

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 924777 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **924777**

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

C07C 49/733

C07C 69/013

C07C 69/02

C07C 69/96

C07C271/32

C07D213/75

C07D241/44

C07D303/32

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **21.10.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **21.10.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **26.04.1993**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

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

25.10.1991 US 782942

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Bristol-Myers Squibb Company, 345 Park Avenue, New York, NY 10154, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Kadow, John F., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Wittman, Mark D., Cheshire, CT 06410, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

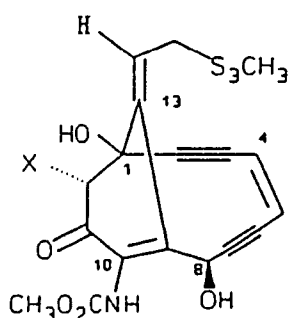
Sytotoksisia bisyklo(7.3.1)tridek-4-eeni-2,6-diyniyhdisteitä ja menetelmä niiden valmistamiseksi

Cytotoxiska bicyklo(7.3.1)tridek-4-en-2,6-diynföreningar och förfarande för framställning av dessa

Sytotoksisia bisyklo[7.3.1]tridek-4-eeni-2,6-diyyinyhdisteitä ja menetelmä niiden valmistamiseksi

Tämä keksintö liittyy sytotoksisiin DNA:ta pilkko-
viin yhdisteisiin, uuteen menetelmään niiden valmistami-
seksi ja tällöin muodostuneisiin välituotteisiin.

Esperamisiinit ja kalikemisiinit kuuluvat erittäin
tehokkaaseen syöpäkasvaimia vastaan vaikuttaviin anti-
biootteihin, jotka on eristetty mikrobilähteistä. Tutki-
muksia, joilla selvitettiin esperamisiinien ja kalikemi-
siinien rakenne selvitettiin, on raportoitu julkaisuissa
J. Am. Chem. Soc. 109 (1987) 3461 ja 3462, ja vastaavasti
J. Am. Chem. Soc. 109 (1987) 3464. Näille antibiooteille
on yhteistä aglykoniydin, joka sisältää bisyklo[7.3.1]tri-
dekaanirengasjärjestelmän, jossa on allyylinen trisulfidi-
sivuketju.



kalikemisiiniaglykoni: X = H

esperamisiiniaglykoni: X = OH

Näiden antibioottien vaikutusmekanismin on esitetty
olevan sellainen, että ensimmäiseksi tapahtuu trisulfidin
aktivoituminen biologisissa reaktioissa, jolloin muodostuu
tioli, joka yhdistyy intramolekulaarisesti α,β -tyydytty-
mättömään enoniin. Tästä johtuva sillan uloimpana osana
olevan hiiliatomin hybridisointimuutos tuo diyneeniosan
molemmat päät toisiaan lähemmäksi, jolloin nämä yhtyvät ja
muodostavat bentseeni-1,4-diradikaalin, joka pystyy irrot-
tamaan vetyatomien DNA:n sokerifosfaattirungosta ja aiheut-
taa yksi- ja kaksinauhaisia katkoksia.

Näiden yhdisteiden ainutlaatuinen rakenne ja vaikutusmekanismi on synnyttänyt laajan mielenkiinnon bisyklisen diyneeniydinfragmentin synteesiä kohtaan. On laadittu useita strategioita vaaditun diyneenifragmentin sisältävän sykloheksyyliyhdisteen renkaan sulkeutumisen aikaansaamiseksi 10-jäsenisen renkaan muodostamiseksi.

Kende et al. [Tet. Lett. 29 (1988) 4217 - 4220] käsittelevät 3,3-(1,2-etyleenidioksi)-5-(3-hekseeni-1,5-diyynyli)-1-syklohekseenikarboksialdehydia litiumbis(trimetyylisilyyli)amidilla, jonka jälkeen poistettiin suojaava etyleenidioksiketoniryhmä, ja tästä saatiin 8-hydroksibisyklo[7.3.1]trideka-4,9-dieeni-2,6-diyn-11-onia.

Magnus et al. [J. Am. Chem. Soc. 110 (1988) 1626 - 1628] esittivät tutkimusraportin, joka koski 1-(TBSoksi)-bisyklo[7.3.1]tridek-4-eeni-2,6-diyn-10-onidi-kobolttiheksakarbonyylikompleksin [TBS = t-butyylidimetyylisilyyli] valmistusta 1,4-bis(TBSoksi)-4-(7-metoksi-3-hepteeni-1,5-diyynyli)syklohekseenidikoboltti-heksakarbonyylikompleksista käsittelemällä titaanitetrakloridi/diatsabisyklo[2.2.2]oktaania (DABCO) -78°C:ssa. Kompleksoivan ryhmän poisto tuotteesta aiheutti kuitenkin molekyylin kokoonmenon vastaavaksi bentsenoidiyhdisteeksi.

Magnus et al. [J. Am. Chem. Soc. 110 (1988) 6921 - 6923] ja Tomioka et al. [Tet. Lett. 30 (1989) 851 - 854] esittivät 1-(TBSoksi)bisyklo[7.3.1]tridek-4-eeni-2,6-diyn-13-onin (bisyklinen ketoni) valmistuksen 1,6-bis(TBSoksi)-6-(7-metoksi-3-hepteeni-1,5-diyynyli)syklohekseenidikoboltti-heksakarbonyylikompleksista käsittelemällä sitä titaanitetrakloridi/DABCO-seoksella, jonka jälkeen kompleksoiva ryhmä poistettiin jodilla tai trimetyyliamiinioksidilla. Magnus et al. käsittelevät vielä bisyklistä ketonituotetta kaliumheksametyylidisilatseenilla (KHMDs) ja fenyyliseleenikloridilla α -fenyyliselenidin muodostamiseksi, josta vetyperoksidilla suoritettulla hapetuksella muodostui 1-(TBSoksi)-bisyklo[7.3.1]trideka-4,9-dieeni-

2,6-diyn-13-onia (bisyklistä enonia). Tämä jälkimmäinen tuote saatiin myös sivutuotteena, kun bisyklisen ketonin TBDMS-enolieetteri hapetettiin seleenidioksidilla [Magnus et al., Tet. Lett. 30 (1989) 3637 - 3640].

- 5 Danishefsky et al. [J. Am. Chem. Soc. 110 (1988) 6890 - 6891] valmistivat esittämiensä tutkimusraporttien mukaan 1-(TBSoksi)-8-hydroksi-11-metoksi-bisyklo[7.3.1]-trideka-4,9,11-trieeni-2,6-diynin 13-spiroetyleeniepoksidi-3-metoksi-5-(TBSoksi)-S-(3-hekseeni-1,5-diynyyli)-1,6-syklo-heksadieenikarboksialdehydin 6-spiroetyleeniepoksidi-10 dista käsittelemällä tätä emäksellä. Tuotetta käsiteltiin vielä edelleen, jotta siitä olisi muun muassa saatu 1,8-dihydroksibisyklo[7.3.1]trideka-4,9-dieeni-2,6-diyn-11,13-dionia ja vastaavaa 11-etyleeniketaalia ja 1,8-dihydroksi-15 bisyklo[7.3.1]tridek-4-eeeni-2,6-diyni-11,13-dionia. Tämän viimeksi mainitun yhdisteen osoitettiin pilkkovan DNA:ta in vitro -olosuhteissa [J. Org. Chem. 54 (1989) 2781 - 2783 ja J. Am. Chem. Soc. 111 (1989) 7638 - 7641].

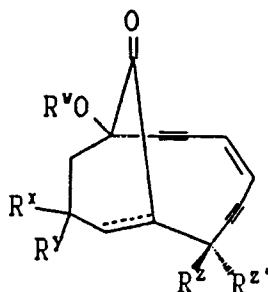
- Magnus et al. [J. Org. Chem, 55(6) (1990) 1709 -
20 1711] ovat kuvanneet 8-hydroksi-1-TBSoksi-bisyklo[7.3.1]-tridek-4-eeeni-2,6-diyn-13-onin valmistuksen siten, että 6-TBSoksi-6-(7-okso-3-hekseeni-1,5-diynyyli)sykloheksanonin dikobolttikompleksia käsitellään dibutyylibooritri-
25 flaatti/DABCO-seoksella renkaan sulkeutumisen aikaansaami-
seksi ja sen jälkeen N-metyylimorfoliinioksidilla kobolt-
tikarbonyyliryhmän poistamiseksi.

 Danishefsky et al. [J. Am. Chem. Soc. 112 (1990) 3253 - 3255] ovat esittäneet dl-kalikemisinonin kokonais-
synteesin.

- 30 Tunnetut menetelmät renkaan sulkeutumisen aikaan-
saamiseksi vaativat joko hankalien prekursorien käyttöä,
joita on vaikea valmistaa, tai niistä saadaan bisyklisiä
diyneenejä, joilta puuttuu tiettyjä ratkaisevia funktio-
naalisia ryhmiä. Nämä ongelmat voidaan välttää tämän kek-
35 sinnön mukaisella menetelmällä ja siitä saadaan käyttöön

erittäin tehokas valmistustie sellaisten bisyklisten di-
 yneenien valmistamiseksi, joissa on useita ratkaisevia
 toiminnallisia ryhmiä. Lisäksi tämä menetelmä johtaa yhden
 ainoan diastereomeeriparin muodostumiseen ja mahdollistaa
 5 8-hydroksiryhmän liittämisen siten, että sillä on sama
 suhteellinen konfiguraatio kuin esperamisiiniaglykonin
 8-hydroksiryhmällä.

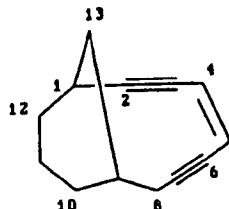
Esillä olevan keksinnön avulla saadaan syövänsas-
 taisia bisyklo[7.3.1]tridek-4-eeni-2,6-diiyni-13-onijoh-
 10 dannaisia, joiden kaava on VIIa.



VIIa

20 jossa ---- on kaksoissidos, yksittäinen sidos tai epoksi;
 toinen R^x:stä ja R^y:stä on vety ja toinen on vety tai hyd-
 roksi; tai R^x ja R^y ovat yhdessä oksoryhmä; R^w on vety,
 -C(O)R^s, -C(O)NR^tR^u tai -C(O)OR^v; R^z ja R^{z'} ovat kumpikin
 vetyjä tai toinen on vety ja toinen on hydroksi, -OC(O)R^s,
 25 -OC(O)NR^tR^u tai -OC(O)OR^v; R^s on vety, C₁₋₈-alkyyli, C₃₋₆-
 sykloalkyyli, C₆₋₁₀-aryyli, C₇₋₁₄-aralkyyli, pyridyyli tai
 kinoksalyyli; R^t ja R^u ovat toisistaan riippumatta vety,
 C₁₋₈-alkyyli, aminosubstituoitu C₂₋₈-alkyyli, C₃₋₆-sykloalkyy-
 li, C₆₋₁₀-aryyli, C₇₋₁₄-aralkyyli, pyridyyli tai kinoksalyyli;
 30 R^v on C₁₋₈-alkyyli, halogeenisubstituoitu C₁₋₈-alkyyli, C₃₋₆-
 sykloalkyyli, C₆₋₁₀-aryyli tai C₇₋₁₄-aralkyyli; edellyttäen,
 että kun R^w, R^x, R^y ja R^{z'} ovat kukin vetyjä ja ---- on kak-
 soissidos, R^z ei ole hydroksi; tai niiden farmaseuttisesti
 hyväksyttävä suola.

Tässä selityksessä käytetty bisyklo[7.3.1]tridek-4-
eeni-2,6-diyynirengasjärjestelmän numerointi on seuraava:



"10-jäseninen rengas" on rengas, joka on bisyklo-
[3.7.1]tridek-4-eeni-2,6-diyynirengasjärjestelmän hiili-
atomien 1 - 9 ja 13 muodostama rengas.

Dikobolttiheksakarbonyylillä kompleksoitua hiili-
hiili-kolmoissidosta kuvataan merkinnällä

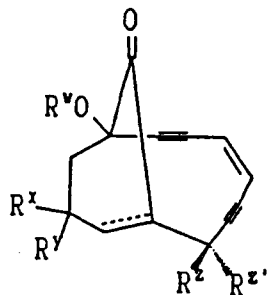


Tästä ryhmästä käytetään selityksessä myös nimitystä "ko-
bolttikarbonyylikompleksi" tai "kobolttikompleksi". Diko-
bolttiheksakarbonyyliryhmää voidaan käyttää hiili-hiili-
kolmoissidoksen suojaryhmänä. Koboltilla kompleksoitu ase-
tyleenä on kohteena kirjallisuuskatsauksessa, joka on esi-
tetty julkaisussa Nicholas, K. M., Accounts in Chemical
Research 20 (1987) 207 - 214.

"TBS":ää käytetään kaikkialla tässä hakemuksessa
lyhenteenä t-butyylidimetyylisilyylille [johon viitataan
myös nimellä (1,1-dimetyylietyyli)dimetyylisilyyli]. "Al-
kyyli" käsittää suorat ja haaroittuneet hiiliketjut. "Ha-
logeeni" käsittää fluorin, kloorin, bromin ja jodin. "Far-
maseuttisesti hyväksyttävä suola" käsittää, kun yhdistees-
sä on yksi tai useampia emäksisiä typpi-atomeja, happoaddi-
tiosuoloja, jotka on muodostettu epäorgaanisten happojen,
kuten kloorivetyhapon, rikkihapon, fosforihapon, typpiha-
pon ja vastaavien happojen kanssa, tai jotka on valmistet-
tu orgaanisten happojen, kuten etikkahapon, sitruunahapon,

fumaarihapon, maitohapon, viinihapon ja vastaavien happojen kanssa.

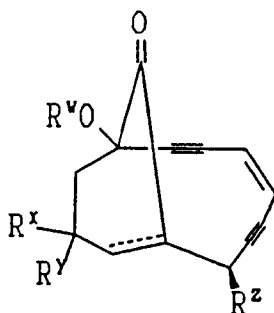
Esillä olevan keksinnön avulla saadaan uusia yhdisteitä, joiden kaava on VIIa



VIIa

jossa ---- on kaksoissidos, yksöissidos tai epoksi; toinen R^x:stä ja R^y:stä on vety ja toinen on vety tai hydroksi; tai R^x ja R^y ovat yhdessä oksoryhmä; R^w on vety, -C(O)R^s, -C(O)NR^tR^u tai -C(O)OR^v; R^z ja R^{z'} ovat kumpikin vetyjä tai toinen niistä on vety ja toinen hydroksi, -OC(O)R^s, -OC(O)NR^tR^u tai -OC(O)OR^v; R^s on vety, C₁₋₈-alkyyli, C₃₋₆-sykloalkyyli, C₆₋₁₀-aryyli, C₇₋₁₄-aralkyyli, pyridyyli tai kinoksalyyli; R^t ja R^u ovat kumpikin toisistaan riippumatta vety, C₁₋₈-alkyyli, aminosubstituoitu C₂₋₈-alkyyli, C₃₋₆-sykloalkyyli, C₆₋₁₀-aryyli, C₇₋₁₄-aralkyyli, pyridyyli tai kinoksalyyli; R^v on C₁₋₈-alkyyli, halogeenisubstituoitu C₁₋₈-alkyyli, C₃₋₆-sykloalkyyli, C₆₋₁₀-aryyli tai C₇₋₁₄-aralkyyli; edellyttäen, että, kun R^w, R^x, R^y ja R^{z'} ovat kaikki vetyjä ja ---- on kaksoissidos, R^z ei ole hydroksi; tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Erään edullisen suoritusmuodon avulla saadaan yhdisteitä, joiden kaava on VIIb



VIIb

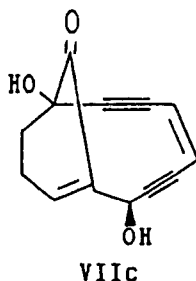
jossa ---- on kaksoissidos, yksöissidos tai epoksi; toinen R^x :stä ja R^y :stä on vety ja toinen on vety tai hydroksi; tai R^x ja R^y ovat yhdessä oksoryhmä; R^w on vety, $-C(O)R^s$, $-C(O)NR^tR^u$ tai $-C(O)OR^v$; R^z on vety, hydroksi, $-OC(O)R^s$, $-OC(O)NR^tR^u$ tai $-OC(O)OR^v$; R^s on vety, C_{1-8} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{6-10} -aryyli, C_{7-14} -aralkyyli, pyridyyli tai kinoksalyyli; R^t ja R^u ovat toisistaan riippumatta vety, C_{1-8} -alkyyli, aminosubstituoitu C_{2-8} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{6-10} -aryyli, C_{7-14} -aralkyyli, pyridyyli tai kinoksalyyli; R^v on C_{1-8} -alkyyli, halogeenisubstituoitu C_{1-8} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{6-10} -aryyli tai C_{7-14} -aralkyyli; edellyttäen, että kun R^w , R^x , R^y ja R^z ovat kaikki vetyjä ja ---- on kaksoissidos, R^z ei ole hydroksi; tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävä suola. Edullisemmin R^w on vety.

Toisen edullisen suoritusmuodon avulla saadaan yhdisteitä, joiden kaava on VIIb, jossa ---- on kaksoissidos tai epoksi, R^w , R^x ja R^y ovat kaikki vetyjä; R^z on $-OC(O)R^s$, $OC(O)NR^tR^u$ tai $-OC(O)OR^v$; tai R^z on hydroksi, kun ---- on epoksi; R^s on vety, C_{1-8} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{6-10} -aryyli, C_{7-14} -aralkyyli, pyridyyli tai kinoksalyyli; R^t ja R^u ovat toisistaan riippumatta vety, C_{1-8} -alkyyli, aminosubstituoitu C_{2-8} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{6-10} -aryyli, C_{7-14} -aralkyyli, pyridyyli tai kinoksalyyli; R^v on C_{1-8} -alkyyli, halogeenisubstituoitu C_{1-8} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{6-10} -aryyli tai C_{7-14} -aralkyyli. Edullisemmin R^s on C_{1-8} -alkyyli tai kinoksalyyli; R^t on vety ja R^u on C_{1-8} -alkyyli, aminosubstituoitu C_{1-8} -alkyyli, pyridyyli tai kinoksalyyli; tai R^t ja R^u ovat kumpikin C_{1-8} -alkyylijä; R^v on C_{1-8} -alkyyli tai halogeenisubstituoitu C_{1-8} -alkyyli.

Toisen edullisen suoritusmuodon avulla saadaan yhdisteitä, joiden kaava on VIIb, jossa R^w ja R^z ovat kumpikin vetyjä, ---- on yksöissidos tai kaksoissidos, toinen R^x :stä ja R^y :stä on vety ja toinen on vety tai hydroksi, tai R^x ja R^y ovat yhdessä oksoryhmä. Edullisemmassa suoritusmuodossa R^w , R^x , R^y ja R^z ovat kukin vetyjä, ---- on yk-

söissidos. Toisessa edullisessa suoritusmuodossa R^w ja R^x ovat kumpkin vetyjä, ---- on kaksoissidos, toinen R^x :stä ja R^y :stä on vety ja toinen on vety tai hydroksi, tai R^x ja R^y ovat yhdessä oksoryhmä.

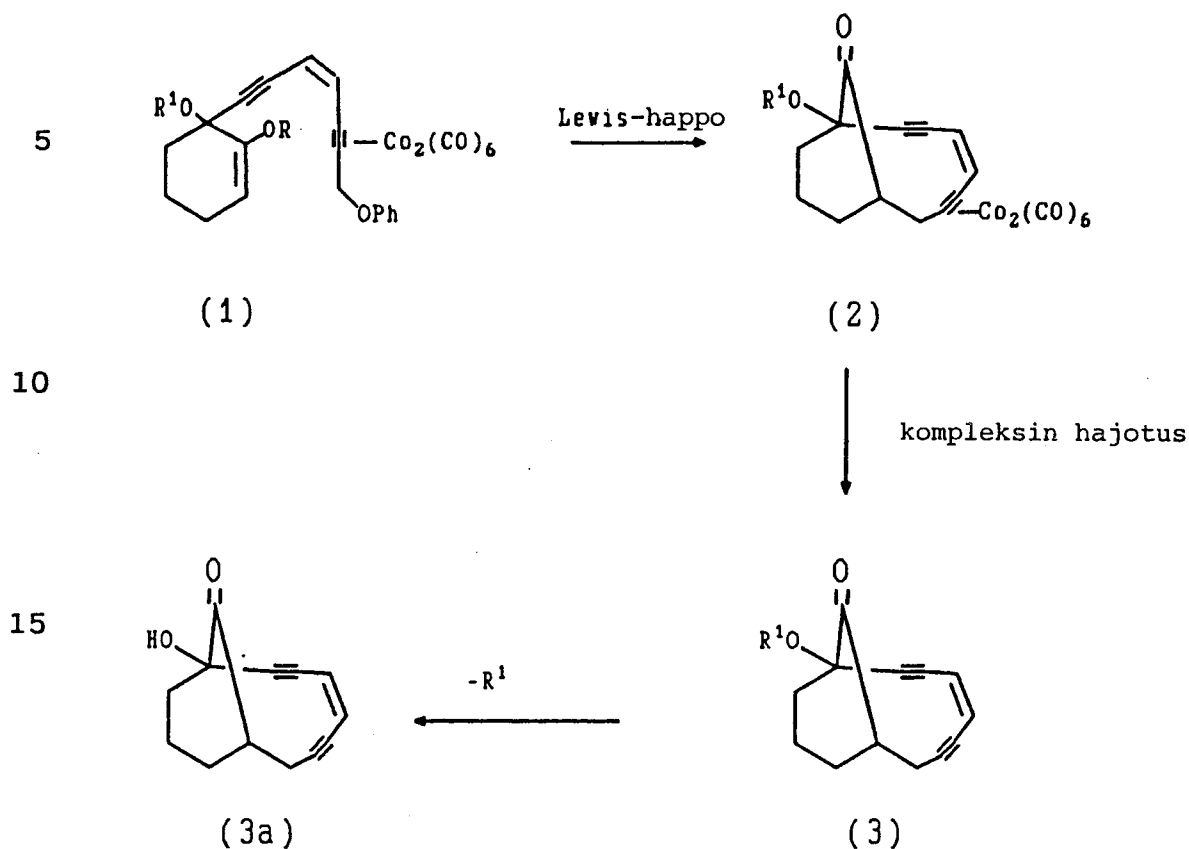
5 Kaavan VIIb mukaisia yhdisteitä, joissa R^w on vety; R^x on hydroksi; toinen R^x :stä ja R^y :stä on vety ja toinen on vety tai hydroksi; tai R^x ja R^y ovat yhdessä oksoryhmä; ja ---- on kaksoissidos, voidaan saada kaavan VIIc mukaisesta yhdisteestä, käyttäen tunnettua allyylihapetusreagenssia, 10 kuten seleenidioksidia.



15 Tässä menetelmässä hydroksiryhmät voidaan suojata sopivalla suojaryhmällä, kuten t-butyylidimetyylisilyyllä, ennen hapetusta. Hapetuksesta saadaan tavallisesti 20 seos, jossa on allyylialkoholi ja vastaavat oksotuotteet; tämä seos voidaan erottaa tunnetuilla kromatografisilla menetelmillä. Hydroksiryhmän suojaryhmät, jos niitä on mukana, poistetaan hapetuksen ja erotuksen jälkeen, jolloin saadaan haluttuja yhdisteitä. Käytetyt suojauksen poistoreaktiot riippuvat suojaryhmien luonteesta, ja tällaisia menetelmiä ovat esimerkiksi hydrolyysi happamissa tai emäksisissä olosuhteissa, alkoholyysi. Kun R^1 on t-butyylidimetyylisilyyli, tämä ryhmä voidaan poistaa esimerkiksi 25 trifluorimetaanisulfonihappotetrabutyyliammoniumfluoridilla tai asetonitriilissä olevalla fluorivetyhapon vesiliuoksella. Kaavan VIIc mukainen yhdiste voidaan valmistaa esimerkissä 4 kuvatulla menetelmällä infra.

30 Kaavan VIIb mukaiset yhdisteet, joissa R^w , R^x , R^y ja R^z ovat kaikki vetyjä ja ---- on yksöissidos, voidaan valmistaa kaaviossa I kuvatulla tavalla.

Kaavio I



Kaaviossa I, R^1 ja R ovat toisistaan riippumatta hydroksiryhmän suojaryhmä; R^1 on edullisesti trimetyylisilyyli. Yhdiste (1) kuvataan siten, että siinä on mukana lähtevä ryhmä, fenoksi; myös muita lähteviä ryhmiä, esimerkiksi trifluorimetaanisulfonyylioksia, metoksia tai asetoksia, voidaan kuitenkin käyttää. Yhdisteen (1) syklosointi yhdisteeksi (2) suoritetaan siten, että yhdistettä (1) käsitellään Lewis-hapolla; sopivia Lewis-happoja ovat esimerkiksi titaani(IV)kloridi, booritrifluoridieteraatti, etyyli-alumiinidikloridi, titaani(IV)isopropoksidi ja vastaavat hapot tai näiden seokset; edullinen Lewis-happo on etyyli-alumiinidikloridi ja seos, jossa on titaani(IV)kloridia ja titaani(IV)isopropoksidia. Lewis-happoa käytetään vähintään ekvimolaarisena määränä suhteessa yhdisteeseen (1). Reaktio suoritetaan sopivassa inertissä orgaanisessa

25

30

35

liuottimessa, kuten klooratuissa hiilivedyissä, esim. metyleenikloridissa, ja tavallisesti alennetussa lämpötilassa, esimerkiksi lämpötilassa, joka on $-78 - 0^{\circ}\text{C}$, ja reaktioaika on riittävän pitkä lähtöaineen syklisoimiseksi,

5 tavallisesti reaktio on päättynyt tunnissa tai sen alle.

Yhdisteen (2) dikobolttiheksakarbonyyliryhmä voidaan poistaa käyttäen kompleksin hajottavaa reageanssia, kuten jodia, rauta(III)nitraattia (ferrinitraattia), tertiaarista amiini-N-oksidia, esim. N-metyylimorfoliini-N-oksidia tai trimetyyliamiini-N-oksidia, meta-klooriperbentsoehappoa (mCPBA) tai keriumammoniumnitraattia (CAN).

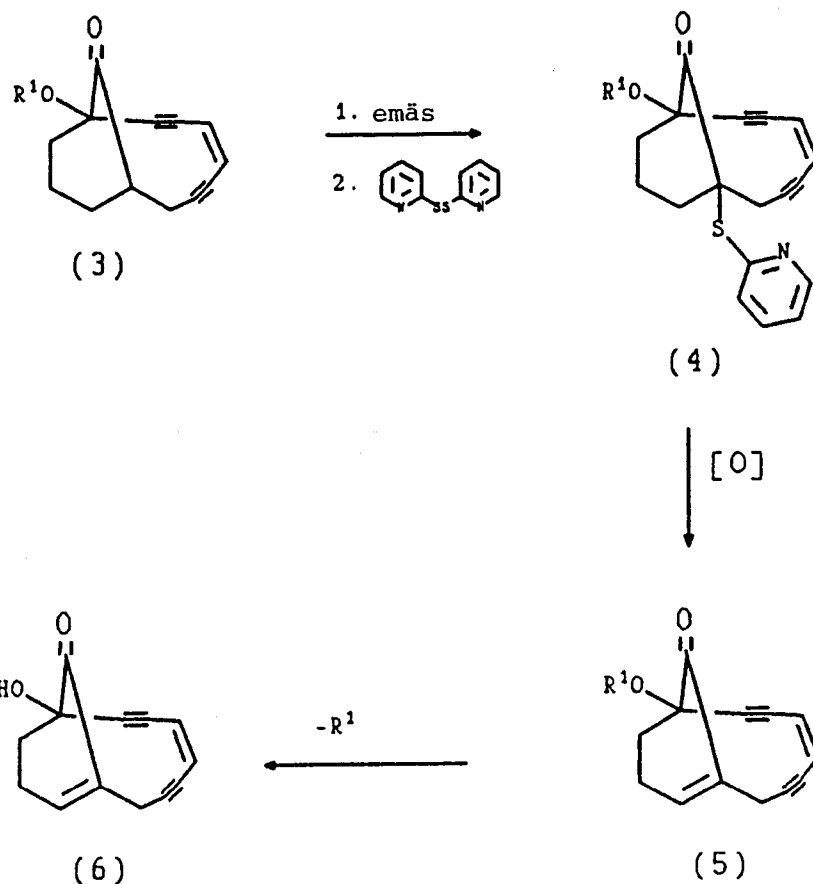
10 Edullisesti kompleksin hajottava aine on ferrinitraatti, ja reaktio suoritetaan alkoholiliuottimessa, kuten metanolissa tai etanolissa, huoneenlämpötilassa, jolloin saadaan

15 yhdiste (3). Yhdisteen (3) hydroksiryhmän suojaryhmä voidaan sitten poistaa käyttäen tunnettua suojauksen poistomenetelmää, kuten aikaisemmin kuvattiin, jolloin saadaan yhdiste (3a).

Yhdiste (3) voidaan muuttaa kaavan VIIb mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^w , R^x , R^y ja R^z ovat kaikki vetyjä ja ---- on kaksoissidos, seuraavalla menetelmällä, joka on kuvattu kaaviossa II.

20

Kaavio II



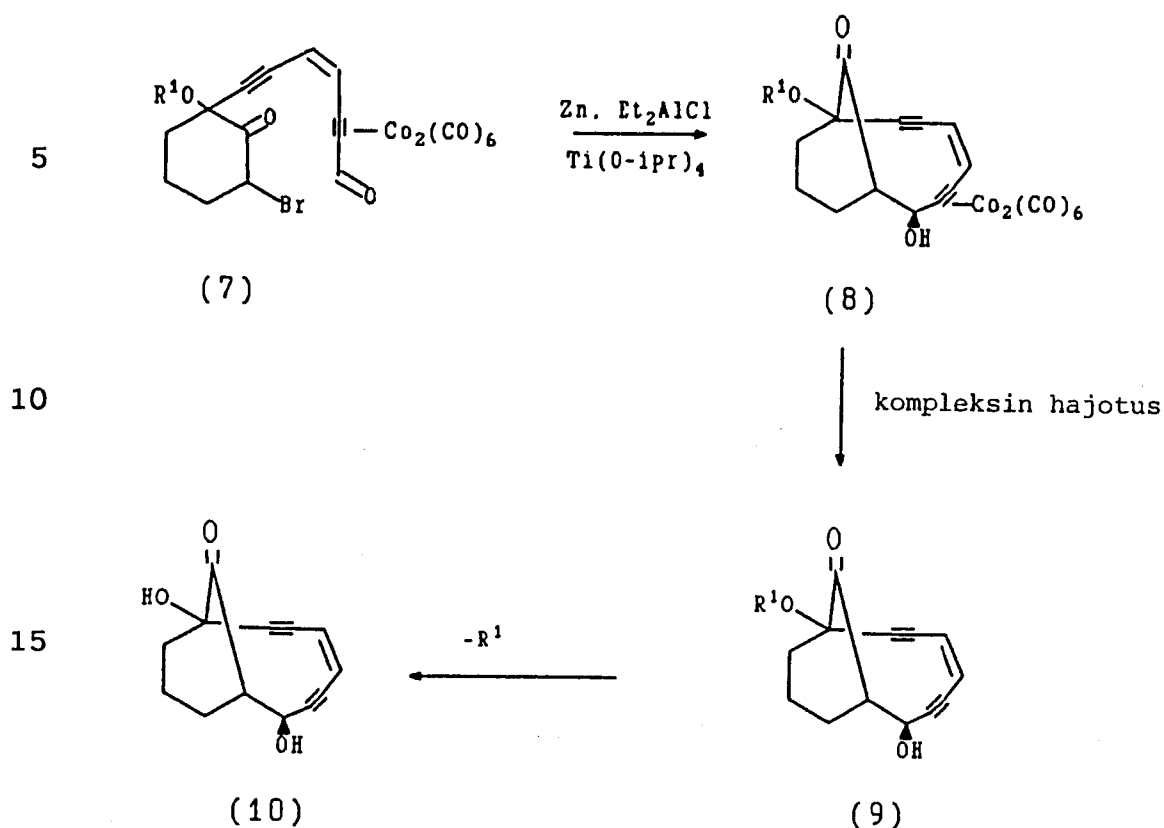
Kaaviossa II R^1 on hydroksiryhmän suojaryhmä, edullisesti t-butyylidimetyylisilyyli. Yhdistettä (3) käsitellään emäksellä enolaatin johtamiseksi, ja enolaatti saateetaan reagoimaan 2,2'-dipyridyylidisulfidin kanssa, jolloin saadaan 9-pyridyylitiosubstituoitu välituote, yhdiste (4). Tässä vaiheessa emäs voi olla mikä tahansa sellainen emäs, joka pystyy luovuttamaan protonin, esimerkiksi kalium- tai litiumbis(trimetyylisilyyli)amidi, litiumdi-isopropyyliamidi tai vastaava emäs; edullinen emäs on kaliumbis(trimetyylisilyyli)amidi. Reaktio suoritetaan inertissä liuotimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, ja lämpötilassa, joka on alle $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, esim. noin $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Yhdiste (4) hapetetaan vastaavaksi sulfoksidiksi hapetinta, kuten mCPBA:ta, käyttäen. Reaktio suoritetaan inertissä orgaanisessa liuotti-

5

15

30

Kaavio III



20

Kaaviossa III R^1 on hydroksiryhmän suojaryhmä, edullisesti t-butyylidimetyylisilyyli. Yhdistettä (7) käsitellään sinkillä, dietyylialumiinikloridilla ja titaani(IV)-isopropoksidilla tetrahydrofuraanissa, jolloin saadaan aikaan renkaan sulkeutuminen ja saadaan yhdiste (8). Kobolttikarbonyyli poistetaan käyttäen aikaisemmin kuvattua kompleksin hajottavaa reagenssia, edullisesti kompleksin hajottava aine on ferrinitraatti, ja näin saadaan yhdiste (9).

30

Poistamalla hydroksiryhmän suojaryhmä saadaan haluttu yhdiste (10).

35

Kaavan VIIa mukainen yhdiste, jossa R^2 on vety ja R^2 on hydroksi, voidaan muuttaa sen 8-epimeeriksi käyttämällä jompaakumpaa kahdesta tunnetusta epimerisointimenetelmästä, jotka orgaanisen kemian kemistit tuntevat. Edul-

lisessa menetelmässä, joka yleisesti tunnetaan Mitsunobu-käänteisreaktiona (siihen luodaan katsaus teoksessa O. Mitsunobu, Synthesis, 1981, s. 1), hydroksiryhmä saatetaan reagoimaan aryylikarboksyylimahon, kuten bentsoehahon tai substituoidun bentsoehahon, esim. p-nitrobentsoehahon, kanssa trifenyylifosfiinin ja dialkyyliatsodikarboksyliatin, esim. dietyyli- tai di-isopropyliatsodikarboksyliatin läsnä ollessa. Syntyneelle aryyliesterille suoritetaan esterihydrolyysi tai -alkoholyysi happamassa tai heikosti emäksisessä ympäristössä, jolloin saadaan haluttu epimerisoitu alkoholi.

Vaihtoehtoisessa menetelmässä hydroksiryhmä hapetetaan ketoniksi käyttäen reagenssia, jonka tiedetään olevan käyttökelpoinen tällaisissa muutosreaktioissa; esimerkiksi reagensseja, jotka perustuvat aktivoituun DMSO:hon (käsitelty julkaisussa Swern ja Omura, Tetrahedron, 1978, 34:1651), perjodinanonin on raportoitu julkaisussa Dess ja Martin, J. Org. Chem., 1983, 48:4155, muita yleisiä hapettimia, kuten bariummanganaattia, pyridiinikloroformaattia, pyridiinidikromaattia, mangaanidioksidia tai tetra-n-propyyliammoniumperutenaattia. Näin muodostunut ketoni voidaan selektiivisesti pelkistää yleisillä pelkistysaineilla, kuten di-isobutyylialumiinihydridillä, natriumboorihydridillä, muilla alumiinihydrideillä tai substituoiduilla boorireagensseilla, jolloin saadaan haluttu epimerisoitu alkoholi. Tässä menetelmässä muut funktionaaliset ryhmät, jotka reagenssit myös voivat hapettaa tai pelkistää, suojataan edullisesti ensin.

Kaavan VIIa mukaiset yhdisteet, joissa R^w on asyyli-ryhmä tai R^z on asyylioksyryhmä, tai R^w on asyyli ja R^z on asyylioksi, valmistetaan vastaavasta hydroksiyhdisteestä tunnetuilla asylointimenetelmillä. Tässä käytettävä termi tai etuliite "asyyli" tarkoittaa yleisesti tai yksittäisesti ryhmiä $-C(O)R^s$, $-C(O)NR^uR^v$ ja $-C(O)OR^v$. Yleisesti, kun sekä $-OR^w$ että R^z ovat hydrokseja, sekondaarinen hydroksi-

ryhmä, se on R^* , asyloidaan edullisesti ennen tertiaarista hydroksiryhmää, se on $-OR^*$. Siten, kun halutaan asyloida ainoastaan tertiaarinen hydroksiryhmä, sekundaarinen hydroksiryhmä suojataan ensin tunnetulla hydroksiryhmän suojaryhmällä, edullisesti orgaanisella silyyliryhmällä, kuten t-butyylidimetyylisilyyliryhmällä, joka voidaan poistaa esim. fluorivetyhapon vesiliuoksella tertiaarisen hydroksiryhmän asyloinnin jälkeen. Kun halutaan saada biasyloituja tuotteita, käytetään vähintään kaksi ekvivalenttia asyloivaa ainetta bisykliseen diyneeniin verrattuna.

$R^*C(O)$ ryhmä voidaan liittää käyttäen karboksyylihappoa, R^*CO_2H , tai sen ekvivalenttia asyloitua johdannaista, josta esimerkkinä ovat symmetrinen tai seoshappoanhydridi, aktiiviset esterit, aktiivinen amidi ja happohalogenidi. Kun käytetään karboksyylihappoa, reaktio suoritetaan edullisesti kondensoivan aineen, kuten disykloheksyylikarbodiimidin, läsnä ollessa. Happohalogenidi, esimerkiksi happokloridi, on edullinen asyloiva aine, ja asylointireaktio suoritetaan tavallisesti huoneenlämpötilassa orgaanisessa liuottimessa, esim. pyridiinissä, metyleenikloridissa, tetrahydrofuraanissa, jne., sekä hapon puhdistavan aineen, esim. tertiaarisen amiinin, kuten trietyyliamiinin, dime-tyyliaminopyridiinin, jne. läsnä ollessa.

$R^*R^*NC(O)$ ryhmä voidaan liittää muuttamalla hydroksiryhmä kloroformaatiksi käyttäen fosgeenia tai trikloorime-tyylikloroformaattia; tämä välituote saatetaan sitten rea-goimaan sopivan amiinin, HNR^*R^* , kanssa joko emäksen läsnä ollessa, tai voidaan käyttää ylimäärin amiinikomponenttia neutraloimaan kondensoinnissa syntynyt happo. Kun R^* on vety, hydroksiryhmä voidaan kondensoida isosyanaatilla, $R^*N-C=O$, jolloin saadaan karbamaatti. Reaktio suoritetaan tavallisesti lämpötilassa, joka on noin 20 - 100 °C, or-gaanisessa liuottimessa, esim. pyridiinissä, metyleeniklo-ridissa, tetrahydrofuraanissa, bentseenissä, tolueenissa,

jne., sekä valinnaisesti siten, että mukana on katalyyttinen määrä dimetyyliaminopyridiiniä.

5 $R^vOC(O)$ ryhmä voidaan liittää siten, että saatetaan hydroksiryhmä reagoimaan kloroformaatin, $R^vOC(O)Cl$, kanssa orgaanisessa liuottimessa, esim. pyridiinissä, metyleenikloridissa, tetrahydrofuraanissa, jne., ympäristön lämpötilassa ja siten, että mukana on happoa puhdistavaa ainetta, kuten tertiaarista amiiniemästä, esim. pyridiiniä, trietyyliamiinia, dimetyyliaminopyridiiniä tai vastaavaa
10 emästä.

Kaavan VIIa mukainen yhdiste, jossa ---- on epoksi, voidaan valmistaa vastaavasta yhdisteestä, jossa ---- on kaksoissidos, hapettamalla vetyperoksidilla tai perhapolla. Ennen hapetusta on edullista suojata kaikki vapaat
15 hydroksiryhmät. Hapetus suoritetaan vetyperoksidilla natriumhydroksidin läsnä ollessa. Reaktio suoritetaan alkoliliuottimessa, kuten metanolissa, ympäristön lämpötilassa. Kaikki hydroksiryhmän suojaryhmät poistetaan sitten, jolloin saadaan haluttu epoksituote.

20 Tulee huomata, että useat esillä olevan keksinnön uudella menetelmällä tuotetut yhdisteet voivat esiintyä optisina isomeereina; kaikki yksittäiset isomeerit kuin myös raseemiset seokset ja diastereomeeriset seokset katsotaan kuuluviksi keksinnön suojapiiriin. Vastaavasti keksinnön uusi menetelmä on sovellettavissa yksittäisiin stereoisomeereihin kuin myös näiden raseemisiin ja diastereomeerisiin seoksiin. Selitysosassa ja patenttivaatimuksissa esitettyjen rakennekaavoissa käytettyjen stereokemiallisten merkintätapojen tarkoituksena on esittää erilaisten
25 substituenttien suhteelliset asemat bisyklo[7.3.1]tridek-4-eeni-2,6-diyynirengasjärjestelmässä eikä niiden tarkoituksena ole rajoittaa näillä kaavoilla esitettyjä yhdisteitä tiettyihin absoluuttisiin konfiguraatioihin.

30 Kaavan VIIa mukaiset yhdisteet ovat sytotoksisia yhdisteitä ja siten ne ovat käyttökelpoisia estettäessä
35

ei-toivottua solujen nopeaa lisääntymistä, jota tapahtuu neoplastisissa tapahtumissa. Terapeuttisina aineina, joilla hoidetaan nisäkkäiden kasvaimia, jotka ovat herkkiä kaavan VIIa mukaiselle yhdisteelle, näitä yhdisteitä voidaan antaa samanlaisilla tavoilla, jotka ovat sopivia esperamisiinin ja kalikemisiinin tapauksessa. Siten ne voidaan antaa systeemisesti tai paikallisesti; ruoansulatuskanavan ulkopuolelle tapahtuvan annon ollessa edullinen antotapa. Annostus voi olla sama kuin mitä käytettiin esperamisiinin tapauksessa; mutta yleisesti, koska tämän keksinnön mukaiset yhdisteet eivät ole niin sytotoksisia kuin esperamisiini, elimistö voi sietää annostuksen, joka on kymmen- tai tuhatkertainen esperamisiinin annostukseen nähden, ja tämä voi olla sopivampi. Alan asiantuntijat voivat helposti määrittää antotavan ja optimaalisen annostuksen, joka riippuu tietysti tekijöistä, kuten hoidettavan kasvaimen tyypistä ja sijainnista ja potilaan yksilöllisistä ominaisuuksista, kuten sairauden levinneisyydestä, iästä, painosta ja vastaavista tekijöistä.

Keksinnön piiriin kuuluvat farmaseuttiset koostumukset, jotka sisältävät tehokkaan kasvaimia inhiboivan määrän kaavan VI mukaista yhdistettä, josta suojaryhmät on poistettu, tai kaavan VII mukaista yhdistettä, jossa R^a on vety, yhdessä inertin farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan tai laimentimen kanssa. Tällaiset koostumukset voidaan formuloida mihin tahansa farmaseuttiseen muotoon, joka sopii haluttuun antotapaan. Esimerkkejä tällaisista koostumuksista ovat mm. kiinteät koostumukset oraaliseen antoon, kuten tabletit, kapselit, pillerit, jauheet ja rakeet, nestemäiset koostumukset oraaliseen antoon, kuten liuokset, suspensiot, siirapit tai eliksiirit, ja parenteraaliseen antoon tarkoitetut valmisteet, kuten steriilit liuokset, suspensiot tai emulsiot. Farmaseuttisia koostumuksia voidaan tuottaa myös steriileinä kiinteinä koostumuksina, jotka voidaan liuottaa steriiliin veteen, fy-

siologiseen suolaliuokseen tai johonkin muuhun steriiliin injektioväliaineeseen juuri ennen käyttöä.

Edelleen, kaavan VIIa mukaiset yhdisteet ovat tehokkaita aiheuttamaan vaurioita DNA:han ja lohkaisemaan kaksoisjuosteista DNA:ta.

Biologinen aktiivisuus

Esimerkin 4 yhdistettä tutkittiin in vitro seuraavia kolmea ihmisen kolonikasvainsolulinjaa vastaan: HCT-116, HCT/VM46 ja HCT/VP35, joista kaksi viimeksi mainittua ovat resistenttejä teniposidille ja vastaavasti etoposidille. Käytetty in vitro -sytotoksisuuskoe käsitti kasvainsolujen kasvattamisen mikrotitrauslevyillä käyttäen vakiintuneita soluviljelymenetelmiä. Tutkittavan yhdisteen pitoisuus, joka oli tarpeen solukasvun inhiboimiseksi 50 %:lla (IC_{50}), määritettiin sitten nelinkertaisella sarjalaimennustekniikalla. Tässä kokeessa käytettiin etoposidia ja teniposidia positiivisinä vertailuaineina. Saadut tulokset on esitetty taulukossa I:

20

Taulukko 1

In vitro -sytotoksisuuskokeen tulokset

Yhdiste	IC_{50} ($\mu g/ml$)		
	HCT-116	HCT/VM46	HCT/VP35
Esimerkki 4	0,037	<0,031	0,042
25	0,043	<0,031	0,046
	<0,031	0,047	0,072
Etoposidi	0,101	4,24	5,14
	0,128	3,57	6,29
30	0,140	2,08	6,75
Teniposidi	0,077	0,313	0,084
	0,088	0,237	0,091
	0,083	0,236	0,111

Esimerkin 4 yhdistettä tutkittiin myös siirrostet-
 tavaa hiiren P388-leukemiaa vastaan. CDF₁-hiiriin siirros-
 tettiin intraperitoneaalisesti kasvainsiirroste, joka kä-
 sitti 10⁶ P388-leukemiasolua, ja niitä käsiteltiin tutkit-
 5 tavan yhdisteen erilaisilla annoksilla. Kutakin annostasoa
 kohti käytettiin 6 hiirtä, ja 10 hiirtä käsiteltiin suola-
 liuoksella, niitä käytettiin vertailuryhmänä. Tutkittavaa
 yhdistettä annettiin intraperitoneaalisesti viitenä peräk-
 käisenä päivänä alkaen ensimmäisenä päivänä kasvainsiir-
 10 roksen jälkeen. Kasvainten vastainen aktiivisuus ilmoite-
 taan yksikköinä % T/C, joka on lääkkeellä käsitellyn ryh-
 män keskimääräisen elinajan (MST) suhde suolaliuoksella
 käsitellyn vertailuryhmän MST:hen.

Yhdisteellä, jolla % T/C on 125 tai sitä suurempi,
 15 katsotaan olevan merkitsevä kasvainten vastainen aktiivi-
 suus. P388-kokeen tulokset, jotka saatiin kokeen 39:ntenä
 päivänä esimerkin 4 yhdisteelle, on esitetty taulukossa
 II. Koetulokset osoittavat, että tällä yhdisteellä on voi-
 makas aktiivisuus P388-leukemiaa vastaan.

20

Taulukko II

In vivo -aktiivisuus P388-leukemiaa vastaan

	Annos (mg/kg/annos)	Keskim. elin- aika (d)	% T/C	Elossa	päi- vä 5 (39)*
25	32	7	64	6/6	
	16	9,5	86	6/6	
	8	>39	>355	6/6	(4)
	4	20,0	182	6/6	
30	2	16,5	150	6/6	
	1	13	118	6/6	
	Vertailu	11	100	10/10	

* Sulkeissa oleva numero ilmoittaa päivänä 39 elossa ole-
 vien hiirien lukumäärän

Esimerkkien 6, 8, 15, 19 ja 20 yhdisteitä arvioitiin P388-leukemiaa vastaan edellä annettua menettelytapaa käyttäen, paitsi että esimerkkien 19 ja 20 yhdisteet annettiin vatsaonteloon vasta päivänä 1 kasvaimen siirrosta-

5 misen jälkeen. Esimerkin 6 yhdisteellä ilmeni maksimi-% T/C -arvo, joka oli 235, annoksella, joka oli 20 mg/kg/annos (ja yksi hiiri pysyi hengissä 31. päivään asti); esimerkin 8 yhdisteellä ilmeni maksimi-% T/C -arvo, joka oli 145, annoksella, joka oli 15 mg/kg/annos; esimerkin 15 yh-

10 disteellä ilmeni maksimi-% T/C -arvo, joka oli 230, annoksella, joka oli 40 mg/kg/annos; esimerkin 19 yhdisteellä ilmeni maksimi-% T/C -arvo, joka oli 180, annoksella, joka oli 32 mg/kg/annos (ja yksi hiiri selvisi hengissä 20. päivään asti); ja esimerkin 20 yhdisteellä ilmeni maksimi-% T/C -arvo, joka oli 160, annoksella, joka oli 16 mg/kg/annos (ja kaksi hiirtä selvisi hengissä 20. päivään asti).

Lähtöaineiden valmistus

Tässä kappaleessa kuvattujen yhdisteiden rakenteet esitetään erillisellä sivulla esimerkkiosan jälkeen.

20

Valmistus I

(Z)-7,7-dietoksi-1-trimetyylisilyyli-3-hepteeni-1,5-diyyini [yhdiste A]

(a) (Z)-5-kloori-1,1-dietoksi-4-penteeni-2-yyini [yhdiste B]

25

40 ml:aan kuivaa bentseeniä valmistettuun kuparijodidin (0,90 g, 4,73 millimoolia) ja palladiumtetrakis-(trifenyylifosfiinin) liuokseen lisättiin laimentamatonta cis-1,2-dikloorietyleeniä (4,5 ml, 60 millimoolia), jonka jälkeen lisättiin butyyliamiinia (8,0 ml, 81 millimoolia) sekoittaen 25 °C:n lämpötilassa argonin alla. Välittömästi tämän jälkeen lisättiin johtoputkesta 3,3-dietoksipropyylin (5 g, 39 millimoolia) liuos, joka oli valmistettu 10 ml:aan bentseeniä. Reaktioastia peitettiin alumiinifoliolla sen suojaamiseksi valolta ja reaktioseosta sekoi-

30

35

tettiin 4,2 tuntia 25 °C:n lämpötilassa. Tummanruskea reaktioseos suodatettiin imulla karkean suodattimen läpi ja laimennettiin n. 180 ml:ksi dietyylieetterillä. Liuos pestiin seoksella, jossa oli 75 ml vettä ja 120 ml kyl-

5 läistä suolavettä ja orgaaninen kerros kuivattiin vedettömän Na₂SO₄:n päällä ja väkevöitiin sitten tyhjiössä. Jäänökselle suoritettiin kromatografia SiO₂:ssa käyttäen eluointiin ensin 5-%:ista, sitten 10-%:ista ja tämän jälkeen 15-%:ista dietyylieetteri/pentaaniseosta, josta saatiin

10 haluttu tuote kirkkaana nesteenä (3,9 g 55 %).

¹H-NMR (CDCl₃) 6,46 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,92 (dd, J = 1,5, 7,6 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

(b)(Z)-7,7-dietoksi-1-trimetyyli-silyyli-3-hepteeni-1,5-diyyini

15

10 ml:aan bentseeniä valmistettuun 5-kloori-1,1-dietoksi-4-penteeni-2-yynin (yhdiste B, 3,8 g, 20 millimoolia) liuokseen lisättiin sekoittaen 25 °C:ssa argonin alla johtoputkesta 20 ml:aan bentseeniä valmistettua palladiumtetraakis(trifenyylifosfiinia) (1,1 g, 0,95 millimoolia) ja kuparijodidia (0,47 g, 2,46 millimoolia). Välittömästi tämän jälkeen lisättiin butyyliamiinia (4 ml, 40 millimoolia), jonka jälkeen lisättiin ruiskulla trimetyylisilyliasetyleeniä (5 ml, 40 millimoolia). Reaktioastia suojattiin alumiinifoliolla ja reaktioseosta sekoitettiin

20 25 °C:n lämpötilassa 4,25 tuntia. Reaktioseos kaadettiin seokseen, jossa oli 100 ml vettä ja 100 ml dietyylieetteriä, ja sille suoritettiin uutto. Vesipitoinen kerros uutettiin uudelleen 2 x 40 ml:lla dietyylieetteriä. Yhdistetyt orgaaniset tuotteet pestiin 50 ml:lla kyllästettyä vesipitoista NaCl:ää, kuivattiin Na₂SO₄:n päällä ja väkevöitiin tyhjiössä. Salamakromatografiasta SiO₂:lla käyttäen eluointiin ensin 2-%:ista, sitten 4-%:ista ja sitten 5-%:ista dietyylieetteri/pentaaniseosta saatiin otsikon mukainen yhdiste (2,7 g, 54 %) vaaleanruskeana öljynä.

25

30

35

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,89 (s, 2H), 5,46 (s, 1H), 3,83 - 3,75 (m, 2H), 3,69 - 3,61 (m, 2H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 1,40E-4 (s, 9H).

5 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 130,6, 111,6, 92,8, 92,0, 79,4, 61,3, 15,2.

Valmistus II

(Z)-6-[[[(1,1-dimetyylietyyli)dimetyylisilyyli]oksi]-6-(7,7-dietoksi-3-hept-eeni-1,5-diyynyli)-2-sykloheksenoni [yhdiste C]

10 (a) (Z)-6-[[[(1,1-dimetyylietyyli)dimetyylisilyyli]oksi]-6-(7,7-dietoksi-3-hepteeni-1,5-diyynyli)sykloheksanoni [yhdiste D]

Kiinteää litiumhydroksidimonohydraattia (3 g, 71,5 millimoolia) lisättiin liuokseen, jossa seokseen, 15 joka koostui 30 ml:sta tetrahydrofuraania ja 5 ml:sta vettä, oli liuotettu (Z)-7,7-dietoksi-1-trimetyyli-silyyli-3-hepteeni-1,5-diyyä (yhdistettä A, 3,20 g, 12,6 millimoolia). Reaktioseosta sekoitettiin 4 tuntia ja se kaadettiin seokseen, joka koostui 100 ml:sta pentaania ja 20 50 ml:sta H_2O :ta. Orgaaninen kerros pestiin 50 ml:lla kylmästä vesipitoista NaCl :ää, kuivattiin Na_2SO_4 :n päällä ja väkevöitiin sitten tyhjiössä pyöröhaihdutuksella. Lisättiin metyleenikloridia (50 ml) ja liuos väkevöitiin uudelleen pyöröhaihdutuksella ja vietiin sitten suureen tyhjiöön 25 minuutiksi, josta saatiin noin 3,3 g vaaleanruskeaa öljyä, joka liuotettiin välittömästi 160 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraania. Liuos jäähdytettiin -78°C :seen, jonka jälkeen lisättiin ruiskulla yhtenä annoksena litiumheksametyylidisilatsaania (1,0 M tetrahydrofuraanissa, 30 15,5 ml, 15,5 millimoolia). Reaktioseosta sekoitettiin 20 minuuttia ja sitten lisättiin yhtenä annoksena ruiskulla 10 ml:n erään kuivaa tetrahydrofuraania valmistettua 2-tertbutyyliidimetyylisilyylioksi-2-sykloheksenonin (3,65 g, 6,12 millimoolia) liuosta, joka oli edeltä käsin jäähdytetty noin -50°C :seen. Reaktioseosta sekoitettiin 1 mi-

nuutti, jonka jälkeen kaikki kylmähauteet poistettiin. Reaktioseoksen annettiin olla sekoittumassa 2,5 tuntia ja saavuttaa huoneenlämpö (25 °C) litiumenolaatin muodostuksen aikaansaamiseksi in situ. Enolaatti tehtiin reaktiokyvottomäksi vedellä, ja tästä saadaan vastaava ketoni seuraavasti. Reaktioseos kaadettiin seokseen, joka koostui 400 ml:sta suhteessa 9 : 1 valmistettua etyyliasetaatti/dietyylieetteriseosta ja 100 ml:sta vettä. Seos uutettiin, jonka jälkeen vesipitoinen kerros uutettiin uudestaan 100 ml:lla 1 : 1 -suhteessa valmistettua etyyliasetaatti/dietyylieetteriseosta. Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin 50 ml:lla kylläistä vesipitoista NaCl:ää, kuivattiin vedettömän Na₂SO₄:n päällä ja väkevöitiin tyhjiössä. Salamakromatografiasta ensin 3-%:ista, sitten 4-%:ista ja sitten 5-%:ista etyyliasetaatti/heksaaniseosta käyttäen saatiin 3,50 g (72 %) haluttua otsikon mukaista sykloheksanonia hyvin heikosti vihreänä öljynä:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5,92 (s, 2H), 5,41 (s, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 2H), 3,65-3,55 (m, 2H), 2,88 (dt, J = 13,3, 5,7 Hz, 1H), 2,46 (td, J = 7,7, 12,2 Hz, 1H), 2,27 - 2,23 (m, 1H), 2,00-1,58 (m, 5H), 1,24 (t, J = 7,08 Hz, 6H), 0,91 (s, 9H), 0,046 (s, 3H), 0,018 (s, 3H).

(b) (Z)-1,6-bis[[[(1,1-dimetyylietyyli)dimetyyli]silyyli]oksi]-6-(7,7-dietoksi-3-hepteenil,5-diynyli]-syklohekseeni [yhdiste E]

Laimentamatonta tert-butyylidimetyyli-silyyli-trifluorimetaanisulfonaattia (0,62 ml) lisättiin ruiskulla 20 ml:n erään metyleenikloridia valmistettuun trietyyliamiinin (0,69 ml, 2,72 millimoolia) ja aiemmin valmistetun yhdisteen D (0,54 g, 1,33 millimoolia) liuokseen sekoittaen liuosta 25 °C:ssa typpi-atmosfäärissä. Reaktioseosta sekoitettiin 22,5 tuntia ja se kaadettiin sitten seokseen, jossa oli 100 ml metyleenikloridia ja 50 ml vettä. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömän Na₂SO₄:n päällä, väkevöitiin tyhjiössä ja tästä saadulle jäännökselle suoritet-

tiin salamakromatografia SiO_2 :ssa käyttäen 3-%:ista etyyliasettaatti/heksaaniseosta, josta saatiin otsikon mukaista bis-silyylioksisyklohekseniä (683 mg, 98 %) kirkkaana nesteenä:

5 IR (NaCl, kalvo) 3046, 2954, 2932, 2890, 2858, 2212, 1660, 1468, 1252 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 5,88 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 5,81 (dd, $J = 11,0$, 1,3 Hz, 1H), 4,82 (t, $J = 3,9$ Hz, 1H), 3,79 - 3,74 (m, 2H), 3,64-3,58 (m, 2H), 2,05 - 1,99 (m, 4H), 1,81 - 1,56 (m, 2H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H) 0,94 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,21 (s, 3H), 0,18 (s, 3H), 0,17 (s, 3H), 0,16 (s, 3H).

10 ^{13}C -NMR (CDCl_3) 151,1, 121,4, 118,1, 105,0, 102,1, 92,2, 91,5, 82,9, 81,5, 70,2, 61,2, 41,1, 26,1, 24,4, 15 18,8, 18,5, 18,4, 15,3, -2,8, -3,0, -4,3, -4,4.

(c) (Z)-6-[1(1,1-dimetyylietyyli)dimetyyli-silyyli]oksi]-6-(7,7-dietoksi-3-hepteeni-1,5-dinyyli]-2-sykloheksenoni [yhdiste C]

20 Seleenidioksidia (600 mg, 5,41 millimoolia) lisättiin 60 ml:aan dioksaania valmistettuun yhdisteen E (1,0 g, 1,98 millimoolia) liuokseen. Reaktioseosta palautusjäähdytettiin 1,5 tuntia, siihen lisättiin vielä uusi 300 mg:n erä (2,71 millimoolia) seleenidioksidia ja palautusjäähdytystä jatkettiin vielä 3 tuntia. Reaktioseos kaadettiin sitten seokseen, jossa oli 150 ml etyyliasettaattia ja 100 ml kylläistä vesipitoista NaHCO_3 :a. Vesipitoinen kerros uutettiin uudelleen 50 ml:lla etyyliasettaattia. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset väkevöitiin tyhjiössä ja ne puhdistettiin salamakromatografilla SiO_2 :ssa käyttäen ensin 3-%:ista ja sitten 5-%:ista etyyliasettaatti/heksaaniseosta, josta saatiin otsikon mukaista sykloheksenonia (620 mg, 77 %) kirkkaana öljynä.

Analyysi: laskettu $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si}$:n suhteen

C 68,62, H 8,51.

35 Havaittiin: C 68,26, H 8,42.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6,93 - 6,88 (m, 1H), 5,98 (multipleteistä muod. dupletti) ts, $J = 9,49$ Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 5,41 (s, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 2H), 3,66 - 3,55 (m, 2H), 2,82 - 2,66 (m, 1H), 2,53 - 2,40 (m, 1H), 2,35 - 2,16 (m, 2H), 1,24 (t, $J = 7,04$ Hz, 6H), 0,89 (s, 9H), 0,22 (s, 3H), 0,20 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 194,4, 150,7, 127,4, 120,5, 120,0, 95,4, 92,4, 92,2, 84,6, 82,5, 73,6, 61,3, 39,0, 26,0, 25,4, 18,5, 15,3, -3,0, -3,1.

10 Valmistus III

Kobolttiheksakarbonyyli[μ -[6-[(5,6- α :5,6- α)-7,7-dietoksi-3-hepteeni-1,5-diynyli]-6-[[1,1-dimetyylietyyli)-dimetyylisilyyli]oksi]-2-sykloheksenoni]], di(Co-Co), (Z) [yhdiste F]

Kiinteää dikobolttioktakarbonyyliä (0,542 g, 1,58 millimoolia) lisättiin 28 ml:aan vedetöntä heptaania valmistettuun yhdisteen C (0,64 g, 1,584 millimoolia) liuokseen sekoittaen 25 °C:ssa typpi-atmosfäärissä. Reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia ja se väkevöitiin tyhjiössä. Salamakromatografiasta käyttäen ensin 2-%:ista, sitten 3-%:ista ja sitten 5-%:ista etyyliasetaatti/heksaaniseosta SiO_2 :ssa saatiin 728 mg (66 %) haluttua otsikon mukaista kobolttikompleksia tumman purppuranpunaisena öljynä.

Analyysi: laskettu $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_{10}\text{SiCo}_2$:n suhteen

25 C 50,59, H 4,98, N 0,0.

Havaittiin: C 50,56, H 4,99, N 0,0.

IR (kalvo, NaCl) 2978, 2956, 2932, 2896, 2858, 2094, 2056, 2028, 1700, 1624, 840 cm^{-1} .

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 6,89 ja 6,86 (t, 3,91 Hz, 0,5H), 6,78 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 5,99 ja 5,96 (t, $J = 2,0$ Hz, 0,5H), 5,87 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,83 - 3,75 (m, 2H), 3,68 - 3,59 (m, 2H), 2,50 - 2,43 (m, 2H), 2,26 (t, 5,6 Hz, 2H), 1,21 (t, $J = 6,9$ Hz, 6H), 0,84 (s, 9H), 0,17 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

^{13}C -NMR (CDCl_3) 199,1 (b), 192,6, 149,9, 137,1, 126,9, 110,5, 101,6, 98,9, 96,0, 85,3, 82,0, 73,6, 63,2, 38,2, 25,7, 24,2, 18,3, 15,0, -3,3, -3,5.

Valmistus IV

- 5 Kobolttiheksakarbonyyli[μ -[6-[(5,6- α : α -5,6- α)7-okso-3-hepteeni-1,5-diynyyli]-6-[[1,1-di-metyylietyyli)-dimetyyllisilyyli]oksi]-2-sykloheksenoni]] di-(Co-Co), (Z) [yhdiste G]

- 10 Titaanitettrakloridia (0,195 ml, 1,79 millimoolia) lisättiin ruiskulla 40 ml:n erään metyleenikloridia valmistettuun koboltilla kompleksoidun sykloheksenoniyhdisteen F (0,41 g, 0,60 millimoolia) ja 1,4-diatsabisyklo-[2.2.2]oktaanin (67 mg, 0,60 millimoolia) liuokseen sekoittaen liuosta $-65\text{ }^\circ\text{C}$:ssa typpi-atmosfäärissä. Reaktio-
- 15 seosta sekoitettiin 5 minuuttia ja se kaadettiin sitten seokseen, jossa oli 60 ml metyleenikloridia ja 25 ml vettä. Seos uutettiin, jonka jälkeen vesipitoinen kerros uutettiin uudelleen 10 ml:lla metyleenikloridia. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivatettiin Na_2SO_4 :n päällä, suodatettiin, väkevöitiin pyöröhaihdutuksella, jonka jälkeen suoritettiin kromatografia, josta saatiin otsikon mukaista koboltilla kompleksoitua aldehydiä (301 mg, 82 %) paksuna tahmeana punertavan purppuranvärisenä puolikiinteänä aineena

- 25 Analyysi: laskettu $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_9\text{SiCo}_2$:n suhteen

C 48,87, H 3,94, N 0,00.

Havaittiin: C 48,42, H 3,82, N 0,04.

- 30 ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 10,39 (s, 1H), 6,93 (dt, $J = 10,1$, 4,0 Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 6,03 (dt, 10,1, 1,9 Hz, 1H), 5,93 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 2,56-2,18 (m, 4H), 0,87 (s, 9H), 0,19 (s, 3H), 0,11 (s, 3H).

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 198,5-198,1 (b, -CO:t), 193,3, 190,8, 150,9, 136,6, 127,4, 111,5, 100,4, 85,2, 73,9, 38,1, 25,9, 24,4, 18,5, -3,15, -3,35.

Valmistus V**Vaihtoehtoinen menetelmä yhdisteen E valmistamiseksi**

Noudattaen menetelmää, joka oli kuvattu preparaatin II(a) yhteydessä, valmistettiin litiumenolaattiliuos 5 millimoolista 7,7-dietoksi-1-trimetyylisilyyli-3-hepteeni-1,5-diyyniä. Tähän liuokseen, jota sekoitettiin -78 °C:ssa 85 ml:n erässä liuotinta, lisättiin 1,15 ml (5,0 millimoolia) tertbutyylidimetyylisilyylitrifluorimetäänisulfonaattia. Reaktioseosta sekoitettiin 15 minuuttia -78 °C:ssa ja se poistettiin sitten kylmähauteelta ja sen annettiin olla sekoittumassa vielä 25 minuuttia ennen kuin se kaadettiin seokseen, jossa oli 100 ml vettä, 70 ml etyyliasetaattia, 25 ml dietyylieetteriä ja 25 ml pentaanina. Seos uutettiin ja vesipitoinen kerros uutettiin uudelleen 100 ml:lla 50 : 50 -suhteessa valmistettua pentaanini/etyyliasetaattiseosta. Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin 75 ml:lla kylläistä vesipitoista NaCl:ää, kuivatettiin Na₂SO₄:n päällä, väkevöitiin tyhjiössä ja puhdistettiin salamakromatografiolla SiO₂:ssa käyttäen eluointiin ensin 2-%:ista ja sitten 3-%:ista etyyliasetaatti/heksaaniseosta ja tästä saatiin 1,47 g (51 %) haluttua silylenolietteriä, joka oli identtistä preparaatissa II(b) valmistetun materiaalin suhteen.

Valmistus VI**Vaihtoehtoinen menetelmä yhdisteen C valmistamiseksi****(a) Vaihtoehtoinen menetelmä A**

Tähän liuokseen, jota pidettiin -78 °C:ssa, lisättiin ruiskulla 2 minuutin pituisen ajan kuluessa 6 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraania valmistettu fenyyliseleenikloridin (0,99 g, 5 millimoolia) liuos, joka oli edeltäkäsimmäin jäädytetty -78 °C:seen. Reaktioseosta sekoitettiin 20 minuuttia -78 °C:ssa, jonka jälkeen kylmähaute poistettiin ja sekoitusta jatkettiin vielä 20 minuuttia. Reaktioseos

kaadettiin seokseen, jonka koostumus oli 100 ml dietyyli-
 eetteriä/100 ml etyyliasetaattia/100 ml vettä, jonka jäl-
 keen tämä uutettiin. Vesipitoinen kerros uutettiin uudel-
 leen 50 ml:lla 1 : 1 -suhteessa valmistettua etyyliette-
 5 ri/ etyyliasetaattiseosta ja yhdistetyt orgaaniset uutteen
 pestiin 75 ml:lla kylläistä vesipitoista NaCl:ää, kuivat-
 tiin Na₂SO₄:n päällä ja väkevöitiin tyhjiössä. Salamakro-
 matografiasta SiO₂:ssa, joka suoritettiin käyttäen ensin
 4-%:ista ja sitten 5-%:ista etyyliasetaatti/heksaaniseos-
 10 ta, saatiin 1,68 g (57 %) vaalean ruskeaa nestettä, joka
 oli fenyyliselenidin ja 2-[[[(1,1-dimetyylietyyli)dimetyy-
 li]silyyli]oksi-2-(7,7-dietoksi-3-hepteeni-1,5-diynyyli)-
 6-fenyyliseleenisykloheksanonin [yhdisteen H] seos.

Selenidiraakatuotteiden seos liuotettiin 10 ml:aan
 15 metyleenikloridia ja tähän lisättiin 0,485 ml (6,0 milli-
 moolia) pyridiiniä. Liuos jäähdytettiin jää/vesi-hauteella
 ja tähän lisättiin ruiskulla yhtenä eränä 0,82 ml (8 mil-
 limoolia) 1 ml:aan vettä valmistettua 30-%:ista vetyperok-
 sidiliuosta. Reaktioseosta sekoitettiin 5 minuuttia ja
 20 jäähaude poistettiin. Reaktioseosta sekoitettiin 25 mi-
 nuuttia ja siihen lisättiin 0,25 ml samaa vetyperoksidi-
 liuosta (1 millimooli). Reaktioseosta sekoitettiin 15 mi-
 nuuttia ja tähän lisättiin 1,57 ml (7 millimoolia) H₂O₂-
 liuosta. Reaktioseos kaadettiin seokseen, jossa oli 160 ml
 25 metyleenikloridia, 50 ml kylläistä vesipitoista NaHCO₃:a
 ja 50 ml vettä. Ravisteltu seos suodatettiin imulla emul-
 sion erottamiseksi ja kerrokset erotettiin pois. Orgaa-
 niset uutteen pestiin 50 ml:lla kylläistä vesipitoista
 NaCl:ää, kuivatettiin Na₂SO₄ päällä ja suodatettiin tyhjiös-
 30 sä. 4-%:ista EtOAc/heksaaniseosta käyttäen suoritettulla
 salamakromatografialla saatiin haluttu enoni, jonka fysi-
 kaaliset ominaisuudet olivat yhdenmukaiset preparaattissa
 II(c) saadun materiaalin suhteen.

(b) Vaihtoehtoinen menetelmä B

35 30 ml:aan kuivaa THF:ää lisättiin sekoittaen N₂:n
 alla THF:ään valmistettua 1,0-molaarista litiumbis(tri-

metyyli)silyyliamidiliuosta (28,7 ml, 28,77 millimoolia)
 ja liuos jäädytettiin -10°C :n lämpötilaan. Tähän lisät-
 tiin 1,54 g (13,7 millimoolia) 7 ml:aan THF:ää valmistet-
 tua 1,2-sykloheksaanidioniliuosta hitaana virtauksena
 5 ruiskulla. Reaktioseoksen väri muuttui tumman punaruskeak-
 si. Reaktioseosta sekoitettiin 15 minuuttia -10°C :n läm-
 pötilassa ja se jäädytettiin sitten -50°C :n lämpötilaan.
 Tähän lisättiin yhtenä annoksena ruiskulla 10 ml:aan
 THF:ää valmistettu 4-metyylifenyyli-4-metyyllibentseeni-
 10 tiolisulfonaattiliuos (3,5 g, 14,2 millimoolia), jota pi-
 dettiin -50°C :ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia
 -50°C :ssa, sen annettiin lämmetä huoneenlämmössä, kunnes
 sen lämpötila nousi noin 0°C :seen, jonka jälkeen sii-
 hen lisättiin 100 ml 0,1 N HCl:ää. Seos uutettiin ensin
 15 300 ml:lla ja sitten 100 ml:lla dietyylieetteriä ja yhdis-
 tetyt orgaaniset uutteen kuivattiin vedettömän natriumsul-
 faatin päällä. Tyhjiössä suoritetusta väkeväinnistä saa-
 tiin keltaista kiinteää ainetta, joka puhdistettiin sala-
 makromatografiolla silikageelissä käyttäen eluointiin en-
 20 sin CH_2Cl_2 :ta, sitten 10-%:ista EtOAc/heksaaniseosta ja
 sitten 3-%:ista MeOH/ CH_2Cl_2 :ta. Haluttu tuote, 2-hydroksi-
 3-[(4-metyyli-fenyyli)tio]-2-sykloheksenoni [yhdiste Iy],
 eristettiin valkeana kiinteänä aineena (1,939 g, 60 %).
 Analyysi: laskettu $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$:n suhteen
 25 C 66,64, H 6,02, N 0,00.
 Havaittiin: C 66,63, H 6,10, N 0,00.
 IR (KBr) 3372, 3054, 2954, 2920, 2870, 2834, 1642,
 1600, 820, 656, 628 cm^{-1} .
 ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 7,38 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,16 (d,
 30 $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,47 (s, 1H, -OH), 2,44 (t, $J = 6,2$ Hz,
 2H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 1,87 (m, 2H).
 ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 191,1, 143,0, 140,3, 136,0,
 133,5, 130,6, 126,3, 35,4, 28,3, 22,8, 21,5.
 Tert-butyylidimetyyllisilyylitrifluorimetaanisulfo-
 35 naattia (TBSOTf) (20,75 ml, 90,03 millimoolia) lisättiin

ruiskulla 250 ml:n erään metyleenikloridia valmistettuun liuokseen, jossa oli yhdistettä Iy (17,64 g, 75,28 millimoolia) ja Et₃N:ää (15,7 ml, 112,92 millimoolia) ja jota sekoitettiin typpiatmosfäärissä 2 °C:ssa. 5 minuutin kulu-
 5 luttua kylmähaude poistettiin ja reaktioseoksen annettiin olla sekoittumassa 22 tuntia. Tämän jälkeen tähän lisät-
 tiin vielä 0,78 ml (5,59 millimoolia) Et₃N:ää, jonka jäl-
 keen lisättiin 0,865 ml (3,76 millimoolia) TBSOTf:ää ja
 reaktioseosta sekoitettiin vielä 2 tuntia. Reaktioseos
 10 kaadettiin seokseen, jossa oli 200 ml vettä ja 50 ml CH₂-
 Cl₂:ta ja se uutettiin. Orgaaninen kerros pestiin kylläi-
 sellä vesipitoisella suolaliuoksella, kuivattiin Na₂SO₄:n
 päällä ja väkevöitiin tyhjiössä. Salamakromatografiasta
 SiO₂:ssa, jossa eluointiin käytettiin 0 - 10-%:ista EtOAc/
 15 heksaanigradienttia, saatiin 21,22 g (81 %) valkeahkona
 kiinteänä aineena 2-TBSoksi-3-[(4-metyylifenyyli)tio]-2-
 sykloheksenonia [yhdistettä J].

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,38 (d, J = 8,06 Hz), 2H), 7,15
 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,38 - 2,34 (m, 2H),
 20 2,12 (t, J = 6,05, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,00 (s, 9H), 0,21
 (s, 6H).

8,64 g:sta (40 millimoolia) 80 - 85-%:isesti puh-
 dasta MCPBA:ta 125 ml:n erään dikloorimetaania valmistet-
 tu ja 25 °C:n lämpötilassa pidetty liuos lisättiin pipe-
 25 tillä 600 ml:n erään dikloorimetaania valmistettuun liuok-
 seen, jossa oli 12,7 g (36,4 millimoolia) yhdistettä J ja
 jota pidettiin -78 °C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin
 1,75 tuntia -78 °C:ssa ja se kaadettiin seokseen, jossa
 oli 1 100 ml dietyylieetteriä ja 500 ml kylläistä vesipi-
 30 toista Na₂SO₃:a. Uuton jälkeen orgaaninen kerros pestiin
 peräkkäin 300 ml:n ja 200 ml:n erillä kylläistä vesipi-
 toista NaHCO₃:a ja ne kuivattiin sitten natriumsulfaatin
 päällä. Tyhjiössä suoritettun liuottimen poiston jälkeen
 raakatuote puhdistettiin salamakromatografialla SiO₂:ssa
 35 käyttäen eluointiin ensin 10-%:ista ja sitten 20-%:ista

EtOAc/heksaaniseosta ja tästä saatiin 12,2017 g (92 %) vastaavaa sulfoksidia [yhdistettä K] tahmeana vaaleankeltaisena öljynä.

Analyysi: laskettu $C_{19}H_{28}O_3SSi$:n suhteen

5 C 62,59, H 7,49, N 0,00.

Havaittiin: C 62,24, H 7,49, N 0,06.

IR (NaCl-kalvo) 2954, 2930, 2886, 2858, 1694, 1610, 1080 cm^{-1} .

10 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 2,82 - 2,74 (m, 1H), 2,55-2,46 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,38 - 2,29 (m, 1H), 2,05 - 1,86 (m, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,32 (s, 3H), 0,20 (s, 3H).

15 ^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ : 195,5, 142,6, 141,6, 140,5, 130,6, 124,3, 38,3, 26,1, 22,4, 21,5, 19,2, 18,5, -3,4, -4,0.

Litiumbis(trimetyylisilyyli)amidia (40 ml THF:ään valmistettua 1,0-molaarista liuosta) lisättiin ruiskulla 250 ml:n erään kuivaa THF:ää valmistettuun liuokseen, jossa oli 7,13 g (40,0 millimoolia) 7,7-dietoksi-3-hepteeni-1,5-diyyä ja jota samalla sekoitettiin -78 °C:ssa typpi-atmosfäärin alla. Tummaa liuosta sekoitettiin 30 minuuttia ja tähän lisättiin sitten johtoputkesta 5 minuutin kulues-
sa liuosta, jossa oli 12,15 g (33,3 millimoolia) edeltä-
käsän -78 °C:seen jäädytettyä yhdistettä K. Reaktioseos
25 poistettiin kylmähauteesta ja se jätettiin sekoittumaan huoneenlämpöön 1,6 tunnin ajaksi. Reaktioseos kaadettiin seokseen, jossa oli 500 ml 1-normaalista HCl:ää ja 1 l suhteessa 1 : 1 valmistettua eetteri:etyyliasetaattiseos-
ta ja tämä uutettiin. Vesipitoinen kerros uutettiin uu-
delleen kahdella 150 ml:n erällä samaa liuotinta ja yhdis-
tetyt orgaaniset uutteen pestiin 200 ml:lla kylläistä ve-
sipitoista NaCl:ää ja ne kuivattiin sitten vedettömän
30 Na_2SO_4 :n päällä. Puhdistuksesta salamakromatografiolla SiO_2 :ssa, jossa eluointiin käytettiin 10-25-%:sta EtOAc/
35 heksaani-gradienttia, saatiin 15,5 g (86 %) tahmeaa rus-

keaa nestettä, joka oli haluttua tuotetta, diastereomeerien seoksena [yhdiste L]:

IR (NaCl-kalvo) 2930, 2858, 2214, 2256, 1736, 1652, 1798, 1086, 1052 cm^{-1} .

- 5 100 g:aan heptyyniä valmistettua liuosta, jossa oli
12,02 g (22,1 millimoolia) yhdistettä L ja 7,4 g (44,3
millimoolia) 2-merkaptobentsotiatsolia, kuumennettiin pa-
lautusjäähdyttäen 50 minuuttia, sen annettiin jäähtyä,
jonka jälkeen tämä kaadettiin seokseen, jossa oli 400 ml
10 dietyylieetteriä ja 400 ml vettä. Kerrokset erotettiin ja
orgaaninen kerros kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin
päällä. Kun suurin osa eetteristä oli poistettu pyöröhaih-
duttamalla, syntyi ruskea saostuma, joka poistettiin imu-
suodatuksella ja heitettiin pois. Suodoksen puhdistuksesta
15 salamakromatografialla silikageelissä tavanomaiseen tapaan
saatiin 4,47 g (50 %) haluttua enonia, jolla oli aiemmin
kuvatut fysikaaliset ominaisuudet.

(c) Vaihtoehtoinen menetelmä C

- 20 Yhdiste C (16,96 g, 41,91 mmol) liuotettiin 400
ml:aan kuivaa THF:a ja jäähdytettiin $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen. Lisät-
tiin 1,0 M liuos, jossa oli litiumbistrimetyylisilyyliami-
dia THF:ssa (48 ml, 48 mmol) ruiskun kautta noin kahden
minuutin aikana. Reaktioseosta sekoitettiin neljä minuut-
tia ja sitten jäähdytysvaippa vaihdettiin jäävesihautee-
seen. Reaktioseosta sekoitettiin 1,5 tuntia ja sitten li-
sättiin puhdasta allyylikloroformaattia (6,5 ml, 58,7
25 mmol) nopeasti ruiskun kautta. Reaktioseosta sekoitettiin
1,5 tuntia, se kaadettiin veteen ja uutettiin kolmella
erällä etyyliasetaattia. Yhdistetyt orgaaniset uutteet
30 pestiin kylläisellä suolaliuoksella ja kuivattiin sitten
vedettömällä Na_2SO_4 :lla. Väkevöimällä ja puhdistamalla tui-
kekromatografisesti silikageelillä, käyttäen 4-%:ista,
sitten 5-%:ista etyyliasetaattia/heksaania eluenttia, saa-
tiin enoliallyylikarbonaatti (yhdiste S, 16,97 g, 48 %)
35 heikosti keltaisena, kirkkaana öljynä.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,97 - 5,80 (m, 3H), 5,53 (t, 4,0 Hz, 1H), 5,40 - 5,22 (m, 3H), 4,61 (m, 2H), 3,75 - 3,68 (m, 2H), 3,63 - 3,55 (m, 2H), 2,27 - 1,99 (m, 4H), 1,79 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 0,82 (s, 9H), 0,179 (s, 3H), 0,173 (s, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 153,37, 147,20, 131,38, 120,24, 118,72, 118,52, 117,30, 96,68, 91,61, 91,48, 86,49, 82,07, 68,51, 68,11, 60,77, 40,47, 25,46, 23,84, 18,82, 17,87, 14,95, -3,13, -3,56.

Analyyysi: laskettu yhdisteelle C₂₆H₄₀O₆Si: C 66,36; H 8,25; N 0,00. Saatu: C 66,28; H 8,31; N 0,00.

IR (NaCl, kalvo) 2932, 1766, 1650 cm⁻¹.

Asetonitriiliä (115 ml) lisättiin kolviin, jossa oli Pd(OAc)₂:ta (0,1 g, 0,445 mmol) ja yhdistettä S (16,47 g, 33,7 mmol) argonatmosfäärissä ja palautusjäähdyttimen alla. Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa kolme tuntia ja sitten se väkevöitiin tyhjössä. Puhdistamalla tuikekromatografoitiin silikageelillä, käyttäen 4-%:ista, sitten 5-%:ista etyyliasetatti/heksaania eluenttina, saatiin joitakin polaarisia tuotteita ja sitten 11,12 g (82 %) väritöntä öljyä, joka oli haluttu yhdiste C. Tämän reaktiotuotteen spektritiedot olivat samat kuin valmistuksessa C annetut tiedot.

Valmistus VII

Vaihtoehtoinen menetelmä yhdisteen G valmistamiseksi

(a) (Z)-5-kloori-1-(2-tetrahydropyranyylioksi)-4-penten-2-yyini (yhdiste M)

Tetrahydrofuraania (kaasu poistettu, 600 ml) lisättiin kanyylin kautta pulloon, jossa oli 7,55 g (39,6 mmol) CuI ja 5,93 g (5,13 mmol) tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)ia, samalla sekoittaen argonatmosfäärissä. Puhdasta cis-1,2-dikloorietyleeniä (50 g, 516 mmol) lisättiin byretin kautta ja sen jälkeen 68 ml (688 mmol) butyyliamiinia. 2-(3-propynylioksi)tetrahydropyraania (48 g,

344 mmol) lisättiin tipoittein 10 minuutin kuluessa. Kun lisäys oli kokonaan tehty, reaktioseosta sekoitettiin 10 minuuttia, minkä jälkeen sitä jäähdytettiin ulkopuolisella jäähauteella 40 minuuttia. Jäähdytyshaude poistettiin ja reaktioseosta sekoitettiin 4 tuntia huoneenlämpötilassa (25 °C). Ilmaa kuplitettiin reaktioseoksen läpi 15 minuuttia ja sen jälkeen reaktioseos imusuodatettiin lasisinterin läpi käyttäen apuna pentaani- ja sitten eetteripesuja. Reaktioseos otettiin etyyliasetaattiin ja pestiin kahdesti vedellä. Vesikerroksia uutettiin uudelleen etyyliasetaatilla ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin tyhjiössä. Flash-kromatografoitiin silikageelillä käyttäen eluenttina 2,5-%:ista ja sitten 4-%:ista asetaatti/heksaaniseosta, jolloin saatiin 48,74 g (71 %) kirkasta, heikkosti punertavaa nestettä:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6,33 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,84 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,36 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 1,80 - 1,40 (m, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 128,7, 111,6, 96,7, 93,5, 79,6, 62,0, 54,5, 30,2, 25,3, 19,0.

IR (NaCl, kalvo) 3084, 3026, 2944, 2870, 2854, 1592 cm^{-1} .

Analyysi: laskettu yhdisteelle $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$: C 59,86; H 6,53. Saatu: C 59,74; H 6,44; N 0,03.

(b) (Z)-7-(2-tetrahydropyranyylioksi)-1-(trimetyyllisilyyli)-3-hepteeni-1,5-diyyini (yhdiste N)

Vedetöntä tetrahydrofuraania (500 ml), josta kaasua oli poistettu, lisättiin 5,86 g:aan (4,32 mmol) kiinteää tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)ia ja kupari(I)jodidiin (5,17 g, 27,1 mmol) sekoittaen argonissa. Liuos, jonka muodosti vinyylidikloridi [yhdiste M vaiheesta (a), 45,38 g, 226,1 mmol] 100 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin kanyylin kautta ja välittömästi sen jälkeen lisättiin 45 ml (455 mmol) puhdasta butyyliamiinia. Pullo

käärittiin alumiinifolioon sen suojaamiseksi valolta ja sen jälkeen lisättiin 41,6 ml (294 mmol) trimetyylisilyyliasetyleeniä byretin kautta 4 minuutin kuluessa. Noin 10 minuutin kuluttua reaktioseos tuli hyvin kuumaksi ja sitä
 5 jäähdytettiin jäävedessä 3 minuuttia. Sitten jäähdytyslaite poistettiin ja reaktioseosta sekoitettiin 4 tuntia huoneenlämmössä. Ilmaa kuplitettiin reaktioseoksen läpi 15 minuuttia, minkä jälkeen reaktioseos imusuodatettiin lasisintterin läpi käyttäen apuna pentaani- ja sitten eetteripesuja.
 10 Reaktioseos laimennettiin eetterillä ja pestiin viidellä 500 ml:n erällä vettä. Vesipesuliuoksia uutettiin uudelleen pienellä määrällä dietyylieetteriä ja yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivattiin vedettömällä Na_2SO_4 :llä, suodatettiin ja haihdutettiin kiertohaihduttimessa. Flash-kromatografoitiin SiO_2 :lla käyttäen eluenttina 2,5 - 4 % etyyliasetaatti/heksaaniseosta, jolloin saatiin 52,86 g
 15 (89 %) nestettä haluttuna tuotteena:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,83 (m, 2H), 4,86 (bs, 1H), 4,44 (ABq, $J_{\text{ab}} = 14$ Hz, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 1,89 -
 20 1,49 (m, 6H), 0,33 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 120,1, 119,7, 103,0, 101,7, 96,5, 93,4, 83,0, 61,8, 54,6, 30,2, 25,3, 18,9, -0,21.

IR (NaCl, kalvo) 2956, 2144, 844 cm^{-1} .

Analyysi: laskettu yhdisteelle $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}:\text{C}$ 68,65;
 25 H 8,45; N 0,00. Saatu: C 68,79; H 8,35; N 0,06.

(c) (Z)-7-(2-tetrahydropyranyylioksi)-3-hepteeni-1,5-diyyini (yhdiste 0)

Litiumhydroksidimonohydraattia (22,55 g, 0,54 mol) lisättiin yhtenä eränä liuokseen, jonka muodosti 21,62 g
 30 (82,38 mmol) silyylidiyneeniä [yhdiste N vaiheesta (b)] 240 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 40 ml:ssa vettä, sekoitetaan 25 °C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 1,58 tuntia, minkä jälkeen se laimennettiin eetteri/heksaaniseoksella 1:1 ja vedellä. Vesikerrosta uutettiin uudelleen kolmella
 35 eetterierällä ja sitten yhdistetyt orgaaniset uutteen kui-

vattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Flash-kromatografoitiin silikageelillä käyttäen eluenttina etyyliasetaatti/heksaaniseosta gradientilla 2,5 %:sta 10 %:iin, jolloin saatiin 15,69 g (98 %) ruskeaa nestettä:

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,92 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 5,78 (dd, $J = 11,1, 2,2$ Hz, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,45 (pitkä multipletti, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,30 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 1,79 - 1,48 (m, 6H).

10 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 121,2, 118,7, 96,6, 93,5, 84,7, 82,7, 80,5, 62,0, 54,6, 30,2, 25,4, 19,0.

IR (NaCl, kalvo) 3288, 2944, 2870, 2854, 2096 cm^{-1} .

Analyysi: laskettu yhdisteelle $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$: C 75,76; H 7,42. Saatu: C 75,22; H 7,30.

15 (d) (Z)-6-[[1,1-dimetyylietyyli]dimetyylisilyylioksi]-6-[7-(2-tetrahydropyranyylioksi)-3-hepteeni-1,5-diyynyli]-2-sykloheksenoni (yhdiste P)

Litium-bis(trimetyylisilyliamidin) 1,0 M liuos tetrahydrofuraanissa (89 ml, 89 mmol) lisättiin byretin kautta liuokseen, jonka muodosti 15,4 g (80,9 mmol) diyneeniä [yhdiste O vaiheesta (c)] 500 ml:ssa tetrahydrofuraania, samalla sekoittaen -78 °C:ssa typpiatmosfäärissä. Reaktioseosta sekoitettiin 35 minuuttia ja sen jälkeen lisättiin 24,6 g (67,46 mmol) sulfoksidiketonia (yhdiste K) liuotettuna 100 ml:aan tetrahydrofuraania -70 °C:ssa kannyylin kautta. Jäähdytysauke poistettiin ja reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä 2 tuntia (jolloin se vähitellen saavutti 25 °C:n lämpötilan). Reaktio pysäytettiin kylläisellä ammoniumkloridin vesiliuoksella ja uutettiin kahdella erällä etyyliasetaatti/etyylietteriseosta 1 : 1. Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin kylläisellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja sitten kylläisellä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjöissä. Puhdistettiin flash-kromatografomalla silikageelillä käyttäen eluenttina etyyliasetaatti/heksaaniseosta gradientilla 2,5 %:sta 20 %:iin, jolloin

20

25

30

35

saatiin 27,3 g (73 %) viskoosia öljyä, jonka muodostivat halutut ketosulfoksidit diastereomeerien seoksena.

27,3 g (49,2 mmol) edellä saatua sulfoksidia liuotettuna 540 ml:aan pyridiiniä kuumennettiin 105 °C:ssa 1,75 tuntia ja laimennettiin sitten tolueenilla (tätä lisättiin useita eriä auttamaan pyridiinin poistamisessa atseotrooppisesti) ja haihdutettiin kiertohaihduttimella. Raakatuote puhdistettiin flas-kromatografialla käyttäen eluenttina ensin 5-%:ista ja sitten 10-%:ista etyyliasettaatti/heksaaniseosta, jolloin saatiin 18,0 g (88 %) vaa-
leankeltaista öljyä, joka oli haluttu tuote, jossa oli epäpuhtautena jälkiä rikki- ja pitoisista sivutuotteista. Tätä materiaalia käytettiin suoraan seuraavassa alkoholin suo-
jauksenpoistoreaktiossa:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6,89 - 6,82 (m, 1H), 5,96 (dd, J = 10,9, 1,2 Hz, 1H), 5,87 - 5,77 (m, 2H), 4,78 (m, 1H), 4,46 - 4,31 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 2,70 - 2,64 (m, 1H), 2,47 - 2,39 (m, 1H), 2,29 - 2,14 (m, 2H), 1,81 - 1,49 (m, 6H), 0,68 (s, 9H), 0,20 (s, 3H), 0,18 (s, 3H).

(e)(Z)-6-[[[(1,1-dimetyylietyyli)dimetyylisilyyli]-6-[(7-hydroksi)-3-hepteeni-1,5-diynyli]-2-sykloheksenoni (yhdiste Q)

Para-tolueenisulfonihappoa (1,21 g, 6,36 mmol) lisättiin liuokseen, jonka muodosti tetrahydropyranyylieetteri [vaiheessa (d) saatu yhdiste P, 18,0 g, 43,3 mmol) 200 ml:ssa metanolia, samalla sekoittaen 25 °C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia ja haihdutettiin sitten kiertohaihduttimessa. Raakatuotteena saatu öljy otettiin etyyliasettaattiin ja pestiin kylläisellä NaHCO₃:n vesiliuoksella ja sitten kylläisellä NaCl:n vesiliuoksella. Orgaaniset uutteen kuivatettiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin sitten tyhjiössä. Puhdistettiin flash-kromatografialla silikageelillä eluenttina etyyliasettaatti/heksaaniseos gradientilla 5 % - 20 %, jolloin

saatiin 10,75 g (75 %) haluttua tuotetta vaaleankeltaisena öljynä:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6,91 (m, 1H), 5,98 (dt, J = 10,3, 1,9 Hz, 1H), 5,88 (dt, J = 10,8, 0,6 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,51 - 2,20 (m, 4H), 1,59 (s, 1H), 0,85 (s, 9H), 0,20 (s, 3H), 0,18 (s, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃) 194,3, 150,7, 127,0, 121,0, 119,0, 95,9, 94,3, 84,8, 82,6, 72,9, 51,3, 38,3, 25,5, 24,5, 18,0, -3,5, -3,6.

(f) Koboltti-heksakarbonyyli-[μ-[6-[(5,6 :5,6)-(Z)-6-[[[(1,1-dimetyylietyyli)dimetyyllisilyyli]-6-[(7-hydroksi)-3-hepteeni-1,5-dinyyli]-2-sykloheksenoni, di(Co-Co) (Yhdiste R)

Oktakarbonyylidikobolttia (Alfa, 4,41 g, 12,9 mmol) lisättiin yhtenä eränä liuokseen, jossa oli 4,27 g (12,9 mmol) enonialkoholia [yhdiste Q vaiheesta (e)], sekoittaen 170 ml:ssa dikloorimetaania 25 °C:ssa typpiatmosfäärissä. Reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia, minkä jälkeen se haihdutettiin kiertohaihduttimella. Puhdistettiin flash-kromatografialla silikageelillä eluenttina etyyliasetaatti/heksaaniseos gradientilla 5 % - 20 %, jolloin saatiin 6,18 g (78 %) haluttua tuotetta purppuranpunaisena öljynä:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6,91 (m, 1H), 6,72 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,01 (leveä dupletti, J = 10,1 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,56 - 2,30 (m, 2H), 2,27 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,50 (bs, 1H), 0,85 (s, 9H), 0,19 (s, 3H), 0,074 (s, 3H).

Hitaammin eluoituva vähäisempi isomeeri (1,29 g, 16 %) eristettiin myös ja se on toisen diyneenin asetyleenin kobolttikompleksi.

(g) Yhdiste G

Etyylimagnesiumbromidin 2,0 M liuos tetrahydrofuraanissa (6,50 ml, 13 mmol) lisättiin tipoittain t-butanolin (1,29 ml, 13,5 mmol) liuokseen 30 ml:ssa kuivaa tetra-

hydrofuraania 0 °C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 15 minuuttia ja sen jälkeen jäähdytyshaude poistettiin. Viiden minuutin kuluttua lisättiin kanyylin kautta koboltilla kompleksoidun alkoholin [yhdiste R vaiheesta (f), 6,18 g, 10,03 mmol] liuos. 3,39 g (13,4 mmol) 1,1'-(atsodikarbo-
 5 nyyli)dipiperidiiniä liuotettuna 30 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraania lisättiin tipoittein kanyylin kautta. Kun lisäys oli kokonaan tehty, reaktioseos kaadettiin natriumkloridin kylläiseen vesiliuokseen ja uutettiin. Orgaaninen
 10 kerros pestiin kylläisellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja sen jälkeen kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella. Yhdistettyjä vesipesuliuoksia uutettiin ker-
 ran etyyliasetaatti/etyylieetteriseoksella 1 : 1 ja sitten yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivattiin vedettömällä nat-
 15 riumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjössä. Flas-kromatografoitiin käyttäen eluenttina 10-%:ista etyyliasetaatti/heksaaniseosta, jolloin saatiin 5,57 g (89 %) punertavan purppuraa viskoosia öljyä.

Valmistus VIII

20 Dimetyyllifenyyliitiolialumiinin valmistus

1,0 ml heksaaniseokseen valmistettua 2,0-molaarista trimetyyllialumiiniliuosta lisättiin pisaroittain 0,5 minuutin aikana liuokseen, jossa oli 0,2054 ml (2,0 millimoolia) 2 ml:aan kuivaa heksaania valmistettua tiofenolia
 25 sekoittaen typpi-atmosfäärissä jäävettä olevassa kylmähau-
 teessa. Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia ja tähän lisättiin sitten ruiskulla 6 ml kuivaa tetrahydrofuraania.

Valmistus X

2-kinoksalyyli-isosyanaatin valmistaminen

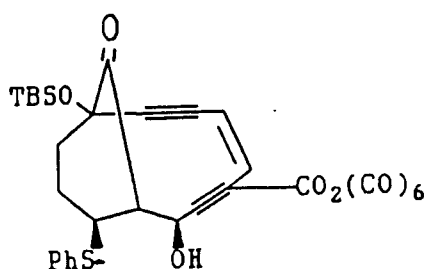
30 Difenyylifosforyyliatsidia (1,23 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli trietyyliamiinia (800 µl) ja 2-kinoksaliinikarboksyylihappoa 1 g (5,74 mmol), sekoittaen 10 ml:ssa kuivaa dimetyylliformamidia jäävesijäähdytys-
 35 hauteella (2 °C). Reaktiota sekoitettiin 2,33 tuntia, jona aikana reaktion annettiin lämmetä 25 °C:seen. Reaktio kaa-

dettiin jääveteen ja uutettiin kolme kertaa dietyylieetterillä. Yhdistetyt uutteen kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatettiin ja sitten väkevöitiin tyhjössä. Käsittelemätön atsidi liuotettiin 15 ml:aan bentseeniä ja sitä kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 1,5 tuntia. Liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin haluttu kiinteä isosyanaatti. FT IR osoitti voimakkaan isosyanaattiabsorption.

Seuraavat esimerkit annetaan valaisemaan keksintöä lisää eikä niiden tarkoituksena ole rajoittaa millään tavoin keksinnön suojapiiriä.

Esimerkki 1

Kobolttiheksakarbonyyli[μ -[(6,7-^a)-1-[[(1,1-dimetyylietyyli) dimetyyllisilyyli]oksi]-8-hydroksi-10-fenyylitio]bisyklo[7.3.1]tridek-4-eeni-2,6-diyn-13-oni]]di (Co-Co)



Edeltäkäs valmistettua dimetyyli(fenyylitio)alumiinin kantaliuosta (6,85 ml, 1,49 millimoolia) lisättiin yhtenä eränä ruiskulla enonikobolttikompleksialdehydiliuokseen (yhdiste G, 297 mg, 0,483 millimoolia), joka oli valmistettu 11 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraania, sekoitetaan tätä samalla typpi-atmosfäärissä -50 °C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 15 minuuttia ja se jäähdytettiin sitten -78 °C:seen. Reaktioseoksen annettiin sitten lämmitä -50 °C:seen 90 minuutin aikana ja tähän lisättiin yhtenä eränä ruiskulla laimentamatonta titaani-isopropoksidia (1,0 ml, 3,34 millimoolia). Reaktioseosta sekoitettiin 15 minuuttia lämpötilassa, joka oli -50 - -45 °C, jonka jäl-

keen lisättiin vielä yksi 2,0 ml:n erä (6,68 millimoolia) laimentamatonta titaani-isopropoksidia. Reaktioseosta sekoitettiin 15 minuuttia -50 - -45 °C:ssa ja 20 minuuttia välillä -45 - -40 °C, jonka jälkeen lisättiin vielä

5 2,0 ml:n erä (6,68 millimoolia) titaani-isopropoksidia. Reaktioseosta sekoitettiin välillä -40 - -30 °C 15 minuuttia ja se jäähdytettiin sitten uudelleen -65 °C:seen. Reaktioseoksen annettiin lämmetä -55 °C:seen 30 minuutin aikana, jonka jälkeen kylmähaude poistettiin. Reaktioseosta

10 sekoitettiin 20 minuuttia huoneenlämmössä ja se kaadettiin sitten seokseen, jossa oli 300 ml etyyliasetaattia ja 100 ml vettä ja seos uutettiin. Vesipitoinen kerros uutettiin uudelleen 100 ml:lla etyyliasetaattia ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin 100 ml:lla kylläistä vesipitoista NaCl-liuosta ja kuivattiin sitten vedettömän Na₂SO₄:n päällä. Suodatuksen ja tyhjiössä suoritettun väkevöinnin jälkeen raakatuote puhdistettiin salamakromatografialla SiO₂:ssa, josta saadaan neljä materiaalifraktiota, jotka on kuvattu siinä järjestyksessä, jossa ne tulevat ulos

15 pylvästä.

20

Fraktio 1 sisälsi 56 mg (16 %) purppuranpunaista tahmeaa öljyä, joka oli yksinkertaisesta fenyyli-merkaptaanin konjugaatin liittymisestä tulokseksi saatu aldehydi, fraktio 2 sisälsi 68,2 mg (23 %) puhdasta talteen saatua lähtömateriaalia, ja fraktio 3 sisälsi 6 : 4 -suhteessa muodostuneen halutun tuotteen ja lähtömateriaalin seoksen (59 mg, 11 % haluttua materiaalia, 6 % lähtömateriaalia).

25

Fraktiosta 4 saatiin 142 mg (41 %) haluttua otsikon mukaista yhdistettä punertavana purppuranvärisenä vaahtona:

30

IR (KBr) 3442, 3060, 2954, 2930, 2894, 2858, 2096, 2060, 2029, 1730, 1080, 838, 780, 744 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,50 - 7,47 (m, 2H), 7,36 - 7,24 (m, 3H), 7,03 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,29 (lev. t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,32 (lev. s, 1H),

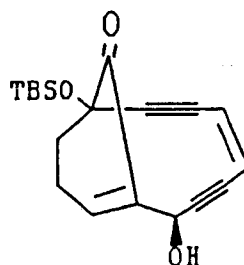
35

2,77 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,51 - 2,38 (m, 2H), 2,28 - 2,27 (m, 1H), 1,98 - 1,93 (m, 1H), 1,38 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, -OH) 0,83 (s, 9H), 0,19 (s, 3H), 0,13 (s, 3H).

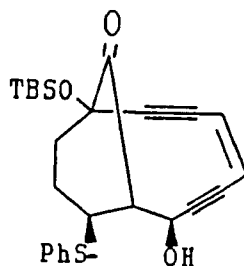
^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 199,1 (b), 198,3, 142,4, 133,7, 129,7, 128,4, 110,5, 99,2, 97,4, 92,1, 82,6, 69,4, 62,6, 48,5, 37,1, 25,9, 23,4, 18,5, -2,6, -2,9.

Esimerkki 2

1-[[[(1,1-dimetyylietyyli)dimetyyllisilyyli]oksi]-8-hydroksibisyklo[7.3.1]trideka-4,9-dieeni-2,6-diyn-13-oni



(a) 1-[[[(1,1-dimetyylietyyli)dimetyyllisilyyli]oksi]-8-hydroksi-10-fenyylitiobisyklo[7.3.1]tridek-4-eeni-2,6-diyn-13-onin valmistus



Jodikiteitä (12 mg, 0,095 millimoolia) lisättiin 5 ml:aan kuivaa bentseeniä valmistettuun esimerkin 1 mukaisen kobolttikompleksireaktiotuotteen liuokseen (19 mg, 0,026 millimoolia) sekoittaen typpi-atmosfäärissä 25 °C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia, väkevöitiin hieman tyhjiössä, jonka jälkeen suoritettiin salama-kromatografia SiO_2 :ssa käyttäen eluointiin 4-%:ista etyyli-asetatti/heksaaniseosta, josta saadaan 6 mg (53 %) ha-

luttua substraattia, josta kompleksi on poistettu, kirkkaana öljynä:

FAB MS (NOBA): M^+ 438.

IR laimentamaton kalvo (NaCl) 3484, 3060, 2954, 2958, 2208(w), 1714, 1584 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,36 - 7,31 (m, 3H), 5,92 (s, 2H), 5,25 (dd, $J = 11,0, 4,5$ Hz, 1H), 4,43 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H, -OH), 4,05 (dt, $J = 5,5, 9,8$ Hz, 1H), 2,81 (dd, $J = 10,1, 4,6$ Hz, 1H) 2,43 (m, 1H) 2,29 (m, 1H) 2,10 (m, 1H) 1,91 (m, 1H) 0,88 (s, 9H), 0,19 (s, 3H), 0,17 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 207,1, 134,7, 132,6, 129,8, 129,0, 125,1, 123,6, 99,6, 98,0, 92,9, 85,0, 74,4, 65,7, 59,1, 43,1, 34,7, 26,9, 25,9, 18,4, -2,9, -3,0.

(b) 1-[[[(1,1-dimetyylietyyli)dimetyylisilyyli]oksi]-8-hydroksi-bisyklo[7.3.1]trideka-4,9-dieeni-2,6-diyn-13-onin valmistus

Lisättiin kiinteätä natriumperjodaattia (120 mg, 0,56 millimoolia) 5 ml:aan metanolia ja 2 ml:aan vettä valmistettuun vaiheen (a) tuotteen liuokseen (5 mg, 0,011 millimoolia) 25 °C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 10 minuuttia ja tähän lisättiin 1 ml vettä saostuman liuottamiseksi ja sekoitusta jatkettiin 90 minuuttia. Lisättiin uusi 149 mg:n erä (0,70 millimoolia) natriumperjodaattia ja reaktioseosta sekoitettiin 45 minuuttia ja se uutettiin 50 ml:lla metyleenikloridia ja 5 ml:lla vettä. Vesipitoinen kerros uutettiin uudelleen 10 ml:lla metyleenikloridia. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin vedettömän Na_2SO_4 :n päällä, väkevöitiin tyhjiössä ja niille suoritettiin salamakromatografia SiO_2 :ssa käyttäen eluointiin 10-%:ista etyyliasetaatti/heksaaniseosta, josta saadaan kaksi fraktiota. Fraktiosta 1 saatiin vähemmän kuin 1 mg vähäisenä määränä esiintyvää nopeammin eluoituvaa sivutuotetta. Fraktiosta 2 saatiin 2 mg (56 %) haluttua otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena.

FAB MS (NOBA): (M+H) 329.

IR laimentamaton (NaCl) 3356, 2952, 2928, 2856, 1712, 1690, 1414, 782 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 6,37 (lev. s, 1H), 5,84 (s, 2H),
 5,22 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H, -OH),
 2,51 - 2,47 (m, 2H), 2,28 - 2,25 (m, 1H), 2,16 - 2,10 (m, 1H),
 0,91 (s, 9H), 0,22 (s, 3H), 0,19 (s, 3H).

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 196,8, 139,4, 137,2, 124,8,
 123,1, 101,4, 96,3, 93,0, 87,7, 74,6, 69,2, 34,6, 26,0,
 24,8, 18,5, -2,8, -3,1.

Esimerkki 3

Esimerkin 2 mukaisen yhdisteen vaihtoehtoinen valmistustapa

(a) Vaihtoehtoinen menetelmä A

Kiinteää 3-klooriperbentsoehappoa (mCPBA, 10,3 mg, 0,059 millimoolia) lisättiin 10 ml:aan metyleenikloridia valmistettuun esimerkin 1 mukaisen tuotteen liuokseen (23,4 mg, 0,032 millimoolia) 25 °C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 15 minuuttia ja tähän lisättiin vielä 14,9 mg:n (0,086 millimoolia) erä. Reaktioseosta sekoitettiin vielä tunnin ajan, jona aikana lisättiin vielä 6,2 mg (0,035 millimoolia) mCPBA:ta. Reaktioseos kaadettiin seokseen, jossa oli noin 20 ml metyleenikloridia ja 10 ml NaHCO_3 :n kylläistä liuosta. Vesipitoinen kerros uutettiin metyleenikloridilla, orgaaninen kerros pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella ja yhdistetty orgaaninen kerros kuivattiin vedettömän Na_2SO_4 :n päällä ja väkevöitiin tyhjiössä. Salamakromatografiasta SiO_2 :ssa, jossa käytettiin eluointiin 5-%:ista etyyliasetatti/heksaaniseosta, saatiin 4,6 mg (43 %) haluttua tuotetta valkeahkona kiinteänä aineena.

(b) Vaihtoehtoinen menetelmä B

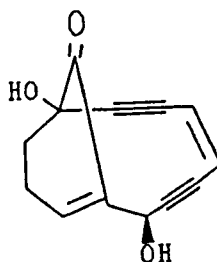
Liuos, jossa oli 0,595 g (3,45 mmol) 85-%:isesti puhdasta MCPBA:ta 15 ml:ssa CH_2Cl_2 :ta, lisättiin tipoitain pipetin avulla liuokseen, jossa oli 2,0 g (2,76 mmol) esimerkin 1 tuotetta 100 ml:ssa CH_2Cl_2 :ta, sekoittaen

-78 °C:ssa typpiatmosfäärissä. Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia -78 °C:ssa ja sitten jäähdytyshaude poistettiin. Lisättiin välittömästi 50 ml 1-heksyyniä ja reaktioseoksen annettiin sekoittua 1,33 tuntia ympäristön lämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin sitten seokseen, jossa oli 400 ml CH₂Cl₂:ta, 200 ml vettä ja 100 ml kylläistä NaHCO₃:n vesiliuosta. Uuttamisen jälkeen vesikerros uutettiin uudelleen kahdella 150 ml:n erällä CH₂Cl₂:ta. Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin 200 ml:lla kylläistä suolaliuosta, ne kuivattiin natriumsulfaattilla ja väkevöitiin tyhjössä. Syntynyt punainen öljy liuotettiin 60 ml:aan asetonnia, jossa oli 0,15 ml (1,08 mmol) trietyyliamiinia. Yksittäinen annos kerium(IV)ammoniumnitraattia (CAN, 4,5 g, 8,21 mmol) lisättiin ja reaktiota sekoitettiin uudelleen 35 minuuttia. Lisättiin vielä CAN:ia 1,00 g (1,82 mmol) ja reaktioseosta sekoitettiin 15 minuuttia pidempään. Reaktioseos kaadettiin 500 ml:aan etyyliasetaattia ja 200 ml:aan vettä ja uutettiin. Vesikerros uutettiin uudelleen kolmella 100 ml:n erällä etyyliasetaattia ja sitten yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin 100 ml:lla kylläistä suolaliuosta. Liuos kuivattiin natriumsulfaattilla, se suodattettiin, väkevöitiin tyhjössä ja laitettiin silikageelituikepylvään yläosaan, joka pylväs oli kooltaan 8 x 1,7 tuumaa. Eluoiden 3 - 10-%:isella etyyliasetaatti/heksaanilla, saatiin, tyhjössä väkevöimisen jälkeen, 504 mg (56 %) haluttua enonia valkoisena kiinteänä aineena.

Esimerkki 4

1,8-dihydroksibisyklo[7.3.1]trideka-4,9-dieeni-2,6-diyn-13-oni

(a) Vaihtoehtoinen menetelmä A



Trifluorimetäänisulfonihappoa (2 tippaa 22-numeroisesta neulasta, 0,010 ml, 0,11 mmol) lisättiin liuokseen, jossa oli 8-hydroksi-1-TBSoksi-bisyklo[7.3.1]trideka-4,9-dieeni-2,6-diyn-13-onia (esimerkin 2 tuote, 12,2 mg, 0,040 mmol) 7 ml:ssa dikloorimetaania sekä 800 mg 4 Å molekyyliseulaa, samalla sekoittaen 25 °C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 10 minuuttia, laimennettiin 50 ml:lla dikloorimetaania ja pestiin 50 ml:lla kylläistä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta. Orgaaninen kerros haihdutettiin tyhjössä. Näin saatu raakatuote yhdistettiin raakatuotteeseen, joka oli saatu samanlaisesta menettelystä, jossa käytettiin 2,5 mg enonialkoholia. Yhdistetyt raakatuotteet flash-kromatografoitiin silikageelillä käyttäen eluenttina 10-%:ista ja sitten 20-%:ista etyyliasettaatti/heksaaniseosta, jolloin saatiin 8,6 mg (83 %) haluttua tuotetta valkoisena stabiilina kiinteänä aineena.

MS: m/e 214.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6,51 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 5,23 (d, J = 11,2, 1H), 4,38 (d, J = 11,2 Hz, 1H, -OH), 3,93 (s, 1H, -OH), 2,58 - 2,51 (m, 2H), 2,46 - 2,39 (m, 1H), 2,13 - 2,01 (m, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 195,8, 141,1, 135,8, 124,3, 122,9, 100,2, 95,7, 91,5, 87,6, 72,0, 68,4, 31,4, 24,1.

Analyysi: laskettu yhdisteelle C₁₃H₁₀O₃: C 72,89; H 4,71. Saatu: C 73,06; H 4,95.

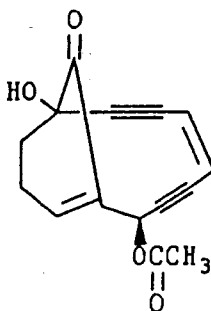
(b) Vaihtoehtoinen menetelmä B

48-%:inen HF:n vesiliuos (0,5 ml) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli 15 mg (0,046 mmol) silyyli-enonia 1,5 ml:ssa CH₃CN:a 25 °C:ssa, typpiatmosfäärissä. Reaktioseosta sekoitettiin viisi minuuttia 25 °C:ssa. TLC:ssä (20 % EtOAc/heksaani SiO₂:lla) näkyi ainoastaan lähtöainetta. Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan ja sitten sitä kuumennettiin tässä lämpötilassa viisi minuuttia. Lämmönlähde poistettiin sitten ja reaktioseoksen annettiin sekoittua 15 minuuttia ympäristön

lämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin 40 ml:aan CH_2Cl_2 :ta ja 40 ml:aan vettä. Seos uutettiin ja vesikerros uutettiin uudelleen 20 ml:lla CH_2Cl_2 :ta. Yhdistetyt orgaaniset uut-
 teet pestiin 20 ml:lla kylläistä suolaliuosta, se kuivat-
 tiin natriumsulfaattilla ja väkevöitiin tyhjössä. Tuikekro-
 matografoimalla SiO_2 :lla käyttäen eluenttina 30-%:ista,
 sitten 50-%:ista dietyylieetteri/pentaania, saatiin 8,7 mg
 (89 %) valkoista kiinteää ainetta, joka oli haluttu desi-
 lyloitu dioli.

Esimerkki 5

8-asetoksi-1-hydroksibisyklo[7,3,1]trideka-4,9-
 dieeni-2,6-diyn-13-oni



Liuokseen, jossa oli 1,8-dihydroksibisyklo[7.3.1]-
 trideka-4,9-dieeni-2,6-diyn-13-onia (esimerkin 4 tuote,
 32 mg, 0,149 mmol) 1 ml:ssa pyridiiniä, lisättiin dimetyy-
 liaminopyridiiniä ja 1 ekv. etikkahappoanhydridiä (14 μl ,
 0,149 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpö-
 tilassa 30 minuuttia ja sitten pyridiini poistettiin pyö-
 rivässä haihduttimessa korkeatyhjössä. Tämä jäännös puh-
 distettiin silikageelipylväässä käyttäen eluenttisysteemi-
 nä 10-%:ista ja 20-%:ista etyyliasetaatti/heksaaniseosta.
 Otsikon yhdiste saatiin haaleankeltaisena vaahtona 85 %:n
 saannolla (32,4 mg).

IR (KBr): 3450, 3058, 2926, 2856, 2196, 1742, 1710,
 1634, 1418, 1342

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,07 (1H, m), 2,18 (3H, s), 2,43
 (1H, m), 2,56 (2H, m), 4,12 (1H, s), 5,86 (2H, q), 6,11
 (1H, s), 6,69 (1H, t)

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 21,069, 24,410, 32,090, 68,547, 72,456, 90,591, 90,822, 96,120, 97,016, 123,980, 124,846, 134,952, 143,671, 171,210, 192,392

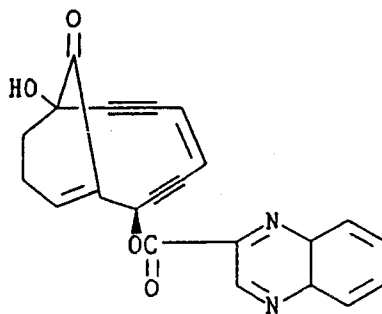
MS: 257 (M^+), 239, 215, 169

5

Esimerkki 6

1-hydroksi-8-[[(2-kinoksolyyli)karbonyyli]oksi]bi-syklo[7.3.1]trideka-4,7-dieeni-2,6-diyn-13-oni

10



15

Kiinteää 2-kinoksaloyylikloridia (25 mg, 0,13 mmol) lisättiin liuokseen, jossa oli 4-(N,N-dimetyyliamino)pyridiiniä (32 mg, 0,26 mmol) ja esimerkin 4 tuote (19 mg, 0,089 mmol) 2 ml:ssa pyridiiniä, sekoittaen 25 °C:ssa, typpi-atmosfäärissä. Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia ja sitten lisättiin vielä 25 mg (0,13 mmol) happokloridia. Reaktioseosta sekoitettiin vielä tunti ja sitten se kaadettiin 100 ml:aan etyyliasetaattia ja 50 ml:aan vettä. Seos uutettiin ja vesikerros uutettiin uudelleen kahdella 25 ml:n erällä etyyliasetaattia. Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin 50 ml:lla kylläistä suolaliuosta ja kuivatettiin natriumsulfaattilla. Väkevöimällä tyhjössä, sen jälkeen tuikekromatografoimalla silikageelillä, käyttäen eluenttina 20 - 50-%:ista etyyliasetaatti/heksaanigradianttia, saatiin otsikon yhdiste (29 mg, 88 %) valkoisena kiinteänä aineena:

30

DCI MS: $\text{MH}^+ = 371$

IR (KBr) 3470(b), 2194, 1726, 1696, 1228 cm^{-1} .

35

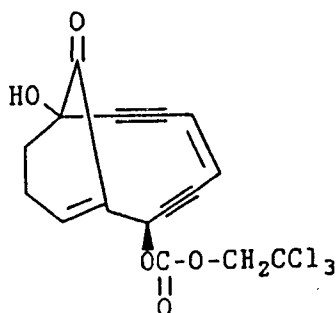
^1H -NMR (CDCl_3) δ : 9,68 (bs, 1H), 8,34 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,89 (m, 2H), 8,84 (bs,

1H), 6,53 (s, 1H), 5,94 (ABq, $J_{AB} = 9,61$ Hz, 2H), 4,13 (bs, 1H), 2,66 - 2,61 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 1H).

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 192,16, 189,74, 145,98, 144,09, 134,60, 133,14, 130,08, 125,30, 123,95, 97,12, 95,49, 91,76, 90,65, 72,49, 69,99, 32,14, 24,52.

Esimerkki 7

1-hydroksi-8-[[(2,2,2-trikloorietoksi)karbonyyli]-oksi]bisyklo[7.3.1]trideka-4,9-dieeni-2,6-diyyini-13-oni



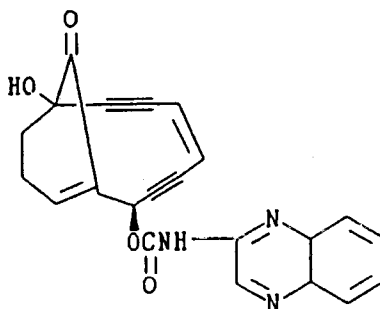
Liuokseen, jossa oli esimerkin 4 tuoe (7,3 mg, 0,034 mmol) 500 μl :ssa pyridiiniä, lisättiin trikloorietyylikloroformaattia (5 μl , 0,03 mmol). Lisättiin vielä trikloorietyylikloroformaattia ja pyridiiniä (500 μl). Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa yksi tunti ja 10 minuuttia, se pestiin kylläisellä natriumkloridiliuoksella ja vesikerros uutettiin kolme kertaa metyleenikloridilla. Yhdistetty orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin tyhjöissä. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväässä käyttäen liuotinsysteeminä etyyliasetaatti/heksaania, ja näin saatiin otsikon yhdiste (3,3 mg, 25 %:n saanto).

^1H -NMR (CDCl_3): 2,08 (1H, m), 2,40 (1H, m), 2,60 (2H, m), 4,11 (1H, s), 4,78 (2H, d), 5,91 (2H, dd), 6,06 (1H, s), 6,69 (1H, t)

MS: 197, 169

Esimerkki 8

1-hydroksi-8-[[(2-kinoksolyyamiino)karbonyyli]oksi]bisyklo[7.3.1]trideka-4,7-dieeni-2,6-diyn-13-oni



Liuokseen, jossa oli 8-hydroksi-1-TBSoksibisyklo[7.3.1]trideka-4,9-dieeni-2,6-diyn-13-onia (esimerkin 2 tuote, 137 mg, 0,419 mmol) 10 ml:ssa pyridiiniä, lisättiin vähitellen 2,8 ekv:iin kinoksaliini-2-isosyanaattia (valmistettu kuvatulla menetelmällä), lisäten ensin 140 mg, sitten 60 mg, jotka olivat 2 ml:ssa pyridiiniä. Tähän lisättiin dimetyyliaminopyridiiniä (25 mg, 0,2 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa typpi-atmosfäärissä neljä tuntia, se pestiin vedellä ja vesikerros uutettiin kahdesti dietyylieetterillä. Yhdistetty orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaattilla ja väkevöitiin tyhjiössä. Tämä jäännös puhdistettiin silikageelipylväässä käyttäen gradienttia, joka käsitti 5 - 20-%:ista etyyliasettaatti/heksaaniseosta liuotinsysteeminä. 1-TBS-suojattu otsikon yhdiste saatiin keltaisena jauheena 74 %:n saannolla (44,1 mg, perustuen talteenotettuun lähtöaineeseen).

Liuosta, jossa oli 1-TBS-suojattua otsikon yhdistettä (40 mg, 0,08 mmol) 16 ml:ssa vedetöntä metyleenikloridia ja 1,8 g 4 Å:n molekyyliseuloja, sekoitettiin ympäristön lämpötilassa typpi-atmosfäärissä 10 - 15 minuuttia. Tähän seokseen lisättiin 2,8 ekv trifluorimetaanisulfonihappoa (ensin 15 µl, sitten 5 µl, 0,226 mmol). Reaktio on päättynyt, kun trifluorimetaanisulfonihappo on lisätty.

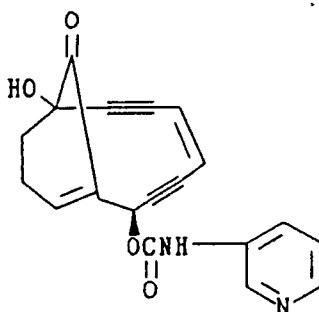
Reaktioseokseen lisättiin kylläistä natriumbikarbonaattiliuosta ja vesikerros uutettiin kolme kertaa metyleenikloridilla. Yhdistetty orgaaninen kerros pestiin kylläisellä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin tyhjössä.

Kiinteä jäännös jauhettiin sitten kuivaksi 5-%:isella etyyliasetaatti/heksaaniseoksella. Otsikon yhdiste saatiin vaaleankeltaisina kiteinä ja kalvona 97 %:n saannolla (30,4 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,07 (1H, m), 2,47 (1H, m), 2,61 (2H, m), 4,23 (1H, s), 5,89 (2H, q), 6,26 (1H, s), 6,76 (1H, t), 7,65 (2H, m), 7,84 (1H, d), 8,04 (1H, d), 9,62 (1H, s)

Esimerkki 9

1-hydroksi-8-[[[(3-pyridyyliamino)karbonyyli]oksi]-bisyklo[7.3.1]trideka-4,9-dieeni-2,6-diyyni-13-oni



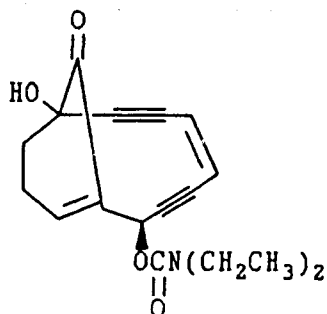
Pyridiini-3-isosyanaattia (tuotu esille US-patentissa 3 342 545, 56 mg, 0,464 mmol) lisättiin liuokseen, jossa oli esimerkin 4 tuote (28,9 mg, 0,135 mmol) 4 ml:ssa kuivaa bentseeniä. Reaktioastia laitettiin öljyhauteeseen ja hauteen lämpötila nostettiin 25 °C:sta 90 °C:seen 15 minuutin aikana. Reaktioseosta sekoitettiin 1,1 tuntia ja sitten lisättiin vielä 15 mg (0,125 mmol) pyridiini-3-isosyanaattia. Reaktioseosta sekoitettiin vielä 0,9 tuntia, sitten se väkevöitiin tyhjössä. Puhdistamalla silikageelillä, käyttäen eluenttina dietyylieetteri/heksaanigra-

dienttia, saatiin otsikon yhdiste (17,9 mg) harmahtavan valkoisena kiinteänä aineena.

¹H-NMR (tippa DMSO-d₆:a CDCl₃:ssa) δ 9,59 (bs, 1H), 8,56 (bs, 1H), 8,08 (bs, 1H), 7,75 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,75 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,66 (dd, J = 1,1, 10,4 Hz, 1H), 4,76 (bs, 1H), 2,21 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,89 (m, 1H).

Esimerkki 10

1-hydroksi-8-[[N,N-dietyyliamino)karbonyyli]oksi]-bisyklo[7.3.1]trideka-4,9-dieeni-2,6-diyyini-13-oni



Liuos, jossa oli 1,90 M fosgeeniä tolueenissa (0,1 ml), lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli esimerkin 2 tuote (12,5 mg, 0,038 mmol) ja 26,5 µl (0,19 mmol) trietyyliamiinia 1,5 ml:ssa CH₂Cl₂:ta 25 °C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 1,5 tuntia ja sitten lisättiin 25 µl (0,238 mmol) dietyyliamiinia. 10 minuutin kuluttua reaktioseos kaadettiin CH₂Cl₂:een ja veteen ja uutettiin kolme kertaa metyleenikloridilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin suolaliuoksella, kuivattiin Na₂SO₄:lla ja väkevöitiin tyhjiössä, jolloin saatiin kullanuskeaa kiinteää ainetta.

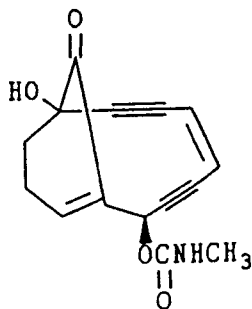
Kullanuskea kiinteä aine liuotettiin 6 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraania ja (25 µl, 0,025 mmol) 1,0 M liuosta, jossa oli tetra-n-butyyl ammoniumfluoridia tetrahydrofuraanissa, lisättiin. Reaktio alkoi tummeta välittömästi, mutta sen annettiin sekoittua yksi tunti. Reaktioseos kaadettiin CH₂Cl₂:een ja veteen ja uutettiin. Vesikerros uutettiin uudelleen kerran dikloorimetaanilla ja kerran eet-

terillä ja sitten yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivattiin natriumsulfaatilla. Reaktio väkevöitiin tyhjössä ja puhdistettiin tuikekromatografoimalla silikageelillä, jolloin saatiin 2 mg karbamaattia, joka edelleen silyloitiin, ja toinen fraktio, joka sisälsi pääasiassa otsikon yhdistettä. Tämä aine suodatettiin pienen silikageelikerroksen läpi, jolloin saatiin tyhjössä väkevöinnin jälkeen 2,3 mg valkoista kiinteää ainetta.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6,65 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,85 (ABq, JAB = 8,2 Hz, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,39 - 3,29 (m, 4H), 2,55 (m, 1H), 2,50 - 2,39 (m, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,69 Hz, 3H), 1,11 (t, J = 7,03 Hz, 3H)

Esimerkki 11

1-hydroksi-8-[[(metyyliamino)karbonyyli]oksi]bisyklo[7.3.1]trideka-4,9-dieeni-2,6-diyyni-13-oni



Liuokseen, jossa oli esimerkin 2 tuote (10,4 mg, 0,032 mmol) 800 μl :ssa pyridiiniä, lisättiin metyyli-isosyanaattia (11 μl , 0,19 mmol) ja dimetyyliaminopyridiiniä. Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa noin kolme tuntia, jona aikana lisättiin vielä metyyli-isosyanaattia (15 μl , 0,26 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin yön yli (23 tuntia) ympäristön lämpötilassa, se pestiin vedellä ja vesikerros uutettiin kahdesti metyleenikloridilla ja kerran eetterillä. Orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin sitten tyhjössä. Jäännös puhdistettiin sitten silikageelipipettipylväässä ja eluoitiin 5-, 10-, 20-, 35-%:isella etyyliasetaatti/heksaanilla,

jolloin saatiin 1TBS-suojattu otsikon yhdiste (3,8 mg, 31 %:n saanto).

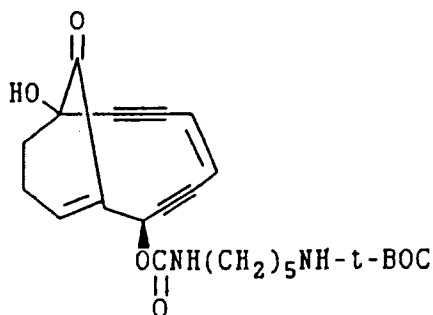
Liuokseen, jossa oli 1-TBS-suojattua otsikon yhdistettä (3,8 mg, 0,009 mmol) 4 ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin 600 mg 4 Å:n molekyyliseuloja ja seosta sekoitettiin 10 minuuttia ympäristön lämpötilassa. Tähän lisättiin trifluorimetaanisulfonihappoa (2 µl, 0,022 mmol) ja reaktio päätettiin välittömästi kylläisellä natriubikarbonaattiliuoksella. Vesikerros uutettiin kahdesti metyleenikloridilla ja orgaaninen kerros pestiin sitten kylläisellä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin natriumsulfaattilla ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväässä ja eluoitiin 5-, 10-, 20-, 35-%:isella etyyliasetaatilla/heksaanilla, jolloin saatiin otsikon yhdiste lähes kvantitatiivisena saantona (3,2 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,05 (1H, m), 2,45 (1H, m), 2,57 (2H, m), 2,80 (3H, d), 4,12 (1H, s), 4,93 (1H, bs), 5,86 (2H, dd), 6,16 (1H, s), 6,69 (1H, t)

MS: 272 (MH^+), 254, 228, 215, 197, 187, 169, 154, 141

Esimerkki 12

1-hydroksi-8-[[[(t-butoksikarbonyyli)amino]pentyyliaminokarbonyyli]oksi]bisyklo[7.3.1]trideka-4,9-dieeni-2,6-diyyni-13-oni



Liuokseen, jossa oli esimerkin 2 tuote (20,3 mg, 0,06 mmol) 1 ml:ssa pyridiiniä, lisättiin liuos, jossa oli 5-(t-BOC-amino)pentyyli-isosyanaattia 500 µl:ssa pyridii-

niä ja dimetyyliaminopyridiiniä. Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa kolme tuntia, se pestiin metyleenikloridilla. Orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaattilla ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös puhdistettiin tuikekromatografoimalla silikageelipylväässä ja eluoitiin 5-, 10-, 20-%:isella etyyliasetaatti/heksaanilla. 1-TBS-suojattu otsikon yhdiste saatiin keltaisena öljynä 90 %:n saannolla (31 mg).

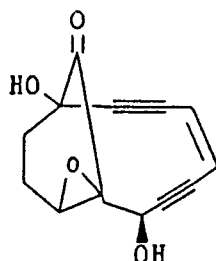
1-TBS-suojattu otsikon yhdiste (10,3 mg, 0,018 mmol) liuotettiin 1,2 ml:aan tetrahydrofuraania. Tähän liuokseen lisättiin 6 µl etikkahappoa ja tetrabutyyliammoniumfluoridia (10 µl, 0,01 mmol). Lisättiin vielä tetrabutyyliammoniumfluoridia (190 µl, 0,19 mmol) 45 minuutin aikana. Reaktioseos pestiin vedellä ja vesikerros uutettiin kolme kertaa eetterillä. Orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaattilla ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväässä ja eluoitiin etyyliasetaatti/heksaanilla, jolloin saatiin otsikon yhdiste (1 mg).

¹H-NMR (CDCl₃): 1,31 - 1,60 (6H, m), 1,4 (9H, s), 2,06 (1H, s), 2,43 (1H, m), 2,57 (2H, m), 3,13 (4H, m), 4,14 (1H, s), 4,58 (1H, bs), 5,03 (1H, bs), 5,87 (2H, dd), 6,11 (1H, s), 6,68 (1H, t).

t-BOC-aminoryhmän suojaryhmä voidaan poistaa tunnettua suojauksen poistoreagenssia, kuten kloorivetyhappoa, trifluorietikkahappoa, trimetyylisilyylijodidia, trimetyylisilyylikloridia, trimetyylisilyylitriflaattia ja alumiinikloridia käyttäen, jolloin saadaan 1-hydroksi-8-[[(amiopentyyliaminokarbonyyli)oksi]bisyklo[7.3.1]trideka-4,9-dieeni-2,6-diyyini-13-onia.

Esimerkki 13

1,8-dihydroksibisyklo[7.3.1]trideka-2,6-diyyni-
9,10-epoksi-4-eeni-13-oni



10

Liukseen, jossa oli esimerkin 2 tuote (113,2 mg, 0,344 mmol) 13 ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin 1,5 ekv trietyyliamiinia (75 µl, 0,516 mmol) ja 1,2 ekv tert-butyylidimetyylisilyylitrifluorimetanaaisulfonaattia (95 µl, 0,413 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 18 minuuttia, se pestiin vedellä ja vesikerros uutettiin kaksi kertaa metyleenikloridilla. Orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaattilla ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös puhdistettiin tuikepylväskromatografoimalla silikageelipylvässä, eluoiden etyyliasetaatti/heksaanilla, jolloin saatiin 1,8-bis(TBS)suojattu lähtöaine keltaisena kiinteänä aineena 94 %:n saannolla (143,3 mg).

Tämän bis-silyyliyhdisteen liukseen (123,4 mg, 0,28 mmol), joka oli 13 ml:ssa metanolia, lisättiin 600 µl 30-%:ista vetyperoksidia ja 300 µl 6 N natriumhydroksidia. Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa ja lisättiin vielä 1 ml 30-%:ista vetyperoksidia ja 375 µl 6 N natriumhydroksidia vähitellen 12 minuutin aikana. Reaktio tukahdutettiin kylläisellä ammoniumkloridiliuoksella. Vesikerros uutettiin kolme kertaa metyleenikloridilla ja kerran eetterillä. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaattilla ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin 1,8-bis(TBS)suojattu otsikon yhdiste (121,8 mg) käsittelemättömässä muodossa.

Ilman puhdistusta bis-silyyliepoksidi liuotettiin 37 ml:aan metyleenikloridia. Tähän liuokseen lisättiin 2,5 g 4 Å:n molekyyliseuloja ja tätä seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 10 minuuttia. Lisättiin trifluorimetaanisulfonihappoa (40 µl, 20 µl, 6 µl, 0,75 mmol) vähitellen viiden minuutin välein. Reaktioseos otettiin talteen metyleenikloridiin ja pestiin kylläisellä natriumbikarbonaattiliuoksella. Vesikerros uutettiin kolme kertaa metyleenikloridilla ja kerran eetterillä. Orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin tyhjössä.

Tästä reaktiosta saatu jäännös yhdistettiin 10 mg:n kanssa samaa jäännöstä, joka oli saatu aikaisemmasta kokeesta, ja puhdistettiin tuikekromatografoimalla silikaageelipylväässä käyttäen eluenttina eetteri/pentaania, jolloin saatiin otsikon yhdiste (59,4 mg, 79 % kokonaissaanto).

IR (KBr): 3434, 2922, 2852, 2196, 1736, 1632, 1246, 1218, 1138, 914, 846

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,89 (1H, m), 1,98 (1H, m), 2,32 (2H, m), 3,40 (1H, s), 3,74 (1H, s), 3,91 (1H, d), 4,31 (1H, d), 5,96 (2H, s)

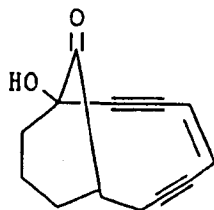
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 21,056, 25,844, 58,572, 68,515, 73,281, 76,736, 87,940, 93,218, 95,216, 97,393, 123,990, 124,726, 200,073

MS: 231 (M^+), 213, 197, 185, 169, 157, 141, 129, 115

Tarkka massa: laskettu yhdisteelle $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_4$: 231,0657
kokeen arvo: 231,0653

Esimerkki 14

1-hydroksibisyklo[7.3.1]trideka-2,6-diiyyni-4-eeni-13-oni



(a) (Z)-5-kloori-1-fenoksi-4-penteeni-2-yyni

Yhden litran kolviin, joka oli argonatmosfäärissä, laitettiin CuI:a (7,86 g, 41,2 mmol) ja Pd(PPh₃)₄:ä (5 g, 4,3 mmol). Katalyytti peitettiin 600 ml:lla THF:a, josta oli kaasut poistettu, cis-1,2-dikloorietyleenillä (50 g, 516 mmol) ja butyyliamiinilla (68 ml, 688 mmol). Fenoksi-2-propyyä (45 g, 340 mmol) lisättiin puhtaana 10 minuutin aikana ja reaktioseosta sekoitettiin 5,5 tuntia. Reaktioseoksen läpi johdettiin ilmaa 15 minuutin ajan ja reaktio suodatettiin seliittikerroksen läpi ja pestiin pentaanilla. Suodos pestiin vedellä ja suolaliuoksella ja vesifraktiot uutettiin eetterillä. Orgaaniset fraktiot yhdistettiin, kuivattiin (MgSO₄), suodatettiin seliitin läpi ja väkevöitiin. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä (heksaanilla), jolloin saatiin 44,3 g keltaista öljyä (67 %).

IR (filmi) 1598, 1494, 1236, 1214, 1032, 754, 690 cm⁻¹;

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,47 (m, 2H), 6,99 (m, 3H), 6,42 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,90 (dt, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 1,9 Hz, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75,5 MHz) δ 157,5, 129,5, 129,4, 121,4, 114,9, 111,3, 92,1, 80,9, 56,3;

(b) (Z)-7-fenoksi-1-trimetyylisilyyli-3-hepteeni-1,5-diiyyni

Litran kolviin, jossa oli argonatmosfääri, laitettiin CuI:a (5,24 g, 27 mmol) ja Pd(PPh₃)₄:ä (4,9 g,

4 mmol), ja katalyytti peitettiin 500 ml:lla THF:a, josta oli poistettu kaasut. Tähän liuokseen laitettiin vaiheen (a) tuote (42,7 g, 220 mmol) ja butyyliamiinia (44 ml, 440 mmol), josta oli poistettu kaasut. Tähän liuokseen lisättiin trimetyylisilyyliasetyleeniä (29 g, 290 mmol) ja reaktioseosta sekoitettiin seitsemän tuntia. Liuokseen johdettiin ilmaa 15 minuutin ajan ja reaktioseos suodatettiin seliitin läpi ja pestiin pentaanilla. Suodos pestiin useita kertoja vedellä ja vesifraktiot uutettiin eetterillä. Orgaaniset fraktiot yhdistettiin, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä (heksaani), jolloin saatiin 35,1 g kullanuskeaa öljyä (62 %).

IR (filmi) 2144, 1600, 1494, 1250, 1214, 844, 754;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,30 (m, 2H), 7,00 (m, 3H), 5,87 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 0,21 (s, 9H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75,5 MHz) δ 157,7, 129,3, 121,3, 120,4, 119,6, 114,8, 103,4, 101,5, 91,8, 84,1, 56,4, -0,31;

(c)(Z)-6-[[(1,1-dimetyylietyyli)dimetyyli]silyylioksi]-6-(7-fenoksi-3-hepteeni-1,5-dinyyli)-1-trimetyyli-silyylioksisyklohekseeni

Liuokseen, jossa on vaiheen (b) tuote (5,0 g, 19,7 mmol) 20 ml:ssa THF:a, lisättiin 5 ml vettä ja $\text{LiOH-H}_2\text{O}$:ta (5,6 g, 133 mmol). Liuosta sekoitettiin neljä tuntia, se laimennettiin eetterillä ja pestiin vedellä. Vesikerros uutettiin eetterillä ja sitten etyyliasetaatilla. Orgaaniset fraktiot yhdistettiin, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin. Jäännös kromatografoitiin piidioksidilla (30:1 heksaani/etyyliasetaatilla), jolloin saatiin 3,37 g (94 %) 7-fenoksi-3-hepteeni-1,5-diyneeniä.

Tämä diyneeni (3,37 g, 18,5 mmol) liuotettiin 60 ml:aan THF:a ja jäähdytettiin -78°C :seen. Kylmään liuokseen lisättiin LiHMDS :a (20 ml, 1,0 M THF:ssa, 20 mmol) ja sitä sekoitettiin 20 minuuttia. Tähän liuokseen

lisättiin 2-TBSoksi-2-sykloheksenonia (3,8 g, 16,8 mmol), joka oli 20 ml:ssa THF:a. Reaktio saatettiin 0 °C:seen välittömästi ja sitä sekoitettiin 30 minuuttia. Trimetyylisilyyli-
 5 lisilyyli-
 ja sekoitettiin 30 minuuttia. Liuos laimennettiin pentaanilla ja pestiin vedellä, kuivatettiin (MgSO₄) ja väkevöitiin. Jäännös kromatografoitiin piidioksilla (200:1 heksaani/etyyliasetatti), jolloin saatiin 5,22 g haluttua tuotetta (65 %) ja 627 mg diyneeniä otettiin talteen.

10 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,30 (m, 2H), 6,98 (m, 3H), 5,84 (m, 2H), 4,85 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 4,81 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 2,02 (m, 4H), 1,68 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,22 (s, 12H), 0,19 (s, 3H);

15 (d) (Z)-6-[[[(1,1-dimetyylietyyli)dimetyyli]silyylioksi]-6-(7-fenoksi-3-hepteeni-1,5-diynyyli)-1-trimetyyli-silyylioksisyklohekseniheksakarbonyyli-kobolttikompleksi

20 Liuokseen, jossa oli oktakarbonylidikobolttia (4,0 g, 11,7 mmol) 70 ml:ssa heptaaania, lisättiin vaiheen (c) tuote (5,2 g, 10,8 mmol), joka oli 30 ml:ssa heptaaania. Liuosta sekoitettiin 2,5 tuntia, se väkevöitiin ja jäännös kromatografoitiin silikageelillä (98:2 heksaani/kloroformi), jolloin saatiin 5,88 g haluttua kobolttikompleksia päätuotteena (71 %) ja 1,06 g vähäisempää kobolttikompleksoitunutta isomeeria (13 %).

25 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,28 (m, 2H), 6,98 (m, 3H), 6,67 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,82 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 2,01 (m, 4H), 1,75 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 0,87 (s, 9H), 0,17 (s, 12H), 0,14 (s, 3H);

30 (e) 1-[[[(1,1-dimetyylietyyli)dimetyyli]silyylioksi]bis-
 syklo[7.3.1]trideka-2,6-diyni-4-eeni-13-oni, heksakarbonyyli-kobolttikompleksi

35 Vaiheen (d) kobolttikompleksoituneeseen päätuotteen (5,02 g, 6,54 mmol), joka oli 265 ml:ssa dikloorime-
 taanissa -15 °C:ssa, lisättiin etyylialumiinidikloridia

(3,8 ml, 1,8 M tolueenissa, 6,84 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia ja se kaadettiin veteen. Orgaaninen fraktio erotettiin ja vesifraktio pestiin heksaanilla. Orgaaniset fraktiot yhdistettiin, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä (30:1 heksaani/etyyliasetatti), jolloin saatiin 2,64 g tummanpunaista kiinteää ainetta (67 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6,97 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 5,73 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 4,22 (t, $J = 15,1$ Hz, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,39 (br d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,90 - 1,68 (m, 4H), 0,84 (s, 9H), 0,12 (s, 3H), 0,04 (s, 3H);

(f) 1-[[[(1,1-dimetyylietyyli)dimetyyli]silyylioksi]bisyklo[7.3.1]trideka-2,6-diyyini-4-eeni-13-oni

Vaiheen (c) syklistoituu kobolttikompleksiin (1,21 g, 2,0 mmol) lisättiin 41 ml 95-%:ista etanolia ja ferrinitraattinonahydraattia (4,05 g, 10,0 mmol) ja liuosta sekoitettiin kolme tuntia. Lisättiin vielä toinen ekvivalentti ferrinitraattia (807 mg, 2,0 mmol) ja reaktiota sekoitettiin vielä kaksi tuntia. Liuos laimennettiin eetterillä ja pestiin vedellä ja suolaliuoksella. Orgaaninen fraktio kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä (40:1 heksaani/etyyliasetatti), jolloin saatiin 541 mg valkoista kiteistä kiinteää ainetta (86 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5,85 (s, 2H), 3,20 (dd, $J = 17,5, 3,0$ Hz, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,40 (dd, $J = 17,5, 3,0$ Hz, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,19 (s, 3H), 0,17 (s, 3H);

(g) 1-hydroksibisyklo[7.3.1]trideka-2,6-diyyini-4-eeni-13-oni

Liuos, jossa oli 1,0 M tetra-n-butyyl ammoniumfluoridia THF:ssä (0,3375 ml & mmol), lisättiin liuokseen, jossa oli 96,5 mg (0,3375 mmol) vaiheen (f) tuotetta, sekoittaen 5 ml:ssä THF:a 25 °C:ssä, N_2 -atmosfäärissä. 30

minuutin kuluttua lisättiin 50 ml vettä ja seos uutettiin kolme kertaa 25 ml:lla dietyylieetteriä. Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin kylläisellä suolaliuoksella ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Tuikekromatografoimalla (kahdesti) silikageelillä käyttäen 20-%:ista EtOAc/heksaania saatiin 44 mg (72 %) otsikon yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena:

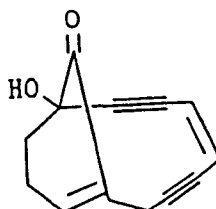
IR (NaCl) 3466, 2200, 1718, 1456, 1424 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3) δ 5,82 (s, 2H), 4,04 (bs, -OH), 3,19 (dd, $J = 17,6, 2,44$ Hz, 1H), 2,85 - 2,70 (m, 2H), 2,51 - 2,41 (m, 2H), 2,05 - 1,85 (m, 2H), 1,78 - 1,65 (m, 2H).

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 207,17, 125,33, 122,19, 99,98, 97,42, 90,32, 84,14, 72,11, 47,75, 33,73, 24,11, 24,02, 18,40.

Esimerkki 15

1-hydroksibisyyklo[7.3.1]trideka-4,9-dieeni-2,6-diyyini-13-oni



(a) 1-[[[(1,1-dimetyylietyyli)dimetyyli]silyyloksi]-bisyyklo[7.3.1]trideka-4,9-dieeni-2,6-diyyini-13-oni

Esimerkin 14 tuotteeseen (593 mg, 1,88 mmol), joka oli 40 ml:ssa THF:a -78°C :ssa, lisättiin KHMDS:ä (4,7 ml, 0,5 M tolueenissa, 2,35 mmol) ja sitä sekoitettiin 20 minuuttia. 2,2'-dipyridyylidisulfidia (515 mg, 2,34 mmol), joka oli 2 ml:ssa THF:a, lisättiin syväväriin enolaattiin. Reaktiota pidettiin -78°C :ssa 30 minuuttia ja sitten se kaadettiin veteen ja laimennettiin eetterillä. Orgaaninen fraktio kuivattiin (MgSO_4), väkevöitiin ja kromatografoitiin piidioksidilla (20:1 heksaani/etyyliasetaat-

ti), jolloin saatiin 583 mg 9-(2-pyridyyli)substituotua lähtöainetta (73 %), joka hapetettiin välittömästi.

Tämä sulfidi (585 mg, 1,376 mmol) liuotettiin 27 ml:aan dikloorimetaania ja jäähdytettiin 0 °C:seen. 5 Kylmään liuokseen lisättiin mCPBA:ta (453 mg, 55 %, 1,44 mmol) ja liuosta sekoitettiin 30 minuuttia. Kylmä haude poistettiin ja liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa neljä tuntia. Liuos laimennettiin kloroformilla ja pestiin kylläisellä bikarbonaatilla, kuivattiin (MgSO₄) ja 10 väkevöitiin. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä (30:1 heksaani/etyyliasetatti), jolloin saatiin 412 mg haluttua tuotetta valkoisena kiinteänä aineena (70 %).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6,34 (br t, J = 3,0 Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 3,66 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,99 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 15 0,92 (s, 9H), 0,21 (s 3H), 0,17 (s, 3H);

(b) 1-hydroksibisyklo[7.3.1]trideka-4,9-dieeni-2,6-diiyni-13-oni

Vaiheen (a) tuotteeseen (73 mg, 0,234 mmol) lisättiin 20 10,5 ml asetonitriiliä ja 1,8 ml 48-%:ista HF:a ja liuosta sekoitettiin muovisessa reaktioastiassa 18 tuntia. Liuos laimennettiin kloroformilla ja pestiin vedellä. Vesifraktio uutettiin kloroformilla ja orgaaniset fraktiot yhdistettiin, kuivattiin (K₂CO₃) ja väkevöitiin. Jäännös 25 kromatografoitiin silikageelillä (5:1 heksaani/etyyliasetatti), jolloin saatiin 44 mg otsikon yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (96 %).

IR (KBr) 3468, 2186 (w), 1692, 1640, 1364, 1340, 1128, 1108, 1046, 964 cm⁻¹;

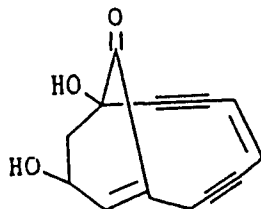
30 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6,48 (m, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,77 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,04 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,51 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,06 (m, 1H);

35 ¹³C-NMR (CDCl₃, 75,5 MHz) δ 192,8, 141,2, 135,4, 124,4, 121,2, 99,9, 95,5, 90,6, 87,4, 72,0, 32,0, 24,8, 23,9;

MS (DCI) m/z 199 MH⁺, 181 MH⁺-OH), 153 (MH⁺-CO);

Esimerkki 16

1,11-dihydroksibisyklo[7.3.1]trideka-4,9-dieeni-
2,6-diyyni-13-oni



(a) 1-[[[(1,1-dimetyylietyyli)dimetyyli]silyylioksi-
si]-11-hydroksibisyklo[7.3.1]trideka-4,9-dieeni-2,6-diyy-
ni-13-oni ja 1-[[[(1,1-dimetyylietyyli)dimetyyli]silyylioksi-
si]bisyklo[7.3.1]trideka-4,9-dieeni-2,6-diyyni-11,13-dioni

Esimerkin 15 vaiheen (a) tuotteeseen (142 mg, 0,45
mmol), joka oli 25 ml:ssa dioksaania, lisättiin seleeni-
dioksidia (164 mg, 1,47 mmol) ja liuosta kuumennettiin
90 °C:seen viisi tuntia. Liuos laimennettiin kloroformilla
ja pestiin bikarbonaatilla. Vesifraktio uutettiin kloro-
formilla ja orgaaniset fraktiot yhdistettiin ja kuivatettiin
(MgSO₄). Liuos väkevöitiin ja jäänös kromatografoitiin
silikageelillä (3:1 heksaani/etyyliasetatti), jolloin
saatiin 82 mg allyylialkoholia (55 %), 6 mg dionia (4 %)
ja 20 mg talteen otettua lähtöaine-enonia (14 %).

enoni:

IR (filmi) 3424, 2956, 2930, 2856, 2194 (w), 1716,
1256, 1162, 1040, 1014, 976, 834, 782 cm⁻¹;

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6,38 (t, J = 2,5 Hz, 1H),
5,82 (ABq, 2H), 4,55(m, 1H), 3,73 (d, J = 16,6 Hz, 1H),
3,04 (d J = 16,6 Hz, 1H), 2,80 (ddd, J = 12,9, 6,1, 20 Hz,
1H), 2,08 (dd, J = 12,9, 9,6 Hz, 1H), 0,92 (s, 9H), 0,21
(s, 3H), 0,18 (s, 3H);

MS (DCI) m/z 329 (MH⁺), 311 (MH⁺-OH), 271 (MH⁺-tBu),
197 (MH⁺-OSiMe₂tBu)

dioni:

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6,39 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,84 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 17,4, 1,7 Hz, 1H), 3,21 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,20 (s, 3H), 0,17 (s, 3H);

(b) 1,11-dihydroksibisyklo[7.3.1]trideka-4,9-dieeni-2,6-diiyni-13-oni

Vaiheen (a) suojattuun allyylialkoholiin (88 mg, 0,268 mmol) lisättiin 8,5 ml asetonitriiliä ja 2,5 ml 48-%:ista HF:a ja reaktiota sekoitettiin 30 tuntia. Liuos laimennettiin kloroformilla ja pestiin vedellä. Vesifraktio uutettiin kloroformilla ja orgaaniset fraktiot yhdistettiin ja kuivattiin K₂CO₃:lla. Liuos väkevöitiin ja kromatografoitiin piidioksidilla (1:1 heksaani/etyyliasetatti), jolloin saatiin 58 mg otsikon yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (kvantitatiivinen).

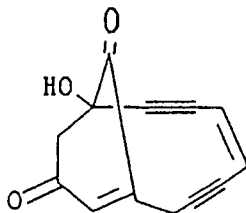
IR (KBr) 3388, 2188 (w), 1706, 1156, 1038 cm⁻¹;

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6,50 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 5,80 (ABq, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,04 (br s, 1H), 3,70 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,91 (d, ABq, 1H), 2,02 (Abq, 1H);

¹³C-NMR (DMSO, 75,5 MHz) δ 194,1, 144,4, 136,5, 125,6, 122,6, 101,3, 97,6, 91,2, 88,9, 74,0, 67,2, 44,0, 24,9;

Esimerkki 17

1-hydroksibisyklo[7.3.1]trideka-4,9-dieeni-2,6-diiyni-11,13-dioni.



Silyylisuojattu dioni, joka saatiin esimerkissä 16, vaiheessa (a), liuotettiin 4,25 ml:aan asetonitriiliä ja

sitä sekoitettiin 0,75 ml:ssa 48-%:ista HF:a 24 tuntia. Liuos laimennettiin kloroformilla ja pestiin vedellä. Orgaaninen fraktio kuivattiin K_2CO_3 :lla, väkevöitiin ja jään-

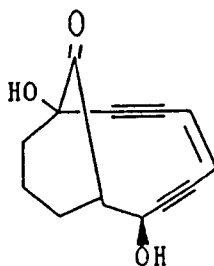
5 liasetaatti), jolloin saatiin 4,5 mg suojattua dionia (k88 %).

1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 6,48 (s, 1H), 5,87 (s, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,88 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 3,26 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 2,94 (d, J = 17,6

10 Hz, 1H);

Esimerkki 18

1,8-dihydroksibisyklo[7.3.1.]trideka-4-eeni-2,6-diyyni-13-oni



Bromia (0,341 ml) lisättiin tipoittein liuokseen, jossa oli 1,5 g (6,62 mmol) 2-(t-butyylidimetyylisilyylioksi)-2-sykloheksenonia, sekoittaen 100 ml:ssa CH_2Cl_2 :ssa 25 °C:ssa typpi-atmosfäärissä. Bromin väri oli lähes kadonnut, kun lisäys oli suoritettu. Viiden minuutin kuluttua lisättiin 2,2 ml trietyyliamiinia ja reaktiota sekoitettiin 2,5 tuntia. Reaktio kaadettiin 50 ml:aan vettä ja uutettiin. Vesikerros uutettiin uudelleen 10 ml:lla CH_2Cl_2 :ta ja yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla. Väkevöimällä tyhjössä saatiin kyllänsä kiinteää ainetta, joka puhdistettiin tuikekromatografoimalla silikageelillä, käyttäen eluentina 3 - 5-%:ista etyyliasetaattia, joka oli heksaanissa. Väkevöimällä tuotefraktiot tyhjössä saatiin 1,85 g (91 %) valkoista kiteistä kiinteää ainetta, joka oli haluttua

25

30

35

3-bromi-2-TBSoksi-2-sykloheksenonia. Spektroskopia osoitti, että tämä aine oli noin 95-%:isesti puhdasta ja että se sisälsi noin 5 % lähtöaine-enonia.

1,0 M liuos, jossa oli litiumbistrimetyylisilyyliamidia tetrahydrofuraanissa (5,7 ml), lisättiin liuokseen, jossa oli 0,97 g (5,44 mmol) (Z)-1-litio-7,7-dietoksi-3-hepteeni-1,5-diynyliä 54 ml:ssa THF:a, sekoittaen -78 °C:ssa. Liuos, jossa oli edellä valmistettu bromidi (1,58 g, 5,18 mmol) 10 ml:ssa THF:a -78 °C:ssa, lisättiin kanyylin kautta minuutin aikana. Jäähdytyslauteet poistettiin ja reaktion annettiin sekoittua ympäristön lämpötilassa (25 °C) 1,25 tuntia. Reaktio kaadettiin 200 ml:aan vettä ja uutettiin 300 ml:lla 3:1 dietyylieetteri/etyyliasettaattia. Vesikerros uutettiin uudelleen 100 ml:lla dietyylieetteriä ja sitten yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin 100 ml:lla kylläistä suolaliuosta. Uutteet kuivatettiin natriumsulfaattilla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjiössä, jolloin saatiin 2,22 g ruskeaa siirappia, joka oli ¹H-NMR:n mukaan seos, jossa oli pää- ja sivu-bromiketoni- (Z)-2-bromi-6-TBSoksi-6-(7,7-dietoksi-3-hepteeni-1,5-diynyli)sykloheksanonia. Tämä käsittelemätön aine käytettiin suoraan kobolttikompleksinmuodostusvaiheessa.

Oktakarbonyylidikobolttia (0,17 g) lisättiin liuokseen, jossa oli 0,241 g bromiketoneja 15 ml:ssa CH₂Cl₂:ta, sekoittaen 25 °C:ssa N₂-atmosfäärissä. Reaktiota sekoitettiin yksi tunti, se väkevöitiin tyhjiössä ja puhdistettiin tuikekromatografoimalla. Eristämällä ainoastaan päätuote saatiin 166 mg tummaa punertavan purppuranpunaista öljyä, joka oli yksittäinen yhdiste ja haluttu (Z)-2-bromi-TBSoksi-6-(7,7-dietoksi-3-hepteeni-1,5-diynyli)sykloheksanonin kobolttikompleksi.

Titaani(IV)tetrakloridia (71 µl) lisättiin yhdessä erässä liuokseen, jossa oli edellä oleva kobolttikompleksoitu (Z)-2-bromi-6-TBSoksi-6-(7,7-dietoksi-3-hepteeni-1,5-diynyli)sykloheksanoni (166 mg) ja DABCO:ta (25 mg)

15 ml:ssa CH_2Cl_2 :ta, sekoittaen $-78\text{ }^\circ\text{C}$:ssa typpiatmosfäärissä. Reaktiota sekoitettiin viisi minuuttia ja sitten se kaadettiin veteen. Reaktio uutettiin ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Suodattamalla, väkevöimällä ja puhdistamalla tuikekromatografoimalla silikageelillä, käyttäen 5- $\%$:ista etyyliasetaattia, joka oli heksaanissa, saatiin 121 mg haluttua kobolttikompleksoitua (Z)-2-bromi-6-TBSoksi-6-(7-okso-3-hepteeni-1,5-diynyyli)sykloheksanoniapurppuranpunaisena öljynä.

10 Aktivoituja sinkkirakeita (19 mg) lisättiin liuokseen, jossa oli 0,21 ml 1,0 M Et_2AlCl :a heksaaneissa, 2,0 ml $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$:ää, 2 mg VuBr :a ja 0,121 g kobolttikompleksoitua (Z)-2-bromi-6-TBSoksi-6-(7-okso-3-hepteeni-1,5-diynyyli)sykloheksanonia, sekoittaen $2\text{ }^\circ\text{C}$:ssa 4,5 ml:ssa
15 kuivaa THF:a. Reaktion annettiin lämmetä $10\text{ }^\circ\text{C}$:seen 20 minuutin aikana ja sitten sen annettiin sekoittua 60 minuuttia, jona aikana lämpötila pidettiin $10 - 20\text{ }^\circ\text{C}$:ssa. Reaktio kaadettiin 40 ml:aan 1 N HCl :a ja 50 ml:aan dietyylieetteriä ja uutettiin. Vesikerros uutettiin uudelleen 10 ml:lla dietyylieetteriä ja yhdistetyt orgaaniset
20 uutteet kuivattiin natriumsulfaatilla. Suodattamalla, väkevöimällä tyhjössä ja puhdistamalla tuikekromatografoimalla silikageelillä, käyttäen eluenttina 5- $\%$:ista, sitten 10- $\%$:ista etyyliasetaattia, joka oli heksaanissa, saatiin
25 35 mg punertavaa purppuranpunaista öljyä, joka oli haluttu kobolttikompleksoitu 8-hydroksi-1-TBSoksibisyklo[7.3.1]-trideka-4-eeni-2,6-diyyini-13-oni.

Kiinteää $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{ H}_2\text{O}$:ta (0,48 g) lisättiin yhtenä eränä liuokseen, jossa oli 0,24 g kobolttikompleksoitua
30 8-hydroksi-1-TBSoksibisyklo[7.3.1]trideka-4-eeni-2,6-diyyini-13-onia, sekoittaen 45 ml:ssa CH_2Cl_2 :ta $25\text{ }^\circ\text{C}$:ssa. Reaktiota sekoitettiin kolme tuntia ja lisättiin vielä 155 ml CH_2Cl_2 :ta ja 0,66 g ferrinitraattia. Reaktiota sekoitettiin
40 minuuttia ja sitten lisättiin vielä 0,71 g ferrinitraattia. Reaktiota sekoitettiin yksi tunti ja sitten li-

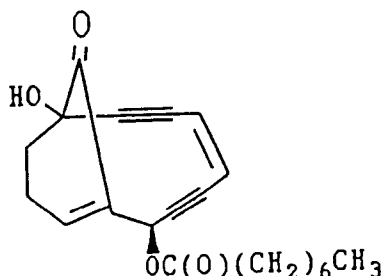
sättiin 200 ml vettä. Reaktio uutettiin ja vesikerros uutettiin uudelleen 200 ml:lla dietyylieetteriä. Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin kylläisellä suolaliuoksella ja sitten se kuivattiin natriumsulfaattilla. Tuikekromatografoimalla silikageelillä, käyttäen eluenttina 3-%:ista, sitten 5-%:ista etyyliasetaattia, joka oli heksaanissa, saatiin 72 mg haluttua 8-hydroksi-1-TBSoksibisyklo[7.3.1]-trideka-4-eeni-2,6-diyyini-13-onia harmahtavan valkoisena kiinteänä aineena.

Trifluorimetaanisulfonihappoa (16 µl) lisättiin yhdessä erässä liuokseen, jossa oli 65 mg 8-hydroksi-1-TBSoksibisyklo[7.3.1]trideka-4-eeni-2,6-diyyini-13-onia 20 ml:ssa CH_2Cl_2 :ta, sekoittaen 1 g:ssa 2 Å molekyyliseuloja 25 °C:ssa. Reaktiota sekoitettiin 10 minuuttia ja sitten se kaadettiin 10-%:iseen NaHCO_3 :iin ja CH_2Cl_2 :een. Seos uutettiin ja orgaaniset uutteet kuivattiin natriumsulfaattilla. Suodattamalla, väkevöimällä ja puhdistamalla tuikekromatografoimalla silikageelillä, käyttäen eluenttina 1:1 dietyylieetteri/heksaania, saatiin 26 mg haluttua 1,8-dihydroksibisyklo[7.3.1]trideka-4-eeni-2,6-diyyini-13-onia:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 5,90 (s, 2H), 4,57 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,83 (s, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,20 - 1,60 (m, 4H).

Esimerkki 19

1-hydroksi-8-n-oktanoyylioksibisyklo[7.3.1]trideka-4,9-dieeni-2,6-diyn-13-oni



Oktaanoyylikloridia (0,040 ml, 0,23 mmol) lisättiin yksittäisenä annoksena ruiskun kautta liuokseen, jossa oli

1,8-dihydroksibisyklo[7.3.1]trideka-4,9-dieeni-2,6-diyn-13-onia (esimerkin 4 tuote, 42 mg, 0,196 mmol) pyridiinissä (1 ml), sekoittaen 25 °C:ssa typpi-atmosfäärissä. Välittömästi tämän jälkeen tähän lisättiin 4-(N,N-dimetyyliamino)pyridiiniä (5 mg). 35 minuutin kuluttua lisättiin vielä oktanoyylikloridia (0,005 ml, 0,03 mmol). Sekoittamista jatkettiin vielä 50 minuutin ajan ja sitten lisättiin vielä erä oktanoyylikloridia (0,005 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 25 minuuttia ja sitten se väkevöitiin tyhjössä. Tuikekromatografoimalla silikageelillä (kahdesti) käyttäen gradienttia, joka käsitti 45 - 20-%:isen dietyylieetteri/heksaanin eluenttina, saatiin otsikon yhdiste (66 mg, 100 %) heikosti keltaisena kiteisenä kiinteänä aineena;

¹H-NMR (CDCl₃) δ 6,70 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,89 (ABq, J_{AB} = 10,1 Hz, 2H), 4,14 (bs, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,36 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 0,87 (t, J = 8,1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 191,5, 173,3, 142,9, 134,4, 124,2, 123,4, 96,5, 95,8, 90,3, 90,1, 72,1, 68,0, 34,1, 31,6, 24,6, 24,2, 22,6, 14,0, 31,8, 29,0, 28,8.

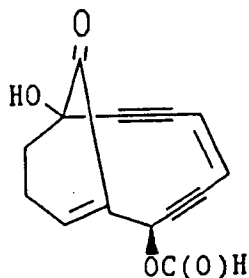
IR (KBr) 3380, 2930, 2886, 1714 (b), 1028 cm⁻¹.

FAB HRMS MH⁺ laskettu yhdisteelle C₂₁H₂₅O₄: 341,1753.

Saatu arvo: 341,1742.

Esimerkki 20

1-hydroksi-8-formyylioksi-bisyklo[7.3.1]trideka-4,9-dieeni-2,6-diyn-13-oni



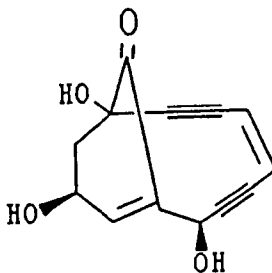
Liuos, jossa oli 1,8-dihydroksibisyklo[7.3.1]trideka-4,9-dieeni-2,6-diyn-13-onia (esimerkin 4 tuote, 53 mg, 0,25 mmol) kuivassa pyridiinissä (2 ml) typpi-atmosfäärissä, jäädytettiin -15 °C:seen ja lisättiin etikka-muurahaishappoanhydridiä (21 µl). Kahden tunnin kuluttua lisättiin pieniä 4-(N,N-dimetyyliamino)pyridiinikiteitä yhtä aikaa lisäämäärän kanssa etikka-muurahaishappoanhydridiä (21 µl). Liuotin poistettiin korkeatyhjössä tunnin kuluttua ja jäännös kromatografoitiin kahdesti silikageelillä, eluoiden ensin seoksella, jossa oli etyyliasetatti:heksaania = 1:9 - 1:1, ja sitten seoksella, jossa oli dietyylietteri:heksaania = 1:9 - 1:1, jolloin saatiin otsikon yhdiste valkoisena kiinteänä aineena (37 mg, 62 %):

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,17 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,74 - 6,71 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,93 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 1,4, 9,5 Hz), 4,11 (s, 1H), 2,63 - 2,43 (m, 3H), 2,18 - 2,02 (m, 1H).

IR (KBr) 3480, 2190, 1720, 1690, 1160, 1120 cm⁻¹.

Esimerkki 21

1,8,11-trihydroksibisyklo[7.3.1]trideka-4,9-dieeni-2,6-diyn-13-oni

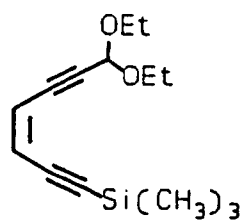


Liuokseen, jossa oli 1,8-dihydroksibisyklo[7.3.1]trideka-4,9-dieeni-2,6-diyn-13-onia (esimerkin 4 tuote, 73 mg, 0,34 mmol) dioksaanissa (10 ml), lisättiin seleeni-dioksidia (117 mg, 1,05 mmol) ja liuosta kuumennettiin 85 °C:seen kuudeksi tunniksi. Liuos laimennettiin kloroformilla ja pestiin bikarbonaatilla. Vesifraktiot uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla ja orgaaniset fraktiot

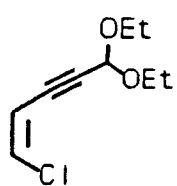
yhdistettiin ja kuivattiin (MgSO_4). Liuos väkevöitiin ja jäännös kromatografoitiin silikageelillä (2:1 heksaani/etyyliasetatti, sitten 1:1 heksaani/etyyliasetatti), jolloin saatiin otsikon yhdiste 10 mg, 12 %) ja lähtöainetta (22 mg, 30 %).

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6,56 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,30 (br d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,36 (br d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,90 (br s, 1H), 2,90 (ddd, $J = 12,9, 5,9, 1,9$ Hz, 1H), 2,07 (dd, $J = 12,9, 9,7$ Hz, 2H).

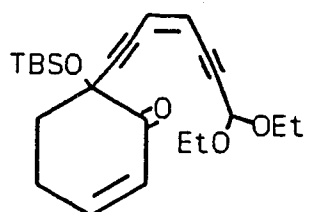
Yhdiste A



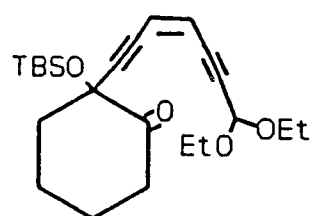
Yhdiste B



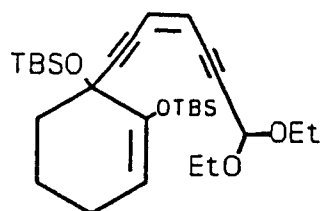
Yhdiste C



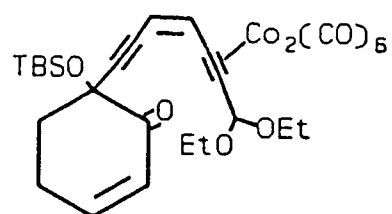
Yhdiste D



Yhdiste E



Yhdiste F



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

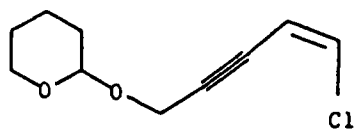
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

Chemical structure of compound 10: A cyclohexene ring with a TBSO group and a double bond. Attached to the ring is a side chain containing a triple bond, a double bond, a carbonyl group, and a hexamethylphosphorine group.

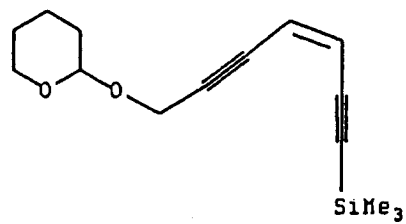
Chemical structure of compound 1: A cyclohexane ring with a TBSO group, an EtO group, and a SePh group. A double bond is shown between the TBSO and EtO groups.

CC1=CC=C(C=C1)SC2=CC(=O)C(O)C=C2CC1=CC=C(C=C1)S[C@H]2C=CC(=O)C[C@H]2OSi(C)(C)CCC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)C2=CC(=C(C=C2)C(=O)O[Si](C)(C)C)C3=CC=CC=C3CCOC(=O)C1=CC=CC=C1S(=O)(=O)C2CCCCC2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10C11=CC=CC=C11C12=CC=CC=C12C13=CC=CC=C13C14=CC=CC=C14C15=CC=CC=C15C16=CC=CC=C16C17=CC=CC=C17C18=CC=CC=C18C19=CC=CC=C19C20=CC=CC=C20C21=CC=CC=C21C22=CC=CC=C22C23=CC=CC=C23C24=CC=CC=C24C25=CC=CC=C25C26=CC=CC=C26C27=CC=CC=C27C28=CC=CC=C28C29=CC=CC=C29C30=CC=CC=C30C31=CC=CC=C31C32=CC=CC=C32C33=CC=CC=C33C34=CC=CC=C34C35=CC=CC=C35C36=CC=CC=C36C37=CC=CC=C37C38=CC=CC=C38C39=CC=CC=C39C40=CC=CC=C40C41=CC=CC=C41C42=CC=CC=C42C43=CC=CC=C43C44=CC=CC=C44C45=CC=CC=C45C46=CC=CC=C46C47=CC=CC=C47C48=CC=CC=C48C49=CC=CC=C49C50=CC=CC=C50C51=CC=CC=C51C52=CC=CC=C52C53=CC=CC=C53C54=CC=CC=C54C55=CC=CC=C55C56=CC=CC=C56C57=CC=CC=C57C58=CC=CC=C58C59=CC=CC=C59C60=CC=CC=C60C61=CC=CC=C61C62=CC=CC=C62C63=CC=CC=C63C64=CC=CC=C64C65=CC=CC=C65C66=CC=CC=C66C67=CC=CC=C67C68=CC=CC=C68C69=CC=CC=C69C70=CC=CC=C70C71=CC=CC=C71C72=CC=CC=C72C73=CC=CC=C73C74=CC=CC=C74C75=CC=CC=C75C76=CC=CC=C76C77=CC=CC=C77C78=CC=CC=C78C79=CC=CC=C79C80=CC=CC=C80C81=CC=CC=C81C82=CC=CC=C82C83=CC=CC=C83C84=CC=CC=C84C85=CC=CC=C85C86=CC=CC=C86C87=CC=CC=C87C88=CC=CC=C88C89=CC=CC=C89C90=CC=CC=C90C91=CC=CC=C91C92=CC=CC=C92C93=CC=CC=C93C94=CC=CC=C94C95=CC=CC=C95C96=CC=CC=C96C97=CC=CC=C97C98=CC=CC=C98C99=CC=CC=C99C100=CC=CC=C100C101=CC=CC=C101C102=CC=CC=C102C103=CC=CC=C103C104=CC=CC=C104C105=CC=CC=C105C106=CC=CC=C106C107=CC=CC=C107C108=CC=CC=C108C109=CC=CC=C109C110=CC=CC=C110C111=CC=CC=C111C112=CC=CC=C112C113=CC=CC=C113C114=CC=CC=C114C115=CC=CC=C115C116=CC=CC=C116C117=CC=CC=C117C118=CC=CC=C118C119=CC=CC=C119C120=CC=CC=C120C121=CC=CC=C121C122=CC=CC=C122C123=CC=CC=C123C124=CC=CC=C124C125=CC=CC=C125C126=CC=CC=C126C127=CC=CC=C127C128=CC=CC=C128C129=CC=CC=C129C130=CC=CC=C130C131=CC=CC=C131C132=CC=CC=C132C133=CC=CC=C133C134=CC=CC=C134C135=CC=CC=C135C136=CC=CC=C136C137=CC=CC=C137C138=CC=CC=C138C139=CC=CC=C139C140=CC=CC=C140C141=CC=CC=C141C142=CC=CC=C142C143=CC=CC=C143C144=CC=CC=C144C145=CC=CC=C145C146=CC=CC=C146C147=CC=CC=C147C148=CC=CC=C148C149=CC=CC=C149C150=CC=CC=C150C151=CC=CC=C151C152=CC=CC=C152C153=CC=CC=C153C154=CC=CC=C154C155=CC=CC=C155C156=CC=CC=C156C157=CC=CC=C157C158=CC=CC=C158C159=CC=CC=C159C160=CC=CC=C160C161=CC=CC=C161C162=CC=CC=C162C163=CC=CC=C163C164=CC=CC=C164C165=CC=CC=C165C166=CC=CC=C166C167=CC=CC=C167C168=CC=CC=C168C169=CC=CC=C169C170=CC=CC=C170C171=CC=CC=C171C172=CC=CC=C172C173=CC=CC=C173C174=CC=CC=C174C175=CC=CC=C175C176=CC=CC=C176C177=CC=CC=C177C178=CC=CC=C178C179=CC=CC=C179C180=CC=CC=C180C181=CC=CC=C181C182=CC=CC=C182C183=CC=CC=C183C184=CC=CC=C184C185=CC=CC=C185C186=CC=CC=C186C187=CC=CC=C187C188=CC=CC=C188C189=CC=CC=C189C190=CC=CC=C190C191=CC=CC=C191C192=CC=CC=C192C193=CC=CC=C193C194=CC=CC=C194C195=CC=CC=C195C196=CC=CC=C196C197=CC=CC=C197C198=CC=CC=C198C199=CC=CC=C199C200=CC=CC=C200C201=CC=CC=C201C202=CC=CC=C202C203=CC=CC=C203C204=CC=CC=C204C205=CC=CC=C205C206=CC=CC=C206C207=CC=CC=C207C208=CC=CC=C208C209=CC=CC=C209C210=CC=CC=C210C211=CC=CC=C211C212=CC=CC=C212C213=CC=CC=C213C214=CC=CC=C214C215=CC=CC=C215C216=CC=CC=C216C217=CC=CC=C217C218=CC=CC=C218C219=CC=CC=C219C220=CC=CC=C220C221=CC=CC=C221C222=CC=CC=C222C223=CC=CC=C223C224=CC=CC=C224C225=CC=CC=C225C226=CC=CC=C226C227=CC=CC=C227C228=CC=CC=C228C229=CC=CC=C229C230=CC=CC=C230C231=CC=CC=C231C232=CC=CC=C232C233=CC=CC=C233C234=CC=CC=C234C235=CC=CC=C235C236=CC=CC=C236C237=CC=CC=C237C238=CC=CC=C238C239=CC=CC=C239C240=CC=CC=C240C241=CC=CC=C241C242=CC=CC=C242C243=CC=CC=C243C244=CC=CC=C244C245=CC=CC=C245C246=CC=CC=C246C247=CC=CC=C247C248=CC=CC=C248C249=CC=CC=C249C250=CC=CC=C250C251=CC=CC=C251C252=CC=CC=C252C253=CC=CC=C253C254=CC=CC=C254C255=CC=CC=C255C256=CC=CC=C256C257=CC=CC=C257C258=CC=CC=C258C259=CC=CC=C259C260=CC=CC=C260C261=CC=CC=C261C262=CC=CC=C262C263=CC=CC=C263C264=CC=CC=C264C265=CC=CC=C265C266=CC=CC=C266C267=CC=CC=C267C268=CC=CC=C268C269=CC=CC=C269C270=CC=CC=C270C271=CC=CC=C271C272=CC=CC=C272C273=CC=CC=C273C274=CC=CC=C274C275=CC=CC=C275C276=CC=CC=C276C277=CC=CC=C277C278=CC=CC=C278C279=CC=CC=C279C280=CC=CC=C280C281=CC=CC=C281C282=CC=CC=C282C283=CC=CC=C283C284=CC=CC=C284C285=CC=CC=C285C286=CC=CC=C286C287=CC=CC=C287C288=CC=CC=C288C289=CC=CC=C289C290=CC=CC=C290C291=CC=CC=C291C292=CC=CC=C292C293=CC=CC=C293C294=CC=CC=C294C295=CC=CC=C295C296=CC=CC=C296C297=CC=CC=C297C298=CC=CC=C298C299=CC=CC=C299C300=CC=CC=C300C301=CC=CC=C301C302=CC=CC=C302C303=CC=CC=C303C304=CC=CC=C304C305=CC=CC=C305C306=CC=CC=C306C307=CC=CC=C307C308=CC=CC=C308C309=CC=CC=C309C310=CC=CC=C310C311=CC=CC=C311C312=CC=CC=C312C313=CC=CC=C313C314=CC=CC=C314C315=CC=CC=C315C316=CC=CC=C316C317=CC=CC=C317C318=CC=CC=C318C319=CC=CC=C319C320=CC=CC=C320C321=CC=CC=C321C322=CC=CC=C322C323=CC=CC=C323C324=CC=CC=C324C325=CC=CC=C325C326=CC=CC=C326C327=CC=CC=C327C328=CC=CC=C328C329=CC=CC=C329C330=CC=CC=C330C331=CC=CC=C331C332=CC=CC=C332C333=CC=CC=C333C334=CC=CC=C334C335=CC=CC=C335C336=CC=CC=C336C337=CC=CC=C337C338=CC=CC=C338C339=CC=CC=C339C340=CC=CC=C340C341=CC=CC=C341C342=CC=CC=C342C343=CC=CC=C343C344=CC=CC=C344C345=CC=CC=C345C346=CC=CC=C346C347=CC=CC=C347C348=CC=CC=C348C349=CC=CC=C349C350=CC=CC=C350C351=CC=CC=C351C352=CC=CC=C352C353=CC=CC=C353C354=CC=CC=C354C355=CC=CC=C355C356=CC=CC=C356C357=CC=CC=C357C358=CC=CC=C358C3

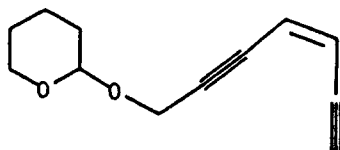
Yhdiste M



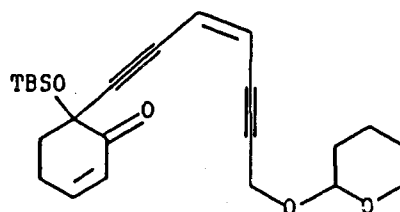
Yhdiste N



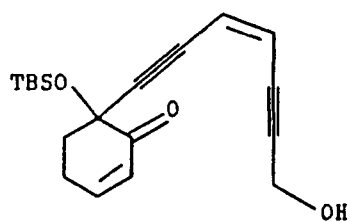
Yhdiste O



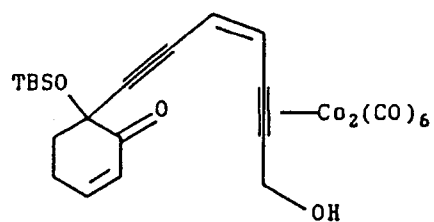
Yhdiste P



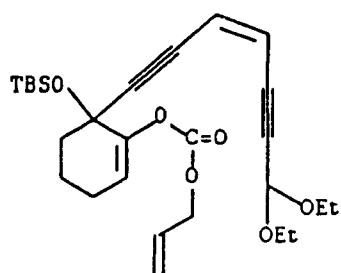
Yhdiste Q



Yhdiste R



Yhdiste S

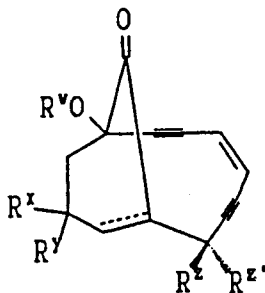


Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä, jolla valmistetaan yhdistettä, jonka kaava on VIIa

5

10



VIIa

jossa

15

---- on kaksoissidos, yksöissidos tai epoksi;
toinen R^x:stä tai R^y:stä on vety ja toinen on vety tai hydroksi; tai

R^x ja R^y ovat yhdessä oksoryhmä;

R^v on vety, -C(O)R^s, -C(O)NR^tR^u tai -C(O)OR^v;

20

R^z ja R^{z'} ovat kumpikin vetyjä, tai toinen niistä on vety ja toinen on hydroksi, -OC(O)R^s, -OC(O)NR^tR^u tai -OC(O)OR^v;

R^s on vety, C₁₋₈-alkyyli, C₃₋₈-sykloalkyyli, C₆₋₁₀-aryyli, C₇₋₁₄-aralkyyli tai kinoksalyyli;

25

R^t ja R^u ovat toisistaan riippumatta vety, C₁₋₈-alkyyli, aminosubstituoitu C₁₋₈-alkyyli, C₃₋₆-sykloalkyyli, C₆₋₁₀-aryyli, C₇₋₁₄-aralkyyli, pyridyyli tai kinoksalyyli;

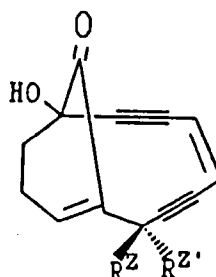
R^v on C₁₋₈-alkyyli, halogeenisubstituoitu C₁₋₈-alkyyli, C₃₋₆-sykloalkyyli, C₆₋₁₀-aryyli tai C₇₋₁₄-aralkyyli;

30

edellyttäen, että kun R^v, R^x, R^y ja R^z ovat kaikki vetyjä ja ---- on kaksoissidos, R^z ei ole hydroksi;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, tunnettu siitä, että menetelmässä:

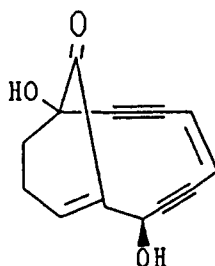
1) saatetaan yhdiste, jonka kaava on



5

jossa toinen R^* :sta tai $R^{*'}:sta$ on vety ja toinen on
 10 vety tai hydroksi, tai sen hydroksisuojattu johdannainen
 reagoimaan seleenidioksidin kanssa; ja poistetaan kaikki
 hydroksiryhmän suojaryhmät, jolloin saadaan kaavan VIIa
 mukainen yhdiste, jossa ---- on kaksoissidos; R^w on hydrok-
 si; toinen $R^*:stä$ tai $R^y:stä$ on hydroksi ja toinen on vety,
 15 tai R^* ja R^y ovat yhdessä oksoryhmä; ja toinen $R^z:sta$ tai
 $R^{z'}:sta$ on vety ja toinen on vety tai hydroksi; tai

2) saatetaan yhdiste, jonka kaava on

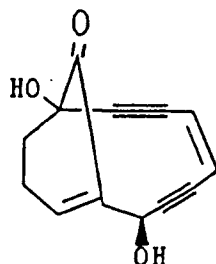


20

25 tai sen johdannainen, jossa yksi hydroksiryhmistä on suo-
 jattu, reagoimaan $R^fCO_2H:n$ tai sen asyloidun ekvivalentin
 kanssa; $R^vOC(O)Cl:n$ tai $R^uN=C=O:n$ tai $C(O)Cl_2:n$ tai $ClC(O)-$
 $C(Cl)_3:n$ kanssa, sen jälkeen $HNR^tR^u:n$ kanssa; ja poistetaan
 kaikki hydroksiryhmän suojaryhmät, jolloin saadaan kaavan
 30 VIIa mukaisia yhdisteitä, joissa ---- on kaksoissidos, R^* ,
 R^y ja $R^{z'}$ ovat kaikki vetyjä, ja ainakin toinen $R^w:stä$ tai
 $R^z:sta$ on $-C(O)R^*$, $-C(O)NR^tR^u$ tai $-C(O)OR^v$; tai

3) saatetaan yhdiste, jonka kaava on

5

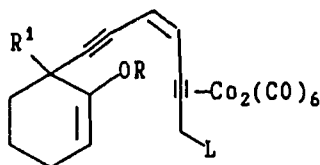


10

reagoimaan peroksidin tai perhapon kanssa, jolloin saadaan kaavan VIIa mukaisia yhdisteitä, joissa ---- on epoksi, R^x , R^y ja $R^{z'}$ ovat kaikki vetyjä, R^w ja R^z ovat hydrokseja; tai

4) saatetaan yhdiste, jonka kaava on

15

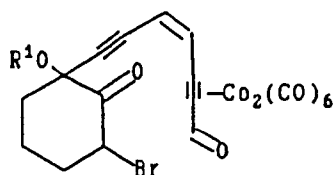


20

jossa R^1 ja R ovat toisistaan riippumatta hydroksiryhmän suojaryhmä, L on lähtevä ryhmä, reagoimaan Lewisi-hapon kanssa; poistetaan kobolttikarbonyyliryhmä; poistetaan hydroksiryhmän suojaryhmä, jolloin saadaan kaavan VIIa mukaisia yhdisteitä, joissa R^x , R^y , R^z ja $R^{z'}$ ovat kaikki vetyjä, R^w on hydroksi ja ---- on yksöissidos; tämän jälkeen käsitellään valinnaisesti näin saatua tuotetta emäksellä, sen jälkeen dipyridyylidisulfidilla; hapetetaan näin saatu yhdiste ja poistetaan hydroksiryhmän suojaryhmä, jolloin saadaan kaavan VIIa mukaisia yhdisteitä, joissa R^x , R^y , R^z ja $R^{z'}$ ovat kukin vetyjä, R^w on hydroksi ja ---- on kaksoissidos; tai

25

5) saatetaan yhdiste, jonka kaava on

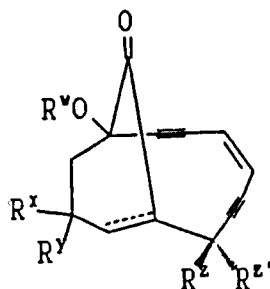


5

reagoimaan sinkin, dietyyli-alumiinikloridin ja titaani-(IV)isopropoksidin kanssa; poistetaan kobolttikarbonyyli-ryhmä; poistetaan hydroksiryhmän suojaryhmä, jolloin saadaan kaavan VIIa mukaisia yhdisteitä, joissa R^x , R^y ja R^z ovat kaikki vetyjä, R^v ja R^z ovat kumpikin hydrokseja ja ---- on yksöissidos.

10

2. Yhdiste, jonka kaava on VIIa



15

VIIa

20

jossa

---- on kaksoissidos, yksöissidos tai epoksi;

25

toinen R^x :stä tai R^y :stä on vety ja toinen on vety tai hydroksi; tai

R^x ja R^y ovat yhdessä oksoryhmä;

R^v on vety, $-C(O)R^s$, $-C(O)NR^tR^u$ tai $-C(O)OR^v$;

30

R^z ja R^z' ovat kumpikin vetyjä, tai toinen niistä on vety ja toinen on hydroksi, $-OC(O)R^s$, $-OC(O)NR^tR^u$ tai $-OC(O)OR^v$;

R^s on vety, C_{1-8} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{6-10} -aryyli, C_{7-14} -aralkyyli tai kinoksalyyli;

35

R^t ja R^u ovat toisistaan riippumatta vety, C_{1-8} -alkyyli, aminosubstituoitu C_{1-8} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{6-10} -aryyli, C_{7-14} -aralkyyli, pyridyyli tai kinoksalyyli;

R^v on C₁₋₈-alkyyli, halogeenisubstituoitu C₁₋₈-alkyyli, C₃₋₆-sykloalkyykli, C₆₋₁₀-aryyli tai C₇₋₁₄-aralkyyli;

edellyttäen, että kun R^w , R^x , R^y ja R^z ovat kaikki vetyjä ja ---- on kaksoissidos, R^z ei ole hydroksi;

5 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola; kun
se valmistetaan patenttivaatimuksen 1 mukaisella menetel-
mällä.