)-okside-20-metyyli-11 α , 15S-dihydroksi-14-bromi-
-prost-13-eenihappo, M^+ 448/446, M^+ -H₂O 430/428, M^+ -2H₂O 412/410,
 M^+ -Br 367; (vapaa happo); M^+ 462/460, M^+ -H₂O 444/442, M^+ -CH₃O 431/429,
 M^+ -2H₂O 426/424;
13t-5/ β H-5(9 α)-okside-16(S,R)-metyyli-20-metyyli-11 α , 15S-dihydrok-
si-14-bromi-prost-13-eenihappo, M^+ 462/460, M^+ -H₂O 444/442, M^+ -2H₂O
426/424; M^+ -Br 381; (vapaa happo); M^+ 476/474, M^+ -H₂O 458/456, M^+ -
-CH₃O 445/443, M^+ -2H₂O 440/438;
13t-5-bromi-6/ β H-6(9 α)-okside-16S-metyyli-11 α , 15S-dihydroksi-
-14-bromi-prost-13-eenihappo, M^+ 542/540/538, M^+ -H₂O 524/522/520,
 M^+ -2H₂O 506/504/502, M^+ -Br 461/459, M^+ -2Br 380;
13t-5-bromi-6/ β H-6(9 α)-okside-16R-metyyli-11 α , 15S-dihydroksi-
-14-bromi-prost-3-eenihappo, M^+ 542/540/538, M^+ -H₂O 524/522/520,
 M^+ -2Br 380;
13t-5-bromi-6/ β H-6(9 α)-okside-20-metyyli-11 α , 15S-dihydroksi-14-
-bromi-prost-13-eenihappo, M^+ 542/540/538, M^+ -H₂O 524/522/520,
 M^+ -2H₂O 506/504/502, M^+ -Br 461/459, M^+ -2Br 380;
13t-5-bromi-6/ β H-6(9 α)-okside-16(S,R)-20-dimetyyli-11 α , 15S-di-
hydroksi-14-bromi-prost-13-eenihappo, M^+ 556/554/542, M^+ -H₂O
538/536/534, M^+ -2H₂O 520/518/516, M^+ -2Br 394;
13t-4-bromi-5/ β H-5(9 α)-okside-16S-metyyli-11 α , 15S-dihydroksi-
-14-bromi-prost-13-eenihappo, M^+ 542/540/538, M^+ -H₂O 524/522/520,
 M^+ -2H₂O 506/504/502, M^+ -Br 461/459, M^+ -2Br 380;
13t-4-bromi-5/ β H-5(9 α)-okside-16R-metyyli-11 α , 15S-dihydroksi-
-14-bromi-prost-13-eenihappo, M^+ 542/540/538, M^+ -H₂O 524/522/520,
 M^+ -2H₂O 506/504/502, M^+ -Br 461/459, M^+ -2Br 380;

13t-4-bromi-5/ β H-5(9 α)-oksidi-20-metyyli-11 α , 15S-dihydroksi-14-bromi-prost-13-eenihappo, M^+ 542/540/538, M^+ -H₂O 524/522/520, M^+ -2H₂O 506/504/502, M^+ -Br 461/459, M^+ -2Br 380;

13t-4-bromi-5/ β H-5(9 α)-oksidi-16(S,R)-20-dimetyyli-11 α , 15S-dihydroksi-14-bromi-prost-13-eenihappo, M^+ 556/554/542, M^+ -H₂O 538/536/534, M^+ -2H₂O 520/518/516, M^+ -2Br 394;

yhdessä niiden 15R-epimeeristen alkoholien kanssa, silloin kun vastaavat 15-keto-yhdisteet pelkistetään ja erotetaan sen jälkeen kromatograafisesti. Lähtemällä 6 α H- ja 5 α H-diastereoisomeerisista 15-keto-yhdisteistä valmistettiin vastaavat 15S- ja 15R-alkoholit. Kaikki nämä yhdisteet on saippuoitu, jolloin on saatu vastaavat vapaat hapot.

Esimerkki 58

Liuos, jossa on 13t-5-jodi-6/ β H-6(9 α)-oksidi-16R-metyyli-15-okso-prost-13-eenihappometyyliesteriä (0,32 g) etyylietterissä (8 ml), lisätään hämmennettyyn sinkkiboorihydridiliuokseen etyylietterissä (25 ml). 30 minuutin kuluttua ylimääräinen reagenssi tuhotaan lisäämällä natriumkloridin ja natriumdivetyysulfaatin kyllästettyä liuosta. Työskentelemällä tavalliseen tapaan orgaaninen faasi erotetaan ja raaka jäännös kromatografoidaan piihappogeelillä (eluoidaan dikloorimetaani:etyylietterillä), jolloin saadaan 0,6 g 13t-5-jodi-6/ β H-6(9 α)-oksidi-16R-metyyli-15S-hydroksi-prost-13-eenihappometyyliesteriä, massaspektri: M^+ 492, M^+ -H₂O 474, M^+ -OCH₃ 461, M^+ -H₂O-C₂H₄O 430 ja 0,095 g 15R-epimeeriä. Käyttämällä tätä menetelmää saadaan seuraavat metyyliesterit:

13t-6/ β H-6(9 α)-oksidi-15S-hydroksi-16S-metyyli-prost-13-eenihappo, M^+ 366, M^+ -H₂O 348, M^+ -OCH₃ 331, M^+ -H₂O-C₂H₄O 304;

13t-6/ β H-6(9 α)-oksidi-15S-hydroksi-16R-metyyli-prost-13-eenihappo, M^+ 366, M^+ -H₂O 348, M^+ -OCH₃ 331, M^+ -H₂O-C₂H₄O 304;

13t-6/ β H-6(9 α)-oksidi-15S-hydroksi-16,16-dimetyyli-prost-13-eenihappo, M^+ 380, M^+ -H₂O 362, M^+ -OCH₃ 349, M^+ -H₂O-C₂H₄O 318;

13t-5/ β H-5(9 α)-oksidi-15S-hydroksi-16S-metyyli-prost-13-eenihappo, M^+ 352, M^+ -H₂O 334, M^+ -C₆H₁₃ 267; (vapaa happo); M^+ 366, M^+ -H₂O 348, M^+ -CH₃O 335, M^+ -C₆H₁₃ 281;

13t-5/ β H-5(9 α)-oksidi-15S-hydroksi-16R-metyyli-prost-13-eenihappo, M^+ 352, M^+ -H₂O 334, M^+ -C₆H₁₃ 267; (vapaa happo); M^+ 366, M^+ -H₂O 348, M^+ -CH₃O 335, M^+ -C₆H₁₃ 281;

13t-5/ β H-5(9 α)-oksid-15S-hydroksi-16,16-dimetyyli-prost-13-eenihappo, M^+ 366, M^+-H_2O 348, $M^+-C_7H_{15}$ 267; (vapaa happo); M^+ 380, M^+-H_2O 362, M^+-CH_3O 349, $M^+-C_7H_{15}$ 281;
 13t-5-bromi-6/ β H-6(9 α)-oksid-15S-hydroksi-16S-metyyli-prost-13-eenihappo, M^+ 446/444, M^+-H_2O 428/426, M^+-CH_3O 415/413, M^+-Br 365;
 13t-5-bromi-6/ β H-6(9 α)-oksid-15S-hydroksi-16R-metyyli-prost-13-eenihappo, M^+ 446/444, M^+-H_2O 428/426, M^+-CH_3O 415/413, M^+-Br 365;
 13t-5-bromi-6/ β H-6(9 α)-oksid-15S-hydroksi-16,16-dimetyyli-prost-13-eenihappo, M^+ 460/458, M^+-H_2O 442/440, M^+-CH_3O 429/427, M^+-Br 379;
 13t-5-bromi-6/ β H-6(9 α)-oksid-15S-hydroksi-20-metyyli-prost-13-eenihappo, M^+ 446/444, M^+-H_2O 428/426, M^+-CH_3O 415/413, M^+-Br 365;
 13t-5-bromi-6/ β H-6(9 α)-oksid-15S-hydroksi-16S,20-dimetyyli-prost-13-eenihappo, M^+ 460/458, M^+-H_2O 442/440, M^+-CH_3O 429/427, M^+-Br 379;
 yhdessä niiden 15R-epimeeristen alkoholien kanssa, silloin kun vastaavat 15-keto-yhdisteet pelkistetään, jonka jälkeen ne erotetaan kromatografisesti.

Lähtemällä 6 α H- ja 5 α H-diastereoisomeerisistä 15-keto-yhdisteistä valmistettiin vastaavat 15S- ja 15R-alkoholit.

Esimerkki 59

Seuraavat 15S-hydroksi-9 α -oksid-prosteenihappometyyli-esterit, yhdessä niiden 15R-epimeeristen alkoholien kanssa, on valmistettu pelkistämällä vastaavat 15-keto-yhdisteet käyttäen jotain esimerkeissä 50-58 esitetyistä menetelmistä:

13t-6/ β H-6(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-13-prosteenihappo, $[\alpha]_D = +32$ (EtOH), massaspektri: (M^+) 368, (M^+-H_2O) 350, (M^+-2H_2O) 338;

13t-14-bromi-6/ β H-6(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-13-prosteenihappo, massaspektri: 448/446, 430/428, 412/410;

13t-14-kloori-6/ β H-6(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-13-prosteenihappo, massaspektri: 404/402, 386/384, 368/366;

13t-5,14-dibromi-6/ β H-6(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-13-prosteenihappo, 528/526/524, 510/508/506, 492/490/488;

13t-6/ β H-6(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-20-metyyli-13-prosteenihappo, 382, 364, 352;

13t-14-bromi-6/ β H-6(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-20-metyyli-13-prosteenihappo, 462/460, 444/442, 426/424;

- 13t-5,14-dibromi-6 β H-6(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-20-metyyli-
-13-prosteeniappo, 542/540/538, 524/522/520, 506/504/502;
- 13t-5-jodi-6 β H-6(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-20-metyyli-13-
-prosteeniappo, 508, 490, 472;
- 13t-5-jodi-14-bromi-6 β H-6(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-20-
-metyyli-13-prosteeniappo, 588/586, 570/568, 552/550;
- 13t-14-bromi-6 β H-6(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-16(S,R)-fluori-
-17-sykloheksyyli-18,19,20-trinor-prost-13-eeiniappo, massaspektri:
506/504, 488/486, 470/468;
- 13t-5,14-dibromi-6 β H-6(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-16(S,R)-
-fluori-17-sykloheksyyli-18,19,20-trinor-prost-13-eeiniappo,
586/584/582, 568/566/564;
- 13t-5-bromi-6 β H-6(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-16(S,R)-fluori-
-17-sykloheksyyli-18,19,20-trinor-prost-13-eeiniappo, 506/504,
488/486;
- 13t-6 β H-6(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-16-difluori-17-syklohek-
syyli-18,19,20-trinor-prost-13-eeiniappo, 444, 426, 408;
- 13t-14-bromi-6 β H-6(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-16-difluori-17-
-sykloheksyyli-18,19,20-trinor-prost-13-eeiniappo, 524/522, 506/504,
488/486;
- 13t-6 β H-6(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-16(S,R)-fluori-17-fenyli-
-18,19,20-trinor-prost-13-eeiniappo, 420, 402, 384;
- 13t-14-bromi-6 β H-6(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-16(S,R)-fluori-
-17-fenyli-18,19,20-trinor-prost-13-eeiniappo, 500/498, 482/480,
464/462;
- 13t-6 β H-6(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-17-syklopentyli-18,19,20-
-trinor-prost-13-eeiniappo, $[\alpha]_D = + 25$ (EtOH), massaspektri: 394,
376, 358;
- 13t-6 β H-6(9 α)okside-11 α ,15S-dihydroksi-17-sykloheksyyli-18,19,20-
-trinor-prost-13-eeiniappo, $[\alpha]_D = + 26$ (EtOH), massaspektri: 408,
390, 372;
- 13t-14-bromi-6 β H-6(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-17-sykloheksyyli-
-18,19,20-trinor-prost-13-eeiniappo, 488/486, 470/468;
- 13t-5,14-dibromi-6 β H-6(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-17-syklo-
heksyyli-18,19,20-trinor-prost-13-eeiniappo, 568/566/564, 550/548/
546;
- 13t-5-bromi-6 β H-6(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-17-sykloheksyyli-
-18,19,20-trinor-prost-13-eeiniappo, 488/486, 470/468;

13t-5-kloori-6/ β H-6(9 α)-oksid-11 α , 15S-dihydroksi-17-sykloheksyyli-
-18,19,20-trinor-prost-13-eenihappo, 444/442, 426/424, 418/416;
13t-5-jodi-6/ β H-6(9 α)-oksid-11 α , 15S-dihydroksi-16-metyyli-16-
-butoksi-18,19,20-trinor-prost-13-eenihappo, 510, 482, 454;
13t-5-jodi-6/ β H-6(9 α)-oksid-11 α , 15S-dihydroksi-16-metyyli-16-
-propoksi-18,19,20-trinor-prost-13-eenihappo, 496, 468, 440;
13t-5-jodi-6/ β H-6(9 α)-oksid-11 α , 15S-dihydroksi-16-metyyli-16-
-amyylioksi-18,19,20-trinor-prost-13-eenihappo, 524, 496, 468;
13t-5-jodi-6/ β H-6(9 α)-oksid-11 α , 15S-dihydroksi-17-sykloheptyyli-
-18,19,20-trinor-prost-13-eenihappo, 548, 530, 512;
13t-6/ β H-6(9 α)-oksid-11 α , 15S-dihydroksi-16-(p-fluori)-fenoksi-
-17,18,19,20-tetranor-13-prosteenihappo, 422, 404, 386;

$[\alpha]_D = + 30^\circ$;

13t-6/ β H-6(9 α)-oksid-11 α , 15S-dihydroksi-16-fenoksi-17,18,19,20-
-tetranor-13-prosteenihappo, 404, 386, 368;
13t-6/ β H-6(9 α)-oksid-11 α , 15S-dihydroksi-16-sykloheksyylioksi-
-17,18,19,20-tetranor-13-prosteenihappo; 410, 392, 374;
13t-6/ β H-6(9 α)-oksid-11 α , 15S-dihydroksi-16-(m-kloori)-fenoksi-
-17,18,19,20-tetranor-13-prosteenihappo, 440/438, 422/420, 404/402;

$[\alpha]_D = + 31^\circ$;

13t-6/ β H-6(9 α)-oksid-11 α , 15S-dihydroksi-16-(m-trifluorimetyyli)-
-fenoksi-17,18,19,20-tetranor-13-prosteenihappo, 472, 454, 436,

$[\alpha]_D = + 33^\circ$;

13t-14-bromi-6/ β H-6(9 α)-oksid-11 α , 15S-dihydroksi-16-(p-fluori)-
-fenoksi-17,18,19,20-tetranor-13-prosteenihappo, 502/500, 484/482;
13t-14-bromi-6/ β H-6(9 α)-oksid-11 α , 15S-dihydroksi-16-fenoksi-
-17,18,19,20-tetranor-13-prosteenihappo, 484/482, 466/464;
13t-14-bromi-6/ β H-6(9 α)-oksid-11 α , 15S-dihydroksi-16-(m-kloori)-
-fenoksi-17,18,19,20-tetranor-13-prosteenihappo, 520/518/516, 502/
500/498;

13t-14-bromi-6/ β H-6(9 α)-oksid-11 α , 15S-dihydroksi-16-(m-trifluori-
metyyli)-fenoksi-17,18,19,20-tetranor-13-prosteenihappo, M^+ 552/550,
 $M^+ - H_2O$ 534/532;

13t-5-jodi-6/ β H-6(9 α)-oksid-11 α , 15S-dihydroksi-16-(p-fluori)-
-fenoksi-17,18,19,20-tetranor-13-prosteenihappo, M^+ 548, $M^+ - H_2O$ 530;

13t-5-jodi-6/ β H-6(9 α)-oksid-11 α , 15S-dihydroksi-16-fenoksi-
-17,18,19,20-tetranor-13-prosteenihappo, M^+ 530, $M^+ - H_2O$ 512;

- 13t-5-jodi-6/ β H-6(9 α)-okside-11 α , 15S-dihydroksi-16-sykloheksyyli-
oksi-17,18,19,20-tetranor-13-prosteeni-happo, massaspektri: M^+ 536,
 M^+-H_2O 518;
- 13t-5-jodi-6/ β H-6(9 α)-okside-11 α , 15S-dihydroksi-16-(m-kloori)-
fenoksi, 17,18,19,20-tetranor-13-prosteeni-happo, massaspektri:
 M^+ 566/564, M^+-H_2O 548/546;
- 13t-5-jodi-6/ β H-6(9 α)-okside-11 α , 15S-dihydroksi-16-(m-trifluori-
metyyli)-fenoksi-17,18,19,20-tetranor-13-prosteeni-happo, 598, 580,
562;
- 13t-5/ β H-5(9 α)-okside-11 α , 15S-dihydroksi-13-prosteeni-happo,
368, 350, 338;
- 13t-14-bromi-5/ β H-5(9 α)-okside-11 α , 15S-dihydroksi-13-prosteeni-
happo, 448/446, 430/428, 412/410;
- 13t-14-kloori-5/ β H-5(9 α)-okside-11 α , 15S-dihydroksi-13-prosteeni-
happo, 404/402, 386/384, 368/366;
- 13t-4,14-dibromi-5/ β H-5(9 α)-okside-11 α , 15S-dihydroksi-13-prosteeni-
happo, 528/526/524, 510/508/506, 492/490/488;
- 13t-5/ β H-5(9 α)-okside-11 α , 15S-dihydroksi-20-metyyli-13-prosteeni-
happo, 382, 364, 352;
- 13t-14-bromi-5/ β H-5(9 α)-okside-11 α , 15S-dihydroksi-20-metyyli-13-
-prosteeni-happo, 462/460, 444/442, 426/424;
- 13t-4,14-dibromi-5/ β H-5(9 α)-okside-11 α , 15S-dihydroksi-20-metyyli-
-13-prosteeni-happo, 542/540/538, 524/522/520, 506/504/502;
- 13t-4-jodi-5/ β H-5(9 α)-okside-11 α , 15S-dihydroksi-20-metyyli-13-
-prosteeni-happo, 508, 490, 472;
- 13t-4-jodi-14-bromi-5/ β H-5(9 α)-okside-11 α , 15S-dihydroksi-20-
-metyyli-13-prosteeni-happo, 588/586, 570/568, 552/550;
- 13t-14-bromi-5/ β H-5(9 α)-okside-11 α , 15S-dihydroksi-16(S,R)-fluori-
-17-sykloheksyyli-18,19,20-trinor-prost-13-ee-nihappo, 506/504,
488/486;
- 13t-4,14-dibromi-5/ β H-5(9 α)-okside-11 α , 15S-dihydroksi-16(S,R)-
-fluori-17-sykloheksyyli-18,19,20-trinor-prost-13-ee-nihappo,
586/584/582, 568/566/564;
- 13t-4-bromi-5/ β H-5(9 α)-okside-11 α , 15S-dihydroksi-16(S,R)-fluori-
-17-sykloheksyyli-18,19,20-trinor-prost-14-ee-nihappo, 506/504,
488/486;
- 13t-5/ β H-5(9 α)-okside-11 α , 15S-dihydroksi-16(S,R)-fluori-17-fenyli-
-18,19,20-trinor-prost-13-ee-nihappo, 420, 402, 384;

13t-14-bromi-5 β H-5(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-16(S,R)-fluori-
-17-fenyyli-18,19,20-trinor-prost-13-teenihappo, 500/498, 482/480.

464/462;

13t-5 β H-5(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-17-syklopentyyli-18,19,20-
-trinor-prost-13-teenihappo, 394, 376, 358;

13t-5 β H-5(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-17-sykloheksyyli-18,19,20-
-trinor-prost-13-teenihappo, 408, 390, 372;

13t-14-bromi-5 β H-5(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-17-sykloheksyyli-
-18,19,20-trinor-prost-13-teenihappo, M^+ 488/489, M^+ -H₂O 470/468;

13t-4,14-dibromi-5 β H-5(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-17-syklo-
heksyyli-18,19,20-trinor-prost-13-teenihappo, M^+ 568/566/564, M^+ -H₂O
550/548/546;

13t-5 β H-5(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-16-fenoksi-17,18,19,20-
tetranor-13-prosteenihappo, M^+ 404, M^+ -H₂O 386, M^+ -2H₂O 368;

13t-4-jodi-5 β H-5(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-16-fenoksi-
-17,18,19,20-tetranor-13-prosteenihappo, M^+ 530, M^+ -H₂O 512,
 M^+ -2H₂O 494;

13t-4-jodi-5 β H-5(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-16-sykloheksyyli-
oksi-17,18,19,20-tetranor-13-prosteenihappo, M^+ 536, M^+ -H₂O 518,
 M^+ -2H₂O 518, M^+ -2H₂O 500;

13t-4-jodi-5 β H-5(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-16-(m-kloori)-
fenoksi-17,18,19,20-tetranor-13-prosteenihappo, M^+ 566/564, M^+ -H₂O
548/546;

13t-4-jodi-5 β H-5(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-16-(m-trifluori-
metyyli)-fenoksi-17,18,19,20-tetranor-13-prosteenihappo, M^+ 598,
 M^+ -H₂O 580, M^+ -2H₂O 562.

Samalla tavalla valmistetaan diastereoisomeeriset
 α H-9 α -oksid-15S- ja α H-9 α -oksid-15R-alkoholit kun lähtöaineena
käytetään α H-9 α -oksid-15-keto-diastereoisomeeriä.

Esimerkki 60

0,46 g 13t-5 β H-5(9 α)-oksid-16S-metyyli-11 α -hydroksi-
-15-okso-prost-13-teenihappometyyliesteriä käsitellään pyridiinillä
(2 ml) ja etikkahapon anhydridillä (1 ml). Kun seosta on pidetty 6
tuntia huoneen lämpötilassa, se laimennetaan kyllästetyllä suola-
liuoksella, hapotetaan pH-arvoon 4,5 -4,8 ja uutetaan etyyliette-
rillä. Yhdistetyt orgaaniset faasit haihdutetaan kuiviin, jolloin
saadaan 0,48 g 11-asetoksi-johdannaisista ($\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}} = 229 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 11,058$).

Tämän yhdisteen liuosta etyylietterissä lisätään sen jälkeen ti-
poittain liuokseen, jossa on sinkkiboorihydridiä etyylietterissä.
30 minuutin kuluttua ylimääräinen reagenssi hajotetaan 1 N rikkihap-
poliuoksella ja tavalliseen tapaan työskentelemällä saadaan 0,47 g
13t-5/3H-5(9 α)-oksidi-16S-metyyli-11 α ,15(S,R)-dihydroksi-13-prost-
eenihappometyyliesteri-11-asetaatia, massaspektri: M^+ 424, M^+ -H₂O
406, M^+ -C₆H₁₃ 339. Liuosta, jossa tämä seos on dikloorimetaanissa
(5 ml) jäädytettyinä noin -5⁰ - -10⁰C:een, käsitellään booritrifluo-
ridin eetteriliuoksella, (1,2x10⁻⁴M) dikloorimetaanissa ja sen jäl-
keen 5 %:sella diatsometaaniliuoksella dikloorimetaanissa kunnes saa-
daan pysyvä keltainen väri. Reaktioseos haihdutetaan puoleen tilavuus-
teen tyhjössä, pestään 5 %:sella vesipitoisella natriumvetykarbonaa-
tilla ja vedellä neutraaliksi, haihdutetaan kuiviin, jolloin saa-
daan 0,47 g 13t-5/3H-5(9 α)-oksidi-16S-metyyli-11 α -hydroksi-15(S,R)-
-metoksi-prost-13-eenihappo-11-asetaatia, massaspektri: M^+ 438,
 M^+ -CH₃CO₂ 379, M^+ -C₆H₁₃ 353, joka erotetaan yksittäisiksi isomeereik-
si kromatografoimalla piihappogeelillä ja eluoimalla bentseeni:etyy-
lietterillä (85:15). Toisaalta 0,21 g 15(S,R)-metoksijohdannaisten
seosta liuotetaan kuivaan metanoliin (4 ml) ja selektiivisesti de-
asetyloidaan käsittelemällä 20 mg:lla kaliumkarbonaattia neljän tun-
nin ajan huoneen lämpötilassa. Neutraloidaan laimentamalla vesipi-
toisella natriumdivetyfosfaatilla, jonka jälkeen metanoli haihdute-
taan pois tyhjössä ja jäännös uutetaan etyylietterillä (2x5), etyy-
liasetaatilla (2x6 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit haihdutetaan
kuiviin, jolloin saadaan 180 mg raakaa 13t-5/3H-5(9 α)-oksidi-16S-
-metyyli-11 α -hydroksi-15(S,R)-metoksi-prosteenihappometyyliesteriä,
massaspektri: M^+ 396, M^+ -H₂O 378, M^+ -C₆H₁₃ 311, joka heti erotetaan
piihappogeeli-pylväskromatografialla, käyttäen eluointiaineena di-
kloorimetaani:etyylietteriä 80:20, jolloin saadaan kaksi puhdasta
isomeeriä: 15S-metoksi ja 15R-metoksi. Käyttämällä samaa menetelmää
valmistettiin seuraavat metyyliesterit:

13t-6/3H-6(9 α)-oksidi-16S-metyyli-11 α -hydroksi-15S-metoksi-prost-
-13-eenihappo, M^+ 396, M^+ -H₂O 378, M^+ -C₆H₁₃ 311;

13t-6/3H-6(9 α)-oksidi-16R-metyyli-11 α -hydroksi-15S-metoksi-prost-
-13-eenihappo, M^+ 396, M^+ -H₂O 378, M^+ -C₆H₁₃ 311;

13t-6/3H-6(9 α)-oksidi-20-metyyli-11 α -hydroksi-15S-metoksi-prost-
-13-eenihappo, M^+ 396, M^+ -H₂O 378, M^+ -C₆H₁₃ 311;

13t-5-bromi-6/3H-6(9 α)-oksidi-20-metyyli-11 α -hydroksi-15S-metoksi-
-prost-13-eenihappo, M^+ 476/474, M^+ -H₂O 458/456, M^+ -CH₃O 445/443,
 M^+ -Br 395;

13t-5-bromi-6/ β H-6(9 α)-oksid-11 α -hydroksi-15S-metoksi-prost-13-
-eenihappo, M^+ 462/460, M^+ -H₂O 444/442, M^+ -CH₃O 431/429, M^+ -Br 381;
13t-5-bromi-6/ β H-6(9 α)-oksid-16S-metyyli-11 α -hydroksi-15S-metoksi-
-prost-13-eenihappo, M^+ 476/474, M^+ -H₂O 458/456, M^+ -CH₃O 445/443,
 M^+ -Br 395,

ja niiden epimeeriset 15R-metoksi-yhdisteet saadaan kun lähdetään
vastaavista 11-asetoksi-15-keto-yhdisteistä.

Käyttämällä tässä menetelmässä β H-diastereoisomeerin si-
jas α H:ta, saadaan vastaavat α H-15-metoksiyhdisteet. Samaa mene-
telmää voidaan käyttää minkä tahansa edellä esitetyn 15-keto-yhdis-
teen valmistamiseksi ja vastaavasti jotain muuta diatsoalkaania voi-
daan käyttää diatsometaanin sijasta.

Esimerkki 61

Liuokseen, jossa on 0,26 g 13t-6/ β H-6(9 α)-oksid-15(S,R)-
-hydroksi-16S-metyyli-prost-13-eenihappometyyliesteriä metyleeniklo-
ridissa, jota on käsitelty 0,3 ml:lla booritrifluoridin eetteriliuos-
ta metyleenikloridissa, jäädytettynä -10° - -8°C:een, lisätään di-
atsoetaaniliuosta metyleenikloridissa kunnes pysyvä keltainen väri
muodostuu. Liuotin haihdutetaan tyhjiössä ja jäännös kromatografoi-
daan piihappogeelillä ja eluoidaan etyylietteri:metyleenikloridilla
10:90, jolloin saadaan 0,115 g 13t-6/ β H-6(9 α)-oksid-15S-etoksi-
16S-metyyli-prosteenihiappometyyliesteriä ja 0,1 g 15R-etoksi-iso-
meriä, massaspektri: M^+ 394, M^+ -OCH₃ 363, M^+ -C₂H₄O 350, M^+ -C₆H₁₃ 281.
Kun 15S,15R-alkoholien seosta, esim. 13t-6/ β H-6(9 α)-oksid-11 α ,
15(S,R)-dihydroksi-16S-metyyli-prosteenihiappoa, joka sisältää vapaan
11-hydroksiryhmän, käsitellään esimerkeissä 60 ja 61 esitetyllä me-
netelmällä, tapahtuu samanaikaisesti 11-alkoholisen-ryhmän alkoksy-
laatio, jolloin saadaan diatsometaanilla esim. kromatografisen erot-
tamisen jälkeen 13t-6/ β H-6(9 α)-oksid-11 α ,15S-dimetoksi-16S-metyy-
li-prosteenihiappometyyliesteriä sekä 15R-epimeeristä johdannaista.
Massaspektri: M^+ 410, M^+ -OCH₃ 379, M^+ -C₂H₄O 366, M^+ -C₆H₁₃ 725.

Samalla tavalla valmistettiin seuraavat 15S-alkoksi-pros-
teenijohdannaiset:

13t-5/ β H-5(9 α)-oksid-11 α ,15S-dimetoksi-prosteenihiappo, M^+ 382,
 M^+ -C₅H₁₁ 311; (vapaa happo); M^+ 396, M^+ -OCH₃ 365, M^+ -C₅H₁₁ 325
(metyyliesteri);

13t-6 β H-6(9 α)-oksid-11 α ,15S-dimetoksi-prosteeni-happo, M⁺396, M⁺-OCH₃ 365, M⁺-C₂H₄O 352, M⁺-C₅H₁₁ 325;
 13t-6 β H-6(9 α)-oksid-5-bromi-11 α ,15S-dimetoksi-prosteeni-happo, M⁺476/474, M⁺-OCH₃ 445/443, M⁺-C₂H₄O 432/430, M⁺-Br 395;
 13t-6 β H-6(9 α)-oksid-5-jodi-11 α ,15S-dimetoksi-prosteeni-happo, M⁺522, M⁺-OCH₃ 491, M⁺-C₂H₄O 478, M⁺-I 395;
 13t-5 β H-5(9 α)-oksid-15S-metoksi-16S-metyyli-prosteeni-happo, M⁺394, M⁺-OCH₃ 363, M⁺-C₆H₁₃ 309;
 13t-6 β H-6(9 α)-oksid-15S-metoksi-16S-metyyli-prosteeni-happo, M⁺394, M⁺-OCH₃ 363, M⁺-C₂H₄O 350, M⁺-C₆H₁₃ 309;
 13t-6 β H-6(9 α)-oksid-15S-metoksi-16R-metyyli-prosteeni-happo, M⁺394, M⁺-OCH₃ 363, M⁺-C₂H₄O 350, M⁺-C₆H₁₃ 309;
 13t-6 β H-6(9 α)-oksid-15S-metoksi-16-metyyli-16-butoksi-18,19,20-trinor-prosteeni-happo, M⁺396, M⁺-C₇H₁₅O 281,
 ja niiden 15R-epimeerit ja kun nämä saippuoidaan litiumhydroksidilla metanolissa saadaan vapaat hapot. Samaa menetelmää voidaan käyttää diastereoisomeeristen α H-9 α -oksid-johdannaisten valmistamiseksi.

Esimerkki 62

Hämmennettyyn liuokseen, jossa on 1,33 g 13t-6 α H-6(9 α)-oksid-11 α -hydroksi-15-okso-prost-13-eenihappometyyli-esteri-11-asetaattia 6 ml:ssa tolueenia ja 54 ml:ssa bentseeniä, jäähdytettyinä + 4^oC:een, lisätään liuos, jossa on 1,67 g metyyli-magnesiumjodidia etyyli-etterissä. 20 minuutin kuluttua, ylimääräinen reagenssi hajotetaan jäisellä ammoniumkloridin 20 %:sella liuoksella vedessä. Laimennetaan yhdellä tilavuusosalla etyyli-etteriä, jonka jälkeen orgaaninen faasi pestään vedellä, natriumbikarbonaatilla ja vedellä, kuivataan magnesiumsulfaattilla, käsitellään 0,1 ml:lla pyridiiniä ja haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan 1,2 g 13t-6 α H-6(9 α)-oksid-11 α ,15(S,R)-dihydroksi-15-metyyli-prosteeni-happometyyli-esteri-11-asetaattia, josta 0,2 g erotetaan puhtaaksi yhdisteeksi ohutlevy-kromatografialla, piihappogeelillä, eluoimalla bentseeni:etterillä 60:40. 1 g kahden alkoholin seosta liuotetaan vedettömään metanoliin (20 ml) ja hämmennetään neljä tuntia 0,25 g:n kanssa kaliumkarbonaattia. Seos haihdutetaan kuiviin, jäännös erotetaan etyyli-etterin ja 15 %:sen vesipitoisen natriumdivetyfosfaatin kesken. Orgaaninen faasi haihdutetaan tyhjiössä ja jäännös adsorboidaan piihappogeelillä (200 g). Eluoidaan etyyli-etteri:isopropyli-etterillä (80:20),

jolloin saadaan 0,20 g 13t-6 α H-6(9 α)-oksid-11 α ,15R-dihydroksi-15-metyyli-prost-13-eenihappometyyliesteriä ja 0,36 g 15S-epimeeriä, massaspektri: M^+ 382, M^+ -H₂O 364, M^+ -CH₃O 351, M^+ -H₂O-C₂H₄O 320. 0,16 g tätä yhdistettä liuotetaan 12 ml:aan metanolia ja käsitellään 0,8 ml:lla vettä ja 0,2 g:lla kaliumkarbonaattia. Seosta pidetään 5 tuntia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen metanoli haihdutetaan tyhjiössä, jäännöstä käsitellään 20 %:sella natriumdivetyfosfaatilla ja etyyliasetaatilla. Orgaanisesta faasista saadaan 0,14 g 13t-6 α H-6(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-15-metyyli-prost-13-eenihappoa, $[\alpha]_D$ (metyyliesteri) = + 6,2° (CHCl₃). Vastaavat 6 β H-isomeerit valmistetaan samalla tavalla. $[\alpha]_D$ 13t-6 β H-6(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-15-metyyli-prost-13-eenihappometyyliesterille on + 19,62° (CHCl₃).

Esimerkki 63

Liuokseen, jossa on 1,79 g 13t-5 α H-5(9 α)-oksid-11 α -hydroksi-15-okso-prost-13-eenihappometyyliesteri-11-asetaatia 20 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania, lisätään 50 ml 0,3M etynyylimagnesiumbromidia vedettömässä tetrahydrofuraanissa. Jatketaan hämmentämistä tunnin ajan, eliminoidaan ylimääräinen reagenssi käsittelemällä kyllästetyllä ammoniumkloridiliuoksella, konsentroidaan orgaaninen faasi tyhjiössä ja liuotetaan etyylietteriin, jolloin saadaan 1,62 g 13t-5 α H-5(9 α)-oksid-11 α ,15(S,R)-dihydroksi-15-etynyli-prost-13-eenihappometyyliesteri-11-asetaatia, massaspektri: M^+ -H₂O 416, M^+ -C₅H₁₁ 363, joka liuotetaan vedettömään metanoliin ja käsitellään 250 mg:lla vedetöntä kaliumkarbonaattia 3 tunnin ajan samalla hämmentäen. Haihdutetaan tyhjiössä ja laimennetaan 20 %:sella vesipitoisella natriumdivetyfosfaatilla ja etyylietterillä. Kun liuotin on haihdutettu, saadaan orgaanisesta faasista 1,41 g 13t-5 α H-5(9 α)-oksid-11 α ,15(S,R)-dihydroksi-15-etynyliprosteeni-happometyyliesteriä, massaspektri: M^+ 392, M^+ -H₂O 374, M^+ -C₅H₁₁ 321, joka erotetaan kahdeksi puhtaaksi 15S-hydroksi ja 15R-hydroksi-epimeeriksi piihappogeelikromatografialla, eluoimalla bentseeni:etyylietterillä 1:1, ja kun saippuoidaan 15S-hydroksi-epimeeri kaliumkarbonaatilla metanolissa, saadaan 13t-5 α H-5(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-15-etynyli-prosteeni-happoa, massaspektri: M^+ 378, M^+ -H₂O 360, M^+ -C₅H₁₁ 307.

Esimerkki 64

Liukseen, jossa on 1,41 g 13t-5-bromi-6/ β H-6(9 α)-oksi-
-15-okso-prost-13-eenihappometyyliesteriä vedettömässä tetrahydro-
furaanissa (25 ml), lisätään 0,5M magnesiumvinyylibromidiliuosta
tetrahydrofuraanissa (25 ml) 0-5°C:ssa ja annetaan seistä 4 tuntia
huoneen lämpötilassa. Hajotetaan ylimääräinen reagenssi kyllästetyllä
ammoniumkloridiliuoksella, tislataan tetrahydrofuraani tyhjössä
ja liuotetaan jäännös etyylietteriin. Orgaaninen faasi adsorboidaan
piihappogeelillä ja eluoidaan metyleenikloridi:etyylietterillä,
jolloin saadaan 0,41 g 13t-5-bromi-6/ β H-6(9 α)-oksi-15R-hydroksi-
-15-vinyyli-prosteeni-happometyyliesteriä, M^+ 428/426, M^+ -H₂O 410/408,
 M^+ -CH₃O 397/395 ja 0,62 g 15S-isomeeriä, josta saadaan, sen jälkeen
kun se saippuoidaan litiumhydroksidilla metanolissa 0,49 g puhdasta
13t-5-bromi-6/ β H-6(9 α)-oksi-15S-hydroksi-15-vinyyli-prosteeni-hap-
poa, M^+ 414/412, M^+ -H₂O 396/394, M^+ -Br 333.

Esimerkki 65

Liuos, jossa on 0,98 g 13t-5-bromi-6/ β H-6(9 α)-oksi-11 α -
-hydroksi-15-okso-20-metyyli-prosteeni-happometyyliesteri-11-asetaat-
tia 30 ml:ssa bentseeni:tolueenia (85:15), jäädytetään 3-4°C:een
ja tähän lisätään liuos, jossa on 0,92 g fenyylimagnesiumbromidia
etyylietteri:bentseenissä 1:1. Annetaan seistä huoneen lämpötilas-
sa 5 tuntia, sen jälkeen hajotetaan ylimääräinen reagenssi jäisellä
15 %:sella ammoniumkloridiliuoksella, pestään orgaaninen faasi tois-
tuvasti vedellä neutraaliksi ja haihdutetaan. Raaka 15-fenyyli-15-
(S,R)-hydroksijohdannainen liuotetaan vedettömään metanoliin, johon
on lisätty 0,25 g kaliumkarbonaattia, hämmennetään 2 tunnin ajan.
Haihdutetaan kuiviin, laimennetaan vesipitoisella 20 %:sella natrium-
divetyfosfaatilla ja etyylietterillä ja orgaanisesta faasista,
liuottimen haihduttamisen jälkeen, saadaan 0,81 g 13t-5-bromi-
-6/ β H-6(9 α)-oksi-11 α ,15(S,R)-dihydroksi-15-fenyyli-20-metyyli-
-prosteeni-happometyyliesteriä, massaspektri: M^+ 538/536, M^+ -H₂O
520/518, M^+ -CH₃O 507/505, M^+ -Br 457, josta saadaan piuhappogeelillä
erottamisen jälkeen kun eluoidaan etyylietterillä, yksittäiset
15S- ja 15R-isomeerit.

Esimerkki 66

Saattamalla 15-okso-johdannainen reagoimaan reagenssin kanssa, joka voi olla metyylimagnesium-, etyylimagnesium-, vinyylimagnesium-, etynyylimagnesium- tai fenyylimagnesiumhalogenidi, ja työskentelemällä jollakin esimerkeissä 62-65 esitetyistä menetelmistä, valmistetaan seuraavat metyyliesteri:

13t-6/ β H-6(9 α)-okside-15S-hydroksi-15-metyyli-prosteeni-happo, M^+366 , M^+-H_2O 348, M^+-CH_3O 335, $M^+-C_5H_{11}$ 295;
 13t-6/ β H-6(9 α)-okside-15S-hydroksi-15,20-dimetyyli-prosteeni-happo, M^+380 , M^+-H_2O 362, M^+-CH_3O 349, $M^+-C_6H_{13}$ 295;
 13t-6/ β H-6(9 α)-okside-15S-hydroksi-15-etyyli-prosteeni-happo, M^+380 , M^+-H_2O 362, M^+-CH_3O 349, $M^+-C_5H_{11}$ 309;
 13t-6/ β H-6(9 α)-okside-15S-hydroksi-15-etynyli-prosteeni-happo, M^+376 , M^+-H_2O 358, M^+-CH_3O 345, $M^+-C_5H_{11}$ 305;
 13t-6/ β H-6(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-15-metyyli-prosteeni-happo, M^+382 , M^+-H_2O 364, M^+-2H_2O 346, $M^+-H_2O-C_2H_4O$ 320, $M^+-C_5H_{11}$ 311;
 13t-6/ β H-6(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-15-etyyli-prosteeni-happo, M^+396 , M^+-H_2O 378, M^+-2H_2O 360, $M^+-H_2O-C_2H_4O$ 334, $M^+-C_5H_{11}$ 325;
 13t-6/ β H-6(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-15-vinyli-prosteeni-happo, M^+394 , M^+-H_2O 376, M^+-2H_2O 358, $M^+-H_2O-C_2H_4O$ 332, $M^+-C_5H_{11}$ 327;
 13t-6/ β H-6(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-15-etynyli-prosteeni-happo, M^+392 , M^+-H_2O 374, M^+-2H_2O 356, $M^+-H_2O-C_2H_4O$ 330, $M^+-C_5H_{11}$ 325;
 13t-6/ β H-6(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-15-fenyyli-prosteeni-happo, M^+444 , M^+-H_2O 426, M^+-2H_2O 408, $M^+-H_2O-C_2H_4O$ 382;
 13t-6/ β H-6(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-15,20-dimetyyli-prosteeni-happo, M^+396 , M^+-H_2O 378, M^+-2H_2O 360, $M^+-H_2O-C_2H_4O$ 334;
 13t-5-bromi-6/ β H-6(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-15-metyyli-prosteeni-happo, $M^+462/460$, M^+-H_2O 444/442, M^+-2H_2O 436/434;
 13t-5-bromi-6/ β H-6(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-15-vinyli-prosteeni-happo, $M^+474/472$, M^+-H_2O 456/454, M^+-2H_2O 438/436;
 13t-5-bromi-6/ β H-6(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-15-etynyli-prosteeni-happo, $M^+472/470$, M^+-H_2O 454/452, M^+-2H_2O 446/444;
 13t-5-bromi-6/ β H-6(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-15-etyyli-prosteeni-happo, $M^+476/474$, M^+-H_2O 458/456, M^+-2H_2O 450/448;
 13t-5-bromi-6/ β H-6(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-15-fenyyli-prosteeni-happo, $M^+524/522$, M^+-H_2O 506/504, M^+-2H_2O 488/486;
 13t-4-bromi-5/ β H-5(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-15-metyyli-prosteeni-happo, $M^+462/460$, M^+-H_2O 444/442, M^+-2H_2O 426/424;

13t-4-bromi-5/3H-5(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-15,20-dimetyyli-
-prosteeni-happo, $M^+476/474$, M^+-H_2O 458/456, M^+-2H_2O 440/438;
13t-4-bromi-5/3H-5(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-15-etynyli-
-prosteeni-happo, $M^+472/470$, M^+-H_2O 454/452, M^+-2H_2O 446/444;
13t-5/3H-5(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-15-metyyli-prosteeni-happo,
massaspektri: M^+368 , M^+-H_2O 350, M^+-2H_2O 332, $M^+-C_5H_{11}$ 297,
(vapaa happo) M^+382 , M^+-H_2O 364, M^+-2H_2O 346;
13t-5/3H-5(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-15,20-dimetyyli-prost-
eeni-happo, M^+382 , M^+-H_2O 364, M^+-2H_2O 346, $M^+-C_6H_{13}$ 297,
(vapaa happo) M^+396 , M^+-H_2O 378, M^+-2H_2O 360;
13t-5/3H-5(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-15-fenyli-prosteeni-
happo, M^+430 , M^+-H_2O 412, M^+-2H_2O 394, $M^+-C_5H_{11}$ 359,
(vapaa happo) M^+444 , M^+-H_2O 426, M^+-2H_2O 404;
13t-5/3H-5(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-15-etynyli-prosteeni-
happo, M^+378 , M^+-H_2O 360, M^+-2H_2O 342, $M^+-C_5H_{11}$ 307,
(vapaa happo) M^+392 , M^+-H_2O 374, M^+-2H_2O 356;
13t-5/3H-5(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-15-vinyli-prosteeni-
happo, M^+380 , M^+-H_2O 362, M^+-2H_2O 344, $M^+-C_5H_{11}$ 309,
(vapaa happo) M^+394 , M^+-H_2O 376, M^+-2H_2O 358;
13t-5/3H-5(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-15-metyyli-prosteeni-
happo, M^+382 , M^+-H_2O 364, M^+-2H_2O 346,
ja niiden 15R-hydroksi-epimeerit.

Vastaavasti lähtemällä α H-(9 α)-oksid-15-keto-yhdisteistä,
saatiin vastaavat α H-(9 α)-oksid-15-substituoidut alkoholit.

Esimerkki 67

Inerttikaasuatmosfäärissä, hämmennettyyn liuokseen, jossa
on 0,46 g 13t-14-bromi-6/3H-6(9 α)-oksid-15S-metoksi-16S-metyyli-
-prost-13-eenihappometyyliesteriä vedettömässä dimetyylisulfoksi-
dissa (5 ml), lisätään kalium-tert.-butylaattia (0,15 g) ja hämmen-
tämistä jatketaan 30 minuutin ajan. Reaktioseos laimennetaan 2 ti-
lavuusosalla vettä ja hämmennetään 15 minuutin ajan, jonka jälkeen
uutetaan etyylieetterillä. Orgaaninen faasi uudelleenuutetaan 2x5
ml:lla 0,2N natriumhydroksidia ja sen jälkeen vedellä neutraaliksi
ja haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan 30 mg 6/3H-6(9 α)-oksid-
-15S-metoksi-16S-metyyli-prost-13-ynihappometyyliesteriä, $[\alpha]_D =$
+ 21 (EtOH). Yhdistetty vesipitoinen faasi hapotetaan pH-arvoon 5,1
ja uutetaan etyylieetterillä. Liuottimen haihduttamisen jälkeen

71138

saadaan 0,28 g 6 β H-6(9 α)-oksidi-15S-metoksi-16S-metyyli-prost-13-yynihappoa, $[\alpha]_D = + 19$ (EtOH).

Esimerkki 68

Inerttikaasuatmosfäärissä hämmentäen ja tarkasti kosteudelta suojaten 0,84 g trimetyylisilyyli-imidatsolia lisätään liuokseen, jossa on 0,445 g 13t-5 α H-5(9 α)-oksidi-14-bromi-16R-metyyli-prost-13-eenihappoa vedettömässä dimetyylisulfoksidissa. Hämmentämistä jatketaan 30 minuutin ajan ja sen jälkeen lisätään liuos, jossa on 0,19 g kalium-tert.-butylaattia. 30 minuutin hämmentämisen jälkeen, seos laimennetaan 3 tilavuusosalla vettä ja hämmentämistä jatketaan vielä 2 tunnin ajan. Hapotetaan pH-arvoon 5,2, uutetaan etyylietteri:heksaaniaalla 80:20, orgaaniset uutteen kuivataan ja haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan 0,31 g 5 α H-5(9 α)-oksidi-16R-metyyli-prost-13-yynihappoa, $[\alpha]_D = + 21$ (EtOH).

Esimerkki 69

Inerttikaasuatmosfäärissä, lämpötilan ollessa 18-20°C, lisätään hämmentäen natriummetyylisulfinyylikarbanioni-liuokseen, joka on valmistettu kuumentamalla 60°C:ssa kolmen ja puolen tunnin ajan suspensiota, jossa on 50 mg 80 %:sta natriumhydridiä 8 ml:ssa vedetöntä dimetyylisulfoksidia, liuos, jossa on 13t-6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dimetoksi-14-bromi-16(S,R)-fluori-20-metyyli-prost-13-eenihappometyyliesteriä (0,86 g) 5 ml:ssa dimetyylisulfoksidia. 40 minuutin hämmentämisen jälkeen kaadetaan liuokseen ylimäärin 25 %:sta natriumdivetyfosfaattia ja seos uutetaan etyylietterillä, jolloin saadaan 0,51 g 6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dimetoksi-16(S,R)-fluori-20-metyyli-prost-13-yynihappometyyliesteriä, $[\alpha]_D = + 21,4$ (EtOH).

Esimerkki 70

Liuokseen, jossa on 80 mg natriumamidia 10 ml:ssa dimetyylisulfoksidia, lisätään liuos, jossa on 13t-14-bromi-5 α H-5(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-16-m-trifluorimetyylifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prost-13-eenihappo-11,15-bis-tetrahydropyranyyleetteriä (0,65 g) 5 ml:ssa dimetyylisulfoksidia. Hämmennetään 2 tunnin ajan, jonka jälkeen laimennetaan vedellä ja uutetaan eetterillä. Eetteriuutteet, sen jälkeen kun ne on uudelleenuutettu alkalilla, hylätään.

Vesipitoiset alkaliset uutteen hapotetaan pH-arvoon 4,5 ja uutetaan etyylietterillä, jolloin saadaan 0,54 g 5 α H-5(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-16-m-trifluorimetyylifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prost-13-yynihappo-11,15-bis-tetrahydropyranyyletteriä. Liuosta, jossa 0,23 g tätä yhdistettä on 5 ml:ssa vedetöntä etanolia ja 3 ml:ssa 2,2-dietoksipropania, käsitellään 20 mg:lla p-tolueenisulfonihappoa. Seosta pidetään 5 tuntia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen se neutraloidaan vesipitoisella natriumvetykarbonaatilla, haihdutetaan tyhjöissä ja jäännös erotetaan vedellä ja etyylietterillä. Orgaaninen faasi haihdutetaan ja jäännös lasketaan pihappogeelin läpi, jolloin saadaan 0,1 g 5 α H-5(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-16-m-trifluorimetyylifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prost-13-yynihappometyyliesteriä, $[\alpha]_D = + 15$ (EtOH). Deasetalisointi suoritetaan toiselle osalle tuotetta (0,2 g), liuottamalla se 5 ml:aan asetonia ja käsittelemällä 3,5 ml:lla 0,2N oksaalihappoa 8 tunnin ajan 40°C:ssa, asetoni haihdutetaan tyhjöissä, vesipitoinen faasi uutetaan etyylietterillä ja kromatografoidaan pihappogeelillä ja eluoidaan eetteri:etyyliasetaatilla 95:5, jolloin saadaan vapaata happoa (95 mg), $[\alpha]_D = + 16,5$ (EtOH).

Samalla tavalla, lähtemällä 13t-14-kloori-6 α H-6(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-17-sykloheksyyli-18,19,20-trinor-prost-13-eenihappo-11,15-bis-dioksanyyletteriä saadaan 6 α H-6(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-17-sykloheksyyli-18,19,20-trinor-prost-13-yynihappoa, $[\alpha]_D = + 27,2$ (EtOH); metyyliesteri $[\alpha]_D = + 17,2$ (EtOH), $[\alpha]_{365} = + 54$.

Esimerkki 71

Liuokseen, jossa on 0,48 g 13t-14-bromi-6 β H-6(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-16-sykloheksyylioksi-17,18,19,20-tetranor-prost-13-eenihappometyyliesteriä 3 ml:ssa vedetöntä dimetyylisulfoksidia, lisätään 30 minuutin kuluttua, liuos, jossa on 1,5-diatsabisyklo[5,4,0]undek-5-eeniä (0,25 g) 2 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia ja reaktioseosta pidetään 6 tuntia 65°C:n lämpötilassa. Se laimennetaan vedellä, hapotetaan pH-arvoon 4,5, uutetaan etyylietterillä. Orgaanisesta faasista haihdutetaan liuotin pois ja se puhdistetaan pihappogeelillä (eluoidaan bentseeni: etyylietterillä 80:20), jolloin saadaan 0,29 g 6 β H-6(9 α)-oksid-11 α ,15S-dihydroksi-16-sykloheksyylioksi-17,18,19,20-tetranor-prost-13-yynihappometyyliesteriä, $[\alpha]_D = + 17,1$ (EtOH).

71138

Esimerkki 72

Käyttämällä jotain esimerkeissä 67-71 esitettyä menetelmää ja lähtemällä vastaavista 13t-14-halo-prost-13-eenihapoista on valmistettu seuraavat prost-13-yynihapot:

6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-prost-13-yynihappo,

$[\alpha]_D = + 25$ (EtOH);

6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15R-dihydroksi-prost-13-yynihappo,

$[\alpha]_D = + 37$ (EtOH);

6 β H-6(9 α)-oksidi-15-metoksi-prost-13-yynihappo, $[\alpha]_D = + 27$ (EtOH);

6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-16S-metyyli-prost-13-yynihappo, $[\alpha]_D = + 22,5$ (EtOH);

6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-16S,20-dimetyyli-prost-13-yynihappo, $[\alpha]_D = + 23$ (EtOH);

6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-16R-metyyli-prost-13-yynihappo, $[\alpha]_D = + 37$ (EtOH);

6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-16S-fluori-prost-13-yynihappo, $[\alpha]_D = + 25$ (EtOH);

6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-16,16-difluori-prost-13-yynihappo, $[\alpha]_D = + 16,5$ (EtOH);

6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-20-metyyli-prost-13-yynihappo, $[\alpha]_D = + 16$ (EtOH);

6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-17-sykloheksyyli-18,19,20-trinor-prost-13-yynihappo, $[\alpha]_D = + 21$ (EtOH), metyyliesteri: $[\alpha]_D = + 26,5^0$ (EtOH) $[\alpha]_{365} = + 84^0$ (EtOH);

6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-16-fluori-17-sykloheksyyli-18,19,20-trinor-prost-13-yynihappo, $[\alpha]_D = + 23$ (EtOH);

6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-16-p-fluorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prost-13-yynihappo, $[\alpha]_D = + 17$ (EtOH);

6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-17-fenyli-18,19,20-trinor-prost-13-yynihappo, $[\alpha]_D = + 15$ (EtOH);

5 β H-5(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-16S-metyyli-prost-13-yynihappo, $[\alpha]_D = + 19$ (EtOH);

5 β H-5(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-16S,20-dimetyyli-prost-13-yynihappo, $[\alpha]_D = + 20,5$ (EtOH);

5 β H-5(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-16R-metyyli-prost-13-yynihappo, $[\alpha]_D = + 39$ (EtOH);

5 β H-5(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-16S-fluori-prost-13-yynihappo, $[\alpha]_D = + 23,5$ (EtOH);

71138

5 β H-5(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-prost-13-yynihappo,
 $[\alpha]_D = + 29$ (EtOH);

5 β H-5(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-20-metyyli-prost-13-yynihappo, $[\alpha]_D = + 27$ (EtOH).

Lähtemällä α H-(9 α)-okside-yhdisteistä ja käyttämällä samaa menetelmää valmistettiin epimeeriset α H-(9 α)-okside-prost-13-yynihappo-yhdisteet, erityisesti esimerkiksi

6 α H-6(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-16S-metyyli-prost-13-yynihappo, $[\alpha]_D = + 20$ (EtOH), ja

6 α H-6(9 α)-okside-11 α ,15S-dihydroksi-16(s)-fluori-prost-13-yynihappo, $[\alpha]_D = + 14,8$ (EtOH).

Esimerkki 73

Liuos, jossa on 0,35 g merkuriasetaattia metanolissa, lisätään huoneen lämpötilassa hämmentäen liuokseen, jossa on 0,54 g 5c,13t-9 α ,11 α ,15S-trihydroksi-prostadieenihappometyyliesteri-11,15-bis-THP-eetteriä (PGF₂ α -bis-THP-eetterimetyyliesteri). Hämmennetään 15 minuuttia, jonka jälkeen lisätään 50 mg natriumboorihydridiä pienissä erissä, muodostunut alkuaine-elohopea poistetaan suodattamalla ja metanoli haihdutetaan tyhjiössä. Jäännös erotetaan dikloorimetaani/vedellä; orgaaninen faasi pestään natriumbikarbonaatilla ja vedellä neutraaliksi ja haihdutetaan, jolloin saadaan 0,51 g raakaa 13t-11 α ,15S-dihydroksi-6 β H-6(9 α)-okside-prosteeni-happometyyliesteri-11,15-bis-THP-eetteriä. Liuos, jossa tämä on 10 ml:ssa asetonissa, lisätään 8 ml:aan 2N oksaalihappoa ja seosta kuumennetaan 40-45°C:ssä 6 tunnin ajan. Asetoni poistetaan tyhjiössä, vesipitoinen suspensio uutetaan etyyliasetaatilla (3x15 ml). Orgaaninen faasi pestään neutraaliksi ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös (noin 0,45 g) adsorboidaan piihappogeelillä (50 g) ja eluoidaan etyyli-eetterillä, kerätään 20 ml:n fraktioita. Fraktioista 11-50 saadaan 13t-11 α ,15S-dihydroksi-6 α H-6(9 α)-okside-prosteeni-happometyyliesteriä (0,11 g; sul.p. 67-69°C). Sen jälkeen kun diastereoisomeerien seos on saatu lisäämällä 5-10 % etyyliasetaattia etyyli-eetteriin, kerätään 13t-11 α ,15S-dihydroksi-6 β H-6(9 α)-okside-prosteeni-happometyyliesteri (0,16 g; $[\alpha]_D = + 19,62^\circ$ (CHCl₃)).

Jälkimmäisellä yhdisteellä, kiteyttämisen jälkeen, on sul.p. 40-41°C, $[\alpha]_D = + 25,2^\circ$, $[\alpha]_{365^\circ} = + 83,8^\circ$ (CHCl₃).
 Raa'alla vapaalla hapolla on $[\alpha]_D = + 18,3^\circ$ (EtOH).

71138

Yhdiste kiteytetään pentaani:etyylieetteristä, jolloin saadaan puhdasta kiteytynyttä 13t-6 β H-6(9 χ)-oksidei-11 χ ,15S-dihydroksi-prost-13-eenihappoa, sul.p. 80-81°C, $[\chi]_D^{25} = + 32,5^\circ$, $[\chi]_D^{365} = + 111,6^\circ$ (EtOH).

Yhdisteen massaspektrissä on seuraavat piikit (m/e, intensiteetti, rakenne):

336 7% $[M-H_2O]^+$, 318 3% $[M-2H_2O]^+$, 292 100% $[M-H_2O-44]^+$;

264 30% $[M-H_2O-CH_2CHCO_2H]^+$; 235 4% $[M-H_2O-(CH_2)_4CO_2H]^+$.

6 χ H-diastereoisomeerin massaspektri on olennaisesti samanlainen.

Esimerkki 74

Liuos, jossa on 0,19 g 5c,13t-9 χ ,11 χ ,15S-trihydroksi-15-metyyli-PGF₂ χ -metyyliesteriä 2,5 ml:ssa THF:ää, lisätään 0,3 g:aan merkuriasetaattia 1,5 ml:ssa vettä/3,0 ml:ssa THF:ää. Hämmennetään 30 minuuttia, jonka jälkeen lisätään 60 mg natriumboorihydridiä 1,2 ml:ssa vettä, syvän keltaiseen suspensioon. Kun elohopea on erottunut, THF poistetaan tyhjössä ja vesipitoinen suspensio uutetaan toistuvasti etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestään neutraaliksi ja haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan 0,16 g tuotetta, joka puhdistetaan ohutlevykromatografiolla, jolloin saadaan 0,04 g 13t-11 χ ,15S-dihydroksi-6 χ H-6(9 χ)-oksidei-15-metyyli-PGF₂ χ -metyyliesteriä, $[\chi]_D^{25} = + 6,2^\circ$ (CHCl₃) ja 0,034 g 6 β H-6(9 χ)-oksidei-isomeeriä, $[\chi]_D^{25} = + 19,62^\circ$ (CHCl₃).

Esimerkki 75

0,43 g 5c,13t-9 χ ,15S-dihydroksi-16R-metyyli-prostadieni-happometyyliesteri-15-dioksanyylieetteriä metanolissa (2,5 ml) saatetaan reagoimaan liuoksen kanssa, jossa on 0,38 g merkuribromidia metanolissa. Reaktioseosta pidetään huoneen lämpötilassa 15 minuuttia ja 0°C:ssa yön yli. Kiteytynyt saostuma, joka muodostuu, erotetaan suodattamalla, jolloin saadaan 0,36 g 13t-15 χ -hydroksi-16R-metyyli-6 β H-6(9 χ)-oksidei-5-bromimerkuriprosteeni-happometyyliesteriä, josta elohopea poistetaan käsittelemällä natriumboorihydridillä, jolloin saadaan 0,12 g 13t-15S-hydroksi-16R-metyyli-6 β H-6(9 χ)-oksidei-prosteeni-happometyyliesteriä, M^{+}_{366} , $M^{+}-H_2O$ 348, $M^{+}-C_6H_{13}$ 281. Pylväskromatografia pihappogeelillä erotetaan yhdiste 6 χ H-6(9 χ)-oksidei- ja 6 β H-6(9 χ)-oksidei-diastereoisomeereiksi.

Esimerkki 76

71138

Liuos, jossa on 0,55 g 5c-9 χ ,11 χ ,15S-trihydroksi-prost-
eenihappometyyliesteriä 2,5 ml:ssa DME:tä, lisätään liuokseen, jossa
on 0,5 g merkuriasetaattia 2 ml:ssa vettä/4 ml:ssa DME:tä. 15 minuut-
tin kuluttua reaktiosesta käsiteltiin liuoksella, jossa on 0,08 g
natriumboorihydridiä 1,2 ml:ssa vettä, elohopea erotetaan, DME pois-
tetaan tyhjössä, ja jäännös uutetaan useita kertoja dikloorimetaa-
nilla. Orgaaninen faasi haihdutetaan kuiviin, adsorboidaan pihappo-
geelillä ja eluoidaan etyylietteri/etyyliasetaatilla, jolloin saa-
daan 0,21 g 11 χ ,15S-dihydroksi-6 χ H-6(9 χ)-oksidi-prosteenihappo-
metyyliesteriä ja 0,18 g 6 β H-6(9 χ)-oksidi-isomeeriä,
 M^+368 , M^+-H_2O 350, M^+-2H_2O 332, $M^+-H_2O-C_2H_4O$ 306.

Esimerkki 77

Liuosta, jossa on 116 mg 5c-9 χ ,11 χ ,15S-trihydroksi-17-
-sykloheksyyli-20,19,18-trinor-prost-5-en-13-yynihappometyylieste-
ri-11,15-bis-THP-eetteriä 1,5 ml:ssa metanolia, käsitellään 64 mg:
lla merkuriasetaattia 1,5 ml:ssa metanolia. 10 minuutin kuluttua
lisätään 25 mg natriumboorihydridiä. Metanolia poistetaan tyhjössä,
elohopea erotetaan ja tuote liuotetaan vesi/etyyliasetattiin. Kun
orgaaninen faasi haihdutetaan kuiviin, saadaan raakaa 11 χ ,15S-di-
hydroksi-6 β H-6(9 χ)-oksidi-17-sykloheksyyli-20,19,18-trinor-prost-
-13-yynihappometyyliesteri-11,15-bis-THP-eetteriä (100 mg); tätä
käsitellään asetonissa (4 ml) 2,5 ml:lla 0,2N oksaalihappoa yli
yön 40⁰:ssa. Asetoni poistetaan tyhjössä, jonka jälkeen seos uute-
taan etyyliasetaatilla. Liuottimen poistamisen jälkeen jäännös puh-
distetaan pihappogeelillä (eluoimalla etyylietterillä), jolloin
saadaan 28 mg 11 χ ,15S-dihydroksi-17-sykloheksyyli-20,19,18-trinor-
-6 χ H-6(9 χ)-oksidi-prost-13-yynihappometyyliesteriä, $[\alpha]_D^{20} = +17,2^0$
 $[\alpha]_{365}^{20} = +54^0$ ja 12,5 mg 6 β H-6(9 χ)-oksidi-isomeeriä, $[\alpha]_D^{20} =$
 $+26,5^0$, $[\alpha]_{365}^{20} = +84^0$ (EtOH); M^+406 , $M-H_2O^+$ 388.

Samoissa olosuhteissa 5c-9 χ ,11 χ ,15S-trihydroksi-16S-me-
tyyli-prost-5-en-13-yynihappometyyliesteri-11,15-bis-THP-eetteristä
saadaan 11 χ ,15S-dihydroksi-16S-metyyli-6 χ H-6(9 χ)-oksidi-prost-
-13-yynihappometyyliesteriä ja sen 6 β H-6(9 χ)-oksidi-isomeeriä,
massaspektri: M^+366 , M^+-H_2O 348, M^+-2H_2O 330.

Esimerkki 78

71138

0,24 g 13t-11 χ ,15S-dihydroksi-6 χ H-6(9 χ)-oksidi-16-metyyli-16-butoksi-20,19,18-trinor-prosteenihiappometyyliesteriä, massaspektri: M^+ 412, $M^+ - H_2O$ 394, $M^+ - 2H_2O$ 376, $M^+ - C_7H_{15}O$ 297, ja 0,13 g 6 β H-6(9 χ)-oksidi-isomeeriä saadaan reaktiosta, jossa 1,01 mooliekvivalenttia merkuriasetaattia (636 mg) 10 ml:ssa metanolia reagoi 1,1 g:n kanssa 5c,13t-9 χ ,11 χ ,15S-trihydroksi-16-metyyli-16-butoksi-20,19,18-trinor-prostadieenihiappometyyliesteri-11,15-bis-THP-eetteriä 5 ml:ssa metanolia. Näin syntyvä elohopeayhdiste pelkistetään heti paikalla lisäämällä 85 mg natriumboorihydridiä varovasti pienissä erissä. Sen jälkeen dekantoidaan metanoliliuos kiinteästä jäännöksestä ja sen tilavuutta pienennetään. 10 ml 0,2N vesipitoista oksaalihappoa ja 20 ml asetonia lisätään ja näin syntynyt seos pidetään 50°C:ssa 12 tunnin ajan. Orgaaniset liuottimet poistetaan tyhjössä ja jäljelle jäänyt liuos kyllästetään natriumsulfaattilla ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestään 30 %:lla ammoniumsulfaatilla (2x5 ml) ja 2,5 ml:lla vettä; kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan, jolloin saadaan raaka jäännös, joka puhdistetaan piihappogeelillä käyttäen eluointiainena liuosta, joka sisältää kasvavan osan bentseeniä: metyyliasetaatissa, jolloin saadaan isomeeriset 6 χ H-6(9 χ)-oksidi ja 6 β H-6(9 χ)-oksidi. Edellä esitetystä reaktiosta 16-m-kloori-fenoksilla, 16-p-fluori-fenoksilla ja 16-m-trifluorimetyyli-fenoksi-5c,13t-9 χ ,11 χ ,15S-trihydroksi-20,19,18,17-tetranor-prost-5,13-dieenihiappometyyliesteri-11,15-bis-THP-eetterillä ja analogisella 17-fenyyli-18,19,20-trinor-johdannaisella saatiin vastaavasti:

13t-11 χ ,15S-dihydroksi-6 β H-6(9 χ)-oksidi-17-fenyyli-20,19,18-trinor-prosteenihiappometyyliesteri, $[\alpha]_D = + 28^\circ$;

13t-11 χ ,15S-dihydroksi-6 β H-6(9 χ)-oksidi-16-m-kloori-fenoksi-20,19,18,17-tetranor-prosteenihiappometyyliesteri, $[\alpha]_D = + 31^\circ$;

13t-11 χ ,15S-dihydroksi-6 β H-6(9 χ)-oksidi-16-p-fluori-fenoksi-20,19,18,17-tetranor-prosteenihiappometyyliesteri, $[\alpha]_D = + 30^\circ$;

13t-11 χ ,15S-dihydroksi-6 β H-6(9 χ)-oksidi-16-m-trifluorimetyyli-fenoksi-20,19,18,17-tetranor-prosteenihiappometyyliesteri, $[\alpha]_D = + 33^\circ$,

ja niiden 6 χ H-6(9 χ)-oksidi-isomeerit, joilla $[\alpha]_D$ vaihtelee $+ 8^\circ - + 12^\circ$ kloroformissa.

Esimerkki 79

Käyttämällä 16S-fluori-17-sykloheksyyli-5c,13t-9 χ ,11- χ , -15S-trihydroksi-20,19,18-trinor-prosta-5,13-dieenihiappometyyliesteri-11,15-bis-THP-eetteriä, esimerkissä 78 esitetyssä menetelmässä, saadaan 13t-11 χ ,15S-dihydroksi-6- β H-6(9 χ)-oksidi-16S-fluori-17-sykloheksyyli-20,19,18-trinor-prost-13-eehihiappometyyliesteriä, $[\alpha]_D = + 18$ (EtOH), ja sen 6- β H-6(9 χ)-oksidi-diastereoisomeeriä, $[\alpha]_D = + 7$ (EtOH).

Esimerkki 80

0,12 g 13t-11 χ ,15S-dihydroksi-6- β H-6(9 χ)-oksidi-prost-13-eehihiappometyyliesteriä 6 ml:ssa metanolia saatetaan reagoimaan 0,5N vesipitoisen litiumhydraatin (2 ml) kanssa. Kuuden tunnin kuluessa metanoli poistetaan tyhjössä. Jäännös laimennetaan vedellä (2 ml) ja uutetaan etyylietterillä, epäpuhtauksien poistamiseksi. Alkalinen vesipitoinen faasi hapotetaan käsittelemällä 4 ml:lla 30 %:sta vesipitoista natriumdivetyfosfaattia ja uutetaan useaan kertaan etyylietterillä. Jälkimmäiset yhdistetyt eetteriuutteet pestään vedellä (2x1 ml) ja kuivataan; liuottimen poistamisen jälkeen, saadaan 91 mg 13t-11 χ ,15S-dihydroksi-6- β H-6(9 χ)-oksidi-prost-13-eehihiappoa, sul.p. 78-80°C, $[\alpha]_D = + 31^\circ$ (EtOH). Tätä menetelmää käytetään saippuoitaessa edellisissä esimerkeissä esiintyneitä estereitä vastaaviksi hapoiksi.

Esimerkki 81

11 χ ,15S-dihydroksi-6- β H-6(9 χ)-oksidi-16S-metyyli-prost-13-yynihappoa (0,11 g) metyleenikloridissa käsitellään 1,5 mooliekvivalentilla diatsometaanina metyleenikloridissa. Viidentoista minuutin kuluttua liuotin poistetaan tyhjössä ja jäännös adsorboidaan piihiappogeeelillä. Eluoidaan etyylietteri/bentseenillä (70:30), jolloin saadaan seuraavassa järjestyksessä 12 mg 11 χ -hydroksi-15S-metoksi-6- β H-6(9 χ)-oksidi-16S-metyyli-prost-13-yynihappometyyliesteriä, $[\alpha]_D = + 24$ (EtOH), ja 78 mg 11 χ ,15S-dihydroksi-6- β H-6(9 χ)-oksidi-16S-metyyli-prost-13-yynihappometyyliesteriä, $[\alpha]_D = + 21,5$ (EtOH).

Käyttämällä tässä menetelmässä diatsoetaania diatsometaanin sijasta, saadaan 11 χ -hydroksi-15S-etoksi-6- β H-6(9 χ)-oksidi-16S-metyyli-prost-13-yynihappometyyliesteriä, $[\alpha]_D = + 26$ (EtOH).

Esimerkki 82

Liuos, jossa on jodia (0,33 g) metyleenikloridissa, lisätään suspensioon, jossa on hienojakoista kalsiumkarbonaattia 6 ml:ssa metyleenikloridia sisältäen 0,54 g 5c,13t-9 α ,11 α ,15S-trihydroksi-prostadieenihappometyyliester-11,15-bis-tetrahydropyranyylieetteriä (PGF₂ α -bis-tetrahydropyranyylimetyyliesteri). Reaktioseos jäädytetään jää/vesihauteessa ja pidetään pimeässä. Kolmen tunnin hämmentämisen jälkeen, epäorgaaniset yhdisteet poistetaan suodattamalla ja orgaaninen faasi pestään 0,25 N natriumtiosulfaatilla ja vedellä. Liuotuksen poistamisen jälkeen saadaan 0,66 g raakaa 13t-5-jodi-6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-prost-13-eenihappometyyliesteriä. Liuos, jossa on tämä yhdiste 10 ml:ssa asetonia, lisätään 8 ml:aan 0,1 N oksaalihappoa ja kuumennetaan 45-46°C:ssa 4 tunnin ajan. Sen jälkeen asetoni poistetaan alennetussa paineessa ja vesipitoinen suspensio uutetaan etyyliasetaatilla (3x12 ml); orgaaninen faasi pestään neutraaliksi ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös (0,42 g) erotetaan piihappogeelillä, eluoimalla etyyлиеetterillä. Eluoitaessa asetonilla fraktio, jolla on korkea R_f-arvo, saadaan 0,14 g 13t-5-jodi-6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-prost-13-eenihappometyyliesteriä, $[\alpha]_D = +21$ (C = 1 CHCl₃), kun taas fraktiossa, jolla on matala R_f-arvo, on 0,20 g 13t-5-jodi-6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-prost-13-eenihappometyyliesteriä, M⁺494, M⁺-H₂O 476, M⁺-2H₂O 458 476-C₂H₄O⁺, 432 476-C₅H₁₁⁺, 405 405-H₂O, 387 M-I⁺, 367 $[\alpha]_D = +22$ (C=1 CHCl₃).

Seuraavien happojen metyyliesterit valmistettiin samalla tavalla:

13t-16S-metyyli-5-jodi-6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-prost-13-eenihappo, M⁺508 M⁺-H₂O 490 M⁺-2H₂O 472;

13t-20-metyyli-5-jodi-6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-prost-13-eenihappo, $[\alpha]_D = +23^\circ$, $[\alpha]_{365^\circ} = +78^\circ$ (CHCl₃);

13t-5-jodi-6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-18,19,20-trinor-17-sykloheksyyli-prost-13-eenihappo, $[\alpha]_D = +26$ (EtOH);

13t-5-jodi-6 α H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-18,19,20-trinor-17-sykloheksyyli-prost-13-eenihappo, $[\alpha]_D = +17$ (EtOH);

13t-5-jodi-6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-18,19,20-trinor-17-fenoksi-prost-13-eenihappo; $[\alpha]_D = +21$ (EtOH);

13t-5-jodi-6 α H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-18,19,20-trinor-
-17-fenoksi-prost-13-eenihappo, $[\alpha]_D^{25} = + 8$ (C=1 EtOH);

13t-5-jodi-6 β H-6(9 α)-oksidi-15S-hydroksi-prost-13-eenihappo,
 M^+478 M^+-H_2O 460;

13t-5-jodi-6 α H-6(9 α)-oksidi-15S-hydroksi-prost-13-eenihappo,
 M^+478 M^+-H_2O 460;

13t-5-jodi-6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-prost-13-yyini-
happo, M^+492 , M^+-H_2O 474;

13t-5-jodi-6 α H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-prost-13-yyini-
happo, M^+492 , M^+-H_2O 474;

5-jodi-6 β H-6(9 α)-oksidi-16S-metyyli-11 α ,15S-dihydroksi-prost-
-13-yyinihappo, M^+506 , M^+-H_2O 488;

5-jodi-6 β H-6(9 α)-oksidi-20-metyyli-11 α ,15S-dihydroksi-prost-13-
-yyinihappo, $[\alpha]_D^{25} = + 20^0$ (CHCl₃), M^+506 M^+-H_2O 488 M^+-2H_2O 480.

Esimerkki 83

Liuokseen, jossa on 0,22 g 5c,13t-9 α ,11 α ,15S-trihydroksi-
-15-metyyli-PGF₂ α -metyyliesteriä 10 ml:ssa dikloorimetaania ja 0,1
ml pyridiiniä, lisätään tipoittain liuos, jossa on 180 mg jodia me-
tyleenikloridissa. Näin saatua seosta hämmennetään 1 tunti. Jonka
jälkeen seos laimennetaan vedellä ja orgaaninen faasi pestään 0,1N
natriumtiosulfaatilla ja vedellä neutraaliksi, liuos haihdutetaan
tyhjössä pieneen tilavuuteen ja adsorboidaan piihappogeelilevyllä,
jonka paksuus on 0,5 mm. Sen jälkeen kun levy on kehitetty etyyli-
eetterillä ja eluoitu asetonilla saadaan 0,052 g 13t-15-metyyli-5-
-jodi-6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-prost-13-eenihappo-
metyyliesteriä, M^+508 M^+-H_2O 490 M^+-2H_2O 472, ja 0,021 g isomeeris-
tää 5-jodi-6 α H-6(9 α)-oksidia.

Esimerkki 84

0,288 g 5c-16,16-dimetyyli-9 α ,11 α ,15S-trihydroksi-prost-
-5-eenihappometyyliesteriä, joka on liuoksessa, jossa on 60 mg pyri-
diiniä metyleenikloridissa (8 ml), saatetaan reagoimaan 115 ml:n
kanssa bromia metyleenikloridissa. 30 minuutin kuluttua, kun lähtö-
aine on täysin hävinnyt, orgaaninen faasi pestään vedellä, sen jäl-
keen 5 %:sella vesipitoisella metabisulfiitilla ja vedellä neutraa-
liksi, liuotin poistetaan ja yhdiste puhdistetaan TLC:llä, piihappo-
geelillä, eluoimalla etyyli-eetterillä, jolloin saadaan 0,083 g

16,16-dimetyyli-5-bromi-6 β H-6(9 α)-oksid-11 α , 15S-dihydroksi-prostaanihappometyyliesteriä ja 0,04 g 6 α H-6(9 α)-diastereoiso-meeriä, $M^+478/476$ M^+-H_2O 460/458 M^+-2H_2O 442/440.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla:

13t-16,16-dimetyyli-5-bromi-6 β H-6(9 α)-oksid-11 α , 15S-dihydroksi-prost-13-eenihappo, $M^+476/474$ M^+-H_2O 458/456 M^+-2H_2O 440/438;

13t-16,16-dimetyyli-5-bromi-6 α H-6(9 α)-oksid-11 α , 15S-dihydroksi-prost-13-eenihappo, $M^+476/474$ M^+-H_2O 458/456 M^+-2H_2O 444/438.

Esimerkki 85

Liuokseen, jossa on hydrotribromi-pyrrolidonia (1,1 mooli-ekvivalenttia) vedettömässä tetrahydrofuraanissa (6 ml), lisätään liuos, jossa on 5c, 13t-9 α , 11 α , 15S-trihydroksi-18,19,20-trinor-17-sykloheksyyli-prost-5,13-dieeni-happometyyliesteri-11,15-bis-tetrahydropyranyylieetteriä (0,7 g) 6 ml:ssa tetrahydrofuraania. Seosta hämmennetään 12 tunnin ajan, sakka, joka muodostuu, poistetaan suodattamalla ja tetrahydrofuraaniliuos laimennetaan 2 tilavuusosalla asetonia ja käsitellään 4 g:lla kaliumjodidia. Neljän tunnin kuluttua, huoneen lämpötilassa, vapautunut jodi hajotetaan natriumetabisulfaatilla. 1,5 tilavuusosaa 0,1N vesipitoista oksaali-happoa lisätään ja seosta kuumennetaan 48 $^{\circ}$ C:ssa 4 tuntia. Seoksen tilavuutta pienennetään alennetussa paineessa ja seos uutetaan etyyliasetaatilla. Erottamalla TLC:llä, saadaan 0,14 g 13t-5-bromi-6 α H-6(9 α)-oksid-11 α , 15S-dihydroksi-18,19,20-trinor-17-sykloheksyyli-prost-13-eenihappometyyliesteriä ja 0,11 g 5-bromi-6 β H-6(9 α)-oksidia, $M^+488/486$ M^+-H_2O 470/468.

Käyttämällä esimerkeissä 84 ja 85 esitettyjä menetelmiä valmistettiin seuraavat 6(9 α)-oksidit:

5-bromi-6 β H-6(9 α)-oksid-11 α , 15S-dihydroksi-18,19,20-trinor-17-sykloheksyyli-prost-13-ynihappometyyliesteri, $M^+486/484$ M^+-H_2O 468/466;

5-bromi-6 β H-6(9 α)-oksid-11 α , 15S-dihydroksi-prostaanihappo, $M^{++450/448}$, M^+-H_2O 432/430;

13t-5-bromi-6 β H-6(9 α)-oksid-11 α , 15S-dihydroksi-prost-13-eenihappo, $M^+448/446$ M^+-H_2O 430/428 M^+-2H_2O 412/410;

13t-20-metyyli-5-bromi-6 β H-6(9 α)-oksid-11 α , 15S-dihydroksi-prost-13-eenihappo, $M^+462/460$ M^+-H_2O 444/442;

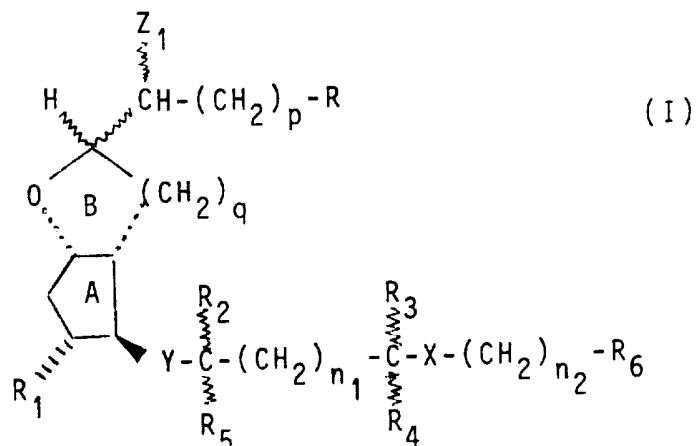
13t-15-metyyli-5-bromi-6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-prost-
-13-eenihappo, $M^+462/460$ M^+-H_2O 444/442;
13t-15-metyyli-5-bromi-6 α H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-prost-
-13-eenihappo, $M^+462/460$ M^+-H_2O 444/442;
13t-16S-metyyli-5-bromi-6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-
-prost-13-eenihappo, $M^+462/460$ M^+-H_2O 444/442;
13t-5-bromi-6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-18,19,20-trinor-
-17-sykloheksyyli-prost-13-eenihappo, massaspektri (metyyliesteri):
 $M^+488/486$ M^+-H_2O 470/468;
13t-5-bromi-6 β H-6(9 α)-oksidi-11 α ,15S-dihydroksi-17,18,19,20-
-tetranor-16-m-trifluorimetyyli-fenoksi-prost-13-eenihappo,
 $M^+538/536$ M^+-H_2O 520/518.

Esimerkki 86

Liuosta, jossa on $0,1 \times 10^{-3}$ M metyyliesteriä, joka on valmistettu esimerkkien 82-85 mukaan, 2 ml:ssa metanolia, käsitellään 1 ml:lla litiumhydraatin vesipitoista liuosta ($0,2 \times 10^{-3}$ moolia). Seosta hämmennetään 3 tuntia, haihdutetaan melkein kuiviin, laimennetaan 5 ml:lla vettä ja uutetaan etyylietterillä. Orgaaninen faasi pestään 0,1 N litiumhydroksidilla (2N) ja vedellä, jonka jälkeen se hylätään. Vesipitoinen faasi hapotetaan pH-arvoon 4,8 30 %:sella vesipitoisella natriumdivetyfosfaatilla ja uutetaan etyylietterillä, jolloin saadaan vapaa happo.

PATENTTIVAATIMUS

Analogiamenetelmä terapeuttisesti tehokkaiden bisyklisten prostaglandiinien valmistamiseksi, joiden kaava (I) on



jossa

R on karboksi tai C₁-C₆-alkoksykarbonyyli;

Z₁ on vety tai halogeeni;

p on nolla tai kokonaisluku 1-7;

q on 1 tai 2;

R₁ on vety, hydroksi, C₁-C₆-alkoksi tai alkanoyylioksi;

Y on -CH₂CH₂-, -C≡C-, $\begin{matrix} H & & Z_2 \\ & \diagdown & / \\ & C=C & \\ & / & \diagdown \\ & & & Z_2 \end{matrix}$ (cis) tai $\begin{matrix} H & & \\ & \diagdown & / \\ & C=C & \\ & / & \diagdown \\ & & & Z_2 \end{matrix}$ (trans), joissa

Z₂ on vety tai halogeeni;

toinen ryhmistä R₂ ja R₅ on vety, C₁-C₆-alkyyli, C₂-C₄-alkenylyli, C₂-C₄-alkynylyli tai fenylyli ja toinen on hydroksi, C₁-C₆-alkoksi tai R₂ ja R₅ yhdessä muodostavat oksoryhmän;

kumpikin ryhmistä R₃ ja R₄, jotka ovat samanlaiset tai erilaiset, voi olla vety, C₁-C₆-alkyyli tai fluori;

kumpikin luvuista n₁ ja n₂, jotka voivat olla samanlaiset tai erilaiset, on nolla tai kokonaisluku 1-6;

X on -O- tai -(CH₂)_m-, jossa m on nolla tai 1;

R₆ on (a') vety;

(b') C₁-C₄-alkyyli;

(c') C₅-C₇-monosykloalkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, joka on C₁-C₆-alkyyli tai C₁-C₆-alkoksi;

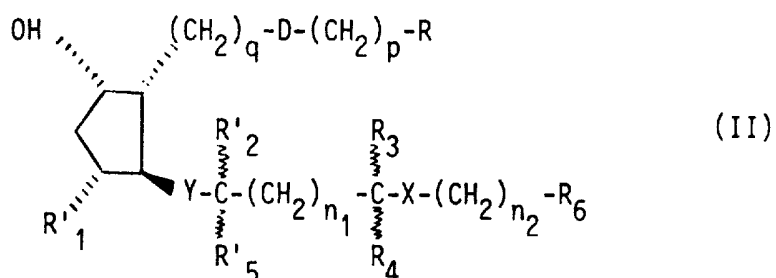
(d') fenylyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, joka on halogeeni, halo-

71138

$-C_1-C_6$ -alkyyli, C_1-C_6 -alkyyli tai C_1-C_6 -alkoksi; tai
(e') tyydyttynyt tai tyydyttymätön, viisiatominen, happiatomin
sisältävä heteromonosyklinen rengas,

t u n n e t t u siitä, että

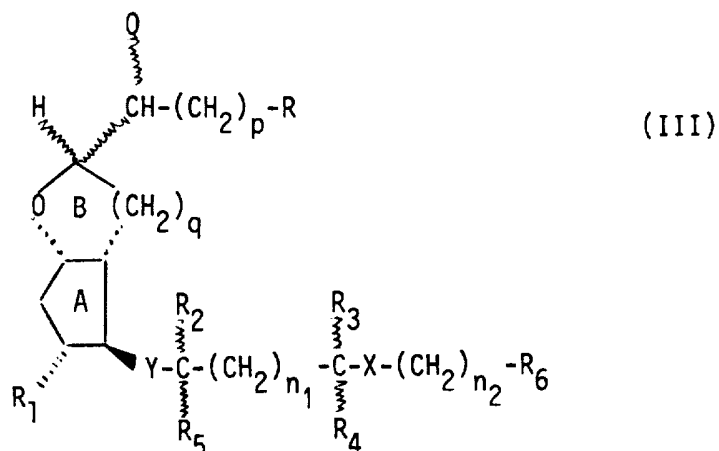
a) halosyklisoidaan kaavan (II) mukainen yhdiste



jossa

R, p, q, Y, n_1 , n_2 , R_3 , R_4 , X ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä, D on cis- tai trans-CH=CH-, R'_1 on vety, hydroksi, C_1-C_6 -alkoksi, alkanoyylioksi tai tunnettu, eetterisen happiatomin välityksellä renkaaseen sitoutunut suojaryhmä; toinen ryhmistä R'_2 ja R'_5 on vety, C_1-C_6 -alkyyli, C_2-C_4 -alkenylyli, C_2-C_4 -alkynylyli tai fenyyli ja toinen on hydroksi, C_1-C_6 -alkoksi tai tunnettu, eetterisen happiatomin välityksellä ketjuun sitoutunut suojaryhmä, tai R'_2 ja R'_5 yhdessä muodostavat oksoryhmän, jolloin saadaan, kun on poistettu mahdollisesti esiintyvät, tunnetut suojaryhmät, kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa Z_1 on halogeeni, ja tarvittaessa de-eetteröidään saatu yhdiste; tai

b) pelkistetään kaavan (III) mukainen yhdiste



jossa

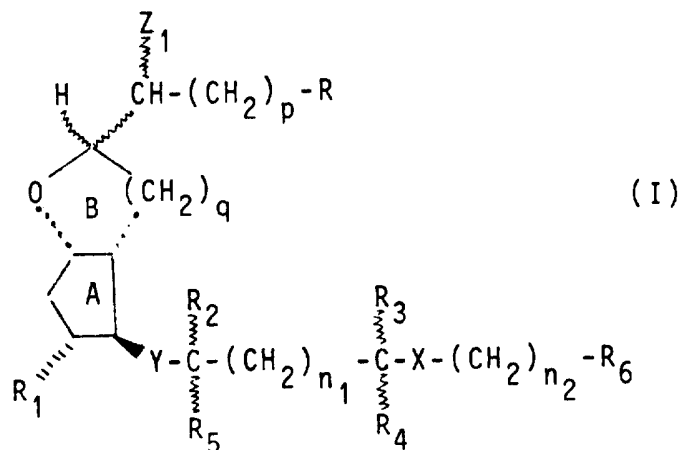
Q on halogeeni tai ryhmä $\sim\sim\sim\text{Hg}^{(+)}\text{Z}^{(-)}$, jossa $\text{Z}^{(-)}$ on $\text{OH}^{(-)}$ tai

C_2-C_4 -alkenyyli, C_2-C_4 -alkynyyli tai fenyyli ja haluttaessa eetteröidään kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa toinen ryhmistä R_2 ja R_5 on hydroksi ja toinen on vety, C_1-C_6 -alkyyli, C_2-C_4 -alkenyyli, C_2-C_4 -alkynyyli tai fenyyli ja Y on $-CH=CZ_2-$, jossa Z_2 tarkoittaa samaa kuin edellä, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa toinen ryhmistä R_2 ja R_5 on C_1-C_6 -alkoksi ja toinen on vety, C_1-C_6 -alkyyli, C_2-C_4 -alkenyyli, C_2-C_4 -alkynyyli tai fenyyli ja Y on $-CH=CZ_2-$, jossa Z_2 tarkoittaa samaa kuin edellä ja/tai haluttaessa dehydrohalogenoidaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa Z_1 on vety ja Y on $-CH=CZ_2-$, jossa Z_2 on halogeeni, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa Y on $-C\equiv C-$ ja Z_1 on vety ja/tai haluttaessa poistetaan mahdollisesti esiintyvät suojaryhmät ja/tai haluttaessa esteröidään kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R on karboksi, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R on C_1-C_6 -alkoksi-karbonyyli, tai de-esteröidään kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R on C_1-C_6 -alkoksikarbonyyli, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R on karboksi ja/tai haluttaessa isomeerien seos erotetaan yksittäisiin isomeereihin.

71138

PATENTKRAV

Analogiförfarande för framställning av terapeutiskt aktiva, bicykliska prostaglandiner med formeln (I)



i vilken

R är karboxi eller C₁-C₆-alkoxikarbonyl;

Z₁ är väte eller halogen;

p är noll eller ett heltal 1-7;

q är 1 eller 2;

R₁ är väte, hydroxi, C₁-C₆-alkoxi eller alkanoyloxi;

Y är -CH₂CH₂-, -C≡C-, $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{Z}_2 \\ \diagup \\ \text{Z}_2 \end{array}$ (cis) eller $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{COC} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{Z}_2 \\ \diagup \\ \text{Z}_2 \end{array}$ (trans), i

vilka Z₂ är väte eller halogen;

en av grupperna R₂ och R₅ är väte, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-alkynyl eller fenyl och den andra är hydroxi, C₁-C₆-alkoxi eller R₂ och R₅ tillsammans bildar en oxogrupp;

vardera av grupperna R₃ och R₄, vilka är lika eller olika, kan vara väte, C₁-C₆-alkyl eller fluor;

både n₁ och n₂, vilka kan vara lika eller olika, är noll eller ett heltal 1-6;

X är -O- eller -(CH₂)_m-, i vilken m är noll eller 1;

R₆ är (a') väte;

(b') C₁-C₄-alkyl;

(c') C₅-C₇-monocykloalkyl, vilken är osubstituerad eller substituerad med en eller flera substituenten, vilka är C₁-C₆-alkyl eller C₁-C₆-alkoxi;

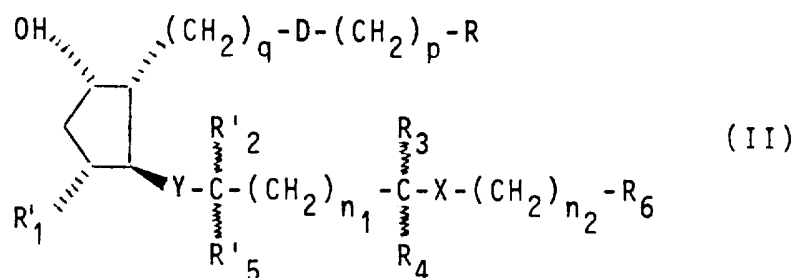
(d') fenyl, som är osubstituerad eller substituerad med en

71138

eller flera substituenten, som är halogen, halo- C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -alkyl eller C_1-C_6 -alkoxi; eller
(e') en mättad eller omättad, fem atomer innehållande heteromonocyklisk ring med en syreatom,

k ä n n e t e c k n a t därav, att man

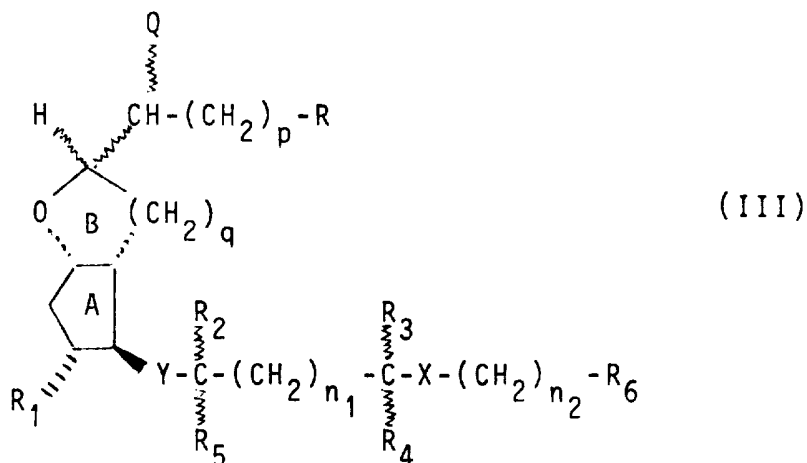
a) halocykliserar en förening med formeln (II)



i vilken

R, p, q, Y, n_1 , n_2 , R_3 , R_4 , X och R_6 betecknar detsamma som ovan, D är cis- eller trans- $CH=CH-$, R'_1 är väte, hydroxi, C_1-C_6 -alkoxi, alkanoyloxi eller en känd skyddsgrupp bunden till ringen medelst en eter-syreatom; den ena av grupperna R'_2 och R'_5 är väte, C_1-C_6 -alkyl, C_2-C_4 -alkenyl, C_2-C_4 -alkynyl eller fenyl och den andra är hydroxi, C_1-C_6 -alkoxi eller en känd skyddsgrupp bunden till kedjan medelst en eter-syreatom, eller R'_2 och R'_5 tillsammans bildar en oxogrupp, varvid man erhåller, efter eliminering av eventuellt närvarande kända skyddsgrupper, en förening med formeln (I), i vilken Z_1 är halogen, och vid behov de-eterifierar den erhållna föreningen; eller

b) reducerar en förening med formeln (III)

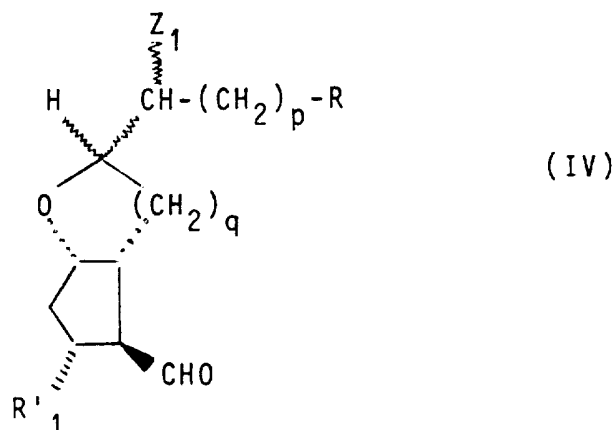


71138

i vilken

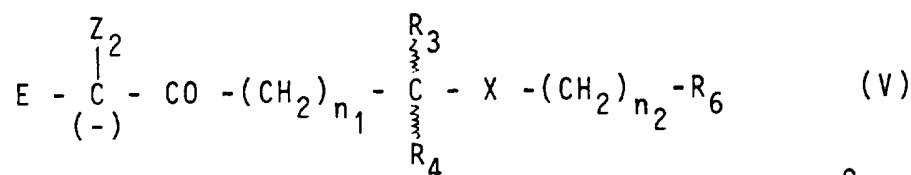
Q är halogen eller en grupp $\sim\text{Hg}^{(+)}\text{Z}^{(-)}$, i vilken $\text{Z}^{(-)}$ är $\text{OH}^{(-)}$ eller en anjonrest av en syra, R, p, q, R_1 , Y, R_2 , R_5 , R_3 , R_4 , n_1 , n_2 , X och R_6 betecknar detsamma som ovan, varvid man erhåller en förening med formeln (I), i vilken Z_1 är väte; eller

c) omsätter en förening med formeln (IV)



i vilken

R, p, Z_1 , q och R'_1 betecknar detsamma som ovan, med en förening med formeln (V)



i vilken E är en grupp $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}^{(+)}$ eller en grupp $(\text{R}_e\text{O})_2\text{P}^{(+)}$, i vilken varje R_e -grupp, som är lika eller olika, är alkyl eller fenyl och Z_2 , R_3 , R_4 , n_1 , n_2 , X och R_6 betecknar detsamma som ovan, varvid man erhåller, efter eliminering av eventuellt närvarande kända skyddsgrupper, en förening med formeln (I), i vilken R_2 och R_5 tillsammans bildar en oxogrupp och Y är $-\text{CH}=\text{CZ}_2-$, i vilken Z_2 betecknar detsamma som ovan, och om så önskas, reducerar en förening med formeln (I), i vilken R_2 och R_5 tillsammans bildar en oxogrupp och Y är $-\text{CH}=\text{CZ}_2-$, i vilken Z_2 betecknar detsamma som ovan, varvid en förening med formeln (I) erhålles, i vilken den ena av grupperna R_2 och R_5 är väte och den andra är hydroxi och Y är $-\text{CH}=\text{CZ}_2-$, i vilken Z_2 betecknar detsamma som ovan, eller om så önskas, överför en förening med formeln (I), i vilken R_2 och R_5 tillsammans bildar en oxogrupp och Y är $-\text{CH}=\text{CZ}_2-$, i vilken Z_2 betecknar detsamma som ovan, till en förening med formeln (I), i vilken den ena av

grupperna R_2 och R_5 är hydroxi och den andra är C_2 - C_4 -alkenyl, C_2 - C_4 -alkynyl eller fenyl, och om så önskas, företrar en förening med formeln (I), i vilken den ena av grupperna R_2 och R_5 är hydroxi och den andra är väte, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_4 -alkenyl, C_2 - C_4 -alkynyl eller fenyl och Y är $-CH=CZ_2-$, i vilken Z_2 betecknar detsamma som ovan, varvid en förening med formeln (I) erhålles, i vilken den ena av grupperna R_2 och R_5 är C_1 - C_6 -alkoxi och den andra är väte, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_4 -alkenyl, C_2 - C_4 -alkynyl eller fenyl och Y är $-CH=CZ_2-$, i vilken Z_2 betecknar detsamma som ovan, och/eller om så önskas, dehydrohalogenerar en förening med formeln (I), i vilken Z_1 är väte och Y är $-CH=CZ_2-$, i vilken Z_2 är halogen, varvid en förening med formeln (I) erhålles, i vilken Y är $-C\equiv C-$ och Z_1 är väte, och/eller om så önskas, eliminerar de eventuellt närvarande skyddsgrupperna, och/eller om så önskas, förestrar en förening med formeln (I), i vilken R är karboxi, varvid en förening med formeln (I) erhålles, i vilken R är C_1 - C_6 -alkoxikarbonyl, eller de-esterifierar en förening med formeln (I), i vilken R är karboxi, och/eller om så önskas, uppdelar en isomerblandning i de enskilda isomererna.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Biochem., vol. 10 (1971), pp. 3657-3664.