



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU  
UTLAGGNINGSSKRIFT 87927

C (45) Patentti myönnetty  
Patent beviljat 19 03 1988

(51) Kv.1k.5 - Int.c1.5  
C 07F 9/30, 9/572, 9/6503, 9/655, 9/6553, 9/38

(21) Patentihakemus - Patentansökning 882385

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 20.05.88

(24) Alkupäivä - Löpdag 20.05.88

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 23.11.88

(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. -  
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 30.11.92

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet  
22.05.87 US 053238 P 19.10.87 US 109681 P

(71) Hakija - Sökande

1. E.R. Squibb & Sons, Inc., Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, N.J., USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Karanewsky, Donald Steven, 8 Charred Oak Lane, East Windsor, N.J. 08520, USA, (US)
2. Badia, Michael Christopher, 116 Glenview Drive, Lawrenceville, N.J. 08648, USA, (US)
3. Biller, Scott Adams, 136 Nancy Lane, Ewing, N.J. 08638, USA, (US)
4. Gordon, Eric Michael, 126 Laning Avenue, Pennington, N.J. 08534, USA, (US)
5. Sofia, Michael Joseph, 502 White Pine Circle, Lawrenceville, N.J., USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

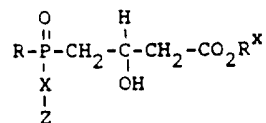
Menetelmä uusien fosforipitoisten HMG-CoA-reduktaasi-inhibiittoreiden valmistamiseksi ja uudet välituotteet  
Förfarande för framställning av nya fosforhaltiga HMG-CoA-reduktasinhibitorer och nya mellanprodukter

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

-----

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee kolesterolin biosynteesin inhibiittoreita ja siten veren kolesterolitasoa alentavina aineina käyttökelpoisia yhdisteitä, joilla on rakenne



jossa R on OH tai siitä muodostettu suolaryhmä tai alempi alkoksi; R<sup>x</sup> on vety tai alkyyl; X on -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -C≡C-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- tai -CH<sub>2</sub>O- (jossa O on sitoutunut Z:aan); ja Z on hydrofobinen ankkuriryhmä (substituoitu aromaattinen tai heterosyklinen ryhmä). Keksintö koskee myös edellä esitettyjen yhdisteiden valmistuksessa käytettäviä uusia välituotteita, näitä yhdisteitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia ja yhdisteiden käyttöä kolesterolin biosynteesin inhiboinnissa.

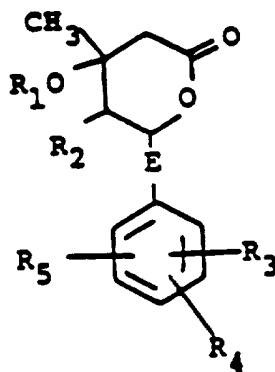
Menetelmä uusien fosforipitoisten HMG-CoA-reduktaasi-inhibiittoreiden valmistamiseksi ja uudet välituotteet

Tämä keksintö koskee uusien fosforia sisältävien yhdisteiden valmistusta, jotka alentavat 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi A -reduktaasin (HMG-CoA-reduktaasin) aktiivisuutta ja ovat siten käyttökelpoisia kolesterolin biosynteesin inhiboinnissa, erityisesti komponentteina veren kolesterolitasoa alentavissa koostumuksissa, sellaisten yhdisteiden valmistuksessa muodostuvia uusia välituotteita ja menetelmiä niiden valmistamiseksi.

F. M. Singer et al., Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 102 (1959) 370, ja F. H. Hulcher, Arch. Biochem. Biophys. 157 (1971) 422, ovat esittäneet eräitä mevalonaattijohdannaisia, jotka inhiboivat kolesterolin biosynteesiä.

Endo et al. ovat esittäneet US-patenttijulkaisussa 4 049 495, 4 137 322 ja 3 983 140 fermentointituotteen, joka on tehokas kolesterolin biosynteesin inhiboinnissa. Tätä tuotetta nimitetään kompaktiiniksi, ja sillä on Brownin et al. (J. Chem. Soc. Perkin I 1976, 1165) mukaan kompleksinen mevalonolaktonirakenne.

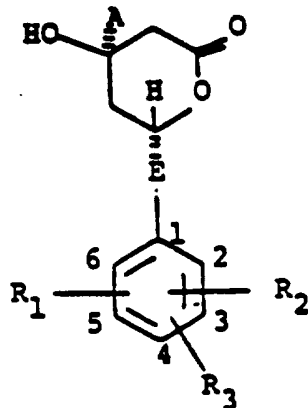
GB-patenttijulkaisussa 1 586 152 on esitetty ryhmä synteettisiä yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa



jossa E tarkoittaa suoraa sidosta, C<sub>1-3</sub>-alkyleenisiltaa tai vinyleenisiltaa ja eri R:t tarkoittavat erilaisia substituentteja. Kyseisessä GB-patenttijulkaisussa il-

moitettu aktiivisuus on alle 1 % kompaktiin aktiivisuudesta.

US-patenttijulkaisussa 4 375 475 (Willard et al.) on esitetty veren kolesteroli- ja lipidipitoisuutta alentavia yhdisteitä, joiden rakenne on



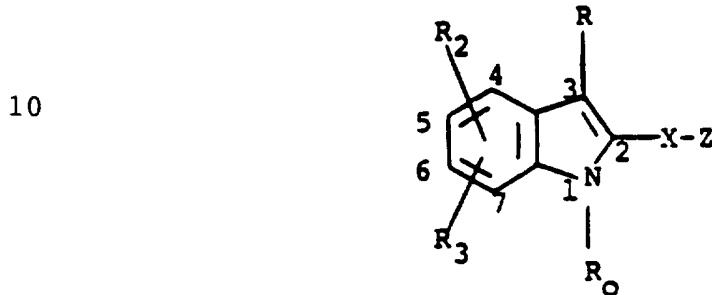
10

15

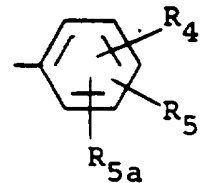
jossa A on H tai metyyli, E on suora sidos-,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  tai  $-\text{CH}=\text{CH}-$  ja  $R_1$ ,  $R_2$  ja  $R_3$  ovat kukin H, halogeeni,  $\text{C}_{1-4}$ -alkyyli,  $\text{C}_{1-4}$ -halogeenialkyyli, fenyyl, halogeeni-,  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksyyl-,  $\text{C}_{2-8}$ -alkanoyloksi-,  $\text{C}_{1-4}$ -alkyyli- tai  $\text{C}_{1-4}$ -halogeenialkyyli-substituoitu fenyyli tai  $\text{OR}_4$ , jossa  $R_4$  on H,  $\text{C}_{2-8}$ -alkanoyyli, bentsoyyli, fenyyli, halogeenifenyyli, fenyyli- $\text{C}_{1-3}$ -alkyyli,  $\text{C}_{1-9}$ -alkyyli, sinnamyyl,  $\text{C}_{1-4}$ -halogeenialkyyli, allyyli, sykloalkyyli- $\text{C}_{1-3}$ -alkyyli, adamantyyli- $\text{C}_{1-3}$ -alkyyli tai (substituoitu fenyyli)- $\text{C}_{1-3}$ -alkyyli, jossa kukin substitueista voi olla halogeeni,  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksyyl,  $\text{C}_{1-4}$ -alkyyli tai  $\text{C}_{1-4}$ -halogeenialkyyli; sekä vastaavia dihydroksihappoja, joita syntyy avattaessa laktonirengas hydrolyyttisesti, ja mainittujen happojen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ja  $\text{C}_{1-3}$ -alkyyli-, fenyyli- ja (dimetyyliamino- tai asetyyliaminosubstituoitu)- $\text{C}_{1-3}$ -alkyyliesterit kaikien mainittujen yhdisteiden ollessa enantiomeereja, joilla on edellä esitettyssä kaavassa näkyvässä trans-rasemaatin tetrahydropyraaniosassa 4R-konfiguraatio.

35

Patenttihakemuksessa WO 84/02131 (PCT/EP83/00308), joka on jätetty Sandoz AG:n nimissä ja joka perustuu US-patenttihakemukseen 443 668, joka on jätetty 22.11.1982, ja US-patenttihakemukseen 548 850, joka on jätetty  
 5 4.11.1983, on esitetty mevalonolaktonin kanssa analogisia heterosyklisiä yhdisteitä ja niiden johdannaisia, jotka vastaavat kaavaa



15 jossa toinen substituenteista R ja  $R_O$  on



jossa

20  $R^4$  on vety,  $C_{1-4}$ -alkyyli,  $C_{1-4}$ -alkoksyyli (t-butoksyyliä lukuun ottamatta), trifluorimetyyli, fluori, kloori, fenoksyyli tai bentsyloksi,

$R^5$  on vety,  $C_{1-3}$ -alkyyli,  $C_{1-3}$ -alkoksyyli, trifluorimetyyli, fluori, kloori, fenoksyyli tai bentsyloksi ja  
 25

$R_{5a}$  on vety,  $C_{1-2}$ -alkyyli,  $C_{1-2}$ -alkoksyyli, fluori tai kloori

sillä edellytyksellä, että  $R_5$  ja  $R_{5a}$  ovat molemmat vetyjä  $R_4$ :n ollessa vety,  $R_{5a}$  on vety  $R_5$ :n ollessa vety, enintään toinen substituenteista  $R_4$  ja  $R_5$  on trifluorimetyyli, enintään toinen substituenteista  $R_4$  ja  $R_5$  on fenoksyyli ja enintään toinen substituenteista  $R_4$  ja  $R_5$  on bentsyloksi;

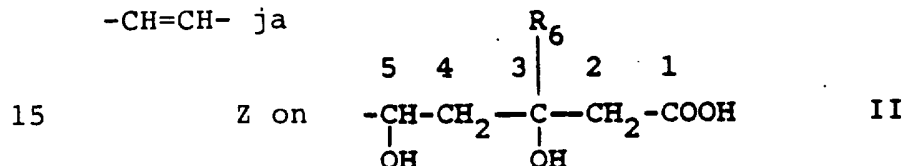
30 ja toinen on primaarinen tai sekundaarinen  $C_{1-6}$ -alkyyli,  $C_{3-6}$ -sykloalkyyli tai fenyli- $(CH_2)_m$ -, jossa  
 35 m on 1, 2 tai 3,

$R_2$  on vety,  $C_{1-4}$ -alkyyli,  $C_{3-6}$ -sykloalkyyli,  $C_{1-4}$ -alkoksyyli (t-butoksyyliä lukuun ottamatta), tri-fluorimetyyli, fluori, kloori, fenoksyyli tai bentsyloksi ja

5  $R_3$  on vety,  $C_{1-3}$ -alkyyli,  $C_{1-3}$ -alkoksyyli, tri-fluorimetyyli, fluori, kloori, fenoksyyli tai bentsyloksi sillä edellytyksellä, että  $R_3$  on vety  $R_2$ :n ollessa vety, enintään toinen substituentaista  $R_2$  ja  $R_3$  on tri-fluorimetyyli, enintään toinen substituentaista  $R_2$  ja

10  $R_3$  on fenoksyyli ja enintään toinen substituentaista  $R_2$  ja  $R_3$  on bentsyloksi,

X on  $-(CH_2)_n-$ , jossa n on 0, 1, 2 tai 3, tai  $-CH=CH-$  ja

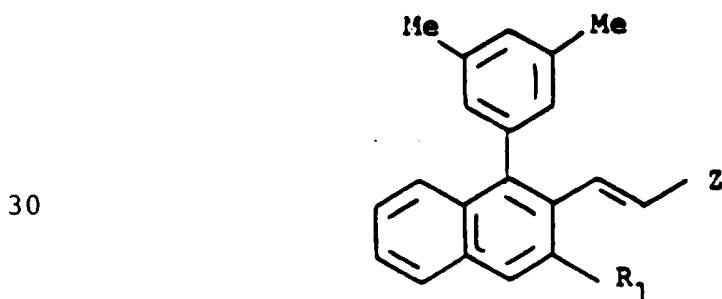


jossa  $R_6$  on vety tai  $C_{1-3}$ -alkyyli; ja jotka ovat vapaan hapon muodossa, sen fysiologisissa olosuhteissa hydrolysoituvan ja fysiologisesti hyväksyttävän esterin tai  $\delta$ -laktonin muodossa tai suolan muodossa.

20

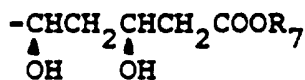
GB-patenttijulkaisussa 2 162 197A on esitetty mevalonolaktonin naftyylianalogeja, jotka ovat käyttökelpoisia kolesterolin biosynteesin inhibiittoreina ja joilla on rakenne

25

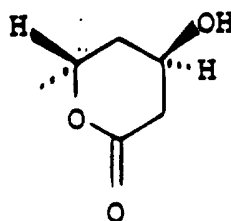


jossa  $R_1$  on  $C_{1-3}$ -alkyyli ja Z on ryhmä, joka vastaa kaavaa  $Z_1$  tai  $Z_2$ ,

35



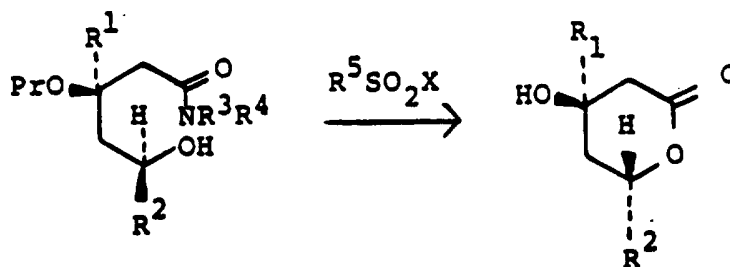
5

(Z<sub>1</sub>)(Z<sub>2</sub>)

jossa ensin mainitussa kaavassa R<sub>7</sub> on vety, hydrolysoituva esteriryhmä tai kationi.

10 EP-julkaisussa 164 698A on esitetty veren korkeata kolesterolitasoa alentavina aineina käyttökelpoisten laktonien valmistus käsittelemällä amidi orgaanisella sulfonyylihalogenidilla R<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>X ja poistamalla sen jäl-

15



20

jossa

X on halogeeni,

Pr on karbinolinsuojaryhmä,

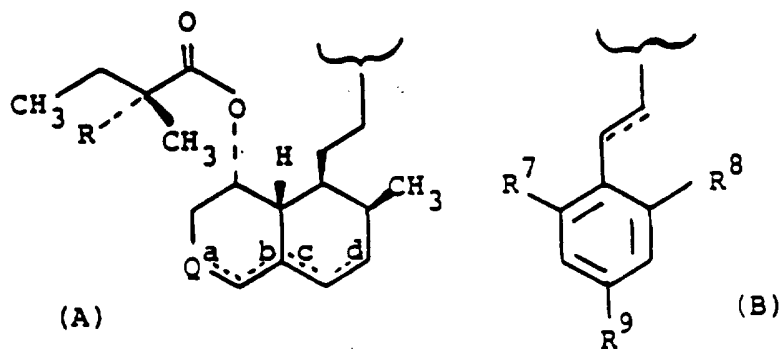
R<sup>1</sup> on H tai CH<sub>3</sub>,

25

R<sup>3</sup> ja R<sup>4</sup> ovat kumpikin itsenäisesti H, C<sub>1-3</sub>-alkyyli tai fenyyli-C<sub>1-3</sub>-alkyyli, jossa fenyyli on mahdollisesti C<sub>1-3</sub>-alkyyli, C<sub>1-3</sub>-alkoksyyli- tai halogeenisubstituoitu,

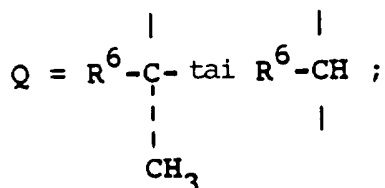
R<sup>2</sup> on ryhmä, joka vastaa kaavaa A tai B,

5



joissa Q on

10



jossa

15

 $R^6$  on H tai  $CH_3$ ,R on H tai  $CH_3$ ,

a, b, c ja d ovat mahdollisesti kaksoissidoksia,

 $R^7$  on fenyyli tai bentsyloksi renkaan mahdolli-sesti ollessa kummassakin tapauksessa  $C_{1-3}$ -alkyyli- tai halogeenisubstituoitu ja

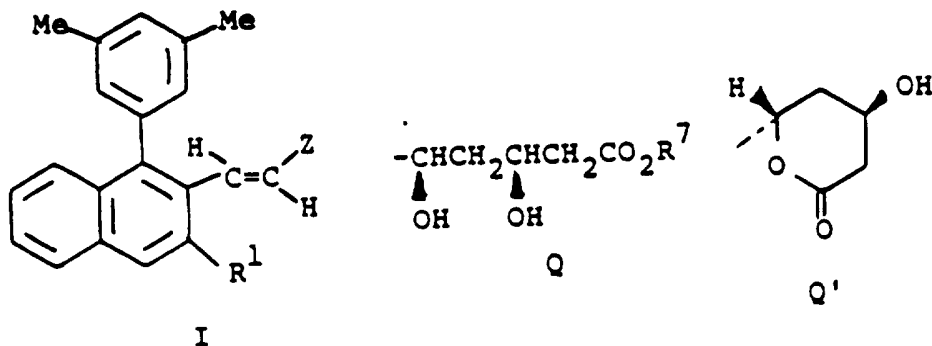
20

 $R^8$  ja  $R^9$  ovat kumpikin itsenäisesti  $C_{1-3}$ -alkyyli tai halogeeni; ja $R^5$  on  $C_{1-3}$ -alkyyli, fenyyli tai mono- tai di( $C_{1-3}$ -alkyyli)fenyyli.

25

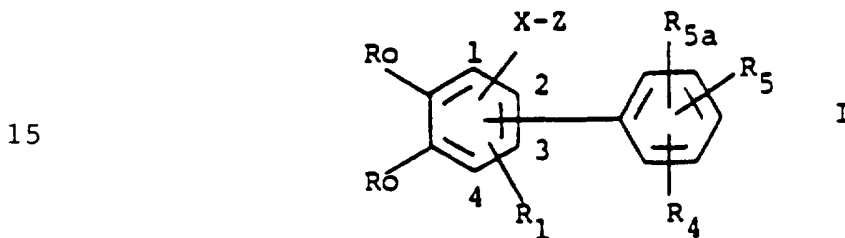
DE-hakemusjulkaisussa 3 525 256 (Paul Leroy Anderson) on esitetty mevalonolaktonin naftyylianalogeja, joilla on rakenne

30

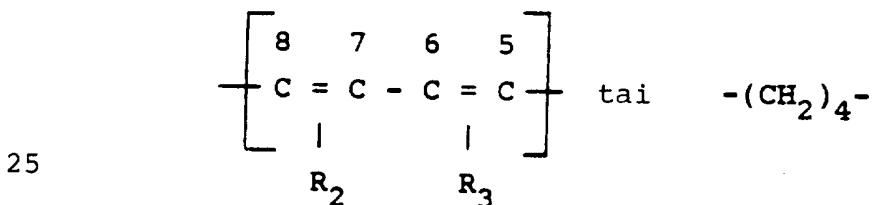


joissa kaavoissa  $R^1$  on alkyyli, Z on ryhmä, joka vastaa kaavaa Q tai  $Q^1$  ja  $R^7$  on H tai hydrolysoituva esteriryhmä; ja jotka ovat käyttökelpoisia kolesterolin biosynteesin inhibiittoreina sekä ateroskleroosin hoidossa.

Patenttihakemuksessa WO84/02903, joka on jätetty Sandoz AG:n nimissä ja joka perustuu US-patenttihakemukseen 460 600, joka on jätetty 24.1.1983, on esitetty mevalonolaktonin kanssa analogisia ja veren kolesterolitasoa alentavina aineina käyttökelpoisia yhdisteitä, joilla on rakenne



20 jossa molemmat  $R_O$ :t muodostavat yhdessä ryhmän, joka vastaa kaavaa



joissa

30  $R_2$  on vety,  $C_{1-4}$ -alkyyli,  $C_{1-4}$ -alkoksyyli (t-butoksyyliä lukuun ottamatta), trifluorimetyyli, fluori, kloori, fenoksyyli tai bentsyloksi ja

35  $R_3$  on vety,  $C_{1-3}$ -alkyyli,  $C_{1-3}$ -alkoksyyli, trifluorimetyyli, fluori, kloori, fenoksyyli tai bentsyloksi sillä edellytyksellä, että enintään toinen substituentteista  $R_2$  ja  $R_3$  on trifluorimetyyli, enintään toinen substituentteista  $R_2$  ja  $R_3$  on fenoksyyli ja enintään toinen substituentteista  $R_2$  ja  $R_3$  on bentsyloksi;



$R_1$  on vety,  $C_{1-6}$ -alkyyli, fluori, kloori tai bentsyloksi,

$R_4$  on vety,  $C_{1-4}$ -alkyyli,  $C_{1-4}$ -alkoksyyli (t-butoksyyliä lukuun ottamatta), trifluorimetyyli, fluori, kloori, fenoksyyli tai bentsyloksi ja

$R_5$  on vety,  $C_{1-3}$ -alkyyli,  $C_{1-3}$ -alkoksyyli, trifluorimetyyli, fluori, kloori, fenoksyyli tai bentsyloksi sillä edellytyksellä, että enintään toinen substituentteista  $R_4$  ja  $R_5$  on trifluorimetyyli, enintään toinen substituentteista  $R_4$  ja  $R_5$  on fenoksyyli ja enintään toinen substituentteista  $R_4$  ja  $R_5$  on bentsyloksi,

$R_{5a}$  on vety,  $C_{1-2}$ -alkyyli,  $C_{1-2}$ -alkoksyyli, fluori tai kloori,

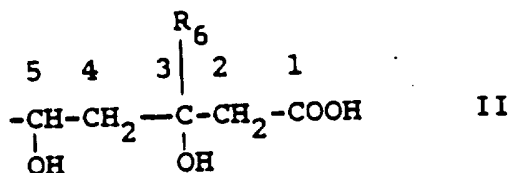
$X$  on  $-(CH_2)_n-$  tai  $-(CH_2)_q$

$$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \text{(CH}_2\text{)}_q \\ \quad \quad \quad \text{H} \end{array}$$

joissa  $n$  on 0, 1, 2 tai 3 ja molemmat  $q$ :t ovat 0 tai toinen on 0 ja toinen 1, ja

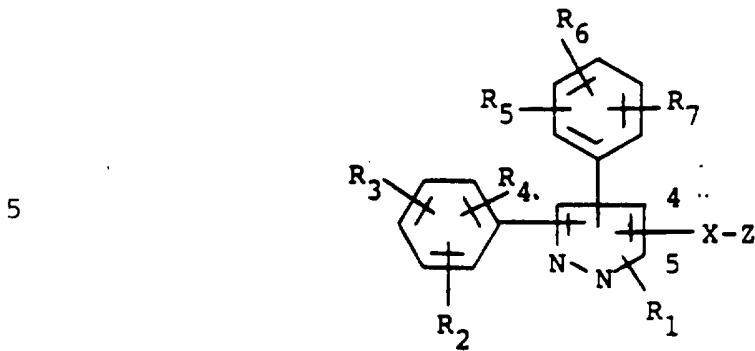
$Z$  on

20



25 jossa  $R_6$  on vety tai  $C_{1-3}$  alkyyli, sillä yleisellä edellytyksellä, että  $-X-Z$  ja  $R_4$ -substituentin sisältävä fenyyliiryhmä sijaitsevat orto-asemassa toisiinsa nähden; ja jotka ovat vapaan hapon muodossa, sen fysiologisissa olosuhteissa hydrolysoituvan ja fysiologisesti hyväksyttävän esterin tai  $\delta$ -laktonin muodossa tai suolan muodossa.

35 US-patenttijulkaisussa 4 613 610 (Wareing), joka patenttioikeus on luovutettu Sandoz AG:lle, on esitetty joukko HMG-CoA-reduktaasin inhibiittoreina käyttökelpoisia 7-pyratsolo-3,5-dihydrohept-6-eenihappojohdannaisia, joiden rakenne on



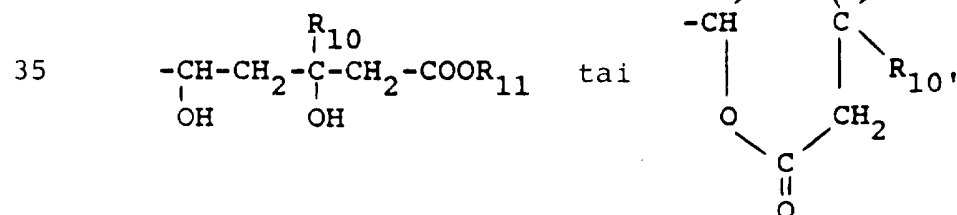
jossa

10  $R_1$  on sellainen  $C_{1-6}$ -alkyyli, joka ei sisällä asymmetristä hiiliatomia, kumpikin substituenteista  $R_2$  ja  $R_5$  on itsenäisesti vety,  $C_{1-3}$ -alkyyli, n-butylyli, isobutylyli, t-butylyli,  $C_{1-3}$ -alkoksylyli, n-butoksylyli, isobutoksylyli, trifluorimetylyli, fluori, kloori, fenyyli, fenoksylyli tai bentsyloksi,

15 kumpikin substituenteista  $R_3$  ja  $R_6$  on itsenäisesti vety,  $C_{1-3}$ -alkyyli,  $C_{1-3}$ -alkoksylyli, trifluorimetylyli, fluori, kloori, fenoksylyli tai bentsyloksi ja

20 kumpikin substituenteista  $R_4$  ja  $R_7$  on itsenäisesti vety,  $C_{1-2}$ -alkyyli,  $C_{1-2}$ -alkoksylyli, fluori tai kloori sillä edellytyksellä, että enintään toinen substituenteista  $R_2$  ja  $R_3$  on fenoksylyli, enintään toinen substituenteista  $R_2$  ja  $R_3$  on bentsyloksi, enintään  
 25 toinen substituenteista  $R_5$  ja  $R_6$  on trifluorimetylyli, enintään toinen substituenteista  $R_5$  ja  $R_6$  on fenoksylyli ja enintään toinen substituenteista  $R_5$  ja  $R_6$  on bentsyloksi,

30 X on  $-(CH_2)_m-$ , jossa m on 0, 1, 2 tai 3,  $-CH=CH-$ ,  $-CH=CH-CH_2$  tai  $-CH_2CH=CH-$  ja  
 Z on



joissa

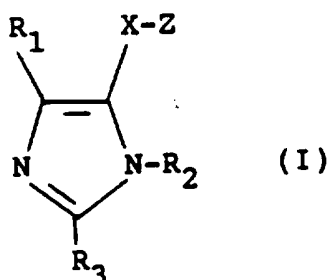
$R_{10}$  on vety tai  $C_{1-3}$ -alkyyli ja  $R_{11}$  on vety,  $R_{12}$  tai M, joista

$R_{12}$  on fysiologisesti hyväksyttävä ja fysiologisissa olosuhteissa hydrolysoituva esteriryhmä ja

M on kationi;

sillä edellytyksellä, että (i) ryhmä -X-Z- sijaitsee pyratsolirenkaan 4- tai 5- asemassa ja (ii) ryhmät  $R_1$  ja -X-Z sijaitsevat orto- asemassa toisiinsa nähden.

Patenttihakemuksessa WO 86/07054A (Sandoz AG:n keksintö) on esitetty mevalonolaktonin kanssa analogisia imidatsolihdisteitä, jotka ovat käyttökelpoisia hyperlipoproteinemian ja ateroskleroosin hoidossa ja jotka vastaavat kaavaa I,



jossa

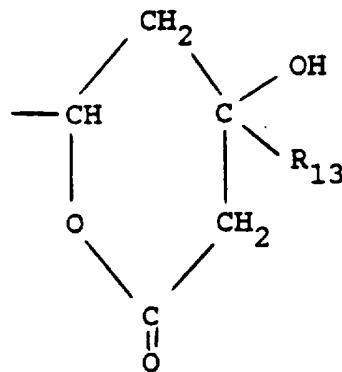
$R_1$  on alkyyli, sykloalkyyli, adamant-1-yyli tai  $R_4$ -,  $R_5$ -,  $R_6$ -substituoitu fenyyli (ryhmä A),

$R_2$  on alkyyli, sykloalkyyli, adamant-1-yyli tai  $R_7$ -,  $R_8$ -,  $R_9$ -substituoitu fenyyli (ryhmä B),

$R_3$  on vety, alkyyli, sykloalkyyli, adamant-1-yyli, styryyli tai  $R_{10}$ -,  $R_{11}$ -,  $R_{12}$ -substituoitu fenyyli (ryhmä C);

X on  $-(CH_2)_m-$ , jossa m on 0 - 3,  $-CH=CH-$ ,  $-CH=CH-CH_2-$  tai  $-CH_2CH=CH-$ ,

Z on  $-CH(OH)-CH_2-C(R_{13})(OH)-CH_2-COOR_{14}$  (ryhmä A),  $-Q-CH_2-C(R_{13})(OH)-CH_2-COOR_{14}$  (ryhmä c) tai ryhmä, joka vastaa kaavaa (b),



5

10 joissa

Q on CO tai  $-\text{C}(\text{OR}_{15})_2-$ , jossa  $\text{R}_{15}$  on primaarinen tai sekundaarinen alkyyli

kummankin  $\text{R}_{15}$ :n ollessa samoja tai molemmat  $\text{R}_{15}$ :t muodostavat yhdesä ryhmän  $-(\text{CH}_2)_2-$  tai  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,

15  $\text{R}_{13}$  on vety tai  $\text{C}_{1-3}$ -alkyyli ja

$\text{R}_{14}$  on vety,  $\text{R}_{16}$  tai M, joista  $\text{R}_{16}$  on esteriryhmä ja M on kationi;

sillä edellytyksellä, että Z on ryhmä (c) ainaostaan silloin, kun X on  $-\text{CH}=\text{CH}-$  tai  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$  ja/tai kun  $\text{R}_{13}$  on

20  $\text{C}_{1-3}$ -alkyyli,

$\text{R}_4$ ,  $\text{R}_7$  ja  $\text{R}_{10}$  ovat kukin itsenäisesti  $\text{C}_{1-3}$ -alkyyli, n-butyyli, isobutyyli, t-butyyli,  $\text{C}_{1-3}$ -alkoksyyli, n-butoksyyli, isobutoksyyli,  $\text{CF}_3$ , F, Cl, Br, fenyyli, fenoksyyli tai bentsyloksi,

25  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_8$  ja  $\text{R}_{11}$  ovat kukin itsenäisesti vety,  $\text{C}_{1-3}$ -alkyyli,  $\text{C}_{1-3}$ -alkoksyyli,  $\text{CF}_3$ , F, Cl, Br,  $\text{COOR}_{17}$ ,

$\text{N}(\text{R}_{19})_2$ , fenoksyyli tai bentsyloksi, joissa  $\text{R}_{17}$  on vety,  $\text{R}_{18}$ , joka on  $\text{C}_{1-3}$ -alkyyli, n-butyyli, isobutyyli, t-butyyli tai bentsyyli, tai M ja  $\text{R}_{19}$  on alkyyli, ja

30  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_9$  ja  $\text{R}_{12}$  ovat kukin itsenäisesti vety,  $\text{C}_{1-2}$ -alkyyli,  $\text{C}_{1-2}$ -alkoksyyli, F tai Cl sillä edellytyksellä, että

(1) enintään yksi substituentti kussakin ryhmistä A, B ja C on  $\text{CF}_3$ , enintään yksi substituentti

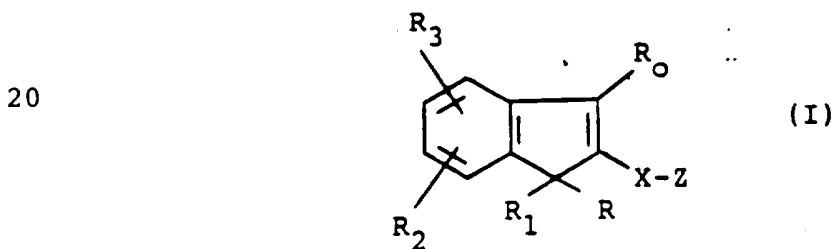
35 kussakin ryhmistä A, B ja C on fenoksyyli ja enintään yksi substituentti kussakin ryhmistä A, B ja C on bentsyloksi,

(2) Z:n ollessa ryhmä (c), jossa Q on  $-C(OR_{15})_2^-$ , yhdiste on vapaan emäksen muodossa ja joko (i)  $R_{14}$  on  $R_{16}$  ja kukin  $R_{17}$  on itsenäisesti  $R_{18}$  tai (ii)  $R_{14}$  on M ja kukin  $R_{17}$  on itsenäisesti  $R_{18}$  tai M ja

5 (3)  $R_{14}$ :n ja/tai ainakin yhden  $R_{17}$ :n ollessa M yhdiste on vapaan emäksen muodossa.

Kaikki alkyyliryhmät ovat  $C_{1-6}$ -alkyylejä eivätkä sisällä asymmetristä hiiliatomia ja kaikki sykloalkyyliryhmät sisältävät 3 - 7 hiiliatomia, ellei toisin ole mainittu.

10 Patenttivaatimuksessa WO 86/03488A (Sandoz AG) on esitetty vapaan hapon muodossa, esterin tai delta-alktonin muodossa tai suolan muodossa olevia, mevalonol-alktonin kanssa analogisia indeenijohdannaisia, jotka ovat  
15 käyttökelpoisia veren lipoproteiinitasoa alentavina ja ateroskleroosin vastaisina aineina ja jotka vastaavat kaavaa I,



25 jossa

R on vety tai primaarinen tai sekundaarinen  $C_{1-6}$ -alkyyli ja

$R_1$  on primaarinen tai sekundaarinen alkyyli tai

30 R ja  $R_1$  muodostavat yhdessä ryhmän  $-(CH_2)_m-$ , jossa m on 2 - 6, tai (Z)- $CH_2-CH=CH-CH_2$ ,

$R_5$  on  $C_{1-6}$ -alkyyli,  $C_{3-7}$ -sykloalkyyli tai  $R_4^-$ ,  $R_5^-$ , R-6-substituoitu fenyyl

35  $R_2$  ja  $R_4$  ovat kumpikin itsenäisesti vety,  $C_{1-4}$ -alkyyli,  $C_{1-4}$ -alkoksyyl

ta),  $CF_3$ , F, Cl, fenoksyyl

$R_3$  ja  $R_5$  ovat kumpikin itsenäisesti vety,  $C_{1-3}$ -alkyyli,  $C_{1-3}$ -alkoksyyli,  $CF_3$ , F, Cl, fenoksyyli tai bentsyloksi ja

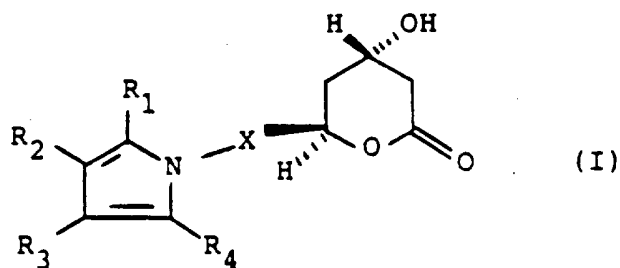
5  $R_6$  on vety,  $C_{1-2}$ -alkyyli,  $C_{1-2}$ -alkoksyyli, F ja Cl; sillä varauksella, että kussakin fenyyli- ja indeeni-  
renkaassa voi olla vain yksi kutakin substituentaista  $CF_3$ , fenoksyyli tai bentsyloksi,

10 X on  $-(CH_2)_n-$  tai  $-(CH_2)_q-CH=CH-(CH_2)_q-$ , joissa n on 1 - 3 ja molemmat q:t ovat 0 tai toinen q on 0 ja toinen 1,

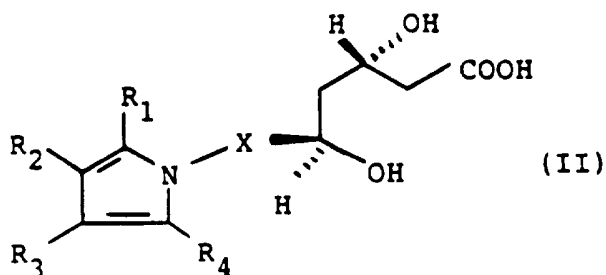
Z on  $-Q-CH_2-C(R_{10})(OH)-CH_2COOH$ , joka voi olla vapaan hapon muodossa, esterin tai delta-laktonin muodossa tai suolan muodossa ja jossa Q on CO,  $-(OR_7)_2-$ , jossa molemmat  $R_7$ :t ovat samoja primaarisia tai sekundaarisia  $C_{1-6}$ -alkyyylejä tai muodostavat yhdessä ryhmän  $-(CH_2)_2-$  tai  $-(CH_2)_3-$ , tai  $-CHOH$  ja  $R_{10}$  on vety tai  $C_{1-3}$ -alkyyli sillä varauksella, että Q voi olla muu kuin CHOH ainoastaan silloin, kun X on  $-CH=CH-$  tai  $-CH_2-CH=CH-$  ja/tai  $R_{10}$  on  $C_{1-3}$ -alkyyli.

20 US-patenttijulkaisussa 4 647 576 (Hoefle et al.), jonka patenttioikeuden omistaja on Warner Lambert, on esitetty uusia, veren lipidi- ja kolesterolitasoa alentavina aineina käyttökelpoisia, C- ja N-substituoituja pyrroleja, jotka vastaavat kaavoja I ja II,

25



30

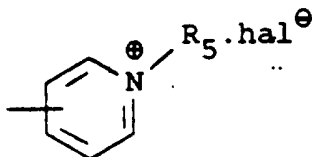


35

joissa

X on  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  tai  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,

$\text{R}_1$  on 1- tai 2-natyyli, sykloheksyyli, norborne-  
 yyli, fenyyli, joka mahdollisesti on F-, Cl-, OH-,  $\text{CF}_3-$ ,  
 5  $\text{C}_{1-4}$ -alkyyli-,  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksyyl- tai  $\text{C}_{2-8}$ -alkanoyloksi-  
 substitituoitu, 2-, 3- tai 4-pyridinyyli tai niiden  
 N-oksidi tai



jossa

$\text{R}_5$  on  $\text{C}_{1-4}$ -alkyyli ja

$\text{hal}^\ominus$  on kloridi, bromidi tai jodidi;

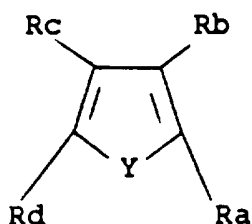
15  $\text{R}_2$  ja  $\text{R}_3$  ovat kumpikin itsenäisesti vety, Cl, Br,  
 CN,  $\text{CF}_3$ , fenyyli,  $\text{C}_{1-4}$ -alkyyli,  $\text{C}_{2-8}$ -karboalkoksyyl-  
 $-\text{CH}_2\text{OR}_6$  tai  $-\text{CH}_2\text{OCONHR}_7$ , joissa  $\text{R}_6$  on vety tai  $\text{C}_{1-6}$ -  
 alkanoyyli ja  $\text{R}_7$  on alkyyli tai fenyyli, joka mahdolli-  
 20 sestä on Cl-, Br- tai  $\text{C}_{1-4}$ -alkyyli-substituoitu, tai

$\text{R}_2$  ja  $\text{R}_3$  muodostavat yhdessä ryhmän  $-(\text{CH}_2)_n-$ ,

$-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{CON}(\text{R}_8)\text{CO}-$  tai  $-\text{CON}(\text{R}_9)\text{N}(\text{R}_{10})\text{CO}-$ , joissa n  
 on 3 tai 4,  $\text{R}_8$  on vety,  $\text{C}_{1-6}$ -alkyyli, fenyyli tai  
 bentsyyli ja  $\text{R}_9$  ja  $\text{R}_{10}$  ovat kumpikin itsenäisesti vety,  
 25  $\text{C}_{1-4}$ -alkyyli tai bentsyyli, ja  $\text{R}_4$  on  $\text{C}_{1-4}$ -alkyyli,  
 syklopropyyli, syklobutyyl- tai  $\text{CF}_3$ .

EP-hakemusjulkaisussa 0 221 025 A1 (Sandoz AG)  
 on esitetty mevalonolaktonin kanssa analogisia yhdis-  
 teitä ja niiden johdannaisia, jotka vastaavat kaavaa

30



35

jossa

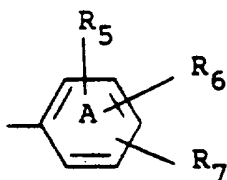
Ra on ryhmä -X-Z, Rb on R<sub>2</sub>, Rc on R<sub>3</sub>, Rd on R<sub>4</sub> ja Y on ryhmä -N- tai



5 Ra on R<sub>1</sub>, Rb on ryhmä -X-Z, Rc on R<sub>2</sub>, Rd on R<sub>3</sub> ja Y on O, S tai -N-,



R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> ja R<sub>4</sub> ovat kukin itsenäisesti sellainen C<sub>1-4</sub>-alkyyli, joka ei sisällä asymmetristä hiiliatomia, C<sub>3-7</sub>-sykloalkyyli tai rengas, joka vastaa kaavaa

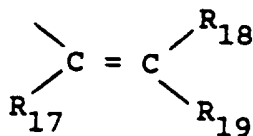


15

jossa kukin R<sub>5</sub> on itsenäisesti vety, C<sub>1-3</sub>-alkyyli, n-butyyli, isobutyyli, t-butyyli, C<sub>1-3</sub>-alkoksyyli, n-butoksyyli, isobutoksyyli, trifluorimetyyli, fluori, kloori, bromi, fenyyli, fenoksyyli tai bentsyloksi,

20 kukin R<sub>6</sub> on itsenäisesti vety, C<sub>1-3</sub>-alkyyli, C<sub>1-3</sub>-alkoksyyli, trifluorimetyyli, fluori, kloori, bromi, fenoksyyli tai bentsyloksi tai kukin R<sub>7</sub> on itsenäisesti vety, C<sub>1-2</sub>-alkyyli, C<sub>1-2</sub>-alkoksyyli, fluori tai kloori sillä varauksella, että kussakin renkaassa A voi olla  
25 vain yksi kutakin substituentaista trifluorimetyyli, fenoksyyli ja bentsyloksi;

R<sub>3</sub> ja R<sub>4</sub> voivat lisäksi olla vetyjä ja, kun Y on O tai S, R<sub>3</sub> voi olla ryhmä



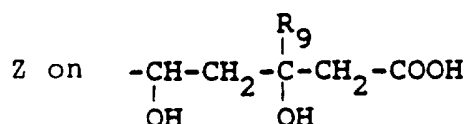
30

jossa R<sub>17</sub> on vety tai C<sub>1-3</sub>-alkyyli, ja

R<sub>18</sub> ja R<sub>19</sub> ovat kumpikin itsenäisesti vety, C<sub>1-3</sub>-alkyyli tai fenyyli; X on -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- tai (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, joissa m on 0, 1, 2 tai 3 ja molemmat q:t ovat 0 tai toinen q on 0 ja toinen 1, ja

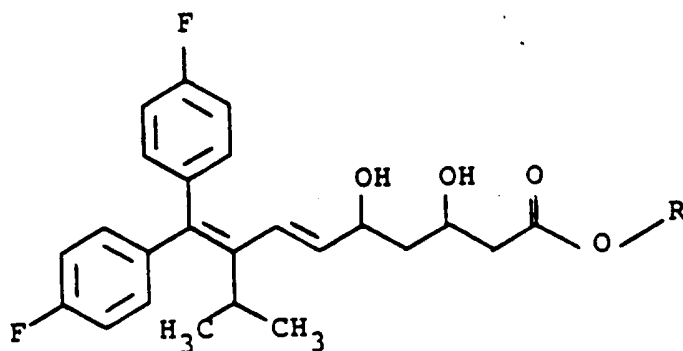
35





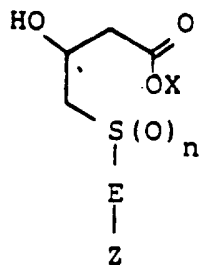
5 jossa  $R_9$  on vety tai  $C_{1-3}$ -alkyyli ja joka voi olla vapaan hapon muodossa, esterin tai  $\beta$ -laktonin muodossa tai suolan muodossa sen mukaan mikä on tarkoituksenmukaista; ja joiden mainitaan soveltuvan käytettäväksi veren lipoproteiinitasoa alentavina ja ateroskleroosin vastaisina aineina.

10 Artikkelissa Tetrahedron Letters 29 (1988) 929 on esitetty 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi A -reduktaasi-inhibiittorin, jonka rakenne on



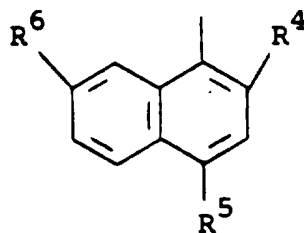
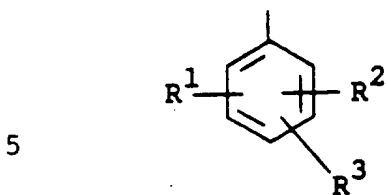
15 jossa R on Na tai  $C_2H_5$ , synteesi.

20 EP-hakemusjulkaisussa 127 848A (merck & Co., Inc.) on esitetty 3-hydroksi-5-tia- $\omega$ -aryylialkaanihappojen johdannaisia, joiden rakennekaava on



30

jossa Z on



joissa

10  $R^1$ ,  $R^2$  ja  $R^3$  ovat kukin itsenäisesti esimerkiksi vety, kloori, bromi, fluori,  $C_1$ -alkyyli, fenyyl, substituoitu fenyyl tai  $OR_7$ , jossa  $R_7$  on esimerkiksi vety,  $C_{2-8}$ -alkanoyyli, bentsooyli, fenyyl, substituoitu fenyyl,  $C_{1-9}$ -alkyyli, sinnamyyl,  $C_{1-4}$ -halogeenialkyyli, allyyl, sykloalkyyli- $C_{1-3}$ -alkyyli, adamantyyli- $C_{1-3}$ -alkyyli tai fenyyl- $C_{1-3}$ -alkyyli, ja  $R^4$ ,  $R^5$  ja  $R^6$  ovat  
15 kukin itsenäisesti vety, kloori, bromi, fluori tai  $C_{1-3}$ -alkyyli;

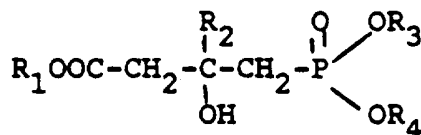
n on 0, 1 tai 2,

20 E on  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH=CH-CH_2-$  tai  $-CH_2-CH=CH-$  ja

X on esimerkiksi vety,  $C_{1-3}$ -alkyyli tai alkali-metallikationi tai ammonium.

25 Kyseisillä yhdisteillä on veren korkeata kolesterolitasoa alentava vaikutus, koska ne kykenevät inhiboimaan 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi A (HMG-CoA)-redukataasia, ja sienten vastainen vaikutus.

FR-patenttihakemuksessa 2 596 393A (Sanofi SA), joka on jätetty 1.4.1986, on esitetty 3-karboksi-2-hydroksipropaanifosfonihapon johdannaisia suolat mukaan  
30 luettuina, jotka yhdisteet vastaavat kaavaa

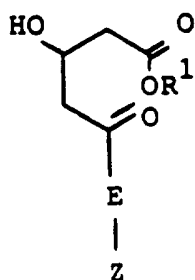


35 jossa  $R_1$  ja  $R_2$  ovat kumpikin itsenäisesti H, alempi alkyyli tai, mahdollisesti substituoitu, aralkyyli ja

$R_3$  ja  $R_4$  ovat kumpikin itsenäisesti H, alempi alkyyli tai, mahdollisesti substituoitu, aryyli tai aralkyyli; ja ovat käyttökelpoisia veren lipiditasoa alentavina aineina.

5 Näiden yhdisteiden ilmoitetaan alentavan kolesterolin, triglyseridien ja fosfolipidien tasoa enemmän kuin meglutolin.

EP-hakemusjulkaisissa 142 146A (Merck & Co., Inc.) on esitetty mevinoliinin kaltaisia yhdisteitä, joiden rakennekaava on

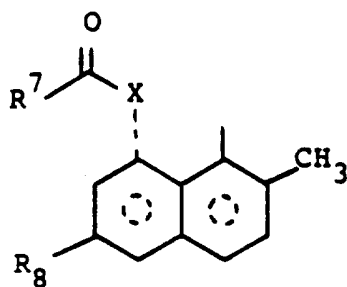


15

jossa

20  $R^1$  on esimerkiksi vety tai  $C_{1-4}$ -alkyyli,  
E on  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH=CH-$  tai  $-(CH_2)_r-$  ja  
Z on ryhmä

1)



25

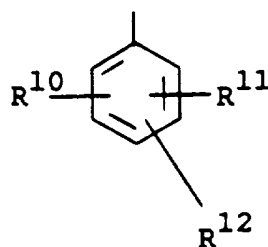
30 jossa

X on  $-O-$  tai  $-NR^9-$ , jossa  $R^9$  on vety tai  $C_{1-3}$ -alkyyli,

$R^7$  on  $C_{2-8}$ -alkyyli ja

$R^8$  on vety tai  $CH_3$ ;

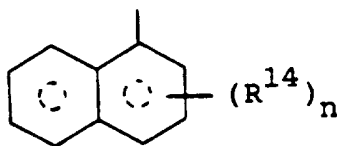
2)



5

jossa  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  ja  $R^{12}$  ovat kukin itsenäisesti esimerkiksi vety, halogeeni tai  $C_{1-4}$ -alkyyli;

3)



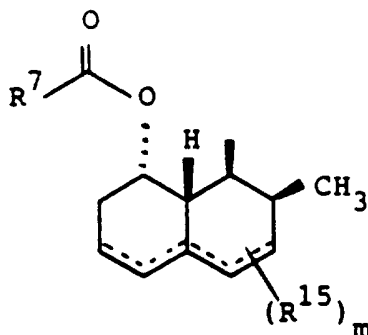
10

jossa  $n$  on 0 - 2 ja  $R^{14}$  on halogeeni tai  $C_{1-4}$ -alkyyli;

15

tai

4)



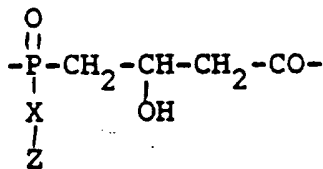
20

Nämä yhdisteet ovat HMG-CoA-reduktaasi-inhibiit-  
toreita.

25

Tämä keksintö koskee menetelmää uusien, fosforia sisältävien yhdisteiden valmistamiseksi, jotka inhiboivat HMG-CoA-reduktaasi ja ovat siten käyttökelpoisia veren kolesterolitasoa alentavina aineina ja jotka sisältävät ryhmän

30

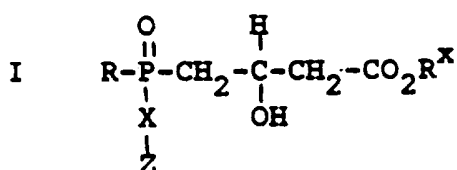


35

jossa  $X$  on  $-(\text{CH}_2)_a-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  tai  $-\text{CH}_2\text{O}-$  (jossa  $O$  on sitoutunut  $Z$ :aan),  $a$  on 1, 2 tai 3 ja  $Z$  on "hydrofobinen ankkuri".

Ilmaisulla "hydrofobinen ankkuri" tarkoitetaan tässä käytettynä lipofiilistä ryhmää, joka ollessaan molekyylin ylempään, HMG:n tapaiseen sivuketjuun sopivan yhdistävän ryhmän ("X") välityksellä liittyneenä si-  
 5 toutuu entsyymin hydrofobiseen "taskuun", jota ei käytetä hyväksi HMG-CoA-substraatin sitoutumisessa, mistä on tuloksena lisääntynyt teho yhdisteisiin, joissa Z on H, verrattuna.

Edullisissa suoritusmuodoissa keksinnön mukaisilla yhdisteillä on kaava I,  
 10



15

jossa

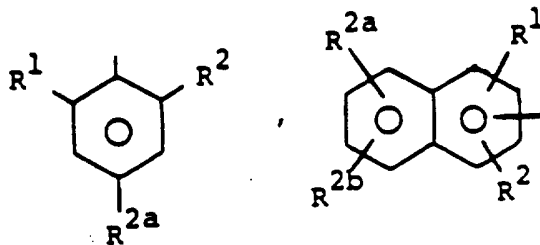
R on OH tai alempi alkosyyli,  
 R<sup>X</sup> on vety tai alempi alkyyli,  
 X on -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-,  
 20 -C≡C- tai -CH<sub>2</sub>O- (jossa O on sitoutunut Z:aan) ja  
 Z on hydrofobinen ankkuri;

ja mainittuihin yhdisteisiin sisältyvät niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

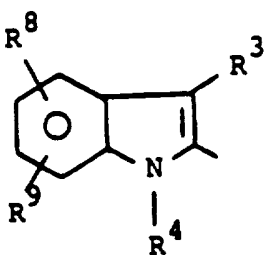
Ilmaisulla "suola" ja "suolat" tarkoitetaan yh-  
 25 disteiden epäorgaanisten ja orgaanisten emästen kanssa muodostamia emäksisiä suoloja. Sellaisia suoloja ovat ammoniumsuolt, alkalimetallisuolat, kuten litium-, natrium- ja kaliumsuolat (jotka ovat edullisia), maa-alkalimetallisuolat, kuten kalsium- ja magnesiumsuolat,  
 30 suolat orgaanisten emästen kanssa, kuten amiinisuolat, esimerkiksi disykloheksyyliamiini-, bentsatiini-, N-metyyli-D-glukamiini- ja hydrabamiinisuolat, suolat aminohappojen kanssa, kuten arginiini- ja lysiinisuolat, sekä vastaavat. Myrkyttömät, farmaseuttisesti hyväksyt-  
 35 tävät suolat ovat edullisia, vaikka muutkin suolat ovat käyttökelpoisia esimerkiksi tuotteen eristyksessä tai puhdistuksessa.

Esimerkkejä tämän keksinnön mukaisesti käyttökelpoisista hydrofobisista ankkureista ovat seuraavat (mutta ne eivät rajoitu tässä esitettyihin):

5

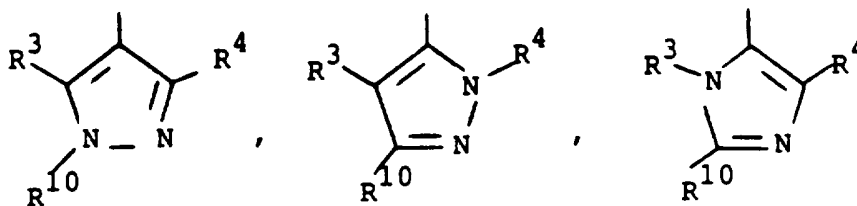


10

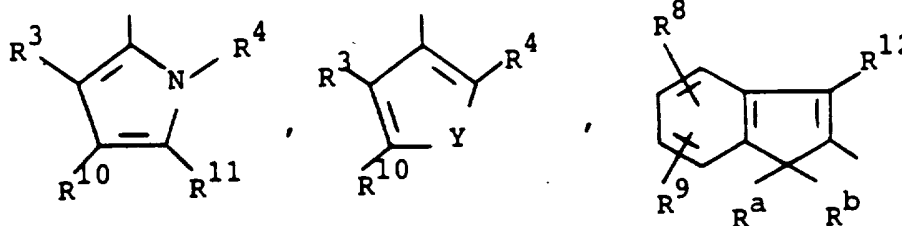


15

20

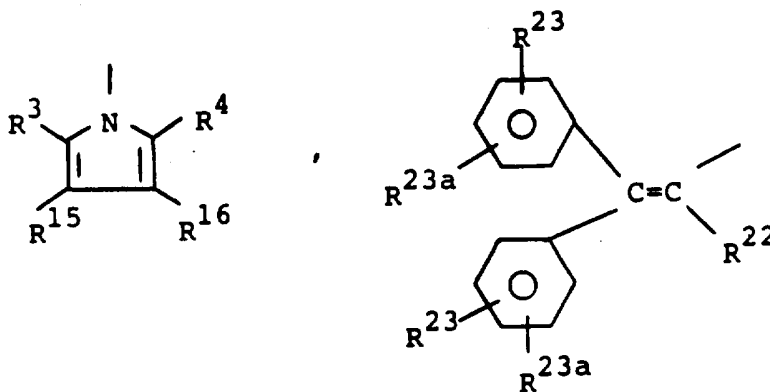


25

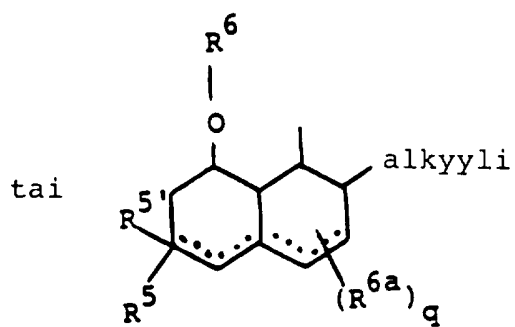


30

35



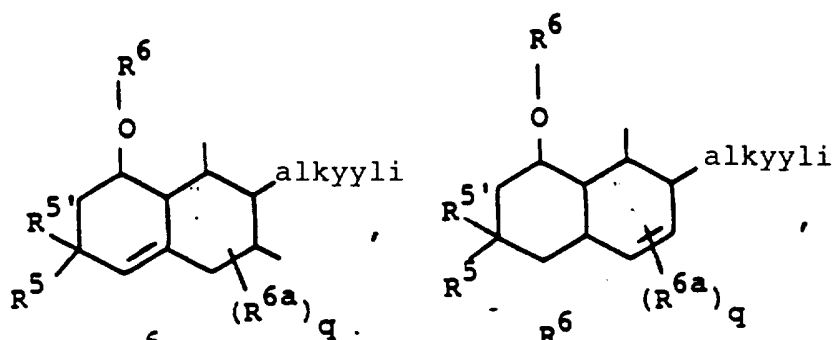
5



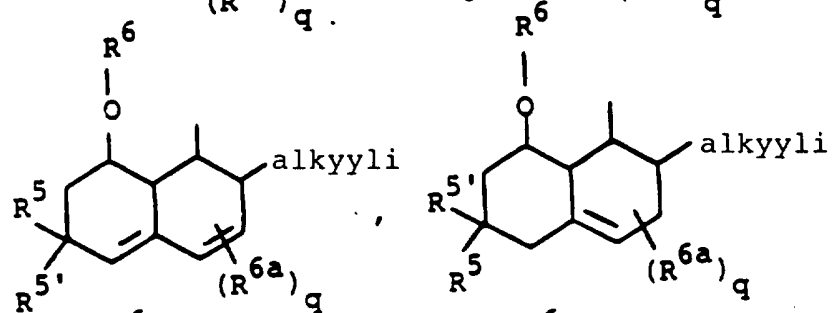
10

joissa viimeksi mainitussa katkoviivat tarkoittavat mahdollisia kaksoissidoksia, esimerkkeinä

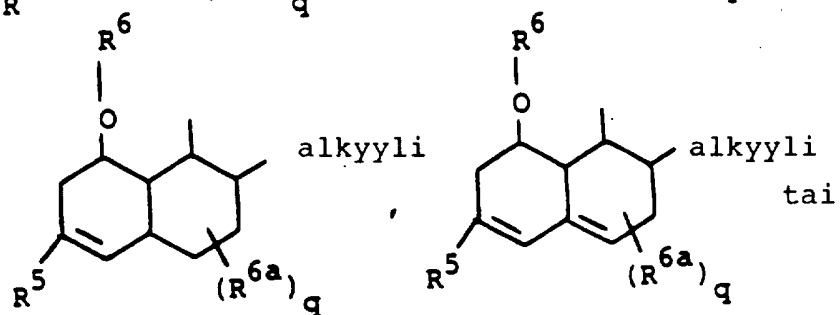
15



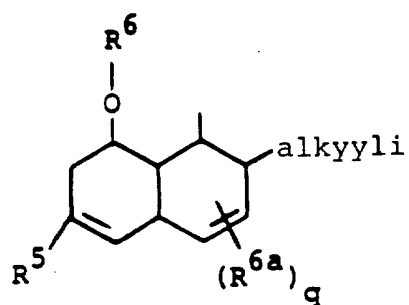
20



25



30

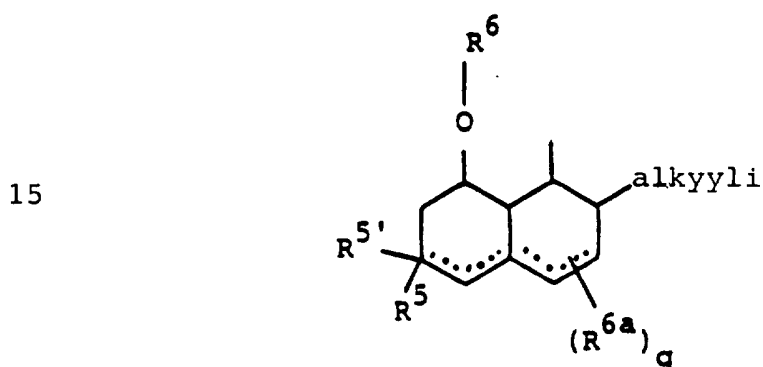


35

ja joissa  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{2a}$  ja  $R^{2b}$  voivat olla samoja tai erilaisia ja ovat kukin itsenäisesti H, halogeeni, alempi alkyyli, halogeenialkyyli, fenyyli, substituoitu fenyyli tai  $OR^Y$ , jossa  $R^Y$  on H, alkanoyyli, bentsoyyli, fenyyli, halogeenifenyyli, fenyyli-(alempi alkyyli), alempi alkyyli, kinnamyli, halogeenialkyyli, allyyli, sykloalkyyli-(alempi alkyyli), adamantyyli-(alempi alkyyli) tai (substituoitu fenyyli)-(alempi alkyyli).

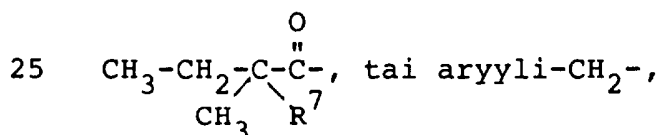
Z:n ollessa ryhmä

10



20  $R^5$  ja  $R^{5'}$  voivat olla samoja tai erilaisia ja ovat kumpikin itsenäisesti vety, alempi alkyyli tai OH,

$R^6$  on (alempi alkyyli)- $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ , kuten esimerkiksi

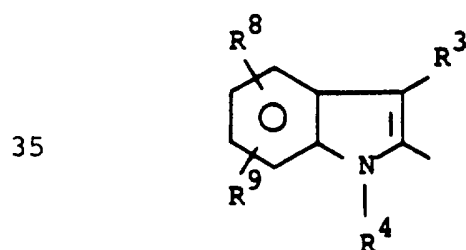


$R^{6a}$  on alempi alkyyli, OH, okso tai halogeeni,

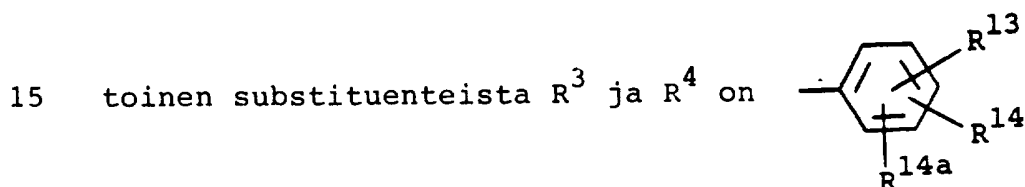
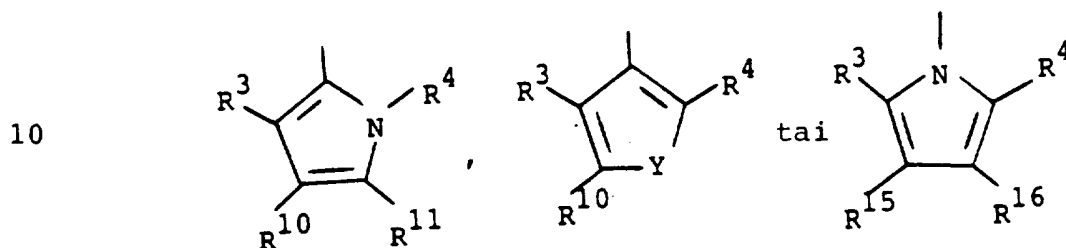
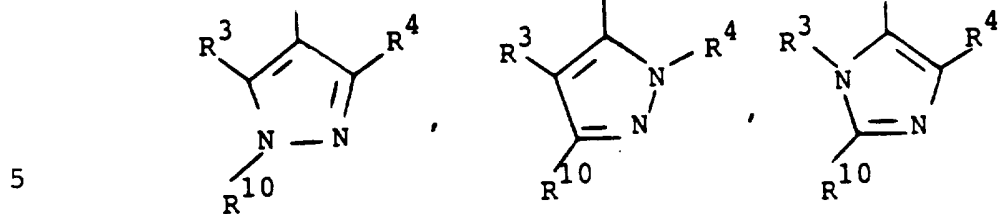
q on 1, 2 tai 3 ja

30  $R^7$  on vety tai alempi alkyyli.

Z:n ollessa ryhmä







ja toinen on alempi alkyyli, sykloalkyyli tai fenyyli-  
 20  $(CH_2)_p-$ , jossa  $p$  on 0, 1, 2, 3 tai 4,  
 jolloin  $R^{13}$  on vety, alempi alkyyli, alempi alkoksyyli  
 (t-butoksyyliä lukuunottamatta), halogeeni, fenoksyyli  
 tai bentsyloksi,

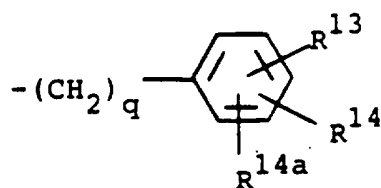
$R^{14}$  on vety, alempi alkyyli, alempi alkoksyyli,  
 25 halogeeni, fenoksyyli tai bentsyloksi ja

$R^{14a}$  on vety, alempi alkyyli, alempi alkoksyyli  
 tai halogeeni sillä varauksella, että  $R^{13}$ :n ollessa ve-  
 ty sekä  $R^{14}$ :n että  $R^{14a}$ :n on oltava vety,  $R^{14}$ :n ollessa  
 vety  $R^{14a}$ :n on oltava vety, enintään toinen substituen-  
 30 teista  $R^{13}$  ja  $R^{14}$  saa olla trifluorimetyyli, enintään  
 toinen substitueinteista  $R^{13}$  ja  $R^{14}$  saa olla fenoksyy-  
 li ja enintään toinen substitueinteista  $R^{13}$  ja  $R^{14}$  saa  
 olla bentsyloksi;

$R^8$  on vety,  $C_{1-4}$ -alkyyli,  $C_{3-6}$ -sykloalkyyli,  
 35  $C_{1-4}$ -alkoksyyli (t-butoksyyliä lukuunottamatta), tri-  
 fluorimetyyli, fluori, kloori, fenoksyyli tai bentsyl-  
 oksi ja

$R^9$  on vety,  $C_{1-3}$ -alkyyli,  $C_{1-3}$ -alkoksyyli, tri-  
 fluorimetyyli, fluori, kloori, fenoksyyli tai bentsylok-  
 si sillä varauksella, että  $R^8$ :n ollessa vety  $R^9$ :n on  
 oltava vety, enintään toinen substitueista  $R^8$  ja  $R^9$   
 5 saa olla trifluorimetyyli, enintään toinen substituen-  
 teista  $R^8$  ja  $R^9$  saa olla fenoksyyli ja eningään toinen  
 substitueista  $R^8$  ja  $R^9$  saa olla bentsyloksi,  
 $R^{10}$  ja  $R^{11}$  ovat kumpikin itsenäisesti vety,  
 alkyyli, sykloalkyyli, adamant-1-yyli tai ryhmä

10

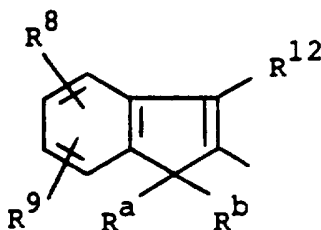


15 jossa

$R^{13}$ ,  $R^{14}$  ja  $R^{14a}$  ovat edellä esitettyjen määri-  
 telmien mukaisia ja  $q$  on 0, 1, 2, 3 tai 4, ja  
 $Y$  on O, S tai  $NR^{10}$ .

$Z$ :n ollessa ryhmä

20



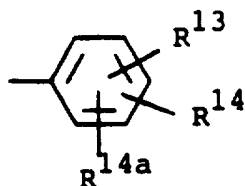
25

$R^a$  on vety tai primaarinen tai sekundaarinen  
 $C_{1-6}$ -alkyyli ja

$R^b$  on primaarinen tai sekundaarinen  $C_{1-6}$ -alkyy-  
 30 li tai

$R^a$  ja  $R^b$  muodostavat yhdessä ryhmän  $-(CH_2)_r$ ,  
 jossa  $r$  on 2, 3, 4, 5 tai 6, tai  $cis-CH_2-CH=CH-CH_2-$ ,  
 $R^{12}$  on alempi alkyyli, sykloalkyyli tai ryhmä

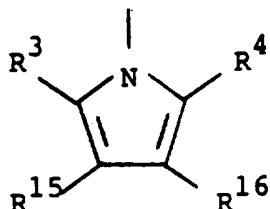
35



ja  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  ja  $R^{14a}$  ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia.

Z:n ollessa ryhmä

5

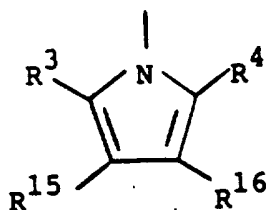


10  $R^{15}$  ja  $R^{16}$  ovat kumpikin vety, Cl, Br, CN,  $CF_3$ , fenyylä,  $C_{1-4}$ -alkyyli,  $C_{2-8}$ -alkoksykarbonyyli,  $-CH_2OR^{17}$  tai  $-CH_2OC(=O)NHR^{18}$ , jossa  $R^{17}$  on vety tai  $C_{1-6}$ -alkanoyyli ja  $R^{18}$  on alkyyli tai fenyylä, joka mahdollisesti on F-, Cl-, Br- tai  $C_{1-4}$ -alkyyli-

15  $R^{15}$  ja  $R^{16}$  muodostavat yhdessä ryhmän  $-(CH_2)_s-$ ,  $-CH_2OCH_2-$ ,  $CON(R^{19})CO-$  tai  $-CON(R^{20})N(R^{21})CO-$ , joissa s on 3 tai 4,  $R^{19}$  on vety,  $C_{1-6}$ -alkyyli, fenyylä tai bentsyyli ja  $R^{20}$  ja  $R^{21}$  ovat kumpikin itsenäisesti vety,  $C_{1-4}$ -alkyyli tai bentsyyli, sillä lisävarauksella, että Z:n ollessa ryhmä

20

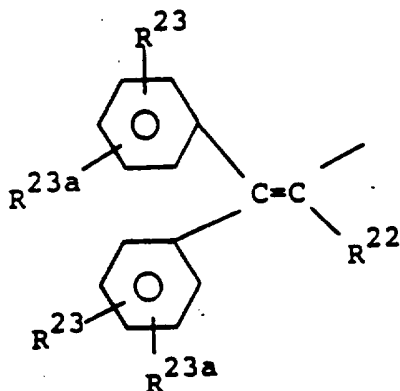
25




X voi olla vain  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$  tai  $-CH_2CH_2CH_2-$ .

Z:n ollessa ryhmä

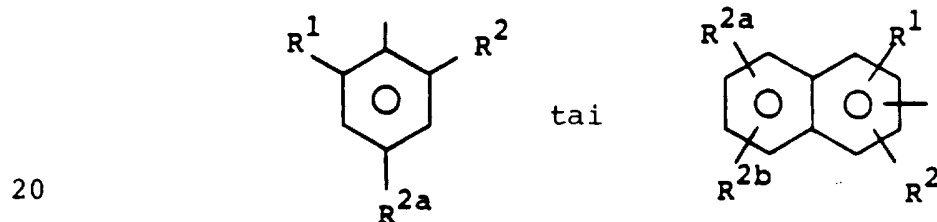
30



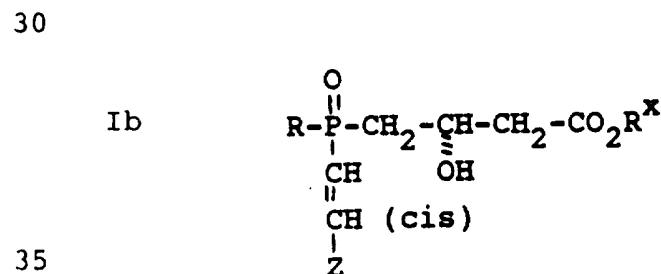
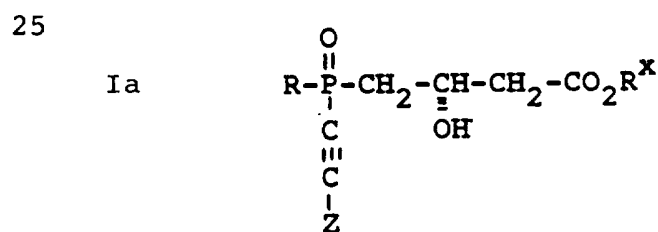
35

$R^{22}$  on alempi alkyyli, sykloalkyyli, adamant-  
 1-yyli tai  $-(CH_2)_t-$   ; jossa t on 1, 2, 3 tai 4, ja  
 $R^{23}$  ja  $R^{23a}$  voivat olla samoja tai erilaisia ja ovat kum-  
 5 pikin itsenäisesti vety, alempi alkyyli, alempi alkok-  
 syyli (t-butoksyylä lukuun ottamatta), halogeeni, fe-  
 noksyyli tai bentsyloksi sillä varauksella, että  $R^{23}$ :n  
 ollessa vety  $R^{23a}$ :n on oltava vety, enintään toinen  
 substitueista  $R^{23}$  ja  $R^{23a}$  on trifluorimetyyli, enin-  
 10 tään toinen substitueista  $R^{23}$  ja  $R^{23a}$  on fenoksyli  
 ja enintään toinen substitueista  $R^{23}$  ja  $R^{23a}$  on  
 bentsyloksi.

X:n ollessa  $-CH_2O$  (hiili sitoutunut P:iin ja  
 happi Z:aan) hydrofobinen ankkuri on fenyli- tai  
 naftaleenityyppiä oleva ankkuri, kuten esimerkiksi ryh-  
 15 mä



Yhdisteisiin, jotka vastaavat kaavaa I, sisälty-  
 vät siis yhdisteet, jotka vastaavat kaavoja Ia - Ig.





metyyliipentyyliä, oktyyliä, 2,2,4-trimetylipentyyliä, nonyyliä, dekyyliä, undekyyliä, dodekyyliä, niiden erilaisia haaroittuneita isomeereja sekä vastaavia samoin kuin ryhmiä, jotka sisältävät halogeenisubstituentin, 5 kuten F-, Br-, Cl-, I- tai CF<sub>3</sub>-substituentin, tai alkoksyyli-, aryyli-, alkyyliaryyli-, halogeeniaryyli-, sykloalkyyli-, hydroksyyli-, alkyyliamino-, alkanoyyliamino-, aryylikarbonyyliamino-, nitro-, syaani-, tioli- tai alkyylitiosubstituentin.

10 Ilmaisulla "sykloalkyyli", jota käytetään tässä joko yksinään tai jonkin toisen ryhmän osana, tarkoitetaan tyydyttyjä rengasmaisia hiilivetyryhmiä, jotka sisältävät 3 - 12 hiiliatomia, edullisesti 3 - 8 hiiliatomia, ja joihin kuuluvat syklopropyyli, syklobu- 15 tyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, sykloheptyyli, syklo-oktyyli, sykloedekyyli ja sykloedekyyli, joista ryhmistä mikä tahansa voi olla 1 tai 2 halogeenilla, 1 tai 2 alemmalla alkyyliryhmällä, 1 tai 2 alemmalla alkoksyyli-ryhmällä, 1 tai 2 hydroksyyli-ryhmällä, 1 tai 20 2 alkyyliaminoryhmällä, 1 tai 2 alkanoyyliaminoryhmällä, 1 tai 2 aryylikarbonyyliaminoryhmällä, 1 tai 2 aminoryhmällä, 1 tai 2 nitrori-ryhmällä, 1 tai 2 syaaniryhmällä, 1 tai 2 tioliryhmällä ja/tai 1 tai 2 alkyylitio-ryhmällä substituoitu.

25 Ilmaisulla "aryyli" tai "Ar" tarkoitetaan tässä käytettynä yksi- tai kaksirenkaisia aromaattisia ryhmiä, jotka sisältävät rengasosassa 6 - 10 hiiliatomia, kuten fenyyliä, naftyyliä, substituoitua fenyyliä ja substituoitua naftyyliä, joissa fenyyllissä tai naftyyllis- 30 sä voi substituentteina olla 1, 2 tai 3 alempaa alkyyliryhmää, 1, 2 tai 3 halogeenia (Cl:a, Br:a tai F:a), 1, 2 tai 3 alempaa alkoksyyli-ryhmää, 1, 2 tai 3 hydroksyyli-ryhmää, 1, 2 tai 3 fenyyli-ryhmää, 1, 2 tai 3 alkanoyloksiryhmää, 1, 2 tai 3 bentsoyloksiryhmää, 1, 35 2 tai 3 halogeenialkyyliryhmää, 1, 2 tai 3 halogeenifenyyli-ryhmää, 1, 2 tai 3 allyyli-ryhmää, 1, 2 tai 3

sykloalkyyliiryhmää, 1, 2 tai 3 adamantyyliiryhmää, 1, 2  
tai 3 alkyyliminoryhmää, 1, 2 tai 3 alkanoyyliminoryhmää,  
1, 2 tai 3 aryylikarbonyyliminoryhmää, 1, 2  
tai 3 aminoryhmää, 1, 2 tai 3 nitroryhmää, 1, 2 tai 3  
5 syaaniryhmää, 1, 2 tai 3 tioliryhmää ja/tai 1, 2 tai 3  
alkyyliitioryhmää aryyliiryhmän sisältäessä edullisesti  
3 substituenttia.

Ilmaisulla "aralkyyli", "aryylialkyyli" ja "aryy-  
li(alempi alkyyli)", joita käytetään tässä joko yksi-  
10 nään tai jonkin toisen ryhmän osana, tarkoitetaan edel-  
lä esitetyn kaltaisia alempia alkyyliryhmiä, jotka si-  
sältävät aryyli-substituentin, kuten bentsyyliä.

Ilmaisulla "alempi alkoksyyli", "alkoksyyli",  
"aryloksi" ja "aralkoksyyli", joita käytetään tässä  
15 joko yksinään tai jonkin toisen ryhmän osana, tarkoite-  
taan edellä esitetyn kaltaisia (alempi alkyyli)-, al-  
kyyli-, aralkyyli- tai aryyliiryhmiä, jotka ovat sitou-  
tuneet happiatomiin.

Ilmaisulla "(alempi alkyyli)tio", "alkyyli-  
20 tio", "aryylitio" ja "aralkyyli-tio", joita käytetään  
tässä joko yksinään tai jonkin toisen ryhmän osana,  
tarkoitetaan edellä esitetyn kaltaisia (alempi alkyy-  
li)-, alkyyli-, aralkyyli- tai aryyliiryhmiä, jotka ovat  
sitoutuneet rikkiatomiin.

Ilmaisulla "(alempi alkyyli)amino", "alkyyli-  
amino", "aryyliamino" ja "aryylialkyyliamino", joita  
käytetään tässä joko yksinään tai jonkin toisen ryh-  
män osana, tarkoitetaan edellä esitetyn kaltaisia  
(alempi alkyyli)-, alkyyli-, aryyli- tai aryylialkyy-  
30 liryhmiä, jotka ovat sitoutuneet typpiin.

Ilmaisulla "alkanoyyli", jota käytetään tässä  
toisen ryhmän osana, tarkoitetaan alempia alkyyliryhmiä,  
jotka ovat sitoutuneet karbonyliryhmään.

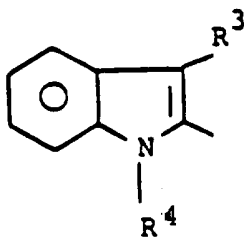
Sanalla "halogeeni" tarkoitetaan tässä käytet-  
tynä klooria, bromia, fluoria, jodia ja  $CF_3$ :a, joista  
35 kloori ja fluori ovat edullisia.





tai ryhmä

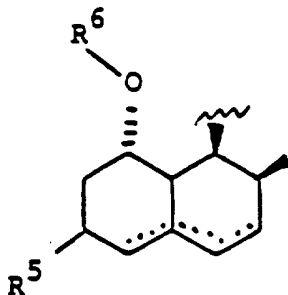
5



jossa  $R^3$  on substituoitu fenyyli, alempi alkyyli, sykloalkyyli tai fenyylialkyyli ja  $R^4$  on substituoitu fenyyli, alempi alkyyli, kuten esimerkiksi isopropyyli, sykloalkyyli tai fenyylialkyyli;

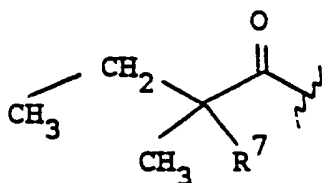
tai ryhmä

15



20 jossa  $R^5$  on vety,  $CH_3$  tai  $OH$  ja  $R^6$  on

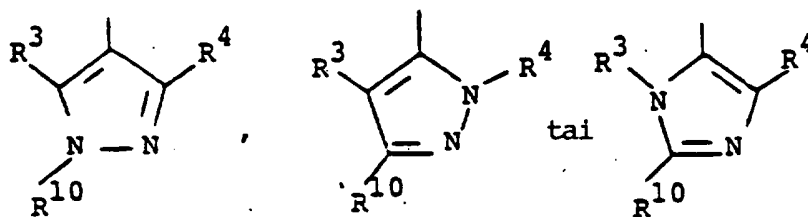
25



jossa  $R^7$  on vety tai  $CH_3$ , tai (substituoitu fenyyli)-metyyli.

Z voi myös edullisesti olla ryhmä

30

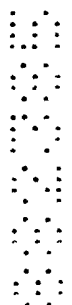


35

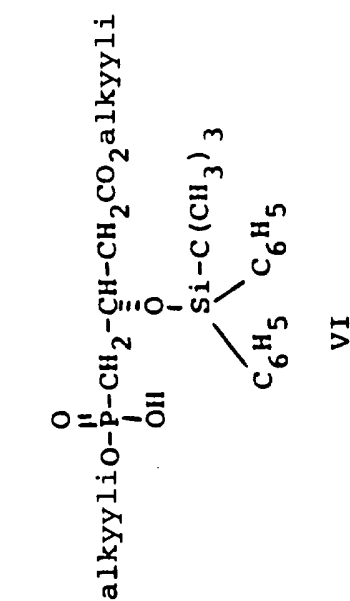
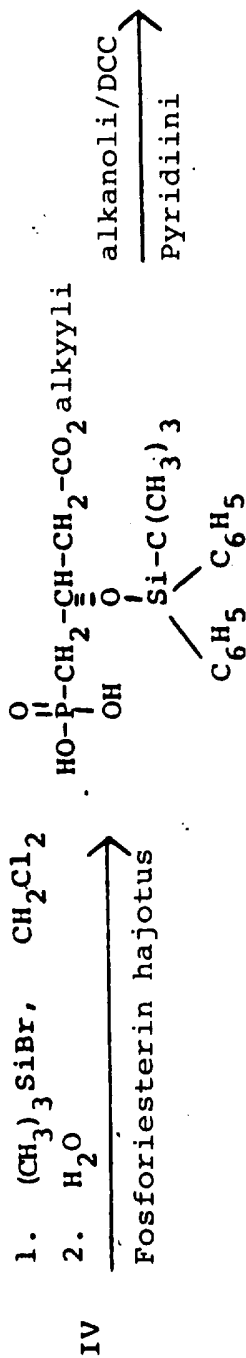
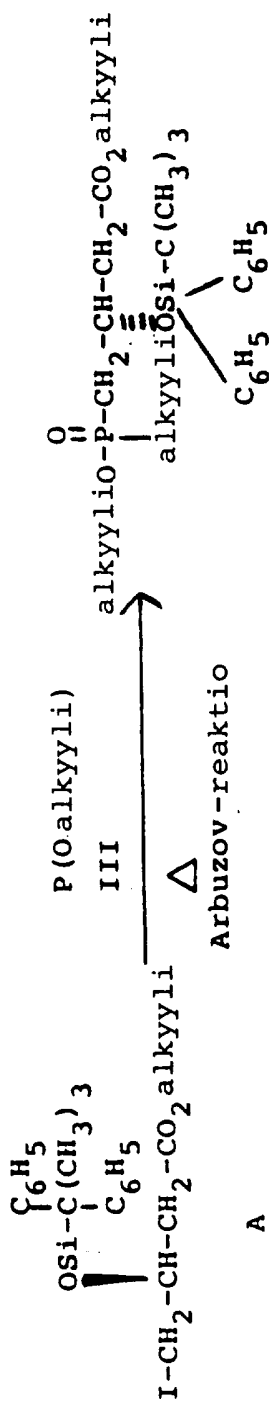
jossa ainakin toinen substituentaista  $R^3$  ja  $R^4$  on fenyyli tai substituoitu fenyyli ja toinen on alempi alkyyli.

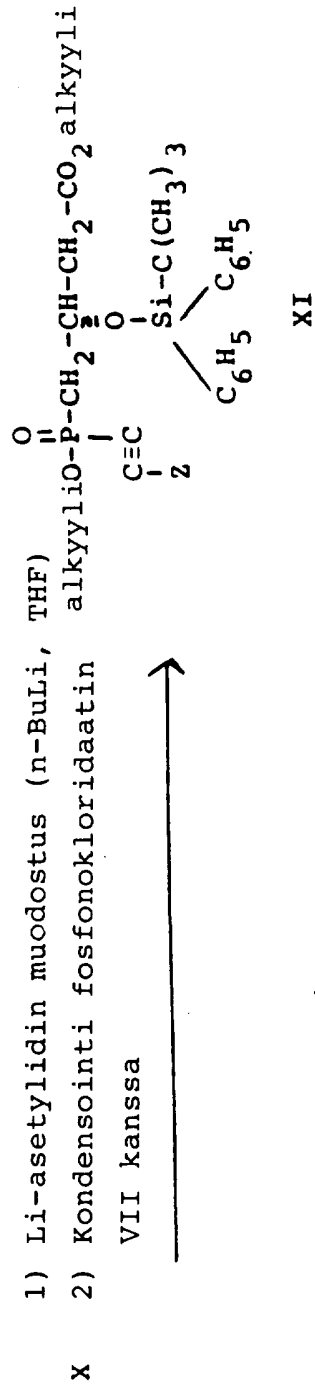
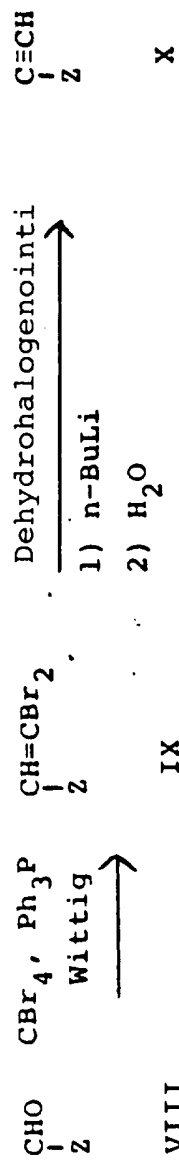
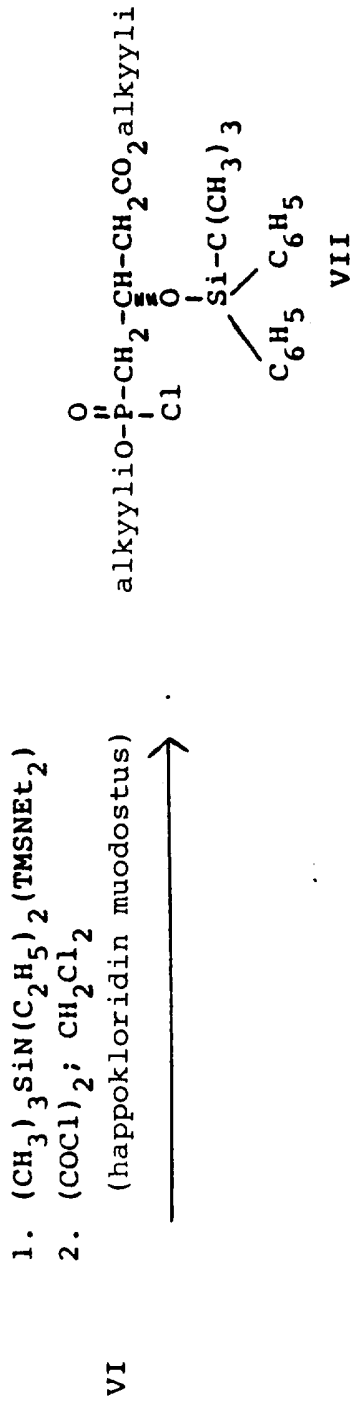
5       Keksinnön mukaiselle analogiamenetelmälle uusien kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen valmistamiseksi on tunnusomaista se, mitä on esitetty patenttivaatimuksen 1 tunnusmerkkiosassa.

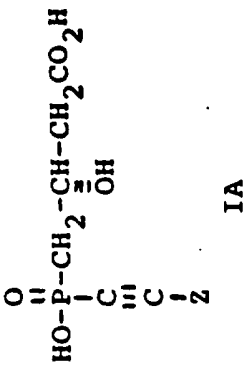
10       Keksinnön mukaisia yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa I, voidaan valmistaa seuraavien reaktiosarjojen ja niihin liittyvän selostuksen mukaisesti:



Reaktiosarja A: Kaavaa I vastaavien yhdisteiden, joissa X on -CH=CH-, valmistus

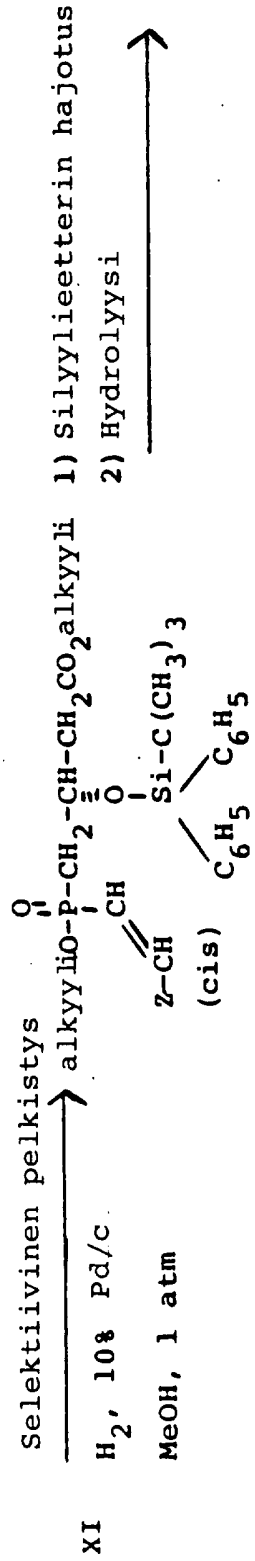




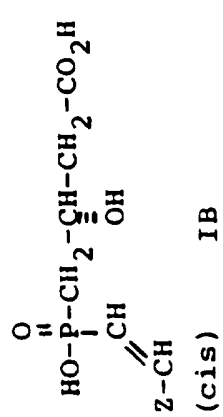


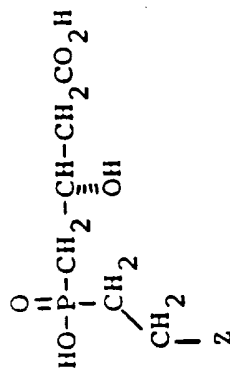
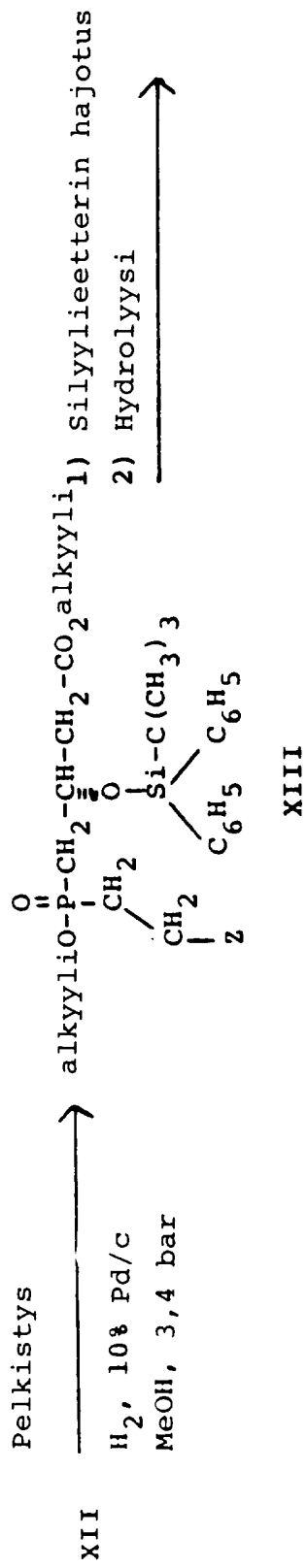
1) Silyylieetterin hajotus  
(n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>4</sub>NF, CH<sub>3</sub>COOH, THF

2) Hydrolyysi (LiOH, dioksaani)



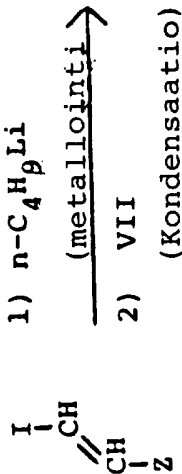
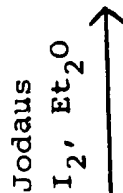
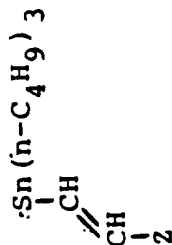
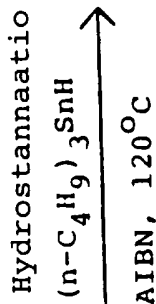
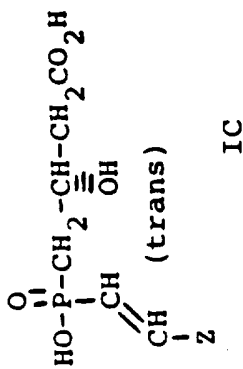
XII

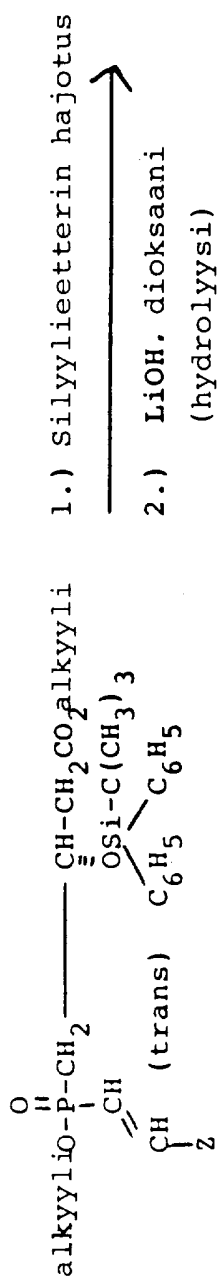




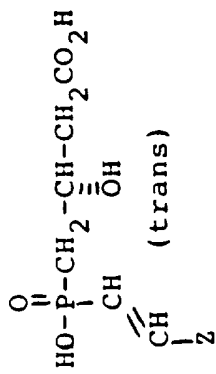
ID

Reaktiosarja B: Kaavaa I vastaavien yhdisteiden, joissa yhdistävä ryhmä on trans-CH=CH- ts. yhdisteiden Ic, valmistus





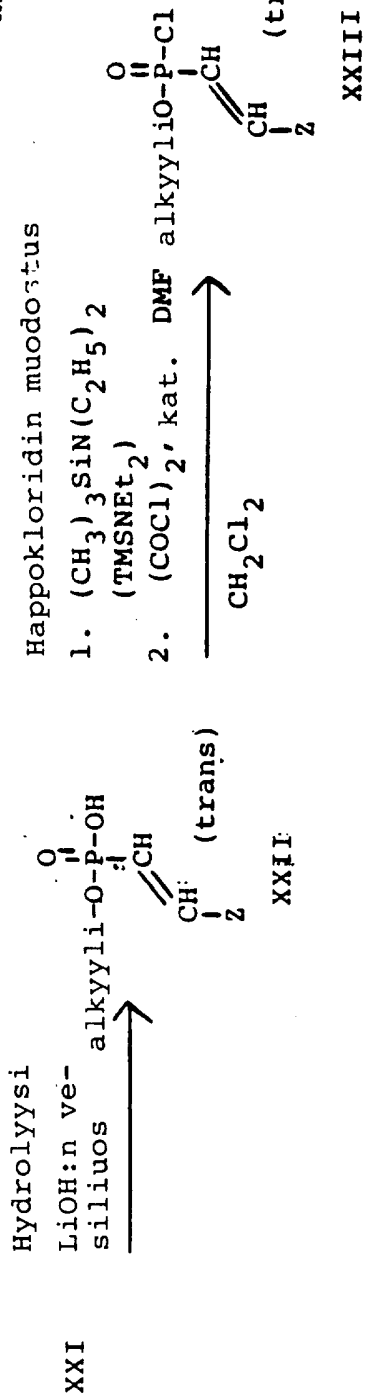
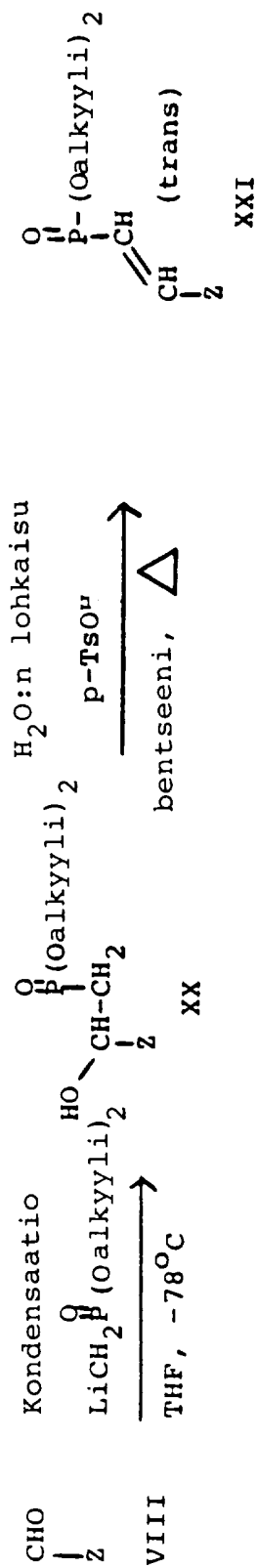
XVII



IC

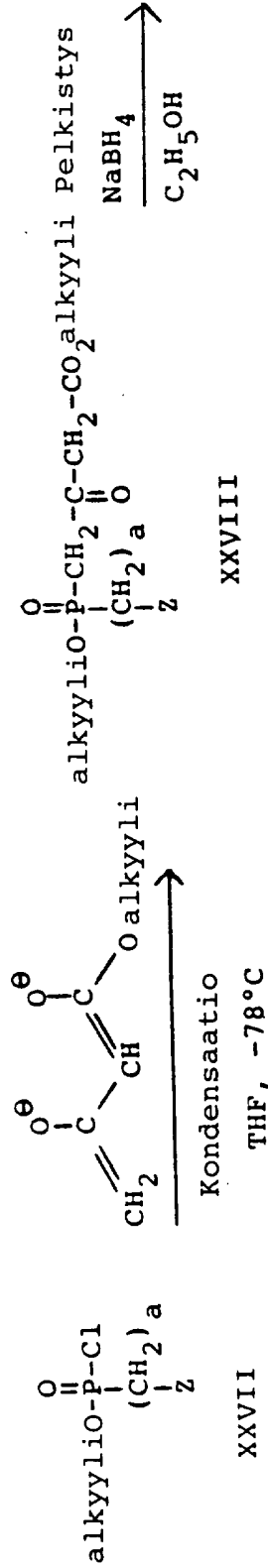
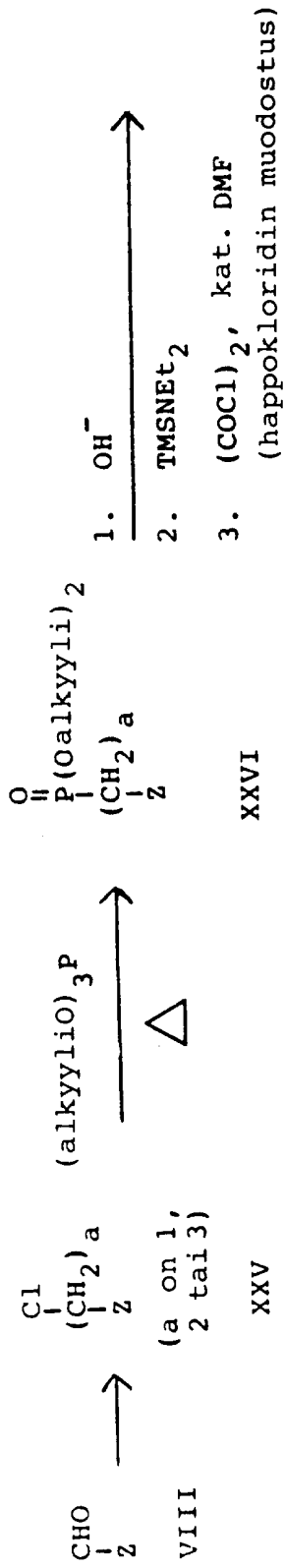


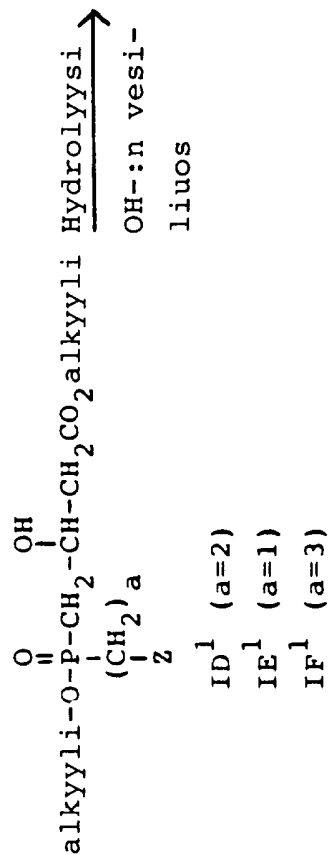
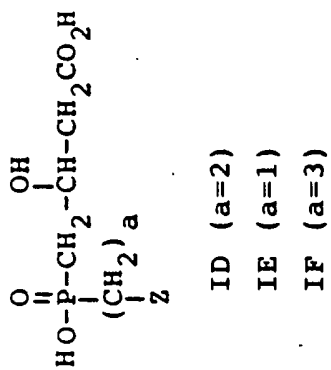
Reaktiosarja C: Kaavaa I vastaavien yhdisteiden, joissa yhdistävä ryhmä X on trans-CH=CH-, ts. yhdisteiden IC, vaihtoehtoinen valmistus:



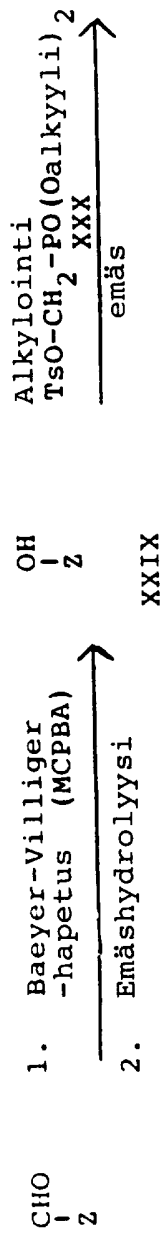


Reaktiosarja D: Kaavaa I vastaavien yhdisteiden, joissa X on  $\text{CH}_2^-$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  tai  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , valmistus





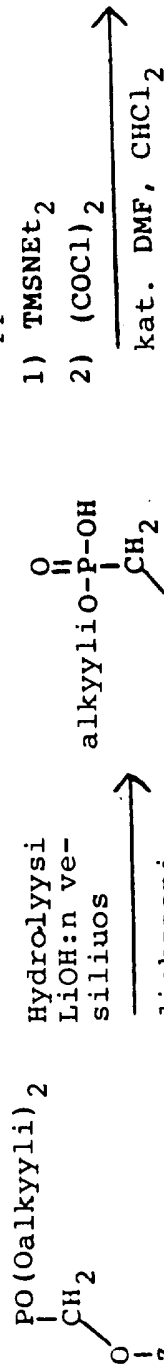
Reaktiosarja E: Kaavaa I vastaavien yhdisteiden, joissa X on  $-\text{CH}_2\text{O}^-$ , valmistus



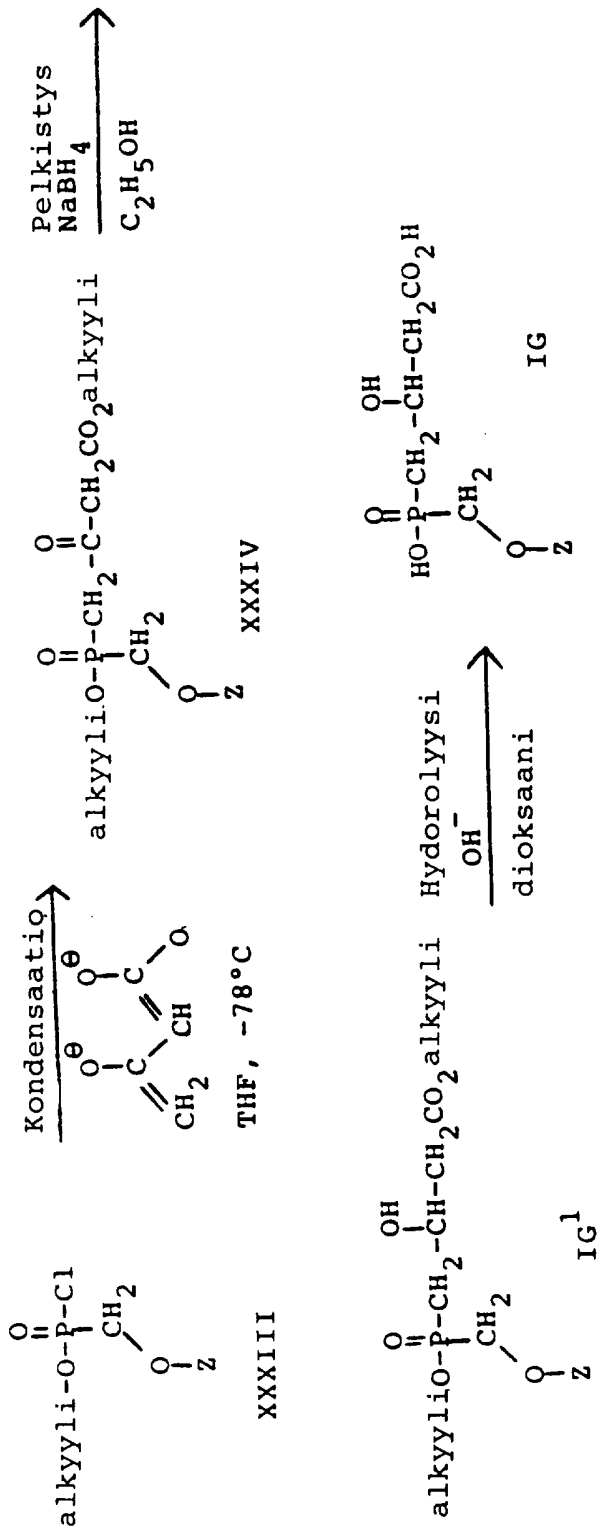
2. Emäshydrolyysi

XXIX

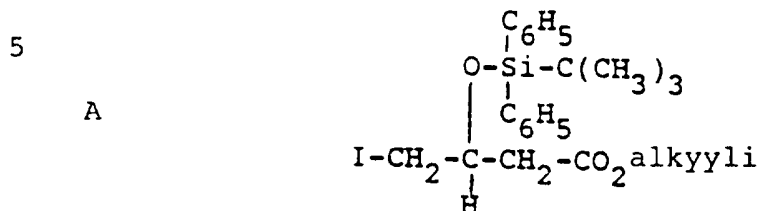
Happokloridin muodostus



XXXII



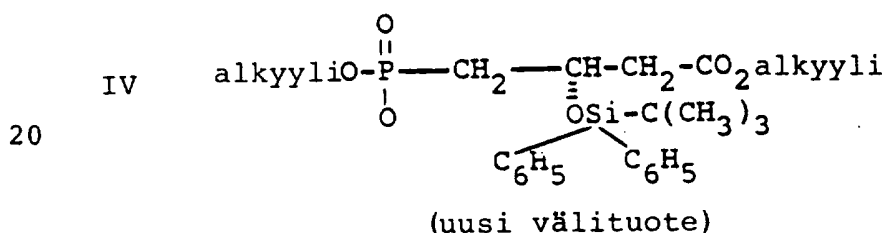
Kuten edellä esitettyssä reaktiosarjasta A ilmenee, kaavaa I vastaavia yhdisteitä voidaan valmistaa jodidin A Arbuzov-reaktiolla kuumentamalla jodidia A



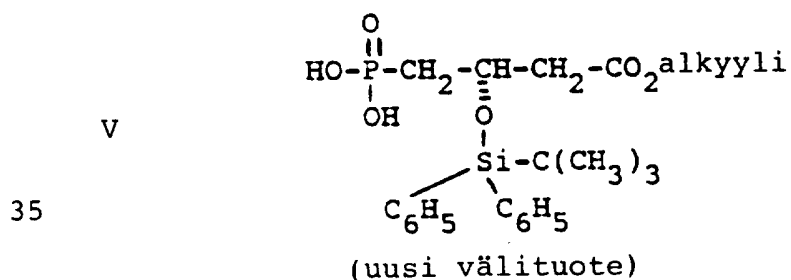
10 ja fosfiittia III



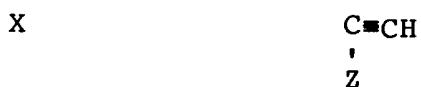
15 tavanomaisissa Arbuzovin reaktion olosuhteissa ja tavanomaisia menettelytapoja käyttäen, jolloin muodostuu fosfonaatti IV:



25 Fosfonaatista IV lohkaistaan sitten pois fosfori-esteriryhmät käsittelemällä liuos, joka sisältää fosfonaattia IV jossakin inertissä orgaanisessa liuottimes-  
sa, kuten metyleenikloridissa, inertin kaasukehän, kuten argonin, alla perätysten bis(trimetyylisilyyli)trifluori-  
asetamidilla (BSTFA) ja trimetyylisilyylibromidilla, jol-  
30 loin muodostuu fosfonihappo V:

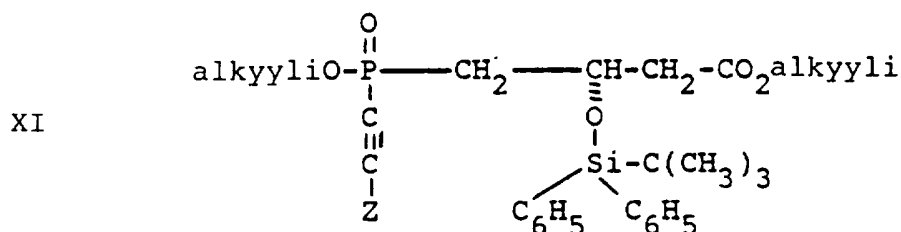


Fosfonihappo V esteröidään käsittelemällä se kuivassa pyridiinissä alemmalla alkyylialkoholilla (kuten esimerkiksi metanolilla) ja disyκλοheksyylikarbodiimidillä ja sekoittamalla syntyvää reaktioseosta inertin kaasukehän, kuten esimerkiksi argonin alla, jolloin muodostuu fosfonihapon monoalkyyliesteri VI (uusi välituote). Fosfonihapon monoesteri VI liuotetaan sitten johonkin inerttiin orgaaniseen liuottimeen, kuten metyleenikloridiin, bentseeniin tai tetrahydrofuraaniin (THF), ja käsitellään trimetyylisilyyli-dietyyliamiinilla, seosta sekoitetaan inertin kaasukehän, kuten esimerkiksi argonin, alla ja se haihdutetaan, ja jäännös liuotetaan sitten metyleenikloridiin (tai johonkin muuhun sopivaan, inerttiin, orgaaniseen liuottimeen). Tulokseksi saatava liuos jäädytetään noin  $-10 - 0^{\circ}\text{C}$ :n lämpötilaan, liuokseen lisätään oksalyylidikloridia ja katalyyttinen määrä dimetyyliformamidia ja seos haihdutetaan sitten, jolloin saadaan puhdistamatonta fosfoniklorididaattia VII (uusi välituote). Fosfonokloridaatti VII liuotetaan johonkin inerttiin orgaaniseen liuottimeen, kuten metyleenikloridiin, bentseeniin, pyridiiniin tai THF:ään, liuos jäädytetään noin  $-90 - 0^{\circ}\text{C}$ :n, edullisesti noin  $-85 - -30^{\circ}\text{C}$ :n, lämpötilaan ja käsitellään jäädytetyllä (samalle lämpötila-alueelle kuin fosfonokloridaatin VII liuos) asetyleenistä X



saadun litiumasetyylidin liuoksella, joka muodostetaan käsittelemällä asetyleeni X litiumlähteellä, kuten esimerkiksi n-butyylilitiumilla, heksaanissa tai jossakin muussa inertissä liuottimessa, käyttäen yhdisteitä VII ja V suunnilleen moolisuhteessa 3:1 - 1:1, edullisesti suunnilleen moolisuhteessa 1,5:1 - 2:1, jolloin muodostuu asetyleeninen fosfinaatti XI:



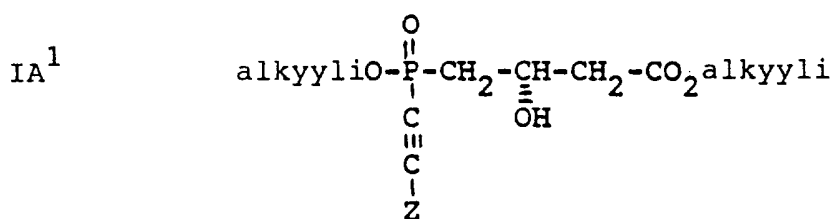


5

(uusi välituote)

Asetyleenistä fosfinaattia XI voidaan sitten käyttää erilaisten tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseen seuraavalla tavalla. Asetyleeninen fosfinaatti XI muunnetaan asetyleeniseksi fosfinaatiksi IA<sup>1</sup> lohkaisemalla yhdisteestä XI silyylieetteriryhmä käsittelemällä se jääetikalla ja tetrabutyyliammoniumfluoridilla jossakin inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, jolloin muodostuu esteri IA<sup>1</sup>,

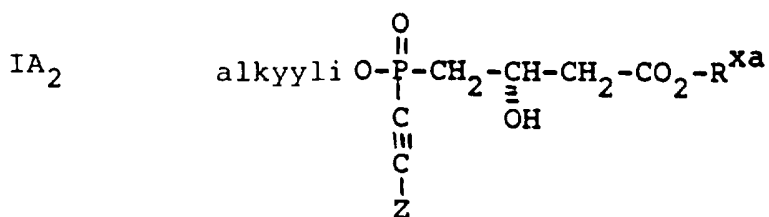
15



20

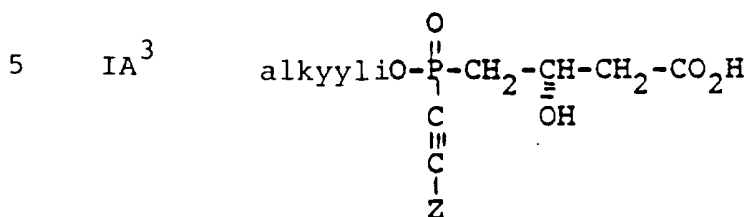
joka voidaan sen jälkeen hydrolysoida vastaavaksi emäsuolaksi, ts. yhdisteeksi, jossa R<sup>x</sup> on R<sup>xa</sup>, joka on ammonium, alkalimetalli, maa-alkalimetalli, amiini tai vastaava, käsittelemällä se dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa tai jossakin muussa inertissä orgaanisessa liuottimessa inertin kaasukehän, kuten esimerkiksi argonin, alla 25 °C:ssa jollakin voimakkaalla emäksellä, kuten litiumhydroksidilla, käyttäen emästä ja esteriä IA<sup>1</sup> suunnilleen moolisuhteessa 1:1 - 1,1:1, jolloin muodostuu vastaava emässuola IA<sup>2</sup>:

30



35

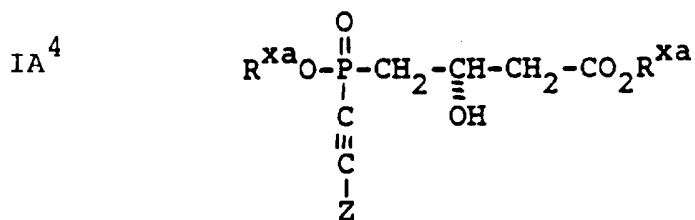
Yhdiste IA<sup>2</sup> voidaan sitten käsitellä vahvalla hapolla, kuten esimerkiksi HCl:llä, vastaavan hapon IA<sup>3</sup>



10 muodostamiseksi.

Esteri IA<sup>1</sup> voidaan muuntaa vastaavaksi diemässuolaksi käsittelemällä esteri 50 - 60 °C:ssa voimakkaalla emäksellä käyttäen emästä ja esteriä IA<sup>1</sup> suunnilleen moolisuhteessa 2:1 - 4:1, jolloin muodostuu yhdiste IA<sup>4</sup>:

15



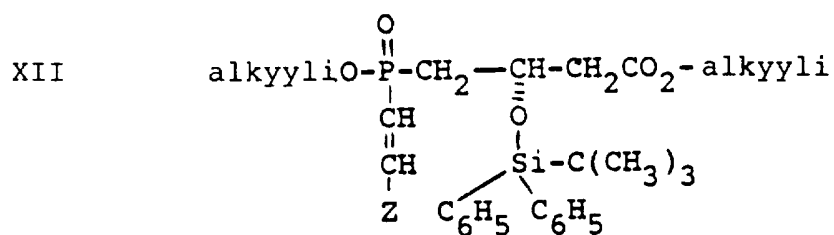
20

Diemässuola IA<sup>4</sup> voidaan muuntaa vastaavaksi hapoiksi käsittelemällä se vahvalla hapolla, kuten esimerkiksi HCl:llä, jolloin muodostuu happo IA.

25

Keksinnön mukaisia fosfinaattiyhdisteitä, joissa X on cis-CH=CH-, ts. yhdisteitä IB, muodostetaan pelkistämällä asetyleeninen fosfinaatti XI selektiivisesti esimerkiksi käsittelemällä yhdistettä XI H<sub>2</sub>:lla pelkistyskatalysaattorin, kuten hiilikantoaineella tai bariumkarbonaattikantoaineella olevan palladiumin, ja ja jonkin inertin orgaanisen liuottimen, kuten metanolin, ollessa mukana, jolloin muodostuu silyylieetteri XII:

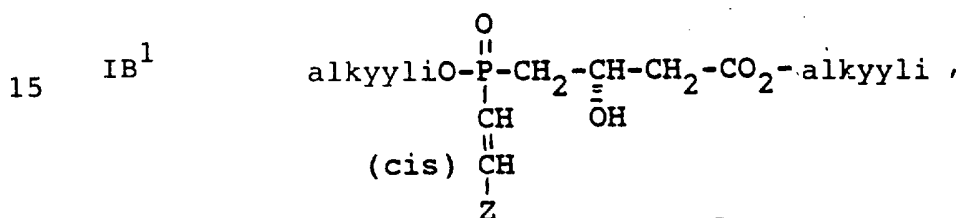
30



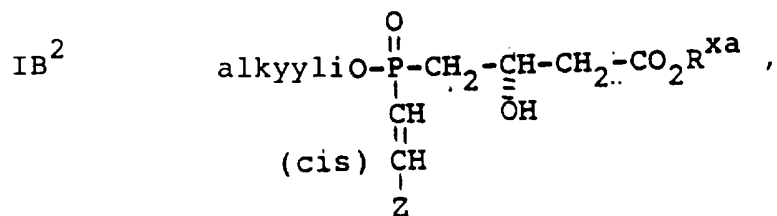
5

(uusi välituote)

10 Sen jälkeen voidaan lohkaista yhdisteestä XII silyyli-  
eetteriryhmä ja hydrolysoida yhdiste edellä kuvatulla  
tavalla esterin IB<sup>1</sup>,

emässuolan IB<sup>2</sup>,

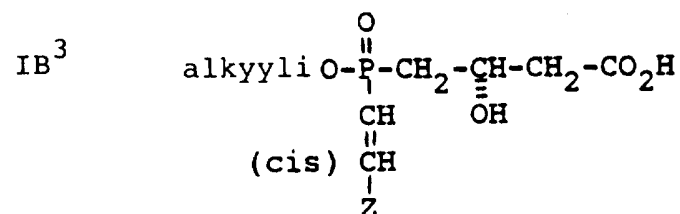
20



25

hapon IB<sup>3</sup>,

30



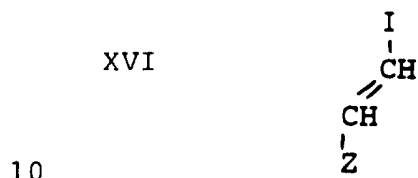
35

diemässuolan IB<sup>4</sup>

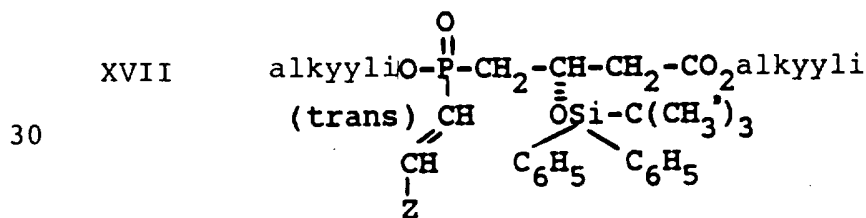




Johonkin orgaaniseen liuottimeen, kuten etyylietteriin, metyleenikloridiin tai kloroformiin, liuotettu vinyylis-  
stannaani XV käsitellään jodilla ja seosta sekoitetaan  
inertin kaasukehän, kuten esimerkiksi argonin, alla,  
5 jolloin muodostuu vinyylijodidi XVI:



Jäähdytettiin liuokseen (-78 - -40 °C), joka si-  
sältää vinyylijodidia XVI kuivassa orgaanisessa liuot-  
timessa, kuten esimerkiksi tetrahydrofuraanissa tai  
15 etyylietterissä, lisätään metalloivaa ainetta, kuten  
esimerkiksi n-butyylilitiumia, jossakin inertissä or-  
gaanisessa liuottimessa, kuten heksaanissa, ja seosta  
pidetään -78 - -40 °C:n lämpötilassa inertin kaasuke-  
hän, kuten esimerkiksi argonin, alla. Anonia lisätään  
20 jäähdytettyyn liuokseen (-78 - -40 °C), joka sisältää  
fosfonokloridaattia VII kuivassa inertissä orgaanises-  
sa liuottimessa, kuten esimerkiksi tetrahydrofuraanissa  
tai etyylietterissä, sellainen määrä, että yhdisteiden  
XVI ja VII moolisuhde on suunnilleen alueella 1:1 - 2:1  
ja edullisesti noin 1:1 - 1,5:1, jolloin muodostuu  
25 silyylietteri XVII:



(uusi välituote)

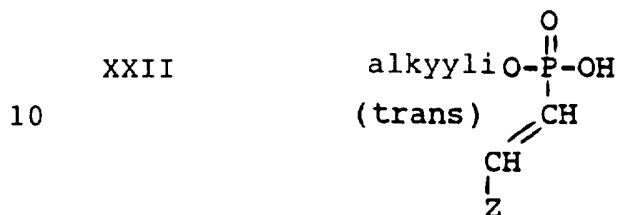
35 Silyylietteristä XVII lohkaistaan silyylietteriryhmä  
käsittelemällä johonkin inerttiin orgaaniseen liuottimeen,



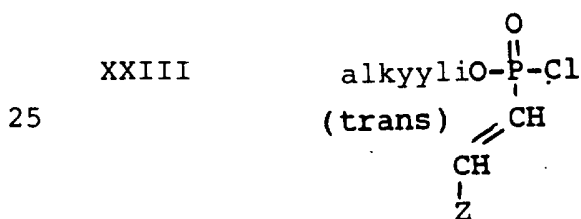




muodostamiseksi, joka olefiini XXI hydrolysoidaan käsittelemällä se alkalimetallihydroksidin, kuten LiOH:n, vesiliuoksella dioksaanin tai jonkin muun inertin orgaanisen liuottimen ollessa mukana ja sen jälkeen hapolla, kuten esimerkiksi suolahapolla, jolloin muodostuu monohappoesteri XXII:

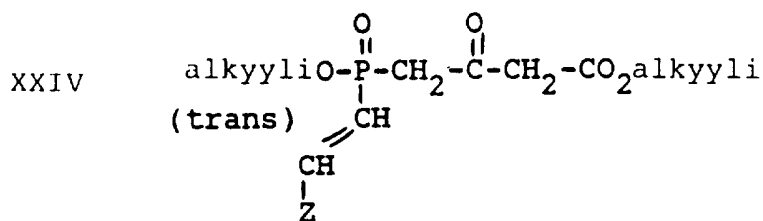


15 Kuivaan metyleenikrodidiin liuotettu monohappoesteri XXII käsitellään trimetyylisilyylidietyyliaminiilla. Seos haihdutetaan, ja jäljelle jäävä öljy liuotetaan 0 °C:seen jäädytettyyn kuivaan metyleenikloridiin ja käsitellään inertin kaasukehän, kuten esimerkiksi argonin, alla oksalyylikloridilla ja katalyyttisellä määrällä dimetyyliformamidia, jolloin muodostuu fosfonokloridaatti XXIII:



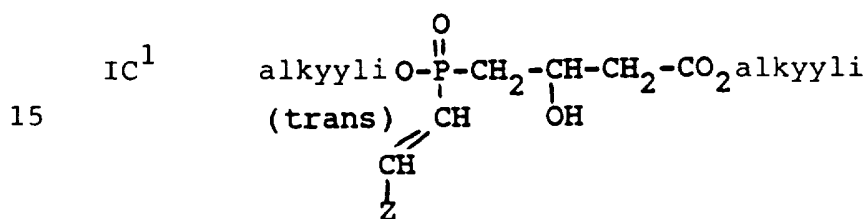
30 Fosfonokloridaatti XXIII kondensoidaan alkyyliasetaatidianionin, kuten metyyliasetoasetaatidianionin, kanssa jossakin inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, alennetussa lämpötilassa (-90 - 40 °C) käyttäen fosfonokloridaattia ja dianionia suunnilleen moolisuhteessa 1:1 - 0,75:1, jolloin muodostuu ketofosfonaatti XXIV,

35

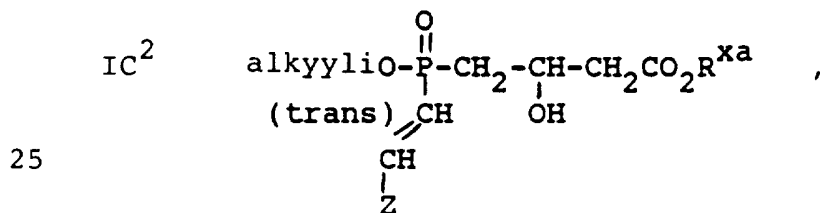


(uusi välituote)

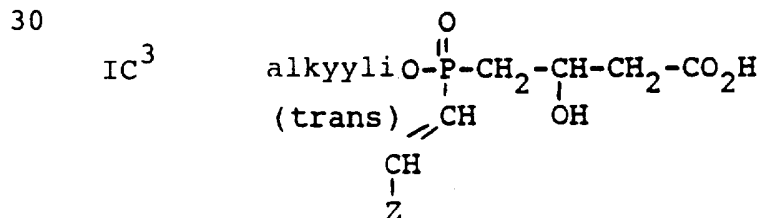
joka pelkistetään käsittelemällä sitä jollakin pelkistimellä, kuten natriumboorihydridillä, alkanolin, kuten esimerkiksi etanolin, ollessa mukana, jolloin muodostuu fosfinaatti IC<sup>1</sup>:



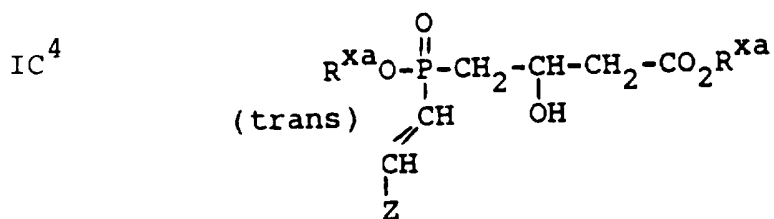
Diesteri IC<sup>1</sup> voidaan sitten hydrolysoida edellä kuvatulla tavalla emässuolan IC<sup>2</sup>,



hapon IC<sup>3</sup>,



diemässuolan IC<sup>4</sup>



ja vastaavan dihapon IC muodostamiseksi.

10 Mitä tulee reaktiosrjaan D, kaavaa I vastaavia yhdisteitä, joissa X on  $-(\text{CH}_2)_a-$ , jossa a on 1, 2 tai 3, ts. X on  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  tai  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , voidaan valmistaa käyttäen lähtöaineena aldehydiä VIII, joka muutetaan halogenidiksi VIIIa tavanomaisia menettelytapoja käyttäen. Aldehydi VIII voidaan esimerkiksi pelkistää

15  $\text{NaBH}_4$ :llä etanolin ja eetterin ollessa mukana, jolloin muodostuu vastaava alkoholi VIIIa,



joka käsitellään mesyylikloridilla jonkin orgaanisen emäksen, kuten trietyyliamiinin, ja liuottimen, kuten esimerkiksi metyleenikloridin, ollessa mukana, jolloin

25 muodostuu kloridi XXV (a = 1).

Kloridi XXV kondensoidaan käsittelemällä se noin 100 - 150 °C:n lämpötilassa fosfiitilla käyttäen yhdistettä III ja XXV suunnilleen moolisuhteessa 1:1 - 10:1, jolloin muodostuu fosfonaattidiesteri XXVI. Johonkin

30 liuottimeen, kuten dioksaaniin, liuotettu fosfonaattidiesteri XXVI käsitellään voimakkaalla emäksellä, kuten alkalimetallihydroksidilla, esimerkiksi LiOH:lla, vastaavan monoesterin muodostamiseksi, joka monoesteri käsitellään oksalyylikloridilla jonkin inertin orgaanisen liuottimen, kuten dimetyyliformamidin, ollessa mukana,

35 jolloin muodostuu vastaava fosfonokloridaatti XXVII.

Fosfonokloridaatti XXVII kondensoidaan alkyyliaaseto-  
asetaatidianionin, kuten esimerkiksi metyyliasetoasetaat-  
tidianionin, kanssa jossakin inertissä orgaanisessa liuot-  
timessa, kuten tetrahydrofuraanissa, alennetussa lämpö-  
5 tilassa (noin  $-90 - 40$  °C) käyttäen fosfonokloridaat-  
tia XXVII ja dianionia suunnilleen moolisuhteessa 1:1 -  
0,75:1, jolloin muodostuu ketofosfinaatti XXVII, joka on  
uusi välituote. Ketofosfinaatti XXVII voidaan sitten pel-  
kistää vastaavaksi fosfinaatiksi  $ID^1$ ,  $IE^1$  tai  $IF^1$ , joka  
10 voidaan hydrolysoida edellä reaktiosarjan C yhteydessä  
kuvattujen menettelytapoja noudattaen, jolloin muodostuu  
vastaava dihapo  $ID$ ,  $IE$  tai  $IF$ .

Mitä reaktiosarjaan E tulee, kaavaa I vastaavia  
yhdisteitä, joissa X on  $-CH_2O-$ , voidaan valmistaa käyt-  
15 täen lähtöaineena aldehydiä VIII, jolle suoritetaan  
Baeyer-Villiger-hapetus antamalla sen reagoida meta-  
klooriperbentsoehapon (MCPBA) kanssa jonkin inertin or-  
gaanisen liuottimen, kuten metyleenikloridin, ollessa  
mukana ja sen jälkeen alkalimetallihydroksidin, kuten  
20 KOH:n tai NaOH:n, kanssa liuottimen, kuten esimerkiksi  
tetrahydrofuraanin, ollessa mukana, jolloin muodostuu  
vastaava alkoholi XXIX. Alkoholi XXIX alkyloidaan käsit-  
telemällä se natriumhydridillä inertin kaasukehän, kuten  
esimerkiksi argonin, alla ja jonkin inertin orgaanisen  
25 liuottimen, kuten dimetyyliformamidin, ollessa mukana  
sekä dialkyylitosyloksifosfonaatin XXX liuoksella käyt-  
tään yhdisteitä XXX ja XXIX suunnilleen moolisuhteessa  
1:1 - 3:1, jolloin muodostuu vastaava dialkyyliesteri  
XXXI. Loppuosa reaktiosarjan E kuvaamasta synteesisistä,  
30 ts. monoesterin XXXII, kloridin XXXIII, ketofosfinaatin  
XXXIV (uusi välituote), diesterin  $IG^1$  ja dihapon  $IG$  muo-  
dostus tapahtuvat samalla tavalla kuin edellä reaktio-  
sarjan D yhteydessä on esitetty.

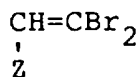
Asetyleenilähtöaine X voidaan valmistaa vastaa-  
35 vasta aldehydistä VIII

VIII



Wittig-reaktiolla, esimerkiksi käsittelemällä jäädytetty liuos (-25 - 0 °C), joka sisältää aldehydiä VIII trifenyylifosfiinissa ja jossakin inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten metyleenikloridissa, inerttiin orgaaniseen liuottimeen, kuten esimerkiksi metyleenikloridiin, liuotetulla tetrabromimetaanilla (CBr<sub>4</sub>), jolloin muodostuu vinylibromidi IX:

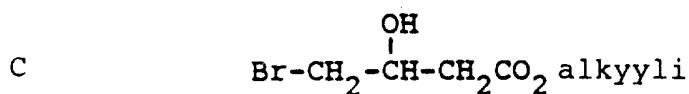
IX



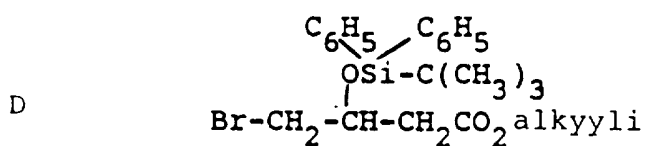
Yhdiste IX dehydrohalogenoidaan käsittelemällä se inertin kaasukehän alla n-butyylilitiumilla jossakin inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten heksaanissa, jolloin saadan yhdiste X.

Vaihtoehtoisesti aldehydi VIII voidaan muuntaa suoraan asetyleeniksi X käsittelemällä se jossakin inertissä liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa (-78 - 25 °C), ja inertin kaasukehän alla dimetyylidiatsometyylifosfonaatilla kalium-t-butoksidin ollessa mukana.

Jodidilähtöaine A voidaan valmistaa käyttäen lähtöaineena bromidia C



(joka valmistetaan artikkelissa Tetrahedron Lett. 26 (1985) 2951 esitettyjä menettelytapoja käyttäen), joka liuotetaan imidatsolia ja 4-dimetyyliaminopyridiiniä dimetyyliformamidissa (DMF) sisältävään liuokseen, ja tuokseksi saatava liuos käsitellään t-butyylidifenyyli-silyylikloridilla inertin kaasukehän, kuten esimerkiksi argonin, alla, jolloin muodostuu silyylieetteri D:



5

Silyylieetteri D, joka on liuotettu johonkin inerttiin orgaaniseen liuottimeen, kuten metyylietyyliketoniin tai DMF:ään, käsitellään inertin kaasukehän, kuten esimerkiksi argonin, alla natriumjodidilla, jolloin muodostuu jodidi A:

Lähtöaineina käytettävät aldehydyhdisteet VIII, ts. yhdisteet

15

VIII

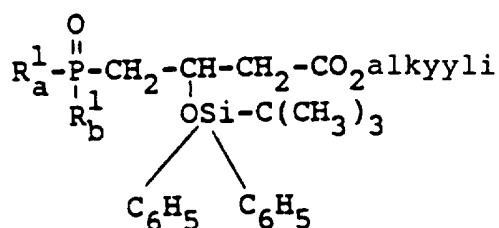


ovat tunnettuja yhdisteitä.

Erilaiset välituotteet IV, V, VI, VII, XI, XII, XIII, XVII ja XXIV ovat myös osa tätä keksintöä. Nämä uudet välituotteet voidaan esittää seuraavien yleiskaa-vojen avulla:

25

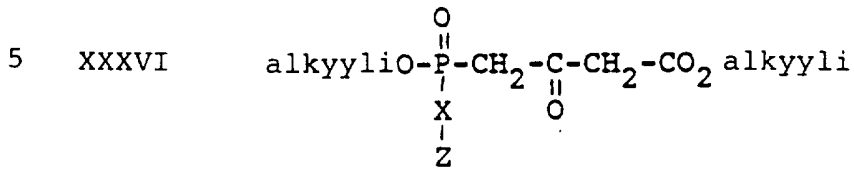
XXXV



30

joka kaava sulkee sisäänsä kaikki stereoisomeerit ja jossa  $\text{R}_a^1$  on alkoksyyli tai hydroksyyli ja  $\text{R}_b^1$  on alkoksyyli, hydroksyyli, Cl,  $-\text{CH}_2\text{-Z}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Z}$ ,  $-\text{CH}_2\text{O-Z}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C-Z}$ ,  $-\text{CH}=\text{CH-Z}$  tai  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Z}$ , joissa Z on edellä mää-

ritellyn kaltainen hydrofobinen ankkuri, sillä edellytyksellä, että  $R_b^1$ :n ollessa hydroksyyli  $R_a^1$  on edullisesti hydroksyyli tai alkoksyyli; ja



10 jossa kaavassa X on edellä esitetyn määritelmän mukainen ja joka sulkee sinsäänsä kaikki stereoisomeerit.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa raaseemisina seoksina, ja niiden resoluutio S-isomeerin, joka on edullinen, aikaansaamiseksi voidaan toteuttaa myöhemmin. Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan kuitenkin valmistaa suoraan S-isomeeriensa muodossa tässä ja jäljempänä esitetyissä työskentelyesimerkeissä kuvattulla tavalla.

20 Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi A (HMG-CoA) -redukaatin inhibiittoreita ja siten käyttökelpoista kolerterolin biosynteesin inhiboinnissa, minkä osoittavat seuraavat kokeet:

1) Rotan maksan HMG-CoA -reduktaasi

25 Rotan maksan HMG-CoA -reduktaasin aktiivisuus mitataan käyttämällä muunnosta menetelmästä, jonka ovat esittäneet Edwards et al. [P. A. Edwards et al., J. Lipid Res. 20 (1979) 407]. Entsyymien lähteenä käytetään rotan maksan mikrosomeja, ja entsyymiaktiivisuus määritetään 30 mittaamalla  $[-^{14}\text{C}]$ HMG-CoA-substraatin muuttuminen  $[-^{14}\text{C}]$ -mevalonihapoksi.

a) Mikrosomien preparointi

35 2 - 4 Sprague-Dawley-rotalla, joille on syötetty kolertyramiinia ja joilta on katkaistu kaula, poistetaan maksa, ja ne homogenoidaan fosfaattipuskuri A:ssa (kaliumfosfaatti, 0,04 M, pH 7,2; KCl, 0,05 M; sakkaroosi,

0,1 M; EDTA 0,03 M; aprotiniini, 500 KI-yksikköä/ml). Homogenaattia sentrifugoidaan (16 000 x g) 15 minuuttia 4 °C:ssa. Supernatantti poistetaan ja sentrifugoidaan uudelleen samoissa olosuhteissa. Toinen nopeudella 5 16 000 x g suoritettua sentrifugoinnin jälkeen erotettua supernatanttia sentrifugoidaan nopeudella 100 000 x g 70 minuuttia 4 °C:ssa. Mikrosomipelletit suspensoidaan uudelleen mahdollisimman pieneen määrään fosfaattipuskuri A:ta (3 - 5 ml/maksa) ja homogenoitetaan lasi-lasihomogenisaattorissa. Lisätään ditiotreitolia (10 mM), ja preparaatti jaetaan osiin, pakastetaan nopeasti asetoni-hiilihappojäähähteessä ja varastoidaan -80 °C:seen. Ensimmäisen mikrosomiperaparaatin ominaisaktiivisuus oli 10 0,68 nmol mevalonihappoa/mg proteiinia/minuutti.

15 b) Entsyymimääritys

Reduktaasi määritetään 0,25 ml:sta seosta, joka sisältää seuraavia aineosia ilmoitettuina loppupitoisuuksina:

	Kaliumfosfaatti, pH 7,0	0,04 M
20	KCl	0,05 M
	Sakkaroosi	0,10 M
	EDTA	0,03 M
	Ditiotreitoli	0,01 M
	NaCl	3,5 mM
25	Dimetyylisulfoksidi	1 %
	Mikrosomiproteiini	50 - 200 µg
	[ <sup>14</sup> C](DL)-HMG-CoA (0,05 µCi, 30 - 60 mCi/mmol	100 µM
30	NADPH (nikontinamidiadeniinidinukleotidifosfaatti)	2,7 mM

Reaktioseoksia inkuboidaan 37 °C:ssa. Esitetyissä olosuhteissa entsyymiaktiivisuus lisääntyy lineaarisesti rajaan 300 µg mikrosomiproteiinia/reaktioseos saakka, ja lineaarinen kasvu kestää 30 minuuttia. Tavanomainen 35 inkubointiaika lääketutkimuksissa on 20 minuuttia, jonka tuloksena HMG-CoA-substraatin konversio mevalonihapoksi



on noin 12 - 15 %. (DL-)HMG-CoA-substraattia käytetään 100  $\mu\text{M}$ :na, joka on kaksinkertainen pitoisuus siihen nähden, mitä entsyymien tyydyttäminen esitettyissä olosuhteissa vaatii. NADPH:ta käytetään ylimäärin niin, että sen pitoisuus on 2,7-kertainen siihen nähden, mitä entsyymi-reaktion maksiminopeuden saavuttamiseksi on tarpeen.

Standardisoidut testit inhibiittoreiden arvioimiseksi suoritetaan seuraavaa menettelytapaa noudattaen. Mikrosomientsyymiä inkuboidaan 15 minuuttia 37 °C:ssa NADPH:n ollessa mukana. Lisätään DMSO-väliainetta testattavan yhdisteen kera tai ilman sitä, ja seosta inkuboidaan vielä 15 minuuttia 37 °C:ssa. Entsyymimääritys aloitetaan lisäämällä  $\text{L}^{-14}\text{C}$ -HMG-CoA-substraattia. 37 °C:ssa suoritettujen 20 minuutin inkuboinnin jälkeen reaktio pysäytetään lisäämällä 25  $\mu\text{l}$  33-%:ista KOH:a. Lisätään  $\text{L}^{-3}\text{H}$ -mevalonihappoa (0,05  $\mu\text{Ci}$ ), ja reaktioseoksen annetaan seisoa huoneen lämpötilassa 30 minuuttia. Lisätään 50  $\mu\text{l}$  5 N HCl:a mevalonihapon muuttamiseksi laktoniksi. pH-indikaattoriksi riittävän pH:n alenemisen havaitsemiseksi lisätään bromifenolisiniä. Laktoninmudosotusreaktion annetaan jatkua 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Reaktioseoksia sentrifugoidaan 15 minuuttia nopeudella 2800 kierrosta/minuutti. Supernatantit siirretään lasipylväisiin, joiden sisähalkaisija on 0,7 cm, kaadetun AG 1-X8 -anioninvaihtohartsin (Biorad, formaattimuoto; 2 g) päälle ja eluoidaan 2,0 ml:lla  $\text{H}_2\text{O}$ :tä. Ensimmäinen 0,5 ml eluaattia heitetään pois, ja seuraava 1,5 ml kerätään talteen ja siitä lasketaan sekä tritium että hiili-14 10 ml:ssa Opti-fluor-skintillaationestettä. Tulokset lasketaan 20 minuutin aikana syntyneenä mevalonihappomääränä (nmol) ja korjataan vastaamaan tritiumin 100-%:ista takaisinsaanti. Lääkeaineiden vaikutukset ilmaistaan  $I_{50}$ -arvoina (lääkeainepitoisuus, joka saa aikaan entsyymiaktiivisuuden piene-  
nemisen 50 %:lla), jotka saadaan yhdistetyistä annos-  
vastetiedoista 95 %:n luotettavuusvälillä.

Laktonimuodossa olevien lääkeaineiden muuntaminen natriumsuoloiksi toteutetaan liuottamalla laktoni DMSO:hon, lisäämällä liuokseen 10-kertainen moolinen ylimäärä NaOH:a ja antamalla seoksen seisoa huoneen lämpötilassa 15 minuuttia. Sen jälkeen seos neutraloidaan osittain (pH-arvoon 7,5 - 8,0) 1 N HCl:lla ja laimennetaan sitten entsyymireaktioseokseksi.

2) Kolesterolin synteesi vastaeristetyissä rotan hepatosyyteissä

10 Tutkitaan yhdisteiden, joilla on aktiivisuutta HMG-CoA:n inhibiittoreina, kykyä inhiboida  $\text{C}^{14}$ asetaatin liittymistä kolesteroliin vastaeristetyistä rotan hepatosyyteistä valmistetuissa suspensioissa käyttäen meneteliä, jotka alun perin esittävät Capuzzi et al. D. M. Capuzzi ja S. Margolis, Lipids 6 (1971) 6027.

a) Rotan hepatosyyttien eristys

Sprague-Dawley-rotat (180 - 220 g) nukutetaan nembutolilla (50 mg/kg). Vatsa avataan ja porttilaskimon ensimmäinen haara sidotaan kiinni. Suoraan vatsan onttolaskimoon injektoidaan heptriinia (100 - 200 yksikköä). porttilaskimon distaaliseen osaan laitetaan yksi sulkuommiel, ja porttilaskimoon sijoitetaan kenyyli ompeleen ja ensimmäisen haaralaskimon väliin. Maksaa perfusoidaan, sen jälkeen kun onttolaskimo on katkaistu ulos valumisen mahdollistamiseksi, esilämmitetyllä (37 °C) hapetetulla puskuri A:lla (HBSS, joka ei sisällä kalsiumia eikä magnesiumia mutta sisältää 0,5 µmol EDTA/a/ml) nopeudella 20 ml/minuutti. Maksa perfusoidaan lisäksi 200 ml:lla esilämmitettyä puskuri B:tä (HBSS, joka sisältää 0,05 % bakteerikollagenaasia). Puskuri B:llä perfusoinnin jälkeen maksa leikataan irti, ja suoritetaan dekapsulaatio 60 ml:ssa Waymouthin väliainetta antaen solujen dispergoitua väliaineeseen. Hepatosyytit eristetään 3 minuutin sentrifugoinnilla, joka suoritetaan pienellä nopeudella, 50 x g. Hepatosyyttipelletit pestään kertaalleen Waymouthin väliaineella ja lasketaan, ja niiden

elinkykyisyys määritetään trypaanisinisellä suoritettavalla eksklusiolla. Näiden hepatosyyttirikkkaiden solususpensioiden elinkykyisyys on normaalisti 70 - 90 %.

b)  $\text{C}^{14}$ asetaatin liittyminen kolesteroliin

5 Hepatosyytit suspendoitiin uudelleen inkubointiväliaineeseen (IM) (Tris-HCl, 0,02 M, pH 7,4; KCl, 0,1 M; natriumsitraatti, 3,3 mM; nikotinamidi, 6,7 mM, NADP, 0,23 mM; glukoosi-6-fosfaatti, 1,7 mM) niin, että solupitoisuudeksi tulee  $5 \times 10^6$  solua/2,0 ml.

10 Testattavat yhdisteet liuotetaan normaalisti DMSO:hon tai DMSO-H<sub>2</sub>O-seokseen (1:3) ja listään IM:ään. DMSO:n loppupitoisuus IM:ssä on enintään 1,0 %, eikä sillä ole merkittävää vaikutusta kolesterolisynteesiin.

15 Inkubointi aloitetaan lisäämällä  $\text{C}^{14}$ asetaatti (58 mCi/mmol, 2 uCi/ml) ja sijoittamalla solususpensiot (2,0 ml) 35 mm:n kudosisilmälajoihin; inkubointiaika on 2,0 tuntia 37 °C:ssa. Inkuboinnin jälkeen solususpensiot siirretään lasisiin sentrifugointiputkiin ja niitä sentrifugoidaan nopeudella 50 x g 3 minuuttia huoneen lämpötilassa. Solupelletit suspendoidaan uudelleen 20 1,0 ml:aan H<sub>2</sub>O:ta, hajotetaan ja sijoitetaan jäähauteeseen.

Lipidit uutetaan pääpiirteittäin tavalla, jonka ovat esittäneet E. G. Bligh ja W. J. Dyer, Can. J. Biochem. and Physiol. 37 (1959) 911. Alempi orgaaninen faasi erotetaan ja kuivataan typpivirtauksen alla, ja jäännös suspendoidaan uudelleen 100 µl:aan kloroformi-metanoliseokseen (2:1). Kokonaisnäytteestä laitetaan täp- 25 lä ohutkerroslevyille (silikageeli LK6D), ja levyt kehitetään heksaanietyylieetteri-etikkahapposeoksessa (75:25:1). 30 Leveyille tehdään pyyhkäisylaskenta automaattista BioScan-skannaussysteemiä käyttäen. Kolesteroli-huipun (Rf 0,28) sisältämä radioaktiivinen merkkiaine määritetään, ja tulos ilmoitetaan kokonaistuikemääränä 35 huippua kohden sekä merkkiaineen prosentuaalisena määränä koko lipidiuutteessa. Vertailujärjestelmissä kolesteroli-

huippujen sisältämä radioaktiivisuus on tavallisesti 800 - 1000 tuiketta/ minuutti ja merkkiaineen määrä koko lipidiuutteessa on 9 - 20 %; tulokset ovat sopusoinnussa Capuzzin et al. ilmoittamien tulosten (9 % uuttunutta merkkiainetta kolesterolissa) kanssa.

Lääkeaineiden vaikutukset (kolesterolisyynteesin prosentuaalinen inhibitio) määritetään vertaamalla vertailuviljelmien ja lääkekäsiteltyjen viljelmien kolesterolin sisältämiä prosentuaalisia merkkiainemääriä.

Annos-vastekäyrät muodostetaan kahden tai useamman tutkimuksen antamien yhdistettyjen tietojen perusteella, ja tulokset ilmaistaan  $I_{50}$ -arvoina 95 %:n luotettavuusvä-  
lillä.

3) Kolesterolisyynteesi ihmisen ihon fibroblasteissa

Yhdisteen selektiivisyys, joka johtaa suurempaan inhibitoriseen vaikutukseen maksakudoksessa, olisi kolesterolisyynteesin inhibiittorin tunnusmerkki. Siksi, sen lisäksi, että kolesterolisyynteesin inhibiittoreita tutkitaan hepatosyyteissä, näiden yhdisteiden aktiivisuutta kolesterolisyynteesin inhibiittoreina tutkitaan myös viljellyissä fibroblasteissa.

a) Ihmisen ihon fibroblasteista valmistetut viljelmät

Ihmisen ihon fibroblasteja viljellään Eaglen minimiravintoalustalla (EM), joka sisältää 10 % sikiökautista naudan seerumia. Kussakin kokeessa varastoviljelmiin lisätään trypsiiniä yksisolukerroksen dispergoimiseksi, suoritetaan lasketna, ja solut siirretään kudosviljelymaljoille halkaisijaltaan 35 mm:n syvennyksiin ( $5 \times 10^5$  solua/2,0 ml). Viljelmiä inkuboidaan 5 %  $CO_2$ :a ja 95 % kosteata huoneilmaa sisältävässä tilassa  $37^\circ C$ :ssa 18 tuntia. Kolesterolin biosyynteesiin osallistuvat entsyymit aktivoidaan poistamalla seerumia sisältävä ravintoalusta, huuhtomalla yksisolukerrokset, lisäämällä 1,0 ml EM:ä, joka sisältää 1,0 % rasvahappovapaata nau-

dan seerumin alubiimia, ja inkuboimalla viljelmiä vielä 24 tuntia.

b)  $^{14}\text{C}$ -asetaatin liittäminen kolesteroliin  
Aktivoituneet fibroblastiviljelmit huuhdotaan

5 ENEM<sub>100</sub>:lla (Earlen minimiravintoalusta). Testattavat yhdisteet liuotetaan DMSO:hon tai viljelmiin lisätään DMSO-EM-seosta (1:3) (DMSO:n loppupitosuus soluviljelmässä on enintään 1,0 %), ja viljelmiä esi-inkuboidaan 5 % CO<sub>2</sub>:a ja 95 % kosteata huoneilmaa sisältävässä tilassa 37 °C:ssa 30 minuuttia. Lääkeaineiden kanssa esi-inkuboinnin jälkeen lisätään  $^{14}\text{C}$ -natriumasetaattia (2,0 µCi/ml, 58 mCi/mmol) ja viljelmiä inkuboidaan uudelleen 4 tuntia. Inkuboinnin jälkeen elatusalusta poistetaan ja yksisolukerros (200 µg soluproteiinia/viljelmä) raaputetaan 1,0 ml:aan H<sub>2</sub>O:tä. Hajotetun solususpension sisältämät lipidit uutetaan kloroformi-metanolisoekseen hepatosyyttisuspensioiden yhteydessä kuvattulla tavalla. Orgaaninen faasi kuivataan typen alla, jäännös suspendoidaan uudelleen 100 µl:aan kloroformi-metanoliseosta (2:1), ja kokonaisnäytteestä laitetaan täplä ohutkerroslevyille (silikageeli LK6D ja suoritetaan analyysi hepatosyyttien yhteydessä kuvattulla tavalla.

25 Kolesterolin biosynteesin inhibiitio määritetään vertaamalla merkkiaineen prosentuaalista määrää vertailuviljelmästä ja lääkeainekäsittelystä viljelmästä peräisin olevissa kolesterolihuipuissa. Tulokset ilmaistaan I<sub>50</sub>-arvoina, ja ne saadaan kahden tai useamman kokeen perusteella yhdistetysti muodostetuista annosvasteikäyristä. 95 %:n luotettavuusväli I<sub>50</sub>-arvoille lasketaan myös yhdistetyistä annosvasteikäyristä.

35 Käyttöä varten voidaan valmistaa farmaseuttinen koostumus, joka koostuu ainakin yhdestä kaavan I vastaavasti yhdisteestä, joka on yhdistetty johonkin farmaseuttiseen väliaineeseen tai laimennusaineeseen. Farmaseuttinen koostumus voidaan formuloida sellaisia

tavanomaisia kiinteitä tai nestemäisiä väliaineita tai laimennusaineita ja farmaseuttisia lisäaineita, jotka ovat tyypiltään haluttuun antotapaan soveltuvia, käyttäen. Yhdisteet voidaan antaa suun kautta esimerkiksi tablet-

5 tien, kapselien, rakeiden tai pulvereiden muodossa, tai ne voidaan antaa parenteraalisesti injektoitavissa olevien valmisteiden muodossa, jotka antomuodot sisältävät 1 - 2000 mg vaikuttavaa yhdistettä hoidossa käytettävää annosta kohden. Annettava annos riippuu yksikköannokses-

10 ta, oireita sekä potilaan iästä ja ruumiinpainosta.

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa I, voidaan antaa samalla tavalla kuin niitä tunnettuja yhdisteitä (kuten lovastatiinia), joita on ehdotettu käytettäväksi koltererolin biosynteesin inhibiittoreina nisäkkäillä,

15 kuten ihmisillä, koirilla, kissoilla ja vastaavilla. Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan siis antaa noin 4 - 200 mg joko kerta-annoksena tai erillisinä annoksina 1 - 4 kertaa vuorokaudessa, edullisesti 4 - 200 mg osa-annoksina, joiden suuruus on 1 - 100 mg, mielellään

20 0,5 - 50 mg, 2 - 4 kertaa vuorokaudessa tai hitaasti vaikuttavaa aineosaa vapauttavassa muodossa.

Seuraavat työskentelyesimerkit edustavat edullisia tämän keksinnön mukaisia suoritusmuotoja. Kaikki lämpötilat on ilmoitettu celciusasteina, ellei toisin ole mainittu. Flash-kromatografiakäsittelyt toteutettiin joko

25 Merck 60 tai Whatman LSP-1 -silikageelillä. Käänteisfaasikromatografiakäsittelyt toteutettiin CHP-20 MCI -geelihartsilla, jota toimittaa Mitsubishi, Ltd.

Lyhenteet "Et<sub>2</sub>O", "EtOAc", "MeOH" ja "EtOH" tarkoittavat seuraavissa esimerkeissä käytettyinä etyyli-

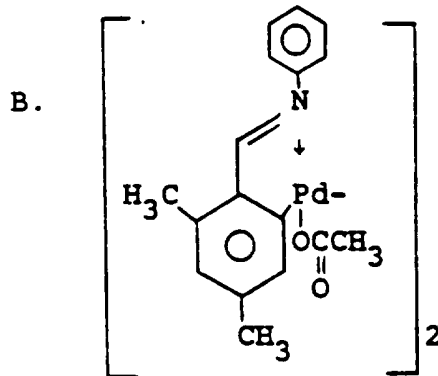
30 esterinä, etyyliasetaattia, metanolia ja etanolia, tässä järjestyksessä.

Esimerkki 1

(S)-4-7(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)-  
metoksi7metoksifosfinyyli7-3-hydroksibutaanihappo, mono-  
litiumsuola

- 5 A) N-(2,4-dimetyylibentsylideeni)bentseeniamiini  
Viite: US-patenttijulkaisu 4 375 475 (Merck), s. 39  
Liuosta, joka sisälsi vastatislattua 2,4-dimetyyli-  
bentsaldehydiä (Aldrich; 6,97 ml, 50 mmol) ja tislattua  
aniliinia (Aldrich; 4,56 ml, 50 mmol) kuivassa toluenissa  
10 (80,0 ml), refluksoitiiin 3,0 tuntia argonin alla Dean-  
Stark-vedenerottimella varustetussa pullossa. Seos jääh-  
dytettiin ja haihdutettiin sitten alipaineessa keltaisek-  
si öljyksi. Epäpuhdas öljy puhdistettiin Kugelrohr-tis-  
lauksella (0,5 mmHg, 160 - 180 °C), jolloin saatiin  
15 8,172 g (78,1 %) haluttua otsikon mukaista bentseeni-  
imiiniä vaaleankeltaisena öljynä, joka kiteytyi seiso-  
essaan matalassa lämpötilassa sulavaksi aineeksi. TLC  
(heksaani-asetoni, 4:1): R<sub>f</sub> = 0,67 ja 0,77 (geometrisia  
isomeerejä), UV ja I<sub>2</sub>.

20



25

30

35

Viite: US-patenttijulkaisu 4 375 475 (Merck), s 39  
Seokseen, joka sisälsi osassa A valmistettua bent-  
seeni-imiiniä (6,0 g, 28,7 mmol) jääetikassa (144 ml),  
lisättiin palladium(II)asetaattia (6,44 g, 28,7 mmol),  
ja kirkasta, punaista, homogeenista liuosta refluksoi-  
ttiin argonin alla 1 tunti. Tulokseksi saatu samea seos  
suodatettiin lämpimänä tiiviisti pakkautuneena,  $\frac{1}{2}$ -  
tuumaisen piimaakerroksen läpi veteen (900 ml). Saostu-

nut oranssi kiintoaine kerättiin talteen suodattamalla, ja sitä kuivattiin alipaineessa 65 °C:ssa P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>:llä 16,0 tuntia, jolloin saatiin 10,627 g (85,5 %) haluttua otsikon mukaista palladiumkompleksia oranssina kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 194 - 196 °C (kirjallisuudessa uudelleen kiteytetylle analyysinäytteelle esitetty sp. 203 - 205 °C).

C. 4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyyli-2-karboksaldehydi

10 (1) Bromi(4-fluori-3-metyylifenyyli)magnesium

Viite: US-patenttijulkaisu 4 375 475 (Merck), s 37 ja 38

Osan C(1) otsikon mukainen Grignard-reagenssi valmistettiin lisäämällä magnesiumlastuihin (1,35 g, 55,4 mmol, 8,0 ekv.), joita sekoitettiin kuivassa Et<sub>2</sub>O:ssa (70,0 ml), 5-bromi-2-fluoritolueenia (Fairfield Chemical Co.; 22,5 g, 60,9 mmol) pisaroittain riittäväällä nopeudella reaktioseoksen pitämiseksi refluksoituvana. Reaktio käynnistettiin ultraäänilaitteessa. Bromidin lisäyksen päätyttyä seosta sekoitettiin 1 tunti argonin alla huoneen lämpötilassa ja refluksoitiin 15 minuuttia, jonka jälkeen sen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan.

(2) 4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyyli-2-karboksaldehydi

25 Toisessa pullossa sekoitettiin seosta, joka sisälsi osassa B valmsitettua dipalladiumkompleksia (3,0 g, 6,92 mmol) ja trifenyylifosfiinia (14,52 g, 55,4 mmol, 8,0 ekv.) kuivassa bentseenissä (100 ml), huoneen lämpötilassa argonin alla 30 minuuttia. Sen jälkeen tähän liuokseen lisättiin putkea pitkin yhdessä erässä osan C(1) mukaisesti vastavalmistettu ja suodatettu (lasivillatäyte) Grignard-reagenssi, ja seosta sekoitettiin 1,5 tuntia huoneen lämpötilassa argonin alla. Lisättiin 6,0 N HCl:ä (35 ml) ja seosta sekoitettiin vielä tunti huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen se suodatettiin tiiviisti pakkautuneen piimaan (½ tuuman



kerros) läpi. Suodos uutettiin Et<sub>2</sub>O:lla (250 ml), ja uuttoliuos pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella (2 x 100 ml), kuivattiin vedettömällä MgSO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 13,35 g viskoosia oranssia öljyä, joka kiteytyi seisoessaan. Epäpuhdas oranssi kiintoaine puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen adsorbenttina silikageeliä (700 g) ja eluenttina heksaania ja sen jälkeen heksaani-Et<sub>2</sub>O-seosta (95:5). Tuotejakeet yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 1,507 g (89,9 %) haluttua otsikon mukais- ta aldehydiä vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, jonka sp. 72 - 75 °C (kirjallisuudessa ilmoitettu sp. 73 - 74 °C). TLC (heksaani-Et<sub>2</sub>O-seos, 95:5): R<sub>f</sub> = 0,40, UV ja PMA.

15 D) 2-(2,2-dibromietenyli)-4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'bifenyyli

Jäähdytettyyn (-10 °C, suola-jäähaude) liuokseen, joka sisälsi osassa C valmistettua bifenyylialdehydiä (242 mg, 1,0 mmol) ja trifenyylifosfiinia (787 mg, 3,0 mmol, 3,0 ekv.) kuivassa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (10 ml), lisättiin pisaroittain 5 minuutin aikana liuos, joka sisälsi CBr<sub>4</sub>:ä (497 mg, 1,5 mmol, 1,5 ekv.) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (5,0 ml). Sen jälkeen kun seosta oli pidetty 0 °C:ssa 30 minuuttia, punaisenoranssille liuokselle suoritettiin partitio CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:n ja kylläisen NaHCO<sub>3</sub>:n kesken. Orgaaninen faasi pestiin kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>:lla ja kylläisellä NaCl:llä, kuivattiin sitten vedettömällä Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin, jolloin saatiin 1,478 g vaaleanruskeata kiinteätä ainetta. Kiinteä raakatuote puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen adsorbenttina silika-geeliä (50:1) ja eluenttina heksaani CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-seosta (9:1). Tuotejakeet yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 392 mg (99 %) otsikon mukasita vinyyli-bromidia vaaleankeltaisena öljynä. TLC (heksaani-EtOAc-seos suhteessa 95:5): R<sub>f</sub> = 0,51, UV ja PMA.

E) 2-etyynyli-4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenylyli

-78-°C:iseen (hiilihappojää-asetonihaude) liuokseen, joka sisälsi osassa D valmistettua vinyylidibromidia (336 mg, 0,844 mmol) kuivassa THF:ssä (5 ml), lisättiin pisaroittain ruiskulla 1,6 M n-BuLi:n heksaaniliuosta (1,06 ml, 1,7 mmol, 2,0 ekv.), ja seosta sekoitettiin -78 °C:ssa argonin alla 1 tunti. n-BuLi:n lisäyksen kautta syvänsiniseksi tai -purppuraiseksi. Seokseen lisättiin -78 °C:ssa pisaroittain kylläistä NH<sub>4</sub>Cl:ä (4 ml), sen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan ja se uutettiin Et<sub>2</sub>O:lla, ja eetterikerros pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin vedettömällä MgSO<sub>4</sub>:lla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 191 mg vihreätä öljyä. Epäpuhdas öljy puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen absorbenttina LPS-1 -silikageeliä (60:1) ja eluenttina heksaania. Tuotejakeet yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 185 mg (92 %) haluttua otsikon mukaista asetyleeniä värittömänä öljynä, joka muuttui lopulta syvänsiniseksi seisoessaan -20 °C:ssa argonin alla. TLC (heksaani): R<sub>f</sub> = 0,18, UV ja PMA.

F) (S)-3-7(1,1-dimetyylietyyli)difenyyli7-oksi7-4-(kloorimetoksifosfinyyli)butaanihappo, metyyli-esteri

(1) (S)-4-bromi-3-hydroksibutaanihappo, metyyli-esteri

(1) (a) 7(R\*(R\*)7-2,3,4-trihydroksibutaanihappo, kalsiumsuola, hydraatti

Viite: Carbohydrate Research 72 (1979) 301 - 304

Liukseen, joka sisälsi D-isoaskorbiinihappoa (44,0 g, 250 mmol) vedessä (625 ml), lisättiin kalsiumkarbonaattia (50 g), suspensio jäähdytettiin 0 °C:seen (jäähaude), ja siihen lisättiin pisaroittain 30-%:ista H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:ta (100 ml). Seosta sekoitettiin 30 - 40 °C:ssa (öljyhaude) 30 minuuttia. Lisättiin aktiivihiiltä (Darco, 10 g), ja mustaa suspensiota kuumennettiin

höyryhauteella, kunnes O<sub>2</sub>:n kehittyminen lakkasi. Suspensio suodatettiin piimaan läpi ja haihdutettiin alipaineessa (hauteen lämpötila 40 °C). Jäännös veteen (50 ml), liuosta lämmitettiin höyryhauteella, ja siihen lisättiin CH<sub>3</sub>OH:ta, kunnes liuos oli pyörteinen. Kumimainen saostunut aine kerättiin talteen suodattamalla ja kuviattiin ilmassa, jolloin saatiin 30,836 g (75,2 %) haluttua kalsiumsuolaa jauhemaisena valkoisena aineena. TLC (iPrOH-NH<sub>4</sub>OH-H<sub>2</sub>O-seos suhteessa 7:2:1): R<sub>f</sub> = 0,01, PMA.

(1) (b)  $[\bar{S}-(R^*,S^*)]$ -2,4-dibromi-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri

Viite: K. Bock et. al., Acta Scandinavica (B) 37 (1983) 341 - 344

Osassa (1) (a) valmistettu kalsiumsuola (30 g) liuotettiin 30 - 32-%:iseen HBr:n etikkahappoliuokseen (210 ml), ja liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 24 tuntia. Sen jälkeen ruskeaan liuokseen lisättiin metanolia (990 ml), ja seosta sekoitettiin yön yli. Seos haihdutettiin oranssiksi öljyksi, joka liuotettiin CH<sub>3</sub>OH:hon (75 ml), liuosta refluksoitiin 2,0 tuntia ja se haihdutettiin. Jäännökselle suoritettiin partitio EtOAc:n (100 ml) ja H<sub>2</sub>O:n kesken, ja orgaaninen faasi pestiin vedellä (kahdesti) ja kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin sitten vedettömällä Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin, jolloin saatiin 22,83 g (90,5 %) puhdistamatonta dibromidia vaaleanoranssina öljynä. TLC (EtOAc-heksaaniseos suhteessa 1:1): R<sub>f</sub> = 0,69, UV ja PMA.

(1) (c) (S)-4-bromi-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri

Viite: sama kuin yhdisteen (1) (b) valmistuksessa Argonilla huuhdottuun liuokseen, joka sisälsi osassa (1) (b) valmistettua dibromidia (20,80 g, 75,4 mmol) ja vedetöntä NaOAc:tä (21,0 g) EtOAc:ssä (370 ml) ja jääetikassa (37 ml), lisättiin 5 % Pd/C -katalysaat-

toria (1,30 g), ja mustaa suspensiota sekoitettiin H<sub>2</sub>:n (1 bar) alla seuraten samalla H<sub>2</sub>:n vastaanottoa. H<sub>2</sub>:n kulutus lakkasi 2 tunnin kuluttua, seos suodatettiin piimaan läpi, ja suodos pestiin kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>:lla ja kylläisellä NaCl:llä, kuivattiin sitten vedettömän MgSO<sub>4</sub>:n läpi ja haihdutettiin, jolloin saatiin puhdistamatonta dibromiesteriä ruskeana öljynä. Puhdistamaton öljy yhdistettiin toiseen valmistuserään (lähtöaineena 36,77 g dibromidia) ja tislattiin alipaineessa, jolloin saatiin 25,77 g (61,3 %) haluttua otsikon mukaista bromiesteriä värittömänä öljynä, jonka kiehumispiste oli 79 - 80 °C (1 mmHg). TLC (EtOAc-heksaaniseos suhteessa 1:1): R<sub>f</sub> = 0,44, PMA.

Alkuaineanalyysi (C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>Br)  
 15 laskettu: C, 30,48; H, 4,60; Br, 40,56  
 todettu: C, 29,76; H, 4,50; Br, 39,86

(2) (S)-4-bromi-3-[[1,1-dimetyylietyyli]difenyylisilyyli]oksi]butaanihappo, metyyliesteri

Liukeseen, joka sisälsi osassa F(1) valmistettua bromihydriiniä (4,0 g, 20,4 mmol), imidatsolia (6,94 g, 5,0 ekv.) ja 4-dimetyyliaminopyridiiniä (4-DMAP) (12 mg, 0,005 ekv.) kuivassa DMF:ssä (40 ml), lisättiin t-butyylidifenyylisilyylikloridia (5,84 ml, 1,1 ekv.), ja homogeenisesta seosta sekoitettiin argonin alla huoneen lämpötilassa yön yli. Seokselle suoritettiin partitio 5-%:isen KHSO<sub>4</sub>:n ja EtOAc:n kesken, ja orgaaninen faasi pestiin vedellä ja kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin vedettömällä Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:lla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 9,32 g (100 %) puhdistamatonta silylieetteriä värittömänä viskoosina öljynä. TLC (heksaani-EtOAc-seos 3:1): silylieetterin R<sub>f</sub> = 0,75, UV ja PMA.

(3) (S)-4-jodi-3-77(1,1-dimetyylietyyli)difenyyli-77sililyyli/oksi/butaanihappo, metyyliesteri

Liuokseen, joka sisälsi osassa F(2) valmistettua, puhdistamatonta bromidia (9,32 g, 201 mmol) metyyli-  
 5 etyyliketonissa (60 ml, kuivattu 4 Å:n molekyyliseuloil-  
 la), lisättiin natriumjodidia (15,06 g, 100,5 mmol,  
 5,0 ekv.), ja keltaista suspensiota refluksoitettiin 5 tun-  
 tia argonin alla. Seos jäähdytettiin, laimennettiin  
 EtOAc:llä ja suodatettiin, ja suodos pestiin laimealla  
 10 NaHSO<sub>4</sub>:llä (värittömäksi) ja kylläisellä NaCl-liuoksel-  
 la, kuivattiin sitten vedettömällä Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja haih-  
 dutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 10,17 g keltais-  
 ta öljyä. Epäpuhdas öljy puhdistettiin flash-kromato-  
 grafiakäsittelyllä käyttäen adsorbenttina silikageelil-  
 15 liä (600 g) ja eluenttina heksaani-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-seosta (3:1).  
 Tuotejakeet yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saa-  
 tiin 7,691 g (molempien vaiheiden kokonaissaanto 74,2 %) haluttua otsikon mukaista jodidia kirkkaana, värittömänä,  
 viskoosina öljynä. TLC (heksaani-EtOAc-seos suhteessa  
 20 3:1): tuotten R<sub>f</sub> = 0,75, UV ja PMA (huomautus: jodidi-  
 tuotetäplien ohella bromilähtöaineen aiheuttamia täp-  
 liä).

(4) (S)-4-(dietoksifosfinyyli)-3-77(1,1-dime-  
 25 tyylietyyli)difenyyli-77sililyyli/oksi/butaanihappo, metyy-  
 liesteri

Liuosta, joka sisälsi osassa F(3) valmistettua jo-  
 didia (7,691 g) trietyylifosfiitissa (20 ml), kuumen-  
 nettiin 155 °C:ssa (öljyhaude) argonin alla 3 tuntia.  
 Seos jäähdytettiin ja ylimääräinen fosfiitti tislattiin  
 30 pois alipaineessa (0,5 mmHg, 75 °C), jolloin jäi jäl-  
 jelle keltainen öljy (noin 8,0 g). Epäpuhdas öljy puh-  
 distettiin flash-kromtografiakäsittelyllä käyttäen ab-  
 sorbenttina silikageeliä (400 g) ja eluenttina heksaani-  
 asetoniseosta (4:1). Tuotejakeet haihdutettiin, jolloin  
 35 saatiin 3,222 g (41,1 %) haluttua otsikon mukaista fos-  
 fonaattia kirkkaana, värittömänä, viskoosiana öljynä.

TLC (heksaani-asetoniseos suhteessa 1:1):  $R_f = 0,51$ , UV ja PMA. Lisäksi saatiin takaisin 2,519 g osassa F(3) valmistetua jodidilähtöainetta (korjattu saanto 61,1 %).

5 (5) (S)-3- $\overline{\overline{1}}$ (1,1-dimetyylietyyli)difenyyli-silyli $\overline{\overline{7}}$ oksi $\overline{\overline{7}}$ -4-fosfonobutaanihappo, metyyliesteri

Liukseen, joka sisälsi osassa F(4) valmistettua fosfonaattia (9,85 g, 20,0 mmol) kuivassa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa (20 ml), lisättiin perätysten bistrimetyylisilyyli-  
10 trifluoriasetamidia (BSTFA) (5,31 ml, 32,0 mmol, 1,6 ekv.) ja trimetyylisilyylibromidia (TMSBr) (6,60 ml, 50,0 mmol, 2,5 ekv.), ja kirkasta seosta sekoitettiin argonin alla huoneen lämpötilassa yön yli. Lisättiin 5-%:ista  $\text{KHSO}_4$ :a (80 ml), ja seos uutettiin EtOAc:llä.  
15 Vesifaasi kyllästettiin NaCl:lla ja uutettiin uudelleen EtOAc:llä. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin kyläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin vedettömällä  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin puhdistamatonta otsikon mukaista fosfonihappoa  
20 viskoosina öljynä. TLC (iPrOH- $\text{NH}_4\text{OH}$ - $\text{H}_2\text{O}$ -seos suhteessa 7:2:1):  $R_f = 0,30$ , UV ja PMA.

(6) (S)-3- $\overline{\overline{1}}$ (1,1-dimetyylietyyli)difenyyli-silyli $\overline{\overline{7}}$ oksi $\overline{\overline{7}}$ -4-(hydroksimetoksisfosfinyyli)butaanihappo, metyyliesteri

25 Osassa F(5) valmistettuun, puhdistamattomaan fosfonihappoon (noin 20,0 mmol), joka oli sekoitettu kuviaan pyridiiniin (25 ml), lisättiin kuivattua (3 Å:n molekyyliisuloilla)  $\text{CH}_3\text{OH}$ :ta (1,62 ml, 40,0 mmol, 2,0 ekv.) ja disykloheksyylikarbodi-imidiä (DCC)  
30 (4,54 g, 22,0 mmol, 1,10 ekv.), ja tulokseksi saatua valkeata suspensiota sekoitettiin argonin alla huoneen lämpötilassa yön yli. Pyridiini poistettiin alipaineessa ja sen jälkeen atseotrooppisesti bentseenin (2 x 15 ml) kanssa tislaamalla. Jäljelle jäänyt öljy liuotettiin EtOAc:hon, ja liuos suodatettiin, pestiin 1,0 N  
35 HCl:llä ja kyläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin ve-

dettömällä  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 8,272 g puhdistamatonta otsikon mukaista esteriä öljynä, joka sisälsi pienen määrän saostunutta di-

5 sykloheksyyliureaa (DCU). TLC (iPrOH-NH<sub>4</sub>OH-H<sub>2</sub>O-seos suhteessa 7:2:1): R<sub>f</sub> = 0,60, UV ja PMA.

(7) (s)-3-7(1-dimetyylietyyli)difenyylisilyl7-oksi7-4-(kloorimetoksifosfinyyli)butaanihappo, metyyliesteri

Osassa F(6) valmistettu, puhdistamaton fosfoni-

10 hon monometyyliesteri (6,595 g, noin 17,7 mmol) liuotettiin kuivaan CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:een (30 ml), liuokseen lisättiin tislattua trimetyylisilyylidietyyliamiinia (5,60 ml, 29,4 mmol, 2,0 ekv.), ja seosta sekoitettiin argonin alla huoneen lämpötilassa 1 tunti. Seos haihdutettiin ali-

15 paineessa ja sen jälkeen uudelleen bentseenin (1 x 30 ml) kanssa ja kuivattiin alipaineessa. Vaaleankeltainen viskoosi öljy liuotettiin kuivaan CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:een (30 ml), joka sisälsi DMF:ää (kuivattu 4 A:n molekyyliseuloilla, 2 pisaraa), kirkas liuos jäädhytettiin -10 °C:seen (suolajäähaude), ja seihin lisättiin pisaroittain ruiskulla

20 tislattua oksalylikloridia (1,41 ml, 16,2 mmol, 1,1 ekv.). Havaittiin voimakasta kaasun kehittymistä, ja liuos muuttui väriltään syvämmänkeltaiseksi. Seosta sekoitettiin argonin alla -10 °C:ssa 15 minuuttia ja sen

25 jälkeen huoneen lämpötilassa 1 tunti. Seos haihdutettiin alipaineessa ja sen jälkeen uudelleen bentseenin (1 x 30 ml) kanssa ja kuivattiin alipaineessa, jolloin saatiin puhdistamatonta fosfonokloridaattia keltaisena öljynä.

30 G) (S)-4-7(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etynyli7metoksifosfinyyli7-3-(t-butyylidifenyylisilyloksibutaanihappo, metyyliesteri

-78-°C:iseen (CO<sub>2</sub>-asetonihaude) liuokseen, joka sisälsi osassa E valmistettua asetyleeniä (2,678 g,

35 11,2 mmol) kuivassa THF:ssä (20 ml), lisättiin pisaroittain 1,6 M n-BuLi:n heksaaniliuosta (7 ml, 11,2 mmol,

1,0 ekv.). Purppuranpunaista seosta sekoitettiin argonin alla  $-78^{\circ}\text{C}$ :ssa 1 tunti, ja se lämmitettiin lyhyeksi ajaksi  $0^{\circ}\text{C}$ :seen, jäädytettiin uudelleen  $-78^{\circ}\text{C}$ :seen ja siirrettiin putkea pitkin tiputusputkeseen, josta se lisättiin pisaroitettuna  $-78^{\circ}\text{C}$ :iseen ( $\text{CO}_2$ -asetonihaude) liuokseen, joka sisälsi osassa F valmsitettua fosfonokloridaattia (8,27 g, 18,4 mmol, 1,6 ekv.) kuivassa THF:ssä (20 ml). Sen jälkeen kun seosta oli pidetty 1 tunti  $-78^{\circ}\text{C}$ :ssa, siihen lisättiin kyllästä  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :ä, seoksen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan ja se uutettiin  $\text{Et}_2\text{O}$ :lla. Eetterikerros pestiin kylläisellä  $\text{NaHCO}_3$ :lla ja kylläisellä  $\text{NaCl}$ :llä, kuivattiin sitten vedettömällä  $\text{MgSO}_4$ :llä ja haihdutettiin, jolloin saatiin 11,705 g ruskeata öljyä. Epäpuhdas öljy puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluenttina heksaani-EtOAc-seosta (7:3). Tuotejakeet yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 4,246 g (56 %) haluttua otsikon mukaista asetyleenistä fosfinaattia vaaleanruskeana öljynä. Lisäksi saatiin takaisin 457 mg osassa E valmistettua bifenyyliaasetyleeniä (korjattu saanto 68 %). TLC (heksaani-asetoniseos suhteessa 7:3):  $R_f = 0,20$ , UV ja PMA.

H) (S)-4-7-(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etyyli7metoksifosfinyyli7-3-(t-butyylidifenyylisilyloksi)butaanihappo, metyylilesteri

Argonilla huudhottuun liuokseen, joka sisälsi osassa G valmsitettua asetyleenistä fosfinaattia (333 mg)  $\text{CH}_3\text{OH}$ :ssa (5 ml), lisättiin 10 % Pd/C -katalyysaattoria (121 mg, 36 paino-%), ja seosta ravistettiin Parrin laitteessa  $\text{H}_2$ :n (2,8 bar) alla 30 tuntia. Katalyysaattori poistettiin suodattamalla seos tiiviisti pakkautuneen piimaakerroksen läpi, ja suodos haihdutettiin vaalean-ketlaiseksi öljyksi. Epäpuhdas öljy puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluenttina EtOAc-heksaaniseosta (1:1). Tuotejakeet haidhtuettiin, jolloin saatiin 250 mg (75 %) ot-



sikon mukaista tyydytettyä fosfinaattia kirkkaana öljynä. TLC (EtOAc-heksaaniseos suhteessa 4:1):  $R_f = 0,33$ , UV ja PMA.

J) (S)-4-74'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-  
5 bifenyl-2-yyli)metoksi7metoksifosfinyyli7-3-hydroksi-  
butaanihappo, monolitiumsuola

Liuokseen, joka sisälsi osassa H valmistettua si-  
lyylieetteriä (330 mg, 0,489 mmol) kuivassa THF:ssä  
(6 ml), lisättiin jääetikkaa (115  $\mu$ l, 1,96 mmol, 4,0 ekv.)  
10 ja sen jälkeen 1,0 M tetrabutyyliammoniumfluoridin THF-  
liuosta (1,47 ml, 1,47 mmol, 3,0 ekv.), ja tulokset  
saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa argonin  
alla yön yli. Seos laimennettiin jäävedellä (10 ml) ja  
uutettiin EtOAc:llä (kahdesti). Orgaaninen faasi pestiin  
15 kylläisellä  $\text{NaHCO}_3$ :lla ja kylläisellä NaCl:llä, kuivat-  
tiin sitten vedettömällä  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä ja haihdutettiin,  
jolloin saatiin 364 mg vaaleankeltaista öljyä. Epäpuh-  
das öljy puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä  
käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluenttina ase-  
20 toni-heksaaniseosta (6:4). Tuotejakeet haihdutettiin,  
jolloin saatiin 205 mg (96 %) haluttua otsikon mukaista  
vapaata alkoholia kirkkaana öljynä, joka kiteytyi hitaas-  
ti seisoessaan. TLC (asetoni-heksaaniseos suhteessa 7:3):  
 $R_f = 0,28$ , UV ja PMA.

25 Esimerkki 2

(S)-4-72-(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-  
bifenyl-2-yyli)etyyli7hydroksifosfinyyli7-3-hydroksibutaa-  
nihappo, dilitiumsuola

Liuokseen, joka sisälsi esimerkin 1 mukaista di-  
30 esterä (187 mg, 0,429 mmol) dioksaanissa (5 ml), li-  
sättiin 1,0 N LiOH-liuosta (1,29 ml, 1,29 mmol, 3,0 ekv.),  
ja seosta kuumennettiin 55 °C:ssa (öljyhaude) argonin  
alla 2,5 tuntia. Seos jäähdytettiin, laimennettiin ve-  
dellä, suodatettiin ja haihdutettiin alipaineessa. Jään-  
35 nös liuotettiin mahdollisimman pieneen vesimäärään ja  
käsiteltiin kromatografisesti HP-20-hartsilla (pylvään

halkaisija 25 mm, kerroksen paksuus noin 15 cm) käyttäen eluenttina vettä ja sen jälkeen CH<sub>3</sub>OH-H<sub>2</sub>O-seosta (1:1). Kerätyt tuotejakeet haihdutettiin, jäännös liuotettiin veteen (50 ml), ja liuos suodatettiin ja kylmäkuivattiin, jolloin saatiin 175 mg (91 %, hydraatin massaan pohjautuen) haluttua otsikon mukaista dilithiumsuolaa valkoisena, sähköstaattisena, kiinteänä aineena. TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH-HOAc-seos suhteessa 8:1:1): R<sub>f</sub> = 0,1, UV ja PMA; ja TLC (iPrOH-NH<sub>4</sub>OH-H<sub>2</sub>O-seos suhteessa 7:2:1): R<sub>f</sub> = 0,45, UV ja PMA.

Mikroanalyysi C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>FPLi<sub>2</sub> + 1,7 mol H<sub>2</sub>O, M = 450,90)  
 Laskettu: C, 55,93; H, 6,13; F, 4,21; P, 6,87  
 Todettu: C, 55,91; H, 5,84; F, 3,92; P, 6,89  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,34 - 1,56 ppm (4 H, multipletti), 2,22 - 2,31 ppm (2 H, multipletti), 2,25 ja 2,37 ppm (6 H, kaksi singlettiä), 2,29 ppm (3 H, dupletti, J<sub>H-F</sub> = 1,4 Hz), 2,75 ppm (2 H, multipletti), 4,13 ppm (1 H, multipletti, 6,73 - 7,10 ppm (5 H, multipletti).

### Esimerkki 3

(S)-4-2-(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1-bifenyl-2-yyli)etyynyli<sup>7</sup>metoksifosfinyyli<sup>7</sup>-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri

Seokseen, joka sisälsi esimerkin 1 osan G mukaisista silyylieetteriä (455 mg, 0,678 mmol) ja jääetikkaa (155 µl, 2,71 mmol, 4,0 ekv.) kuivassa THF:ssä (7 ml), lisättiin 1,0 M tetrabutyyoliammoniumfluoridin THF-liuosta (2,0 ml, 2,0 mmol, 3,0 ekv.), ja tulokseksi saatua liuosta sekoitettiin argonin alla huoneen lämpö yön yli. Seos kaadettiin jääkylmään veteen (10 ml) ja uutettiin EtOAc:llä (kahdesti). Orgaaninen faasi pestiin kylmäisellä NaHCO<sub>3</sub>:lla ja kylläisellä NaCl:llä ja haihdutettiin, jolloin saatiin 498 mg keltaista öljyä. Raakatuote puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluenttina heksaaniasetoniseosta (3:2). Tuotejakeet haihdutettiin, jolloin saatiin 217 mg (74 %) otsikon mukaista alkoholia värit-

tömänä öljynä. TLC (heksaani-asetoniseos suhteessa 7:3):  
Rf = 0,10, UV ja PMA.

Esimerkki 4

(S)-4- $\overline{\overline{2}}$ -(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-  
5 bifenyl-2-yyli)etynyyli $\overline{7}$ hydroksifosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksi-  
butaanihappo, dilitiiumsuola

Seosta, joka sisälsi esimerkin 3 mukaista diesteriä  
(203 mg, 0,469 mmol) dioksaanissa (6 ml), lisättiin 1,0 N  
LiOH:ta (1,6 ml, 1,6 mmol, 3,5 ekv.), ja liuosta kuumen-  
10 nettiin 55 °C:ssa (öljyhaude) argonin alla 30 minuuttia.  
Seos jäähdytettiin, laimennettiin vedellä, suodatettiin  
ja haihdutettiin, jäännös liuotettiin veteen (30 ml), ja  
liuos kylmäkuivattiin. Valkoinen kylmäkuivaustuote liuo-  
tettiin mahdollisimman pieneen vesimäärään ja käsitel-  
15 tiin kromatografisesti HP-20 -hartsilla (pylvään halkai-  
sija 25 mm, hartsikerroksen paksuus 20 cm) käyttäen elu-  
enttina vettä ja sen jälkeen H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>OH-seosta (50:50).  
Tuotejakeet yhdistettiin ja haihdutettiin, jäännös liuo-  
tettiin veteen (30 ml), ja liuos kylmäkuivattiin, jol-  
20 loin saatiin 199 mg (97 %, hydraattia pohjautuen, M =  
435,36) otsikon mukaista dilitiiumsuolaa valkoisena  
kiinteänä aineena. TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH-HOAc-seos suhtees-  
sa 8:1:1): Rf = 0,13, UV ja PMA.

Mikroanalyysi (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>FBLi<sub>2</sub> + 1,06 mol H<sub>2</sub>O, M = 435,36)

25 Laskettu: C, 57,93; H, 5,12; F, 4,36; P, 7,11

Todettu: C, 57,91; H, 4,89; F, 4,22; P, 6,89

<sup>1</sup>H-NMR (400 Mhz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,76 - 1,82 ppm (2 H, multi-  
pletti), 2,32 (3 H, dupletti, J<sub>HF</sub> = 1,8 Hz), 2,34 (3 H,  
singletti), 2,37 (1 H, dd, J = 8,4 Hz), 2,41 (1 H, dd,  
30 J = 4,1 Hz), 2,49 (3 H, singletti), 4,27 (1 H, multiplet-  
ti), 6,98 - 7,37 (5 H, m).

Esimerkki 5

(S,Z)-4- $\sqrt{2}$ -(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etenyyli $\sqrt{7}$ metoksifosfinyyli $\sqrt{7}$ -3-hydroksi-butaa nihappo, metyyliesteri

- 5 A) (S,Z)-4- $\sqrt{2}$ -(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etenyyli $\sqrt{7}$ metoksifosfinyyli $\sqrt{7}$ -3-(t-butyylidifenyylisilyloksi)butaa nihappo, metyyliesteri

Kaasunpoistokäsitteltyyn liuokseen, joka sisälsi esimerkin 1 osan G mukaista asetyleenistä fosfinaattia  
 10 (498 mg, 0,742 mmol) CH<sub>3</sub>OH:ssa (10 ml), lisättiin 10 % Pd/C -katalyysaattoria (50 mg, 10 paino-%), ja mustaa suspensiota sekoitettiin H<sub>2</sub>-kaasukehän (1 bar) alla 2 tuntia. Katalyysaattori poistettiin suodattamalla seos piimaan läpi, ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin  
 15 500 mg keltaista öljyä. Raakatuote puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen adsorbenttina silikaageeliä ja eluenttina heksaani-EtOAc-seosta (3:2). Tuotejakeet yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin  
 20 498 mg (100 %) haluttua olefiinia värittömänä öljynä. TLC (EtOAc-heksaaniseos suhteessa 4:1): diastereomeerien R<sub>f</sub> = 0,44 ja 0,51, UV ja PMA.

B) (S,Z)-4- $\sqrt{2}$ -(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etenyyli $\sqrt{7}$ metoksifosfinyyli $\sqrt{7}$ -3-hydroksi-butaa nihappo, metyyliesteri

- 25 Liuokseen, joka sisälsi osassa A valmistettua silyylieetteriä (498 mg, 0,74 mmol) kuivassa THF:ssä (6 ml), lisättiin jääetikakan (170  $\mu$ l, 2,96 mmol, 4,0 ekv.) ja sen jälkeen 1,0 M tetrabutyyliammoniufluoridin THF-liuosta (2,2 ml, 2,2 mmol, 3,0 ekv.), ja kirkasta väriltöntä seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa argonin alla 16 tuntia. TLC osoitti seoksessa olevan jäljellä pieni määrä lähtöainetta. Lisättiin lisää  
 30 HOAc:ta (40  $\mu$ l, 1,0 ekv.) ja n-Bu<sub>4</sub>NF:ä (0,74 ml, 1,0 ekv.), ja sekoittamista jatkettiin vielä 6 tuntia.  
 35 Seos laimennettiin jääkylmällä vedellä (10 ml) ja uutettiin EtOAc:llä (kahdesti). Yhdistetyt uuttoliuokset pes-

tiin kylläisellä  $\text{NaHCO}_3$ :lla ja kylläisellä  $\text{NaCl}$ :llä, kuivattiin vedettömällä  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä ja haihdutettiin, jolloin saatiin 468 mg vaaleankeltaista öljyä. Raaka-  
 5 tuote puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluenttina heksaani-asetoniseosta (7:3). Tuotejakeet yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 243 mg (76 %) otsikon mukaista alkoholia värittömänä öljynä. TLC (heksaani-asetoniseos suhteessa 7:3):  $R_f = 0,19$ , UV ja PMA.

10

Esimerkki 6

(S,Z)-4- $\overline{7}$ -(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etenyyli $\overline{7}$ hydroksifosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola

15

Liuokseen, joka sisälsi esimerkin 5 mukaista di-  
 15 esteriä (240 mg, 0,552 mmol) dioksaanissa (7 ml), lisättiin 1,0 N LiOH-liuosta (1,9 ml, 1,9 mmol, 3,5 ekv.), ja seosta kuumennettiin sitä samalla sekoittaen 50 °C:ssa (öljyhaude) argonin alla 3 tuntia. Havaittiin valkoinen sakka. Seos jäähdytettiin, laimennettiin vedellä, suodatettiin ja haihdutettiin alipaineessa valkoiseksi kiinteäksi aineeksi. Puhdistamaton kiintoaine liuotettiin mahdollisimman pieneen vesimäärään ja käsiteltiin kromatografisesti HP-20 -hartsilla käyttäen eluenttina vettä ja sen jälkeen  $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{OH}$ -seosta (50:50). Tuotejakeet yh-  
 20 distettiin ja haihdutettiin, jäännös liuotettiin veteen (50 ml), ja liuos suodatettiin ja kylmäkuivattiin, jolloin saatiin 255 mg (100 %, hydraatin massaan pohjautuen,  $M = 457,58$ ) otsikon mukaista dilitiumsuolaa valkoisena, sähköstaattisena, kiinteänä aineena. TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -  
 30  $\text{CH}_3\text{OH}-\text{HOAc}$ -seos suhteessa 8:1:1):  $R_f = 0,26$ , UV ja PMA.

30

Mikroanalyysi  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{FPli}_2 + 2,18 \text{ mol H}_2\text{O}$ ,  $M = 457,58$ )

Laskettu: C, 55,12; H, 5,81; F, 4,15; P, 6,77

Todettu: C, 55,35; H, 5,68; F, 4,27; P, 7,09

35

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,24 ppm (2 H, multipletti), 2,09 (2 H, dupletti,  $J = 6,2 \text{ Hz}$ ), 2,27 (3 H, dupletti,

$J_{HF} = 1,8$  Hz), 2,30 (3 H, singletti), 2,38 (3 H, singletti), 4,06 (1 H, multipletti), 5,87 (1 H, kaksoisdupletti,  $J_{HH} = 12,4$  Hz,  $J_{HP} = 14,3$  Hz), 6,87 (1 H, s), 6,91 (1 H, kaksoisdupletti,  $J_{HP} = 43,4$  Hz), 6,98 (2 H, tripletti), 7,22 (2 H, multipletti).

Esimerkki 7

(S)-4-(2-(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyylietyyli)-1H-indol-2-yyli)etyyli-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri

10 A) 2-(4-fluorifenyyli)metyyli-3-oksobutaanihappo, etyyliesteri

Natriumrakeet (8,31 g, 362 mmol) liuotettiin absoluuttiseen EtOH:hon (1 litra) samalla mekaanisesti sekoittaen, ja kirkkaaseen liuokseen lisättiin argonin alla tislattua etyyliasetoasetaattia (47 g, 362 mmol, 1 ekv.). Vaaleankeltaista seosta refluksoitiin 1 tunti, seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, ja siihen lisättiin 4-fluoribentsyylibromidia (75 g, 398 mmol, 1,1 ekv.), vaaleanoranssia seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa argonin alla 2,5 tuntia. Seos haihdutettiin alipainessa. Jäännökselle suoritettiin partitio EtOAc:n ja veden kesken, ja orgaaninen faasi pestiin vedellä (kahdesti) ja kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin vedettömällä  $Na_2SO_4$ :llä ja haihdutettiin oranssiksi öljyksi.

25 Raakatuote puhdistettiin alipainetislauksella (5 mmHg), jolloin saatiin 46,47 g (54 %) alkyloitua tuotetta kirkkaana, värittömänä nesteenä, jonka kiehumispiste oli 142 - 144 °C. TLC (heksaani-Et<sub>2</sub>O-seos suhteessa 7:3): tuotteen  $R_f = 0,31$ .

30 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,20 (3 H, t), 2,19 (3 H, s), 3,13 (2 H, d), 3,73 (1 H, t), 4,14 (2 H, q), 6,95 (2 H, t), 7,13 (2 H, m) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>CN): δ 14,4, 29,7, 33,7, 62,1, 62,3, 115,3, 116,8, 131,4, 131,9, 145,1 ( $J_{C-F} = 284$  Hz), 170,1, 203,5.

B) 3-(4-fluorifenyyli)-1H-indoli-2-karboksyylisäily, etyyliesteri

Viitteet: Chemical Abstracts 33, s. 587;

Preparative Organic Chemistry, 4. painos, 1972, s. 582.

5 Liuokseen, joka sisälsi osassa A valmistettua  
esteriä (46,4 g, 195 mmol) absoluuttisessa EtOH:ssa  
(290 ml) ja jonka lämpötila oli 0 °C (jäähäude), lisät-  
tiin NaOH:n vesiliuosta (23,4 g, 50 ml:ssa vettä) ja vä-  
littömästi sen jälkeen dibentseenidiatsoniumkloridiliuos  
10 (Prep. Org. Chem., 4. painos, 1972, s. 582), joka val-  
mistettiin aniliinista (17,8 ml), väkevästä HCl:stä  
(88 ml), vedestä (98 ml) ja NaNO<sub>2</sub>:sta (13,5 g), jolloin  
saatiin syvän oranssinpunainen kaksifaasinen liuos.  
SEosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunti, ja  
15 se kaadettiin jääkylmään veteen (500 ml) ja uutettiin  
EtOAc:llä (3 x 300 ml). Orgaaninen faasi pestiin kylläi-  
sellä NaCl-liuoksella (500 ml), kuivattiin vedettömällä  
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin  
55,62 g puhdistamatonta hydratsonivälituotetta oranssi-  
20 na öljynä. TLC (heksaani-Et<sub>2</sub>O-seos suhteessa 7:3):  
hydratsonin R<sub>f</sub> = 0,22, UV ja PMA. Puhdistamatonta ai-  
netta käytettiin sellaisenaan seuranneessa Fischer-syk-  
lisoinnissa.

25 Liuokseen, joka sisälsi hydratsonia absoluutti-  
sessa EtOH:ssa (200 ml), johdettiin pinnan alle kaasu-  
maista HCl:ää 30 minuutin ajan jäähdyttäen seosta ajoit-  
tain jäähäuteella. Ruskehtava seos kaadettiin jääkyl-  
mään veteen (600 ml) ja uutettiin EtOAc:llä (kolmes-  
ti). Orgaaninen faasi pestiin vedellä (kahdesti) ja  
30 kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin vedettömällä  
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin alipaineessa ruskehtavan  
kullanväriseksi kiinteäksi aineeksi. Triturointi jää-  
kylmän heksaanin kanssa ja suodatus tuottivat tuloksek-  
si 26,74 g (49 %) haluttua otsikon mukaista indolia kul-  
lanruskeina, rakeisina kiteinä, joiden sulamispiste oli  
35 129 - 130 °C. TLC (heksaani-Et<sub>2</sub>O-seos suhteessa 7:3):  
R<sub>f</sub> = 0,26, UV ja PMA.

Mikroanalyysi (C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>2</sub>):

Laskettu: C, 72,07; H, 4,98; F, 6,71; N, 4,94

Todettu: C, 72,38; H, 5,05; F, 6,87; N, 5,01

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,22 (3 H, t), 4,29 (2 H, q), 7,10 -

5 7,62 (8 H, m); 9,21 (1 H, bs) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 14,1, 60,9, 111,8, 114,5, 114,8, 120,9,

121,4, 122,9, 123,1, 125,9, 127,9, 129,5, 132,2 (J<sub>C-F</sub> =  
7,6 Hz), 135,7, 162,0, 162,2 (J<sub>C-F</sub> = 244 Hz) ppm.

10 C) 3-(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyylietyyli)-1H-  
indoli-2-karboksylihappo, etyyliesteri

Viite: Sandozin nimissä oleva kansainvälinen pa-  
tenttijulkaisu 158 635 (1984), s. 35

Liukokseen, joka sisälsi osassa B valmsitettua  
indolia (26,74 g, 94,4 mmol) kuivassa tislatussa di-  
15 metyyliasetamidissa (100 ml) ja jonka lämpötila oli 0 °C  
(jäähäude), lisättiin vähitellen (kaasun kehittyminen  
kiivasta) 60-%:ista NaH:n mineraaliöljydispersiota  
(4,53 g, 113,3 mmol, 1,2 ekv.), ja seosta sekoitettiin  
argonin alla 0 °C:ssa 1 tunti. Lisättiin 2-jodipropaa-  
20 nia (85 g, 500 mmol, 5,3 ekv.), ja seoksen annettiin  
lämmetä huoneen lämpötilaan argonin alla ja sitä sekoit-  
tettiin 1 tunti. Seos jäähdytettiin uudelleen 0 °C:seen,  
siihen lisättiin toiset 1,2 ekv. NaH:ta, ja seosta se-  
koitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunti. Tämä menettely  
25 toistettiin vielä kahdesti. Lopullinen seos jäähdytet-  
tiin 0 °C:seen (jäähäude), ja ylimääräinen NaH tuhot-  
tiin lisäämällä seokseen varovasti pisaroittain abso-  
luuttista EtOH:ta (30 ml). Seos laimennettiin EtOAc:llä  
ja pestiin 5-%:isella KHSO<sub>4</sub>:llä, vesifaasi takaisin-  
30 uutettiin kertaalleen EtOAc:llä, ja yhdistetyt EtOAc-  
kerrokset pestiin vedellä ja kylläisellä NaCl-liuoksel-  
la (kahdesti), kuivattiin vedettömällä Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja  
haihdutettiin, jolloin saatiin 38,54 g ruskeata kiin-  
teätä ainetta. Kiintoaine liuotettiin kuumaan CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:een,  
35 ja indolilähtöaine kiteytettiin heksaania lisäämällä.  
Saatiin takaisin 13,88 g indolilähtöainetta. Emäliuos



haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 22,32 g ruskeata öljyä. Raakatuote puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluenttina ensin heksaania ja sen jälkeen heksaani-asetoniseosta (95:5). Tuotejakeet haihdutettiin, jolloin saatiin 6,55 g (21 %, korjattu saanto 62 %) haluttua otsikon mukaista N-isopropyyli-indolia keltaisena öljynä. TLC (heksaani-asetoniseos suhteessa 4:1):  $R_f = 0,57$ , UV ja PMA.

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,04 (3 H, t), 1,20 (6 H, d), 4,17 (2 H, q), 5,40 (1 H, m), 7,10 - 7,7 (8H, m) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13,6, 21,5, 48,7, 53,3, 60,8, 112,7, 114,5, 114,8, 120,3, 121,4, 122,4, 124,3, 125,9, 127,6, 130,8, 131,7 ( $J_{\text{C-F}} = 7,5$  Hz), 136,2, 162,3 ( $J_{\text{C-F}} =$   
15 144 Hz), 163, 0 ppm

D) 3-(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyylietyyli)-1H-indoli-2-metanoli

0- $^{\circ}\text{C}$ :iseen (jäähaude) kuivaan tislattuun  $\text{Et}_2\text{O}$ :hon (30 ml) lisättiin varovasti litiumalumiinihydridiä (1,12 g, 29,6 mmol, 1,5 ekv.). Syntyneeseen suspensioon lisättiin pisroittain 10 minuutin aikana osassa C valmistetun indoliesterin eetteriliuosta (6,42 g, 19,7 mmol, 20 ml:ssa  $\text{Et}_2\text{O}$ :ta). Sen jälkeen seosta oli sekoitettu 0  $^{\circ}\text{C}$ :ssa argonin alla 30 minuuttia, seokseen lisättiin perätysten pisaroittain vettä (1,1 ml), 15-%:ista NaOH:ta (1,1 ml) ja vettä (3,4 ml). Tulokseksi saatu suspensio suodatettiin tiiviisti pakkautuneen piimaan läpi, ja suodos kuivattiin vedettömällä  $\text{MgSO}_4$ :llä ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 5,1 g keltaista vaahtoa. Raakatuote puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluenttina heksaani-asetoniseosta (85:15), jolloin saatiin 5,08 g (91 %) puhdasta otsikon mukaista alkoholia vaalean-keltaisena vaahtona. TLC (heksaani-asetoniseos suhteessa 7:3):  $R_f = 0,38$ , UV ja PMA. Pieni näyte kiteytettiin heksaanista, jolloin saatiin otsikon mukaista alkoholia valkoisina kiteinä, joiden sp. oli 101 - 103  $^{\circ}\text{C}$ .

Mikroanalyysi (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NOF):

Laskettu: C, 76,30; H, 6,40; F, 6,71; N, 4,94

Todettu: C, 76,49; H, 6,46; F, 6,84; N, 4,88

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,60 (1 H, t), 1,69 (6 H, d), 4,76

5 (2 H, d), 4,93 (1 H, m), 7,05 - 7,62 (8 H, m) ppm

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 20,9, 47,3, 54,8, 113,0, 115,9, 116,3, 116,6, 120,2, 120,6, 122,9, 128,5, 131,6, 132,4, 135,1, 135,7, 163,0 (J<sub>C-F</sub> = 245 Hz) ppm

10 E) 3-(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyylietyyli)-1H-indoli-2-karboksaldehydi

Liuokseen, joka sisälsi Dess-Martin-erjodinaania (5,9 g, 13,9 mmol, 1,2 ekv.) kuivassa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (30 ml), lisättiin kuivaa t-butanolia (1,3 ml, 13,9 mmol, 1,2 ekv.), ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa argonin

15 alla 15 minuuttia. Lisättiin pisaroittain 5-minuutin aikana osassa D valmistettu indoliaalkoholi 3,28 g, 11,6 mmol, 1 ekv.) kuivassa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (12 ml), ja keltaista seosta sekoitettiin argonin alla huoneen lämpötilassa 1 tunti. Reaktioseos lisättiin liuokseen, joka sisäl-

20 si natriumtiosulfaattia (15,3 g, 97 mmol, 7 ekv.) vasta valmistetussa 1,0 N NaHCO<sub>3</sub>:ssa (40 ml) ja jota sekoitettiin, ja tulokseksi saatua seosta sekoitettiin voimakkaasti 5 minuuttia. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin 1,0 N NaHCO<sub>3</sub>:lla, vedellä ja kylläisellä NaCl:llä, kui-

25 vattiin vedettömällä Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin, jolloin saatiin 3,69 g keltaista öljyä. Raakatuote puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluenttina heksaani-Et<sub>2</sub>O-seosta (40:1), jolloin saatiin 2,7 g (83 %) puhdasta otsikon mukaista

30 aldehydiä valkoisena kiteisenä aineena, jonka sp. oli 88 - 89 °C. TLC (heksaani-asetoniseos suhteessa 7:3): R<sub>f</sub> = 0,56, UV ja PMA.

Mikroanalyysi (C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>FNO)

Laskettu: C, 76,85; H, 5,73; N, 4,98; F, 6,75

35 Todettu: C, 76,91; H, 5,71; N, 4,95; F, 6,76

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,69 (6 H, d), 5,92 (1 H, m), 7,10 -  
7,70 (8 H, m), 9,80 (1 H, s) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21,4, 48,0, 112,5, 113,2, 115,4, 115,7,  
120,8, 122,1, 126,9, 127,0, 132,0, 132,6 ( $J_{\text{C-F}} = 7,5$  Hz),

5 183,6 ppm

F) 3-(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyylietyyli)-2-  
(2,2-dibromietenyyli)-1H-indoli

Jäähdytettyyn ( $-15$  °C, jää-suolahaude) liuokseen,  
joka sisälsi osassa E valmistettua indolialdehydiä (1,84 g,  
10 6,54 mmol) ja trifenyylifosfiinia (5,14 g, 19,6 mmol,  
3 ekv.) kuivassa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa (30 ml), lisättiin pisaroi-  
t-  
tain 5 minuutin aikana liuos, joka sisälsi  $\text{CBr}_4$ :ää  
(3,25 g, 9,8 mmol, 1,5 ekv.) kuivassa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa (10 ml),  
ja keltaista seosta sekoitettiin  $15$  °C:ssa argonin alla  
15 15 minuuttia. Seokselle suoritettiin partitio kylläisen  
 $\text{NaHCO}_3$ :n ja  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :n kesken, ja orgaaninen faasi pestiin  
kylläisellä  $\text{NaHCO}_3$ :lla ja kylläisellä  $\text{NaCl}$ :llä, kuivat-  
tiin vedettömällä  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä ja haihdutettiin, jolloin  
saatiin 9,44 g ruskeata öljyä. Raakatuote puhdistettiin  
20 flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen adsorbenttina  
silikageeliä ja eluenttina heksaani- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -seosta (95:5).  
Tuotejakeet haidhtettiin, jolloin saatiin 2,87 g (100 %) haluttua  
otsikon mukasita vinyylidibromidia keltaisena  
öljynä, joka kiteytyi seisoessaan. Yksi uudelleenkitey-  
25 tys etyylietteristä tuotti tulokseksi 2,46 g (86 %) puhdistettua  
tuotetta vaaleankeltaisina rakeisina kitei-  
nä, joiden sulamispiste oli  $135 - 137$  °C. TLC (heksaa-  
ni- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -seos suhteessa 7:3):  $R_f = 0,45$  UV ja PMA.

Mikroanalyysi ( $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NFBBr}_2$ ):

30 Laskettu: C, 52,20; H, 3,69; N, 3,20; Br, 36,56

Todettu: C, 52,25; H, 3,68; N, 3,20; Br, 36,58

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,15 (6 H, d), 4,67 (1 H, m), 7,10 -  
7,70 (9 H, m) ppm

35  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21,9, 48,6, 98,6, 111,6, 115,3,  
115,6, 115,9, 119,9 ( $J_{\text{C-F}} = 7,6$  Hz), 122,4, 127,5,  
129,3, 130,5, 130,7, 130,9, 135,2, 161,5 ( $J_{\text{C-F}} = 246$  Hz)  
ppm

G. 3-(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyylietyyli)-2-etyynyli-1H-indoli

-78-<sup>o</sup>C:iseen (hiilihappojää-asetonihaude) liuokseen, joka sisälsi osassa F valmistettua vinyylidibromidia (2,395 g, 5,48 mmol) kuivassa THF:ssä (10 ml) argonin alla, lisättiin pisaroittain 1,6 M n-BuLi:n heksaaniliuosta (6,9 ml, 10,96 mmol, 2 ekv.). Tulokseksi saatua seosta sekoitettiin -78 <sup>o</sup>C:ssa 1 tunti, jonka jälkeen siihen lisättiin pisaroittain kylläsitä NH<sub>4</sub>Cl:ää (5 ml).

10 Seoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan, ja se uutettiin sitten Et<sub>2</sub>O:lla (kahdesti). Eetterikerrokset pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin vedettömällä MgSO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 1,893 g tummanruskeata öljyä. Raakatuote puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen adsorbenttina silikageeliä (80:1) ja eluenttina heksaani-Et<sub>2</sub>O-seosta (200:1), jolloin saatiin 1,12 g puhdistettua tuotetta asetyleenin ja terminaalisen olefiinin seoksena suhteessa 3,3:1. Tämä seos jaettiin komponentteihinsa

15 kromatografisesti alumiinoksidipylväässä (neutraali alumiinioksidi, aktiivisuusluokka II) käyttäen eluenttina heksaani-Et<sub>2</sub>O-seosta (200:1). Haihduttamalla tuotejakeet saatiin 90 mg likaisenvalkoisia kiteitä. Yksi uudelleenkiteytys kuumasta heksaanista tuotti tulokseksi 700 mg

25 (46 %) puhdistettua otsikon mukaista asetyleeniä valkoisina neulasina, joiden sulamispiste oli 105 - 106 <sup>o</sup>C. TLC (heksaani-Et<sub>2</sub>O-seos suhteessa 95:5): asetyleenin R<sub>f</sub> = 0,44 ja olefiinin R<sub>f</sub> = 0,49, UV ja PMA.

Mikroanalyysi (C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>NF):

30 Laskettu: C, 82,28; H, 5,81; N, 5,05; F, 6,85  
 Todettu: C, 82,70; H, 5,85; N, 5,10; F, 6,62  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,70 (6H, d), 3,5 (1 H, s), 5,06 (1 H, m), 7,10 - 7,75 (8 H, m) ppm

H. (S)-4- $\overline{72}$ - $\overline{3}$ -(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyylietyyli)-1H-indol-2-yyli $\overline{7}$ etynyyli $\overline{7}$ metoksifosfinyyli $\overline{7}$ -3-(t-butyylidifenyyylisilyloksi)butaanihappo, metyyliesteri

- 5           -78-<sup>o</sup>C:iseen (hiilihappojää-asetonihaude) liuokseen, joka sisälsi osassa G valmistettua asetyleeniä (678 mg, 2,44 mmol, 1,0 ekv.) kuivassa THF:ssä (6 ml) argonin alla, lisättiin pisaroittain 1,6 M n-BuLin:n heksaaniliuosta (1,53 ml, 2,44 mmol, 1,0 ekv.). Sen jälkeen
- 10           kun seosta oli pidetty 30 minuuttia -78 <sup>o</sup>C:ssa, se siirrettiin putkea pitkin -78-<sup>o</sup>C:iseen liuokseen, joka sisälsi esimerkin 1 osan F mukaista fosfonikloridaattia (noin 4,3 mmol, 1,75 ekv.) kuivassa THF:ssä (5 ml). Tummunruskeata seosta sekoitettiin -78 <sup>o</sup>C:ssa 30 minuut-
- 15           tia, jonka jälkeen siihen lisättiin pisaroittain kylläistä NH<sub>4</sub>Cl:ää (5 ml) ja sen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan. Seos uutettiin Et<sub>2</sub>O:lla (kahdesti), ja uuteliuos pestiin kylläisellä NH<sub>4</sub>Cl:llä ja kylläisellä NaCl:llä, kuivattiin vedettömällä MgSO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 2,567 g ruskeanpunaista öljyä. Epäpuhdas öljy puhdistettiin flahskromatografiakäsittelyllä käyttäen adsorbenttina silika-
- 20           geeliä ja eluenttina heksaani-EtOAc-seosta (3:2), jolloin saatiin 756 mg (44 %) haluttua otsikon mukaista asetyleenistä fosfinaattia tummankeltaisena öljynä. TLC (heksaani-asetoniseos suhteessa 7:3): R<sub>f</sub> = 0,27, UV ja PMA.
- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (9 H, s), 1,64 (6 H, d), 2,10 - 2,90 (4 H, m), 3,56, 3H, s), 3,58 (3 H, dd), 4,6 (1 H, bm), 4,90 (1 H, m), 7,05 - 7,55 (18 H, m) ppm
- 30           <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 14,2, 19,1, 21,0, 26,7, 27,8, 37,5, 39,2, 42,2, 45,1, 49,2, 51,4, 51,9, 60,3, 65,5 (J<sub>C-P</sub> = 15,1 Hz), 88,1, 91,2, 98,3, 111,3, 115,3, 115,6, 120,8 (J = 5,7 Hz), 122,3, 124,9, 125,9, 126,4, 127,6, 129,2,
- 35           130,7, 133,0, 135,7, 136,1, 170,9 ppm

J) (S)-4- $\overline{2}$ - $\overline{3}$ -4-fluorifenyyli)-1-(1-metyylietyyli)-1H-indol-2-yyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ metoksifosfinyyli $\overline{7}$ -3-(t-butyylidifenyylisilyloksi)butaanihappo, metyyliesteri

Argonilla huuhdottuun liuokseen, joka sisälsi  
 5 osassa H valmistettua asetyleenistä fosfinaattia (422 mg)  
 CH<sub>3</sub>OH:ssa (9 ml), lisättiin 10 % Pt/C -katalysaattoria  
 (420 mg), ja tulokseksi saatua seosta sekoitettiin Parrin  
 laitteessa 2 tuntia vedyn (2,8 bar) alla. Katalysaattori  
 poistettiin suodttamalla seos piimaan läpi, ja suodos  
 10 haihdutettiin, jolloin saatiin 380 mg (90 %) otsikon  
 mukaista indolifosfinaattia keltaisena vaahtona. TLC  
 (EtOAc-heksaaniseos suhteessa 4:1): R<sub>f</sub> = 0,27, UV ja  
 PMA.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,00 (9 H, s), 1,63 (6 H, d), 1,5 -  
 15 2,0 (2 H, m), 2,20 (1 H, m), 2,58 - 3,00 (5 H, m), 3,44  
 (3 H, dd, J<sub>H-P</sub> = 10,6 Hz), 3,61 (3 H, s), 4,52 (2 H, m),  
 7,07 - 7,66 (18 H, m) ppm

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 12,6, 16,8, 17,2, 19,1, 21,5, 26,7,  
 36,0, 42,1, 47,2, 50,9, 51,4, 65,8, 111,8, 115,3, 119,1,  
 20 121,1, 127,7, 128,3, 129,9, 131,2, 131,3, 132,8, 133,4,  
 134,3, 134,8, 135,7, 171,3 ppm

K) (S)-4- $\overline{2}$ - $\overline{3}$ -(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyyli-  
 etyyli)-1H-indol-2-yyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ metoksifosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydrok-  
 sibutaanihappo, metyyliesteri

25 Liuokseen, joka sisälsi osassa J valmistettua  
 silyylieetteriä (379 mg, 0,531 mmol) kuivassa THF:ssä  
 (5 ml), lisättiin perätysten jääetikkaa (120 µl,  
 2,12 mmol, 4 ekv.) ja 1,0 M tetrabutyyliammoniumfluori-  
 30 din THF-liuosta (1,6 ml, 1,6 mmol, 3 ekv.), ja tulok-  
 seksi saatua seosta sekoitettiin argonin alla huoneen  
 lämpötilassa yön yli. Seos laimennettiin jääkylmällä  
 vedellä (10 ml) ja uutettiin EtOAc:llä (kahdesti), ja  
 orgaaninen faasi pestiin kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>:lla ja kyl-  
 läisellä NaCl:llä, kuivattiin sitten vedettömällä  
 35 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja haihduettiin, jolloin saatiin 408 mg kel-  
 taista öljyä. Raakatuote puhdistettiin flash-kromatogra-

fiakäsittelyllä käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluenttina asetoni-heksaaniseosta (7:3). Tuotejakeet haihdutettiin, jolloin saatiin 197 mg (78 %) haluttua otsikon mukaista alkoholia valkoisena vaahtona. TLC (heksaani-asetoniseos suhteessa 1:1):  $R_f = 0,09$ , UV ja PMA.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,68 (6 H, d), 1,80 - 2,0 (2 H, m), 2,10 (2 H, m), 2,58 (2 H, m), 3,08 (2 H, m), 3,63 (3 H, dd,  $J_{\text{H-P}} = 10,1$  Hz), 3,70 (3 H, d), 3,96 (1 H, t), 4,35 + 4,49 (1 H, 2 leveätä multiplettiä), 4,67 (1 H, m), 7,0 - 7,6 (8 H, m) ppm

$^{13}\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  17,6, 17,7, 21,4, 29,2, 29,4, 33,2, 33,3, 34,6, 41,6, 41,8, 42,0, 42,2, 47,3, 50,9, 51,7, 63,4, 111,8, 113,5, 115,2, 115,5, 119,0, 119,4, 121,1, 128,3, 131,3, 131,5, 134,2, 134,8, 161,5 ( $J_{\text{C-F}} = 244,1$  Hz), 172,1 ppm

#### Esimerkki 8

(S)-4- $\overline{2}$ - $\overline{3}$ -(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyylietyyli)-1H-indol-2-yyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ hydroksifosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola

Liuokseen, joka sisälsi esimerkin 7 mukaista diesteriä (197 mg, 0,414 mmol) dioksanissa (5 ml) ja jota sekoitettiin, lisättiin 1,0 N LiOH:a (1,45 ml, 3,5 ekv.), ja syntynyttä valkoista suspensiota kuumennettiin 55 °C:ssa (öljyhaude) argonin alla 40 minuuttia. Seos jäädytettiin, laimennettiin vedellä, suodatettiin ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin mahdollisimman pieneen vesimäärään ja käsiteltiin HP-20 -hart-silla käyttäen eluenttina ensin vettä ja sen jälkeen  $\text{H}_2\text{O-CH}_3\text{OH}$ -seosta (50:50). Lasimainen jäännös liuotettiin veteen (50 ml), ja liuos suodatettiin ja kylmäkuivattiin, jolloin saatiin 178 mg (85 %, hydraatin massaan pohjautuen) puhdasta otsikon mukaista dilitiumsuolaa valkoisena kiinteänä aineena.

Mikroanalyysi ( $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NFp.2Li} + 2,52$  mol  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $M = 504,71$ ):

Laskettu: C, 54,73; H, 6,00; N, 2,78; F, 3,76; P, 6,14

Todettu: C, 54,62; H, 5,67; N, 2,90; F, 3,61; P, 6,06

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,69 ppm (6 H, dd,  $J = 5,8$  Hz),  
 1,71 (2 H, multipletti), 1,93 (2 H, multipletti), 2,38  
 (2 H, multipletti), 3,06 (2 H, kvartetti), 4,32 (1 H,  
 multipletti), 4,87 (1 H, multipletti), 6,97 (1 H, dt,  
 5  $J = 0,7$  Hz), 7,07 (1 H, dt,  $J = 1,1$  Hz), 7,16 (2 H, t),  
 7,41 (3 H, m), 7,57 (1 H, 1/2 AB-kvartetti)

Esimerkki 9

(S)-4- $\overline{\overline{2}}$ -(1,1'-bifenyl-2-yyli)etyyli $\overline{7}$ metoksi-  
 fosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri

10 A) Bifenyli-2-karboksaldehydi

Dess-Martin-perjodinaania (27,64 g, 65,2 mmol)  
 sekoitettiin  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :n (150 ml) kanssa argonin alla. Liuok-  
 seen, jota sekoitettiin edelleen, lisättiin kuivaa t-  
 BuOH:ta (8,0 ml), ja tätä seosta sekoitettiin huoneen  
 15 lämpötilassa 10 minuuttia. Seokseen lisättiin pisaroi-  
 tain 15 minuutin aikana liuos, joka sisälsi bifenyli-  
 2-metanolia (10 g, 54,3 mmol)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa (20 ml). Li-  
 säyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin huoneen  
 lämpötilassa. 1-tuntisen huoneen lämpötilassa sekoitta-  
 20 misen jälkeen reaktioseokseen lisättiin vedetöntä  
 $\text{Et}_2\text{O}$ :ta (600 ml) ja sen jälkeen 1 N NaOH:ta (225 ml).  
 10 minuutin kuluttua syntynyt suspensio suodatettiin, ja  
 suodatuskakku pestiin  $\text{Et}_2\text{O}$ :lla. Suodos pestiin 1 N  
 NaOH:lla (2 x 250 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin  
 25  $\text{MgSO}_4$ :llä ja suodatettiin, jolloin saatiin liuottimen  
 poiston jälkeen keltainen öljy (10 g). Flash-kromato-  
 gariapuhdistus (silikageeli,  $\text{Et}_2\text{O}$ -heksaaniseos suhtees-  
 sa 1:10) tuotti tulokseksi otsikon muaksita aldehydiä  
 (9,58 g, 97 %) värittömänä öljynä. TLC (silikageeli,  
 30  $\text{EtOAc}$ -heksaaniseos suhteessa 1:9):  $R_f = 0,29$ .  
 IR (kalvo): 3065, 3025, 2850, 2760, 1685, 1700, 1600,  
 1470, 1450, 1395  $\text{cm}^{-1}$   
 $^1\text{H-NMR}$  (270 Mhz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,00 (d, 1 H,  $J = 7,0$  Hz),  
 7,60 (m, 1 H), 7,40 (m, 7 H) ppm  
 35 Massaspektri (m/e): 183 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ )



## B) 2-(2,2-dibromietenyyli)-1,1'-bifenyyli

Liuos, joka sisälsi osassa A valmistettua aldehydiä (2,0 g, 11 mmol)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa (60 ml), sijoitettiin argonin alle ja jäädytettiin  $-10^\circ\text{C}$ :seen. Siihen lisättiin trifenyylifosfiinia (9,21 g, 35 mmol), ja tätä seosta sekoitettiin, kunnes kiintoaine oli liuennut kokonaan. Syntyneeseen liuokseen, jonka lämpötila oli  $-10^\circ\text{C}$ , lisättiin 15 minuutin aikana liuos, joka sisälsi  $\text{CBr}_4$ :ää (5,5 g, 16,5 mmol)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa (40 ml). Reaktioseosta sekoitettiin  $-10^\circ\text{C}$ :ssa 1 tunti 15 minuuttia, jonka jälkeen siihen lisättiin  $-10^\circ\text{C}$ :ssa kylläsitä  $\text{NaHCO}_3$ :n vesiliuosta (50 ml).  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -kerros ja vesikerros erotettiin, ja vesikerros uutettiin kertaalleen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :lla. Yhdistetyt  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -uuttoliuokset pestiin kylläisellä  $\text{NaHCO}_3$ :n vesiliuoksella (kerran) ja kylläisellä  $\text{NaCl}$ :n vesiliuoksella (kerran).  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -uuttoliuos kuivattiin  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä ja haihdutettiin kuiviin. Raakatuote puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen eluenttina heksaania, jolloin saatiin otsikon mukaista dibromidia likaisenvalkoisena kiinteänä aineena (2,45 g, 66 %). TLC (silikageeli, EtOAc-heksaaniseos suhteessa 5:95):  $R_f = 0,47$ . IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3064, 3011, 1596, 1473, 1450, 1435, 889, 860, 702  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7,75 (m, 1 H), 7,35 (m, 8 H), 7,20 (s, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (67,0 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 141,06, 140,08, 137,49, 133,83, 129,81, 129,45, 129,17, 128,61, 128,22, 127,50, 127,08, 90,78 ppm. Massaspektri (m/e) 337, 339, 341 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ )

## C) 2-etynyyli-1,1'-bifenyyli

Liuos, joka sisälsi osassa B valmistettua vinyylidibromidia (2,31 g, 6,9 mmol) THF:ssä (35 ml), jäädytettiin  $-78^\circ\text{C}$ :seen argonkaasukehän alla. Vinyylidibromidiin lisättiin 10 minuutin aikana samalla  $-78^\circ\text{C}$ :ssa sekoittaen n-BuLi:a (5,52 ml 2,5 M heksaaniliuosta). n-BuLi:n lisäyksen päätyttyä reaktioseos muut-

- tui syvänpurppuraiseksi. Sen jälkeen kun reaktioseosta oli sekoitettu  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ :ssa 2 tuntia 45 minuuttia, siihen lisättiin kyllästä  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :n vesiliuosta. Sen jälkeen kun rukahdutettu reaktioseos oli lämmitetty huoneen lämpötilaan, THF poistettiin siitä, ja tulokseksi saatu aine laimennettiin vedellä ja uutettiin  $\text{Et}_2\text{O}$ -heksaaniseoksella (kolmesti). Orgaaninen uuttoliuos kuivattiin  $\text{MgSO}_4$ :llä ja suodatettiin, jolloin saatiin 1,3 g keltaista öljyä. Flash-kromatografiapuhdistus käyttäen eluenttina 1 %  $\text{Et}_2\text{O}$ :ta sisältävää heksaania tuotti tulokseksi haluttua otsikon mukaista asetyleeniä (1,04 g, 88 %). TLC (silikageeli, 100-%:inen heksaani):  $R_f = 0,16$ .
- IR (kalvo): 3287, 3061, 3026, 1474, 1449, 1432, 1008, 775, 758, 738  $\text{cm}^{-1}$
- $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7,68 (m, 3 H), 7,35 (m, 6 H), 3,00 (s, 1 H)
- $^{13}\text{C-NMR}$  (67,8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 144,40, 140,22, 133,83, 129,56, 129,20, 128,92, 127,95, 127,49, 126,94, 120,44, 83,08, 80,15
- Massaspektri (m/e): 179 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ )
- D) (S)-4- $\overline{[2]}$ -(1,1'-bifenyl-2-yyli)etyynyli $\overline{[7]}$ -metoksifosfinyyli $\overline{[7]}$ -3-(t-butyylidifenyyლისilyloksi)butaanihappo, metyyliesteri
- Osassa C valmistettua asetyleeniä (0,332 g, 1,86 mmol) sekoitettiin THF:ssä (10 ml)  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ :ssa ja argonkaasukehän alla. Asetyleeniliuokseen lisättiin 5 minuutin aikana n-BuLi (0,75 ml 2,5 M heksaaniliuosta). Reaktioseosta sekoitettiin  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ :ssa 1 tunti, se lämmitettiin  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ :seen ja sitä sekoitettiin 10 minuuttia, ja sen jälkeen se jäähdytettiin uudelleen  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ :seen. Asetyleenistä anonia sisältävä liuos lisättiin sitten pisroittain 8 minuutin aikana liuokseen, joka sisälsi esimerkin 1 osan F mukaista fosfonokloridaattia (2,98 mmol) THF:ssä (10 ml) ja joka oli jäähdytetty argonin alla  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ :seen. Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ :ssa 1 tunti, jonka jälkeen siihen

lisättiin kylläistä  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :n vesiliuosta. Tukahdettu reaktioseos lämmitettiin huoneen lämpötilaan, laimennettiin puoleksi kyllästetyllä  $\text{NaCl}$ :n vesiliuoksella ja uutettiin kolmesti  $\text{Et}_2\text{O}$ :lla. Yhdistetyt  $\text{Et}_2\text{O}$ -uuttoliuokset pestiin kylläisellä  $\text{NaHCO}_3$ :n vesiliuoksella ja kyl-  
 5 läisellä  $\text{NaCl}$ :n vesiliuoksella.  $\text{Et}_2\text{O}$ -kerros kuivattiin  $\text{MgSO}_4$ :llä ja haihdutettiin, jolloin saatiin 1,5 g keltaista öljyä. Flash-kromatografiapuhdistus käyttäen eluenttina heksaani-tolueeni-EtOAc-seosta (5:1:4), jolloin  
 10 saatiin asetyleenistä fosfinaattia (0,543 g, 48 %). TLC (silikageeli, heksaani-tolueeni-EtOAc-seos suhteessa 5:1:4):  $R_f = 0,20$ .

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3070, 3053, 3035, 3000, 2952, 2934, 2896, 2859, 2178, 1735, 1474, 1448, 1436, 1429  $\text{cm}^{-1}$

15  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,65 (m, 3 H), 7,65 - 7,28 (m, 16 H), 4,55 (m, 1 H), 3,55 (d, 3 H), 3,40 (dd, 3 H), 2,80 (m, 1 H), 2,55 (m, 1 H), 2,35 (m, 1 H), 2,08 (m, 1 H, 1,00 (s, 9 H)

20  $^{13}\text{C-NMR}$  (67,8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,83, 145,29, 145,19, 139,22, 135,95, 135,59, 133,86, 133,75, 133,16, 132,86, 130,57, 129,56, 129,34, 128,81, 127,92, 127,75, 127,44, 127,39, 126,94, 117,90, 100,91, 100,38, 100,18, 84,51, 81,60, 65,53, 65,42, 60,06, 51,61, 51,50, 51,11, 42,07, 41,90, 38,86, 37,16, 26,56, 20,75, 18,97, 13,97

25 Massaspektri (m/e): 611 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ )

E) (S)-4- $\overline{[7]}$ -(1,1'-bifenyl-2-yyli)etyyli $\overline{[7]}$ metoksifosfinyyli $\overline{[7]}$ -(t-butyylidifenyyლისilyloksi)butaanihappo, metyyliesteri

30 Liuoksen, joka sisälsi osassa D valmistettua asetyleenistä fosfinaattia (0,515 g, 0,85 mmol) liuotettuna metanoliin (8 ml), läpi puhallettiin argonia 10 minuuttia. Asetyleeniliuokseen lisättiin 10 % Pd/C-katalysaattoria (0,190 g), minkä jälkeen suoritettiin hydraus Parrin laitteessa 3,0 bar:n paineessa.  
 35 Sen jälkeen kun metanoliliuosta oli ravistettu 25 minuuttia 3,0 bar:n paineessa, se suodatettiin piimaan

läpi ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon mukaista fosfinaattia (0,510 g, 98 %) värittömänä öljynä. TLC (EtOAc-heksaaniseos suhteessa 4:1):  
Rf = 0,21.

- 5 IR (CHCl<sub>3</sub>): 3071, 3054, 2998, 2954, 2934, 2902, 2859, 1734, 1477, 1462, 1448, 1438, 1428 cm<sup>-1</sup>  
<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,65 (m, 3 H), 7,55 - 7,00 (m, 16 H), 4,45 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 3,30 - 3,20 (2 duplettia, 3 H, J = 11 Hz), 2,88 (m, 1 H), 2,60 (m, 10  
 3 H), 2,17 - 1,80 (m, 1 H), 1,80 - 1,30 (m, 1 H), 1,00 (s, 3 H)  
<sup>13</sup>C-NMR (67,8 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (karakteristiset piikit): δ 171,33, 65,78, 51,36, 42,24, 26,75  
 Massaspektri (m/e): 615 (M<sup>+</sup> + H)
- 15 F) (S)-4-(2-(1,1'-bifenyl-2-yyli)etyyli)metoksi-fosfinyyli-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri  
 Liuosta, joka sisälsi osassa E valmsitettua fosfinaattia (0,500 g, 0,82 mmol) THF:ssä (10 ml), sekoitettiin HOA:n (0,19 ml) 3,3 mmol) kanssa argonkaasukehän alla. Seokseen lisättiin pisaroittain huoneen lämpötilassa nBu<sub>4</sub>NF (2,4 ml 1,0 M THF-liusota). Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 23 tuntia, jonka jälkeen siihen lisättiin jäävettä (15 ml). Vesikerros uutettiin kolmesti EtOAc:llä. Yhdistetyt orgaaniset liuokset pestiin kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>:n vesiliuoksella (kahdesti) ja kylläisellä NaCl:n vesiliuoksella (kerran). Orgaaninen kerros kuivattiin Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin, jolloin saatiin 0,437 g väritöntä öljyä. Flashkromatografiapuhdistus käyttäen eluenttina asetoni-heksaaniseosta (7:3) tuotti tulokseksi otsikon mukaista alkoholia (0,247 g, 81 %) värittömänä öljynä. TLC (silikageeli, asetoni-heksaaniseos suhteessa 7:3):  
Rf = 0,22.
- 30 IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600 - 3171 (leveä), 3064, 3009, 2954, 1731,  
 35 1479, 1439, 1237, 1180, 1042, 999 cm<sup>-1</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,50 - 7,10 (m, 9 H), 4,50 - 4,15 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,53 - 3,50 (2 duplettia, 3 H,  $J = 11$  Hz), 2,88 (m, 2 H), 2,50 (m, 2 H), 2,00 - 1,60 (m, 4 H)

5  $^{13}\text{C-NMR}$  (67,8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171,55, 171,49, 141,39, 141,00, 138,10, 137,88, 129,95, 128,81, 128,06, 127,53, 126,83, 126,22, 63,08, 63,02, 62,85, 51,39, 50,58, 50,47, 42,35, 42,15, 42,07, 41,87, 34,31, 33,06, 33,00, 30,77, 30,52, 29,49, 29,21, 25,41

10 Massaspektri (m/e): 377 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ )

Esimerkki 10

(S)-4- $\bar{2}$ -(1,1'-bifenyl-2-yyli)etyyli $\bar{7}$ hydroksifosfinyyli $\bar{7}$ -3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola

Esimerkin 9 mukaista diesteriä (0,239 g, 0,64 mmol) sekoitettiin dioksaanissa (6,5 ml) argonkaasukehän alla. Siihen lisättiin huoneen lämpötilassa 1,0 M LiOH-liuosta (1,9 ml). Tätä seosta sekoitettiin 55 °C:ssa. 2,5 tunnin sekoituksen jälkeen reaktioseos jäädytettiin huoneen lämpötilaan, ja dioksaani ja suurin osa vedestä poistettiin pyöröhaihduttimella. Puhdistus kromatografisesti HP-20-hartsipylvässä (18 cm x 2,5 cm) käyttäen eluenttina ensin pelkkää vettä ja sen jälkeen MeOH- $\text{H}_2\text{O}$ -seosta (1:1) tuotti tulokseksi otsikon mukaisa dilitiumsuolaa (0,180 g, 79 %) valkoisena kiinteänä aineena. TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-AcOH-seos suhteessa 8:1:1): R<sub>f</sub> = 0,16; 20 TLC (nPrOH-NH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O-seos suhteessa 7:2:1): R<sub>f</sub> = 0,37.

Esimerkki 11

(R)-4- $\bar{7}$ (E)-2-(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etenyyli $\bar{7}$ hydroksifosfinyyli $\bar{7}$ -3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola

A) (E)-tributyli $\bar{2}$ -(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etenyyli $\bar{7}$ tina

Viite: M. A. Miftakov et al., Synthesis (Comm.) 1985, 496 - 499

35 Seokseen, joka sisälsi 2-etynyyli-4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyliä (1,7 g, 7,13 mmol) ja

( $n\text{-C}_4\text{H}_9$ )<sub>3</sub>SnH:ta (2,9 ml, 10,7 mmol, 1,5 ekv.), lisättiin AIBN:ä (7,0 g, 0,426 mmol), ja liuos kuumennettiin nopeasti argonin alla 120 °C:seen (öljyhaude). Sen jälkeen kun liuosta oli pidetty 120 °C:ssa 15 minuuttia lisättiin lisää ( $n\text{-C}_4\text{H}_9$ )<sub>3</sub>SnH:ta (0,39 ml, 1,43 mmol, 0,2 ekv.) ja kuumennusta jatkettiin kaikkiaan 3 tuntia. Keltainen seos jäädytettiin ja puhdistettiin Kugelrohr-tislauksella 0,1 mmHg:n paineessa 240 °C:n lämpötilassa, jolloin saatiin 3,073 g (81 %) otsikon mukaista vinyylisannania värittömänä nesteenä. TLC (heksaani): tuotteen R<sub>f</sub> = 0,45, UV ja PMA. Tuote on epästabiili silikageelillä (juovia pohjaviivaan päin).

<sup>13</sup>C-NMR (67,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,5, 13,6, 14,5, 20,9, 21,1, 27,2, 27,6, 114,0, 114,3, 123,6, 123,9, 128,8, 130,4, 133,0, 135,6, 136,1, 138,1, 140,0, 144,4, 160,3 (J<sub>C-F</sub> = 244 Hz) ppm

<sup>1</sup>H-NMR: δ 0,8 - 1,5 ppm (27 H, m, Sn(Bu)<sub>3</sub>), 2,27, 2,31, 2,36, (9 H, 3 singlettiä, aromaattiset CH<sub>3</sub>:t), 6,05 (1 H, d, J = 20 Hz, PhCH=CHSn), 6,68 (1 H, d, J = 20 Hz, PhCH=CHSn), 6,90 - 7,13 (5 H, m, aromaattiset protonit)

B) (E)-4'-fluori-2-(2-jodietenyyli)-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyyli

Liuokseen, joka sisälsi osassa A valmistettua vinyylisannania (1,537 g, 2,89 mmol) kuivassa Et<sub>2</sub>O:ssa (20 ml), lisättiin jodia (734 mg, 2,9 mmol, 1 ekv.), ja ruskehtavaa liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa argonin alla 2 tuntia. Seos pestiin kylläisellä natriumtiosulfaatilla, 10-%:isella NH<sub>4</sub>OH:lla ja kylläisellä NaCl:llä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 1,639 g keltaista öljyä. Raakatuote puhdistettiin flash-kromatografialäksittelyllä käyttäen adsorbenttina silikageeliä (160 g) ja eluenttina heksaani. Yhdistetyistä tuotejakeista saatiin 832 mg (65 %) haluttua, puhdasta, otsikon mukaista vinyylijodidia vaalenakeltaisena öljynä, joka kiteytyi hitaasi seisoessaan; sp. 53 - 55 °C. TLC (heksaani:

trans-olefiinin Rf = 0,31 (cis-olefiinin Rf = 0,26), UV, PMA.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz):  $\delta$  2,30 & 2,32 ppm (9 H, 2 singlettiä, aromaattiset metyyliit), 6,05 (1 H, d, J = 5 Hz,  $-\text{HC}=\underline{\text{CH}}\text{I}$ ),  
 5 6,92 - 7,10 (5 H, m, aromaattiset H:t), 7,24 (1 H, d, J = 15 Hz,  $\text{Ph}\underline{\text{CH}}=\text{CHI}$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  (67,5 MHz):  $\delta$  14,6, 21,0, 21,1, 81,0, ( $=\underline{\text{CH}}-\text{I}$ ),  
 114,4, 114,7, 124,2, 124,5, 128,5, 128,7, 130,5, 132,7,  
 132,8, 133,2, 135,8, 137,2, 140,1, 143,1 ( $\text{Ph}\underline{\text{CH}}=\text{CHI}$ ),  
 10 161,0 ( $J_{\text{C-F}} = 244$  Hz) ppm

Huomautus: Sekajakeista ajettu  $^1\text{H-NMR}$ -spektri (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) osoitettu läheisen liikkuvan epäpuhtauden cis-vinyylididiksi,  $\delta$  6,54 ppm (1 H, d,  $J_{\text{HaHb}} = 7,9$  Hz ( $\text{PHCH}_b=\underline{\text{CH}}_a-\text{I}$ ))

15 C) (R)-3- $\underline{\underline{\text{Z}}}$ (1,1-dimetyylietyyli)difenyylisilyl $\underline{\underline{\text{Z}}}$ -oksi $\underline{\underline{\text{Z}}}$ -4- $\underline{\underline{\text{Z}}}$ (E)-2-(4'-fluori-3,3',5'-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etenyyli $\underline{\underline{\text{Z}}}$ metoksifosfinyyli $\underline{\underline{\text{Z}}}$ butaanihappo, metyyliesteri

-78- $^{\circ}\text{C}$ :iseen (hiilihappojää-asetonihaude) liuokseen, joka sisälsi osassa B valmistettua vinyylididia (812 mg, 2,22 mmol) kuivassa THF:ssä (6 ml), lisättiin pisaroittain ruiskulla 1,6 M n-BuLi:n heksaaniliuosta (1,4 ml, 2,2 mmol, 1 ekv.), ja vaaleankeltaista seosta sekoitettiin argonin alla -78  $^{\circ}\text{C}$ :ssa 45 minuuttia. Anioni  
 25 siirrettiin sitten putkea pitkin pisaroittan 10 minuutin aikana suoraan -78- $^{\circ}\text{C}$ :iseen liuokseen, joka sisälsi esimerkin 1 osan F mukaista fosfonokloridaattia (noin 3,5 mmol, 1,58 ekv.) kuivassa THF:ssä (6 ml). Keltaista seosta sekoitettiin -78  $^{\circ}\text{C}$ :ssa 30 minuuttia, jonka jäl-  
 30 keen se lämmitettiin huoneen lämpötilaan. Seokseen lisättiin huoneen lämpötilassa kyllästä  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :ä (5 ml). Seos laimennettiin  $\text{Et}_2\text{O}$ :lla, ja eetterikerros pestiin kylläisellä  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :illä ja kylläisellä  $\text{NaCl}$ :illä, kuivat-  
 35 tiin sitten vedettömällä  $\text{MgSO}_4$ :llä ja haihdutettiin, jolloin saatiin 2,083 g keltaista öljyä. Raakatuote puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen

- absorbenttina silikageeliä ja eluenttina heksaani-asetoni-  
seosta (85:15). Tuotejakeet yhdistettiin ja haihdutettiin,  
jolloin saatiin 249 mg (17 %) haluttua trans-olefiini-  
fosfinaattia vaaleankeltaisena öljynä. NMR osoitti di-  
astereomeerien (fosforin kohdalla) suhteeksi seoksessa  
5 noin 1:1. TLC (heksaani-asetoniseos suhteessa 7:3): Rf =  
0,35, UV ja PMA.
- $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  3,27 ppm (3 H, d,  $J_{\text{H-P}} = 11,6$  Hz,  $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{POCH}_3$ ),  
3,57 & 3,60 (3 H, 2 singlettiä, diastereomeerit,  
10 4,33 & 4,50 (1 H, 2 multipliettiä, diastereomeerit,  
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OSiR}_3)\text{CH}_2-$ ), 4,84 & 5,25 (1 H, 2 kaksoisdupletit,  
diastereomeerit,  $J_{\text{HaHb}} = 17,9$  Hz,  $J_{\text{Ha-P}} = 25,3$  Hz,
- $\text{PhCH}_b=\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CH}_a-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{P}-$ )  
15 D) (R)-4-[(E)-2-(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-  
1,1'-bifenyl-2-yyli)etenyyli]metoksifosfinyyli-3-  
hydroksibutaanihappo, metyyliesteri
- Liuokseen, joka sisälsi osassa C valmistettua silyy-  
lieetteriä (249 mg, 0,370 mmol) THF:ssä (5,0 ml), lisät-  
20 tiin perätysten jääetikkaa (5  $\mu\text{l}$ , 1,48 mmol, 4,0 ekv.) ja  
1,0 M  $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{NNF}$ :n THF-liuosta (1,1 ml, 1,1 mmol,  
3,0 ekv.), ja keltaista seosta sekoitettiin huoneen  
lämpötilassa argonin alla yön yli. Seos laimennettiin  
kylmällä vedellä (10 ml) ja uutettiin EtOAc:llä. Orgaa-  
25 ninen faasi pestiin kylläisellä  $\text{NaHCO}_3$ :lla ja kylläisel-  
lä  $\text{NaCl}$ :llä, kuivattiin sitten vedettämällä  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä ja  
haihdutettiin, jolloin saatiin 243 mg keltaista öljyä.  
Raakatuote puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyl-  
lä käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluenttina  
30 heksaani-asetonisestoa (55:45). Tuotejakeet yhdistettiin  
ja haihdutettiin, jolloin saatiin 121 mg (75 %) halut-  
tua otsikon mukaista hydroksidiesteriä värittömänä vis-  
koosina öljynä. TLC (asetoni-heksaaniseos suhteessa 6:4):  
35 Rf = 0,62 UV ja PMA.



$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  1,8 - 2,06 ppm (2 H, m,  $\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{PCH}_2-$ ),  
 2,30, 2,35, 2,40 (9 H, 3 singlettia, aromaattiset  $\text{CH}_3$ :t),  
 2,40 - 2,60 (2 H, m,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3,50 ja 3,55 (3 H,

5 2 dublettia, diastereomeerit,  $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{POCH}_3$ ,  $J_{\text{H-P}} = 12$  Hz),  
 3,64 (3 H, s,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3,77 ja 3,84 (1 H, 2 duplettia,  
 diastereomeerit,  $-\text{CH}(\text{OH})-$ ), 4,28 ja 4,38 (1 H, 2 leveätä  
 multiplättiä,  $-\text{CH}_2(\text{OH})-$ ), 5,52 (1 H, 2 kaksoisduplettia,  
 diastereomeerit,  $J_{\text{HH}}$ -kytkentä &  $J_{\text{HP}}$ -kytkentä,

10  $\text{PhCH}=\overset{\text{O}}{\parallel}\text{P}(\text{OCH}_3)-$ ), 6,90 - 7,10 (5 H, aromaattiset pro-  
 tonit), 7,50 (1 H, multiplätti, diastereomeerit &  $J_{\text{HH}}$ -

kytkentä,  $\text{PhCH}=\overset{\text{O}}{\parallel}\text{P}(\text{OCH}_3)-$ )

15 E) (R)-4- $\overline{\text{[E]}}$ -2-(4'fluori-3,3',5-trimetyyli-  
 1,1'-bifenyl-2-yyli)etenyyli $\overline{\text{[E]}}$ hydroksifosfinyyli $\overline{\text{[E]}}$ -3-  
 hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola

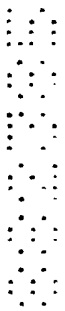
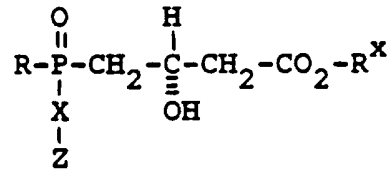
Liuokseen, joka sisälsi osassa D valmistettua  
 hydroksidiesteriä (121 mg, 0,279 mmol) dioksaanissa

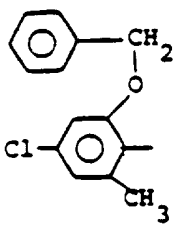
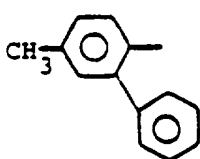
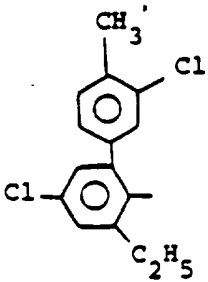
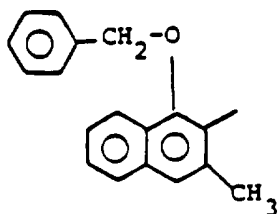
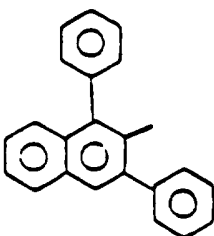
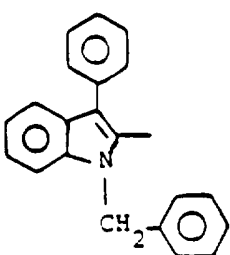
20 (2 ml), lisättiin ylimäärin 1,0 N LiOH:ta (0,98 mg,  
 0,98 mmol, 3,5 ekv.), ja kirkasta vaaleankeltaista seos-  
 ta sekoitettiin argonin alla 50 °C:ssa (öljyhaude) 1,5  
 tuntia. Seos jäädytettiin, laimennettiin vedellä ja suo-  
 datettiin, ja suodos haihdutettiin alipaineessa. Jäännös  
 25 liuotettiin mahdollisimman pieneen vesimäärään ja käsi-  
 teltiin kromatografisesti HP-20-hartsilla (8 cm:n ker-  
 ros, pylvään halkaisija 25 mm) ja käyttäen eluenttina  
 ensin vettä (200 ml), sitten  $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{OH}$ -seosta (80:20)  
 ja lopuksi  $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{OH}$ -seosta (60:40). Tuotejakeet haih-  
 30 dutettiin alipaineessa, jäännös liuotettiin veteen  
 (50 ml), ja liuos kylmäkuivattiin, jolloin saatiin 91 mg  
 puhdasta otsikon mukaista dilitiumsuolaa hygroskooppi-  
 sena valkoisena kylmäkuivaustuotteena. TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -  
 $\text{CH}_3\text{OH}-\text{HOAc}$ -seos suhteessa 8:1:1):  $R_f = 0,19$ , UV ja PMA.

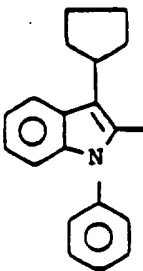
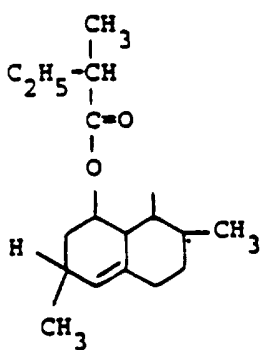
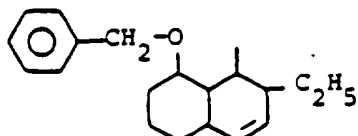
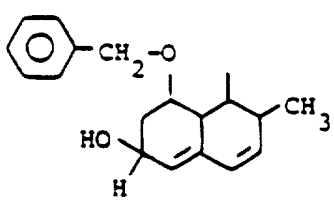
Esimerkit 12 - 24

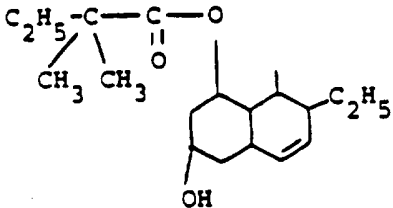
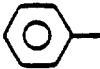
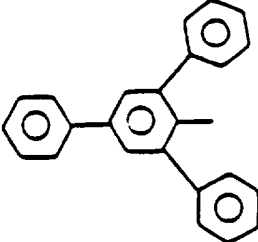
Noudattamalla edellä pääpiirteittäin esitettyjä ja aikaisemmissa työskentelyesimerkeissä kuvattuja menettelytapoja voidaan valmistaa seuraavat lisäyhdisteet:

5



Esim. nro	R	Z	X	R <sup>x</sup>
12.	OH		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H
13.	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O		-CH=CH-	CH <sub>3</sub>
14.	OH		-C≡C-	H
15.	OLi		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Li
16.	OH		-CH=CH-	H
17.	OLi		-C≡C-	Li

Esim. nro	R	Z	X	R <sup>x</sup>
18.	OCH <sub>3</sub>		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>
19.	OK		-CH=CH-	OK
20.	ONa		-C≡C-	Na
21.	OH		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H

Esim. nro	R	Z	X	R <sup>x</sup>
22.	OH	 <p>Chemical structure of a steroid-like molecule. It features a fused ring system with a lactone ring (a five-membered ring containing an oxygen atom and a carbonyl group). The lactone ring is substituted with an ethyl group (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) and two methyl groups (CH<sub>3</sub>). The steroid core has a hydroxyl group (OH) and an ethyl group (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) attached to it.</p>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H
23.	CH <sub>3</sub> O	 <p>Chemical structure of a phenyl ring (a benzene ring with a substituent bond).</p>	-CH=CH-	CH <sub>3</sub>
24.	OH	 <p>Chemical structure of a central carbon atom bonded to three phenyl rings (benzene rings).</p>	-C≡C-	H

Esimerkki 25

(S)-4-(hydroksimetoksifosfinyyli)-3- $\overline{\overline{\overline{1,1}}}$ -dimetyylietyyli)difenyyylisilyl $\overline{\overline{\overline{7}}}$ oksi $\overline{\overline{\overline{7}}}$ butaanihappo, metyyli-  
 ester, disykloheksyyliamiinisuola (1:1)

5 A) (S)-4-(di-isopropyloksifosfinyyli)-3- $\overline{\overline{\overline{1,1}}}$ -  
 dimetyylietyyli)difenyyylisilyl $\overline{\overline{\overline{7}}}$ oksi $\overline{\overline{\overline{7}}}$ butaanihappo, metyy-  
 liesteri

Esimerkin 1 osan F(2) mukaista jodidia (45,1 mmol,  
 21,70 g) sekoitettiin suuressa alipaineessa 30 minuuttia.  
 10 Siihen lisättiin yhdessä erässä vastatislattua tri-iso-  
 propyylifosfiittia (0,451 mol, 93,92 g, 113,37 ml), ja  
 reaktioseosta sekoitettiin argonin alla ja kuumennettiin  
 155- $^{\circ}$ C:isessä öljyhauteessa 16,5 tuntia. Sen jälkeen  
 seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Ylimääräinen tri-  
 15 isopropyylifosfiitti ja haihtuvat reaktiotuotteet pois-  
 tettiin lyhyttietislauksella (10 mmHg) ja sitä seuran-  
 neella Kugelrohr-tislauksella (0,50 mmHg, 100  $^{\circ}$ C, 8 tun-  
 tia). Tuote puhdistettiin edelleen flash-kromatografi-  
 käsittelyllä (pylvään halkaisija 95 mm, 15 cm:n kerros  
 20 Merckin silikageeliä, eluenttina heksaani-asetoni-  
 tolueeniseos suhteessa 6:3:1, virtausnopeus 5 cm/min,  
 jakeiden koko 50 ml), jolloin saatiin 17,68 g (33,96  
 mmol; saanto 75 %) otsikon mukaista isopropyylifosfonaat-  
 tia kirkkaana viskoosina öljynä. TLC (silikageeli, hek-  
 25 saani-asetoni-tolueeniseos suhteessa 6:3:1): R<sub>f</sub> = 0,32.  
<sup>1</sup>NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,70 - 7,65 (m, 4 H), 7,45 -  
 7,35 (m, 6 H), 4,57 - 4,44 (m, 3 H), 3,59 (s, 3 H),  
 2,94 ja 2,88 (2 x d, 1 H J = 3,7 Hz), 2,65 ja 2,60  
 (2 x d, 1 H J = 7,4 Hz), 2,24 - 1,87 (joukko m:iä, 2 H),  
 30 1,19 ja 1,12 (2 x d, 12 H J = 6,3 Hz), 1,01 (s, 9 H)

B. (S)-4-(hydroksimetoksifosfinyyli)-3- $\overline{\overline{\overline{1,1}}}$ -  
 dimetyylietyyli)difenyyylisilyl $\overline{\overline{\overline{7}}}$ oksi $\overline{\overline{\overline{7}}}$ butaanihappo,  
 metyyliesteri, disykloheksyyliamiinisuola (1:1)

Osassa A valmistettua isopropyylifosfonaattia  
 35 (30,5 mmol, 10,66 g) sekoitettiin kuivassa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa  
 (80 ml) argonin alla huoneen lämpötilassa. Tähän liuok-

seen lisättiin pisaroittain 5 minuutin aikana bistrime-  
tyylisilylitrifluoriasetamidi (BSTFA) (32,8 mmol, 8,44 g,  
8,71 ml) ja sen jälkeen pisaroittain 10 minuutin aikana  
trimetyylisilylibromidi (TMSBr) (51,3 mmol, 7,84 g,  
5 6,75 ml). Sen jälkeen kun reaktioseosta oli sekoitettu  
huoneen lämpötilassa 20 tuntia, siihen lisättiin 5-%:ista  
KHSO<sub>4</sub>:n vesiliuosta (200 ml) ja seosta sekoitettiin voi-  
makkaasti 15 minuuttia. Vesikerros uutettiin kolmesti  
etyyliasetaatilla. Orgaaniset uuttoliuokset yhdistettiin,  
10 pestiin kertaalleen kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivat-  
tiin Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös  
tislattiin kahdesti atseotrooppisesti bentseenin (50 ml)  
kanssa. Muodostunut sakka suspendoitiin tolueeniin, ja  
suspensio suodatettiin. Suodos väkevöitiin ja toistet-  
15 tiin atseotrooppinen tislau- ja suodatusprosessi. Tulok-  
seksi saatu suodos haihdutettiin alipaineessa, ja sen jäl-  
keen sitä pidettiin pumpulla aikaansaadussa suuressa ali-  
paineessa 5 tuntia. Syntynyttä viskoosia kirkasta öljyä  
sekoitettiin kuivassa pyridiinissä (50 ml) argonin alla  
20 huoneen lämpötilassa. Tähän liuokseen lisättiin yhdessä  
erässä disykloheksyylikarbodi-imidi (DCC) (22,6 mmol,  
4,65 g) ja sen jälkeen metanolia (41,0 mmol, 1,31 g,  
1,67 ml). Sen jälkeen kun reaktioseosta oli sekoitettu  
huoneen lämpötilassa 20 tuntia, se suodatettiin lasi-  
25 sintteriin muodostetun piimaakerroksen läpi. Piimaa pes-  
tiin etyyliasetaatilla, ja yhdistetyt suodokset haih-  
dutettiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin uudelleen  
etyyliasetaatilla, ja liuos pestiin kahdesti 5-%:isella  
KHSO<sub>4</sub>:n vesiliuoksella ja kerran kylläisellä NaCl-liuok-  
30 sella. Orgaaninen uuttoliuos kuivattiin Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:lla ja  
suodatettiin, suodos väkevöitiin ja tislattiin kahdes-  
ti atseotrooppisesti tolueenin kanssa, jäännös suspen-  
doitiin tolueeniin ja suodatettiin. Tulokseksi saatu  
suodos väkevöitiin uudelleen, tislattiin atseotrooppi-  
35 sesti ja suodatettiin, ja suodos haihdutettiin alipai-  
neessa ja sijoitettiin suureen alipaineeseen 6 tunnik-

si, jolloin saatiin fosfonaattimonoesteriä kirkkaana vis-  
 koosina öljynä (10,2 g, saanto >100 %). Fosfonaattimono-  
 esteri  $\bar{1},21$  g:n erää pidettiin pumpulla aikaan saadussa  
 5 suuressa alipaineessa 4 tuntia, jolloin saatiin 1,16 g  
 (2,57 mmol) ainetta $\bar{7}$  liuotettiin kuivaan etyyliette-  
 riin (10 ml), ja liuokseen lisättiin pisaroittain di-  
 sykloheksyyliamiinia (2,65 mmol, 0,481 g, 0,528 ml).  
 Tulokseksi saatua homogeenista liuosta seisotettiin huo-  
 neen lämpötilassa 7 tuntia, jolloin seurauksena oli huo-  
 10 mattava kiteiden muodostuminen. Seosta säilytettiin  
 -20 °C:ssa 16 tuntia, jonka jälkeen se lämmitettiin huo-  
 neen lämpötilaan ja suodatettiin. Kiteet pestiin kylmäl-  
 lä kuivalla etyylietterillä, ja sen jälkeen niitä pidet-  
 tiin pumpulla aikaansaadussa suuressa alipaineessa P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>:n  
 15 päällä 18 tuntia. Sen jälkeen kiteitä pidettiin pumpul-  
 la aikaansaadussa suuressa alipaineessa 45 °C:ssa 4 tun-  
 tia, jolloin saatiin 1,25 g (1,98 mmol; saanto 77 %)
 otsikon mukaista disykloheksyyliamiinisuolaa valkoisena  
 jauhemaisena aineena, sp. 155 - 156 °C. TLC (silikagee-  
 20 li, 20 % MeOH:ta sisältävä CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): R<sub>f</sub> = 0,57.  
<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,71 - 7,65 (m, 4 H), 7,40 -  
 7,32 (m, 6 H), 4,02 (m, 1 H), 3,52 (s, 3 H) 3,28 ja 3,22  
 (m, 1H), 3,11 (d, 3 H J = 11 Hz), 2,77 - 2,64 (m, 2 H),  
 2,62 - 2,56 (m, 1 H), 1,92 - 1,08 (joukko m:iä, 22 H),  
 25 1,00 (S, 9 H)  
 Massaspektri (FAB): 632 (M + H)<sup>+</sup>  
 IR (KBr): 3466 - 3457 (leveä), 3046, 3016, 2997, 2937,  
 2858, 2836, 2798, 2721, 2704, 2633, 2533, 2447, 1736,  
 1449, 1435, 1426, 1379, 1243, 1231, 1191, 1107, 1074,  
 30 1061, 1051, 820 cm<sup>-1</sup>  
 Alkuaineanalyysi (C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>O<sub>6</sub>PSi·C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>N):  
 Laskettu: C, 64,63; H, 8,61; N, 2,22  
 Todettu: C, 64,51; H, 8,49; N, 2,18



Esimerkki 26

(E)-4- $\overline{[2]}$ -(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etenyyli $\overline{[7]}$ hydroksifosfinyyli $\overline{[7]}$ -3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola

- 5 A)  $\overline{[2]}$ -(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)-2-hydroksietyyli $\overline{[7]}$ fosfonihappo, dimetyyliesteri -78- $^{\circ}$ C:iseen (CO<sub>2</sub>-asetonihaude) liuokseen, joka sisälsi dimetyylimetyylifosfonaattia (1,8 ml, 16,5 mmol, 1,6 ekv.) kuivassa THF:ssä (20 ml), lisättiin pisaroittain 20 minuutin aikana 1,6 M n-butyylilitiumin heksaaniliuosta (9,7 ml, 15,5 mmol, 1,5 ekv.), ja tulokseksi saatua valkoista suspensiota sekoitettiin argonin alla -78  $^{\circ}$ C:ssa 60 minuuttia. Sen jälkeen lisättiin esimerkin 1 osan C mukaista bifenyylialdehydiä (2,5 g, 10,3 mmol, 1 ekv.) kuivassa THF:ssä (10 ml) pisaroittain 15 minuutin aikana, jolloin syntyi vaaleanoranssi suspensio. Sen jälkeen kun seosta oli pidetty -78  $^{\circ}$ C:ssa 30 minuuttia, siihen lisättiin pisaroittain kylläistä NH<sub>4</sub>Cl:ä (10 ml) ja seoksen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan. Seokselle suoritettiin partitio etyyliasettiin ja veden kesken, ja orgaaninen faasi pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin vedettömällä Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 4,127 g keltaista öljyä, joka kiteytyi hitaasti seisoessaan. Kiteitä trituroitiin heksaanin kanssa, jolloin saatiin suodatuksen ja alipaineessa kuivauksen jälkeen 3,38 g (89,4 %) puhdasta otsikon mukaista hydroksifosfonaattia valkoisina neulasina, joiden sulamispiste oli 98 - 100  $^{\circ}$ C. 233 mg lisää (yhteensä 3,613 g, saanto 95,6 %) puhdasta otsikon mukaista yhdistettä saatiin talteen käsittelemällä emäliuos (603 mg) flash-kromatografisesti LPS-1-silikageelillä (40:1) käyttäen eluenttina heksaani-asetoniseosta (7:3). TLC (heksaani-asetoniseos suhteessa 1:1): R<sub>f</sub> = 0,33, UV ja PMA.
- 35 Alkuaineanalyysi (C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>PF):  
 Laskettu: C, 62,29; H, 6,60; F, 5,19; P, 8,45  
 Todettu: C, 62,66; H, 6,56; F, 5,03; P, 8,68

B)  $\overline{2}$ -(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etenyyli $\overline{7}$ fosfonihappo, dimetyyliesteri

Liuokseen, joka sisälsi osassa A valmistettua hydroksifosfonaattia (3,513 g, 9,6 mmol) kuivassa (kuivattu  
5 4 A:n molekyyliseuloilla) tolueenissa (15 ml), lisättiin  
pTsOH·H<sub>2</sub>O:ta (91 mg, 0,48 mmol, 0,05 ekv.), ja seosta  
refluksoitiin 4 A:n molekyyliseuloja sisältävän Soxhlet-  
laitteen läpi argonin alla 16 tuntia. Reaktion kuluessa  
lisättiin lisää pTsOH·H<sub>2</sub>O:ta seuraavin aikaväleillä: 3,5  
10 tuntia (91 mg), 5,0 tuntia (91 mg) ja 6,5 tuntia (91 mg).  
Seos jäädytettiin, laimennettiin etyyliasetaatilla ja  
pestiin kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>:lla, jolloin syntyi vesifaasi  
ja orgaaninen faasi sekä faasien väliin öljymäinen kerros.  
Vesifaasi ja öljymäinen kerros kerättiin talteen ja pes-  
15 tiin etyyliasetaatilla, ja etyyliasetaatikerros pestiin  
kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>:lla ja laitettiin sivuun. Molemmat  
vetykarbonaattipesuliuokset tehtiin happamiksi väkeväl-  
lä HCl:llä ja uutettiin etyyliasetaatilla, ja orgaanin-  
nen faasi pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivat-  
20 tiin vedettömällä Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin, jolloin  
saatiin 520 mg fosfonihappomonoesteriä. Diesteri muodos-  
tettiin uudelleen liuottamalla öljy trimetyyliortoformi-  
aattiin (5 ml) ja refluksoimalla seosta argonin alla  
4 tuntia. Ylimääräinen formiaatti poistettiin alipai-  
25 neessa, jolloin saatiin keltainen öljy, joka liuotet-  
tiin etyyliasetaattiin ja yhdistettiin alkuperäiseen  
neutraaliin orgaaniseen faasiin. Etyyliasetaatikerros  
pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella kuivattiin vedettö-  
mällä Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin, jolloin saatiin  
30 3,396 g keltaista öljyä. Epäpuhdas öljy puhdistettiin  
flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen adsorbenttina  
LPS-1-silikageeliä (40:1) ja eluenttina heksaani-ase-  
toniseosta (75:25). Tuotejakeet haihdutettiin, jolloin  
saatiin 2,987 g (89,4 %) otsikon mukaista trans-vinyyli-  
35 dimetyylifosfonaattia kylläisessä öljynä. TLC (heksaa-  
ni-asetoniseos suhteessa 1:1): R<sub>f</sub> = 0,44 UV ja PMA.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,27 (3 H, d,  $J_{\text{H-F}} = 1,6$  Hz), 2,33 (3 H, s), 2,39 (3 H, s), 3,61 (6 H, d,  $J_{\text{H-P}} = 11$  Hz), 5,51 (1 H, dd,  $J_{\text{H-H}} = 18$  Hz,  $J_{\text{H-P}} = 20,6$  Hz), 6,95 - 7,09 (5 H, m), 7,48 (1 H, dd,  $J_{\text{H-H}} = 17,9$  Hz,  $J_{\text{H-P}} = 23,7$  Hz) ppm.

5  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,4, 20,9, 52,0 ( $J_{\text{C-P}} = 5,7$  Hz), 114,4, 114,7, 119,2 ( $J_{\text{C-P}} = 185,5$  Hz), 124,3, 124,5, 128,4, 128,5, 129,0, 130,6, 130,9, 132,6, 132,7, 134,6, 173,1, 141,0, 148,2, 148,2 ( $J_{\text{C-P}} = 5,7$  Hz), 160,5 ( $J_{\text{C-F}} = 244,1$  Hz)

10 C)  $\underline{\underline{2}}$ -(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etenyyli $\overline{\overline{7}}$ fosfonihappo, monometyyliesteri

Liukseen, joka sisälsi osassa E valmistettua viinyylidimetyylifosfonaattia (2,895 g, 8,31 mmol) dioksaanissa (20 ml), lisättiin 1,0 N LiOH-liuosta (12,5 ml, 12,5 mmol, 1,5 ekv.), ja tulokseksi saatua seosta sekoitettiin 75 °C:ssa (öljyhaude) argonin alla 70 minuuttia. 15 minuutin kuumennuksen jälkeen seos muuttui homogeeniseksi. Seos jäädytettiin huoneen lämpötilaan, sen pH säädettiin 1,0 N HCl:llä (noin 15 ml) arvoon 1 ja se uutettiin etyyliasetaatilla (kahdesti), ja orgaaninen 20 faasi pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin vedettömällä  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :lla ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 2,663 g (95,8 %) haluttua otsikon mukaista monometyyliesteriä kirkkaana värittömänä öljynä. TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{CH}_3\text{OH}$ -HOAc-seos suhteessa 8:1:1):  $R_f = 0,75$ , 25 UV ja PMA.

Massaspektri: 335 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup> (havaittu)

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,25 (3 H, d,  $J_{\text{H-F}} = 1,6$  Hz), 2,33 (3 H, s), 2,39 (3 H, s), 3,53 (3 H, d,  $J_{\text{H-P}} = 11$  Hz), 5,61 (1 H, dd,  $J_{\text{H-H}} = 18$  Hz,  $J_{\text{H-P}} = 20,6$  Hz), 6,90 - 7,12 (5 H, m), 7,38 (1 H, dd,  $J_{\text{H-H}} = 18$  Hz,  $J_{\text{N-P}} = 24$  Hz) ppm

D) 4- $\underline{\underline{2}}$ -(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etenyyli $\overline{\overline{7}}$ metoksifosfinyyli $\overline{\overline{7}}$ oksobutaanihappo, metyyliesteri

35 Suspensioon, joka sisälsi 60-%:ista NaH:n mineraaliöljydispersiota (168 mg, 4,2 mmol, 1,4 ekv.) kui-

vassa THF:ssä (10 ml) ja jota sekoitettiin 0 °C:ssa (jää-  
haude) argonin alla, lisättiin pisaroittain 15 minuutin  
aikana tislattu metyyliasetoasetaatti (420 µl, 3,9 mmol,  
1,3 ekv.). Tulokseksi saatua kirkasta liuosta sekoitet-  
5 tiin 0 °C:ssa 15 minuutissa, jonka jälkeen siihen lisät-  
tiin 1,6 M n-butyylililitiumin heksaaniliuosta (2,25 ml,  
3,6 mmol, 1,2 ekv.) 10 minuutin aikana. Keltaista di-  
anioniliuosta sekoitettiin 0 °C:ssa 15 minuuttia, jonka  
jälkeen se jäähdytettiin -78 °C:seen valmistauduttaessa  
10 fosfonokloridaatin lisäykseen.

Fosfonokloridaatti valmistettiin osan C otsikon  
mukaisesta monometyylietyyliesteristä seuraavaa menetelmää  
noudattaen. Liuokseen, joka sisälsi osassa C valmistetua  
fosfonihappomonometyyliesteriä (960 mg, 2,87 mmol) kui-  
15 vassa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (8 ml), lisättiin tislattua trimetyy-  
lisilyylidietyyliamiinia (750 µl, 5,98 mmol, 2 ekv.),  
ja kirkasta seosta sekoitettiin argonin alla huoneen  
lämpötilassa 1 tunti. Seos haihdutettiin alipaineessa ja  
uudelleen atseotrooppisesti bentseenin (2 x 15 ml) kans-  
20 sa, ja viskoosi öljy jätettiin alipainepumppuun yhdis-  
tetyksi 15 minuutiksi. Öljy liuotettiin kuivaan CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:een  
(8 ml), joka sisälsi kuivaa THF:ä (1 pisara), liuos jääh-  
dytettiin 0 °C:seen (jäähaude), ja siihen lisättiin pi-  
saroittain 5 minuutin aikana argonin alla tislattua  
25 oksalyylikloridia (290 µl, 3,3 mmol, 1,1 ekv.). Sen  
jälkeen kun seosta oli pidetty 0 °C:ssa 15 minuuttia,  
sitä sekoitettiin huoneen lämpötilassa 45 minuuttia ja  
sitten se haihdutettiin alipaineessa. Epäpuhdas öljy tis-  
lattiin atseotrooppisesti kuivan bentseenin (2 x 15 ml)  
30 kanssa, jolloin saatiin haihdutuksen vakuumpumpun avul-  
la suoritettun 15 minuutin kuivauksen jälkeen puhdistama-  
tonta fosfonokloridaattia vaaleankeltaisena öljynä.

Fosfonokloridaatti (noin 2,9 mmol, 1 ekv.), joka  
oli liuotettu kuivaan THF:ään (8 ml), jonka lämpötila  
35 oli -78 °C, siirrettiin putken akutta pisaroittain 30  
minuutin aikana -78 °C:iseen metyyliasetoasetaatti-

anioniliuokseen. Sen jälkeen kun reaktioseosta oli pidetty  $-78^{\circ}\text{C}$ :ssa 30 minuuttia, oranssinruskeaan seokseen lisättiin pisaroittain kylläistä  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :ä (8 ml) ja sen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan. Seos laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin kylläisellä  $\text{NaHCO}_3$ :lla ja kyläläisellä  $\text{NaCl}$ -liuoksella, kuivattiin vedettömällä  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 1,481 g oranssia öljyä. Epäpuhdas öljy puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen adsorbenttina Merckin silikageeliä ja eluenttina heksaani-asetoniseosta (9:1) ja sen jälkeen heksaaniasetoniseosta (1:1). Tuotetjakeet yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 813 mg (62,9 %) haluttua otsikon mukaista vinyylifosfiinihappodiesteriä viskoosina vaaleankeltaisena öljynä. TLC (heksaani-asetoniseos suhteessa 1:1):  $R_f = 0,42$ , UV ja PMA.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,28 (3 H, s), 2,34 (3 H, s), 2,40 (3H, s), 3,15 (2 H, dd,  $J_{\text{H-H}} = 4,7$  Hz,  $J_{\text{H-P}} = 18,2$  Hz), 3,54 (3 H, d,  $J_{\text{H-P}} = 11,6$  Hz), 3,63 (2 H, s), 3,72 (3 H, s), 5,57 (1 H, dd,  $J_{\text{H-H}} = 17,9$  Hz,  $J_{\text{H-P}} = 25,3$  Hz), 6,95 - 7,09 (5 H, m), 7,52 (1 H, dd,  $J_{\text{H-H}} = 17,9$  Hz,  $J_{\text{H-P}} = 22,7$  Hz) ppm  
 $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,0 ( $J_{\text{C-F}} = 3,9$  Hz), 20,6, 45,3 ( $J_{\text{C-P}} = 85,9$  Hz), 49,6, 50,9 ( $J_{\text{C-P}} = 5,8$  Hz), 5,18, 113,6, 115,0, 121,4 ( $J_{\text{C-P}} = 128,9$  Hz), 123,6, 124,7, 128, 187,7, 129,5, 130,3, 130,8, 132,1, 132,4, 136,4, 136,8, 138,2, 140,7, 149,2 ( $J_{\text{C-P}} = 4,9$  Hz), 160,3 ( $J_{\text{C-F}} = 245,1$  Hz), 166,7, 194,4 ( $J_{\text{C-P}} = 4,9$  Hz) ppm.

E) (E)-4- $\overline{\overline{2}}$ -(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etenyyli $\overline{\overline{7}}$ metoksifosfinyyli $\overline{\overline{7}}$ -3-hydroksi-butaanihappo, metyyliesteri

$0^{\circ}\text{C}$ :iseen (jäähaude) liukseen, joka sisälsi osassa D valmsitettua ketonia (585 mg, 1,35 mmol) kuivassa THF:ssä (4 ml), lisättiin kiinteätä  $\text{NaBH}_4$ :ää (51 mg, 1,35 mmol, 1 mooliekv.) ja sen jälkeen pisaroittain kuivaa  $\text{CH}_3\text{OH}$ :ta (1 ml, kuivattu 4 A:n molekyyliseuloilla), ja keltaista seosta sekoitettiin argonin alla  $0^{\circ}\text{C}$ :ssa

30 minuuttia. Seokseen lisättiin 0 °C:ssa reagenssi-  
 laatua olevaa asetonia (6,5 ml) ja sen jälkeen CC-4  
 -silikageeliä (500 mg). Suspensio lämmitettiin huoneen  
 lämpötilaan, suodatettiin lasisintterin läpi, pestiin  
 5 etyyliasetaatilla ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin  
 saatiin 607 mg keltaista öljyä. Epäpuhdas öljy puhdis-  
 tettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen adsor-  
 benttina Merckin silikageeliä (30:1) ja eluenttina pelk-  
 kää etyyliasetaattia. Tuotejakeet haihdutettiin, jolloin  
 10 saatiin 340 mg (57,6 %) haluttua otsikon mukaista alko-  
 holia vaaleankeltaisen öljynä. TLC (etyyliasetatti):  
 R<sub>f</sub> = 0,19, UV ja PMA.

Massaspektri: 435 (M + H)<sup>+</sup> (havaittu)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,90 (2 H, m), 2,27 ja 2,28 (3 H, 2 sing-  
 15 lettiä), 2,34 (3 H, s), 2,39 ja 2,40 (3 H, singlettejä),  
 2,56 (2 H, d), 3,52 (3 H, d, J<sub>H-P</sub> = 11,1 Hz), 3,69 ja  
 3,70 (3 H, 2 singlettiä) 3,79 ja 3,90 (1 H, 2 duplettia),  
 5,52 ja 5,54 (1 H, 2 kaksoisuplettia, J<sub>H-H</sub> = 18 Hz,  
 J<sub>H-P</sub> = 2,48 Hz), 6,95 - 7,02 (5 H, m), 7,52 - 7,54 (1 H,  
 20 2dd, J<sub>H-H</sub> = 18 Hz, J<sub>H-P</sub> = 21,6 Hz) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) (R,S-seos): δ 14,3 (J<sub>C-F</sub> = 3,9 Hz), 20,8,  
 35,4 ja 35,8 (J<sub>C-P</sub> = 100,6 Hz), 42,0 (J<sub>C-P</sub> = 12,7 Hz),  
 50,7 (J<sub>C-P</sub> = 6,8 Hz), 56,5, 63,2 (J<sub>C-P</sub> = 3,9 Hz), 113,8,  
 115,3, 122,9 ja 123,2 (J<sub>C-P</sub> = 122,1 Hz), 123,8, 128,2,  
 25 128,7, 129,0, 130,4, 131,4, 132,3, 132,7, 136,6, 137,0,  
 138,2, 140,8, 148,2 ja 148,8 (J<sub>C-P</sub> = 4,9 Hz), 160,5  
 (J<sub>C-F</sub> = 245,1 Hz), 171,8 ppm.

F. (E)-4-7-(4'-fluori-3,3',5'-trimetyyli-1,1'-  
 bifenyl-2-yyli)etenyyli7hydroksifosfinyyli7-3-hydroksi-  
 30 butaanihappo, dilitiumsuola

Liuokseen, joka sisälsi osassa E valmsitettua di-  
 esterä (339 mg, 0,781 mmol) dioksaanissa (8 ml), lisät-  
 tiin ylimäärin 1,0 N LiOH:ta (2,3 ml, 2,3 mmol, 3 ekv.),  
 ja seosta kuumennettiin 50 °C:ssa (öljyhaude) argonin  
 35 alla 1,5 tuntia. 15 minuutin kuluttua ilmestyi valkoinen  
 sakka. Seos laimennettiin lämpimänä lisäämällä siihen

vettä, kunnes kaikki kiintoaine oli liuennut, minkä jäl-  
 keen se suodatettiin. Suodos haihdutettiin alipaineessa,  
 ja jäännös liuotettiin mahdollisimman pieneen vesimää-  
 rään ja käsiteltiin kromatografisesti HP-20 -hartsilla  
 5 käyttäen eluoidessa lineaarista liuotingradienttia pel-  
 kästä vedestä pelkkään CH<sub>3</sub>OH:hon. Tuotejakeet haihdu-  
 tettiin, valkoinen jäännös liuotettiin veteen (50 ml),  
 ja liuos suodatettiin ja kylmäkuivattiin, jolloin saa-  
 tiin 270 mg (82,7 %) haluttua otsikon mukaista dilutium-  
 10 suolaa hygroskooppisena valkoisena kylmäkuivaustuotte-  
 na. TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH-HOAc-seos suhteessa 8:1:1): R<sub>f</sub> =  
 0,33, UV ja PMA.

Alkuaineanalyysi (C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>FP·2Li + 0,63 mol H<sub>2</sub>O, M =  
 429,57)

15 Laskettu: C, 58,71; H, 5,46; F, 4,42; P, 7,21

Todettu: C, 58,71; H, 5,70; F, 4,18; P, 6,96

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,59 (2 H, multipletti), 2,24 - 2,37

(2 H, 3 multiplettiä, J<sub>H-H</sub> = 8,5 Hz + 4,4 Hz), 2,28

(3 H, dupletti, J<sub>H-F</sub> = 1,8 Hz), 2,30 ja 2,39 (6 H, 2

20 singlettiä), 4,14 (1 H, multipletti), 5,78 (1 H,

J<sub>H-H</sub> = 17,9 Hz, J<sub>H-P</sub> = 20,5 Hz, 6,88 - 7,21 (6 H,

multipletti)

#### Esimerkki 27

25 4-7-(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-  
 2-yyli)etyyli7hydroksifosfinyyli7-3-hydroksibutaani-  
 happo, dilutiumsuola

A) 4-7-(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-  
 bifenyl-2-yyli)etyyli7metoksifosfinyyli7-3-hydroksi-  
 butaanihappo, metyyliesteri

30 Argonilla huuhdottuun liuokseen, joka sisälsi  
 esimerkin 6 osan E mukaista trans-vinyylifosfinaattia  
 (297 mg) CH<sub>3</sub>OH:ssa (6 ml), lisättiin 10 % Pd/C-kata-  
 lyysointia (74 mg, 25 paino-%), ja mustaa suspensiota  
 ravistettiin Parrin laitteessa H<sub>2</sub>:n (2,8 bar) alla 3  
 35 tuntia. Katalyysointori poistettiin suodattamalla seos  
 tiiviisti pakkautuneen piimaan läpi, ja suodos haihdu-

tettiin alipaineessa öljyksi. Ölky kiteytettiin heksaanissa, jolloin saatiin suodatuksen ja alipaineessa kuivauksen jälkeen 267 mg (89,5 %) otsikon mukaista tyydytettyä fosfinaattia valkoisena kiteisenä aineena. TLC (EtOAc):

5 Rf = 0,20, UV ja PMA.

Massaspektri: 437 (M + H)<sup>+</sup> (havaittu)

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,55 - 1,87 (4 H, m), 2,29 ja 2,30 ja 2,31 (6 H, 3 singlettiä), 2,35 (3 H, d, J<sub>H-F</sub> = 2,1 Hz), 2,52 (2 H, m), 2,78 (2 H, m), 3,50 ja 3,55  
10 (3 H, 2 duplettia J<sub>H-P</sub> = 4,3 Hz), 3,71 (3 H, s), 3,86 ja 3,91 (1 H, 2 singlettiä), 4,25 ja 4,39 (1 H, 2 leveätä multiplettiä) ppm.

B) 4-72-(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-  
15 bifenyl-2-yyli)etyyli<sup>7</sup>hydroksifosfinyyli<sup>7</sup>-3-hydroksi-  
butaanihappo, dilitiumsuola

Liukseen, joka sisälsi osassa A valmistettua diesteriä (250 mg, 0,573 mmol) dioksaanissa (6 ml), lisättiin ylimäärin 1,0 N LiOH:ta (1,72 ml, 3 ekv.), ja sesota kuumennettiin 50 °C:ssa (öljyhaude) argonin al-  
20 la 1,5 tuntia. 15 minuutin kuluttua ilmestyi valkoinen sakka. Seos laimennettiin lämpimänä lisäämällä siihen vettä, kunnes kaikki kiintoaine oli liuennut, minkä jälkeen se suodatettiin. Suodos haihdutettiin alipai-  
neessa, ja valkoinen jäännös liuotettiin mahdollisimman  
25 pieneen määrään vettä ja käsiteltiin kromtografisesti HP-20 -hartsilla käyttäen eluenttina ensin pelkkää vettä (kunnes eluaatti oli neutraali) ja sen jälkeen pelkkää CH<sub>3</sub>CH:ta. Tuotejakeet haihdutettiin alipaineessa valkoiseksi kiinteäksi aineeksi, josta poistettiin mah-  
30 dollisesti jäljellä oleva liuotin kahdesti atseotrooppisesti CH<sub>3</sub>C:n kanssa tislaamalla, ja se kuivattiin alipaineessa, jolloin saatiin 131 mg (55 %) haluttua otsikon mukaista dilitiumsuolaa valkoisena kiinteänä aineena. TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH-HOAc-seos suhteessa 8:1:1):  
35 Rf = 0,34, UV ja PMA.



Alkuaineanalyysi ( $C_{21}H_{24}O_5FPLi_2 + 0,95 \text{ mol } H_2O, M = 437,30$ )

Laskettu: C, 57,67; H, 5,97; F, 4,34; P, 7,08

Todettu: C, 57,67; H, 5,90; F, 3,92; P, 7,39

5  $^1H$ -NMR ( $CD_3OD + D_2O$ ):  $\delta$  1,39 - 1,57 (4 H, multipletti) ppm, 2,22 - 2,37 (2 H, multipletti), 2,26 ja 2,38 (6 H, 2 singlettiä), 2,31 (3 H, dupletti,  $J_{H-F} = 1,8 \text{ Hz}$ ), 2,71 - 2,77 (2 H, multipletti), 4,13 - 4,20 (1 H, multipletti, 6,73 - 7,11 (5 H, multipletti, aromaattiset H:t)

10 Esimerkki 28

(E)-4- $\overline{2}$ - $\overline{3}$ -(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyylietyyli)-1H-indol-2-yyli $\overline{7}$ etenyyli $\overline{7}$ hydroksifosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsua

15 A)  $\overline{2}$ - $\overline{3}$ -(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyylietyyli)-1H-indol-2-yyli $\overline{7}$ -2-hydroksietyyli $\overline{7}$ fosfonihappo, dimetyyli-esteri

-78- $^{\circ}C$ :iseen (asetoni- $CO_2$ -haude) liuokseen, joka sisälsi metyyli dimetyylifosfonaattia (1,35 ml, 12,42 mmol, 1,6 ekv.) kuivassa THF:ssä (20 ml) lisättiin pisaroittain 15 minuutin aikana 1,6 M n-BuLi:n heksaaniliuota (7,3 ml, 11,6 mmol, 1,5 ekv.), ja tulokseksi saatua valkoista suspensiota sekoitettiin argonin alla -78  $^{\circ}C$ :ssa 1 tunti. Anioniin, jota pidettiin -78  $^{\circ}C$ :ssa, lisättiin pisaroittain 10 minuutian aikana esimerkin 7 osan E mukainen indolialdehydi (2,183 g, 7,76 mmol) kuivassa THF:ssä (8 ml), ja tulokseksi saatua vaaleanoranssia suspensiota sekoitettiin -78  $^{\circ}C$ :ssa 30 minuuttia. Seokseen lisättiin pisaroittain kyllästä  $NH_4Cl$ :ä (10 ml), seos lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja sille suoritettiin partitio veden ja etyyliasetaatin kesken, ja orgaaninen faasi pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin vedettömällä  $Na_2SO_4$ :llä ja haihdutettiin, jolloin saatiin 3,19 g valkosita kiinteätä ainetta. Epäpuhdasta kiinteoa ainetta trituroitiin lämpimän heksaanin kanssa, jolloin saatiin 2,967 g (94,3 %) puhdasta otsikon

mukaista hydroksifosfonaattia valkoisena kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 161 - 162 °C. TLC (heksaani-asetoniseos suhteessa 1:1): Rf = 0,29, UV ja PMA.

Alkuaineanalyysi (C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>NPF):

- 5 Laskettu: C, 62,21; H, 6,22; N, 3,46; F, 4,69; P, 7,64  
 Todettu: C, 62,34; H, 6,32; N, 3,30; F, 4,61; P, 7,32  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,69 ja 1,74 (6 H, 2 duplettia), 2,18 ja 2,56 (2 H, 2 multipllettia), 3,61 (1 H), 3,67 ja 3,71 (6 H, 2 duplettia, J<sub>H-P</sub> = 11 Hz), 5,32 (1 H, m), 5,50 (1 H, m), 7,04 - 7,25 (4 H, m), 7,33 - 7,39 (2 H, kvartetti), 7,52 (2 H, AB-kvartetti) ppm  
 10 <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 21,1, 21,3, 33,1 (J<sub>C-P</sub> = 136,3 Hz), 48,3, 52,6 ja 52,7 (J<sub>C-P</sub> = 5,7 Hz), 62,1 (J<sub>C-P</sub> = 3,8 Hz), 112,5, 114,3, 115,1, 115,4, 119,5, 120, 122, 128,1, 15 130,6, 131,9, 132,0, 134,8, 134,9, 135,2, 161,8 J<sub>C-F</sub> = 246,1 Hz) ppm

B) Trans-2-3-(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyylietyyli)-1H-indol-2-yyli7etenyyli7fosfonihappo, dime-tyyliesteri

- 20 Osassa A valmistettuun hydroksifosfonaattiin (2,60 g, 6,43 mmol), joka oli liuotettu lämpimään bentseeniin (20 ml), lisättiin pTsoH·H<sub>2</sub>O:ta (122 mg, 0,1 ekv.), ja seosta reflukositiin 4 A:n molekyyli-seuloja sisältävän Soxhlet-laitteen läpi argonin alla  
 25 1 tunti. Keltainen liuos jäädytettiin ja laimennettiin etyyliasetaatilla, ja orgaaninen faasi pestiin kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>:lla (kahdesti) ja kylläisellä NaCl:llä, kuivattiin sitten vedettömällä Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin, jolloin saatiin 2,238 g (89,9 %) puhdasta otsi-  
 30 kon mukaista trans-vinyylifosfonaattia vaaleankeltaisina levymäisinä kiteinä, joiden sulamispiste oli 153 - 155 °C. TLC (heksaani-asetoniseos suhteessa 1:1): Rf = 0,33, UV ja PMA.

Massaspektri: 388 (M + H)<sup>+</sup> (havaittu)

- 35 Alkuaineanalyysi (C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>PNF):  
 Laskettu: C, 65,11; H, 5,98; N, 3,62; F, 4,90; P, 7,99  
 Todettu: C, 65,27; H, 6,03; N, 3,48; F, 5,11; P, 7,98

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 1,67 (6 H, dupletti), 3,68 (6 H, d,  $J_{\text{H-P}} = 11,6$  Hz), 4,90 (1 H, septetti), 5,73 (1 H, dd,  $J_{\text{H-H}}(\text{trans}) = 18$  Hz,  $J_{\text{H-P}} = 18,2$  Hz), 7,05 - 7,56 (8 H, m), 7,64 (1 H, dd,  $J_{\text{H-H}} = 17,9$  Hz,  $J_{\text{H-P}} = 23,7$  Hz), ppm

5  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 21,7, 47,8, 52,2, ( $J_{\text{C-P}} = 5,7$  Hz), 111,8, 115,4, 115,7, 118,5 ( $J_{\text{C-P}} = 43,5$  Hz), 120,1, 120,2, 123,4, 128,2, 130,5, 130,7, 131,1, 131,7, 135,9, 137,9 ( $J_{\text{C-P}} = 7,6$  Hz), 161,9 ( $J_{\text{C-F}} = 246$  Hz) ppm

10 C) Trans- $\underline{2}$ - $\underline{3}$ -(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyyli-etyyli)-1H-indol-2-yyli $\underline{7}$ etenyyli $\underline{7}$ fosfonihappo, monometyyliesteri

Osassa B valmistettu dimetyylifosfonaatti (1,787 g, 4,61 mmol) liuotettiin lämpimään dioksaaniin (12 ml), liuokseen lisättiin 1,0 N LiOH:ta (6,9 ml, 6,9 mmol, 15 1,5 ekv.), ja seosta kuumennettiin  $75^\circ\text{C}$ :ssa (öljyhau- de) argonin alla 30 minuuttia. Seos jäädytettiin, teh- tiin happamaksi 1,0 N HCl:llä (8 ml) ja uutettiin etyy- liasetaatilla (kahdesti), orgaaninen faasi pestiin ve- dellä (kahdesti) ja kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivat- tiin vedettömällä  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä ja haihdutettiin, jolloin 20 saatiin 1,859 g keltaista öljyä. Öljy liuotettiin läm- pimään heksaaniin, liuos jäädytettiin, ja tuotteen annettiin kiteytyä, jolloin saatiin 1,657 g (96,1 %) monohappoa vaalenakeltaisena kiinteänä aineena, jonka 25 sulamispiste oli  $181 - 183^\circ\text{C}$ .

Alkuaineanalyysi ( $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{PNF}$ ):

Laskettu: C, 64,02; H, 5,70; N, 3,73; F, 5,06; P, 8,25

Todettu: C, 64,02; H, 5,87; N, 3,64; F, 5,26; P, 7,90

TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{CH}_3\text{OH}$ -HOAc-seos suhteessa 20:1:1):  $R_f =$

30 0,26, UV ja PMA

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 1,66 (6 H, dupletti), 3,64 (3 H, dup- letti,  $J_{\text{H-P}} = 11,6$  Hz), 4,89 (1 H, septetti), 5,81 (1 H, dd,  $J_{\text{H-H}} = 17,9$  Hz,  $J_{\text{H-P}} = 18,5$  Hz), 7,06 - 7,64 (9 H, multipletti) ppm

35  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 21,8, 47,9, 52,1, ( $J_{\text{C-P}} = 5,7$  Hz), 112,0, 115,5, 115,8, 116,1, 119,0 ( $J_{\text{C-P}} = 9,5$  Hz),

120,2, 120,4, 123,5, 128,3, 130,4, 130,8, 131,2, 131,8,  
131,9, 136,2, 136,8 ( $J_{C-P} = 7,6$  Hz), 161,9 ( $J_{C-F} = 246$  Hz)  
ppm

5 D) 4- $\overline{2}$ - $\overline{3}$ -(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyylietyyli)-  
1H-indol-2-yyli $\overline{7}$ etenyyli $\overline{7}$ metoksifosfinyyli $\overline{7}$ -3-oksobutaani-  
happo, metyyliesteri

Fosfonikloridaatti valmistettiin seuraavaa mene-  
telmää noudattaen: Liuokseen, joka sisälsi osassa C val-  
mistettua fosfonihapon monometyyliesteriä (1,564 g,  
10 4,19 mmol, 1 ekv.) kuivassa  $CH_2Cl_2$ :ssa (10 ml), lisättiin  
tislattu (dietyyliamino)triemtyylisilaania (1,05 ml,  
8,38 mmol, 2 ekv.), ja seosta sekoitettiin argonin alla  
huoneen lämpötilassa 1 tunti. Seos haihdutettiin alipai-  
neessa, jäännös liuotettiin bentseeniin (20 ml), liuos  
15 haihdutettiin alipaineessa, ja viskoosi öljy jätettiin  
vakuumpumppuun yhdistetyksi 15 minuutin ajaksi. Liuos,  
joka sisälsi puhdistamatonta silyloitua happoa kuivassa  
 $CH_2Cl_2$ :ssa (10 ml), joka sisälsi kuivaa DMF:ä (1 pisara),  
jäähdytettiin  $0^\circ C$ :seen ja siihen lisättiin pisaroittain  
20  $(COCl)_2$ :ta (400 ml, 4,61 mmol, 1,1 ekv.), ja seosta se-  
koitettiin argonin alla  $0^\circ C$ :ssa 15 minuuttia ja sen  
jälkeen huoneen lämpötilassa 45 minuuttia. Keltainen seos  
haihdutettiin alipaineessa, jäännös liuotettiin bentsee-  
niin (20 ml), ja liuos haihdutettiin alipaineessa ja jä-  
25 tettiin vakuumpumppuun yhdistetyksi 15 minuutin ajak-  
si, jolloin saatiin puhdistamaton fosfonokloridaattia  
viskoosina keltaisena öljynä. Liuos, joka sisälsi fosfo-  
nokloridaattia kuivassa THF:ssä (8 ml) ja jonka lämpö-  
tila oli  $-78^\circ C$ , siirrettiin putkea pitkin pisaroittain  
30 20 minuutin aikana  $-78^\circ C$ :iseen metyyliasetoasetaatti-  
dianioniliuokseen, joka valmistettiin esimerkissä 26 ku-  
vatulla tavalla metyyliasetoasetaatista (590  $\mu$ l,  
5,45 mmol, 1,3 ekv.), 60-%:isesta NaH:n öljydispersiosta  
(235 mg, 5,87 mmol, 1,4 ekv.), 1,6 M n-butyylilitiumis-  
35 ta (3,1 ml, 5,03 mmol, 1,2 ekv.) ja THF:stä (10 ml).  
Oranssia reaktioseosta sekoitettiin  $-78^\circ C$ :ssa 30 mi-

- nuuttia, jonka jälkeen siihen lisättiin pisaroittain kyllästä  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :ä ja seoksen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan. Seokselle suoritettiin partitio etyyliasettaatin ja veden kesken, ja orgaaninen faasi pestiin kyl-
- 5 läisellä  $\text{NaHCO}_3$ :lla ja kylläisellä  $\text{NaCl}$ :llä, kuivattiin sitten vedettömällä  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä ja haihdutettiin, jolloin saatiin 2,080 g keltaista öljyä. Epäpuhdas öljy puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen adsorbenttina Merckin silikageeliä ja eluenttina  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  EtOAc-
- 10 seosta (7:3). Tuotejakeet yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 519 mg (26,3 %) haluttua otsikon mukaisista trans-fosfinaattia vaaleankeltaista öljyä. TLC (heksaani-asetoniseos suhteessa 1:1):  $R_f = 0,48$  UV ja PMA. Massaspektri: 472 (M + H)<sup>+</sup> (havaittu)
- 15 <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,66 + 1,71 (6 H, 2 duplettia), 1,68 (2 H, m), 3,23 (2 H, dupletti), 3,54 (3 H, d), 3,72 (3 H, s), 4,90 (1 H, septetti), 5,76 (1 H, dd,  $J_{\text{H-H}} = 18$  Hz), 7,10 - 7,85 (8 H, m), 7,66 (1 H, dd,  $J_{\text{H-H}} = 18$  Hz) ppm
- 20 <sup>13</sup>C-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21,8, 45,7 ( $J_{\text{C-P}} = 87,1$  Hz), 47,9, 50,0, 51,5 ( $J_{\text{C-P}} = 5,7$  Hz), 52,3, 111,9, 115,5, 118,8 ( $J_{\text{C-P}} = 104,1$  Hz), 119,8, 120,2, 120,3, 123,6, 128,2, 130,4, 130,8, 131,8, 131,9, 136,1, 139,2 ( $J_{\text{C-P}} = 5,6$  Hz), 161,9 ( $J_{\text{C-F}} = 246$  Hz), 167,0, 194,6 ( $J_{\text{C-P}} = 3,8$  Hz) ppm
- 25 E) (E)-4-72-3-(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyylietyyli)-1H-indol-2-yyli7etenyyli7metoksifosfinyyli7-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri
- 15-<sup>o</sup>C:iseen (suola-jäähaude) liuokseen, joka sisälsi osassa D valmistettua ketonai (519 mg, 1,1 mmol)
- 30 kuivassa absoluuttisessa EtOH:ssa (8 ml, kuviattu 3 Å:n molekyyliuseuloilla), lisättiin kiinteätä  $\text{NaBH}_4$ :ä (42 mg, 1,1 mmol), ja keltaista seosta sekoitettiin argonin alla -15 <sup>o</sup>C:ssa 20 minuuttia. Seokseen lisättiin asetonia (0,5 ml) ja sen jälkeen CC-4 -silikageeliä
- 35 (500 mg). Seos lämmitettiin huoneen lämpötilaan, suodatettiin, pestiin etyyliasetaatilla ja haihdutettiin ali-

paineessa, jolloin saatiin 512 mg keltaista vaahtoa. Epäpuhtas vaahto puhdistettiin flash-kromatografiakäsitte-  
lyllä käyttäen adsorbenttina Merckin silikageeliä ja elu-  
enttina ensin etyyliasetaatti-asetoniseosta (4:1) ja sen  
5 jälkeen pelkkää asetonia. Tuotejakeet haihdutettiin, jol-  
loin saatiin 317 mg (60,9 %) haluttua otsikon mukaista  
alkoholia keltaisena öljynä. TLC (EtOAc-asetoniseos suh-  
teessa 4:1):  $R_f = 0,21$ , UV ja PMA.

Massaspektri: 474 (M + H)<sup>+</sup> (havaittu)

10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,68 (6 H, dupletti), 1,97 (2 H, m),  
2,58 (2 H, d), 3,61 (3 H, d,  $J_{H-P} = 11$  Hz), 3,68 (3 H, s),  
3,95 + 4,04 (1 H, 2 duplettia), 4,40 (1 H, bm), 4,95  
(1 H, spetetti), 5,78 (1 H, dd,  $J_{H-H} = 17,4$  Hz,  $J_{H-P} =$   
23,2 Hz), 7,05 - 7,77 (9 H, m) ppm

15 <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 21,7, 34,9 + 36,3 ( $J_{C-P} = 20,8$  Hz),  
42,0 ( $J_{C-P} = 13,2$  Hz), 47,8, 50,8 ( $J_{C-P} = 5,6$  Hz),  
51,6, 63,1 ( $J_{C-P} = 15,1$  Hz), 111,8, 115,4, 115,7, 118,6,  
119,9 + 121,8 ( $J_{C-P} = 18,9$  Hz), 120,1, 123,4, 128,2,  
130,6, 130,7, 131,1, 131,7, 131,9, 135,8, 138,0 ja 138,5  
20 ( $J_{C-P} = 5,7$  Hz), 161,8 ( $J_{C-F} = 246,1$  Hz), 171,7, 171,8  
ppm

F) (E)-4-2-3-(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyyli-  
etyyli)-1H-indol-2-yyli<sup>7</sup>etenyyli<sup>7</sup>hydroksifosfinyyli<sup>7</sup>-3-  
hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola

25 Liuokseen, joka sisälsi osassa E valmsitettua  
hydroksidiesteriä (264 mg, 0,558 mmol) dioksaanissa  
(6 ml) ja jota sekoitettiin, lisättiin 1,0 N LiOH:ta  
(1,95 ml, 3,5 ekv.), ja seosta kuumennettiin 70 °C:ssa  
(öljyhaude) argonin alla 20 minuuttia. Seoksen annettiin  
30 jäähtyä, se laimennettiin vedellä, suodatettiin ja haih-  
dutettiin alipaineessa, ja jäännös liuotettiin pieneen  
määrään vettä (1 - 2 ml) ja käsiteltiin kromatografi-  
sesti HP-20 -hartsilla käyttäen eluenttina ensin vet-  
tä (kunnes eluaatti oli neutraali, 3 - 4 kertaa pyl-  
vään tilavuus) ja sen jälkeen CH<sub>3</sub>OH-H<sub>2</sub>O-seosta (75:25).  
35 Tuotejakeet haihdutettiin, jäännös liuotettiin veteen

(50 ml), ja liuos suodatettiin ja kylmäkuivattiin, jolloin saatiin 217 mg (85,1 %) haluttua otsikon mukaista dilitiiumsuolaa valkoisena kylmäkuivaustuotteena. TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH-HOAc-seos suhteessa 8:1:1): R<sub>f</sub> = 0,08, UV ja PMA.

Alkuaineanalyysi (C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>NPF·2Li + 1,62 mol H<sub>2</sub>O):

Laskettu: C, 56,78; H, 5,44; N, 2,88; F, 3,91; P, 6,37

Todettu: C, 56,76; H, 5,64; N, 2,58; F, 3,60; P, 6,77

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,67 (6H, dupletti), 1,73 (2 H, multipletti), 2,38 (2 H, AB-kvartetidupletti, J<sub>AB</sub> = 15 Hz, J<sub>AX</sub> = 8 Hz, J<sub>BX</sub> = 4,8 Hz), 4,24 (1H, multipletti), 5,06 (1 H, septetti), 6,09 (1 H, J<sub>HH</sub> = 17,6 Hz, J<sub>HP</sub> ) 19,4 Hz), 7,02 - 7,61 (9 H, multipletti)

Esimerkki 29

(S)-4-2-1-(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyylietyyli)-1H-indolin-2-yyli<sup>7</sup>etyyli<sup>7</sup>hydroksifosfinyyli<sup>7</sup>-3-hydroksibutaanihappo, dilitiiumsuola

A) 4-metyyli-2-oksopentaanihappo, etyyliesteri

4-metyyli-2-oksopentaanihapon natriumsuola (25 g)

liuotettiin mahdollisimman pieneen määrään vettä, liuoksen pH säädettiin väkevällä HCl:llä arvoon 1, ja sen jälkeen liuos uutettiin useaan kertaan CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:lla. Vesifaasi kyllästettiin NaCl:llä ja takainuutettiin kahdesti CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:lla. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin kyläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin vedettömällä Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin, jolloin saatiin 17,7 g vapaata happoa viskoosina öljynä.

Seokseen, joka sisälsi happoa (17,7 g, 136 mmol) kuivassa bentseenissä (200 ml), lisättiin diatsabisyklo- undekaania (DBU) (30,4 ml, 136,2 mmol, 1 ekv.), jolloin seurauksena oli eksoterminen reaktio ja geelimäisen kiteisen suolan muodostuminen. Seokseen lisättiin etyyli- jodidia (10,9 ml, 1 ekv.), ja sitä sekoitettiin mekaanisesti argonin alla 3 tuntia. Saostuneet suolat poistettiin suodattamalla, ja suodos pestiin kertaalleen pienellä määrällä vettä (50 ml) ja kyläisellä NaCl-

liuksella ja kuivattiin sitten vedettömällä  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä. Bentseeni poistettiin ilmakehän paineessa tislamalla ja jäljelle jäänyt keltainen neste tislattiin alipaineessa, jolloin saatiin 6,46 g (35,1 %) haluttua otsikon mukais-

5 ta esterä kirkkaana vaaleankeltaisena nesteenä, jonka kiehumispiste oli 65 - 66 °C (5 mmHg). TLC (heksaani-asetoniseos suhteella 9:1):  $R_f = 0,55$ , PMA (vaaleansininen).

Massaspektri: 159 (M + H)<sup>+</sup> (havaittu)

10 B) 4-metyyli-2-(2-fenylihydratsono)pentaanihappo, etyyliesteri

Liukseen, joka sisälsi osassa A valmistettua etyyliesteriä (5 g, 31,6 mmol) kuivassa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa (30 ml), lisättiin pisaroittain 5 minuutian aikana fenyylihydratsiini (3,3 ml, 33,2 mmol, 1,05 ekv.), ja tulokseksi saatua keltaista seosta sekoitettiin argonin alla huoneen lämpötilassa 3 tuntia 4 Å:n molekyyliseulojen päällä. Seos kuivattiin vedettömällä  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä, suodatettiin ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 8,105 g oranssia öljyä. Öljy puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen adsorbenttina LPS-1-silikageeliä ja eluenttina heksaani-etyyliasetatiseosta. Tuotejakeet haihdutettiin, jolloin saatiin 6,8 g (86,7 %) puhdasta otsikon mukaisista hydratsonia ja 848 g (10,8 %) otsikon mukaisen hydratsonin geometrinen isomeeria. Kokonaissaanto oli 97,5 %. TLC (heksaaniasetoniseos suhteessa 9:1): geometrinen isomeerien  $R_f = 0,42$  ja 0,64, UV ja PMA.

15  
20  
25

Massaspektri: 249 (M + H)<sup>+</sup> (havaittu)

30 C) 3-(1-metyylietyyli)-1H-indoli-2-karboksylihappo, etyyliesteri

Liukseen, joka sisälsi osassa B valmistettua hydratosinia (6,8 g, 27,4 mmol) absoluuttisessa etanolissa (50 ml, kuivattu 3 Å:n molekyyliseuloilla), puhallettiin kaasumaista HCl:ä 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Eksoetermiselle reaktiolle oli tunnusomaista

35



värin muuttuminen keltaisesta punaisen kautta syvän-  
vihreäksi, mitä seurasi  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :n saostuminen. Suspensiota  
sekoitettiin vielä 20 minuuttia Drieriten alla, jonka jäl-  
keen se kaadettiin jääkylmään veteen (50 ml). Etanoli  
5 poistettiin alipaineessa, ja jäännökselle suoritettiin  
partitio etyyliasetaatin ja veden kesken. Vesikerros  
uutettiin etyyliasetaatilla (kahdesti), ja yhdistetyt  
orgaaniset faasit pestiin vedellä ja kylläisellä  $\text{NaCl}$ -  
liuoksella, kuivattiin sitten vedettömällä  $\text{MgSO}_4$ :llä ja  
10 haihdutettiin, jolloin saatiin 4,969 g vihreätä kiin-  
teätä ainetta. Puhdistamaton kiintoaine liuotettiin  
kuumaan heksaaniin, liuos käsiteltiin aktiivihiilellä  
(Darco), suodatettiin tiiviisti pakkautuneen piimaan  
läpi ja väkevöitiin 30 - 50 ml:n tilavuuteen, ja tuot-  
15 teen annettiin kiteytyä keltaisesta liuoksesta. Saostu-  
neet kiteet kerättiin talteen suodattamalla, huuhdot-  
tiin kylmällä heksaanilla ja kuivattiin, jolloin saa-  
tiin 4,34 g (68,5 %) puhdasta otsikon mukaista indolia  
valkoisina neulasina, joiden sulamispiste oli 80 - 81 °C  
20 ja joilla oli asianmukainen  $^1\text{H-NMR}$ -spektri (270 Mhz,  
 $\text{CDCl}_3$ ). TLC (heksaani-asetoniseos suhteessa 9:1):  
 $R_f = 0,42$ , UV j PMA.

Huomautus: hydratsonilla ja indolilla on sama  
 $R_f$ -arvo, mutta indolilla on kirkkaanpurppurainen fluore-  
25 senssi.

Massaspektri: 232 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup> (havaittu)

Alkuaineanalyysi ( $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ ):

Laskettu: C, 72,70; H, 7,41; N, 6,06

Todettu: C, 72,67; H, 7,57; N, 6,00

30 D) 1-(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyylietyyli)-1H-  
indoli-2-karboksyylihappo, etyyliesteri

Liuokseen, joka sisälsi osassa C valmistettua  
indolia (3,937 g, 17 mmol) ja 1-bromi-4-fluoribentsee-  
niä (9,34 ml, 85 mmol, 5 ekv.) kuivassa DMF:ssä (15 ml),  
35 lisättiin kupari(I)oksidia (245 mg, 1,7 mmol, 0,1 ekv.),  
ja seosta refluksoitiin argonin alla 17 tuntia. Lisättiin

lisää bromidia (9,34 ml, 5 ekv.) ja  $\text{Cu}_2\text{O}$ :ta (245 mg, 0,1 ekv.), ja refluksointia jatkettiin 6 tuntia, lisät-  
 tiin lisää  $\text{Cu}_2\text{O}$ :ta (730 mg, 5,1 mmol), ja refluksointia  
 jatkettiin vielä 60 lisätuntia. DMF ja ylimääräinen bro-  
 5 midi tislattiin pois alipaineessa, jäljelle jäänyt orans-  
 si öljy liuotettiin etyyliasetaattiin, ja liuos suodatet-  
 tiin tiiviisti pakkautuneen piimaan läpi, pestiin kyl-  
 läiselle  $\text{NaHCO}_3$ :lla ja kylläisellä  $\text{NaCl}$ :llä, kuivat-  
 tiin sitten vedettömällä  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä ja haihdutettiin,  
 10 jolloin saatiin 5,385 g (97,2 %) haluttua, puhdistama-  
 tonta, otsikon mukaista indolia oranssina öljynä. TLC  
 (heksaani-asetoniseos suhteessa 9:1):  $R_f = 0,29$ , UV ja  
 PMA.

E) 1-(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyylietyyli)-1H-  
 15 indoli-2-metanoli

Kylmään (0 °C, jäähaude) kuivaan eetteriin  
 (24 ml), jota pidettiin argonin alla, lisättiin kiin-  
 teätä  $\text{LiAlH}_4$ :ää (907 mg, 23,9 mmol, 1,5 mooliekv.) ja  
 sen jälkeen pisaroittain 10 minuutin aikana osassa D  
 20 valmistettua indoliesteriä (5,185 g, 15,9 mmol) kuivas-  
 sa  $\text{Et}_2\text{O}$ :ssa (10 ml). Seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 1 tun-  
 ti, jonka jälkeen siihen lisättiin 0 °C:ssa perätysten ja  
 pisaroittain vettä (910  $\mu\text{l}$ ), 15-%:ista  $\text{NaOH}$ :ta (910  $\mu\text{l}$ )  
 ja vettä (2,73 ml). Suspensio suodatettiin tiiviisti  
 25 pakkautuneen piimaan päälle sijoitetun vedettömän  
 $\text{MgSO}_4$ :n läpi, ja suodos haihdutettiin kirkkaaksi vä-  
 rittömäksi öljyksi. Öljy kiteytyi vähitellen heksaa-  
 nista, jolloin saatiin kahdessa erässä (4,10 g (3,771 g +  
 0,333 g, 90,9 %) puhdasta otsikon mukaista indolialko-  
 30 holia valkoisina raemaisina kiteinä, joiden sulamispis-  
 te oli 81 - 82 °C.

Massaspektri: 284 (M + H)<sup>+</sup> (havaittu)

Alkuaineanalyysi ( $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NOF}$ ):

Laskettu: C, 76,30; H, 6,40; N, 4,94; F, 6,71

35 Todettu: C, 76,59; H, 6,31; N, 4,93; F, 6,49

F) 1-(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyylietyyli)-1H-indoli-2-karboksaldehydi

Liukseen, joka sisälsi Dess-Martin-perjodinaania (6,46 g, 15,24 mmol) kuivassa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :lla (30 ml), lisät-  
 5 tiin kuivaa t-butanolia (1,44 ml, 15,24 mmol, 1 ekv.);  
 kuivattu 4 Å:n molekyyliseuloilla), ja seosta sekoitet-  
 tiin sen jälkeen huoneen lämpötilassa argonin alla 15 mi-  
 nuuttia. Siihen lisättiin pisaroittain 10 minuutin aikana  
 liuos, joka sisälsi osassa E valmistettua indoliaalkoholia  
 10 (3,599 g, 12,7 mmol) kuivassa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa (13 ml), ja  
 vaaleankeltaista seosta sekoitettiin huoneen lämpötilas-  
 sa argonin alla 30 minuuttia. Reaktioseos lisättiin liukok-  
 seen, joka sisälsi natriumtiosulfaattia (14,06 g, 89 mmol,  
 7 ekv.) vastavalmistetussa 1 N  $\text{NaHCO}_3$ :ssa (40 ml) ja  
 15 seosta sekoitettiin 10 minuuttia. Vesifaasi erotettiin,  
 ja orgaaninen faasi pestiin 1,0 N  $\text{NaHCO}_3$ :lla (kahdesti),  
 vedellä ja kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin sit-  
 ten vedettömällä  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä ja haihdutettiin, jolloin  
 saatiin 3,877 g keltaista öljyä. Epäpuhdas öljy puhdis-  
 20 tettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen adsor-  
 benttina LPS-1 -silikageeliä ja eluenttina heksaani-  
 eetteriseosta (40:1). Tuotejakeet haihdutettiin, jolloin  
 saatiin 3,118 g (87,3 %, saanto puhdistamattomana) raa-  
 katuotetta. Uudelleenkiteytys kertaalleen kuumasta hek-  
 25 saanista tuotti tulokseksi 2,643 g (74 %) puhdasta otsi-  
 kon mukaista aldehydiä valkoisina höytyisinä neulasina,  
 joiden sulamispiste oli 114 - 116 °C. Massaspektri:  
 282 (M + H)<sup>+</sup> (havaittu). TLC (heksaani- $\text{Et}_2\text{O}$ -seos suh-  
 teessa 7:3): Rf = 0,51, UV ja PMA.

30 Alkuaineanalyysi ( $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NOF}$ ):  
 Laskettu: C, 76,85; H, 5,73; N, 4,98; F, 6,75  
 Todettu: C, 76,87; H, 5,63; N, 4,89; F, 6,88

G) 2-(2,2-dibromietenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyylietyyli)-1H-indoli

-15<sup>o</sup>C:iseen (suola-jäähaude) liuokseen, joka sisälsi osassa F valmistettua aldehydiä (4,52 g, 17,22 mmol, 3 ekv.) kuivassa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (25 ml), lisättiin pisaroit-  
 5 tain 10 minuutin aikana CBr<sub>4</sub>:ä (2,86 g, 8,61 mmol, 1,5 ekv.) liuotetuna kuivaan CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:een (10 ml), ja tulokseksi saatua tummaa oranssinpunaista liuosta sekoitettiin argonin alla -15<sup>o</sup>C:ssa 15 minuuttia. Seokseen li-  
 10 sätettiin -15<sup>o</sup>C:ssa kylläistä NaHCO<sub>3</sub>:a, syntynyt seos laimennettiin CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:lla, ja orgaaninen faasi pestiin kyläläisellä NaHCO<sub>3</sub>:lla ja kylläisellä NaCl:llä, kuivattiin sitten vedettömällä Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin, jolloin saatiin 8,9 g punaista kiinteätä ainetta. Epäpuhdas kiin-  
 15 teä aine puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen adsorbenttina LPS-1 -silikageeliä ja eluenttina heksaani-eetteriseosta (100:1). Tuotejakeet haihdutettiin, jolloin saatiin 2,017 g (80,6 %) puhdasta otsikon mukais-  
 20 ta vinyylidibromidia vaaleankeltaisina kiteinä, joiden sulamispiste oli 123 - 124<sup>o</sup>V. TLC (heksaani-eetteriseos suhteessa 9:1): R<sub>f</sub> = 0,67, UV ja PMA.

Massaspektri: 438 (M + H)<sup>+</sup> (havaittu)

Alkuaineanalyysi (C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>NFBr<sub>2</sub>):

Laskettu: C, 52,20; H, 3,69; N, 3,20; F, 4,35; Br, 36,56  
 25 Todettu: C, 52,25; H, 3,69; N, 3,18; F, 4,24; Br, 36,59

H) 2-etynyyli-1-(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyylietyyli)-1H-indoli

-78<sup>o</sup>C:iseen (CO<sub>2</sub>-asetonihaude) kuivaan THF:ään (10 ml) lisättiin argonin alla 1,6 M n-butyylilitiumin  
 30 heksaaniliuosta (5,5 ml, 8,8 mmol, 2,2 ekv.) ja pisaroit-  
 tain 5 minuutin aikana liuos, joka sisälsi osassa G valmistettua vinyylidibromidia (1,749 g, 4 mmol) kuivassa THF:ssä (10 ml). Keltaista seosta sekoitettiin  
 -78<sup>o</sup>C:ssa 20 minuuttia, jonka jälkeen siihen lisät-  
 35 tiin kylläistä NH<sub>4</sub>Cl:ä (10 ml). Huoneen lämpötilaan lämmittämisen jälkeen seos laimennettiin etyyliasetaa-



- joka sisälsi kuivaa DMF:ä (1 pisara), jäähdytettiin 0 °C:seen (jäähaude) ja siihen lisättiin pisaroittain 5 minuutin aikana tislattua (COCl)<sub>2</sub>:ta (655 µl, 7,5 mmol, 1,1 ekv.). Keltaista seosta sekoitettiin argonin alla
- 5 0 °C:ssa 15 minuuttia ja huoneen lämpötilassa 45 minuuttia. Seos haihdutettiin alipaineessa ja uudelleen bentseenin (2 x 20 ml) kanssa ja jätettiin vakuumpumppuun yhdistetyksi 15 minuutiksi, jolloin saatiin puhdistamaton fosfonokloridaattia keltaisena viskoosina öljynä.
- 10 -78-°C:iseen liuokseen (CO<sub>2</sub>-asetonihaude), joka sisälsi osassa H valmistettua indoliasetyleeninä (1,084 g, 3,90 mmol, 1 ekv.) kuivassa THF:ssä (10 ml), lisättiin pisaroittain 10 minuutin aikana 1,6 M n-butyylilitiumin heksaaniliuosta (2,44 ml, 3,9 mmol, 1 ekv.), ja purpuranväristä suspensiota sekoitettiin argonin alla
- 15 -78 °C:ssa 30 minuuttia. Anioni lisättiin putkea pitkin pisaroittain 30 minuutin aikana -78-°C:isena liuokseen, joka sisälsi fosfonokloridaattia kuivassa THF:ssä (10 ml) ja jonka lämpötila oli -78 °C. Tummanruskeata seosta
- 20 sekoitettiin -78 °C:ssa 30 minuuttia, jonka jälkeen siihen lisättiin pisaroittain kylläistä NH<sub>4</sub>Cl:ä (10 ml). Seos lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja sille suoritettiin partitio etyyliasetaatin ja kylläisen NH<sub>4</sub>Cl:n kesken, ja orgaaninen faasi pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin vedettömällä Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin, jolloin saatiin 1,968 g (71,1 %) otsikon mu-
- 25 kaista asetyleenistä fosfinaattia vaaleankeltaista öljyä. TLC (heksaani-asetoniseos suhteessa 7:3): R<sub>f</sub> = 0,25, UV ja PMA.
- 30 Massaspektri: 710 (M + H)<sup>+</sup> (havaittu)
- K) (S)-3-1-(1,1-dimetyylietyyli)difenyyli-silyl7oksi7-4-2-1-(4-fluorifenyyli-3-(1-metyylietyyli)-1H-indol-2-yyli7etyyli7metoksifosfinyyli7-butaanihappo, metyyliesteri
- 35 Argonilla huuhdottuun liuokseen, joka sisälsi osassa J valmistettua asetyleeniä (950 mg) CH<sub>3</sub>OH:ssa

(10 ml), lisättiin 10 % Pt/C -katalysaattoria (238 mg, 25 paino-%), ja mustaa suspensiota sekoitettiin H<sub>2</sub>-kaasu-kehän (1 bar) alla yön yli. Katalysaattori poistettiin suodattamalla seos Millipore-polykarbonaattisuodattimen (0,4 µm) ja esisuodattimen läpi, ja suodos haihdutettiin alipaineessa keltaiseksi öljyksi. Epäpuhdas öljy puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen adsorbenttina Merckin silikageeliä ja eluenttina heksaani-etyyliasetaatiseosta (8:2). Tuotejakeet haihdutettiin, jolloin saatiin 915 mg (86,7 %) puhdasta otsikon mukaista tyydytettyä fosfinaattia valkoisena vaahtona. TLC (EtOAc-heksaaniseos suhteessa 4:1): R<sub>f</sub> = 0,39, UV ja PMA. Massaspektri: 714 (M + H)<sup>+</sup> (havaittu)

L) (S)-4-(2-(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyyli-etyyli)-1H-indol-2-yyli)etyyli-metoksifosfinyli-3-hydorksibutaanihappo, metyyliesteri

Liukseen, joka sisälsi osassa K valmistettua silyylieetteriä (915 mg, 1,22 mmol) THF:ssä (10 ml), lisättiin perätysten jäätikkoa (280 µl, 4,88 mmol, 4 ekv.) ja 1,1 M n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NF:n THF-liuosta (3,3 ml, 3,66 mmol, 3 ekv.), ja seosta sekoitettiin argonin alla huoneen lämpötilassa yön yli. Lisättiin jääkylmää vettä (8 ml), seos uutettiin etyyliasetaatilla, ja orgaaninen faasi pestiin 5-%:isella KHSO<sub>4</sub>:llä (kahdesti), kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>:lla ja kylläisellä NaCl:llä, kuivattiin sitten vedettömällä Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 955 mg keltaista öljyä. Epäpuhdas öljy puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen adsorbenttina Merckin silikageeliä ja eluenttina heksaani-asetoniseosta (1:1). Tuotejakeet haihdutettiin, jolloin saatiin 521 mg (85,5 %) haluttua otsikon mukaista alkoholia vaaleankeltaisena öljynä. TLC (asetoni-heksaaniseos suhteessa 3:2): R<sub>f</sub> = 0,21, UV ja PMA. Massaspektri: 476 (M + H)<sup>+</sup> (havaittu)

M) (S)-4- $\overline{72}$ - $\overline{1}$ -(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyylietyyli)-1H-indol-2-yyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ hydroksifosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola

Liukseen, joka sisälsi osassa L valmistettua diesteriä (505 mg, 1,06 mmol) dioksaanissa (10 ml) lisättiin ylimäärin 1,0 N LiOH:ta (3,7 ml, 3,7 mmol, 3,5 ekv.), ja seosta kuumennettiin 65 °C:ssa (öljyhau-  
de) argonin alla 1,5 tuntia. Seos laimennettiin vedellä, suodatettiin ja haihdutettiin alipaineessa vaalenakeltaiseksi kiinteäksi aineeksi. Puhdistamaton kiinteä aine suspendoitiin pieneen määrään vettä ja käsiteltiin kromatografisesti HP-20 -hartisilla (15 cm:n kerros, pylvään halkaisija 25 mm) käyttäen eluenttina vettä, kunnes eluaatti oli neutraali, ja sen jälkeen CH<sub>3</sub>OH:ta.  
15 Tuotejakeet yhdistettiin ja haihdutettiin, jäännös liuotettiin veteen (50 ml), ja liuos kylmäkuivattiin, jolloin saatiin 484 mg (95,4 %) haluttua otsikon mukaista dilitiumsuolaa valkoisena kylmäkuivaustuotteena. TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH-HOAc-seos suhteessa 8:1:1): R<sub>f</sub> = 0,39,  
20 UV ja PMA.

Alkuaineanalyysi (C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>FP·2Li + 1,03 mol H<sub>2</sub>O, M = 477,91)

Laskettu: C, 57,80; H, 5,72; N, 2,93; F, 3,97; P, 6,48

Todettu: C, 57,80; H, 6,01; N, 3,01; F, 3,93; P, 6,41

25 Esimerkki 30

(S)-4- $\overline{72}$ - $\overline{1}$ -(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyylietyyli)-1H-indol-2-yyli $\overline{7}$ etynyyli $\overline{7}$ hydroksifosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola

A) (S)-4- $\overline{72}$ - $\overline{1}$ -(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyylietyyli)-1H-indol-2-yyli $\overline{7}$ etynyyli $\overline{7}$ metoksifosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri

Liukseen, joka sisälsi esimerkin 30 osan J mukaista silyylieetteriä (987 mg, 1,39 mmol) kuivassa THF:ssä (12 ml), lisättiin perätysten jääetikkaa (320  $\mu$ l, 5,6 mmol, 4 ekv.) ja sen jälkeen 1,1 M n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NF:n THF-liuosta (3,8 ml, 3,17 mmol, 3 ekv.), ja



- seosta sekoitettiin argonin alla huoneen lämpötilassa yön yli. Seos laimennettiin jääkylmällä vedellä (10 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestiin 5-%:isella  $\text{KHSO}_4$ :llä (kolmesti), kyllästetyllä  $\text{NaHCO}_3$ :lla ja kylläisellä  $\text{NaCl}$ :llä, kuivattiin sitten vedettömällä  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä ja haihdutettiin, jolloin saatiin 1,0 g keltaista öljyä. TLC osoitti muodostuneen jonkin verran monohappoa, joka muutettiin takaisin metyyliesteriksi  $\text{CH}_2\text{N}_2$ :n eetteriliuoksella käsittelemällä.
- 10 Ylimääräinen  $\text{CH}_2\text{N}_2$  tuhottiin jäätikällä, ja seos haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 1,012 g ruskeata öljyä. Epäpuhdas öljy puhdistettiin flash-kromatografia-käsittelyllä käyttäen adsorbenttina Merckin silikageeliä ja eluenttina heksaani-asetoniseosta suhteessa
- 15 8:2 (600 ml) ja sen jälkeen suhteessa 1:1. Tuotejakeet haihdutettiin, jolloin saatiin 516 mg (78,7 %) vapaata otsikon mukaista alkoholia vaaleanruskeana öljynä. TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{CH}_3\text{OH}$ -seos suhteessa 9:1):  $R_f = 0,41$ , UV ja PMA.
- 20 Massaspektri: 472 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup> (havaittu)
- B) (S)-4-7-1-(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyyli-etyyli)-1H-indol-2-yyli7etynyyli7hydroksifosfinyyli7-3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola
- Liuokseen, joka sisälsi osassa A valmistettua diesteriä (516 mg, 1,09 mmol) dioksaanissa (10 ml), lisättiin 1,0 N LiOH-liuosta (3,8 ml, 3,8 mmol, 3,5 ekv.), ja kirkasta seosta kuumennettiin ja sekoitettiin
- 25 60 °C:ssa (öljyhaude) argonin alla 1,5 tuntia. Seos laimennettiin vedellä, suodatettiin ja haihdutettiin alipaineessa, ja jäljelle jäänyt öljy liuotettiin mahdollisimman pieneen määrään vettä ja käsiteltiin kromatografisesti HP-20 -hartsilla (15 cm:n kerros, pylvään halkaisija 25 mm) käyttäen eluenttina pelkkää vettä
- 30 (kunnes eluaatti oli neutraali) ja sen jälkeen  $\text{H}_2\text{O}$ - $\text{CH}_3\text{OH}$ -seosta (1:1). Tuotejakeet haihdutettiin alipaineessa, jäännös liuotettiin veteen (50 ml), ja liuos
- 35

suodatettiin ja kylmäkuivattiin, jolloin saatiin 447 mg (82,3 %) haluttua otsikon mukaista dilithiumsuolaa valkoisena kylmäkuivaustuotteena. TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{CH}_3\text{OH}$ -HOAc-seos suhteessa 8:1:1):  $R_f = 0,39$ , UV ja PMA.

5 Alkuaineanalyysi ( $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{PNF}\cdot 2\text{Li} + 2,27 \text{ mol H}_2\text{O}$ ,  $M = 496,19$ )

Laskettu: C, 55,67; H, 5,19; N, 2,82; F, 3,83; P, 6,34

Todettu: C, 55,69; H, 5,37; N, 2,82; F, 3,85; P, 6,19

Esimerkki 31

10 (S)-4- $\overline{772}$ ,4-dimetyyli-6- $\overline{7}$ (4-fluorifenyyli)metoksi $\overline{7}$ fenyyli $\overline{7}$ etyynyli $\overline{7}$ hydroksifosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksibutaanihappo, dilithiumsuola

A) 1-(metoksimetoksi)-3,5-dimetyylibentseeni

15 Liuos, joka sisälsi 3,5-dimetyylifenolia (10,42 g, 85,3 mmol) THF:ssä (12 ml), lisättiin pisaroittain 10 minuutin aikana suspensioon, joka sisälsi NaH:ta (85,3 mmol, esipesty pentaanilla) THF:ssä (150 ml) ja jota pidettiin argonin alla  $0^\circ\text{C}$ :seen jäädytettynä. Fenolin lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin  $0^\circ\text{C}$ :ssa 10 minuut-

20 tia, se lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitettiin 20 minuuttia. Alkoxidiliuokseen lisättiin kuivaa DMF:ää (42 ml) ja sen jälkeen hitaasti liuos, joka sisälsi bromiemetyylimetyylieetteriä (11,19 g, 89,6 mmol) THF:ssä (10 ml). Muodostui valkoinen sakka. Sen jälkeen

25 kun reaktioseosta oli sekoitettu huoneen lämpötilassa 2,5 tuntia, seokseen lisättiin hitaasti 1 N NaOH:ta (25 ml). THF poistettiin reaktioseksoksesta pyöröhaihduttimella, ja tulokseksi saatu liuos laimennettiin kyläläisellä NaCl-liuoksella ja uutettiin sitten kolmesti

30 eetterillä. Yhdistetyt eetteriuuttoliuokset kuivattiin  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä ja suodatettiin. Poistettaessa liuotin saatiin oranssia öljyä. Flash-kromatografiapuhdistus käyttäen eluenttina 5 % eetteriä sisältävää heksaania tuotti

35 tulokseksi otsikon mukaista metoksimetyylieetteriä (MOM-eetteriä) (12,0 g, saanto 85 %) kirkkaana öljynä.

TLC (15 % Et<sub>2</sub>O:ta sisältävä heksaani, silikageeli):

R<sub>f</sub> = 0,45.

Massaspektri (m/e): 166 (M<sup>+</sup>), 165 (M - H)<sup>-</sup>

B) 2-(metoksimetoksi)-4,6-dimetyylibentsaldehydi

5           Liuokseen, joka sisälsi n-butyylilitiumia (26,5 ml, 2,5 M heksaaniliuosta) sykloheksaanissa (30 ml) argonkaasukehän alla, lisättiin hitaasti tetrametyylietyylinidiamiinia (7,70 g, 79,45 mmol). Liuos jäähdytettiin 0 °C:seen, ja siihen lisättiin pesaroittain 20 minuutin  
10 aikana osassa A valmistettua MOM-eetteriä (11,0 g, 66,21 mmol). Lisäyksen päätyttyä reaktiosesta sekoitettiin 0 °C:ssa 30 minuuttia, se lämmitettiin huoneen lämpötilaan, ja sitä sekoitettiin 10 minuuttia. Sen jälkeen anioni lisättiin tiputus-  
15 suppilon avulla liuokseen, joka sisälsi DMF:ä (5,81 g, 79,45 mmol) kuivassa sykloheksaanissa (100 ml) ja jota pidettiin argonkaasukehän alla huoneen lämpötilassa. Reaktiosesta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia, jonka jälkeen siihen lisättiin metanolia. Reaktiosossa käytetty liuotin poistettiin pyöröhaihduttimella, ja tulokseksi saatu oranssi  
20 öljy liuotettiin eetteri-vesiseokseen (1:1). Vesikerros uutettiin kolmeste eetterillä, ja yhdistetyt eetteriuuttoliuokset kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:llä. Suodatus ja liuot-  
25 timen poisto tuottivat tulokseksi oranssin öljyn. Puhdistettaessa öljy flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen eluenttina 20 % eetteriä sisältävää heksaania saatiin haluttua otsikon mukaista aldehydiä (7,7 g, 60 %) kirkkaana öljynä. TLC (15 % Et<sub>2</sub>O:ta sisältävä heksaani, silikageeli): R<sub>f</sub> = 0,14.

30 Massaspektri (m/e): 195 (M + H)<sup>+</sup>, 179 (m - CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>, 163 (M - OCH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>, 149 (M - O<sub>2</sub>CH<sub>5</sub>)<sup>+</sup>

C) 2-hydroksi-4,6-dimetyylibentsaldehydi

35           Liuokseen, joka sisälsi osassa B valmistettua MOM-eetteriä (6,89 g, 35,5 mmol) dioksaanissa (130 ml), lisättiin huoneen lämpötilassa 1 M HCl-liuosta (35,5 ml). Reaktioseos kuumennettiin kevyesti palautus-

jäähdyttäjän alla kiehuvaaksi ja sitä sekoitettiin 30 minuuttia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, ja dioksaani poistettiin pyöröhaihduttimella. Tulokseksi saatu vesiliuos laimennettiin vedellä ja uutettiin eetterillä. Vesikerros kyllästettiin sitten NaCl:llä ja uutettiin kahdesti uudelleen eetterillä. Eetteriuuttoliuokset yhdistettiin ja kuivattiin sitten MgSO<sub>4</sub>:llä. Suodatus ja liuottimen poisto tuottivat tulokseksi viher-  
 5 tävää kiinteätä ainetta, joka puhdistettiin kiteyttämällä se uudelleen heksaanista (4,01 g, 75 %). TLC (25 % Et<sub>2</sub>O:ta sisältävä heksaani, silikageeli): R<sub>f</sub> = 0,48. Sp. 46 - 48 °C.

Massaspektri (m/e): 151 (M + H)<sup>+</sup>, 135 (m - CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>

D) 2-[4-fluorifenyyli]metoksi-4,6-dimetyyli-  
 15 bentsaldehydi

Liuosta, joka sisälsi osassa C valmistettua fenolia (4,0 g, 26,7 mmol) ja kuivaa DMF:ä (30 ml), sekoitettiin argonkaasukehän alla. Fenoliliuokseen lisättiin huoneen lämpötilassa kiinteätä K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>:a (4,43 g, 32 mmol),  
 20 ja seos kuumennettiin sitten 60 °C:seen 35 minuutin ajaksi. Tulokseksi saatu oranssi liuos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, ja siihen lisättiin p-fluoribentsyylibromidiin (5,55 g, 29,3 mmol). Reaktioseos lämmitettiin 60 °C:seen, ja sitä sekoitettiin 2 tuntia. Reaktioseos  
 25 kaadettiin jääveteen (50 ml), ja tämä seos uutettiin useaan kertaan eetterillä. Yhdistetyt eetteriuuttoliuokset kuviattiin MgSO<sub>4</sub>:llä ja suodatettiin, jolloin saatiin liuottimen poiston jälkeen keltaista kiinteätä ainetta. Flash-kromatografiapuhdistus käyttäen eluenttina  
 30 15 % eetteriä sisältävää heksaania tuotti tulokseksi otsikon mukaista bentsyylietteriä (4,48 g, 60 %) valkoisena kiinteänä aineena. TLC (25 % Et<sub>2</sub>O:ta sisältävä heksaani, silikageeli): R<sub>f</sub> = 0,34.

Massaspektri (m/e): 259 (M + H)<sup>+</sup>, 231 (M - CHO)<sup>+</sup>,

35 109 (M - C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>F)<sup>+</sup>

E) 1-(2,2-dibromietenyli)-2,4-dimetyyli-6-(fenyylimetoksi)bentseeni

Liuos, joka sisälsi osassa D valmistettua aldehydiä (4,42 g, 17,13 mmol) kuivassa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa (170 ml) argonkaasukehän alla, jäähdytettiin jää-suolahauteessa. Jäähdytettyyn liuokseen lisättiin trifenyylifosfiinia (14,4 g, 55,0 mmol), ja seosta sekoitettiin, kunnes kaikki kiintoaine oli liuennut. Seokseen lisättiin ti-putussuppilon avulla 12 minuutin aikana liuos, joka sisälsi  $\text{CBr}_4$ :ää (8,52 g, 25,7 mmol)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssä (50 ml). Lisäyksen päätyttyä reaktioliuosta sekoitettiin  $0^\circ\text{C}$ :ssa 1 tunti 15 minuuttia. Reaktioseokseen lisättiin kylläistä  $\text{NaHCO}_3$ :n vesiliuosta (60 ml), ja seosta sekoitettiin voimakkaasti. Vesikerros poistettiin ja uutettiin kahdeti  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :lla. Yhdistetyt  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -liuokset pestiin kertaalleen kylläisellä  $\text{NaHCO}_3$ :n vesiliuoksella, kuivatettiin  $\text{MgSO}_4$ :lla ja suodatettiin, jolloin saatiin otsikon mukaista dibromidia kullanuskean kiinteän aineen (13 g) muodossa. Otsikon mukainen dibromidi puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen eluenttina 2 % eetteriä sisältävää heksaania, jolloin saatiin 5,49 g (saanto 77 %) otsikon mukaista dibromidia. TLC (2 %  $\text{Et}_2\text{O}$ :ta sisältävä heksaani, silikageeli):  $R_f = 0,28$ .  
 Massaspektri (m/e): 413 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>, 333, 335 ( $\text{M} - \text{Br}$ )<sup>+</sup>, 317 ( $\text{M} - \text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ )<sup>+</sup>, 109 ( $\text{M} - \text{C}_{10}\text{H}_9\text{OBr}_2$ )<sup>+</sup>

F) 1-etynyyli-2-(4-fluorifenyyli)metoksi-4,6-dimetyylibentseeni

Liuos, joka sisälsi osassa E valmistettua dibromidia (5,48 g, 13,3 mmol) THF:ssa (70 ml) argonkaasukehän alla, jäähdytettiin  $-78^\circ\text{C}$ :seen. Dibromidiliuokseen lisättiin 10 minuutin aikana n-butyylilitium (10,6 ml, 2,5 M heksaaniliuosta, 26,5 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin  $-78^\circ\text{C}$ :ssa 1 tunti, jonka jälkeen siihen lisättiin  $-78^\circ\text{C}$ :ssa kyllästi  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :n vesiliusota. Sen jälkeen kun reaktioseos oli lämmitetty huoneen lämpötilaan, se laimennettiin vedellä (60 ml) ja

vesikerros uutettiin kahdesti eetterillä. Kaikki orgaaniset kerrokset yhdistettiin ja kuivattiin  $\text{MgSO}_4$ :llä. Suodatus ja liuottimen poisto tuottivat tulokseksi 3,8 g otsikon mukasita bentsyloksiasetyleenä keltaisena kiinteän aineen muodossa. Otsikon mukainen bentsyloksiasetyleenin puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen eluenttinä 3 % eetteriä sisältävää heksaania. Otsikon mukainen asetyleeni saatiin valkoisena kiinteänä aineena (2,76 g, saanto 85 %). TLC (2 %  $\text{Et}_2\text{O}$ :ta sisältävä heksaani, silikageeli):  $R_f = 0,17$ .

Massaspektri (m/e): 255 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>, 159 ( $\text{M} - \text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ )<sup>+</sup>, 109 ( $\text{M} - \text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}$ )<sup>+</sup>

G) (S)-4-(2,4-dimetyyli-6-(4-fluorifenyyli)-metoksi)fenyylietynyylihydroksifosfinyyli-3-(t-butyyliidifenyyli)silyloksi)butaanihappo, dilitiumsuola

Liuos, joka sisälsi osassa F valmistettua asetyleeniä (2,76 g, 11 mmol) THF:ssä (40 ml) argonkaasukehän alla, jäähdytettiin  $-78^\circ\text{C}$ :seen. Liuokseen lisättiin  $-78^\circ\text{C}$ :ssa 8 minuutin aikana n-butyyllitium (4,4 ml, 2,5 M heksaaniliuosta). Reaktioseosta sekoitettiin  $-78^\circ\text{C}$ :ssa 40 minuuttia.

Esimerkin 25 mukainen fosfonyylikloridaattia (17,4 mmol), joka oli liuotettu THF:ään (60 ml), jäähdytettiin argonin alla  $-78^\circ\text{C}$ :seen. Sen jälkeen siihen lisättiin 8 minuutin aikana edellä muodostettu asetyleeninen anioni. Sen jälkeen kun reaktioseosta oli sekoitettu  $-78^\circ\text{C}$ :ssa 1 tunti, siihen lisättiin  $-78^\circ\text{C}$ :ssa kylläistä  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :n vesiliuosta ja seoksen annettiin lämmentä huoneen lämpötilaan. Vesikerros laimennettiin vedellä ja uutettiin kahdesti eetterillä. THF poistettiin THF-kerroksesta, ja jäljelle jäänyt oranssi öljy liuotettiin eetteriin. Kaikki eetteriliuokset yhdistettiin ja pestiin kertaalleen kylläisellä  $\text{NaHCO}_3$ :n vesiliuoksella ja kertaalleen kylläisellä  $\text{NaCl}$ -liuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin  $\text{MgSO}_4$ :llä ja suodatettiin, jolloin jäljelle jäi liuottimen poiston jälkeen 9,4 g ot-

sikon mukaista asetyleenistä fosfiinihappoa oranssina kumimaisena aineena. Otsikon mukainen asetyleeninen fosfiinihappo puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen eluenttina heksaani-tolueeni-etyyliasetaat-

5 tiseosta (5:1:4). Otsikon mukainen asetyleeninen fosfiinihappo saatiin kirkkaana kumimaisena aineena (4,23 g, saanto 56 %). TLC (heksaani-tolueeni-etyyliasetaat-

seos suhteessa 5:1:4, silikageeli):  $R_f = 0,28$ .  
 Massaspektri (m/e): 609 (M + H - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sup>+</sup>, 255 (C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>SiO)<sup>+</sup>

10 H) (S)-4-(2,4-dimetyyli-6-(4-fluorifenyyli)-metoksi-fenyyli-etynyyli-metoksifosfinyyli)-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri

Osassa G valmistettua asetyleenista fosfinaattia (0,455 g, 0,66 mmol) sekoitettiin THF:ssä (10 ml) argon-

15 kaasukehän alla. Siihen lisättiin huoneen lämpötilassa etikkahappoa (0,16 g, 2,66 mmol) ja sen jälkeen pisarointain 5 minuutin aikana n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NF (1,8 ml 1,1 M THF-liusota, 2,0 mmol). Sen jälkeen kun reaktioseosta oli sekoitettu huoneen lämpötilassa 24 tunita, siihen li-

20 sätettiin jäävettä (30 ml). Vesikerros poistettiin ja uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla. THF poistettiin orgaanisesta kerroksesta, ja tulokseksi saatu öljy liuotettiin etyyliasetaatiiin ja yhdistettiin vesiker-

25 roksen uutossa syntyneisiin liuoksiin. Tämä etyyliasetaattiliuos pestiin kahdesti kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>:n vesiliuoksella ja kerran kylläisellä NaCl-liuoksella ja kuivattiin sitten Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä. Suodatus ja liuottimen poisto tuottivat tulokseksi 0,40 g otsikon mukais-

30 ta hydroksiasetyleenifosfinaattia öljyn muodossa. Otsikon mukainen hydroksiasetyleenifosfinaatti puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen eluenttina 100-%:ista etyyliasetaatia. Otsikon mukaisen hydroksiasetyleenifosfinaatin saanto oli 79 %. TLC

(asetoni-heksaaniseos suhteessa 7:3, silikageeli):

35  $R_f = 0,56$ .

Massaspektri (m/e): 449 (M + H)<sup>+</sup>, 431 (M - OH)<sup>+</sup>, 4,17 (M - OHC<sub>3</sub>)<sup>+</sup>

J) (S)-4- $\overline{\overline{\overline{2}}}$ ,4-dimetyyli-6- $\overline{\overline{\overline{4}}}$ -fluorifenyyli)-metoksi $\overline{\overline{\overline{7}}}$ fenyyli $\overline{\overline{\overline{7}}}$ etyynyli $\overline{\overline{\overline{7}}}$ hydroksifosfinyyli $\overline{\overline{\overline{7}}}$ -3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola

5 Liuokseen, joka sisälsi osassa H valmistettua asetyleenistä fosfinaattia (0,191 g, 0,43 mmol) dioksaanissa (6 ml), lisättiin huoneen lämpötilassa 1 N LiOH-liuosta (1,4 ml). Reaktioseos lämmitettiin 55 °C:seen ja sitä sekoitettiin 2 tuntia. Reaktioseos jäädytettiin huoneen lämpötilaan ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin  
10 otsikon mukaista yhdistettä. Otsikon mukainen yhdiste puhdistettiin HP-20 -hartsipylväässä, jonka koko oli 130 mm x 30 mm, käyttäen eluenttina ensin vettä (100 ml) ja sen jälkeen MeOH-H<sub>2</sub>O-seosta (1:1). Otsikon mukainen yhdiste saatiin valkoisena kylmäkuivaustuotteena (0,170 g, saanto 91 %). TLC (nPrOH-NH<sub>4</sub>OH-H<sub>2</sub>O-seos suhteessa 7:2:1, silikageeli): R<sub>f</sub> = 0,37.

15 Massaspektri (FAB, m/e): 421 (M + H)<sup>+</sup>, 427 (M + Li)<sup>+</sup>, 433 (M + 2Li)<sup>+</sup>

Alkuaineanalyysi (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>FPLi<sub>2</sub>·1,4H<sub>2</sub>O)

20 Laskettu: C, 55,09; H, 4,98; F, 4,15; P, 6,78

Todettu: C, 55,13; H, 5,25; F, 4,08; P, 6,91

#### Esimerkki 32

(S)-4- $\overline{\overline{\overline{2}}}$ ,4-dimetyyli-6- $\overline{\overline{\overline{4}}}$ -fluorifenyyli)metoksi $\overline{\overline{\overline{7}}}$ fenyyli $\overline{\overline{\overline{7}}}$ etyyli $\overline{\overline{\overline{7}}}$ hydroksifosfinyyli $\overline{\overline{\overline{7}}}$ -3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola  
25

A) (S)-3- $\overline{\overline{\overline{1}}}$ (1,1-dimetyylietyyli)difenyyლისილ $\overline{\overline{\overline{7}}}$ oksi $\overline{\overline{\overline{7}}}$ -4- $\overline{\overline{\overline{2}}}$ - $\overline{\overline{\overline{2}}}$ - $\overline{\overline{\overline{4}}}$ -fluorifenyyli)metoksi $\overline{\overline{\overline{7}}}$ -4,6-dimetyylifenyyli $\overline{\overline{\overline{7}}}$ etyyli $\overline{\overline{\overline{7}}}$ metoksifosfinyyli $\overline{\overline{\overline{7}}}$ butaanihappo, metyyli-esteri

30 Esimerkin 31 osan G mukaista asetyleenistä fosfinaattia (1,34 g, 1,95 mmol) sekoitettiin metanolissa (12 ml), ja siihen lisättiin PtO<sub>2</sub>:ta (0,040 g). Metanoliliuoksen läpi puhallettiin vetykaasua 10 minuutian ajan, ja sen jälkeen H<sub>2</sub>-kaasukehä säilytettiin ilmapallon avulla.  
35 Sen jälkeen kun reaktioseosta oli pidetty huoneen lämpötilassa 5 tuntia 15 minuuttia, reaktio oli mennyt



loppuun ja reaktioliuoksen läpi puhallettiin argonia. Reaktioseos suodatettiin hienoon lasisintteriin muodostetun piimaakerroksen, ja katalysaattori pestiin metanolilla. Liuotin poistettiin suodoksesta, jolloin saatiin 1,4 g otsikon mukaista tyydytettyä fosfinaattia kirkkaan kumimaisen aineen muodossa. Otsikon mukainen tyydytetty kumimainen aine puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen eluenttina etyyliasetaatti-heksaaniseosta (60:40), ja sen jälkeen lievästi epäpuhtaat jakeet käsiteltiin uudelleen kromatografisesti käyttäen eluenttina heksaani-asetoni-tolueeniseosta (6:2,5:1,5). Otsikon mukaisen tyydytetyn fosfinaatin saanto oli 86 % (1,17 g). TLC (etyyliasetaatti-heksaaniseos suhteessa 80:20, silikageeli):  $R_f = 0,45$ .

Massaspektri (m/e): 691 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 659 ( $M - OCH_3$ )<sup>+</sup>, 635 ( $M - C_9H_{19}OSi$ )<sup>+</sup>

B) (S)-4-(2,4-dimetyyli-6-(4-fluorifenyyli)-metoksi)fenyylietyyli-metoksifosfinyyli-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri

Osassa A valmistettua fosfinaattia (1,16 g, 1,68 mmol) sekoitettiin THF:ssä (25 ml) huoneen lämpötilassa argonkaasukehän alla. Fosfinaattiliuokseen lisättiin pisaroittain jääetikkaa (0,40 ml) ja sen jälkeen pisaroittain 5 minuutin aikana n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NF (4,6 ml, 1,1 M THF-liuosta). Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli (18 tuntia), ja sen jälkeen siihen lisättiin jäävettä (50 ml). Muutaman minuutin seokituksen jälkeen lisättiin kylläistä NaCl-liuosta ja kerrokset erotettiin. Orgaanisesta kerroksesta poistettiin THF pyöröhaihduttimella, ja tulokseksi saatu jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin. Vesikerros uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla, ja kaikki etyyliasetaattiliuokset yhdistettiin ja pestiin kahdesti kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>-vesiliuoksella ja kerran kylläisellä NaCl-liuoksella ja kuivattiin sitten Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä. Suodatus ja liuottimen poisto tuottivat tulokseksi 1,13 g otsikon mukaista

hydroksifosfinaattia kirkkaan öljyn muodossa. Otsikon mukainen hydroksifosfinaatti puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen eluenttina 100-%:ista etyyliasettaattia, jolloin saatiin otsikon mukaista hydroksifosfinaattia kirkkaana öljynä (saanto 83 %). TLC (asetoni-heksaaniseos suhteessa 6:4, silikageeli):  $R_f = 0,27$ .  
 5 Massaspektri (m/e): 453 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 343 ( $M - C_7H_6F$ )<sup>+</sup>

C) (S)-4- $\overline{772}$ ,4-dimetyyli-6- $\overline{74}$ -fluorifenyyli)-metoksi $\overline{7}$ fenyyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ hydroksifosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuo-  
 10 la

Osassa B valmistettua fosfinaattia (0,594 g, 1,3 mmol) sekoitettiin dioksaanissa (19 ml) huoneen lämpötilassa, siihen lisättiin huoneen lämpötilassa ja samalla sekoittaen 1 N LiOH:ta (4,0 ml), ja reaktio-  
 15 seos lämmitettiin 55 °C:seen. Sen jälkeen kun seosta oli pidetty 55 °C:ssa 20 minuuttia, muodostui valkoinen paksu sakka, seokseen lisättiin dioksaania (4,0 ml) ja tulokseksi saatua suspensiota sekoitettiin 55 °C:ssa. Sen jälkeen suspensiota oli pidetty 55 °C:ssa 2,5 tuntia,  
 20 siihen lisättiin vettä (3 ml) ja reaktioseos muuttui kirkkaaksi. Sen jälkeen kun seosta oli pidetty 55 °C:ssa 3 tuntia, se jäädytettiin huoneen lämpötilaan ja dioksaani sekä vesi poistettiin pyöröhaihduttimella, jolloin jäi jäljelle dihappo valkoisena kiinteänä aineena, joka  
 25 laitettiin suureen alipaineeseen 15 minuutin ajaksi. Otsikon mukainen dihappo puhdistettiin kromatografisesti HP-20 -hartsilla käyttäen eluenttina ensin vettä (100 ml) ja sen jälkeen MeOH-H<sub>2</sub>O-seosta (1:1). Otsikon mukainen dihappo saatiin valkoisena kylmäkuivaustuotteena (saanto 67 %). TLC (n-propanoli-NH<sub>4</sub>OH-H<sub>2</sub>O-seos suhteessa 7:2:1, silikageeli):  $R_f = 0,36$ .  
 30 Massaspektri (FAB, m/e): 425 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 437 ( $M + H + 2Li$ )<sup>+</sup>

Alkuaineanalyysi (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>FP·1,15H<sub>2</sub>O):

35 Laskettu: C, 55,19; H, 5,80; F, 4,16; P, 6,78

Todettu: C, 55,19; H, 5,80; F, 4,29; P, 6,83

Esimerkki 33

(S)-4- $\overline{\overline{2}}$ -(1,1'-bifenyl-2-yyli)etyynyli $\overline{7}$ hydroksifosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola

5 A) (S)-4- $\overline{\overline{2}}$ -(1,1'-bifenyl-2-yyli)etyynyli $\overline{7}$ hydroksifosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri

Esimerkin 9 osan D mukaista fosfinaattia (1,61 mmol, 0,985 g) sekoitettiin kuivassa THF:ssä (19,6 ml) huoneen lämpötilassa argonin alla. Tähän liuokseen lisättiin pisaroittain jäätikkoa (6,44 mmol, 0,386 g, 0,368 ml) ja sen jälkeen pisaroittain 8 minuutin aikana n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NF (4,84 mmol, 4,40 ml 1,1 M THF-liuosta). Sen jälkeen kun reaktioseosta oli sekoitettu huoneen lämpötilassa 18 tuntia, siihen lisättiin jäävettä (30 ml). Vesikerros uutettiin etyyliisetaatilla. Orgaaniset uuttoliuokset yhdistettiin, pestiin kahdesti kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>:n vesiliuoksella ja kerran kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:llä, suodatettiin ja haihdutettiin. Tuote eristettiin flash-kromatografian (pylvään halkaisija 50 mm, 15 cm:n kerros Merckin silikageeliä, eluenttina 40 % asetonia sisältävä heksaani, virtausnopeus 5 cm/minuutti) avulla. Tuotejakeet väkevöitiin, tislattiin atseotrooppisesti toluenin kanssa ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin otsikon mukaista alkoholia (0,369 g, 0,991 mmol, saanto 62 %) viskoosina keltaisena öljynä.  $\overline{7}$ Saatiin myös 0,098 g, 0,263 mmol (16 %), lievästi epäpuhdasta tuotetta.  $\overline{7}$ TLC (silikageeli, asetoni-heksaaniseos suhteessa 1:1): R<sub>f</sub> = 0,35.

Massaspektri (CI, m/e): 373 (M + H)<sup>+</sup>

30 B) (S)-4- $\overline{\overline{2}}$ -(1,1'-bifenyl-2-yyli)etyynyli $\overline{7}$ -hydroksifosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola

Osassa A valmistettua diesteriä (0,739 mmol, 0,275 g) sekoitettiin dioksaanissa (7,57 ml) argonin alla, ja siihen lisättiin 1 M LiOH:ta (2,22 mmol, 2,22 ml). Tätä sameata reaktioseosta kuumennettiin öljyhauteessa 55 °C:ssa 45 minuuttia. Seos jäädytettiin

huoneen lämpötilaan. Liuottimet poistettiin pyöröhaihduttimella ja suuressa alipaineessa (90 minuuttia). Tulokset saatu keltainen vaahto liuotettiin tislattuun veteen (4 ml) ja eluointiin HP-20 -kromatografiapylvään (2,5 x 19 cm) läpi keräten 10 ml:n jakeita 1,4 minuutin välein. Pylvästä eluointiin vedellä, kunnes saatiin kerätyksi 15 jaetta (eivät enää emäksisiä), ja sen jälkeen eluointi metanoli-vesisoksella (45:55) tuotti (kahden kylmäkuivauksen ja suuren alipaineen imevän pumpun avulla P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>:n päällä suoritettun 16 tunnin kuivauksen jälkeen) 0,231 g (0,946 mmol, saanto 88 %) otsikon mukaista dihapoa valkoisena kylmäkuivaustuotteena. TLC (silikaageeli, n-propanoli-NH<sub>4</sub>OH-H<sub>2</sub>O-seos suhteessa 7:2:1): R<sub>f</sub> = 0,55.

Massaspektri (FAB, m/e): 345 (M + H)<sup>+</sup>, 351 (M + Li)<sup>+</sup>, 357 (M + 2Li)<sup>+</sup>

Alkuaineanalyysi (C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub>PLi<sub>2</sub> + 1,42 mol H<sub>2</sub>O, M = 381,75)

Laskettu: C, 56,63; H, 4,71; P, 8,07

Todettu: C, 56,62; H, 4,70; P, 807

Esimerkki 34

(S)-4-7-(3,5-dimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etyyli-7hydroksifosfinyyli-7-3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola

A) 3,5-dimetyyli-1,1'-bifenyyli-2-karboksaldehydi

Fenyylimagnesiumbromidi hankittiin Aldrichilta (Cat. No. 17, 156-5) 3 M etyylieetteriliuoksena

Esimerkin 1 osan B mukaisen dipalladiumkomplek-

sin (4,48 mmol, 3,35 g) ja trifenyylifosfiinin (35,85 mmol, 9,40 g) seosta sekoitettiin vedettömässä tolueenis-

sa (67,2 ml) huoneen lämpötilassa argonin alla 30 minuuttia. Tämä reaktioseos jäähdytettiin 0 °C:seen, ja siihen lisättiin vähitellen (nopeasti) fenyylimagnesiumbromidi-Grignard-reagenssi (Aldrich) (35,84 mmol, 11,95 ml 3 M eetteriliuosta). Tulokset saattua seosta sekoitettiin

huoneen lämpötilassa 1,5 tuntia. Sen jälkeen seos jäähdytettiin 0 °C:seen, siihen lisättiin yhdessä erässä

6,0 N HCl (22,4 ml) ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunti. Vesikerros erotettiin ja uutettiin eetterillä. Orgaaniset uuttoliuokset yhdistettiin ja suodatettiin piimaan läpi (joka pestiin eetterillä), ja

5 suodos pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella, tislattiin atseotooppisesti tolueenin kanssa ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin keltaista kiinteätä ainetta. Yritys puhdistaa tuote kahdella flash-kromatografiasäätelyllä (pylvään halkaisija 95 mm, 15 cm:n kerros

10 Merckin silikageeliä, eluenttina 100-%:inen heksaani ja sen jälkeen 3 % eetteriä sisältävä heksaani, virtausnopeus 5 cm/minuutti) tuotti tulokseksi 2,95 g keltaista kiinteätä ainetta /1,88 g, 8,96 mmol (saanto 100 %),

15 otsikon mukaista aldehydiä ja 1,06 g trifenyylifosfiinia<sup>7</sup>. Tätä yhdistesoesta käytettiin suoraan osan B mukaisen yhdisteen valmistamiseen. TLC (silikageeli, 5 % eetteriä sisältävä heksaani):  $R_f = 0,30$ . Massaspektri (CI, m/e): 211 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 263 ( $M_2 + H$ )<sup>+</sup>, 473 ( $M_1 + M_2 + H$ )<sup>+</sup>

20  $M^1$  = osan A mukainen aldehydi,  $M_2$  = trifenyylifosfiini  
 B) 2-(2,2-dibromietenyyli)-3,5-dimetyyli-1,1'-bifenyyli

Osassa A valmistetaan aldehydin (8,96 mmol, "1,88 g") ja trifenyylifosfiinin (26,4 mmol, 6,0 g)

25 seosta sekoitettiin kuivassa  $CH_2Cl_2$ :ssa (88 ml)  $-5^\circ C$ :ssa 10 minuuttia. Tämä reaktioseos pidettiin  $-5^\circ$ :isena lisättäessä siihen pisaroittain 20 minuutin aikana liuos, joka sisälsi  $CBr_4$ :ä (13,2 mmol, 4,38 g) kuivassa  $CH_2Cl_2$ :ssa (32 ml). Tulokseksi saatua reaktio-

30 seosta sekoitettiin  $-5^\circ C$ :ssa 1 tunti, ja se muuttui ajan myötä yhä tummemman ja tummemman oranssiksi. Seokseen lisättiin sitten kylläistä  $NaHCO_3$ :n vesiliuosta (85 ml). Vesikerros uutettiin  $CH_2Cl_2$ :lla. Orgaaniset uuttoliuokset yhdistettiin, pestiin kerran  $NaHCO_3$ :n

35 kylläisellä (vesi)liuoksella ja kerran kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin  $MgSO_4$ :llä, suodattiin ja

- haihdutettiin alipaineessa. Tuote puhdistettiin imeyttämällä raakatuote ennalta  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa Merckin silikageeliin (25 g) ja siirtämällä se flash-kromatografiapylväeseen (pylvään halkaisija 50 mm, 15 cm:n kerros Merckin silikageeliä, eluenttina 4 %  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ta sisältävä heksaani, virtausnopeus 5 cm/minuutti), jolloin saatiin 2,18 g (5,96 mmol, saanto 68 %) otsikon mukaista vinyylibromidia viskoosina värittömänä öljynä. TLC (silikageeli, 4 %  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ta sisältävä heksaani:  $R_f = 0,37$ ).
- 5
- 10 Massaspektri (CI, m/e): 365, 367, 369 (M + H)<sup>+</sup>
- C) 3,5-dimetyyli-2-(1-etynyyli)-1,1'bifenyyli
- Liuosta, joka sisälsi osassa B valmistettua vinyylibromidia (5,74 mmol, 2,10 g) vedettömässä THF:ssä (29,11 ml), sekoitettiin argonin alla ja se jäädytettiin -78 °C:seen. Tähän liuokseen lisättiin pisaroit-  
15  
20  
25  
30
- tain 20 minuutin aikana n-butyylilitium (11,47 mmol, 4,59 ml 2,5 M heksaaniliuosta), josta oli seurauksena tummanpurppurainen liuos. Sen jälkeen kun reaktioseosta oli sekoitettu -78 °C:ssa vielä 1 tunti, siihen lisättiin -78 °C:ssa  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :n kylläistä (vesi)liuosta (25 ml), seos lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja laimennettiin vedellä, ja vesikerros uutettiin eetteri-heksaaniseoksella (1:1). Orgaaniset uuttoliuokset yhdistettiin, kuivattiin  $\text{MgSO}_4$ :llä, suodatettiin ja haihdutettiin alipaineessa. Tuote eristettiin flash-kromatografiakäsittelyllä (pylvään halkaisija 50 mm, 15 cm:n kerros Merckin silikageeliä, eluenttina 1 % eetteriä sisältävä heksaani), jolloin saatiin 1,08 g (5,23 mmol, saanto 91 %) otsikon mukaista asetyleeniä värittömänä öljynä, joka muuttui siniseksi säilytettäessä sitä -20 °C:ssa 16 tuntia. TLC (100-%:inen heksaani, silikageeli):  $R_f = 0,32$ .
- Massaspektri (CI, m/e): 207 (M + H)<sup>+</sup>

D) (S)-3- $\overline{[1,1\text{-dimetyylietyyli}]}$ difenyyllisilyl $\overline{[7\text{-oksi}]-4\text{-}\overline{[2\text{-}(3,5\text{-dimetyyli-1,1'\text{-bifenyl-2-yyli)etynyyli}]-\text{metoksi-fosfinyyli}]}$ butaanihappo, metyyliesteri

Liuosta, joka sisälsi osassa C valmistettua asetyleeniä (4,61 mmol, 0,950 g) kuivassa THF:ssä (27,3 ml), sekoitettiin argonin alla ja se jäähdytettiin  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ :seen. Siihen lisättiin pisaroittain 20 minuutian aikana n-butyylilitium (4,61 mmol, 1,84 ml 2,5 M heksaaniliuosta), jolloin seurauksena oli tumma purppuranvärinen/ruskea liuos. Reaktioseosta sekoitettiin  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ :ssa 1 tunti (reaktioseos muuttui suspensioksi), se lämmitettiin  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ :seen ja sitä sekoitettiin 15 minuuttia (reaktioseos muuttui tummanpurppuraiseksi homogeeniseksi liuokseksi), ja lopuksi se jäähdytettiin taas  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ :seen (seos säilyi homogeenisena). Tämä asetyleenisen anionin liuos, jota pidettiin  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ :n lämpötilassa, lisättiin sitten pisaroittain 25 minuutin aikana liuokseen, joka sisälsi esimerkin 1 osan F mukaista fosfinyylikloridaattia (8,12 mmol) kuivassa THF:ssä (27,3 ml) ja joka oli jäähdytetty  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ :seen, samalla kun sitä sekoitettiin argonin alla. Sen jälkeen kun asetyleenisen anionin liuoksen lisäys fosfinyylikloridaattiliuokseen oli päättynyt, tummaa oranssia reaktioseosta sekoitettiin  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ :ssa 1 tunti, jonka jälkeen siihen lisättiin  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ :ssa kylmästä  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :ä (50 ml), ja seos lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja laimenttiin vedellä. Vesikerros uutettiin eetterillä. Orgaaniset uuttoliuokset yhdistettiin, pestiin kerran  $\text{NaHCO}_3$ :n kylläisellä (vesi)liuoksella ja kerran kylläisellä  $\text{NaCl}$ -liuoksella, kuivattiin  $\text{MgSO}_4$ :llä, suodatettiin ja haihdutettiin alipaineessa. Tuote eristettiin flash-kromatografiakäsittelyllä (pylvään halkaisija 50 mm, 15 cm:n kerros Merckin silikageeliä, eluentina etyyliasetaatti-heksaaniseos suhteessa 1:1, virtausnopeus 5 cm/minuutti), jolloin saatiin 0,609 g (0,945 mmol, saanto 21 %) otsikon mukaista fosfinaattia kullanoranssina öljynä. TLC (etyyliasetaatti-heksaa-

niseos suhteessa 1:1, silikageeli):  $R_f = 0,32$ .

Massaspektri (CI, m/e): 639 (M + H)<sup>+</sup>

5 E) (S)-4- $\overline{72}$ -(3,5-dimetyyli-1,1'-bifenyl-2-  
yyli)etyyli $\overline{7}$ hydroksifosfinyyli $\overline{7}$ -3-(t-butyylidifenyyli-  
silyloksi)butaanihappo

Liokseen, joka sisälsi osassa D valmistettua  
asetyleenistä fosfinaattia (1,37 mmol, 0,876 g) meta-  
nolissa (13 ml), läpi puhallettiin argonia 10 minuutin  
ajan. Siihen lisättiin 10 % Pd/C -katalyysaattoria  
10 (0,315 g), ja reaktioseos hydrattiin Parrin laitteessa  
2,8 bar:n paineessa. 24 tunnin ravistuksen jälkeen reak-  
tioseos suodatettiin lasisintteriin muodostetun piimaa-  
kerroksen läpi. Piimaa pestiin metanolilla, ja suodos  
haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 0,896 g  
15 keltaista öljyä, joka puhdistettiin flash-kromtografia-  
käsittelyllä (pylvään halkaisija 50 mm, 15 cm:n kerros  
Merckin silikageeliä, eluenttina ensin 40 % ja sen jäl-  
keen 50 % etyyliasetaattia sisältävä heksaani), jolloin  
saatiin 0,680 g (1,06 mmol, saanto 77 %) otsikon mukais-  
20 ta tyydytettyä fosfinaattia vaaleankeltaisena vaahtona.  
Pylvään tyhjennys metanolilla eluoimalla tuotti lisäk-  
si tulokseksi 0,087 g lievästi epäpuhdasta tuotetta.  
TLC (silikageeli, asetoni-heksaaniseos suhteessa 1:1):  
 $R_f = 0,27$ .

25 Massaspektri (CI, m/e): 643 (M + H)<sup>+</sup>

F) (S)-4- $\overline{72}$ -(3,5-dimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)-  
etyyli $\overline{7}$ hydroksifosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksibutaanihappo,  
dilitiumsuola

Osassa E valmistettua fosfinaattia (1,03 mmol,  
30 0,66 g) sekoitettiin kuivassa THF:ssä (12,65 ml) hu-  
oneen lämpötilassa argonin alla. Tähän liuokseen lisät-  
tiin pisaroittain jääetikkaa (4,12 mmol, 0,247 g,  
0,236 ml) ja sen jälkeen pisaroittain n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NF) 3,09  
mmol, 2,81 ml 1,1 M THF-liuosta). Sen jälkeen kun reak-  
35 tioseosta oli sekoitettu huoneen lämpötilassa 16 tuntia,  
siihen lisättiin jäävettä (25 ml). Vesikerros uutettiin



etyyliasetaatilla. Orgaaniset uuttoliuokset yhdistettiin, pestiin kahdesti kylläisellä  $\text{NaHCO}_3$ :n vesiliuoksella ja kerran kylläisellä  $\text{NaCl}$ -liuoksella, kuivattiin  $\text{MgSO}_4$ :llä, suodatettiin ja haihdutettiin alipaineessa. Tuote puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä (pylvään halkaisija 40 mm, 15 cm:n kerros Merckin silikageeliä, eluentina asetoni-heksaaniseos suhteessa 1:1), jolloin saatiin 0,363 g (0,898 mmol, saanto 87 %) otsikon mukaista alkoholia valkoisena kiinteänä aineena. TLC (silikageeli, asetoni-heksaaniseos suhteessa 1:1):  $R_f = 0,30$ .  
 Massaspektri (FAB, m/e): 405 (M + H)<sup>+</sup>

G) (S)-4- $\overline{2}$ -(3,5-dimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etyyli $\overline{7}$ hydorksisfosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola

Osassa F valmistettua diesteriä (0,878 mmol, 0,355 g) sekoitettiin dioksaanissa (9 ml) argonin alla, ja siihen lisättiin 1 M LiOH:ta (2,63 mmol, 2,63 ml). Tätä homogeenista reaktioseosta sekoitettiin öljyhautteessa 55 °C:ssa. Sen jälkeen kun reaktioseosta oli sekoitettu 55 °C:ssa 10 minuuttia, se muuttui valkoiseksi suspensioksi. Siihen lisättiin lisää dioksaania (9 ml) ja vettä (2 ml), ja suspensiota kuumennettiin 55 °C:ssa 45 minuuttia ja sitten se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Liuottimet poistettiin pyöröhaihduttimella ja suuressa alipaineessa (1 tunti). Tulokseksi saatu valkoinen kiinteä aine eluoitiin HP-20 -kromatografiapylvään (18 cm x 2,5 cm) läpi. Kerättiin 10 ml:n jakeita 1,4 minuutin välein. Pylvästä eluoitiin vedellä, kunnes saatiin kerätyksi 15 jaetta, ja sen jälkeen eluointi metanoli-vesiseoksella (1:1) tuotte  $\overline{7}$ kolmen kylmäkuivauksen ja suuren alipaineen imevän pumpun avulla  $\text{P}_2\text{O}_5$ :n päällä suoritetun kuivauksen (4 x 8 tuntia) jälkeen $\overline{7}$  tulokseksi 0,289 g (0,744 mmol, saanto 85 %) otsikon mukaista dihaptoa valkoisena kylmäkuivaustuotteena. TLC (silikageeli, n-propanoli- $\text{NH}_4\text{OH}$ - $\text{H}_2\text{O}$ -seos suhteessa 7:2:1):  $R_f$  0,56.

Alkuaineanalyysi ( $C_{20}H_{23}O_5PLi_2 + 0,34 \text{ mol } H_2O$ ,  $M = 394,31$ )

Laskettu: C, 60,92; H, 6,05

Todettu: C, 60,95; H, 6,18

5 Massaspektri (FAB, m/e): 389 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

Esimerkki 35

(S)-4-7-(4'-fluori-3,5-dimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etyyli7hydroksifosfinyyli7-3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola

10 A) Bromi-(4-fluorifenyyli)magnesium

Magnesiummetallilastut (44,35 mmol, 1,08 g) kuivattiin liekillä, ja sen jälkeen niitä sekoitettiin vedettömässä eetterissä (40 ml) argonin alla. Magnesiumiin lisättiin pisaroittain ja samalla voimakkaasti sekoittaen 1-bromi-4-fluoribentseeniä (40,3 mmol). Reaktio käynnistettiin ultraäänilaitteessa, ja sen jälkeen lisättiin halogenidi riittävällä nopeudella refluksoitumisen ylläpitämiseksi. Sen jälkeen kun bromidin lisäys oli päättynyt, reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 20 minuuttia ja sen jälkeen refluksotiin ja lopuksi se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Tämä menettely tuotti tulokseksi kullanoranssin, läpinäkyvän Grignardliuoksen, joka sisälsi 40,32 mmol otsikon mukaista Grignard-reagenssia 0,91 M eetteriliuoksena.

25 B) 4'-fluori-3,5-dimetyyli-1,1'-bifenyyli-2-karboksaldehydi

Viite: Stockker et al., Journal of Med. Chem. 29 (1986) 170 - 181

30 Esiemrkin 26 osan B mukaisen palladiumkompleksin (4,35 mmol), 3,20 g) ja trifenyylifosfiinin (40,32 mmol, 10,58 g) seosta sekoitettiin vedettömässä tolueenissa (67,2 ml) huoneen lämpötilassa argonin alla 30 minuuttia. Sen jälkeen tämä reaktioseos jäähdytettiin 0 °C:seen, ja siihen lisättiin vähitellen (nopeasti) osassa A valmistettu Grignard-reagenssi (40,32 mmol, 44,43 ml). Tulokseksi saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa

1,5 tuntia. Sen jälkeen seos jäädytettiin 0 °C:seen, ja siihen lisättiin yhdessä erässä 6,0 N HCl (21,75 ml) ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunti.

Vesikerros erotettiin ja uutettiin eetterillä, ja yhdistetyt orgaaniset uuttoliuokset suodatettiin piimaan läpi. Piimaa pestiin eetterillä, ja yhdistetyt suodokset pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella, tislattiin kahdesti atseotrooppisesti toluenin kanssa ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin oranssinkeltaista kiinteätä ainetta. Yrityksen eristää otsikon mukainen aldehydi flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen pylvästä, jonka halkaisija oli 95 mm, 15 cm:n kerrosta Merckin silikageeliä ja eluenttina ensin heksaania ja sen jälkeen Et<sub>2</sub>O-heksaaniseosta virtausnopeuden ollessa 5 cm/minuutti tuotti tulokseksi lopullisen reaktioseoksen, joka sisälsi haluttua otsikon mukaista aldehydiä ja trifenyylifosfiinia, vaaleankeltaisena kiinteänä aineena  $\bar{3},70$  g - oletettakoon sen sisältävän 8,7 mmol, 1,99 g (saanto 100 %), otsikon mukaista aldehydiä ja 1,70 g trifenyylifosfiinia $\bar{7}$ . Tätä yhdisteseosta käytettiin suoraan osan C mukaisen yhdisteen valmistamiseen. TLC (silikageeli, 5 % eetteriä sisältävä heksaani): R<sub>f</sub> = 0,25.

<sup>1</sup>H-NMR (270 Mhz, CDCl<sub>3</sub>)

C) 2-(2,2-dibromietenyyli)-4'-fluori-3,5-dimetyyli-1,1'-bifenyyli

Seosta, joka sisälsi osassa B valmistettua aldehydiä (8,70 mmol, "1,99 g") ja trifenyylifosfiinia (26,1 mmol, 6,85 g), sekoitettiin kuivassa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (87 ml) -5 °C:ssa 10 minuuttia. Tämä reaktioseos pidettiin -5 °C:isena lisättäessä siihen pisaroittain 25 minuutin aikana liuos, joka sisälsi CBr<sub>4</sub>:ä (13,05 mmol, 4,33 g) kuivassa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (43 ml). Tulokseksi saatua reaktioseosta sekoitettiin -5 °C:ssa 1 tunti, jolloin syntyi tummanoranssi liuos, johon lisättiin sitten kylläistä NaHCO<sub>3</sub>:n vesiliuosta (80 ml). Vesi-

kerros uutettiin neljästi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :lla. Yhdistetyt orgaaniset uuttoliuokset pestiin kerran kylläisellä  $\text{NaHCO}_3$ :n vesiliuoksella ja kerran kylläisellä  $\text{NaCl}$ -liuoksella.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -uuttoliuos kuivattiin  $\text{MgSO}_4$ :llä ja suodatettiin, ja suodokseen yhdistettiin Merckin silikageeliä (25 g).  
5 Liuotin haihdutettiin pois, ja esi-imeytetty tuote puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä (pylvään halkaisija 50 mm, 15 cm:n kerros Merckin silikageeliä, eluenttina 4 %  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ta sisältävä heksaani, virtausnopeus 5 cm/minuutti), jolloin saatiin 2,32 g (6,04 mmol, saanto 69 %) otsikon mukaista vinyyliborimidia värittömänä öljynä. TLC (silikageeli, 5 %  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ta sisältävä heksaani):  $R_f = 0,43$ .

Massaspektri (CI, m/e): 383, 385, 387 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

15 D) 4'-fluori-3,5-dimetyyli-2-(1-etynyyli)-1,1'-bifenyylä

Liuota, joka sisälsi osassa C valmistettua vinyylibromidia (5,99 mmol, 2,30 g) vedettömässä THF:ssä (33 ml), sekoitettiin argonin alla ja se jäädytettiin  
20  $-78^\circ\text{C}$ :seen. Tähän liuokseen lisättiin pisaroittain 25 minuutin aikana n-butyylilitium (11,97 mmol, 4,79 ml 2,5 M heksaaniliuosta), jolloin tuloksena oli syvänpurppuranpunainen liuos. Sen jälkeen kun reaktioseosta oli sekoitettu  $-78^\circ\text{C}$ :ssa vielä 1 tunti, siihen lisättiin  
25  $-78^\circ\text{C}$ :ssa kylläistä  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :n vesiliuosta (25 ml) ja seos lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja laimennettiin vedellä (25 ml). Vesikerros uutettiin neljästi eetteri-heksaaniseoksella (1:1). Orgaaniset uuttoliuokset yhdistettiin, kuivattiin  $\text{MgSO}_4$ :llä, suodatettiin ja haihdutettiin. Tuote eristettiin flash-kromatografiakäsittelyllä (pylvään halkaisija 50 mm, 15 cm:n kerros Merckin silikageeliä, eluenttina 0,50 % eetteriä sisältävä heksaani, virtausnopeus 5 cm/minuutti), jolloin saatiin 1,25 g (5,57 mmol, saanto 93 %) otsikon mukais-  
30 ta asetyleeniä värittömänä öljynä, joka muuttui siniseksi säilytettäessä sitä  $20^\circ\text{C}$ :ssa. TLC (silikageeli, 100-%:inen heksaani)  $R_f = 0,25$ .

Massaspektri (CI, m/e): 225 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

E) (S)-4- $\overline{[2]}$ -(4'-fluori-3,5-dimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etyynyli $\overline{[7]}$ hydroksifosfinyyli $\overline{[7]}$ -3-(t-butyylidifenyyლისilyloksi)butaanihappo, metyyliesteri

Liuosta, joka sisälsi osassa D valmistettua  
 5 asetyleeniä (5,24 mmol, 1,18 g) kuivassa THF:ssä (28 ml), sekoitettiin argonin alla ja se jäähdytettiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :seen. Lisättiin pisaroittain 25 minuutin aikana n-butyyllitium (5,24 mmol, 2,10 ml 2,5 M heksaaniliuosta) reaktioseoksen muuttuessa tummanpurppuraiseksi tai -ruskeaksi. Sen  
 10 jälkeen reaktioseosta sekoitettiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :ssa 1 tunti, se lämmitettiin  $0^{\circ}\text{C}$ :seen. Tämä asetyleenisen anionin liuos, jonka lämpötila oli  $-78^{\circ}\text{C}$ , lisättiin sitten pisaroittain 20 minuutin aikana liuokseen, joka sisälsi  
 15 esimerkin 1 osan F mukaista fosfinyylikloridaattia (8,32 mmol) vedettömässä THF:ssä (28 ml), joka oli jäähdytetty  $-78^{\circ}\text{C}$ :seen, samalla kun sitä sekoitettiin argonin alla. Lisäyksen päätyttyä tummanoranssia reaktioseosta sekoitettiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :ssa 1 tunti, jonka jälkeen siihen  
 20 lisättiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :ssa kylläistä  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :n vesiliuosta ja seos lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja laimennettiin vedellä. Vesikerros uutettiin neljästi eetterillä. Orgaaniset uuttoliuokset yhdistettiin, pestiin kerran kylläisellä  $\text{NaHCO}_3$ :n vesiliuoksella ja kerran kylläisellä  $\text{NaCl}$ -  
 25 liuoksella, kuivatettiin  $\text{MgSO}_4$ :llä, suodatettiin ja haihduutettiin. Tuote eristettiin flash-kromatografiakäsittelyllä (pylvään halkaisija 50 mm, 15 cm:n kerros Merckin silikageeliä, eluenttina 40 % etyyliasetaattia sisältävä heksaani, virtausnopeus 5 cm/minuutti), jolloin saatiin  
 30 0,730 g (1,11 mmol, saanto 21 %) otsikon mukaista asetyleenistä fosfinaattia vihreänä viskoosina öljynä. TLC (silikageeli, etyyliasetaatti-heksaaniseos suhteessa 1:1): Rf 0,36.

Massaspektri (CI, m/e): 657 (M + H)<sup>+</sup>

F) (S)-4- $\overline{\overline{2}}$ -(4'-fluori-3,5-dimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etyyli $\overline{7}$ hydroksifosfinyyli $\overline{7}$ -3-(t-butyylidifenyylisilyloksi)butaanihappo, metyyliesteri

Liukseen, joka sisälsi osassa E valmistettua  
 5 asetyleenistä fosfinaattia (1,04 mmol, 0,685) metanolissa (9,9 ml), läpi puhallettiin argonia 10 minuutin ajan. Siihen lisättiin 10 % Pd/C -katalysaattoria (0,239 g), ja reaktioseos hydrattiin Parrin laitteessa 2,8 bar:n paineessa. 24 tunnin ravistuksen jälkeen  
 10 reaktioseos suodatettiin lasisintteriin muodostetun piimaakerroksen läpi, piimaa pestiin metanolilla ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin 0,638 g vihreätä öljyä. Tuote puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä (pylvään halkaisija 40 mm, 15 cm:n kerros Merckin silikageeliä, eluenttina 45 % etyyliasettaattia sisältävä heksaani, virtausnopeus 5 cm/minuutti), jolloin saatiin 0,530 g (0,802 mmol, saanto 77 %) otsikon mukais-  
 15 ta tyydytettyä fosfinaattia vaaleankeltaisena vaahtona. Saatiin myös 0,09 g (0,136 mmol, 13 %) lievästi epäpuhdasta tuotetta. TLC (silikageeli, etyyliasettaattihexaaniseos suhteessa 1:1):  $R_f = 0,30$ .  
 20 Massaspektri (CI, m/e): 661 (M + H)<sup>+</sup>

G) (S)-4- $\overline{\overline{2}}$ -(4'-fluori-3,5-dimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etyyli $\overline{7}$ metoksifosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri

Osassa F valmistettua fosfinaattia (0,794 mmol, 0,525 g) sekoitettiin vedettömässä THF:ssä (9,74 ml) huoneen lämpötilassa argonin alla. Tähän liukseen lisättiin pisroittain jäätikkää (3,18 mmol, 0,191 g, 0,182 ml) ja sen jälkeen pisaroittain n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NF:ä (2,38 mmol, 2,7 ml 1,1 M THF-liuosta). Sen jälkeen kun reaktioseosta oli sekoitettu huoneen lämpötilassa 16 tuntia, siihen lisättiin jäävettä (15 ml). Vesikerros uutettiin kolmestai etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutoliuokset yhdistettiin, pestiin kahdesti kylläisellä  
 35 NaHCO<sub>3</sub>:n vesiliuoksella ja kerran kylläisellä NaCl-

liuoksella, kuivattiin  $\text{MgSO}_4$ :llä, suodatettiin ja haihdutettiin. Tuote puhdistettiin flash-kromatografiasäittelyllä (pylvään halkaisija 40 mm, 15 cm:n kerros Merckin silikageeliä, eluenttina asetoni-heksaaniseos suhteessa 1:1, virtausnopeus 5 cm/minuutti). Tuoteja-

5 keet väkevöitiin ja haihdutettiin atseotrooppisesti toluenin kanssa kuiviin, jolloin saatiin 0,281 g (0,665 mmol, saanto 84 %) otsikon mukaista alkoholia valkoisena kiinteänä aineena. 270 MHz:n  $^1\text{H}$ -NMR-spektrissä ha-

10 vaittavissa ollut epäpuhdas ei ollut erotettavissa/havaittavissa erilaisilla TLC-systeemeissä. TLC (silikageeli, asetoni-heksaaniseos suhteessa 1:1):  $R_f = 0,31$ .  $^1\text{H}$ -NMR (270 Mhz,  $\text{CDCl}_3$ )

Massaspektri (CI, m/e): 423 (M + H)<sup>+</sup>

15 H) (S)-4-72-(4'-fluori-3,5-dimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etyyli7hydroksifosfinyyli7-3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola

Osassa G valmistettua diesteriä (0,473 mmol, 0,20 g) sekoitettiin dioksaanissa (4,84 ml) argonin alla, ja siihen lisättiin 1 M LiOH:ta (1,42 mmol, 1,42 ml).

20 Tätä homogeenista reaktioseosta kuumennettiin öljyhautteessa 55 °C:ssa. Sen jälkeen kun reaktioseosta oli sekoitettu 55 °C:ssa 10 minuuttia, se muuttui valkoiseksi suspensioksi. Seos pidettiin 55 °C:ssa vielä 45 mi-

25 nuuttia ja jäädytettiin sitten huoneen lämpötilaan. Liuottimet poistettiin pyöröhaihduttimella ja suuressa alipaineessa (1 tunti). Tulokseksi saatu valkoinen vaah-

to liuotettiin tislattuun veteen (4 ml) ja eluoitiin HP-20 kromatografiapylvään (16 cm x 2,5 cm) läpi. Kerät-

30 tiin 10 ml:n jakeita 1,4 minuutin välein. Pylvästä eluoitiin vedellä, kunnes saatiin kerätyksi 15 jaetta, ja sen jälkeen eluointi metanoli-vesiseoksella (1:1) tuotti

(kahden kylmäkuivauksen ja suuren alipaineen imevän pum-

35 pun avulla  $\text{P}_2\text{O}_5$ :n päällä suoritetun 11 tunnin kuivauksen jälkeen) tulokseksi 0,158 g (0,389 mmol, saanto 82 %) otsikon mukaista dihaptoa valkoisena kylmäkuivaustuot-

teena. TLC (silikageeli, n-propanoli-NH<sub>4</sub>OH-H<sub>2</sub>O-seos suhteessa 7:2:1): R<sub>f</sub> = 0,59.

Massaspektri (FAB, m/e): 395 (M + H)<sup>+</sup>

5 Alkuaineanalyysi (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>FO<sub>5</sub>PLi<sub>2</sub> + 0,39 mol H<sub>2</sub>O, M = 413,25)

Laskettu: C, 58,12; H, 5,56

Todettu: C, 58,14; H, 6,09

Esimerkki 36

10 (S)-4-(2-(5-(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyylietyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli)etynyyli)metoksifosfinyyli-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri

A) 4-fluori-β-oksobentseenipropaanihappo, etyyliesteri

15 Natriumhydridin 60-%:inen mineraaliöljydispersio (17,4 g, 0,43 mmol) pestiin kahdesti kuivalla heksaanilla ja kuivattiin alipaineessa, jonka jälkeen siihen lisättiin paljasta dietyylikarbonaattia (44,3 ml, 0,36 mmol) ja sen jälkeen pisaroitain p-fluoriasetofenonia (22 ml, 0,18 mol). Sen jälkeen kun oli lisätty noin 10 % ketonista, lisättiin 4 pisaraa etanolia refluksoitumisen käynnistämiseksi, ja loppuosa p-fluoriasetofenonista lisättiin 1,0 tunnin aikana sellaisella nopeudella, että refluksoituminen pysyi käynnissä. Muodostunut keltainen kiinteä aine lietettiin kuivaan eetteriin (250 ml), ja liettettä refluksoitiin vielä 3,0 tuntia argonin alla.

20

Reaktioseos jäähdytettiin jäähauteessa ja laimennettiin eetterillä (200 ml), ja siihen lisättiin hitaasti vettä (1,3 l), kunnes kaikki kiintoaine oli liuenut. Vesifaasi erotettiin orgaanisesta faasista, sen pH säädettiin 12 N HCl:llä (32 ml) arvoon 1,0, ja se uutettiin eetterillä (2 x 500 ml). Yhdistetyt orgaaniset uuttoliuokset pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella (200 ml), kuivattiin (vedetön MgSO<sub>4</sub>), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Raakatuote (44,0 g) tislattiin alennetussa paineessa (3,5 mmHg), jolloin saatiin otikon mukaista yhdistettä homogeenisena öljynä (24,88 g,

30

35



65,8 %). TLC (silikageeli,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -seos suhteessa 4:1):  
 $R_f = 0,46$ .

B) 4-fluori- $\alpha$ -(2-metyyli-1-oksopropyyli)- $\beta$ -  
oksobentseenipropaanihappo, etyyliesteri

5 Natriumhydridin 60-%:inen mineraaliöljydispersio  
(10,3 g, 0,26 mmol) pestiin kahdesti kuivalla heksaanil-  
la, kuivattiin alipaineessa, suspendoitiin kuivaan tet-  
rahydrofuraaniin (245 ml) ja jäähdytettiin  $0^\circ\text{C}$ :seen  
(jäävesihaude) argonin alla. Suspensioon lisättiin pisa-  
10 roittain 20 minuutin aikana osassa A valmistettua yhdis-  
tettä (24,5 g, 0,12 mol), seos lämmitettiin huoneen  
lämpötilaan, ja sitä sekoitettiin vielä 30 minuuttia.  
Reaktioseos jäähdytettiin  $0^\circ\text{C}$ :seen (jäävesihaude),  
siihen lisättiin pisaroittain isobutyryylikloridia  
15 (18,62 g, 0,17 mol), seos lämmitettiin huoneen lämpö-  
tilaan ja sitä sekoitettiin 3,0 tuntia. Seos jäähdytet-  
tiin  $0^\circ\text{C}$ :seen (jäävesihaude), siihen lisättiin vettä  
(200 ml) homogeenisen liuoksen aikaansaamiseksi, ja suo-  
ritettiin haihdutus pyöröhaihduttimella suurimman osan  
20 tetrahydrofuraanista poistamiseksi. Vesifaasin pH sää-  
dettiin 10-%:isella  $\text{HCl}$ :llä (37 ml) arvoon 1,0, ja se  
uutettiin eetterillä (3 x 100 ml). Yhdistetyt orgaani-  
set uuttoliuokset pestiin kylläisellä  $\text{NaCl}$ -liuoksella  
(50 ml), kuivattiin (vedetön  $\text{MgSO}_4$ ), suodatettiin ja  
25 haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin öljy (36,85 g),  
joka oli lähtöaineen ja kahden muun tuotteen seos.  
TLC (silikageeli,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -seos suhteessa 4:1, UV):  
0,46, 0,33 ja 0,20.

C) 5-(4-fluorifenyyli-3-(1-metyylietyyli)-1-  
30 fenyyli-1H-pyratsoli-4-karboksyylihappo, etyyliesteri  
Puhdistamaton osassa B valmistettu yhdiste  
(36,85 g, noin 0,12 mol) liuotettiin jäätikkaan (151 ml),  
liuokseen lisättiin vähitellen typen alla 97-%:ista fe-  
nyylihydratsiinia (18,1 ml, 0,18 mol), ja seosta sekoi-  
35 tettiin huoneen lämpötilassa 19 tuntia. Reaktioseos  
kaadettiin veteen (350 ml) ja uutettiin eetterillä (3 x

100 ml), ja yhdistetyt orgaaniset uuttoliuokset pestiin kylläisellä  $\text{NaHCO}_3$ :lla (kunnes vesikerros oli emäksinen) ja kylläisellä  $\text{NaCl}$ :llä (500 ml), kuivattiin (vedetön  $\text{MgSO}_4$ ), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin.

5 Tummanoranssi öljy sekoitettiin petrolieetteriin (300 ml) ja liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin keltaista kiinteätä ainetta. Tätä raakatuotetta trituroitiin petrolieetteriin (100 ml) kanssa, jolloin saatiin raakatuote (15,3 g), joka vuorostaan käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä (LPS-1) eluoiden pylväs  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -heksaaniseoksella (2:1), jolloin saatiin 11,53 g puhdasta tuotetta. Emäliuoksesta (26,4 g) saatiin kromatografisella käsittelyllä silikageelipylvässä (LPS-1) ja trituroimalla saatu yhdiste lisäksi 7,12 g haluttua  
10 tuotetta (kokonaissaanto 18,65 g eli 44,1 %). Pieni määrä otsikon mukaista yhdistettä kiteytettiin uudelleen  $\text{Et}_2\text{O}$ -heksaaniseoksesta, jolloin saatiin homogeenista kiinteätä ainetta, sulamispiste  $92 - 93^\circ\text{C}$ . TLC (silikageeli,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -heksaaniseos suhteessa 4:1):  $R_f = 0,35$ .

20 Alkuaineanalyysi:

Laskettu: C, 71,57; H, 6,01; N, 7,95; F, 5,39

Todettu: C, 71,62; H, 5,99; N, 7,91; F, 5,54

D) 5-(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyylietyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-4-metanoli

25 Jäähdytettyyn ( $0^\circ\text{C}$ , jää-suolahaude) suspensioon, joka sisälsi litiumalumiinihydriidiä (3,67 g, 96,7 mmol) vedettömässä eetterissä (70 ml) argonin alla, lisättiin pisaroittain 1,5 tunnin aikana liuos, joka sisälsi osassa C valmistettua yhdistettä (11,54 g, 32,7 mmol) vedettömässä eetterissä (142 ml). Vihertävän suspension annettiin lämmitä 1,5 tunnin aikana huoneen lämpötilaan, se jäähdytettiin takaisin  $0^\circ\text{C}$ :seen (jää-suolahaude) ja siihen lisättiin pisaroittain vettä (20 ml), kunnes kaasun kehittyminen lakkasi. Sakea liete laimennettiin  
30 eetterillä (100 ml) ja suodatettiin, ja sakka pestiin hyvin etyyliasetaatilla (3 x 150 ml). Yhdistetyt orgaa-

niset uuttoliuokset pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella (50 ml), kuivattiin (vedetön  $MgSO_4$ ), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin kermanväristä kiinteätä ainetta (10,3 g, saanto puhdistamattomana 100 %).

- 5 100 mg raakatuotetta kiteytettiin uudelleen  $Et_2O$ -heksaaniseoksesta, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (58 mg) valkoisina kiteinä, sulamispiste 138 - 140 °C. TLC (silikageeli,  $CH_2Cl_2$ ):  $R_f = 0,01$ .

Alkuaineanalyysi:

10 Laskettu: C, 73,52; H, 6,17; F, 6,12; N, 9,03

Todettu: C, 73,16; H, 6,15; F, 6,12; N, 8,90

Massaspektri: 311 (M + H)<sup>+</sup>

E) 5-(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyylietyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-4-karboksaldehydi

- 15 Liuokseen, joka sisälsi pyridiniumklooriformiaattia (21,23 g, 98,4 mmol) kuivassa dikloorimetaanissa (125 ml), lisättiin nopeasti liuos, joka sisälsi puhdistamatonta osassa D valmistettua yhdistettä (10,2 g, noin 32,7 mmol) kuivassa dikloorimetaanissa (85 ml), ja tu-
- 20 lokseksi saatua tummanruskeata liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa typen alla 4,0 tuntia. Seos laimennettiin eetterillä (750 ml) ja sitä sekoitettiin 10 minuuttia. Supernatanttiliuos dekantoitiin eroon tavanomaisesta jäännöksestä, ja jäännöstä trituroitiin di-
- 25 kloorimetaanin (2 x 100 ml) kanssa. Dikloorimetaaniuutteet laimennettiin eetterillä (750 ml) ja yhdistetyt uutteet suodatettiin silikageelikerroksen läpi. Kirkas suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin raakatuote (10,0 g).

- 30 Raakatuote puhdistettiin kromatografisesti silikageelipylväessä (Baker, mesh-luku 60 - 200, 400 ml) eluoiden pylväs  $CH_2Cl_2$ -heksaaniseoksella (4:1), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä kiinteänä aineena (9,6 g, 95,2 %). Analyysinäyte (72 mg, sulamispiste
- 35 108 - 110 °C) saatiin kiteyttämällä 200 mg yhdistettä uudelleen heksaanista. TLC (silikageeli,  $CH_2Cl_2$ , UV:  $R_f = 0,58$ ).

## Alkuaineanalyysi:

Laskettu: C, 74,01; H, 5,56; N, 9,09; F, 6,16

Todettu: C, 74,10; H, 5,52; N, 9,12; F, 6,29

Massaspektri: 309 (M + H)<sup>+</sup>

5 F) 4-(2,2-dibromietenyyli)-5-(4-fluorifenyyli)-  
3-(1-metyylietyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli

Seos, joka sisälsi osassa E valmistettua yhdis-  
tettä (2,0 g, 6,48 mmol) ja trifenyylifosfiinia (5,10 g,  
19,2 mmol) kuivassa dikloorimetaanissa (30 ml), jäähdy-  
10 tettiin -5 - -10 °C:seen (jää-suolahaude) argonin alla,  
ja siihen lisättiin pisaroittain 5 minuutin aikana  
liuos, joka sisälsi hiilitetrabromidia (3,22 g, 9,61  
mmol) kuivassa dikloorimetaanissa (10 ml). Reaktioseosta  
sekoitettiin 15 - 20 °C:ssa 15 minuuttia, jonka jälkeen  
15 se kaadettiin kylläiseen NaHCO<sub>3</sub>:een (10 ml) ja uutettiin  
kloorimetaanilla (3 x 50 ml). Yhdistetyt orgaaniset uut-  
toliuokset pestiin kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>:lla (10 ml) ja  
kylläisellä NaCl:llä (25 ml), kuivattiin (vedetön MgSO<sub>4</sub>),  
suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin.

20 Raakatuoteseos (9,33) käsiteltiin kromatografi-  
sesti silikageelipylvässä (LPS-1) eluoiden pylväs  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-heksaaniseoksilla (1:9, 1:1 ja 4:1), jolloin saa-  
tiin otsikon mukaista yhdistettä kiinteänä aineena  
(2,75 g, 91,6 %). Kiteytettäessä pieni näyte-erä otsi-  
25 kon mukasta yhdistettä uudelleen saatiin valkoisia ki-  
teitä, sp. 88 - 90 °C. TLC (silikageeli, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-heksaa-  
niseos suhteessa 4:1): R<sub>f</sub> = 0,85.

## Alkuaineanalyysi:

Laskettu: C, 51,75; H, 3,69; N, 6,04; F, 4,09; Br, 34,43

30 Todettu: C, 51,96; H, 3,51; N, 5,97; F, 4,22; Br, 34,77

Massaspektri: 465 (M + H)<sup>+</sup>

G) 4-etynyyli-5-(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyyli-  
etyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli

35 Liuos, joka sisälsi osassa F valmistettua yhdis-  
tettä (2,64 g, 5,67 mmol) kuivassa THF:ssä (10,5 ml),  
jäähdytettiin -78 °C:seen hiilihappojää-asetonihaude)

argonin alla, ja siihen lisättiin pisaroittain 1,6 M n-BuLi:n heksaaniliuosta (7,16 ml, 11,37 mmol). Tulokseksi saatua suspensiota sekoitettiin -78 °C:ssa 1 tunti 20 minuuttia, siihen lisättiin pisaroittain 5 25-%:ista NH<sub>4</sub>Cl:ä (10 ml), ja seoksen annettiin lämmentä huoneen lämpötilaan. Reaktioseos uutettiin eetterillä (3 x 50 ml), ja yhdistetyt orgaaniset uuttoliuokset pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella (20 ml), kuivattiin (vedetön MgSO<sub>4</sub>), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, 10 jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä vaaleanruskeana kiinteänä aineena (1,79 g).

Raakatuote puhdistettiin kromatografisesti sili-kageelipylvässä eluoiden pylväs Et<sub>2</sub>O-heksaaniseoksella (5:95), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä 15 lievästi kullanvärisenä kiinteänä aineena (1,08 g, 97,4 %). Kiteytettäessä pieni näyte-erä uudelleen heksaanista saatiin valkoisia hyötyisiä kiteitä, sulamispiste 106 - 108 °C. TLC (silikageeli, Et<sub>2</sub>O-heksaaniseos suhteessa 1:9; kehitys kahdesti): R<sub>f</sub> = 0,70.

20 Alkuaineanalyysi:

Laskettu: C, 78,92; H, 5,63; N, 9,21; F, 6,24

Todettu: C, 79,22; H, 5,53; N, 9,28; F, 6,23

Massaspektri: 305 (M + H)<sup>+</sup>

25 H) (S)-3-7(1,1-dimetyylietyyli)difenyyli7-oksi7-4-75-(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyylietyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli7etynyyli7metoksifosfinyyli7-butaanihappo, metyyliesteri

Seosta, joka sisälsi puhdistamatonta, esimerkin l osan F mukaista fosfonihapon monometyyliesteriä (2,77 g, 30 5,55 mmol) ja trimetyylisilyylidietyyliamiinia (2,1 ml, 11,05 mmol) kuivassa dikloorimetaanissa (10 ml), sekoitettiin huoneen lämpötilassa argonin alla 1,0 tuntia. Seos haihdutettiin kuiviin, hauhdutettiin uudelleen atseotrooppisesti kuivan bentseenin (20 ml) kanssa ja 35 kuivattiin alipaineessa (pumppu, 15 minuuttia). Viskoosi öljy liuotettiin uudelleen kuivaan dikloorimetaaniin

(10 ml), liuokseen lisättiin DMF:ä (1 pisara), seos jäädytettiin  $-10^{\circ}\text{C}$ :seen (jää-suolahaude), ja siihen lisättiin pisaroittain oksalyylidikloridia (530  $\mu\text{l}$ , 6,08 mmol). Havaittiin voimakasta kaasun kehittymistä, ja tummankeltaista liuosta sekoitettiin  $-10^{\circ}\text{C}$ :ssa 15 minuuttia ja sen jälkeen huoneen lämpötilassa 1,0 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin, haihdutettiin uudelleen atseotrooppisesti bentseenin (20 ml) kanssa ja kuivattiin alipaineessa.

10           Liuos, joka sisälsi osassa G valmsitettua yhdistettä (1,12 g, 3,67 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanis-  
sa (9,0 ml), jäädytettiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :seen (hiilihappojää-asetonihau-  
de) argonin alla, siihen lisättiin 1,6 M n-BuLi:n heksaaniliuosta (2,3 ml, 3,67 mmol), ja seosta sekoitettiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :ssa 30 minuuttia. Edellä valmistettu fosfonokloridaatti liuotettiin kuivaan tetrahydrofuraaniin (6,5 ml), liuos jäädytettiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :seen (hiilihappojää-asetonihau-  
de) argonin alla, ja siihen lisättiin pisaroittain putken kautta asetyleenis-  
anionin liuos pitäen molemmat liuokset  $-78^{\circ}\text{C}$ :isina koko lisäyksen ajan. Reaktioseosta sekoitettiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :ssa 30 minuuttia, siihen lisättiin sitten pisaroittain 25-%:ista  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :ä (6,0 ml), ja sen jälkeen seos lämmitettiin huoneen lämpötilaan. Seos uutettiin eetterillä (3 x 100 ml), ja yhdistetyt orgaaniset uuttoliuokset pestiin 25-%:isella  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :illä (10 ml) ja kylläisellä NaCl:illä (25 ml), kuivattiin (vedetön  $\text{MgSO}_4$ ), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin.

30           Raakatuoteseos (noin 4,2 g) käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväessä eluoiden pylväs heksaaniasetoniseoksella (9:1), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä vaaleanruskeata öljyä (1,54 g, 57,0 %). TLC (silikageeli, heksaaniasetoniseos suhteessa 7:3):  $R_f = 0,33$ .

I) (S)-4- $\overline{12}$ - $\overline{5}$ -(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyylietyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli $\overline{7}$ etynyli $\overline{7}$ metoksisofsinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri

5 Liuokseen, joka sisälsi osassa H valmistettua yhdistettä (593,3 mg, 0,81 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanissa (8,0 ml), lisättiin perätysten jääetikkaa (190  $\mu$ l, 3,24 mmol) ja 1 M Bu<sub>4</sub>NF:ä (2,54 ml, 2,54 mmol), ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa argonin alla yön yli. Reaktioseos jäähdytettiin 0 °C:seen (jäävesihaude),  
10 siihen lisättiin 5-%:ista KHSO<sub>4</sub>:ä (8,5 ml), ja seos uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 75 ml). Yhdistetyt orgaaniset utteet pestiin 5-%:isella KHSO<sub>4</sub>:llä (10 ml) ja kylläisellä NaCl:llä (20 ml), kuivattiin (vedetön MgSO<sub>4</sub>), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin.

15 Raakatuote liuotettiin eetterin (14 ml) ja kuivan tetrahydrofuraanin (10 ml) seokseen, seos jäähdytettiin 0 °C:seen (jää-suolahaude), siihen lisättiin ylimäärin diatsometaaniamia eetterissä, ja seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 3,0 tuntia. Reaktioseokseen lisättiin pisaroinnain jääetikkaa, ja seos haihdutettiin kuiviin ja kuivattiin alipaineessa. Raakatuote puhdistettiin kromatografisesti silikageelipylvässä eluoiden pylväsasetoni-heksaaniseoksella (1:2), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä puolikiinteänä aineena (325,6 mg,  
20 saanto 80,6 %).

#### Esimerkki 37

(S)-4- $\overline{12}$ - $\overline{5}$ -(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyylietyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli $\overline{7}$ etynyli $\overline{7}$ hydroksifosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola

30 Liuokseen, joka sisälsi esimerkin 36 mukaista yhdistettä (325 mg, 0,65 mmol) dioksaanissa (7,7 ml), lisättiin 1 N LiOH:ta (2,25 ml, 2,25 mmol) ja seosta sekoitettiin 55 °C:ssa (öljyhaude) typen alla 1,5 tuntia ja sen jälkeen huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja kuivattiin alipaineessa.  
35 Raakatuote puhdistettiin kromatografisesti HP-20 -hart-

- sipylväässä (2,5 cm x 12,5 cm) eluoiden pylväs höyrytislattulla vedellä (400 ml) ja vesi-metanoliseoksella (1:1). Halutut jakeet yhdistettiin, haihdutettiin kuiviin ja kuivattiin alipaineessa. Kiinteä tuote liuotettiin höyrytislattuun veteen ja liuos kylmäkuivattiin, jolloin saatiin otsikon mukasita tuotetta höyryisenä kiinteänä kylmäkuivaustuotteena (317,1 mg, 96,4 %).
- TLC (silikageeli, iPrOH-NH<sub>4</sub>OH-H<sub>2</sub>O-seos suhteessa 8:1:1): Rf 0,33.
- 10 Alkuaineanalyysi (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>P·2Li·1,3H<sub>2</sub>O, tehollinen moolimassa = 505,861)
- Laskettu: C, 56,99; H, 4,90; N, 5,54; F, 3,75; P, 6,12
- Todettu: C, 56,98; H, 5,17; N, 5,46; F, 3,90; P, 6,26
- <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,40 (d, 6H, J = 7 Hz),
- 15 1,81 - 1,98 (m, 2H), 2,35 (dd, 1H, J = 9,15 Hz), 2,48 (dd, 1H, J = 4,15 Hz), 3,35 (spetetti, 1 H, J = 7 Hz), 4,42 (m, 1H), 7,08 - 7,41 (m, 9H),
- IR(KBr): 2173 cm<sup>-1</sup> (C=C).
- Esimerkki 38
- 20 (E)-4-2-5-(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyylietyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli<sup>7</sup>etenyyli<sup>7</sup>metoksi-fosfinyyli<sup>7</sup>-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri
- A) 2-5-(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyylietyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli<sup>7</sup>-2-hydroksietyyli<sup>7</sup>fosfoni-
- 25 happo, dimetyyliesteri
- 78 °C:iseen (CO<sub>2</sub>-asetonihaude) liuokseen, joka sisälsi dimetyylimetyylifosfonaattia (2,81 ml, 25,9 mmol) kuivassa THF:ssä (50 ml), lisättiin 1,6 m n-BuLi:n heksaaniliuosta (15,2 ml, 24,3 mmol) pisaroittain 15 minuutin aikana, ja valkoista suspensiota (joka syntyi noin 15 minuutin kuluttua) sekoitettiin argonin alla -78 °C:ssa 1 tunti. Siihen lisättiin pisaroittain 10 minuutin aikana esimerkin 36 osan E mukaista pyratsolialdehydiä (5,0 g, 16,2 mmol) kuivassa THF:ssä (15 ml),
- 30 ja keltaista seosta sekoitettiin -78 °C:ssa 30 minuuttia. Seokseen lisättiin kylläistä NH<sub>4</sub>Cl:ä (20 ml), ja



- seoksen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan. Seoksel-  
le suoritettiin partitio veden ja EtOAc:n kesken, ja  
orgaaninen faasi pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella,  
kuivattiin vedettömällä Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin,  
5 jolloin saatiin otsikon mukaista β-hydroksifosfonaat-  
tia keltaisena vaahtona. Pieni näyte-erä kiteytettiin  
heksaanista, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä  
valkoisina kiteinä, joiden sulamispiste oli 126 - 128 °C.  
TLC (heksaani-asetoniseos suhteessa 1:1). R<sub>f</sub> = 0,27.
- 10 Massaspektri: 433 (M + H)<sup>+</sup> (havaittu)  
Alkuaineanalyysi (C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>PF)  
Laskettu: C, 61,10; H, 6,06; N, 6,48; F, 4,39; P, 7,16  
Todettu: C, 60,95; H, 6,06; N, 6,41; F, 4,22; P, 7,27  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,42 (6 H, d), 1,94 - 2,40 (2 H, m),  
15 3,29 (1 H, septetti), 3,62 + 3,63 (2 duplettia, J<sub>H-P</sub> =  
11,1 Hz), 3,91 (1 H, s), 5,11 (1 H, bm), 6,90 - 7,30  
(9 H, m) ppm.  
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 22,6, 26,5, 32,8 (J<sub>C-P</sub> = 136,3 Hz),  
52,1 (J<sub>C-P</sub> = 5,7 Hz), 60,8, 115,0, 115,4, 119,3, 119,5,  
20 124,7, 126,3, 126,6, 128,5, 132,2, 132,3, 139,4, 139,5,  
156,7, 164,5 (J<sub>C-P</sub> = 265 Hz) ppm.
- B) (E)-2-5-(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyyli-  
etyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli7etenyyli7fosfoni-  
happo, dimetyyliesteri
- 25 Liuokseen, joka sisälsi puhdistamatonta osassa A  
valmistettua hydroksifosfinaattia (7,158 g) kuivassa  
bentseenissä (40 ml), lisättiin pTsOH·H<sub>2</sub>O:ta (304 mg,  
1,6 mmol), ja seosta refluksoitiin 4 Å:n molekyyliseu-  
loja sisältävän Dean-Stark-loukun läpi argonin alla 2  
30 tuntia. Seos jäähdytettiin ja laimennettiin EtOAc:llä,  
ja orgaaninen faasi pestiin kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>:lla (kah-  
desti) ja kylläisellä NaCl:llä, kuivattiin sitten  
vedettömällä Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin alipaineessa,  
jolloin saatiin 6,893 g keltaista öljyä. Epäpuhdasta  
35 öljyä trituroitiin heksaanin kanssa, jolloin saatiin  
5,692 g lähes puhdasta vinyylifosfonaattia likaisen-

valkoisina kiteinä. Uudelleenkiteytys kertaalleen EtOAc-  
 heksaaniseoksesta tuotti kahdessa erässä tulokseksi  
 5,655 g (kokonaissaanto aldehydiin perustuen 84,2 %)
   
 puhdasta otsikon mukaista trans-vinyylifosfonaattia  
 5 valkoisina neulasina, joiden sulamispiste oli 143 -  
 144 °C. TLC (heksaani-asetoniseos suhteessa 1:1): Rf =  
 0,40.

Massaspektri: 415 (M + H)<sup>+</sup> (havaittu)

Alkuaineanalyysi (C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>PN<sub>2</sub>F):

10 Laskettu: C, 63,76; H, 5,84; N, 6,76; F, 4,58; P, 7,47

Todettu: C, 63,99; H, 5,95; N, 6,76; F, 4,54; P, 7,31

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,42 (6 H, d), 3,27 (1 H, septetti),

3,70 (6 H, d, J<sub>H-P</sub> = 11,0 Hz), 5,67 (1 H, dd, J<sub>HH</sub> =

18,4 Hz, J<sub>HP</sub> = 18,5 Hz), 7,02 - 7,30 (9 H, m), 7,34 (1 H,

15 dd, J<sub>HH</sub> = 18 Hz, J<sub>HP</sub> = 24,3 Hz) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 21,8, 27,1, 52,1, (J<sub>C-P</sub> = 5,7 Hz),

110,4 (J<sub>C-P</sub> = 193,1 Hz), 114,7 (J<sub>C-P</sub> = 24,6 Hz),

115,9, 116,2, 122,2, 124,9, 125,5, 127,3, 128,8, 132,0,

139,2, 140,2 (J<sub>C-P</sub> = 7,6 Hz), 142,1, 158,0, 163,4

20 (J<sub>C-F</sub> = 249,8 Hz) ppm.

C) (E)-2-5-(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyyli-  
 etyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli7etenyyli7fosfoni-  
 happo, monometyyliesteri

25 Liuokseen, joka sisälsi osassa B valmistettua  
 dimetyylifosfonaattia (2,0 g, 4,83 mmol) dioksaanissa  
 (15 ml), lisättiin 1,0 N LiOH:ta (7,3 ml), ja seosta  
 refluksoitiin argonin alla 1 tunti. Seos jäähdytettiin  
 huoneen lämpötilaan, sen pH säädettiin 1,0 N HCl:llä  
 arvoon 1 ja se uutettiin EtOAc:llä (kahdesti), ja orgaa-  
 30 ninen faasi pestiin 1,0 N HCl:llä ja kylläisellä NaCl:llä,  
 kuivattiin sitten vedettömällä Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja haihdutet-  
 tiin alipaineessa, jolloin saatiin puhdistamatonta mono-  
 happoa, joka kiteytyi heksaanista hitaasti seisoessaan.  
 Kiteet kerättiin talteen suodattamalla ja kuivattiin  
 35 alipaineessa, jolloin saatiin 1,918 g (99 %) otsikon  
 mukaista monohappoa valkoisena kiteisenä aineena, jonka  
 sulamispiste oli 168 - 170 °C. Analyysinäyte valmistet-

tiin EtOAc-heksaaniseoksesta uudelleen kiteyttämällä.

TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH-HOAc-seos suhteessa 8:1:1): R<sub>f</sub> = 0,40.

Massaspektri: 401 (M + H)<sup>+</sup> (havaittu)

5 Alkuaineanalyysi (C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>PF)

Laskettu: C, 62,99; H, 5,54; N, 7,00; F, 4,75; P, 7,74

Todettu: C, 62,95; H, 5,57; N, 6,87; F, 4,58; P, 7,58

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,40 (6 H, d), 3,26 (1 H, septetti),

3,65 (3 H, d, J<sub>H-P</sub> = 11,6 Hz), 5,74 (1 H, dd, J<sub>H-H</sub> =

10 17,9 Hz, J<sub>H-P</sub> = 19,5 Hz), 7,00 - 7,36 (10 H, m), 8,65

(1 H, bs) ppm

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 21,8, 27,0, 51,8 (J<sub>C-P</sub> = 6,3 Hz),

111,7 (J<sub>C-P</sub> = 198,7 Hz), 114,6 (J<sub>C-P</sub> = 24,6 Hz), 115,8,

116,2, 124,9, 125,4, 127,3, 128,7, 131,9, 132,1, 138,8

15 (J<sub>C-P</sub> = 7,6 Hz), 139,2, 142,0, 157,9, 162,9 (J<sub>C-F</sub> =

249,8 Hz) ppm

D) (E)-4-2-5-(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyyli-  
etyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli<sup>7</sup>etenyyli<sup>7</sup>metoksi-  
fosfinyyli<sup>7</sup>-3-oksobutaanihappo, metyyliesteri

20 Metyyliasetoasetatidionianioni valmistettiin esi-  
merkissä 26 kuvatulla menetelmällä seuraavia ainemääriä  
käyttäen: metyyliasetoasetatti (815 µl, 7,53 mmol),  
60-%:inen NaH:n öljydispersio (324 mg, 8,11 mmol),  
1,6 M n-BuLi:n heksaaniliuos (4,3 ml, 6,95 mmol),  
25 THF (15 ml).

Liuosta, joka sisälsi fosfonihapon monometyyli-  
esteriä (2,317 g, 5,79 mmol) ja trimetyylisilytylididi-  
etyyliamiinia (TMSDEA) (1,45 ml, 11,6 mmol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa  
(15 ml), sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunti.

30 Seos haihdutettiin kuiviin ja uudelleen bentseenin  
(20 ml) kanssa ja kuivattiin alipaineessa. Jäännös  
liuotettiin kuivaan CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:een (15 ml), liuokseen li-  
sättiin (COCl)<sub>2</sub>:ta (555 µl, 6,37 mmol) ja DMF:ä (1 pi-  
sara), ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1  
35 tunti. Seos haihdutettiin kuiviin ja uudelleen bentsee-  
nin (20 ml) kanssa ja kuivattiin alipaineessa.

-78-°C:inen (CO<sub>2</sub>-asetonihaude) liuos, joka sisäl-  
 si edellä valmistettua fosfonokloridaattia kuivassa  
 THF:ssä (10 ml), siirrettiin pisroittain putken kaut-  
 ta 20 minuutin aikana -78-°C:iseen liuokseen, joka si-  
 5 sälsi metyyliasetoasetatidianionia kuivassa THF:ssä  
 (15 ml). Ruskeata seosta sekoitettiin -78 °C:ssa 30  
 minuuttia, jonka jälkeen siihen lisättiin pisaroittain  
 kylläistä NH<sub>4</sub>C:ä (10 ml) ja seoksen annattiin lämmitä  
 huoneen lämpötilaan. Seokselle suoritettiin partitio  
 10 H<sub>2</sub>O:n ja EtOAc:n kesken, vesifaasi takaisinmuutettiin  
 EtOAc:llä, ja yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin kyl-  
 läisellä NaHCO<sub>3</sub>:lla ja kylläisellä NaCl:llä, kuivattiin  
 sitten vedettömällä Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin alipai-  
 neessa, jolloin satiin 3,080 g oranssia vaahtoa. Raaka-  
 15 tuote puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyt-  
 täen adsorbenttina Merckin silikageeliä ja eluenttina  
 heksaaniasetoni-tolueeniseosta (5:3:2).

Tuotejakeet yhdistettiin ja haihdutettiin, jol-  
 loin saatiin 1,247 g (43,2 %) haluttua otsikon mukais-  
 20 ta β-ketofosfonaattia vaaleankeltaisena öljynä. TLC  
 (asetoni-heksaani-tolueeniseos suhteessa 4:4:2): Rf =  
 0,29.

Massaspektri: 499 (M + H)<sup>+</sup> (havaittu)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,42 & 1,43 (6 H, 2 duplettia), 3,24  
 25 (2 H, m), 3,27 (1 H, spetetti), 3,63 (2 H, m), 3,66 &  
 3,67 (3 H, 2 duplettia, J<sub>H-P</sub> = 11,6 Hz), 3,72 (3 H, s),  
 5,72 (1 H, dd, J<sub>HH</sub> = 18,7 Hz, J<sub>HP</sub> = 24,3 Hz), 7,08 -  
 7,30 (9 H, m), 7,37 (1 H, dd, J<sub>HH</sub> = 18,0 Hz, J<sub>HP</sub> -  
 22,7 Hz) ppm

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 21,8, 27,1, 46,1 (J<sub>CP</sub> = 84,1 Hz),  
 30 50,0, 51,2 (J<sub>C-P</sub> = 5,9 Hz), 52,3, 112,6 (J<sub>CP</sub> = 135,0 Hz),  
 114,5 (J<sub>CP</sub> = 23,5 Hz), 116,0, 116,3, 124,9, 125,4,  
 127,4, 128,8, 132,0, 132,1, 139,1, 141,4 (J<sub>CP</sub> = 5,9 Hz),  
 142,5, 158,2, 163,1 (J<sub>CF</sub> = 250,4 Hz), 167,1, 194,9,  
 35 195,0 ppm

E) (E)-4-72-5-(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyyli-etyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli<sup>7</sup>etenyyli<sup>7</sup>metoksi-fosfinyyli<sup>7</sup>-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri

-15-<sup>0</sup>C:iseen (suola-jäähaude) liuokseen, joka  
 5 sisälsi osassa D valmsitettua ketonia (1,304 g, 2,62 mmol) absoluuttisessa EtOH:ssa (15 ml), lisättiin NaBH<sub>4</sub>:ä (100 mg, 2,62 mmol), ja seosta sekoitettiin -15 <sup>0</sup>C:ssa argonin alla 15 minuuttia. Reaktioseokseen lisättiin reagenssilaatua olevaa asetonia (0,3 ml) ja  
 10 sen jälkeen CC-4 -silikageeliä (600 mg), sen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan, ja se laimennettiin EtOAc:llä, suodatettiin ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 1,46 g keltaista vaahtoa. Raakatuote puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen  
 15 absorbenttina Merckin silikageeliä ja eluenttina EtOAc-asetoniseosta (85:15). Tuotejakeet haihdutettiin, jolloin saatiin 388 mg puhdasta otsikon mukaista alkoholia valkoisena vaahtona sekä 228 mg lievästi epäpuhdasta tuotetta. Kokonaissaanto oli 616 mg (47 %). TLC (EtOAc-  
 20 asetoniseos suhteessa 7:3): R<sub>f</sub> = 0,31.  
 Massaspektri: 501 (M + H)<sup>+</sup> (havaittu)  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,42 (6 H, d), 2,00 (2 H, m), 2,60 (2 H, d), 3,27 (1 H, d), 3,64 (3 H, d, J<sub>HP</sub> = 11,1 Hz), 3,69 (3 H, s), 3,93 & 4,02 (1 H, 2 duplettia), 4,42  
 25 (1 H, 2 leveätä singlettiä), 5,72 (1 H, dd, J<sub>HH</sub> = 18,0 Hz, J<sub>H-P</sub> 23,2 Hz), 7,04 - 7,47 (10 H, m) ppm  
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 21,8, 27,1, 35,7 & 36,5 (J<sub>CP</sub> = 100,3 Hz), 42,0, 42,2, 50,8 (J<sub>CP</sub> = 5,7 Hz), 51,6, 63,4 (J<sub>CP</sub> = 20,8 Hz), 114,2 & 114,4 (J<sub>CP</sub> = 128,7 Hz), 114,6  
 30 (J<sub>CP</sub> = 20,8 Hz), 115,9, 116,3, 124,9, 125,4, 127,3, 128,8, 131,9, 132,1, 139,1, 140,1 & 140,6 (J<sub>CP</sub> = 5,7 Hz), 142,1, 158,0, 163,0 (J<sub>CF</sub> = 251,6 Hz), 171,2, 171,9 ppm

Esimerkki 39

(S)-4- $\overline{72}$ - $\overline{5}$ -(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyyli-  
etyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli $\overline{7}$ etenyyli $\overline{7}$ hydrok-  
sifosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuo-  
la

5 Liuokseen, joka sisälsi esimerkin 38 mukaista  
diesteriä (487 mg, 0,973 mmol) dioksaanissa (10 ml), li-  
sättiin 1,0 N LiOH:ta (3,4 ml, 3,4 mmol), ja tulokseksi  
saatua seosta kuumennettiin ja sekoitettiin 70 °C:ssa  
30 minuuttia. Seos jäädytettiin, laimennettiin vedel-  
10 lä, suodatettiin ja haihdutettiin alipaineessa likaisen-  
valkoiseksi kiinteäksi aineeksi. Raakatuote liuotettiin  
mahdollisimman pieneen määrään vettä ja käsiteltiin  
kromatografisesti HP-20 -hartsilla (15 cm:n kerros, pyl-  
vään halkaisija 25 mm) käyttäen eluenttina vettä ja sen  
15 jälkeen CH<sub>3</sub>OH-H<sub>2</sub>O-seosta (1:1). Tuotejakeet haihdutet-  
tiin alipaineessa, jäännös liuotettiin veteen (75 ml),  
ja liuos suodatettiin ja kylmäkuivttiin, jolloin saa-  
tiin puhdasta otsikon mukaista litiumsuo-  
laa hyötyisenä  
20 valkoisena kylmäkuivaustuotteena. TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH-  
HOAc-seos suhteessa 8:1:1): R<sub>f</sub> = 0,14.

Alkuaineanalyysi (C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>PFLi<sub>2</sub> + 1,6 mol H<sub>2</sub>O, M =  
505,233)

Laskettu: C, 57,05; H, 5,25; N, 5,55; F, 3,76; P, 6,13

Todettu: C, 57,05; H, 5,18; N, 5,75; F, 3,89; P, 6,47

25 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,39 (6 H, dupletti), 1,71  
(2 H, m), 2,35 (2 H, m), 3,36 (1 H, sepetetti), 4,24  
(1 H, m), 6,00 (1 H, dd, J<sub>HH</sub> = 17,6 Hz, J<sub>HP</sub> = 19,4 Hz),  
7,07 - 7,35 (10 H, m)

Esimerkki 40

30 (E)-4- $\overline{72}$ - $\overline{5}$ -(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyyli-  
etyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ metoksi-  
fosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri

A) (S)-3- $\overline{77}$ (1,1-dimetyylietyyli)difenyyli-  
silyl $\overline{7}$ oksi $\overline{7}$ -4- $\overline{72}$ - $\overline{5}$ -(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyyli-  
35 etyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ metoksi-  
fosfinyyli $\overline{7}$ butaanihappo, metyyliesteri

Liuokseen, joka sisälsi esimerkin 36 osan H mu-  
kaista yhdistettä (912,0 mg, 1,24 mmol) kuivassa meta-

nolissa (50 ml), lisättiin 10 % Pd/C -katalysaattoria, ja seosta hydrattiin Parrin hydrauslaitteessa 3,4 bar:n paineessa yön yli. Suspensio suodatettiin piimaan läpi, ja suodos haihdutettiin kuiviin ja kuivattiin alipai-  
 5 neessa, jolloin saatiin otsikon mukaista öljyä homogeenisena öljynä (908,3 mg, 99,1 %). TLC (silikageeli, heksaani-asetoniseos suhteessa 7:3): Rf = 0,23.

B) (S)-4-72-5-(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyyli-  
 10 etyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli<sup>7</sup>etyyli<sup>7</sup>metoksi-  
 fosfinyyli<sup>7</sup>-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri

Liuosta, joka sisälsi osassa A valmistettua yhdistettä (908,3 mg, 1,23 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanissa (12 ml), sekoitettiin huoneen lämpötilassa argonin alla, ja siihen lisättiin perätysten jääetikkaa  
 15 (0,29 ml, 4,94 mmol) ja 1,0 M Bu<sub>4</sub>NF:n heksaaniliuosta (3,89 ml, 3,89 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 20 tuntia, ja se laimennettiin jäävedellä (25 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 100 ml). Yhdistetyt orgaaniset uuttoliuokset pestiin  
 20 kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>:lla (15 ml) ja kylläisellä NaCl:llä (25 ml), kuivattiin (vedetön MgSO<sub>4</sub>), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin.

Raakatuoteseos (1,0 g) käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä (LPS-1; 2,5 cm x 24 cm)  
 25 eluoiden pylväs EtOAc-heksaaniseoksilla (4:1 ja 9:1), EtOAc:llä ja asetonilla, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä öljynä (529,1 mg, saanto 85,6 %). TLC (silikageeli, EtOAc-heksaaniseos suhteessa 4:1): Rf = 0,17.

30 Esimerkki 41

(S)-4-72-5-(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyyli-  
 etyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli<sup>7</sup>etyyli<sup>7</sup>hydroksi-  
 fosfinyyli<sup>7</sup>-3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola

Liuokseen, joka sisälsi esimerkin 40 mukaista  
 35 yhdistettä (529,0 mg, 1,05 mmol) dioksaanissa (12,5 ml), lisättiin 1,0 N LiOH:ta (3,7 ml, 3,7 mmol), ja seosta

- sekoitettiin 55 °C:ssa (öljyhaude) typen alla 3,0 tuntia ja sen jälkeen huoneen lämpötilassa 20 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja kuivattiin alipaineessa. Raakatuote käsiteltiin kromatografisesti HP-20
- 5 -hartsipylvässä (2,5 cm x 15 cm) eluoiden pylväs höyrytislattulla vedellä (750 ml) ja vesi-CH<sub>3</sub>OH-seoksilla (90:10, 500 ml; 80:20, 500 ml; ja 50:50, 500 ml). Halutut jakeet yhdistettiin, haihdutettiin kuiviin ja kuivattiin alipaineessa. Saatu kiinteä aine liuotettiin
- 10 höyrytislattuun veteen (35 ml) ja liuos kylmäkuivattiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä hyötyisenä valkoisena kiintoaineena (510,0 mg, 92,4 %). TLC (silikageeli, iPrOH-NH<sub>4</sub>OH-H<sub>2</sub>OH-seos suhteessa 8:1:1): R<sub>f</sub> = 0,38.
- 15 Alkuaineanalyysi (C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>FLi<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>P·2,2H<sub>2</sub>O, tehollinen moolimassa = 525,899)
- Laskettu: C, 54,81; H, 5,83; N, 5,33; F, 3,61; P, 5,88  
 Todettu: C, 54,81; H, 5,61; N, 5,53; F, 4,06; P, 5,80  
 IR (KBr): 1596 (COO<sup>-</sup>:n C=O) cm<sup>-1</sup>
- 20 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,36 (d, 6 H, J = 7), 1,60 - 1,72 (m, 4 H), 2,32 (m, 2 H), 2,74 (m, 2 H), 3,21 (septetti, 1 H, J = 7), 4,23 (m, 1 H), 7,06 - 7,32 (m, 9 H).

#### Esimerkki 42

- 25 (S)-4-72-3-(4-fluorifenyyli)-5-(1-metyyli-etyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli<sup>7</sup>etenyyli<sup>7</sup>metoksi-fosfinyyli<sup>7</sup>-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri
- A) 4-fluoribentsoehappo, 2-fenyylihydratsidi
- Seos, joka sisälsi fenyylihydratsiinia (25 ml, 30 0,25 mmol) ja trietyyliamiinia (35 ml, 0,25 mmol) vedettömässä eetterissä (500 ml), jäähdytettiin -5 - 10 °C:seen (jää-suolahaude) typen alla ja siihen lisättiin pisroittain 30 minuutin aikana 4-fluoribentseenikarbonyylikloridia (30 ml, 0,25 mol). Reaktioseos lämmitettiin huoneen lämpötilaan, sitä sekoitettiin 3,0 tuntia, ja sen jälkeen se suodatettiin ja
- 35



kiintoaine pestiin hyvin eetterillä (200 ml). Kiintoaine liuotettiin dikloorimetaaniin (600 ml), liuos haihdutettiin lähes kuiviin, jäännös suspendoitiin heksaaniin (600 ml), ja suspensio suodatettiin. Kirkas suodos  
 5 haihdutettiin kuiviin, jäännöstä trituroitiin tetrahydrofuraanin (700 ml) kanssa ja se suodatettiin, ja kiintoaine pestiin hyvin tetrahydrofuraanilla (100 ml). Suodos haihdutettiin kuiviin ja kuivattiin alipaineessa, jolloin saatiin raakatuote (34,6 g), joka sisälsi epä-  
 10 puhtautena kahta muuta aineosaa.

Raakatuote kiteytettiin uudelleen asetonista, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisina kiteinä (22,36 g, 38,8 %), sulamispiste 182 - 184 °C.

Suodos ja emäliuos yhdistettiin ja käsiteltiin  
 15 kromatografisesti silikageelipylvässä (Baker, mesh-luku 60 - 200, 400 ml) eluoiden pylväs EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-seoksella (1:9), jolloin saatiin 9,78 g lisää otsikon mukaista yhdistettä (kokonaissaanto 55,8 %). TLC (silikageeli, EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-seos suhteessa 1:4): R<sub>f</sub> = 0,63.

20 Alkuaineanalyysi (C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O):

Laskettu: C, 67,81; H, 4,82; N, 12,17; F, 8,25

Todettu: C, 67,86; H, 4,88; N, 12,14; F, 8,10

Massaspektri: 231 (M + H)<sup>+</sup>

25 B) 4-fluori-N-fenyylibentseenikarbohydraatsonoyylikloridi

Liuokseen, joka sisälsi osassa A valmistettua yhdistettä (6,16 g, 26,8 mmol) kuivassa eetterissä (46 ml), lisättiin fosforipentakloridia (6,6 g, 31,7 mmol), ja reaktiosesta refluksoitettiin typen alla  
 30 16,0 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, siihen lisättiin fenolia (11,5 g, 122,2 mmol) eetteriin (15 ml) liuotettuna, seosta sekoitettiin 5 minuuttia, ja sen jälkeen siihen lisättiin pisarointain metanolia (11,4 ml). Seos väkevöitiin pyöröhai-  
 35 duttimella noin 75 °C:ssa, ja tulokseksi saatua öljyä pidettiin 5 °C:ssa. Kiinteätä ainetta trituroitiin

5 % asetonia sisältävän veden (20 ml) kanssa ja se suodatettiin, ja sakka pestiin hyvin 5 % asetonia sisältävällä vedellä (30 ml). Sakka kuivattiin alipaineessa, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä kiinteänä aineena (2,2 g), sulamispiste 118 - 120 °C.

Kirkas suodos haihdutettiin kuiviin, ja tuoteseos käsiteltiin kahdesti kromatografisesti silikageelipylvässä (Baker, mesh-luku 60 - 200, 400 ml) eluoiden pylväs CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-heksaaniseoksilla (1:3 ja 1:1), jolloin saatiin lisää otsikon mukaista yhdistettä (kokonaismäärä 5,66 g eli saanto 85 %). TLC (silikageeli, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-heksaaniseos suhteessa 4:1): R<sub>f</sub> = 0,90.

Alkuaineanalyysi (C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>2</sub>Cl):

Laskettu: C, 62,78; H, 4,05; N, 11,27; F, 7,64; Cl, 14,26

15 Todettu: C, 62,87; H, 3,97; N, 11,34; F, 7,51; Cl, 13,95

Massaspektri: 249 (M + H)<sup>+</sup>

C) 3-(4-fluorifenyyli)-5-(1-metyylietyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-4-karboksylihappo, etyyliesteri

Natriumetoksidiliuokseen valmistettiin 0,28 g:sta (12 mmol) natriummetallia ja 40 ml:ssa absoluuttista etanolia lisättiin pisaroittain typen alla etyyliisobutyryyliasetaatia (2,0 ml, 12 mmol), seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 15 minuuttia, ja sen jälkeen siihen lisättiin osassa B valmistettua yhdistettä (3,0 g, 12 mmol). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4,0 tuntia, siihen lisättiin 10-%:ista HCl:ä (10 ml, seos haihdutettiin kuiviin, ja tulokseksi saatua kiinteätä ainetta trituroitiin eetterin kanssa (3 x 100 ml). Yhdisetyt orgaaniset uuttoliuokset pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella (25 ml), kuivattiin (vedetön MgSO<sub>4</sub>), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Raakatuote (4,3 g) käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä eluoiden pylväs CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-heksaaniseoksella (1:1), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä punertavanruskeana siirappina (3,27 g, 77,3 %). TLC (silikageeli, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-heksaaniseos suhteessa 4:1): R<sub>f</sub> = 0,42.

D) 3-(4-fluorifenyyli)-5-(1-metyylietyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-4-metanoli

Jäähdytettyyn (0 °C, jää-suolahaude) suspensioon, joka sisälsi litiumalumiinihydridiä (0,71 g, 18,7 mmol) 5 kuivassa eetterissä (32 ml), lisättiin liuos, joka sisälsi osassa C valmistettua yhdistettä (3,26 g, 9,25 mmol) kuivassa eetterissä (25 ml), ja reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa typen alla 3,0 tuntia. Seokseen lisättiin pisaroittain 0 °C:ssa etyyliasetaattia (5,0 ml) 10 ja sen jälkeen 10-%:ista HCl:ä (11 ml), seos dekantoitiin ja jäännöstä trituoritiin eetterin kanssa (2 x 100 ml). Yhdistetyt orgaaniset uuttoliuokset pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella (20 ml), kuivattiin (vedetön MgSO<sub>4</sub>), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin 15 loin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (2,87 g, 94,4 %).

100 mg otsikon mukaista yhdistettä kiteytettiin uudelleen eetteristä, jolloin saatiin analyysinäyte (57 mg), sulamispiste 145 - 147 °C. TLC (silikageeli, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-heksaaniseos suhteessa 4:1, kehitys kahdesti): 20 R<sub>f</sub> = 0,17.

Alkuaineanalyysi (C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O):

Laskettu: C, 73,52; H, 6,17; N, 9,03; F, 6,12

Todettu: C, 73,26; H, 6,11; N, 8,96; F, 6,09

Massaspektri: 311 (M + H)<sup>+</sup>

25 E) 3-(4-fluorifenyyli)-5-(1-metyylietyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-4-karboksaldehydi

Suspensioon, joka sisälsi pyridiniumkloorikloorikromaattia (5,41 g, 25,1 mmol) kuivassa dikloorimetaanissa (32 ml) ja jota sekoitettiin, lisättiin nopeasti liuos, joka sisälsi osassa D valmistettua yhdistettä (2,59 g, 8,34 mmol) kuivassa dikloorimetaanissa (22,0 ml), ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa typen alla 4,0 tuntia. Reaktioseos laimennettiin eetterillä (190 ml), seosta sekoitettiin 20 minuuttia 30 ja sen jälkeen se dekantoitiin. Tervamaista jäännöstä trituroitiin eetterin (100 ml) ja dikloorimetaanin

(30 ml) kanssa, ja yhdistetyt orgaaniset uuttoliuokset suodatettiin silikageelikerroksen läpi. Kirkas suodos haihdutettiin kuiviin, ja raakatuote käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä (Baker, mesh-luku 5 60 - 200, 300 ml) eluoiden pylväs  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -heksaaniseoksella (4:1), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (2,40 g, 93,4 %) kiinteänä tuotteena.

100 mg otsikon mukaista yhdistettä kiteytettiin uudelleen heksaanista, jolloin saatiin analyysinäyte 10 (50 mg), sulamispiste 103 - 105 °C. TLC (silikageeli,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $R_f = 0,67$ .

Alkuaineanalyysi ( $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}$ ):

Laskettu: C, 74,01; H, 5,56; N, 9,09; F, 6,16

Todettu: C, 74,18; H, 5,35; N, 9,11; F, 6,12

15 Massaspektri: 309 (M + H)<sup>+</sup>

F) 4-(2,2-dibromietenyli)-3-(4-fluorifenyyli)-5-(1-metyylietyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli

Seos, joka sisälsi osassa E valmistettua yhdistettä (2,296 g, 7,45 mmol) ja trifenyylifosfiinia 20 (5,86 g, 22,1 mmol) kuivassa dikloorimetaanissa (35,0 ml), jäähdytettiin -5 - -10 °C:seen (jää-suolahaude) argonin alla, siihen lisättiin pisaroittain 5 minuutin aikana liuos, joka sisälsi hiilitetraborimidi (3,70 g, 11,0 mmol) kuivassa dikloorimetaanissa (12 ml), ja seosta 25 sekoitettiin -10 °C:ssa 20 minuuttia. Reaktioseos lämmitettiin huoneen lämpötilaan, kaadettiin kylläiseen  $\text{NaHCO}_3$ :een (12 ml) ja uutettiin dikloorimetaanille (3 x 60 ml). Yhdistetyt orgaaniset uuttoliuokset pestiin kyläläisellä  $\text{NaHCO}_3$ :lla (12 ml) ja kyläläisellä  $\text{NaCl}$ :llä 30 (10 ml), kuivattiin (vedetön  $\text{MgSO}_4$ ), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin.

Raakatuote (11,0 g, kiinteä) käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä eluoiden pylväs  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -heksaaniseoksilla (1:1 ja 4:1), jolloin saatiin otsikon 35 mukaista yhdistettä (2,96 g, korjattu saanto 96,0 %) ja reagoimatonta lähtöainetta (250,6 mg).

100 mg otsikon mukaista yhdistettä kiteytettiin uudelleen Et<sub>2</sub>O-heksaaniseoksesta, jolloin saatiin analyysinäyte (36,5 mg), sulamispiste 93,5 °C. TLC (silikageeli, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-heksaaniseos suhteessa 4:1): R<sub>f</sub> = 0,57.

5 Alkuaineanalyysi (C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>Br<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>):

Laskettu: C, 51,75; H, 3,69; N, 6,04; Br, 34,43; F, 4,09

Todettu: C, 51,78; H, 3,54; N, 6,07; Br, 34,40; F, 3,92

Massaspektri: 465 (M + H)<sup>+</sup>

10 G) 4-etynyyli-3-(4-fluorifenyyli)-5-(1-metyylietyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli

Liuos, joka sisälsi osassa F valmsitettua yhdistettä (2,87 g, 6,18 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanissa (11,44 ml) jäädytettiin -78 °C:seen (hiilihappojääasetonihaude), siihen lisättiin pisaroittain 1,6 M n-BuLi:n  
 15 heksaaniliuosta (11,7 ml, 18,6 mmol) argonin alla, ja sen jälkeen sitä sekoitettiin -78 °C:ssa 2 tuntia 20 minuuttia. Reaktioseokseen lisättiin -78 °C:ssa 25-%:ista NH<sub>4</sub>Cl:ä (16,5 ml), ja seos lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja uutettiin eetterillä (3 x 60 ml). Yhdistetyt  
 20 orgaansiet utteet pestiin kylläisellä NaCl-liuksella (22 ml), kuivattiin (vedetön MgSO<sub>4</sub>), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Raakatuote (1,9 g) puhdistettiin kromatografisesti silikageelipylväessä eluoiden pylväs Et<sub>2</sub>O-heksaaniseoksella (5:95). Halutut jakeet yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikon  
 25 mukaista yhdistettä (1,88 g, saanto 100 %) kiinteänä tuotteena.

100 mg otsikon mukaista yhdistettä kiteytettiin uudelleen heksaanista, jolloin saatiin analyysinäyte  
 30 (63,5 mg), sulamispiste 117 - 118 °C. TLC (silikageeli, Et<sub>2</sub>O-heksaaniseos suhteessa 1:9): R<sub>f</sub> = 0,37.

Alkuaineanalyysi (C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>):

Laskettu: C, 78,92; H, 5,63; F, 6,24; N, 9,21

Todettu: C, 79,12; H, 5,60; F, 6,02; N, 9,12

35 Massaspektri: 305 (M + H)<sup>+</sup>

H) (S)-3-[[[1,1-dimetyylietyyli]difenyylisilyl]-oksi]-4-[[[3-(4-fluorifenyyli)-5-(1-metyylietyyli)-1-fenyyl-1H-pyratsol-4-yyli]etynyyli]metoksifosfinyyli]-butaanihappo, metyyliesteri

5 Liukseen, joka sisälsi (S)-3-[[[1,1-dimetyylietyyli]difenyylisilyl]-oksi]-4-(hydroksimetyylifosfinyyli)butaanihapon metyyliesteriä (valmistettu esimerkin 1 osassa F) (2,77 g, 5,55 mmol) kuivassa dikloorimetaanissa (10 ml), lisättiin trimetyylisilylidietyyliamiinia (2,1 ml) ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa argonin alla 1,0 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja uudelleen atseotrooppisesti kuivan bentseenin (20 ml) kanssa ja kuivattiin alipaineessa. Siirappi liuotettiin uudelleen kuivaan dikloorimetaaniin  
10 (10 ml), liuos jäädytettiin  $-10^{\circ}\text{C}$ :seen (jää-suola-  
haude), siihen lisättiin DMF:ä (1 pisara) ja sen jälkeen pisaroittain oksalyylikloridia (530  $\mu\text{l}$ ), ja seosta sekoitettiin  $-10^{\circ}\text{C}$ :ssa 15 minuuttia ja sen jälkeen huoneen lämpötilassa 1,0 tuntia. Seos haihdutettiin kuiviin ja uudelleen atseotrooppisesti bentseeniin (20 ml)  
20 kanssa ja kuivattiin alipaineessa.

Osassa G valmistettu yhdiste (1,12 g, 3,67 mmol) liuotettiin kuivaan tetrahydrofuraaniin (9,0 ml), liuos jäädytettiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :seen (hiilihappojää-asetonihaude),  
25 siihen lisättiin 1,6 M n-BuLi:n heksaaniliuosta (2,3 ml, 3,68 mmol) argonin alla, ja seosta sekoitettiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :ssa 45 minuuttia. Edellä valmistettu fosfonokloridaatti liuotettiin kuivaan tetrahydrofuraaniin (6,5 ml) ja jäädytettiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :seen, ja siihen lisättiin pisaroittain putken kautta asetyleenisen anionin liuos pitäen molemmat liuokset  $-78^{\circ}\text{C}$ :ssa koko lisäyksen ajan. Reaktioseosta sekoitettiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :ssa 30 minuuttia, jonka jälkeen siihen lisättiin pisaroittain 25-%:ista  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :ä (6,0 ml) ja seoksen annettiin lämmetä  
30 huoneen lämpötilaan. Seos uutettiin eetterillä (3 x 100 ml), ja yhdistetyt orgaaniset uuttoliuokset pes-

tiin 25-%:isella  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :llä (10 ml) ja kylläisellä  $\text{NaCl}$ :llä (25 ml), kuivattiin (vedetön  $\text{MgSO}_4$ ), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin.

5 Raakatuoteseos (4,0 g) käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä eluoiden pylväs asetoni-heksaaniseoksilla (1:9 ja 3:7), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (1,76 g, 65,2 %) öljynä. TLC (silikageeli, heksaani-asetoniseos suhteessa 7:3):  $R_f = 0,40$ .

10 I) (S)-4-72-3-(4-fluorifenyyli)-5-(1-metyylietyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli7etynyli7metoksi-fosfinyyli7-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri

15 Liuokseen, joka sisälsi osassa H valmistettua yhdistettä (700 mg, 0,95 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanissa (9 ml), lisättiin perätysten jääetikkaa (224  $\mu\text{l}$ , 3,82 mmol) ja 1,0 M  $(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{NF}$ :ä (3,0 ml, 3,0 mmol), ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa argonin alla yön yli. Liuos jäähdytettiin 0 °C:seen (jää-suolahaude), siihen lisättiin pisaroittain 5-%:ista  $\text{KHSO}_4$ :ä (10 ml), ja seos uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 75 ml). Yhdis-  
20 tetyt orgaaniset uuttoliuokset pestiin 5-%:isella  $\text{KHSO}_4$ :llä (10 ml) ja kylläisellä  $\text{NaCl}$ :llä (25 ml), kuivattiin (vedetön  $\text{MgSO}_4$ ), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin.

25 Raakatuote (890 mg) liuotettiin eetteriin (16 ml) ja tetrahydrofuraanin (12 ml) seokseen, liuos jäähdytettiin 0 °C:seen (jää-suolahaude), ja siihen lisättiin ylimäärin diatsometaania eetterissä. Reaktioseos sekoitettiin 0 °C:ssa noin 3 tuntia, siihen lisättiin pisaroittain jääetikkaa, ja seos haihdutettiin kuiviin.

30 Raakatuoteseos (764 mg) käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä eluoiden pylväs EtOAc-heksaaniseoksilla (1:1, 4:1 ja 9:1), jolloin saatiin otsikon mukasita yhdistettä puolikiinteänä aineena (347 mg, 73,2 %). TLC (silikageeli, EtOAc-heksaaniseos suhteessa 4:1):  $R_f = 0,28$ .  
35

Esimerkki 43

(S)-4- $\overline{[2]}$ - $\overline{[3]}$ -(4-fluorifenyyli)-5-(1-metyylietyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli $\overline{[7]}$ etyynyli $\overline{[7]}$ hydroksifosfinyyli $\overline{[7]}$ -3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola

- 5 Liuokseen, joka sisälsi esimerkin 42 mukaista yhdistettä (347 mg, 0,7 mmol) dioksaanissa (8,3 ml), lisättiin 1,0 N LiOH:ta (2,4 ml, 2,4 mmol), ja seosta sekoitettiin 55 °C:ssa (öljyhaude) typen alla 45 minuuttia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja kuivattiin
- 10 alipaineessa. Tulokseksi saatu puolikiinteä aine käsiteltiin kromatografisesti HP-20 -hartsipylvässä (2,5 cm x 7,5 cm) eluoiden pylväs höyrytislattulla vedellä (350 ml) ja vesi-metanoliseoksella (50:50, 250 ml). Halutut jakeet yhdistettiin, haihdutettiin
- 15 kuiviin ja kuivattiin alipaineessa. Tuote liuotettiin höyrytislattuun veteen ja liuos kylmäkuivattiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisena kiinteänä kylmäkuivaustuotteena (338 mg, 97,5 %). TLC (silikageeli, iPrOH-NH<sub>4</sub>OH-H<sub>2</sub>O-seos suhteessa 7:2:1):
- 20 R<sub>f</sub> = 0,50.

Alkuaineanalyysi (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>FLi<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·1,95H<sub>2</sub>O):

Laskettu: C, 55,71; H, 5,04; N, 5,42; F, 3,67; P, 5,99

Todettu: C, 55,90; H, 5,46; N, 5,30; F, 3,95; P, 5,96

- <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,45 (d, 6H, J = 7 Hz),
- 25 1,89 - 2,05 (m, 2H), 2,38 (dd, 1 H, J = 9,15 Hz), 2,52 (dd, 1 H, J = 4,15 Hz), 3,06 (septetti, 1 H, J = 7 Hz), 4,48 (m, 1 H), 7,16 - 8,11 (m, 9 H)

Esimerkki 44

- (S)-4- $\overline{[2]}$ - $\overline{[3]}$ -(4-fluorifenyyli)-5-(1-metyylietyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli $\overline{[7]}$ etyyli $\overline{[7]}$ metoksisofsinyyli $\overline{[7]}$ -3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri
- 30

- A) (S)-3- $\overline{[7]}$ (1,1-dimetyylietyyli)difenyylisilyli $\overline{[7]}$ oksi $\overline{[7]}$ -4- $\overline{[2]}$ - $\overline{[3]}$ -(4-fluorifenyyli)-5-(1-metyylietyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli $\overline{[7]}$ etyyli $\overline{[7]}$ metoksisofsinyyli $\overline{[7]}$ -butaanihappo, metyyliesteri
- 35

Liuokseen, joka sisälsi esimerkin 42 osan I mukaista yhdistettä (1,0 g, 1,36 mmol) kuivassa metanolis-



sa (72 ml), lisättiin 10 % Pd/C -katalysaattoria (250 mg), ja seosta hydrattiin Parrin hydrauslaitteessa noin 2,8 bar:n paineessa yön yli. Reaktioseos suodatettiin piimaan läpi, ja kirkas suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä homogeenisena öljynä (1,0 g, saanto puhdistamattomana 100 %). TLC (silikageeli, heksaani-asetoniseos suhteessa 7:3):  
 Rf = 0,27.

B) (S)-4- $\overline{2}$ - $\overline{3}$ -(4-fluorifenyyli)-5-(1-metyylietyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ metoksi-fosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri

Liuokseen, joka sisälsi osassa A valmistettua yhdistettä (1,05 g, 1,41 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanissa (14,0 ml), lisättiin perätysten jäätikkää (334 ul, 5,83 mmol) ja 1,0 M (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)NF:n THF-liuosta (4,46 ml, 4,46 mmol), ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa argonin alla noin 19 tuntia. Reaktioseos laimennettiin jäävedellä (28 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 100 ml). Yhdistetyt orgaaniset uuttoliuokset pestiin kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>:lla (15 ml) ja kylläisellä NaCl:llä (25 ml), kuivattiin (vedetön MgSO<sub>4</sub>), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Raakatuoteseos (1,14 g) käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä (Baker, mesh-luku 60 - 200, 150 ml) eluoiden pylvästä EtOAc-heksaaniseoksilla (2:1, 4:1 ja 9:1), etyyliasetaatilla ja asetonilla, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä puolikiinteänä aineena (623,5 g, 88,0 %). TLC (silikageeli, EtOAc-heksaaniseos suhteessa 4:1): Rf = 0,18.

30 Esimerkki 45

(S)-4- $\overline{2}$ - $\overline{3}$ -(4-fluorifenyyli)-5-(1-metyylietyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ hydroksifosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola

Liuokseen, joka sisälsi esimerkin 44 mukaista yhdistettä (623,5 mg, 1,24 mmol) dioksaanissa (14,7 ml), lisättiin typen alla 1,0 N LiOH:ta (4,28 ml, 4,27 mmol),

ja seosta kuumennettiin 55 °C:ssa (öljyhaude) 2 tuntia ja sekoitettiin sitten huoneen lämpötilassa noin 20 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin, kuivattiin alipaineessa ja käsiteltiin kromatografisesti HP-20 -hartsipylväessä (2,5 cm x 15 cm) eluoiden pylväs höyrytislattulla vedellä (750 ml) ja vesi-CH<sub>3</sub>OH-seoksilla (90:10, 500 ml; 80:20, 500 ml; ja 50:50, 500 ml). Halutut jakeet yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin haluttu tuote (560 mg, 92,8 %). TLC (silikageeli, iPrOH-NH<sub>4</sub>OH-H<sub>2</sub>O-seos suhteessa 8:1:1): R<sub>f</sub> = 0,42.

Alkuaineanalyysi (C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>FLi<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>P·1,16H<sub>2</sub>O, tehollinen M = 507,197)

Laskettu: C, 56,83; H, 5,62; N, 5,52; F, 3,74; P, 6,11

15 Todettu: C, 56,83; H, 5,80; N, 5,76; F, 3,46; P, 6,19  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,30 (d, 6 H, J = 7 Hz), 1,60 - 1,78 (d, 4 H), 2,36 (m, 2 H), 2,96 - 2,99 (m, 2H), 3,14 (m, 1 H), 4,26 (m, 1 H), 7,14 - 7,68 (m, 9 H)

#### Esimerkki 46

20 (S)-4-774-(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyylietyyli)-3-fenyyli-1H-pyratsol-5-yyli7etynyyli7metoksifosfinyyli7-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri

A) 2-(4-fluorifenyyli)-1-fenyylietanoni

Suspensioon, joka sisälsi magnesiumlastuja

25 (928 mg, 38 mmol) kuivassa eetterissä (38 ml) argonin alla, lisättiin pisaroittain 45 minuutin aikana 4-fluoribentsyylibromidia (5,3 ml, 42 mmol) sellaisella nopeudella, että seos kiehui kevyesti palautusjäähdyttäjän alla. Lisäyksen päätyttyä seosta refluksoitiin vielä 30 minuuttia, se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja siihen lisättiin liuos, joka sisälsi bentsonitriiliä (2,96 ml), 29 mmol) kuivassa eetterissä (5 ml). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4,5 tuntia, se kaadettiin hitaasti kylmään 10-%:iseen HCl:ään (40 ml),  
 35 ja tulokseksi saatu suspensio uutettiin eetterillä (5 x 50 ml) ja etyyliasetaatilla (2 x 100 ml). Yhdiste-

tyt orgaaniset uuttoliuokset pestiin kylläisellä  $\text{NaHCO}_3$ :lla (50 ml) ja kylläisellä  $\text{NaCl}$ :llä (50 ml), kuivattiin (vedetön  $\text{MgSO}_4$ ), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin.

5 Raakatuote (9,8 g) puhdistettiin kromatografisesti silikageelipylvässä (Baker, mesh-luku 60 - 200, 400 ml) eluoiden pylväs  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -heksaaniseoksilla (1:4 ja 1:2). Halutut jakeet yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä  
10 valkoisena kiinteänä aineena (3,29 g), sulamispiste 106 - 108 °C. (2,60 g lisää tuotetta saatiin muista jakeista, jotka sisälsivät hiukan lähtöainetta, jolloin kokonaissaannoksi tuli 94,8 %). TLC (silikageeli,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -heksaaniseos suhteessa 1:1):  $R_f = 0,60$ .

15 Alkuaineanalyysi ( $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FO}$ ):  
Laskettu: C, 78,49; H, 5,18; F, 8,87  
Todettu: C, 78,22; H, 5,22; F, 9,21  
Massaspektri: 215 (M + H)<sup>+</sup>

20 B) 2-(4-fluorifenyyli)-1-fenyylietanoni, (1-metyylietyyli)hydratsoni

Liuokseen, joka sisälsi osassa A valmistettua yhdistettä (4,45 g, 21 mmol) 95-%:isen etanolin (34 ml) ja jääetikan (0,74 ml) seoksessa, lisättiin isopropylihydratsiinia (3,63 ml, noin 42 mmol), ja seosta kuumennettiin 80 °C:ssa (öljyhaude)  $\text{N}_2$ :n alla 1,4 tuntia.  
25 Ohutkerroskromatografia osoitti jonkin verran lähtöainetta olevan vielä mukana, joten reaktioseokseen lisättiin lisää isopropylihydratsiinia (2,0 ml, noin 23 mmol) ja seosta kuumennettiin 80 °C:ssa (öljyhaude) vielä 1  
30 tunti. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, haihdutettiin pyöröhaihduttimella suurimman osan liuotimesta poistamiseksi ja laimennettiin sitten dikloorime-  
taanilla (200 ml). Orgaaninen liuos pestiin kylläisellä  $\text{NaCl}$ -liuoksella (25 ml), kuivattiin (vedetön  $\text{MgSO}_4$ ),  
35 suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Saatu keltainen öljy liuotettiin tolueeniin (150 ml) ja liuotin haihdu-

tettiin pois, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä raakatuotteena (5,63 g), joka sisälsi epäpuhtauksina hiukan lähtöainetta ja hyvin pieniä määriä kahta muuta aineosaa. TLC (silikageeli,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -heksaaniseos suhteessa 1:1):  $R_f = 0,28$ .

Isopropyylihydratsiini valmistettiin seuraavasti: Hydratsiinihydraattiin (48,4 ml, 1,0 mol), jota pidettiin  $\text{N}_2$ :n alla, lisättiin 2,0 tunnin aikana jodipropaania (10,3 ml, 0,10 mol). Seosta sekoitettiin siten  $60^\circ\text{C}$ :ssa (öljyhaude)  $\text{N}_2$ :n alla 3 tuntia, se jäähdytettiin ja sitä uutettiin eetterillä (250 ml) 20 tuntia (neste-nesteuuttoilaitte). Eetteriuuttoliuos haihdutettiin, jolloin saatiin isopropyylihydratsiinia (5,63 ml eli 5,3 g).

C) Etikkahappo, 2- $\bar{2}$ -(4-fluorifenyyli)-1-fenyylietylideeni $\bar{1}$ -1-(1-metyylietyyli)hydratsidi

Seos, joka sisälsi puhdistamatonta osassa B valmistettua yhdistettä (5,63 g, noin 21 mmol) ja trietyyliamiinia (5,85 ml, 42 mmol) kuivassa toluenissa (210 ml), jäähdytettiin  $0^\circ\text{C}$ :seen (jää-suolahaude)  $\text{N}_2$ :n alla, ja siihen lisättiin asetyylikloridia (1,86 ml, 26,3 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 1,5 tuntia antaen sen samalla lämmitä vähitellen huoneen lämpötilaan, ja se laimennettiin eetterillä (700 ml) ja suodatettiin. Kirkas suodos kuivattiin (vedetön  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, jäännös liuotettiin tolueniin (300 ml) ja liuos haihdutettiin. Saatu puolikiinteä aine (7,1 g) käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (Baker, mesh-luku 60 - 200, 400 ml) eluoiden pylväs  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -heksaaniseoksislla (1:1 ja 2:1),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :lla ja  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{CH}_3$ -OH-seoksella (9:1), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä raakatuotteena (4,11 g). Raakatuote käsiteltiin uudelleen kromatografisesti toisessa silikageelipylväässä eluoiden pylväs EtOAc-heksaaniseoksella (4:1). Halutut jakeet yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsi-

kon mukaista yhdistettä sakeana keltaisena öljynä (3,89 g). TLC (silikageeli, EtOAc-heksaaniseos suhteessa 1:1):  $R_f = 0,47$ .

5 D) 4-(4-fluorifenyyli)-5-metyyli-1-(1-metyyli-etyyli)-3-fenyyli-1H-pyratsoli

Liukeseen, joka sisälsi osassa C valmistettua yhdistettä (1,50 g, 4,80 mmol) bis(2-metoksietyyli)-eetterissä (48 ml), lisättiin kiinteätä kaliumhydroksidia (615 mg, 10,96 mmol), ja seosta kuumennettiin 10 80 °C:ssa (öljyhaude)  $N_2$ :n alla 2,0 tuntia. Reaktioseokseen lisättiin toinen erä kaliumhydroksidia (700 mg, 12,5 mmol) ja seosta kuumennettiin 80 °C:ssa 2 tuntia ja sekoitettiin sitten huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Seos kaadettiin veteen (300 ml) ja uutettiin perätysten eetterillä (3 x 150 ml) ja etyyliasetaatilla (2 x 15 100 ml). Orgaaniset liuokset yhdistettiin, pestiin kylmällä 3-%:isella HCl:llä (500 ml) ja kylläisellä NaCl:llä (2 x 100 ml), kuivattiin (vedetön  $MgSO_4$ ), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Raakatuote 20 (3,5 g) puhdistettiin kromatografisesti silikageeli-pylväessä (Baker, mesh-luku 60 - 200, 500 ml) eluoiden pylväs EtOAc-heksaaniseoksella (1:4), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä kermanvärisenä kiinteänä aineena (1,33 g, 94,3 %), sulamispiste 135 - 137 °C. 25 TLC (silikageeli, EtOAc-heksaaniseos suhteessa 1:4):  $R_f = 0,63$ .

E) 4-(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyylietyyli)-3-fenyyli-1H-pyratsoli-5-karboksaldehydi

Seosta, joka sisälsi  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ :ta (2,21 g, 30 8,85 mmol) ja kaliumpersulfaattia (9,53 g, 35,3 mmol) asetonitriilissä (65 ml) ja vedessä (39 ml), kuumennettiin 65 °C:ssa (öljyhaude)  $N_2$ :n alla ja siihen lisättiin osassa D valmistettua yhdistettä (2,6 g, 8,83 mmol). Hauteen lämpötila nostettiin hitaasti 35 75 °C:ksi, seosta pidettiin 75 °C:ssa 40 minuuttia, ja sen jälkeen se jäädytettiin huoneen lämpötilaan vesi-

haudetta käyttäen. Reaktioseos laimennettiin dikloorimetaanilla (45 ml), seosta sekoitettiin 10 minuuttia ja dekantoiitiin, ja vesisuspensio uutettiin diklooriemtaanilla (3 x 45 ml). Yhdistetyt orgaansiet uuttoliuokset pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella (2 x 30 ml), kuivattiin (vedetön  $MgSO_4$ ), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Raakatuote (2,75 g) käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä (LPS-1) eluoiden pylväs EtOAc-heksaaniseoksella (1:9), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä kiinteänä aineena (1,57 g, 57,7 %). TLC (silikageeli, EtOAc-heksaaniseos suhteessa 1:4):  $R_f = 0,72$ .

F) 5-(2,2-dibromietenyyli)-4-(4-fluorfenyyli)-1-(1-metyylietyyli)-3-fenyyli-1H-pyratsoli

Seos, joka sisälsi osassa E valmistettua yhdistettä (1,75 g, 5,68 mmol) ja trifenyylifosfiinia (4,6 g, 16,8 mmol) kuivassa dikloorimetaanissa (27,0 ml), jäädytettiin  $-5 - -10$  °C:seen (jää-suolahaude) argonin alla, siihen lisättiin pisaroittain 5 minuutin aikana liuos, joka sisälsi hiilitetraborimidai (2,82 g, 8,42 mmol) kuivassa dikloorimetaanissa (9 ml), ja seosta sekoitettiin  $-10$  °C:ssa 20 minuuttia. Reaktioseos lämmitettiin huoneen lämpötilaan, kaadettiin kylläiseen  $NaHCO_3$ :een (9,0 ml) ja uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 50 ml). Yhdistetyt orgaaniset uuttoliuokset pestiin kylläisellä  $NaHCO_3$ :lla (10 ml) ja kylläisellä NaCl:llä (10 ml), kuivattiin (vedetön  $MgSO_4$ ), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin.

Raakatuote käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenteina  $CH_2Cl_2$ -heksaaniseoksia (1:0 ja 1:4). Halutu jakeet yhdistettiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (2,35 g, 91,4 %) öljynä. TLC (silikageeli,  $CH_2Cl_2$ -heksaaniseos suhteessa 1:1):  $R_f = 0,32$ .

G) 5-etyynyli-4-(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyylietyyli)-3-fenyyli-1H-pyratsoli

Liuos, joka sisälsi osassa F valmistettua yhdistettä (1,89 g, 4,08 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanissa (7,6 ml), jäähdytettiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :seen (hiilihappojääasetonihaude), siihen lisättiin pisaroittain argonin alla 1,6 M n-BuLi:n heksaaniliuosta (5,2 ml, 8,18 mmol, 2 ekv.), ja seosta sekoitettiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :ssa 1 tunti 20 minuuttia. Reaktioseokseen lisättiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :ssa 25-%:ista  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :ä (11,0 ml), ja seos lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 50 ml). Yhdistetyt orgaaniset uuttoliuokset pestiin kylläisellä NaCl:llä (15 ml), kuivattiin (vedetön  $\text{MgSO}_4$ ), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Raakatuote (1,77 g) käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä eluoiden pylvästä  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -heksaaniseoksilla (1:4 ja 1:1), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (648 mg) sekä sekajakeita, jotka sisälsivät otsikon mukaista yhdistettä ja osassa F valmistettua yhdistettä. Sekajakeet yhdistettiin toisesta valmistuserästä peräisin olevaan tuotteeseen (490 mg 1,1 mmol:sta osassa F valmistettua yhdistettä) ja käsiteltiin kromatografisesti toisessa pylväässä eluoiden pylväs  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -heksaaniseoksella (1:9). Halutut jakeet yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä öljynä (1,02 g, takaisin saatu lähtöaine huomioiden korjattu saanto 71,5 %.

H) (S)-3-[[[(1,1-dimetyylietyyli)difenyylisilyli]oksi]-4-[[[4-(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyylietyyli)-3-fenyyli-1H-pyratsol-5-yyli]etyynyli]metoksifosfinyyli]butaanihappo, metyyliesteri

Liuesta, joka sisälsi esimerkin 1 osan F mukaisista fosfonihapon monometyyliesteriä (2,341 g, 5,01 mmol) ja trimetyylisilyylietyyliamiinia (1,90 ml, 10 mmol) kuivassa dikloorimetaanissa (9,5 ml), sekoitettiin huoneen lämpötilassa argonin alla 1 tunti. Seos haihdutet-

tiin kuiviin ja uudelleen atseotrooppisesti kuivan bentseenin (15 ml) kanssa ja kuivattiin alipaineessa. Viskoosi öljy liuotettiin uudelleen kuivaan dikloorime-  
taaniin (9,5 ml), liuokseen lisättiin DMF:ä (1 pisara)  
5 ja se jäähdytettiin  $-10 - 0^{\circ}\text{C}$ :seen (jää-suolahaude),  
ja siihen lisättiin pisaroittain oksalyylikloridia  
(480  $\mu\text{l}$ , 5,47 mmol). Havaittiin voimakasta kaasun ke-  
hittymistä, ja tummankeltaista liuosta sekoitettiin  
-10 -  $0^{\circ}\text{C}$ :ssa 15 minuuttia ja sen jälkeen huoneen lämpö-  
10 tilassa 1,0 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja  
uudelleen atseotrooppisesti bentseenin (18 ml) kanssa ja  
kuivattiin alipaineessa.

Liuos, joka sisälsi osassa G valmistettua yhdis-  
tettä (1,016 g, 3,34 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanis-  
15 sa (8 ml), jäähdytettiin argonin alla  $-78^{\circ}\text{C}$ :seen (hiili-  
lihappojää-asetonihaude), siihen lisättiin 1,6 M n-BuLi:n  
heksaaniliuosta (2,1 ml, 3,36 mmol), ja seosta sekoitet-  
tiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :ssa 1,0 tuntia. Edellä valmistettu fosfono-  
kloridaatti liuotettiin kuivaan tetrahydrofuraaniin  
20 (8 ml) ja jäähdytettiin argonin alla  $-78^{\circ}\text{C}$ :seen (hiili-  
happojää-asetonihaude), ja siihen lisättiin pisaroittain  
putken kautta asetyleenisen anionin liuos pitäen molem-  
mat liuokset  $-78^{\circ}\text{C}$ :isina koko lisäysken ajan. Reaktio-  
seosta sekoitettiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :ssa 1,0 tuntia, siihen li-  
sättiin pisaroittain 25-%:ista  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :ä (9 ml), ja sen  
25 jälkeen seos lämmitettiin huoneen lämpötilaan. Seos  
uutettiin eetterillä (3 x 100 ml), ja yhdistetyt orgaa-  
niset uuttoliuokset pestiin 25-%:isella  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :llä  
(10 ml) ja kylläisellä  $\text{NaCl}$ :llä (25 ml), kuivattiin  
30 (vedetön  $\text{MgSO}_4$ ), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin.

Raakatuote käsiteltiin kromatografisesti sili-  
kageelipylvässä eluoiden pylväs asetoni-heksaaniseok-  
silla (1:9 ja 1:4), jolloin saatiin otsikon mukaista yh-  
distettä öljynä (1,595 g, 64,8 %). TLC (silikageeli,  
35 asetoni-heksaaniseos suhteessa 3:7):  $R_f = 0,43$ .



I) (S)-4-774-(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyylietyyli)-3-fenyyli-1H-pyratsol-5-yyli<sup>7</sup>etynyyli<sup>7</sup>metoksi-fosfinyyli<sup>7</sup>-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri

5 Liuokseen, joka sisälsi osassa H valmistettua yhdistettä (1,0 g, 1,36 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanis-  
sa (13 ml), lisättiin perätysten jääetikkaa (320 ul, 4,46 mmol) ja 1 M (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>4</sub>NF:ää (4,26 ml, 4,26 mmol), ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa argonin alla  
10 yön yli. Reaktioseos jäädytettiin 0 °C:seen (jää-suolahau-  
de), siihen lisättiin 5-%:ista KHSO<sub>4</sub>:ää (15 ml), ja seos uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 125 ml). Yhdiste-  
tyt orgaaniset uuttoliuokset pestiin 5-%:isella KHSO<sub>4</sub>:llä  
(2 x 25 ml) ja kylläisellä NaCl:llä (25 ml), kuivattiin  
(vedetön MgSO<sub>4</sub>), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin.

15 Raakatuote (1,06 g) liuotettiin eetterin (23 ml) ja tetrahydrofuraanin (18 ml) seokseen ja jäädytettiin  
0 °C:seen (jää-suolahau-  
de), siihen lisättiin ylimäärin diatsometaania eetterissä, ja seosta sekoitettiin  
0 °C:ssa 4 tuntia. Reaktioseokseen lisättiin pisaroi-  
20 tain jääetikkaa, ja seos haihdutettiin kuiviin ja kui-  
vattiin alipaineessa. Raakatuote käsiteltiin kromatografi-  
sesti silikageelipylvässä eluoiden pylväs asetoni-hek-  
saaniseoksella (1:2). Halutut jakeet yhdistettiin ja  
haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikon mukais-  
25 ta yhdistettä öljynä (330 mg, 48,7 %). TLC (silikagee-  
li, EtOAc-heksaaniseos suhteessa 4:1): R<sub>f</sub> = 0,23.

#### Esimerkki 47

(S)-4-774-(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyylietyyli)-  
3-fenyyli-1H-pyratsol-5-yyli<sup>7</sup>etynyyli<sup>7</sup>hydroksifosfinyyli<sup>7</sup>-  
30 3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola

Liuokseen, joka sisälsi esimerkin 46 mukaista yh-  
distettä (330 mg, 0,66 mmol) dioksanissa (7,8 ml), li-  
sättiin 1 N LiOH:ta (2,29 ml, 2,29 mmol), ja seosta se-  
koitettiin 55 °C:ssa (öljyhaude) argonin alla 1,5 tun-  
35 tia ja sen jälkeen huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Reak-  
tioseos haihdutettiin kuiviin ja kuivattiin alipaineessa.

Raakatuote käsiteltiin kromatografisesti HP-20 -hartsipylvässä (2,5 cm x 25 cm) eluoiden pylväs höyrytislattula vedellä (750 ml) ja vesi-CH<sub>3</sub>OH-seoksilla (90:10, 500 ml; 80:20, 500 ml; ja 50:50, 500 ml). Halutut jakeet yhdistettiin, haihdutettiin kuiviin ja kuivattiin alipaineessa. Kiinteä tuote liuotettiin höyrytislattuun veteen ja liuos kylmäkuivattiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä höyryisenä kiinteänä kylmäkuivaustuotteena (275 mg, 99,5 %). TLC (silikageeli, iPrOH-NH<sub>4</sub>OH-H<sub>2</sub>O-seos suhteessa 8:1:1): R<sub>f</sub> = 0,57.

Alkukaineanalyysi (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>FLi<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>P·2,28H<sub>2</sub>O, tehollinen moolimassa = 523,310)

Laskettu: C, 55,08; H, 5,11; N, 5,35; F, 3,63; P, 5,92

Todettu: C, 55,08; H, 4,98; N, 5,47; F, 3,66; P, 5,99

IR (KBr): 2172 (C≡C) cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,57 (d, 6 H, J = 7 Hz),

1,86 - 2,01 (m, 2 H), 2,37 (dd, 1 H, J = 8 Hz), 2,50 (dd,

1 H, J = 4 Hz), 4,40 (m, 1 H), 5,01 (septetti, 1 H, J =

7 Hz), 7,04 - 7,39 (m, 9 H)

20 Esimerkki 48

(S)-4-[2]-[4]-(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyylietyyli)-3-fenyyli-1H-pyratsol-5-yyli[7]etyyli[7]metoksifosfinyyli[7]-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri

25 A) (S)-3-[7](1,1-dimetyylietyyli)difenyyლისი[7]-oksi[7]-4-[2]-[4]-(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyylietyyli)-3-fenyyli-1H-pyratsol-5-yyli[7]etyyli[7]metoksifosfinyyli[7]-butaanihappo, metyyliesteri

30 Liuokseen, joka sisälsi esimerkin 46 osan H mukaista yhdistettä (608 mg, 0,85 mmol) kuivassa metanolissa (63 ml), lisättiin 10 % Pd/C -katalyysaattoria (155 mg), ja seosta hydrattiin Parrin hydrauslaitteessa huoneen lämpötilassa ja noin 2,8 bar:n paineessa yön yli. Suspensio laimennettiin metanolilla (50 ml) ja suodatettiin piimaakerroksen läpi Millipore-suodatinta 35 käyttäen, ja kerros pestiin hyvin metanolilla. Kirkas suodos haihdutettiin kuiviin ja kuivattiin alipaineessa,

jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä homogeenise-  
na öljynä (559 mg, 90,9 %), jolla oli asianmukaiset  
 $^1\text{H-NMR}$ - ja  $^{13}\text{C-NMR}$ -spektritiedot. TLC (silikageeli,  
asetoni-heksaaniseos suhteessa 3:7, UV):  $R_f = 0,20$ .

5 B) (S)-4- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyyli-  
etyyli)-3-fenyyli-1H-pyratsol-5-yyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ metoksi-  
fosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri

Liuokseen, joka sisälsi osassa A valmistettua yh-  
distettä (559 mg, 0,75 mmol) kuivassa tetrahydrofuraa-  
10 nissa (7,5 ml), lisättiin perätysten jäätikkää (176  $\mu\text{l}$ ,  
3,0 mmol, 4 ekv.) ja 1,0 M  $(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{NF}$ :n heksaaniliuosta  
(2,34 ml, 2,34 mmol, 3,1 ekv.) typen alla, ja seosta se-  
koitettiin huoneen lämpötilassa noin 20 tuntia. Reaktio-  
seos laimennettiin jäävedellä (20 ml) ja uutettiin  
15 etyyliasetaatilla (3 x 70 ml), ja yhdistetyt orgaaniset  
uuttoliuokset pestiin kylläisellä  $\text{NaHCO}_3$ :lla (10 ml) ja  
kylläisellä  $\text{NaCl}$ :llä (20 ml), kuivattiin (vedetön  $\text{MgSO}_4$ ),  
suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Raakatuote (580 mg)  
20 käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä eluoi-  
den pylväs EtOAc-heksaaniseoksella (1:4), EtOAc:llä ja  
asetoni-heksaaniseoksella (4:1). Halutut jakeet yhdis-  
tettiin, haihdutettiin kuiviin ja kuivattiin alipainees-  
sa, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä homogeeni-  
sena öljynä (337 mg, 89,4 %). TLC (silikageeli, asetoni-  
25 heksaaniseos suhteessa 1:1, UV):  $R_f = 0,18$ .

#### Esimerkki 49

(S)-4- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyyli-  
etyyli)-3-fenyyli-1H-pyratsol-5-yyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ hydroksi-  
fosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola

30 Liuokseen, joka sisälsi esimerkin 48 mukaista yh-  
distettä (337,0 mg, 0,67 mmol) dioksaanissa (8,0 ml),  
lisättiin argonin alla 1,0 N  $\text{LiOH}$ :ta (2,32 ml, 3,5 ekv.),  
ja seosta sekoitettiin 55 °C:ssa (öljyhaude) 3,0 tun-  
tia ja sen jälkeen huoneen lämpötilassa 20 tuntia. Reak-  
35 tiosesos haihdutettiin kuiviin ja kuivattiin alipainees-  
sa (pumppu, 1 tunti). Raakatuote käsiteltiin kromatogra-

5 fisesti HP-20 -hartsipylvässä (2,5 cm x 20 cm) eluoiden  
 pylväs höyrytislattulla vedellä (500 ml) ja vesi-CH<sub>3</sub>OH-  
 seoksilla (90:10, 500 ml; 80:20, 500 ml; ja 50:50,  
 500 ml). Halutut jakeet yhdistettiin, haihdutettiin kui-  
 5 viin ja kuivattiin alipaineessa. Tulokseksi saatu kiinteä  
 aine liuotettiin höyrytislattuun veteen, liuos jäädytet-  
 tiin ja sitä kylmäkuivattiin yön yli, jolloin saatiin ot-  
 sikon mukaista yhdistettä höyryisenä valkoisena kylmäkui-  
 vaustuotteena (280,4 mg, 82,4 %), jolla oli asianmukai-  
 10 set analyysi-, massaspektri-, IR-spektri- ja <sup>1</sup>H-NMR-  
 spektritiedot. TLC (silikageeli, iPrOH-NH OH-H O-seos  
 suhteessa 8:1:1, UV: R<sub>f</sub> = 0,45. Lisäksi saatiin muista ja-  
 keista 24 g lievästi epäpuhdasta tuotetta.

Alkuaineanalyysi (C<sub>24</sub>H<sub>26</sub><sup>F</sup>Li<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>P·1,19H<sub>2</sub>O, tehollinen  
 15 moolimassa = 507,733)

Laskettu: C, 56,77; H, 5,63; N, 5,51; F, 3,74; P, 6,10

Todettu: C, 52,77; H, 5,69; N, 5,49; F, 3,91; P, 6,50

IR (KBr, nro 69377): 1589 (COO<sup>-</sup>:n C=O) cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,55 (d, 6 H, J = 7, H<sub>j</sub>),  
 20 1,64 - 1,84 (m, 4 H, -, H<sub>c</sub> + H<sub>d</sub>), 2,34 (m, 2 H, -, H),  
 2,91 (pseudokvartetti, 2 H, -, H<sub>e</sub>), 4,25 (m, 1 H, -, H<sub>6</sub>),  
 4,77 (septetti, 1 H, osaksi peittynyt HOD-signaalin  
 HOD alle, -, H<sub>i</sub>), 7,05 - 7,32 (m, 9 H, aromaattiset pro-  
 tonit)

25 Esimerkki 50

(S)-4-771-(4-fluorifenyyli)-4-(1-metyylietyyli)-  
 2-fenyyli-1H-imidatsol-5-yyli<sup>7</sup>etenyyli<sup>7</sup>metoksifosfinyy-  
 li<sup>7</sup>-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri

A) N-bentsoyylivaliini

30 Liuos, joka sisälsi valiinia (20 g, 0,17 mol)  
 tetrahydrofuraanissa (20 ml) 2 N NaOH:ssa (111 ml), jääh-  
 dytettiin typen alla 10 °C:seen (jäävesihaude) ja sii-  
 hen lisättiin pisaroittain bentsoyylidikloridia (23,8 ml,  
 0,21 mol). Reaktioseos lämmitettiin huoneen lämpötilaan,  
 35 sitä sekoitettiin 3,0 tuntia, ja sen jälkeen se jäähdy-  
 tettiin takaisin 0 °C:seen (jää-suolahaude) ja siihen

lisättiin pisaroittain väkevää rikkihappoa (8,0 ml). Seos uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 200 ml). Yhdistetyt orgaaniset uuttoliuokset pestiin vedellä (100 ml) ja kylläisellä NaCl:llä (50 ml), kuivattiin (vedetön MgSO<sub>4</sub>), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä kiinteänä aineena (41,97 g, saanto puhdistamattomana 100 %). Pieni määrä (260 mg) tuotetta kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista ja petrolieetteristä, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä analyysinäytteeksi (205 mg), sulamispiste 132 - 133 °C. TLC (silikageeli, asetoni-heksaani-seos suhteessa 1:1): R<sub>f</sub> = 0,10.

Alkuaineanalyysi:

Laskettu: C, 65,14; N, 6,83; N, 6,33  
 15 Todettu: C, 64,81; N, 6,79; N, 6,29  
 Massaspektri: 222 (M + H)<sup>+</sup>

B) N-(1-asetyyli-2-metyylipropytyli)bentsamidi  
 Seokseen, joka sisälsi osassa A valmsitettua yhdistettä (41,7 g, noin 0,17 mol) ja trietyyliamiinia (47,3 ml, 0,34 mol) etikkahappoanhydridissä (48 ml), lisättiin kahdessa erässä 4-dimetyyliaminopyridiiniä (2,07 g, 0,017 mol), ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa typen alla 16 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin 0 °C:seen (jää-suolahaude), siihen lisättiin metanolia, ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia. Muodostunut vaaleanruskea sakka erotettiin suodattamalla, pestiin hyvin vedellä (1,1 l) ja liuotettiin uudelleen dikloorimetaaniin (750 ml). Saatu liuos kuivattiin (vedetön MgSO<sub>4</sub>), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin raakatuote (35,9 g).

Raakatuote liuotettiin eetterin (1,3 l), liuos suodatettiin liukenemattomien kiintoaineiden poistamiseksi, ja kirkas suodos väkevöitiin noin 300 ml:n tilavuuteen ja jäähdytettiin jäähauteessa. Kermanvärinen sakan muodossa ollut otsikon mukainen yhdiste (21,35 g, sulamispiste 88 - 90 °C) erotettiin suodattamalla. Kiin-

teän aineen, joka saatiin haihduttamalla suodos, puhdistus silikageelipylvässä (Baker, mesh-luku 60 - 200, 600 ml) eluoiden pylväst EtOAc-heksaaniseoksilla (1:7 ja 1:4) tuotti tulokseksi 4,77 g lisää otsikon mukaista yhdistettä. Pieni määrä otsikon mukasita yhdistettä kiteytettiin uudelleen eetteristä, sulamispiste 88 - 99 °C. TLC (silikageeli, asetoni-heksaaniseos suhteessa 1:1): R<sub>f</sub> = 0,75.

Alkuaineanalyysi:

10 Laskettu: C, 70,20; H, 7,81; N, 6,39

Todettu: C, 70,79; H, 7,68; N, 6,31

Massaspektri: 220 (M + H)<sup>+</sup>

C) N-(1-(4-fluorifenyyli)imino)etyyli-2-metyylipropyli-bentsamidi

15 Liuokseen, joka sisälsi osassa B valmistettua yhdistettä (25,0 g, 0,114 mol) kuivassa tolueenissa (250 ml), lisättiin 4-fluorianiliinia (12 ml, 0,127 mol, 1,11 ekv.) ja p-tolueenisulfonihappohydraattia (125 mg), ja reaktioseosta refluksoitiin N<sub>2</sub>:n alla Dean-Stark-loukkua käyttäen 20 tuntia. Punertavanruskea liuos jäähdytettiin -10 °C:seen (jää-suolahaude) ja kiteytettiin sellaiseen reaktiosarjan seuraavassa vaiheessa.

D) 1-(4-fluorifenyyli)-5-metyyli-4-(1-metyylietyyli)-2-fenyyli-1H-imidatsoli

25 Jäähdytetty osassa C valmistetun yhdisteen (noin 0,114 mol) liuos laimennettiin -10 °C:ssa (jää-suolahaude) kuivalla dikloorimetaanilla (200 ml), ja siihen lisättiin pisaroittain fosforipentakloridia (47,5 g, 0,228 mol). Kermanvärinen suspensio lämmitettiin, sitä refluksoitiin N<sub>2</sub>:n alla 2,5 tuntia, ja se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja kaadettiin hitaasti jään (400 g) ja 50-%:isen NaOH:n (105 ml) seokseen. Orgaaninen faasi erotettiin, ja vesifaasi uutettiin dikloorimetaanilla (2 x 200 ml). Yhdistetyt orgaaniset uuttoliuokset pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella (2 x 100 ml), kuivattiin (vedetön MgSO<sub>4</sub>), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin.

Raakatuoteseos (35,0 g) käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväessä (Baker, mesh-luku 60 - 200, 600 ml) käyttäen eluenttina EtOAc-heksaaniseoksia (1:9 ja 1:4), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä  
 5 valkoisina neulasina (29,24 g, 87 %), sulamispiste 146 - 148 °C. TLC (silikageeli, EtOAc-heksaaniseos suhteessa 1:4): Rf = 0,40.

Alkuaineanalyysi:

Laskettu: C, 77,52; H, 6,51; N, 9,52; F, 6,45

10 Todettu: C, 77,48; H, 6,69; N, 9,40; F, 6,45

Massaspektri: 295 (M + H)<sup>+</sup>

E) 1-(4-fluorifenyyli)-4-(1-metyylietyyli)-2-fenyyli-1H-imidatsoli-5-karboksaldehydi

Seosta, joka sisälsi kupari(I)sulfaattihiydraattia  
 15 (8,50 g, 34,0 mmol) ja kaliumpersulfaattia (36,8 g, 0,136 mol) asetonitriilistä (250 ml) ja vedestä (150 ml) koostuvassa liuotineseoksessa, kuumennettiin 65 °C:ssa (öljyhaude) N<sub>2</sub>:n alla, ja siihen lisättiin osassa D valmistettua yhdistettä (10 g, 34,0 mmol). Reaktioseos kuumennettiin hitaasti 75 °C:seen ja pidettiin kyseisessä  
 20 lämpötilassa 40 minuuttia, jonka jälkeen se jäädytettiin huoneen lämpötilaan. Liuos erotettiin kiintoaineista dekantoimalla, ja sekä vesifaasi että kiintoaine uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 200 ml). Yhdistetyt  
 25 orgaaniset uuttoliuokset pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella (2 x 100 ml), kuivattiin (vedetön MgSO<sub>4</sub>), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Raakatuote (17,0 g) puhdistettiin kromatografisesti silikageelipylväessä (Baker, mesh-luku 60 - 200, 600 ml) eluoiden pylväs  
 30 EtOAc-heksaaniseoksilla (5:59 ja 1:7), jolloin saatiin otsikon mukasita yhdistettä kiinteänä aineena (6,27 g, 59,8 %).

200 mg otsikon mukaista yhdistettä kiteytettiin uudelleen Et<sub>2</sub>O-heksaaniseoksesta, jolloin saatiin analyysinäyte (76 mg), sulamispiste 160 - 161 °C. TLC (silikageeli, EtOAc-heksaaniseos suhteessa 1:4): Rf = 0,34.  
 35

Alkuaineanalyysi:

Laskettu: C, 74,01; H, 5,56; N, 9,09; F, 6,16

Todettu: C, 73,98; H, 5,68; N, 9,04; F, 6,09

Massaspektri: 309 (M + H)<sup>+</sup>

5 F) 5-(2,2-dibromietenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-  
4-(1-metyylietyyli)-2-fenyyli-1H-imidatsoli

Liuos, joka sisälsi osassa E valmistettua yhdis-  
tettä (1,75 g, 5,68 mmol) ja trifenyylifosfiinia (4,46 g,  
16,8 mmol) kuivassa dikloorimetaanissa (27,0 ml), jääh-  
10 dytettiin -5 - 10 °C:seen (jää-suolahaude) argonin alla,  
ja siihen lisättiin pisaroittain 5 minuutina ikana liuos,  
joka sisälsi hiilitetrabromidia (2,82 g, 8,42 mmol) kui-  
vassa dikloorimetaanissa (9 ml). Seosta sekoitettiin  
-10 °C:ssa 20 minuuttia, jonka jälkeen se kaadettiin  
15 kylläiseen natriumvetykarbonaattiin (9,0 ml) ja uutet-  
tiin dikloorimetaanilla (3 x 50 ml). Yhdistetyt orgaani-  
set uuttoliuokset pestiin kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>:lla (10 ml)  
ja kylläisellä NaCl:llä (10 ml), kuivattiin (vedetön  
MgSO<sub>4</sub>), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Raaka-  
20 tuote (8,07 g) puhdistettiin kromatografisesti silika-  
geelipylväessä eluoiden pylväs CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-heksaaniseoksilla  
(1:7 ja 1:4), jolloin saatiin otsikon mukasita yhdis-  
tettä kiinteänä aineena (2,35 g, 91,4 %).

100 mg tässä osassa F valmsitettu yhdistettä ki-  
25 teytettiin uudelleen Et<sub>2</sub>O-heksaaniseoksesta, jolloin  
saatiin analyysinäyte (49 mg), sulamispiste 164 -  
165 °C. TLC (silikageeli, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-heksaaniseos suh-  
teessa 1:1): R<sub>f</sub> = 0,32.

Alkuaineanalyysi:

30 Laskettu: C, 51,75; H, 3,69; N, 6,04; F, 4,09; Br, 34,43

Todettu: C, 51,80; H, 3,71; N, 6,02; F, 4,08; Br, 34,25

Massaspektri: 465 (M + H)<sup>+</sup>

G) 5-etynyyli-1-(4-fluorifenyyli)-4-(1-metyyli-  
etyyli)-2-fenyyli-1H-imidatsoli

35 Liuos, joka sisälsi osassa F valmistettua yhdis-  
tettä (3,065 g, 6,60 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanissa



(12,5 ml), jäädytettiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :seen (hiilihappojää-asetonihaude), ja siihen lisättiin argonin alla, 1,6 M n-BuLi:n heksaaniliuosta (8,4 ml, 13,4 mmol). Reaktio-  
 5 seosta sekoitettiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :ssa 1 tunti 20 minuuttia, siihen lisättiin pisaroittain 25-%:ista  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :ä (18 ml), ja seos lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja uutettiin eetterillä (3 x 100 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutto-  
 10 liuokset pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella (25 ml), kuivattiin (vedetön  $\text{MgSO}_4$ ), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Raakatuote (2,08 g) puhdistettiin kro-  
 matografisesti silikageelipylvässä (Baker, mesh-luku 60 - 200, 400 ml) eluoiden pylväs EtOAc-heksaaniseok-  
 silla (1:9 ja 1:4). Halutut jakeet yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikon mukaista  
 15 yhdistettä kiinteänä aineena (1,97 g, 97,8 %).

92 mg tässä osassa G valmsitettua yhdistettä ki-  
 teytettiin uudelleen heksaanista, jolloin saatiin ana-  
 lyysinäyte (59 mg), sulamispiste  $148 - 150^{\circ}\text{C}$ . TLC  
 (silikageeli, EtOAc-heksaaniseos suhteessa 1:4):  $R_f =$   
 20 0,60.

Alkuaineanalyysi:

Laskettu: C, 78,92; H, 5,63; N, 9,21; F, 6,24

Todettu: C, 78,95; H, 5,83; N, 9,07; F, 6,63

Massaspektri: 303 (M - H)<sup>-</sup>

25 H) (S)-3-7(1,1-dimetyylietyyli)difenyyli7-  
 oks7-4-7(4-fluorifenyyli)-4-(1-metyylietyyli)-2-  
 fenyyli-1H-imidatsol-5-yyli7etynyli7metoksifosfinyli7-  
 butaanihappo, metyyliesteri

Seosta, joka sisälsi puhdistamatonta esimerkin 1  
 30 osan F mukaista fosfonihapon monometyyliesteriä (3,54 g,  
 7,86 mmol) ja trimetyylisilyylidietyyliamiinia (2,70 ml,  
 14,21 mmol) kuivassa dikloorimetaanissa, sekoitettiin  
 huoneen lämpötilassa argonin alla 1,0 tuntia. Seos haih-  
 dutettiin kuiviin ja uudelleen atseotrooppisesti kuivan  
 35 bentseenin (26 ml) kanssa ja kuivttiin alipaienessa.  
 Viskoosi öljy liuotettiin uudelleen kuivaan dikloori-

metaaniin (14 ml), liuokseen lisättiin DMF:ä (2 pisaraa), seos jäädytettiin  $-10^{\circ}\text{C}$ :seen (jää-suolahaude), ja siihen lisättiin pisaroittain oksalyylikloridia (0,68 ml, 7,79 mmol). Havaittiin voimakasta kaasun kehittymistä, ja kellertävän ruskeata liuosta sekoitettiin  $-10^{\circ}\text{C}$ :ssa 15 minuuttia ja sen jälkeen huoneen lämpötilassa 1,0 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja uudelleen atseotrooppisesti kuivan bentseenin (826 ml) kanssa ja kuivattiin alipaineessa.

10           Liuos, joka sisälsi osassa G valmsitettua yhdistettä (1,43 g, 4,7 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanissa (11,5 ml), jäädytettiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :seen (hiilihappojää-asetonihaude) argonin alla, siihen lisättiin 1,6 M n-BuLi:n heksaaniliuosta (2,94 ml, 4,7 mmol) ja soesta sekoitettiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :ssa 30 minuuttia. Edellä valmistettu fosfonokloridaatti liuotettiin kuivaan tetrahydrofuraaniin (11,5 ml) ja jäädytettiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :seen (hiilihappojää-asetonihaude) argonin alla, ja liuokseen lisättiin putken kautta pisaroittain asetyleenisen anionin liuos pitäen molemmat liuokset  $-78^{\circ}\text{C}$ :isina koko lisäyksen ajan. Reaktioseosta sekoitettiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :ssa 30 minuuttia, siihen lisättiin pisaroittain 25-%:ista  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :ä (13 ml) ja sen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan, jonka jälkeen se uutettiin eetterillä (3 x 25 130 ml). Yhdistetyt orgaaniset uuttoliuokset pestiin 25-%:isella  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :illä (15 ml) ja kylläisellä  $\text{NaCl}$ :illä (30 ml), kuivattiin (vedetön  $\text{MgSO}_4$ ), suodatettiin ja haihdutettiin alipaienessa.

30           Raakatuoteseos (4,3 g) käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä eluoiden pylväs asetoniheksaaniseoksilla (5:95 ja 1:4). Halutut jakeet yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä vaaleanruskeana siirappina (2,18 g, 62,9 %). TLC (silikageeli, heksaani-asetoniseos suhteessa 7:3):  $R_f = 0,13$ .

I) (S)-4-7771-(4-fluorifenyyli)-4-(1-metyylietyyli)-2-fenyyli-1H-imidatsol-5-yyli<sup>7</sup>etynyyl<sup>7</sup>metoksi-  
fosfinyyli<sup>7</sup>-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri

5 Liuokseen, joka sisälsi osassa H valmsitettua yhdistettä (974 mg, 1,32 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanissa (13,0 ml), lisättiin perätysten jäätikkaa (310 µl, 5,29 mmol) ja 1 M (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>4</sub>NF:ä (4,14 ml, 4,14 mmol), ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa argonin alla yön yli. Reaktioseos jäädytettiin 0 °C:seen (jäävesihaude),  
10 siihen lisättiin 5-%:ista KHSO<sub>4</sub>:ä (14 ml), ja seos uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 125 ml). Yhdistetyt organiset uuttoliuokset pestiin 5-%:isella KHSO<sub>4</sub>:llä (16 ml) ja kylläisellä NaCl:llä (35 ml), kuivattiin (vedetön MgSO<sub>4</sub>), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin.

15 Raakatuote (1,48 g) liuotettiin eetterin (22 ml) ja kuivan tetrahydrofuraanin (17 ml) seokseen, liuos jäädytettiin 0 °C:seen (jäävesihaude), siihen lisättiin ylimäärin diatsometaaniamia eetterissä, ja seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 4,0 tuntia. Reaktioseokseen lisättiin pisaroit-  
20 tain jäätikkaa, ja seos haihdutettiin kuiviin ja kuivatettiin alipaineessa. Raakatuote käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä eluoiden pylväs EtOAc-heksaaniseoksilla (1:1 ja 4:1). Halutut jakeet yhdistettiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdisettä kiinteänä  
25 aineena (304 mg, 46,2 %). TLC (silikageeli, EtOAc-heksaaniseos suhteessa 4:1): R<sub>f</sub> = 0,33.

#### Esimerkki 51

(S)-4-7771-(4-fluorifenyyli)-4-(1-metyylietyyli)-  
2-fenyyli-1H-imidatsol-4-yyli<sup>7</sup>etynyyl<sup>7</sup>hydroksifosfinyyli<sup>7</sup>-  
30 li<sup>7</sup>-3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola

Liuokseen, joka sisälsi esimerkin 50 mukaista yhdistettä (304 mg, 0,6 mmol) dioksaanissa (7,1 ml), lisättiin 1 N LiOH:ta (2,03 ml, 2,08 mmol), ja seosta sekoitettiin 55 °C:ssa (öljyhaude) argonin alla 1,5 tuntia  
35 ja sen jälkeen huoneen lämpötilassa 24 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja kuivattiin alipaineessa.

Raakatuote käsiteltiin kromatografisesti HP-20 -hartsipylvässä (2,5 cm x 18 cm) eluoiden pylvästä höyrytislattulla vedellä (750 ml) ja vesi-CH<sub>3</sub>OH-seoksilla (90:10, 500 ml; 80:20, 500 ml; ja 50:50, 500 ml). Halutut jakeet yhdistettiin, haihdutettiin kuiviin ja kuivattiin alipaineessa. Kiinteä tuote liuotettiin höyrytislattuun veteen ja kylmäkuivattiin, jolloin saatiin otsikon mukais-  
 5 ta yhdistettä hyötyisenä kiinteänä kylmäkuivaustuotteena (257 mg, 84,1 %). Muut jakett: TLC silikageeli, iPrOH-NH<sub>4</sub>OH-H<sub>2</sub>O-seos suhteessa 8:1:1): R<sub>f</sub> = 0,38.  
 10 Alkuaineanalyysi (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>FLi<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>P·1,52H<sub>2</sub>O)  
 Laskettu: C, 56,56; H, 4,95; N, 5,49; F, 3,73; P, 6,08  
 Todettu: C, 56,56; H, 4,94; N, 5,32; F, 3,89; P, 5,99  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,37 (d, 6 H, J = 7 Hz),  
 15 1,79 (m, 2 H), 2,31 (dd, 1 H, J = 9,15 Hz), 2,43 (dd, 1 H, J = 4,15 Hz), 3,24 (septetti, 1 H, J = 7 Hz), 4,26 (m, 1 H), 7,17 - 7,35 (m, 9 H)  
 IR(KBr) 2163 (C≡C), 1590 (C=O) cm<sup>-1</sup>

Esimerkki 52

20 (S)-4-72-1-(4-fluorifenyyli)-4-(1-metyylietyyli)-2-fenyyli-1H-imidatsol-5-yyli7etyyli7metoksifosfinyyli7-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri

A) (S)-3-71,1-dimetyylietyyli)difenyyllisilyli7-oksi7-4-72-1-(4-fluorifenyyli)-4-(1-metyylietyyli)-2-fenyyli-1H-imidatsol-5-yyli7etyyli7metoksifosfinyyli7-butaanihappo, metyyliesteri  
 25

Liuokseen, joka sisälsi esimerkin 50 osan H mukaista yhdistettä (839 mg, 1,14 mmol) kuivassa metanolissa (86 ml), lisättiin 10 % Pd/C -katalysaattoria (213 mg), ja seosta hydrattiin huoneen lämpötilassa Parrin hydrauslaitteessa noin 2,8 bar:n paineessa yön yli. Suspensio suodatettiin piimaan läpi, ja kirkas suodos haihdutettiin kuiviin ja kuivattiin alipaineessa, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä paksuna siirappina  
 30 (853 mg, saanto 100 %). TLC (silikageeli, heksaani-asetoniseos suhteessa 7:3): R<sub>f</sub> = 0,17.  
 35

B) (S)-4- $\overline{74}$ - $\overline{1}$ -(4-fluorifenyyli)-4-(1-metyylietyyli)-2-fenyyli-1H-imidatsol-5-yyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ metoksofosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri

5 Liuokseen, joka sisälsi osassa A valmistettua yhdistettä (853 mg, noin 1,14 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanissa (11,0 ml), lisättiin perätysten jääetikkaa (270 ul, 4,60 mmol) ja 1,0 M (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>4</sub>NF:n heksaaniliuosta (3,62 ml, 3,62 mmol), ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa argonin alla yön yli. Reaktioseos laimennettiin jäävedellä (25 ml) ja uutettiin etyyliasetatilla (3 x 100 ml). Yhdistetyt orgaaniset uuttoliuokset pestiin kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>:lla (15 ml) ja kylläisellä NaCl:llä (25 ml), kuivattiin (vedetön MgSO<sub>4</sub>), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin.

15 Raakatuote (958 mg) käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä eluoiden pylväs asetoni-heksaaniseoksilla (1:1 ja 4:1). Halutut jakeet yhdistettiin, haihdutettiin kuiviin ja kuivattiin alipaineessa, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä kiinteänä aineena (443 mg, 77,0 %). TLC (silikageeli, asetoni-heksaaniseos suhteessa 1:1): R<sub>f</sub> = 0,13.

#### Esimerkki 53

(S)-4- $\overline{72}$ - $\overline{1}$ -(4-fluorifenyyli)-4-(1-metyylietyyli)-2-fenyyli-1H-imidatsol-5-yyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ hydroksifosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola

25 Liuokseen, joka sisälsi esimerkin 52 mukaista yhdistettä (443 mg, 0,88 mmol) dioksaanissa (10,5 ml), lisättiin 1,0 N LiOH:ta (3,05 ml, 3,09 mmol), ja seosta sekoitettiin 55 °C:ssa (öljyhaude) argonin alla 30 3,0 tuntia ja sen jälkeen huoneen lämpötilassa noin 20 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja kuivattiin alipaineessa. Raakatuote käsiteltiin kromatografisesti HP-20 -hartsipylvässä (2,5 cm x 20 cm) eluoiden pylväs höyrytislattulla vedellä (750 ml) ja vesi-CH<sub>3</sub>OH-seoksilla (90:10, 500 ml; 80:20, 500 ml; ja 50:50). Halutut 35 hakett yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin. Tulokseksi

saatu kiinteä aine liuotettiin höyrytislattuun veteen (30 ml) ja liuos kylmäkuivattiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä höytyisenä valkoisena kiintoaineena (376,4 mg, 83,9 %). TLC (silikageeli, iPrOH-NH<sub>4</sub>OH-H<sub>2</sub>O-seos suhteessa 8:1:1): R<sub>f</sub> = 0,40.

Alkuaineanalyysi (C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>FLiH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>P·0,84H<sub>2</sub>O, tehollinen moolimassa = 501,46)

Laskettu: C, 57,43; H, 5,76; N, 5,69; F, 3,99; P, 6,08

Todettu: C, 57,48; H, 5,46; N, 5,59; F, 3,79; P, 6,18

IR (KBr): 1587 (COO<sup>-</sup>:n C=O) cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,33 (d, 6 H, J = 7 Hz), 1,46 - 1,61 (m, 4 H), 2,30 (m, 2H), 2,76 (m, 2 H), 3,13 (septetti, 1 H, J = 7 Hz), 4,14 (m, 1 H), 7,17 - 7,30 (m, 9 H)

15 Esimerkki 54

(S)-4-772-(sykoheksyyylimetyyli)-4,6-dimetyylifenyyli7etynyli7hydroksifosfinyyli7-3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola

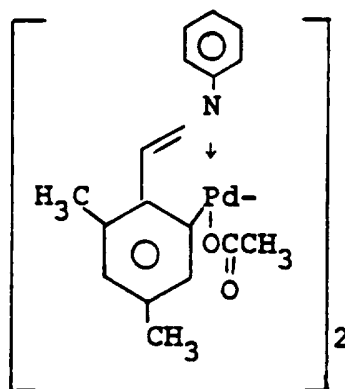
A) N-(2,4-dimetyylibentsylideeni)bentseeniamiini

20 Viite: US-patenttijulkaisu 4 375 475 (merck), s. 39

Otsikon mukainen yhdiste valmistettiin esimerkin 1 osassa A kuvatulla tavalla.

25

B.



30

Viite: US-patenttijulkaisu 4 375 475 (Merck), s. 39

35 Otsikon mukainen Pd kompleksi valmistettiin esimerkin 1 osassa B kuvatulla tavalla.

C) 2-(sykloheksyyylimetyyli)-4,6-dimetyyli-  
bentsaldehydi

Magnesiumlastut (1,44 g, 59,45 mmol), joita pidettiin argonin alla, peitettiin kuivalla Et<sub>2</sub>O:lla  
5 (15 ml) ja niille suoritettiin 5 minuutin ultraäänikäsittely. Mg(O)-lastuihin lisättiin sykloheksyyylimetyyli-  
libromidia (1,5 ml), ja jatkettiin ultraäänikäsittelyä  
(refluksoituminen alkoi 5 minuutin kuluessa). Samalla  
kun jatkettiin ultraäänikäsittelyä, lisättiin tiputus-  
10 suppilon avulla kuivaa Et<sub>2</sub>O:ta (60 ml) ja loppuosa  
sykloheksyyylimetyyli-  
libromidista Et<sub>2</sub>O:hon (5 ml) liuotet-  
tuna (kaikkiaan lisättiin 9,12 ml, 65,3 mmol, syklohek-  
syyylimetyyli-  
libromidia). Lisäysken päätyttyä ultraäänikäsittelyä jatkettiin 15 minuuttia, jonka jälkeen reaktio-  
15 tioseosta refluksoitiin 40 minuuttia. Tämä Grignard-  
regenssi jäädytettiin huoneen lämpötilaan ja lisät-  
tiin sitten putkea pitkin liuokseen, joka sisälsi osas-  
sa B valmistettua Pd-kompleksia (5,55 g, 7,43 mmol) ja  
trifenyyli-  
fosfiinia (15,59 g, 59,45 mmol) ja jota oli  
20 sekoitettu argonkaasukehän alla huoneen lämpötilassa  
30 minuuttia. Lisättäessä Grignard-reagenssi reaktio-  
seos muuttui vihreäksi ja muodostui sakka. Tätä liuosta  
sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia, jonka jäl-  
keen siihen lisättiin 6 N HCl:ä (37 ml). Tätä seosta  
25 sekoitettiin 1 tunti, ja sen jälkeen se suodatettiin  
lasisintteriin muodostetun piimaaakerroksen läpi kiin-  
toaineen poistamiseksi. Kiintoaine pestiin Et<sub>2</sub>O:lla,  
ja suodos käsiteltiin pyörhaiduttimella haihtuvien  
aineosien poistamiseksi. Tulokseksi saatua jäännöstä  
30 sekoitettiin Et<sub>2</sub>O:ssa ja seos suodatettiin kuten edel-  
lä. Suodos pestiin kertaalleen kylläisellä NaCl-liuok-  
sella, ja orgaaninen kerros kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:llä, saa-  
tiin 14,5 g ruskeata öljyä. Flash-kromatografiapuhdis-  
tus käyttäen eluenttia 4 % Et<sub>2</sub>O:ta sisältävää heksaania  
35 tuotti tulokseksi 1,70 g kirkasta öljyä (saanto 99 %).  
TLC (5 % Et<sub>2</sub>O:51 sisältävä heksaani, silikageeli): R<sub>f</sub> =  
0,30.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3030, 3008, 2926, 2853, 1679, 1606, 1448, 1147 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,51 (s, 1), 6,90 (s, 1), 6,85 (s, 1), 2,80 (d, 2, J = 6,0 Hz), 2,55 (s, 3), 2,30 (s, 3), 1,80 - 1,55 (m, 5), 1,55 - 1,30 (m, 1), 1,30 - 0,80 (m, 5)

Massaspektri (CI, m/e): 231 (M + H)<sup>+</sup>

D) 1-(sykloheksyylimetyyli)-2-(2,2-dibromi-etenyyli)-3,5-dimetyyllibentseeni

10 Liuos, joka sisälsi osassa C valmsitettyä aldehydiä (1,68 g, 7,30 mmol) kuivassa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:llä (65 ml) argonin alla, jäädytettiin 0 °C:seen. Tähän liuokseen lisättiin trifenyylifosfiinia (6,13 g, 23,4 mmol) ja liuosta sekoitettiin, kunnes kaikki kiinteä aine oli

15 liuennut. Siihen lisättiin 0 °C:ssa CBr<sub>4</sub>:ä (3,63 g, 11,0 mmol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:een (20 ml) liuotettuna. Reaktioliuos muuttui oranssiksi. Reaktiososta sekoitettiin 0 °C:ssa 1,5 tuntia, jonka jälkeen siihen lisättiin kylläistä NaHCO<sub>3</sub>-liuosta ja seosta sekoitettiin voimakkaasti. Ve-

20 sikerros poistettiin ja uutettiin kahdesti CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:lla. Orgaaniset liuokset yhdsitettiin, pestiin kertaalleen kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>-liuoksella ja kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:llä. Suodatus ja liuottimen poisto tuottivat tulokseksi

25 9,6 g ruskeata kiinteätä ainetta. Flash-kromatografia-puhdistus käyttäen eluenttina 100-%:ista heksaania tuotti tulokseksi 2,52 g (saanto 90 %) kirkasta öljyä. TLC (5 % Et<sub>2</sub>O:ta sisältävä heksaani, silikageeli): R<sub>f</sub> = 0,62, PMA.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2925, 2852, 1608, 1472, 869 cm<sup>-1</sup>

30 <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,39 (s, 1), 6,87 (s, 1), 6,80 (s, 1), 2,37 (d, 2, J = 6,3 Hz), 2,27 (s, 3), 2,24 (s, 3), 1,70 (m, 5), 1,45 (m, 1), 1,38 - 1,10 (m, 3), 0,90 (m, 2)

Massaspektri (CI, m/e): 387 (M + H)<sup>+</sup>



E) 1-(sykloheksyyliimetyyli)-2-etynyyli-3,5-dimetyylilibentseeni

Osassa D valmsitettua vinyylidibromidia (2,51 g, 6,5 mmol) sekoitettiin THF:ssä (30 ml) argonin alla, ja liuos jäädytettiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :seen. Dibromidiliuokseen, jota pidettiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :ssa, lisättiin 3 minuutin aikana n-butyylilitium (5,20 ml 2,5 M heksaaniliuosta). Tulokseksi saatua vaaleanpunaista reaktioseosta sekoitettiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :ssa. Sen jälkeen kun reaktioseosta oli pidetty  $-78^{\circ}\text{C}$ :ssa 1,5 tuntia, siihen lisättiin kylläistä  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :n vesiliuosta ja seos lämmitettiin sitten huoneen lämpötilaan. Vesikerros poistettiin ja uutettiin kahdesti  $\text{Et}_2\text{O}$ :lla ja kerran heksaanilla. Kaikki orgaaniset kerrokset yhdistettiin ja kuivattiin  $\text{MgSO}_4$ :llä, jolloin saatiin suodatuksen ja liuottimen poiston jälkeen 1,65 g ruskeata öljyä. Flash-kromatografiapuhdistus käyttäen eluenttina heksaania tuotti tulokseksi 1,39 g (saanto 95 %) otsikon mukaista asetyleeniä. TLC (5 % tolueenia sisältävä heksaani, silikageeli):  $R_f = 0,50$  PMA.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3305, 3007, 2924, 2852, 2096, 1607, 1470, 1448  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,86 (s, 1), 6,79 (s, 1), 3,39 (s, 1), 2,63 (d, 2,  $J = 6,9$  Hz), 2,63 (m, 6), 1,20 (m, 3), 1,00 (m, 2)

Massaspektri (CI, m/e): 227 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

F) (S)-4-2-(sykloheksyyliimetyyli)-4,6-dimetyylifenyyli7etynyyli7metoksifosfinyyli7-3-1(1,1-dimetyylietyyli)difenyyli7oksi7butaanihappo, metyyliesteri

Liuos, joka sisälsi osassa E valmistettua asetyleeniä (1,36 g, 6,0 mmol) kuivassa THF:ssä (30 ml) argonkaasukehän alla, jäädytettiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :seen. Tähän liuokseen lisättiin n-BuLi:tä (2,4 ml 2,5 M heksaaniliuosta), reaktioliuos muuttui viininpunaiseksi, ja sitä sekoitettiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :ssa 1 tunti, Esimerkin 1 osan F mukaista fosfonokloridaattia (4,68 g, 9,6 mmol) sekoi-

tettiin kuivassa THF:ssä (30 ml), ja liuos jäädytettiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :seen. Sen jälkeen asetyleeninen anioni siirrettiin putkea pitkin 15 minuutin aikana fosfonokloridaattiliuokseen. Siirron päätyttyä reaktioseosta

5 sekoitettiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :ssa 1 tunti, jonka jälkeen siihen lisättiin kyllästä  $\text{NH}_4\text{Cl}$ : ja seos lämmitettiin huoneen lämpötilaan. THF poistettiin reaktioseoksesta, ja jäljelle jäänyt aine liuotettiin  $\text{Et}_2\text{O}$ :n ja  $\text{H}_2\text{O}$ :n avulla. Vesikerros uutettiin kolmesti  $\text{Et}_2\text{O}$ :lla. Kaikki

10  $\text{Et}_2\text{O}$ -uuttoliuokset yhdistettiin, pestiin kerran kylläisellä  $\text{NaHCO}_3$ -liuoksella ja kerran kylläisellä  $\text{NaCl}$ -liuoksella ja kuivattiin sitten  $\text{MgSO}_4$ :llä. Suodatus ja liuottimen poisto tuottivat tulokseksi oranssia öljyä, joka puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä

15 käyttäen eluenttina  $\text{EtOAc}$ -heksaani-tolueeniseosta (3,5:5:1). Otsikon mukainen asetyleeninen fosfinaatti (2,80 g, saanto 70 %) saatiin kirkkaana öljynä). TLC (heksaani-tolueeni- $\text{EtOAc}$ -seos suhteessa 5:1:4, silikaageeli):  $R_f = 0,37$ , PMA.

20 IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3025, 3001, 2929, 2856, 2164, 1736, 1607, 1240, 1112, 1039,  $823\text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,66 (m, 4), 7,30 (m, 6), 6,87 (s, 1), 6,81 (s, 1), 4,66 (m, 1), 3,70 & 3,66 (dupletteja, 3,  $J = 14,3\text{ Hz}$ ), 3,56 (s, 3), 2,95 (m, 1),

25 2,69 (m, 1), 2,50 (m, 3), 2,32 (m, 2), 2,30 (s, 3), 2,27 (s, 3), 1,60 (m, 6), 1,03 (m, 3), 1,02 (s, 9), 0,95 (m, 2)

Massaspektri (CI, m/e): 659 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

G) (S)-4-772-(sykloheksyyylimetyyli)-4,6-dimetyylifenyyli7etynyli7metoksifosfinyyli7-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri

30 Osassa F valmistettua asetyleenistä fosfinaattia (0,633 g, 0,96 mmol) sekoitettiin kuivassa THF:ssä (14,0 ml) argonkaasukehän alla huoneen lämpötilassa.

35 Fosfinaattiliuokseen lisättiin jääetikkaa (0,22 ml, 3,84 mmol) ja sen jälkeen pisaroittain 5 minuutin aikana

n-Bu<sub>4</sub>NF:ä (2,62 ml 1,1 M THF:liuosta). Sen jälkeen kun reaktiososesta oli sekoitettu huoneen lämpötilassa 19 tuntia, siihen lisättiin jäävettä ja vesikerros uutettiin kolmesti EtOAc:llä. Yhdistetyt orgaaniset liuokset pes-

5 tiin kahdesti kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>-liuoksella ja kerran kylläisellä NaCl-liuoksella. Orgaaninen kerros kuivatettiin Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja suodatettiin, jolloin saatiin liuot-

10 timen poiston jälkeen keltaista kumimaista ainetta (0,658 g). Flash-kromatografiapuhdistus käyttäen eluenttina EtOAc:tä tuotti tulokseksi otsikon mukaista alkoholia (0,23 g, 65 %) kirkkaana öljynä. TLC (asetoni-heksaaniseos suhteessa 6:4, silikageeli): R<sub>f</sub> = 0,51, PMA.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3450 (leveä), 3005, 2926, 2852, 2164, 1733, 1607, 1448, 1439, 1039 cm<sup>-1</sup>

15 <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,89 (s, 1), 6,82 (s, 1), 4,63 (m, 1), 3,88 & 3,87 (2 duplettia, 3, J = 12 Hz), 3,69 (s, 3), 2,70 (s, 2), 2,62 (d, 2, J = 6,3 Hz), 2,43 (s, 3), 2,32 (s, 3), 2,27 (m, 2), 1,65 (m, 6), 1,19 (m, 3), 1,00 (m, 2)

20 Massaspektri (CI, m/e): 412 (M + H)<sup>+</sup>  
 H) (S)-4-772-(sykloheksyyylimetyyli)-4,6-dime-  
 tyylifenyylie<sup>7</sup>etynyylie<sup>7</sup>hydroksifosfinyyli<sup>7</sup>-3-hydroksi-  
 butaanihappo, dilitiiumsuola

25 Osassa G valmsitettua diesteriä (0,212 g, 0,51 mmol) sekoitettiin dioksaanissa (7 ml), ja siihen lisättiin huoneen lämpötilassa 1 N LiOH:ta (1,5 ml). Reaktioseos lämmitettiin 55 °C:seen, ja 20 minuutin kuluttua syntynyt sakka liuotettiin dioksaanissa (5 ml) ja vettä (4 ml) lisäämällä. Sen jälkeen kun reaktio-

30 seosta oli pidetty 2 tuntia 30 minuuttia 55 °C:ssa, se lämmitettiin huoneen lämpötilaan, liuotin poistettiin alennetussa paineessa ja tulokseksi saatu kiinteä aine laitettiin alipaineeseen 15 minuutin ajaksi. Tuote puhdistettiin HP-20 -hartsipylväässä (3,0 cm x 19 cm)

35 käyttäen eluenttina ensin vettä (100 ml) ja sen jälkeen MeOH-H<sub>2</sub>O-seosta (1:1). Tuotteen kylmäkuivaus tuotti tu-

lokseksi 0,145 g (71 %) valkoista kylmäkuivaustuotetta.  
TLC (nPrOH-NH<sub>4</sub>OH-H<sub>2</sub>O-seos suhteessa 7:2:1, silikageeli):  
R<sub>f</sub> = 0,39, PMA.

5 IR (KBr): 3700 - 3100 (leveä), 2922, 2850, 2167, 1590,  
1447, 1179, 1076 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 6,99 (s, 1), 6,94 (s, 1),  
4,53 (m, 1), 2,64 (m, 1), 6,22 (d, 2, J = 6,2 Hz),  
2,39 (s, 3), 2,37 (m, 1), 2,26 (s, 3), 2,02 (m, 2),  
1,60 (m, 6), 1,14 (m, 3), 1,00 (m, 2)

10 Massaspektri (FAB, m/e): 409 (M + H)<sup>+</sup>, 397 M - 2Li +  
H)<sup>+</sup>

Alkuaineanalyysi (C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>O<sub>5</sub>PLi<sub>2</sub> · 1,722H<sub>2</sub>O):

Laskettu: C, 57,96; H, 7,05; P, 7,12

Todettu: C, 57,96; H, 7,18; P, 6,96

15 Esimerkki 55

4-73-2-(sykloheksyyylimetyyli)-4,6-dimetyyli-  
fenyyl7etenyyli7hydroksifosfinyyli7-3-hydroksibutaani-  
happo, dilitiumsuola

20 A) (E)-2-2-(sykloheksyyylimetyyli)-4,6-dimetyy-  
lifenyyl7etenyyli7fosfonihappo, dimetyyliesteri

Liuos, joka sisälsi dimetyylimetyylifosfonaattia  
(1,64 g, 13,2 mmol) kuivassa THF:ssä (20 ml) argonkaasu-  
kehän alla, jäädytettiin -78 °C:seen. Tähän liuokseen,  
jota pidettiin -78 °C:ssa, lisättiin 5 minuutin aikana  
25 n-butyylilitium (5,0 ml 2,5 M heksaaniseosta, 12,4 mmol).  
Lisäyksen päätyttyä maitomaista valkoista reaktioseosta

sekoitettiin 1 tunti. -78-°C:iseen anioniliuokseen li-  
sättiin tiputussuppilon avulla 10 minuutin aikana liuos,  
joka sisälsi esimerkin 54 osan A mukaista aldehydiä

30 (1,9 g, 8,26 mmol) THF:ssä (10 ml). Sen jälkeen kun  
reaktioseosta oli sekoitettu -78 °C:ssa 35 minuuttia,  
siihen lisättiin kylläistä NH<sub>4</sub>Cl:n vesiliuosta (8 ml)  
ja seoksen annettiin sitten lämmetä huoneen lämpötilaan.  
Orgaaninen kerros poistettiin, ja vesikerros uutettiin

35 kolmesti EtOAc:llä. Orgaaniset faasit yhdistettiin, pes-  
tiin kertaalleen kylläisellä NaCl-liuoksella ja kuivat-

tiin  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä. Suodatus ja liuottimen poisto tuottivat tulokseksi 3,25 g keltaista öljyä.

Edellä valmistettu keltainen öljy (3,25 g) liuotettiin kuivaan tolueniin, ja liuosta refluksoitiin 4 A:n molekyyliseuloja sisältävän Sochlet-uuttolaitteen läpi. Lisättiin p-tolueenisulfonihappomonohydraattia ajanhetkillä 0, 3,5 ja 18 tuntia. 22 tunnin refluksoinnin jälkeen reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja tolueni poistettiin alipaineessa. Tuloksi saatu keltainen jäännös liuotettiin EtOAc:hen, ja liuos pestiin kahdesti kylläisellä  $\text{NaHCO}_3$ -liuoksella, kuivattiin  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä ja suodatettiin, jolloin saatiin liuottimen poiston jälkeen keltaista öljyä (A).

Vesiliuos tehtiin happamaksi väkevällä HCl:llä, uutettiin kolmesti EtOAc:llä, kuivattiin  $\text{MgSO}_4$ :llä ja suodatettiin, ja liuotin poistettiin, jolloin saatiin 0,535 g keltaista öljyä. Tätä keltaista öljyä refluksoitiin sitten  $\text{HC}(\text{OCH}_3)_3$ :ssa (6,0 ml) 24 tuntia, jonka jälkeen ylimääräinen  $\text{HC}(\text{OCH}_3)_3$  poistettiin alipaineessa. Tämä aine yhdistettiin keltaiseen öljyyn (A), ja ne puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen eluenttina EtOAc-heksaaniseosta (80:20). Otsikon mukainen vinyylifosfonaatti (2,07 g, 73 %) saatiin valkoisena kiinteänä aineena. TLC (asetoni-heksaaniseos 1:1, silikageeli):  $R_f = 0,45$ , PMA.

IR (KBr): 2921, 2851, 1623, 1447, 1243, 1186, 1060, 1027  $\text{cm}^{-1}$   
 $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,65 (dd, 1 J = 23,6 Hz, 18,1 Hz), 6,88 (s, 1), 6,82 (s, 1), 5,80 (dd, 1, J = 21,0 Hz, 18,1 Hz), 3,79 (d, 6, J = 11,5 Hz), 2,49 (d, 2, J = 7,2 Hz), 2,29 (s, 3), 2,28 (s, 3), 1,65 (m, 5), 1,45 (m, 1), 1,25 - 0,80 (m, 5)  
 Massaspektri (CI, m/3): 337 (M + H)<sup>+</sup>

B. (E)- $\overline{2}$ - $\overline{2}$ -(sykloheksyyylimetyyli)-4,6-dimetyylifenyyli $\overline{7}$ etenyyli $\overline{7}$ fosfonihappo, metyyliesteri

Osassa A valmistettua vinyylifosfonaattia (2,07 g, 6,16 mmol) sekoitettiin dioksaanissa (14 ml) huoneen lämpötilassa. Tähän liuokseen lisättiin 1,0 N LiOH:ta (2,24 ml, 9,24 mmol), ja tämä seos lämmitettiin 75 °C:seen. Sen jälkeen kun reaktioseosta oli pidetty 75 °C:ssa 3,5 tuntia, se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja dioksaani poistettiin alipaineessa. Tu-  
 5 lokseksi saatua jäännöstä sekoitettiin H<sub>2</sub>O:n kanssa, ja seoksen pH säädettiin 1 N HCl:llä suunnilleen arvoon 2. Vesiliuos uutettiin kolmesti EtOAc:llä, kuivattiin Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja suodatettiin, ja liuotin poistettiin, jolloin saatiin 1,95 g likaisenvalkoista  
 10 kiinteätä ainetta. TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH-AcOH-seos suhteessa 8:1:1, silikageeli): R<sub>f</sub> = 0,58, PMA.  
<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,11 (s, 1), 7,61 (dd, 1, J = 24,17 Hz, 17,58 Hz), 6,87 (s, 1), 6,81 (s, 1), 5,88 (dd, 1, J = 21,43 Hz, 17,58 Hz), 3,78 (d, 3, J =  
 20 11,54 Hz), 2,47 (d, 2, J = 6,6 Hz), 2,29 (s, 3), 2,28 (s, 3), 1,65 (m, 5), 1,45 (m, 1), 1,15 (m, 3), 0,95 (m, 2)

C) (E)-4- $\overline{7}$  $\overline{2}$  $\overline{2}$ -(sykloheksyyylimetyyli)-4,6-dimetyylifenyyli $\overline{7}$ etenyyli $\overline{7}$ metoksifosfinyyli $\overline{7}$ -3-oksobutaanihappo, metyyliesteri

Osassa B valmistettua monometyylifosfonaattia (1,95 g, 6,06 mmol), joka oli liuotettu kuivaan CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:een (50 ml), sekoitettiin (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>NSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>:n (1,76 g, 12,1 mmol) kanssa huoneen lämpötilassa argonkaasukehän alla 1 tunti 25 minuuttia. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> pois-  
 30 tettiin alipaineessa, ja jäljelle jäänyt keltainen öljy tislattiin kerran atseotrooppisesti bentseenin kanssa ja sijoitettiin suureen alipaineeseen 20 minuutiksi. Tämä öljy liuotettiin sitten kuivaan  
 35 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:een (50 ml) argonkaasukehän alla ja jäähdytettiin 0 °C:seen. Liuokseen lisättiin kuivaa DMF:ä

(2 pisaraa) ja sen jälkeen hitaasti pisaroittain oksalylikloridia (0,92 g, 7,27 mmol); haviattiin kaasun kehittymistä. Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 15 minuuttia, jonka jälkeen se lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja seosta sekoitettiin 1 tunti. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> poistettiin reaktioseoksesta alipaineessa, tulokseksi saatu oranssi öljy tislattiin kahdesti atseotrooppisesti kuivan bentseenin kanssa, ja sitä pidettiin pumpulla aikaansaadussa suuressa alipaineessa 1 tunti, jolloin saatiin fosfonokloridaattia.

Metyyliasetoasetatidianioni valmistettiin seuraavasti: Pentaanilla pesty NaH (0,25 g öljydispersiota, 8,7 mmol), joka oli suspendoitu kuivaan THF:ään (10 ml) ja jota pidettiin argonkaasukehän alla, jäähdytettiin 0 °C:seen. NaH-suspensioon lisättiin metyyliasetoasetattia (0,92 g, 7,9 mmol) THF:ään (10 ml) liuotettuna, seosta sekoitettiin 20 minuuttia, ja sen jälkeen siihen lisättiin n-butyylilitiumia (2,90 ml 2,5 M heksaaniliuosta, 7,3 mmol) ja seosta sekoitettiin sitten 45 minuuttia. Dianioniliuos ja liuos, joka sisälsi edellä valmistettua fosfonokloridaattia THF:ssä (10 ml), jäähdytettiin -78 °C:seen ja jälkimmäinen liuos lisättiin dianioniliuokseen 15 minuutin aikana. Sen jälkeen kun reaktioseosta oli sekoitettu -78 °C:ssa 30 minuuttia, siihen lisättiin kyllästä NH<sub>4</sub>Cl:n vesiliuosta ja seos lämmitettiin huoneen lämpötilaan. THF poistettiin reaktioseoksesta, ja jäljelle jäänyt oranssi öljy liuotettiin EtOAc-H<sub>2</sub>O-seokseen (1:1). Vesikerros uutettiin kolmesti EtOAc:llä. EtOAc-uuttoliuokset yhdistettiin, pestiin kahdesti kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>-liuoksella ja kerran kylläisellä NaCl-liuoksella ja kuivattiin sitten Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:lla. Raakatuotteeseen (2,75 g) flashkromatografiapuhdistus käyttäen eluenttina EtOAc:tä tuotti tulokseksi otsikon mukaista ketoesteriä (0,97 g, 42 %) keltaisena öljynä. TLC (EtOAc, silikageeli): R<sub>f</sub> = 0,24, PMA.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7,71 (dd,  $J = 22,52$  Hz, 18,13 Hz), 6,89 (s, 1), 6,83 (s, 1), 5,89 (dd, 1,  $J = 26,37$  Hz, 17,58 Hz), 3,79 (s, 2), 3,73 (leveä s), 6), 3,36 (dd, 2,  $J = 18,68$  Hz, 5,5 Hz), 2,50 (m, 2),  
 5 2,30 (s, 3), 2,29 (s, 3), 1,70 (m, 5), 1,45 (m, 1), 1,10 - 0,80 (m, 5)

D) 4- $\overline{1}$  $\overline{2}$ - $\overline{2}$ -(sykloheksyyliimetyyli)-4,6-dime-  
 tyylifenyyli $\overline{7}$ etenyyli $\overline{7}$ metoksifosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksi-  
 butaanihappo, metyyliesteri

10 Osassa C valmistettu  $\beta$ -ketofosfonaattia (0,97 g, 2,31 mmol) sekoitettiin THF:ssä (10 ml) argonkaasuke-  
 hän alla, ja liuos jäähdytettiin  $0^\circ\text{C}$ :seen. THF-liuok-  
 seen lisättiin kiinteätä  $\text{NaBH}_4$ :ä (0,087 g, 2,31 mmol)  
 ja sen jälkeen pisaroitain  $\text{CH}_3\text{OH}$ :ta (2 ml): seurauk-  
 15 sena oli kaasun kehittyminen. Sen jälkeen reaktioseosta  
 oli sekoitettu  $0^\circ\text{C}$ :ssa 50 minuuttia, siihen lisättiin  
 asetonia (2 ml) ja sen jälkeen CC-4 -silikageeliä.  
 Reaktioseos lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja suoda-  
 tettiin lasisintterin läpi. Liuotin poistettiin suo-  
 20 doksesta, jolloin saatiin keltaista öljyä, joka puh-  
 distettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen  
 eluenttina EtOAc:tä. Otsikon mukainen alkoholi saa-  
 tiin kirkkaana öljynä (0,65 g, 66 %). TLC (asetoni-  
 heksaaniseos suhteessa 50:50, silikageeli):  $R_f =$   
 25 0,29, sulamispiste =  $80 - 83^\circ\text{C}$ .  
 IR (KBr): 3282 (leveä), 2923, 2918, 2848, 1743, 1614,  
 1450, 1442, 1080, 1045  $\text{cm}^{-1}$   
 $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7,68 (m, 1), 6,88 (s, 1),  
 6,82 (s, 1), 5,89 (m, 1), 4,50 (m, 1), 4,00 (m, 1),  
 30 3,77 & 3,74 (2 dupelettia, 3,  $J = 11,0$  Hz), 3,69 &  
 3,68 (2 singlettiä, 3), 2,65 (d, 2,  $J = 6,0$  Hz),  
 2,50 (m, 2), 2,30 (leveä s, 3), 2,28 (s, 3), 2,15  
 (m, 2), 1,68 (m, 5), 1,45 (m, 1), 1,30 - 0,80 (m, 5)  
 Massaspektri (CI, m/e): 423 (M + H) $^+$



E) 4- $\overline{1}$  $\overline{2}$ - $\overline{2}$ -(sykloheksyyylimetyyli)-4,6-dimetyylifenyyli $\overline{7}$ etenyyli $\overline{7}$ hydroksifosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola

Osassa D valmsitettua diesteriä (0,565 g, 1,33 mmol) sekoitettiin dioksaanissa (14 ml), kunnes kaikki kiintoaine oli liuennut. Lisättiin 1,0 N LiOH:ta (4,0 ml), ja liuos lämmitettiin 55 °C:seen. 30 minuutin kuluttua reaktioseos muuttui sameaksi. Sen jälkeen kun reaktioseosta oli pidetty 55 °C:ssa 2 tuntia, se jäädytettiin huoneen lämpötilassa ja liuotin poistettiin pyöröhaihduttimella, jolloin saatiin valkosita kiinteätä ainetta. Raakatuote puhdistettiin HP-20 -hartsipylväässä (3,0 cm x 15 cm) käyttäen eluenttina ensin vettä (100 ml) ja sen jälkeen MeOH-H<sub>2</sub>O-seosta (75:25). Tuottejakeiden kylmäkuivaus antoi tulokseksi otsikon mukaista yhdsitettä valkoisena kylmäkuivaustuotteena (0,524 g, 98 %). TLC (nPrOH-NH<sub>4</sub>OH-H<sub>2</sub>O-seos suhteessa 7:2:1): R<sub>f</sub> = 0,41, PMA.

IR (KBr): 3700 - 3100 (leveä), 2921, 2851, 1591, 1446, 1222, 1195, 1161, 1051 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 7,25 (dd, 1, J = 18,68 Hz), 6,98 (s, 1), 6,94 (s, 1), 6,00 (dd, 1, J = 17,95 Hz), 4,33 (m, 1), 2,53 (dd, 1, J = 15,0 Hz, 4,4 Hz), 2,49 (d, 2, J = 7,0 Hz), 2,36 (dd, 1, J = 15,0 Hz, 8,43 Hz), 2,27 (s, 3), 2,25 (s, 3), 1,89 (dd, 2, J = 14,3 Hz, 6,6 Hz), 1,60 (m, 5), 1,45 (m, 1), 1,13 (m, 3), 0,95 (m, 2)

Massaspektri (FAB, m/e): 407 (M + H)<sup>+</sup>, 347 (M<sup>+</sup> - 2Li<sup>+</sup> + 2H)

Alkuaineanalyysi (C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>O<sub>5</sub>PLi<sub>2</sub>·0,38H<sub>2</sub>O):

Laskettu: C, 61,03; H, 7,45; P, 7,49

Todettu: C, 61,03; H, 7,63; P, 7,66

Esimerkki 56

(S)-4- $\overline{\overline{2}}/\overline{\overline{2}}$ -(sykloheksyyylimetyyli)-4,6-dimetyyli-fenyyl $\overline{\overline{7}}$ etyyl $\overline{\overline{7}}$ hydroksifosfinyyl $\overline{\overline{7}}$ -3-hydroksibutaani-happo, dilitiumsuola

- 5 A) 4- $\overline{\overline{2}}/\overline{\overline{2}}$ -(sykloheksyyylimetyyli)-4,6-dimetyyli-fenyyl $\overline{\overline{7}}$ etyyl $\overline{\overline{7}}$ metoksifosfinyyl $\overline{\overline{7}}$ -3- $\overline{\overline{1}}$ (1,1-dimetyyli-etyyli)difenyylisilyl $\overline{\overline{7}}$ oksi $\overline{\overline{7}}$ butaanihappo, metyyliesteri
- 10 Liuoksen, joka sisälsi esimerkin 54 osan F mukaista asetyleenistä fosfinaattia (1,33 g, 2,02 mmol) metanolissa (45 ml), läpi puhallettiin argonia 10 minuutin ajan. Tähän metanoliliuokseen, joka oli Parrin pullossa, lisättiin 10 % Pd/C -katalysaattoria (0,34 g). Hydraus Parrin laitteessa 2,8 bar:n paineessa 20 tuntia
- 15 tuotti lasisintteriin muodostetun piimaakerroksen läpi suodatuksen jälkeen tulokseksi 1,39 g öljyä. Flash-kromatografiapuhdistus käyttäen eluenttina EtOAc-heksaaniseosta (1:1) tuotti tulokseksi otsikon mukaista fosfinaattia (1,25 g, 94 %) kirkkaana öljynä. TLC (heksaani-EtOAc-tolueeniseos suhteessa 5:4:1, silikageeli):
- 20 R<sub>f</sub> = 0,21, PMA.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600 - 3200 (leveä), 3003, 2925, 2853, 1731, 1448, 1440, 1247, 1233, 1179, 1044 cm<sup>-1</sup>

- <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,83 (s, 1), 6,78 (s, 1), 4,50 (m, 1), 3,80 & 3,77 (2 duplettia, 3, J = 6,3 Hz), 3,72 & 3,71 (2 singlettiä, 3), 3,38 (m, 1), 2,87 (m, 1), 2,60 (m, 2), 2,45 (d, 2, J = 6,9 Hz), 2,29 & 2,28 (2 singlettiä, 3), 2,25 (s, 3), 2,00 (m, 4), 1,70 (m, 6), 1,45 (m, 1), 1,30 - 0,90 (m, 6)
- 25 Massaspektri (EI, m/e): 424 (M)<sup>+</sup>

- 30 B) (S)-4- $\overline{\overline{2}}/\overline{\overline{2}}$ - $\overline{\overline{2}}$ -(sykloheksyyylimetyyli)-4,6-dimetyylifenyyl $\overline{\overline{7}}$ etyyl $\overline{\overline{7}}$ metoksifosfinyyl $\overline{\overline{7}}$ -3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri

- Liuosta, joka sisälsi osassa A valmistetua silyylieetteriä (1,2 g, 1,8 mmol) THF:ssä (20 ml), sekoitettiin huoneen lämpötilassa argonkaasukehän alla.
- 35 Tähän liuokseen lisättiin perätysten jäätikkää

(0,41 ml) ja  $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ :ä (5,0 ml, 1,1 M THF-liuosta, 5,44 mmol), joka lisättiin pisaroittain 5 minuutin aikana. Sen jälkeen kun reaktioseosta oli sekoitettu huoneen lämpötilassa 23 tuntia, siihen lisättiin  
 5 jäävettä (50 ml) ja seosta sekoitettiin voimakkaasti. THF poistettiin alipaineessa, ja jäljelle jäänyt aine laimennettiin vedellä ja uutettiin kolmesti EtOAc:llä. EtOAc-uuttoliuos pestiin kahdesti kylläisellä  $\text{NaHCO}_3$ -liuoksella ja kerran kylläisellä  $\text{NaCl}$ -liuoksella ja  
 10 kuivattiin sitten  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä. Suodatus ja liuottimen poisto tuottivat tulokseksi kirkkaan öljy (1,3 g). Tuote puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen eluenttina 100-%:ista EtOAc:tä, jolloin saatiin otsikon mukaista alkoholia (0,55 g, 72 %) kirkkaana öljynä. TLC (EtOAc, silikageeli):  $R_f = 0,22$ ,  
 15 PMA.

IR ( $\text{CDCl}_3$ ): 2999, 2950, 2929, 2856, 1734, 1244, 1195, 1183, 1112, 1105, 1065, 1043  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,65 (m, 4), 7,28 (m, 6),  
 20 6,81 (s, 1), 6,76 (s, 1), 4,51 (m, 1), 3,62 & 3,60 (2 dupelettia, 3,  $J = 5,3$  Hz), 3,49 & 3,46 (2 singlettiä, 3), 2,97 (m, 1), 2,65 (m, 2), 2,35 & 2,33 (2 duplettia, 2,  $J = 6,9$  Hz), 2,25 (2 singlettiä, 3), 2,16 (2 singlettiä, 3), 1,84 (m, 1), 1,68 (m, 6),  
 25 1,55 (m, 1), 1,18 (m, 2), 1,15 (m, 3), 1,00 & 0,99 (2 singlettiä, 9), 0,91 (m, 2)

Massaspektri (CI, m/e): 663 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

C) (S)-4- $\overline{2}$ - $\overline{2}$ -(sykloheksyyylimetyyli)-4,6-dimetyylifenyyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ hydroksifosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola  
 30

Osassa B valmsitettua diesteriä (0,552 g, 1,3 mmol) sekoitettiin dioksaanissa (14 ml) huoneen lämpötilassa. Tähän liuokseen lisättiin 1,0 N LiOH:ta (3,9 ml, 3,9 mmol), ja sen jälkeen reaktioseos lämmitettiin 55 °C:seen. 30 minuutin sekoituksen jälkeen  
 35 muodostui kakkuaminen sakka, joka liuotettiin vettä

(5 ml) lisäämällä. Sen jälkeen kun reaktioseosta oli pidetty 55 °C:ssa 2 tuntia 15 minuuttia, sen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan ja haihtuvat aineosat poistettiin alipaineessa, jolloin jäi jäljelle valkoista kiinteätä ainetta. Tuote puhdistettiin HP-20 -hartsipylvässä (3,0 cm x 30 cm) käyttäen eluenttina ensin vettä (100 ml) ja sen jälkeen CH<sub>3</sub>OH-H<sub>2</sub>O-seosta (1:1). Tuotejakeet kylmäkuivattiin, jolloin saatiin 0,482 g (saanto 92 %) valkoista kylmäkuivaustuotetta. TLC (nPrOH-NH<sub>4</sub>OH-H<sub>2</sub>O-seos suhteessa 7:2:1, silikageeli): R<sub>f</sub> = 0,36, PMA.

IR (Kbr): 3700 - 3100 (leveä), 2923, 2852, 1588, 1446, 1410, 1159, 1132, 1048 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 6,93 (s, 1), 6,91 (s, 1), 4,34 (m, 1), 2,80 (m, 2), 2,50 (dd, 1, J = 14,7 Hz, 4,4 Hz), 2,48 (d, 2, J = 5,12 Hz), 2,38 (dd, 1, J = 15,0 Hz, 6,6 Hz), 2,29 (s, 3), 2,26 (s, 3), 1,84 (m, 2), 1,65 (m, 7), 1,48 (m, 1), 1,15 (m, 3), 1,00 (m, 2) Massaspektri (FAB, m/e): 397 (M + H - 2Li<sup>+</sup>)<sup>+</sup>, 409 (M + H)<sup>+</sup>

Alkuaineanalyysi (C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>O<sub>5</sub>PLi<sub>2</sub> 0,76 H<sub>2</sub>O):

Laskettu: C, 59,76; H, 7,77; P, 7,34

Todettu: C, 59,76; H, 7,91; P, 7,53

#### Esimerkki 57

25 4-77(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yl)oksi7metyyli7hydroksifosfinyyli7-3-hydroksibutaani-happo, dilitiumsuola

A) 4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyli-2-karboksaldehydi

30 Viite: US-patenttijulkaisu 4 375 475 (Merck), s. 37 ja 38

Otsikon mukainen yhdiste valmsitettiin esimerkin 1 osissa A - C kuvatulla tavalla.

B) 4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyyli-2-metanoli

Osassa A valmistettua aldehydiä (1,03 g, 4,26 mmol) sekoitettiin kuivassa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa (30 ml) argonkaasukehän alla. Aldehydiliuokseen, jota pidettiin huoneen lämpötilassa, lisättiin pisaroittain 15 minuutin aikana liuos, joka sisälsi m-klooriperbentsoehappoa (1,06 g, 5,11 mmol)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa (20 ml). Sen jälkeen kun reaktioseosta oli sekoitettu huoneen lämpötilassa 58 tuntia, se haihdutettiin kuiviin pyöröhaihduttimella, tulokseksi saatu keltainen kiinteä aine liuotettiin THF:ään ja liuokseen lisättiin 2 N KOH:ta (6,4 ml). Tätä seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 5,5 tuntia, jonka jälkeen THF poistettiin reaktioseoksesta.

Tulokseksi saatu jäännös laimennettiin vedellä, ja vesiliuos uutettiin kolmesti  $\text{Et}_2\text{O}$ :lla, joka kuivattiin sitten  $\text{MgSO}_4$ :llä. Suodatuksen ja liuottimen poiston jälkeen saatu epäpuhdas keltainen öljy puhdistettiin flash-kromatografiakäsitelyllä käyttäen eluenttina 5 %  $\text{Et}_2\text{O}$ :ta sisältävää heksaania. Otsikon mukainen fenoli saatiin valkoisena kiinteänä aineena (0,843 g, 100 %). TLC (10 %  $\text{Et}_2\text{O}$ :ta sisältävä heksaani, silikaageeli):  $R_f = 0,37$ , PMA, sulamispiste = 83 - 86 °C. IR (KBr): 3512, 3500 (leveä), 2950, 1504, 1482, 1238, 1231, 1215  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,20 (m, 2), 7,07 (t, 1,  $J = 9,0$  Hz), 6,92 (s, 1), 6,82 (s, 1), 4,95 (s, 1), 2,31 (s, 3), 2,25 (s, 6), Massaspektri (CI, m/e): 231 (M + H)<sup>+</sup>

30 C)  $\overline{\overline{[4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yl)oksi]metyyli]fosfonihappo, dietyyliesteri$

Suspensio, joka sisälsi pentaanilla pestyä NaH:ta (0,30 g 80-%:ista öljydispersiota, 10,3 mmol) kuivassa DMF:ssä (15 ml) argonkaasukehän alla, jäähdytettiin jäähauteessa. NaH-suspensioon lisättiin 15 minuutin aikana liuos, joka sisälsi osassa B valmistettua fenolia (2,36 g, 10,3 mmol) DMF:ssä (10 ml); ha-

vaittiin kaasun kehittymistä. Lisäyksen päätyttyä reaktioseos lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitettiin 35 minuuttia. Huoneen lämpötilassa siihen lisättiin pisaroittain 10 minuutin aikana liuos, joka sisäl-  
 5 si dietyylitrietyloksimetyylifosfonaattia  $\bar{3}$ ,31 g, 10,26 mmol; mitä sen valmistukseen tulee, tutustukaa artikkeliin A. Holy ja I. Rosenberg, Collection Czechoslovak Chem. Commun. 47 (1982) $\bar{7}$ . Sen jälkeen kun reaktioseosta oli pidetty huoneen lämpötilassa 22 tuntia, siihen li-  
 10 sätettiin kylläistä  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :n vesiliuosta ja DMF poistettiin aliapaineessa. Jäljelle jäänyt kiinteä aine liuotettiin EtOAc:hen ja veteen, ja vesikerro pestiin kahdesti EtOAc:llä. Yhdistetyt EtOAc-uuttoliuokset pestiin kyl-  
 läisellä  $\text{NaHCO}_3$ :n vesiliuoksella ja kylläisellä  $\text{NaCl}$ -  
 15 liuoksella ja kuivattiin sitten  $\text{MgSO}_4$ :llä. Suodatus ja liuottimen poisto tuottivat tulokseksi 4,3 g epäpuhdasta otsikon mukaisa eetteriyhdistettä, joka puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen eluenttina EtOAc-heksaaniseosta (70:30). Otsikon mukainen eeteri (3,2 g, 82 %) saatiin kirkkaana öljynä. TLC (asetoni-heksaaniseos suhteessa 50:50, silikageeli:  $R_f = 0,52$ , PMA.

IR (kalvo): 2983, 2925, 2910, 1504, 1474, 1213, 1032, 971  $\text{cm}^{-1}$

25  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,33 (m, 2), 7,01 (t, 1,  $J = 10,0$  Hz), 6,96 (s, 1), 6,91 (s, 1), 4,07 (m, 4), 3,69 (d, 2,  $J = 9,3$  Hz), 2,34 (s, 3), 2,31 (d, 3,  $J = 1,7$  Hz), 2,29 (s, 3), 1,31 (t, 6,  $J = 7,0$  Hz)

Massaspektri (CI, m/e): 381 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ , 242 ( $\text{M}^+ -$

30  $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{PO}_3$ ) $^+$

D)  $\bar{7}$ (4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yl)oksi $\bar{7}$ metyyli $\bar{7}$ fosfonihappo, monoetyyliesteri

Liuosta, joka sisälsi osassa C valmistettua diesteriä (3,21 g, 8,45 mmol) dioksaanissa (40 ml),  
 35 sekoitettiin 1 N LiOH:n (12,7 ml, 12,67 mmol) kanssa 70  $^\circ\text{C}$ :ssa. Sen jälkeen kun reaktioseosta oli pidetty

70 °C:ssa 3 tuntia, se jäädytettiin huoneen lämpötilaan ja dioksaani poistettiin alipaineessa. Vesiliuos laimennettiin vedellä ja jäädytettiin jäähauhteessa, jonka jälkeen sen pH säädettiin 6 N HCl:llä  
 5 suunnilleen arvoon 1, jolloin jäi jäljelle maitomainen valkoinen liuos. Tämä liuos uutettiin sitten kolmesti EtOAc:llä, ja EtOAc-uuttoliuos kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:llä ja suodatettiin, jolloin saatiin 3,12 g kirkasta kumimaista ainetta. TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOH-MeOH-seos  
 10 suhteessa 9:0,5:0,5, silikageeli): R<sub>f</sub> = 0,20, PMA.  
<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,26 (s, 1), 7,35 (2), 6,96 (m, 3), 4,05 (dq, 2, J = 7,14 Hz, 14,8 Hz), 3,63 (d, 2, J = 9,34 Hz), 2,31 (s, 3), 2,29 (s, 3), 2,28 (d, 3, J = 2,2 Hz), 1,28 (t, 3, J = 7,14 Hz)

15 E) 4-etoksi(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yl)oksimetyylifosfinyyli-3-oksobutaanihappo, metyyliesteri

Liuosta, joka sisälsi esimerkissä D valmsitettua fosfonihappoa (2,96 g, 8,42 mmol) kuivassa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa  
 20 (75 ml), sekoitettiin (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>:n (2,44 g, 16,84 mmol) kanssa huoneen lämpötilassa argonkaasukehän alla. 1 tunnin 10 minuutian sekoituksen jälkeen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> poistettiin alipaineessa, ja tulokseksi saatu öljy tislattiin kerran atseotrooppisesti bentseenin kanssa  
 25 ja sijoitettiin sitten suureen alipaineeseen 15 minuutiksi. Tämä öljy liuotettiin kuivaan CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:een (75 ml) ja jäädytettiin 0 °C:seen argonkaasukehän alla. Jäädytettyyn liuokseen lisättiin kuivaan DMF:ä (3 pisaraa) ja sen jälkeen pisaroittain oksalyylikloridia (1,18 g, 9,26 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin  
 30 0 °C:ssa 20 minuuttia, se lämmitettiin huoneen lämpötilaan, ja sitä sekoitettiin vielä 1 tunti lisää. Reaktioliuotin poistettiin alipaineessa, ja kastanjanruskea öljymäinen fosfonokloridaatti tislattiin kahdesti atseotrooppisesti bentseenin kanssa ja sijoitettiin sitten suureen alipaineeseen 1 tunniksi.

Metyyliasetoasetatidianioni valmistettiin esi-  
merkin 55 osassa C kuvatulla tavalla [metyyliasetoase-  
taatti (1,27 g, 10,95 mmol), NaH (0,350 g öljydis-  
persiota, 12,05 mmol), n-butyylilitium (4,0 ml 2,5 M  
5 heksaaniliuosta, 10,7 mmol) ja THF (35 ml)].

Edellä valmistettu fosfonokloridaatti lisättiin  
THF:ään (10 ml) liuotettuna ja  $-78^{\circ}\text{C}$ :seen jäädytety-  
nä pisaroittain 20 minuutin aikana dianioniliuoksen, jo-  
ta pidettiin myös  $-78^{\circ}\text{C}$ :ssa. Sen jälkeen kun reaktio-  
10 seosta oli sekoitettu  $-78^{\circ}\text{C}$ :ssa 40 minuuttia, siihen  
lisättiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :ssa kyllästä  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :n vesiliuosta ja  
seoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan. THF  
pistettiin alipaineessa, ja tulokseksi saatu jäännös  
liuotettiin EtOA:hen ja veteen. Vesikerros uutettiin  
15 kahdesti EtOAc:llä, ja kaikki EtOAc-uuttoliuokset yh-  
distettiin, pestiin kerran kylläisellä  $\text{NaHCO}_3$ -liuoksella  
ja kerran kylläisellä  $\text{NaCl}$ -liuoksella ja kuivattiin  
sitten  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä. Otsikon mukainen raakafosfinaatti  
saatiin oranssina öljynä (4,0 g), joka puhdistettiin  
20 flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen eluenttina  
EtOAc-heksaaniseosta (75:25). Otsikon mukainen fosfi-  
naatti (1,4 g, 42 %) saatiin keltaisena öljynä. TLC  
(EtOAc-heksaaniseos suhteessa 75:25, silikageeli):  
 $R_f = 0,25$ , PMA.

25 IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3004, 2954, 2925, 1744, 1718, 1643, 1541,  
1503, 1472, 1449, 1438, 1425, 1236, 1037  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,30 (m, 2), 6,95 (m, 3),  
4,05 & 3,90 (2 multiplettiä, 2), 3,75 (m, 2), 3,73 &  
3,66 (2 singlettiä, 3), 3,55 (m, 1), 3,25 (m, 1),  
30 2,33 & 2,29 (2 leveätä singlettiä, 9), 1,28 & 1,12  
(2 triplettiä, 3,  $J = 7,1$  Hz)

Massaspektri (CI, m/e): 451 (M + H)<sup>+</sup>

F) 4-[[[4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bi-  
fenyl-2-yl)oksi]metyyli]etoksifosfinyyli]-3-hydroksi-  
35 butaanihappo, metyyliesteri

Liuos, joka sisälsi osassa E valmsitettua ke-  
tonia (1,39 g, 3,09 mmol) THF:ssä (15 ml) argonkaasu-



kehän alla, jäädytettiin 0 °C:seen. Jäädytettyyn liuokseen lisättiin NaBH<sub>4</sub>:ä (0,12 g, 3,09 mmol) ja sen jälkeen hitaasti pisaroittain CH<sub>3</sub>OH:ta (2,8 ml). Sen jälkeen kun reaktioseosta oli pidetty 0 °C:ssa

5 1 tunti, siihen lisättiin asetonia ja sitten CC-4 -silikageeliä (1,4 g) ja sen jälkeen seos lämmitettiin huoneen lämpötilaan. Reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin pyöröhaihduttimella, jolloin saatiin keltaista öljyä. Öljy puhdistettiin flash-kromatografias-

10 käsittelyllä käyttäen eluenttina EtOAc-heksaaniseosta (90:10), tuotetta sisältävät jakeet yhdistettiin, ja liuotin poistettiin alipaineessa. Tulokseksi saatu keltainen öljy kiteytettiin Et<sub>2</sub>O-heksaaniseoskesta ja syntyneitä kiteitä trituroitiin Et<sub>2</sub>O-heksaaniseoksen

15 kanssa, jolloin saatiin otsikon mukasita alkoholia valkoisina kiteinä (0,320 g). TLC (EtOAc-heksaaniseos suhteessa 90:10, silikageeli: R<sub>f</sub> = 0,38, PMA. Sulamispiste = 116 - 119 °C.

IR (KBr): 3288 (leveä), 3000, 2950, 2920, 1735, 1503, 20 1473, 1440, 1311, 1232, 1195 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,28 (m, 2), 7,05 (t, 1, J = 6,0 Hz), 6,98 (s, 1), 6,90 (s, 1), 4,42 (m, 1), 4,05 & 3,85 (m, 2), 3,75 (d, 2, J = 6,0 Hz), 3,70 (s, 3), 2,55 (m, 2), 2,32 (s, 6), 2,30 (s, 3), 2,00 (m, 2), 25 1,30 (t, 3, J = 7,0 Hz)

Massaspektri (CI, m/e): 453 (M + H)<sup>+</sup>, 435 (M - H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>

G) 4-7(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yl)oksi7metyyli7hydroksifosfinyyli7-3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola

30 Liuokseen, joka sisälsi osassa F valmistettua diesteriä (0,293 g, 0,65 mmol) dioksaanissa (13 ml), lisättiin huoneen lämpötilassa 1 N LiOH:ta (2,0 ml). Reaktioseos lämmitettiin 55 °C:seen ja sitä sekoitettiin 1 tunti 45 minuuttia, jonka jälkeen se jäädytettiin huoneen lämpötilaan. Reaktioseos haihdutettiin

35 kuiviin pyöröhaihduttimella, jolloin saatiin valkoista

kiinteätä ainetta, joka sijoitettiin sitten suureen ali-  
 paineeseen 10 minuutiksi. Raakatuote puhdistettiin  
 kromatografisesti HP-20 -hartsipylvässä (15 cm x  
 3,0 cm) käyttäen eluenttina ensin vettä (100 ml) ja  
 5 sen jälkeen CH<sub>3</sub>OH-H<sub>2</sub>O-seosta (50:50). Puhdas otsikon  
 mukainen dilutiumsuola saatiin valkoisena kylmäkuivaus-  
 tuotteena (0,295 g, 88 %). TLC (nPrOH-NH<sub>4</sub>OH-H<sub>2</sub>O-seos  
 suhteessa 7:2:1): R<sub>f</sub> = 0,38, PMA.  
 IR (KBr): 3400 (leveä), 3021, 3011, 2981, 2958, 2924,  
 10 1575, 1503, 1475, 1446, 1430, 1401, 1231, 1175,  
 1087 cm<sup>-1</sup>  
<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 7,20 (m, 2), 7,07 (d, 1, J =  
 9,9 Hz), 7,03 (s, 1), 6,86 (s, 1), 4,03 (m, 1), 3,40  
 (d, 2, J = 8,3 Hz), 2,24 (s, 3), 2,21 (s, 3), 2,20 (m,  
 15 2), 2,17 (s, 3), 1,45 (m, 2)  
 Massaspektri (FAB, m/e): 423 (M + H)<sup>+</sup>  
 Alkuaineanalyysi (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>FPLi<sub>2</sub> 0,95 H<sub>2</sub>O):  
 Laskettu: C, 54,67; H, 5,48; F, 4,32; P, 7,05  
 Todettu: C, 54,37; H, 5,03; F, 4,31; P, 7,55

20

Esimerkki 58

4-774'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-  
 2-yyli)metyyli7hydroksifosfinyyli7-3-hydroksibutaani-  
 happo, dilutiumsuola

25

A) 4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyli-  
 2-metanoli

30

Liuokseen, joka sisälsi NaBH<sub>4</sub>:ä (0,12 g, 3,18  
 mmol) absoluuttisessa EtOH:ssa (9 ml), lisättiin esi-  
 merkin 57 osan A mukaista aldehydiä (0,70 g, 2,89 mmol)  
 Et<sub>2</sub>O:n (4,5 ml) ja EtOH:n (3,0 ml) seokseen liuotettu-  
 na. Tätä reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilas-  
 sa 2 tuntia, ja sen jälkeen siihen lisättiin kylläistä  
 NH<sub>4</sub>Cl-liuosta. Tulokseksi saatu kiinteä sakka poistet-  
 tiin suodattamalla. Suodos haihdutettiin kuiviin pyörö-  
 hihduttimella, ja jäljelle jääntä kiinteä aine liuotet-  
 tiin Et<sub>2</sub>O:hon ja veteen. Vesikerros pestiin kahdesti  
 35 Et<sub>2</sub>O:lla, yhdistetyt Et<sub>2</sub>O-liuokset kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:llä.

Suodatuksen ja liuottimen poiston jälkeen saatiin 0,70 g valkoista kiinteätä ainetta. Kiinteä aine puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen eluenttina 33 % Et<sub>2</sub>O:ta sisältävää heksaania, jolloin saatiin 0,675 g (saanto 100 %) otsikon mukaista alkoholia. TLC (15 % Et<sub>2</sub>O:ta sisältävä heksaani, silikageeli): R<sub>f</sub> = 0,11, PMA. Sulamispiste = 101 - 102 °C. IR (KBr): 3351, 3293, 3267, 3260, 3024, 3016, 2980, 2939, 2921, 1605, 1601, 1502, 1451, 1355, 1243, 1236, 1228, 1189, 1118, 999 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,15 (m, 2), 7,03 (m, 2), 6,90 (s, 1), 4,55 (d, 2, J = 6,0 Hz), 2,48 (s, 3), 2,33 (s, 6)

Massaspektri (CI, m/e): 244 (M<sup>+</sup>), 227 (M<sup>+</sup> - OH)  
 15 B) 2-(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)metyyli-7-fosfonihappo, dietyyliesteri

Liuos, joka sisälsi osassa A valmsitettua aldehydiä (1,94 g, 7,95 mmol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (50 ml) argonkaasukehän alla, jäähdytettiin 0 °C:seen. Tähän liuokseen lisättiin Et<sub>3</sub>N:ä (0,965 g, 9,54 mmol) ja sen jälkeen pisaroittain MsCl:ä (1,00 g, 8,75 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 30 minuuttia, jonka jälkeen se lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitettiin yön yli. Reaktioseokseen lisättiin kylläistä NaHCO<sub>3</sub>-liuosta ja seosta sekoitettiin voimakkaasti. Orgaaninen kerros pestiin kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>-liuoksella ja kuivattiin sitten MgSO<sub>4</sub>:llä. Suodatus ja liuottimen poisto tuottivat tulokseksi 2,1 g 2-(kloorimetyyli)-4'-fluori-3,3',5'-trimetyyli-1,1'-bifenyyliä kirkkaana öljynä. TLC (Et<sub>2</sub>O-heksaaniseos suhteessa 50:50, silikageeli): R<sub>f</sub> = 0,68, PMA.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,22 (m, 2), 7,03 (m, 2), 6,90 (s, 1), 4,50 (s, 2), 2,48 (s, 3), 2,33 (s, 6)

Edellä valmistettua kloridia (2,1 g) sekoitettiin tarkemmin puhdistamattomana P(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>: (30 ml) kanssa 150 °C:ssa argonkaasukehän alla 3 tuntia.

- Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, ja ylimääräinen  $P(OC_2H_5)_3$  poistettiin tislaamalla. Raakatuote puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen eluenttina EtOAc-heksaaniseosta (70:30). Otsikon mukainen fosfonaatti (2,40 g, 83 %) saatiin kirkkaana öljynä. TLC (EtOAc-heksaaniseos suhteessa 70:30, silikageeli):  $R_f = 0,37$ , PMA.
- IR ( $CHCl_3$ ): 2992, 2928, 2909, 1501, 1474, 1455, 1443, 1392, 1245, 1239, 1119, 1053, 1029, 970, 963  $cm^{-1}$
- $^1H$ -NMR (270 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,15 (m, 2), 7,00 (m, 2), 6,83 (s, 1), 3,83 (m, 4), 3,22 (d, 2,  $J = 22,52$  Hz), 2,47 (s, 3), 2,29 (s, 6), 1,16 (t, 6,  $J = 7,14$  Hz)
- Massaspektri (CI, m/e): 365 ( $M + H$ )<sup>+</sup>
- C)  $[4'$ -fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)metyyli]fosfonihappo, monoetyyliesteri
- osassa B valmistettua fosfonaattidiesteriä (2,40 g, 6,59 mmol) sekoitettiin dioksaanissa (30 ml) huoneen lämpötilassa. Tähän dioksaaniliuokseen lisättiin 1 N LiOH:ta (9,9 ml), ja reaktioseos kuumennettiin palautusjäähdyttäjän alla kiehuvaksi. Lisää 1 N LiOH:ta (9,9 ml) lisättiin sekä ajanhetkellä 18 tuntia että ajanhetkellä 44 tuntia. 55 tunnin refluksoinnin jälkeen reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja dioksaani poistettiin pyöröhaihduttimella. Tulokseksi saatu vesiliuos laimennettiin vedellä ja uutettiin kahdesti  $Et_2O$ :lla mahdollisesti jäljellä olevan diesterin poistamiseksi. Sen jälkeen vesikerros jäähdytettiin jäähauteessa ja sen pH säädettiin 6 N HCl:llä suunnitteen arvoon 1. Maitomainen valkoinen liuos uutettiin kolmesti EtOAc:llä, EtOAc-uuttoliuos kuivattiin  $MgSO_4$ :llä ja suodatettiin, ja liuotin poistettiin, jolloin saatiin 1,89 g (saanto 85 %) kirkasta öljyä.
- TLC ( $CH_2Cl_2$ -MeOH-AcOH-seos suhteessa 9:0,5:0,5, silikageeli):  $R_f = 0,26$ , PMA.
- IR ( $CHCl_3$ ): 3029, 3023, 3005, 2983, 2925, 1710, 1605, 1500, 1234, 1042, 988  $cm^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11,07 (s, 1), 7,05 (m, 2), 6,95 (m, 2), 6,80 (s, 1), 3,71 (dq, 2,  $J = 7,15$  Hz, 14,83 Hz), 3,13 (d, 2,  $J = 23,0$ ), 2,38 (s, 3), 2,27 (s, 6), 1,13 (t, 3,  $J = 7,2$  Hz)

5 Massaspektri (CI, m/e): 337 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

D) 4-etoksi/4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yylimetyyli/fosfinyyli-3-oksobutaanihappo, metyyliesteri

10 Liuosta, joka sisälsi osassa C valmsitettua puolihappoa (1,85 g, 5,50 mmol)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa (50 ml) argonkaasukehän alla, sekoitettiin  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NSi}(\text{CH}_3)_3$ :n (1,60 g, 11,0 mmol) kanssa huoneen lämpötilassa 1 tun-  
 ti 15 minuuttia.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  poistettiin reaktioseoksesta, ja tulokseksi saatu keltainen öljy tislattiin kerran  
 15 atseotrooppisesti bentseenin kanssa ja sijoitettiin suureen alipaineeseen 20 minuutiksi. Tämä öljy liuotet-  
 tiin argonkaasukehän alla kuivaan  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :een (50 ml) ja jäädytettiin 0 °C:seen. Jäädytettyyn liuoske-  
 20 lisättiin kuivaa DMF:ä (2 pisaraa) ja sen jälkeen pi-  
 saroitettain oksalyylikloridia (0,768 g, 6,06 mmol); havaittiin kaasun kehittymistä. Reaktioseosta se-  
 koitettiin 0 °C:ssa 20 minuuttia, se lämmitettiin huoneen lämpötilaan, ja sitä sekoitettiin vielä 1 tun-  
 ti 40 minuuttia; reaktioseos muuttui syvän viininpu-  
 25 naiseksi,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  poistettiin reaktioseoksesta ja jäl-  
 jelle jäänyt öljy tislattiin kahdesti atseotrooppises-  
 ti kuivan bentseenin kanssa ja sijoitettiin alipai-  
 neessa 1 tunniksi.

30 Metyyliasetoasetatidianioni valmistettiin esi-  
 merkin 57 osassa E kuvatulla tavalla metyyliasetoase-  
 taatti (0,830 g, 7,16 mmol); NaH (0,230 g öljydisper-  
 siota, 7,88 mmol); n-BuLi (2,64 ml 2,5 M heksaani-  
 seosta, 6,59 mmol) ja THF (20 ml)7.

35 Edellä valmistettu fosfonokloridaatti lisättiin kuivaan THF:ään (10 ml) liuotettuna ja -78 °C:seen jääh-  
 dytettynä putken kautta 20 minuutin aikana -78 °C:seen

jäähdytettynä putken kautta 20 minuutin aikana  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ :seen jäähdytettyyn dianioniliuokseen. Sen jälkeen kun reaktioseosta oli sekoitettu  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ :ssa 40 minuuttia, siihen lisättiin  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ :ssa kylläistä  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -liuosta ja se lämmitettiin huoneen lämpötilaan, reaktioseos laminoitiin vedellä kiintoaineen liuottamiseksi, ja THF poistettiin pyöröhaihduttimella. Tulokseksi saatu seos uutettiin kolmesti EtOAc:llä. EtOAc-uuttoliuos pestiin kerran kyläisellä  $\text{NaHCO}_3$ :lla ja kerran kyläisellä  $\text{NaCl}$ :llä, kuivattiin  $\text{MgSO}_4$ :llä ja suodatettiin, jolloin saatiin liuotimen poiston jälkeen 2,6 g puhdistamatonta oranssia öljyä. Raakatuote puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen eluenttina EtOAc-heksaaniseosta (75:25). Osan D mukainen ketoni (0,43 g, 23 %) saatiin oranssina vaahtona. TLC (asetoni-heksaaniseos suhteessa (50:50, silikageeli):  $R_f = 0,32$ , PMA.

IR (KBr): 2952, 2925, 1739, 1718, 1654, 1529, 1503, 1472, 1234, 1206, 1166, 1119,  $1035\text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz),  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,20 - 6,70 (aromaattiset H:t, 5), 4,00 - 3,70 (m, 2), 3,70 & 3,55 (2 singlettiä, 3), 3,35 (m, 2), 3,35 (d, 2,  $J = 15\text{ Hz}$ ), 2,92 (m, 1), 2,45 & 2,35 (2 singlettiä, 3), 2,25 (s, 6), 1,15 & 0,95 (2 triplettiä, 3,  $J = 7,0\text{ Hz}$ )

Massaspektri (CI, m/e): 435 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

E) 4-etoksi(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)metyylifosfinyyli-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri

Liukseen, joka sisälsi osassa D valmistettua ketonia (0,40 g, 0,92 mmol) THF:ssä (5 ml) argonkaasukehän alla, lisättiin kiinteätä  $\text{NaBH}_4$ :ä (0,035 g, 0,92 mmol). THF-liuokseen, jota pidettiin huoneen lämpötilassa, lisättiin metanolia (0,80 ml). Sen jälkeen kun reaktioseosta oli pidetty huoneen lämpötilassa 1 tunti, siihen lisättiin asetonia ja sen jälkeen CC-4-silikageeliä (0,4 g). Reaktioseos suodatettiin ja liuotin poistettiin. Reaktiotuotteeseen jäi kuitenkin

hiukan lähtöaineena käytettyä ketonia, minkä vuoksi edellä saatu reaktiotuote pelkistettiin uudelleen samanlaisissa olosuhteissa kuin edellä, mutta liuoksen läpi puhallettiin CO<sub>2</sub>:ta (g) ennen NaBH<sub>4</sub>:n lisäystä. Eristyskäsittely samalla tavalla kuin edellä tuotti tulokseksi 0,250 g keltaista öljyä, joka puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen eluenttina EtOAc:tä. Puhdas otsikon mukainen alkoholi saatiin kirkkaana öljynä. TLC (asetoni-heksaaniseos suhteessa 50:50, silikageeli): R<sub>f</sub> = 0,26 PMA.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,10 (m, 2), 7,00 (m, 2), 6,85 (s, 1), 4,28 & 4,03 (2 multiplettiä, 1), 4,10 - 3,70 (m, 2), 3,67 (s, 3), 3,33 (m, 2), 2,47 (s, 3), 2,40 (m, 2), 2,30 (s, 6), 1,63 (m, 2), 1,17 (t, 3, J = 6,6 Hz)

F) 4-7(4'-fluori-3,3'-5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)metyyli7hydroksifosfinyyli7-3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola

Liuokseen, joka sisälsi osassa E valmistettua diesteriä (0,110 g, 0,252 mmol) kuivassa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (5,5 ml) argonkaasukehän alla, jäähdytettiin 0 °C:seen ja siihen lisättiin kollidiinia (0,046 g, 0,38 mmol) ja sen jälkeen pisaroittain trimetyylisilyylijodidia (TMSI) (0,182 g, 0,88 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 2 tuntia, jonka jälkeen se lämmitettiin huoneen lämpötilaan. 24 tunnin kuluttua lisättiin lisäerä sekä kollidiinia (0,023 g) että TMSI:tä (0,091 g). Sen jälkeen kun seosta oli sekoitettu huoneen lämpötilassa 48 tuntia, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> poistettiin ja öljyyn lisättiin dioksaania (6 ml) ja sen jälkeen 1 N LiOH:ta (1,7 ml). Tätä seosta refluksoitettiin 16 tuntia, se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja dioksaani poistettiin, jolloin jäi jäljelle oranssi kumimainen aine. Kumimainen aine liuotettiin veteen, ja liuos suodatettiin lasisintterin läpi kiitnoaineen poistamiseksi. Suodos kylmäkuivattiin, jolloin saatiin likaisenvalkoista kylmäkuivaustuotetta,

- joka puhdistettiin HP-20 -hartsipylvässä (1,5 cm x 15 cm). Pylväs eluoiitiin ensin vedellä (150 ml) ja sen jälkeen MeOH-H<sub>2</sub>O-seoksella (50:50). Tuotejakeet kylmäkuivattiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä
- 5 valkoisena kylmäkuivaustuotteena (88 mg, 80 %). TLC (nPrOH-NH<sub>4</sub>OH-H<sub>2</sub>O-seos suhteessa 7:2:1, silikageeli): R<sub>f</sub> = 0,38, PMA.
- IR (KBr): 3700 - 3100 (leveä), 2923, 1591, 1501, 1234, 1147 cm<sup>-1</sup>
- 10 <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 7,20 - 7,00 (m, 4), 6,82 (s, 1), 3,76 (m, 1), 3,11 (m, 2), 2,35 (s, 3), 2,22 (s, 3), 2,21 (s, 3), 2,05 (m, 2), 1,16 (dd, 2, J = 12,32 Hz, 6,45 Hz)
- Massaspektri (FAB, m/e): 407 (M + H)<sup>+</sup>
- 15 Alkuaineanalyysi (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>FO<sub>5</sub>PLi<sub>2</sub>·0,80H<sub>2</sub>O):  
Laskettu: C, 57,11; H, 5,65; F, 4,52; P, 7,36  
Todettu: C, 57,11; H, 6,63; F, 4,44; P, 7,70

Esimerkki 59

- (S)-4-771-(4-fluorifenyyli)-3-metyyli-2-naf-
- 20 talenyyli7etyynyli7hydroksifosfinyyli7-3-hydroksi-  
butaanihappo, dilitiumsuola
- A) 1-metoksi-2-naftaleenikarboksyylihappo  
Viite: J. Organomet. Chem. 20 (1969) 251 - 252  
n-BuLi:tä (208,60 mmol), 83,44 ml 2,5 M heksaa-
- 25 niliuosta; Aldrich) sekoitettiin kuivassa sykloheksaanissa (42 ml) argonin alla. Tämä liuos jäähdytettiin 0 °C:seen, ja siihen lisättiin pisaroittain 10 minuutin aikana tislattua tetrametyylietyleenidiamiinia (TMEDA) (208,6 mmol, 24,24 g, 31,48 ml).
- 30 Tulokseksi saatua suspensiota sekoitettiin 0 °C:ssa 30 minuuttia, jonka jälkeen siihen lisättiin pisaroittain 20 minuutin aikana liuos, joka sisälsi 1-metoksinaftaleenia (208,60 mmol, 33 g, 30,28 ml) (Aldrich Chem. Co., käytettiin tarkemmin puhdistamattomana) kuivassa sykloheksaanissa (84 ml). Tulokseksi
- 35 saatu kirkaanpunainen homogeeninen reaktioseos lämmi-



tettiin huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitettiin 2 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin 0 °C:seen ja lisättiin putken kautta pisaroittain 30 minuutin aikana -78-°:iseen kuivaan Et<sub>2</sub>O:hon (250 ml), joka oli kyllästetty CO<sub>2</sub>:lla (g) (CO<sub>2</sub>-pellettejä, jotka sublimoitiin SiO<sub>2</sub>:ta sisältävän kuivausputken läpi ja puhallettiin kuivaan Et<sub>2</sub>O:hon, joka oli jäähdytetty -78 °C:seen). Tulokseksi saatu valkoinen suspensio lämmitettiin 45 minuutin kuluessa noin 0 °C:seen, ja siihen lisättiin sitten 5-%:ista HCl:n (vesi)liuosta (450 ml). Et<sub>2</sub>O-kerros erotettiin, ja vesikerros uutettiin kolmesti Et<sub>2</sub>O:lla. Orgaaniset uuttoliuokset yhdsitettiin ja uutettiin kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>:n (vesi)liuoksella (3 x 150 ml). Vesikerros suodatettiin lasisintterin läpi liukenemattomien aineosien poistamiseksi, ja suodos jäähdytettiin 0 °C:seen ja sen pH säädettiin hitaasti arvoon 1 väkevällä HCl:llä. Syntynyt sakka erotettiin suodattamalla, siihen lisätolueenia (2 x 150 ml), joka haihdutettiin pois atseotrooppisesti, ja sitä kuivattiin suuressa alipaineessa 50 °C:ssa 5 tuntia, jolloin saatiin 32,52 g (0,161 mol saanto 77 %) 1-metoksi-2-naftaleenikarboksyylihappoa likaisenvalkoisena jauheena, sulamispiste 118 - 121,5 °C. TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H-seos suhteessa 94:5:1, sili- kageeli): R<sub>f</sub> = 0,35.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): asianmukainen  
<sup>13</sup>C-NMR (67,8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): asianmukainen  
 Massaspektri (CI, m/e): 203 (M + H)<sup>+</sup>  
 IR (KBr): asianmukainen

30 B) N-(2-hydroksi-1,1-dimetyylietyyli)-1-metoksi-2-naftaleenikarboksamidi

1-metoksi-2-naftaleenikarboksyylihappoa (155,22 mmol, 31,4 g) sekoitettiin kuivassa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (155 ml) argonin alla. Sen jälkeen liuokseen lisättiin SOCl<sub>2</sub>:ta (310,44 mmol, 36,94 g, 22,65 ml). Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 45 minuuttia ja refluksoitiin sitten 55-°C:issa öljyhauteessa 45 minuuttia

- ja refluksoitiin sitten 55-<sup>o</sup>C:isessa öljyhauteessa 45 minuuttia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, siihen lisättiin lisäerä (18,47 g, 11,32 ml) tioonyylikloridia, ja sitä refluksoitiin taas 45 minuuttia.
- 5 Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, ylimääräinen SOCl<sub>2</sub> ja CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> poistettiin pyöröhaihduttimella 35 <sup>o</sup>C:ssa (poito argonkaasukehään), ja tulokseksi saatu sinapinkeltainen kiinteä aine liuotettiin argonin alla kuivaan CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:een (155 ml). Tämä liuos siirrettiin put-
- 10 kea pitkin tiputussuppiloon ja lisättiin pisaroittain 40 minuutin aikana liuokseen, joka sisälsi 2-amino-2-metyylipropanolia (310,44 mmol, 26,67 g) kuivassa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (155 ml) ja jota oli sekoitettu 0 <sup>o</sup>C:ssa argonin alla. Tulokseksi saatu reaktioseos lämmitettiin
- 15 huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitettiin 18 tuntia. Sen jälkeen reaktioseos suodatettiin, sakka pestiin CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:lla, ja suodos haihdutettiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin uudelleen EtOAc:hen (350 ml), ja liuos pestiin vedellä (1 x 250 ml), 5-%:isella HCl:llä (1 x 250 ml), 5-%:isella
- 20 NaOH:lla (1 x 25 ml) ja kylläisellä NaCl:llä (1 x 250 ml). Vettä sisältävät uuttoliuokset takaisinuuutettiin kukin kertaalleen EtOAc:llä. Orgaaniset uuttoliuokset yhdistettiin, kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:llä, suodatettiin ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin oranssia öljyä,
- 25 joka tislattiin atseotrooppisesti tolueenin (250 ml) kanssa ja pidettiin pumpulla aikaansaadussa suuressa alipaineessa 55 <sup>o</sup>C:ssa 8 tuntia, jolloin saatiin 38,2 g (139,76 mmol, saanto 90 %) otsikon mukaista naftal-
- amidia vaaleankeltaisena kiinteänä aineena. TLC (100-%:inen EtOAc, silikageeli): R<sub>f</sub> = 0,65.
- 30 <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,19 (leveä s, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,03 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 7,83 (m, 1 H), 7,66 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 7,55 (m, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 3,74 (s, 2 H), 1,47 (s, 6 H)
- 35 Massaspektri (CI, m/e): 274 (M + H)<sup>+</sup>

IR (CHCl<sub>3</sub>-liuos): 3365, 3063, 3024, 3005, 2971, 2938, 2873, 1641, 1597, 1540, 1456, 1446, 1387, 1371, 1344, 1291, 1256, 1238, 1223, 1210, 1199, 1183, 1168, 1145, 1079, 981, 833 cm<sup>-1</sup>

5 C) 4,5-dihydro-2-(1-metoksi-2-naftalenyli)-  
4,4-dimetyylioksatsoli

Osassa B valmistettua naftalamidia (139 mmol, 38,2 g) sekoitettiin argonin alla ja se jäähdytettiin 0 °C:seen lisättäessä pisaroittain 15 minuutin aikana tionyylikloridia (0,556 mol, 66,15 g, 40,56 ml). Tulokseksi saatua tummanruskeata öljyä sekoitettiin huoneen lämpötilassa 45 minuuttia. Lisättiin kuivaa Et<sub>2</sub>O:ta (500 ml), ja reaktioseosta sekoitettiin mekaansiesti 2,5 tuntia. Syntynyt keltainen kiteinen sakka erotettiin suodattamalla, pestiin Et<sub>2</sub>O:lla ja suspendoitiin sitten Et<sub>2</sub>O:hon (250 ml). Suspensio jäähdytettiin 0 °C:seen ja tehtiä emäksiseksi 10-%:isella NaOH:lla (noin 200 ml). Vesikerros uutettiin kolmesta Et<sub>2</sub>O:lla ja kerran EtOAc:llä. Orgaaniset uuttoliuokset yhdistettiin, pestiin kertaalleen kylläisellä NaCl-liuoksella, väkevöitiin, kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:llä ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin atseotrooppisesti tolueniin kanssa alipaienessa, ja jäännöstä pidettiin pumpulla aikaansaadussa suuressa alipaineessa 55 °C:ssa 8 tuntia, jolloin saatiin 32,10 g (0,126 mol, saanto 90 %) otsikon mukaista oksatsoliinia kullanvärisenä jauheena. TLC (50-%:inen EtOAc, silikageeli): R<sub>f</sub> = 0,37.

30 <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,25 (m, 1 H), 7,84 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 7,84 (m, 1 H), 7,60 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 7,54 (m, 2 H), 4,19 (s, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 1,46 (s, 6 H)

Massaspektri (CI, m/e): 256 (M + H)<sup>+</sup>

35 IR: 2969, 2935, 2896, 1642, 1465, 1447, 1386, 1372, 1349, 1255, 1109, 1074, 991 cm<sup>-1</sup>

D) 2-1-(4-fluorifenyyli)-2-naftalenyyl7-4,5-dihydro-4,4-dimetyylioksatsoli

Osassa C valmistettua oksatsoliinia (117,52 mmol, 30,0 g) sekoitettiin kuivassa THF:ssä (352,5 ml) argonin alla. Tämä liuos lämmitettiin öljyhauteessa 5 45 °C:seen. Lämmönlähde poistettiin, ja liuokseen lisättiin 2 M 4-fluorifenyyli­magnesiumbromidin Et<sub>2</sub>O-liuosta (Aldrich; 158,65 mmol, 79,33 ml) pisaroittain (30 min) sellaisella nopeudella, että reaktiolämpötila 10 pysyi 45 °C:na. Lisäyksen päätyttyä reaktiolämpötila pidettiin 45 °C:na, samalla kun reaktioseosta sekoitettiin 18 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin 0 °C:seen, siihen lisättiin kyllästä NH<sub>4</sub>Cl:n (vesi)liuosta (200 ml), ja seos laimennettiin vedellä (200 ml) ja EtOAc:llä 15 (200 ml). Vesikerros uutettiin neljästi EtOAc:llä. Orgaaniset uuttoliuokset yhdistettiin, väkevöitiin, kuivatettiin MgSO<sub>4</sub>:llä ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 39 g tummaa kyllänsä kiintoainetta. Tuote puhdistettiin flash-kromatografia- 20 käsittelyllä (pylvään halkaisija 95 mm, 18 cm:n kerros Merckin silikageeliä, eluenttina 25 % EtOAc:tä sisältävä heksaani, virtausnopeus 5 cm/min), jolloin saatiin 30,42 g (95,25 mmol, saanto 81 %) otsikon mukaista 4-fluorifenyyli­substituoitua naftaleenia vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, sp. 94 - 96 °C. Saatiin myös 25 3,38 g (10,58 mmol, 9 %) lievästi epäpuhdasta tuotetta. TLC (silikageeli, EtOAc-heksaaniseos suhteessa 50:50): R<sub>f</sub> = 0,45.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,93 - 7,13 (aromaattiset 30 H:t, 10 H), 3,77 (s, 2 H), 1,27 (s, 6 H)  
 Massaspektri: (CI, m/e): 320 (M + H)<sup>+</sup>  
 IR (KBr): 3060, 2966, 2927, 2884, 1667, 1603, 1508, 1462, 1383, 1354, 1335, 1293, 1219, 1185, 1160, 1119, 1083, 978, 842, 830 cm<sup>-1</sup>

E) 2- $\bar{1}$ -(4-fluorifenyyli)-3-metyyli-2-naftale-  
nyyli $\bar{7}$ -4,5-dihydro-4,4-dimetyylioksatsoli

Osassa D valmistettua 1-(4-fluorifenyyli)-4-oksat-  
soliininaftyyliyhdistettä (87,67 mmol, 28 g) sekoitet-  
5 tiin kuivassa Et<sub>2</sub>O:ssa (585 ml) argonin alla. Tämä liuos  
jäähdytettiin -25 °C:seen, ja siihen lisättiin pisaroi-  
ttein 1 tunnin aikana n-BuLi (140,27 mmol, 56,1 ml 2,5 M  
heksaaniliuosta). Reaktioseos muuttui tämän tunnin kes-  
täneen lisäyksen aikana homogeenisesta keltaisesta liuok-  
10 sesta tummanpunaisen/-oranssin liuoksen kautta oranssik-  
si/vihreäksi liuokseksi, johon oli muodostunut sakka.  
Reaktioseosta sekoitettiin -25 °C:ssa vielä 2,5 tuntia,  
jonka jälkeen siihen lisättiin pisaroit-  
ttein 15 minuutin aikana jodimetaania (263,01 mmol, 37,33 g, 16,4 ml). Tu-  
15 lokseksi saatua tummaa viininpuniasta liuosta sekoitet-  
tiin -25 °C:ssa 4,5 tuntia, se lämmitettiin 0 °C:seen  
ja sitä sekoitettiin 16 tuntia, ja lopuksi se lämmitet-  
tiin huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitettiin 7 tuntia.  
Tulokseksi saatuun keltaiseen läpikuultavaan liuokseen  
20 lisättiin jääkylmää kylläsitä NaCl-liuosta (500 ml). Ve-  
sikerros uutettiin neljästi EtOAc:llä. Orgaaniset uutto-  
liuokset yhdistettiin, väkevöitiin, kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:llä  
ja suodatettiin Florisilin (300 ml:n lasisintteri 2/2:ksi  
täytettynä) läpi. Florisil pestiin CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:lla. Suodos  
25 väkevöitiin, tislattiin atseotrooppisesti toluenin  
kanssa ja haihdutettiin alipaineessa, ja sitä pidettiin  
pumpulla aikaansaadussa suuressa alipaineessa 55 °C:ssa  
3 tuntia, jolloin saatiin 30,32 g ("90, 94 mmol", saan-  
to 100 %) otsikon mukaista metyloitua naftaleenia kel-  
30 taisena kiinteänä aineena. TLC (silikageeli, EtOAc-  
heksaaniseos suhteessa 50:50): R<sub>f</sub> = 0,50.  
<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,79 - 7,07 (aromaattiset  
H:t, 9 H), 3,80 (s, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 1,13 (s, 6 H)  
Massaspetkri (Cl, m/e): 334 (M + H)<sup>+</sup>  
35 IR (CHCl<sub>3</sub>-liuos): 3013, 2967, 2931, 2895, 2870, 1667,  
1605, 1513, 1497, 1461, 1299, 1280, 1235, 1190, 1158,  
1041, 965, 841 cm<sup>-1</sup>

F) 2- $\bar{I}$ -(4-fluorifenyyli)-3-metyyli-2-naftalenyyli- $\bar{I}$ -4,5-dihydro-3,4,4-trimetyylioksatsoliumjodidi

Osassa E valmistettua oksatsoliinia (87,67 mmol, 29,23 g) sekoitettiin nitrometaanissa (140,28 ml) argonin alla. Tähän liuokseen lisättiin yhdessä erässä jodimetaania (0,789 mol, 112 g, 49,2 ml). Tulokseksi saatua ruskeata reaktioseosta sekoitettiin 60- $^{\circ}$ C:isessä öljyhautteessa 1 tunti 20 minuuttia valolta suojattuna. Jodimeetaani poistettiin yksinkertaisella tislauksella. Nitrometaani poistettiin pyöröhaihduttimella ja pitämällä jäännöstä pumpulla aikaansaadussa suuressa alipaineessa 45 minuuttia. Tulokseksi saatua viininpunaista kiinteätä ainetta sekoitettiin kuivassa Et<sub>2</sub>O:ssa (250 ml) 1 tunti. Punainen suodos erotettiin dekantoimalla, ja kiinteätä ainetta trituroitiin uudelleen Et<sub>2</sub>O:n kanssa kuten edellä. Tulokseksi saatu keltainen kiinteä aine erotettiin suodattamalla ja sitä pidettiin pumpulla aikaansaadussa suuressa alipaineessa 4 tuntia (valolta suojattuna), jolloin saatiin otsikon mukaista oksatsoliumjodidia 20 44 g ("92, 63 mmol", saanto 100 %) sinapinkeltaisena kiinteänä aineena. Otsikon mukaista yhdistettä säilytettiin valolta suojattuna -30  $^{\circ}$ C:ssa 18 tuntia, ja sen jälkeen se käytettiin suoraan osan G mukaisen yhdisteen valmistuksessa. TLC (silikageeli, 10 % MeOH:ta sisältävä CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): R<sub>f</sub> = 0,30.

G) 1-(4-fluorifenyyli)-3-metyyli-2-naftaleeni-karboksaldehydi

Osassa F valmistettua oksatsoliumjodidia (87,66 mmol, 41,67 g) sekoitettiin kuivan THF:n (526 ml) ja absoluuttisen EtOH:n (210 ml, kuivassa 4 Å:n molekyyliuloilla) seoksessa argonin alla. Tämä liuos/suspensio jäähdytettiin -15  $^{\circ}$ C:seen, ja siihen lisättiin vähitellen 1 tunnin aikana NaBH<sub>4</sub>. Lisäysken päätyttyä reaktioliuosta sekoitettiin -10 - 15  $^{\circ}$ C:ssa 2,5 tuntia. 35 Liuos laimennettiin sitten absoluuttisella EtOH:lla (210 ml), ja reaktiosesta sekoitettiin -15  $^{\circ}$ C:ssa, sa-

malla kun siihen lisättiin pisaroittain 45 minuutin ai-  
 kana 2 N HCl:ä (438 ml, 876 mmol) (lisäys aluksi hyvin  
 hitaasti). Lisäyksen päätyttyä reaktioseos lämmitettiin  
 huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitettiin 4 tuntia. Seu-  
 ranneen vedellä (500 ml) laimentamisen jälkeen vettä si-  
 sältävä seos uutettiin Et<sub>2</sub>O:lla. Orgaaniset uuttoliuokset  
 yhdistettiin, väkevöitiin, kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:llä, suoda-  
 tettiin, väkevöitiin, tislattiin atseotrooppisesti to-  
 lueenin (2 x 120 ml) kanssa ja haihdutettiin alipainees-  
 sa, jolloin saatiin 12,9 g (48,81 mmol, saanto 56 %) ot-  
 sikon mukaista aldehydiä vaaleankeltaisena kiinteänä  
 aineena. TLC (silikageeli, EtOAc-heksaaniseos suhteessa  
 50:50): R<sub>f</sub> = 0,66.  
<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,0 (s, 1 H), 7,83 - 7,18  
 (aromaattiset H:t, 9 H), 2,81 (s, 3 H),  
 Massaspektri (CI, m/e): 265 (M + H)<sup>+</sup>  
 IR (CHCl<sub>3</sub>-liuos): 1685, 1512, 1422, 1237, 862 cm<sup>-1</sup>  
 H) 2-(2,2-dibromietenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-3-  
 metyylinaftaleeni  
 Osassa G valmsitettua aldehydiä (11,35 mmol,  
 3,0 g) sekoitettiin kuivassa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (113,5 ml) argo-  
 nin alla. Tämä liuos jäädytettiin 0 °C:seen, ja siihen  
 lisättiin sitten yhdessä erässä trifenyylifosfiinia  
 (36,32 mmol, 9,53 g). Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa  
 20 minuuttia, ja sen jälkeen siihen lisättiin pisaroittain  
 20 minuutin aikana liuos, joka sisälsi hiilitetrabori-  
 midia (18,16 mol, 6,01 g) kuivassa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (41 ml).  
 Tulokseksi saatu tumma oranssi liuos muuttui tumman-  
 viininpunaiseksi, kun sitä sekoitettiin 0 °C:ssa 1,5  
 tuntia. Sen jälkeen reaktioseokseen lisättiin kylläistä  
 NaHCO<sub>3</sub>:n (vesi)liuosta (150 ml). Vesikerros uutettiin  
 neljästi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:lla. Ortaaniset uuttoliuokset yhdistet-  
 tiin, väkevöitiin alipaineessa, pestiin kertaalleen  
 kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:llä ja  
 suodatettiin. Suodos imeytettiin ennalta Merckin sili-  
 kageeliin (noin 28 g) ja siirrettiin sitten flash-

kromatografiapylvääseen (halkaisija 50 mm), joka sisäl-  
 si 15 cm:n kerroksen Merckin silikageeliä, ja eluoiitiin  
 7 % EtOAc:tä sisältävällä heksaanilla virtausnopeudel-  
 la 5 cm/min, jolloin saatiin 4,23 g otsikon mukaista  
 5 dibromiolefiinia lievästi epäpuhtaana, vaaleankeltaisena,  
 kiinteänä aineena. Seurannut uudelleenkiteytys heksaa-  
 nista tuotti tulokseksi 3,68 g (8,77 mmol, saanto 77 %)
   
otsikon mukaista dibromiolefiinia valkoisena jauhemai-  
 sena aineena, sulamispiste 134,5 - 135,5 °C. TLD (sili-  
 10 kageeli, 20 % EtOAc:tä sisältävä heksaani):  $R_f = 0,60$ .  
 $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,79 - 7,11 (aromaattiset  
 ja olefiiniset H:t, 10 H), 2,48 (s, 3 H),  
 Massaspektri (CI, m/e): 419, 421, 423 (M + H)<sup>+</sup>  
 IR ( $\text{CHCl}_3$ -liuos): 3016, 1604, 1512, 1496, 1234, 1220,  
 15 1208, 1158, 886, 858  $\text{cm}^{-1}$

I) 2-etynyyli-1-(4-fluorifenyyli)-3-metyyli-  
 naftaleeni

Osassa H valmistettua dibromiolefiinia (8,7 mmol,  
 3,69 g) sekoitettiin kuivassa THF:ssä (47,9 ml). Tämä  
 20 liuos jäädytettiin -78 °C:seen, ja siihen lisättiin  
 sen jälkeen pisaroittain 15 minuutin aikana N-BuLi  
 (17,4 mmol, 6,96 ml 2,5 M heksaaniliusota; Aldrich).  
 Reaktioseosta sekoitettiin -78 °C:ssa 1 tunti, jonka  
 jälkeen siihen lisättiin kylläistä  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :n (vesi)liuosta  
 25 (40 ml). 0 °C:seen lämmittämisen jälkeen reaktioseos  
 uutettiin kahdesti  $\text{Et}_2\text{O}$ :lla ja kerran EtOAc:llä. Orgaa-  
 niset uuttoliuokset yhdistettiin, kuivattiin  $\text{MgSO}_4$ :llä  
 ja suodatettiin, ja liuotin poistettiin alipaineessa.  
 Ensimmäinen flash-kromatografiapuhdistus (pylvään hal-  
 30 kaisija 50 mm, 15 cm:n kerros Merckin silikageeliä,  
 eluenttina 7 % EtOAc:tä sisältävä heksaani, virtaus-  
 noepus 5 cm/min) tuotti tulokseksi 2,32 g vihreätä  
 öljyä/kiintoainetta. 270 MHz:n  $^1\text{H-NMR}$ -sepktri osoitti  
 tuotteen epäpuhtaaksi. Uusi flash-kromatografiapuhdis-  
 35 tus (pylvään halkaisija 75 mm, 15 cm:n kerros Merckin  
 silikageeliä, eluenttina 1 % EtOAc:tä sisältävä heksaani,



- virtausnopeus 5 cm/min) tuotti tulokseksi 2,11 g (8,11 mmol, saanto 93 %) otsikon mukaista asetyleeniä vaaleansinisenä kiinteänä aineena (jota pidettiin pumpulla aikaansaadussa suuressa alipaineessa 8 tuntia), sulamispiste 91,5 - 94,5 °C. TLC (silikageeli, 20 % EtOAc:tä sisältävä heksaani): R<sub>f</sub> = 0,56, PMA.
- 5 <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,77 - 7,13 (aromaattiset H:t, 9 H), 3,18 (s, 1 H), 2,62 (s, 3 H),  
Massaspektri (CI, m/e): 260 (M<sup>+</sup>)
- 10 IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-kalvo): 3291, 1604, 1512, 1494, 1383, 1222, 1158, 1150, 1092, 884, 871, 853, 825 cm<sup>-1</sup>
- J) (S)-3-(1,1-dimetyylietyyli)difenyyli-  
silyloksi-4-(4-fluorifenyyli)-3-metyyli-2-nafta-  
lenyylietynyyli-metoksifosfinyyli-butaanihappo, metyyli-  
15 esteri
- Esimerkin 25 mukaiselle disykloheksyyliamiini-  
suolalla (2,82 mmol, 5,57 g) suoritettiin partitio ra-  
vistamalla sitä voimakkaasti EtOAc:n ja 5-%:isen KHSO<sub>4</sub>:n  
seoksessa (1:1, 150 ml kumpaakin). Kerrokset erotettiin,  
20 ja EtOAc-kerros pestiin tuoreella 5-%:isellä KHSO<sub>4</sub>:llä  
(2 x 100 ml). Lopuksi orgaaninen faasi kuivattiin  
MgSO<sub>4</sub>:llä ja suodatettiin, ja liuotin poistettiin ali-  
paineessa. Tulokseksi saatu jäännös tislattiin atseo-  
trooppisesti bentseenin (2 x 120 ml) kanssa ja haihdu-  
25 tettiin, ja sitä pidettiin pumpulla aikaansaadussa suu-  
ressa alipaineessa 2 tuntia, jolloin saatiin "4,33 g"  
(saanto "109 %") fosfonaattimonoesteriä viskoosina  
vaaleankeltaisena öljynä. Tätä öljyä sekoitettiin kuivas-  
sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (24,8 ml) argonin alla, ja siihen lisät-  
30 tiin pisaroittain 8 minuutin aikana tislattua dietyyli-  
trimetyylisilyyliamiinia (17,64 mmol, 2,56 g, 3,34 ml).  
Tätä liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tun-  
tia. Sen jälkeen haihtuva aineosat poistettiin pyörö-  
haihduttimella (poisto argoniin), ja tulokseksi saatu  
35 jäännös tislattiin atseotrooppisesti kuivan bentseenin  
(1 x 60 ml) kanssa ja haihdutettiin alipaineessa, ja

sitä pidettiin pumpulla aikaansaadussa suuressa alipaineessa 45 minuuttia. Sen jälkeen jäännöstä sekoitettiin kuivassa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa (24,8 ml) argonin alla. Lisättiin DMF:ä (2 pisaraa), ja liuos jäähdytettiin  $0^\circ\text{C}$ :seen.

5 Liuokseen lisättiin pisaroittain 10 minuutin aikana oksalyylikloridia (10,58 mmol, 1,34 g, 0,923 ml). Tulokseksi saatua meripihkanväristä liuosta sekoitettiin  $0^\circ\text{C}$ :ssa 30 minuuttia, se lämmitettiin huoneen lämpötilaan, ja sitä sekoitettiin 2 tuntia. Haihtuvat

10 aineosat poistettiin, jäännös haihdutettiin atseotrooppisesti, ja sitä pidettiin pumpulla aikaansaadussa suuressa alipaineessa kuten edellä. Jäännöstä sekoitettiin lopuksi kuivassa THF:ssä (27,7 ml) argonin alla. Tämä liuos jäähdytettiin  $-78^\circ\text{C}$ :seen, siihen lisättiin pisaroittain 15 minuutin aikana muodostettua asetyleenis-

15 anionin  $-78^\circ\text{C}$ :seen jäähdytetty THF-liuos ja seos lisättiin fosfonokloridaattiin seuraavasti:

Osassa I valmistettua asetyleeniä (5,19 mmol, 1,35 g) sekoitettiin kuivassa THF:ssä (27,7 ml) argonin

20 alla ja liuos jäähdytettiin  $-78^\circ\text{C}$ :seen. Tähän liuokseen lisättiin pisaroittain 10 minuutin aikana n-BuLi (5,19 mmol, 2,08 ml 2,5 M heksaaniliuosta). Tulokseksi saatu vihreätä liuosta sekoitettiin  $-78^\circ\text{C}$ :ssa 1,5 tuntia, se lämmitettiin  $0^\circ\text{C}$ :seen 15 minuutiksi ja jäähdytettiin uudelleen  $-78^\circ\text{C}$ :seen. Tämä liuos pidettiin

25  $-78^\circ\text{C}$ :isena siirrettäessä se vähitellen tiputussuppiloon ja lisättiin pisaroittain liuokseen, joka sisälsi edellä muodostettua fosfonokloridaattia THF:ssä ja jota pidettiin  $-78^\circ\text{C}$ :ssa. Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin  $-78^\circ\text{C}$ :ssa 1 tunti, jonka jälkeen siihen lisättiin kylläistä  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :n (vesi)liuosta (50 ml) ja seos lämmitettiin  $0^\circ\text{C}$ :seen. Reaktioseos laimennettiin vedellä (40 ml) ja  $\text{Et}_2\text{O}$ :lla (40 ml). Vesikerros uutettiin  $\text{Et}_2\text{O}$ :lla (4 x 50 ml). Orgaaniset uuttoliuokset yhdistettiin, väkevöitiin, kuivattiin  $\text{MgSO}_4$ :llä ja suodattiin,

35 ja liuotin poistettiin alipaineessa. Tuote

eristettiin flash-kromatografiakäsittelyllä (pylvään halkaisija 75 mm, 15 cm:n kerros Merckin silikageeliä, eluenttina heksaani-EtOAc-tolueeniseos suhteessa 5:4:1, virtausnopeus 5 cm/min), jolloin saatiin 1,53 g (2,21 mmol, saanto 43 %) otsikon mukaista asetyleenistä fosfinaattia keltainen vaahtona. Saatiin myös takaisin 0,589 g epäpuhdasta lähtöainetta. TLC (silikageeli, heksaani-EtOAc-tolueeniseos suhteessa 5:4:1):  $R_f = 0,26$ .  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,82 - 7,09 (aromaattiset H:t, 19 H), 4,52 (m, 1 H), 3,60 & 3,59 (2 x s, 3 H), 3,36 & 3,31 (2 x d, 3 H,  $J = 11,5$  Hz), 2,54 & 2,49 (2 x s, 3 H), 2,87 - 2,73 (m, 1 H), 2,61 - 2,56 (m, 1 H), 2,39 - 2,22 (m, 1 H), 2,12 - 2,00 (m, 1 H), 1,02 (s, 9 H)  
 Massaspektri (CI, m/e): 693 (M + H)<sup>+</sup>  
 IR ( $\text{CHCl}_3$ -liuos): 3004, 2951, 2932, 2858, 2164, 1735, 1605, 1512, 1494, 1472, 1437, 1427, 1237, 1197, 1182, 1158, 1151, 1138, 1110, 1105, 1093, 1038, 1017, 951, 885, 834  $\text{cm}^{-1}$

K) (S)-4-771-(4-fluorifenyyli)-3-metyyli-2-naftalenyyl7etynyyl7metoksifosfinyyl7-3-hydroksi-butaanihappo, metyyliesteri

Osassa J valmistettua asetyleenistä fosfinaattia (0,866 mmol, 0,60 g) sekoitettiin kuivassa THF:ssä (10,5 ml) argonin alla, ja siihen lisättiin jäätikkaa (3,46 mmol, 0,208 g, 0,198 ml) ja sen jälkeen pisarointain tetrabutyyliammoniumfluoridia (2,60 mmol, 2,36 ml 1,1 M THF-liuosta). Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 24 tuntia, jonka jälkeen siihen lisättiin 25 ml jäävettä ja seos laimennettiin EtOAc:llä. Orgaaniset uuttoliuokset yhdistettiin, pestiin kerran kyläläisellä  $\text{NaHCO}_3$ :n (vesi)liuoksella ja kerran kyläläisellä  $\text{NaCl}$ -liuoksella, kuivattiin  $\text{MgSO}_4$ :llä, suodatettiin ja haihdutettiin alipaineessa. Tuote puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen pylvästä, jonka halkaisija oli 30 mm, Merckin silikageeliä (35:1), eluenttina 100-%:ista EtOAc:tä ja virtausnopeutta 5 cm/min,

jolloin saatiin 0,267 g (0,588 mmol, saanto 68 %) ot-  
sikon mukaista  $\beta$ -hydroksifosfinaattia vaaleankeltaise-  
na vaahtona. TLC (silikageeli, 100-%:inen Et)Ac): Rf =  
0,28, PMA.

5  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,81 - 7,18 (aromaattiset H:t,  
9 H), 4,38 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,59 & 3,58 (2 x d,  
3 H, J = 12 Hz), 2,66 & 2,65 (2 x s, 3 H), 2,62 - 2,52  
(m, 2 H), 2,19 - 1,92 (m, 2 H)

Massaspektri (CI, m/e): 455 (M + H)<sup>+</sup>

10 IR (kalvo): 3380 (leveä), 3065, 3048, 2993, 2951, 2166,  
1738, 1604, 1513, 1495, 1457, 1438, 1423, 1401, 1385,  
1378, 1334, 1299, 1222, 1179, 1160, 1138, 1095, 1035,  
951, 887, 836  $\text{cm}^{-1}$

15 L) (S)-4-771-(4-fluorifenyyli)-3-metyyli-2-  
naftalenyli7etynyyli7hydroksifosfinyyli7-3-hydroksi-  
butaanihappo, dilitiumsuola

Osassa K valmsitettua diesteriä (0,583 mmol,  
0,265 g) sekoitettiin dioksaanissa (6 ml) argonin alla,  
ja siihen lisättiin 1 N LiOH:ta (1,75 mmol, 1,75 ml).  
20 Reaktioseosta kuumennettiin 70- $^{\circ}\text{C}$ :isessä öljyhauteessa  
45 minuuttia. Seos jäädytettiin huoneen lämpötilaan.  
Liuottimet poistettiin pyöröhaihduttimella, minkä jäl-  
keen jäännöstä pidettiin pumpulla aikaansaadussa suuressa  
alipaineessa 1 tunti. Tulokseksi saatu valkoinen kiinteä  
25 aine liuotettiin tislattuun veteen (4 ml) ja siirrettiin  
HP-20 -hartsipylvääseen (2,5 cm x 17 cm, saatettu tasa-  
painotilaan  $\text{H}_2\text{O}$ :llä). Pylväs eluoitiin ensin vedellä  
(250 ml), mitä seurasi eluointi  $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ -seoksella  
(45:55). Jakeita kerättiin 1,3 minuutin välein (noin  
30 10 ml). Tuotejakeet haihdutettiin alipaineessa 35  $^{\circ}\text{C}$ :ssa  
ja kylmäkuivattiin, ja näin saatua ainetta pidettiin  
pumpulla aikaansaadussa suuressa alipaineessa  $\text{P}_2\text{O}_5$ :n  
päällä 8 tuntia, jolloin saatiin 0,237 g (0,541 mmol,  
saanto 93 %) otsikon mukaista fosfiinihapon litium-  
35 suolaa valkoisena kylmäkuivaustuotteena. TLC (silika-  
geeli,  $n\text{-C}_3\text{H}_7\text{OH-NH}_4\text{OH-H}_2\text{O}$ -seos suhteessa 7:2:1): Rf =  
0,40, PMA.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7,88 (d, 1 H,  $J = 8,43$  Hz),  
 7,80 (s, 1 H), 7,58 - 7,29 (aromaattiset H:t) 7 H),  
 4,14 - 4,05 (m, 1 H), 2,61 (s, 3 H), 2,43 (dd, 1 H,  
 $J = 3,67$ ,  $J = 15,39$ ), 2,21 (dd, 1 H,  $J = 9,16$ ,  $J =$   
 5 15,39), 1,84 - 1,67 (m, 2 H)

Massaspektri (FAB, m/e): 439 ( $\text{M} + 2\text{Li}$ )<sup>+</sup>

IR (KBr): 3443 - 3260 (leveä), 3066, 2164, 1594, 1512,  
 1495, 1434, 1222, 1183, 1160, 1071, 834  $\text{cm}^{-1}$

Alkuaineanalyysi ( $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FO}_5\text{PLi}_2 + 0,66$  mol  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{M} =$   
 10 450,14)

Laskettu: C, 61,38; H, 4,33; F, 4,22; P, 6,88

Todettu: C, 61,38; H, 4,07; F, 4,42; P, 6,80

#### Esimerkki 60

(E)-4- $\overline{2}$ - $\overline{1}$ -(4-fluorifenyyli)-3-metyyli-2-  
 15 naftalenyyli $\overline{7}$ etenyyli $\overline{7}$ hydroksifosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksi-  
 butaanihappo, dilitiumsuola

A)  $\overline{2}$ - $\overline{1}$ -(4-fluorifenyyli)-3-metyyli-2-naftale-  
 nyyli $\overline{7}$ -2-hydroksietyyli $\overline{7}$ fosfonihappo, dimetyyliesteri

Dimetyylimetyylifosfonaattia (24,21 mmol, 3,0 g,  
 20 2,62 ml) sekoitettiin kuivassa THF:ssä (47 ml) argonin  
 alla. Tämä liuos jäähdytettiin  $-78^\circ\text{C}$ :seen, minkä jäl-  
 keen siihen lisättiin pisaroittain 15 minuutin aikana  
 n-BuLi (22,70 mmol, 9,08 ml 2,5 M heksaaniliusota). Tätä  
 reaktioseosta sekoitettiin  $-78^\circ\text{C}$ :ssa 1,5 tuntia, ja  
 25 tulokseksi saatuun maitomaiseen liuokseen lisättiin sit-  
 ten pisaroittain 15 minuutin aikana liuos, joka sisälsi  
 esimerkin 59 osan G mukaista aldehydiä (15,13 mmol,  
 4,0 g) kuivassa THF:ssä (14 ml). Tätä reaktioseosta se-  
 koitettiin  $-78^\circ\text{C}$ :ssa 45 minuuttia. Lopuksi reaktioseok-  
 seen lisättiin kylläistä  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :n (vesi)liuosta (50 ml)  
 ja seos lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja laimennet-  
 tiin vedellä (50 ml) ja EtOAc:llä (50 ml). Vesikerros  
 uutettiin neljästi EtOAc:llä. Orgaaniset uuttoliuokset  
 yhdistettiin, kuivattiin  $\text{MgSO}_4$ :llä, suodatettiin, väke-  
 35 vöitiin, tislattiin kahdesti atseotrooppisesti tolueenin  
 kanssa ja haihdutettiin alipaineessa, ja näin saatua ai-

netta pidettiin pumpulla aikaansaadussa suuressa alipaineessa, jolloin saatiin 5,90 g (15,13 mmol, saanto 100 %) otsikon mukaista fosfonaattia keltaisena kiinteänä aineena, jota käytettiin suoraan osan B mukaisen yhdisteen valmistuksessa. TLC (silikageeli, asetoni-heksaaniseos suhteessa 50:50):  $R_f = 0,37$ , PMA.

B) (E)-2-(4-fluorifenyyli)-3-metyyli-2-naftalenyylifosfonihappo, dimetyyliesteri

Osassa A valmsitettua  $\beta$ -hydroksifosfonaattia (14,16 mmol, 5,5 g) sekoitettiin kuivassa toluenissa (66,5 ml) argonin alla. Tähän liuokseen lisättiin paratolueenisulfonihappomonohydraattia ( $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) (3,54 mmol, 0,673 g). Reaktioseos kuumennettiin palautusjäähdyttäjän alla  $135^\circ\text{C}$ :isessä öljyhauteessa kiehuvaan Soxhlet-uuttolaitteen läpi. 16 tunnin refluksoinnin jälkeen lisättiin lisää  $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ :ta (2,12 mmol, 0,404 g), ja reaktioseosta kuumennettiin edellä kuvatulla tavalla vielä 8,5 tuntia lisää. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja laimennettiin  $\text{EtOAc}$ :llä (100 ml). Seos pestiin sitten kylläisellä  $\text{NaHCO}_3$ :n (vesi)liuoksella (100 ml). Vesikerros uutettiin neljästi  $\text{EtOAc}$ :llä. Orgaaniset uuttoliuokset yhdistettiin, kuivattiin  $\text{MgSO}_4$ :llä, suodatettiin ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 4,22 g puhdistamatonta vinyylifosfonaattia ruskeana kiinteänä aineena. Vesikerros tehtiin happamaksi 5-%:isellä  $\text{HCl}$ :llä ja uutettiin sitten kolmesti  $\text{EtOAc}$ :llä. Orgaaniset uuttoliuokset yhdistettiin, kuivattiin  $\text{MgSO}_4$ :llä, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 1,4 g ("3,92 mmol") vinyylifosfonaattimonoesteriä vaaleanruskeana kiinteänä aineena. Tätä kiinteätä ainetta sekoitettiin trimetyyliortoformiaatissa (15 ml) argonin alla ja refluksoitiin  $120^\circ\text{C}$ :isessä öljyhauteessa 16 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Ylimääräinen trimetyyliortoformiaatti poistettiin alipaineessa, ja jäännös yhdistettiin 4,22 g:aan

puhdistamatonta vinyylifosfonaattia (edeltä). Tuote puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä (pylvään halkaisija 75 mm, 15 cm:n kerros Merckin silikageeliä, eluenttina 100-%:inen EtOAc, virtausnopeus 5 cm/min), jolloin saatiin 3,70 g (9,99 mmol, saanto 71 %) otsikon mukaista vinyylifosfonaattia persikanvärisenä kiinteänä aineena. TLC (silikageeli, 100-%:inen EtOAc): Rf = 0,48, PMA.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,79 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,72 (s, 1 H), 7,56 - 7,13 (m, 8 H), 5,54 (dd, 1 H, J = 17,93 Hz, J = 20,6 Hz), 3,57 (d, 6 H, J = 11 Hz), 2,54 (s, 3 H)

Massaspektri (CI, m/e): 371 (M + H)<sup>+</sup>  
 IR (CHCl<sub>3</sub>-liuos): 3016, 2956, 2857, 1617, 1521, 1500, 1245, 1188, 1162, 1071, 1047, 834 cm<sup>-1</sup>

C) (E)-2-(4-fluorifenyyli)-3-metyyli-2-naftalenyylifosfonihappo, monometyyliesteri

Osassa B valmistettua vinyylifosfonaattia (9,72 mmol, 3,60 g) sekoitettiin dioksaanissa (23,5 ml) argonin alla, ja siihen lisättiin 1 N LiOH:ta (23,82 mmol, 23,32 ml). Reaktioseosta kuumennettiin 75 °C:ssä öljyhauteessa 1 tunti. Sen jälkeen reaktioseosta jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja liuottimet poistettiin alipaineessa. Tulokseksi saatu jäännös laimennettiin vedellä (15 ml) ja jäähdytettiin 0 °C:seen, ja sen pH säädettiin 5-%:isella HCl:n (vesi)liuoksella arvoon 1. Vesikerros uutettiin neljästi EtOAc:llä. Orgaaniset uuttoluokset yhdistettiin, kuviattiin MgSO<sub>4</sub>:llä, suodattettiin, väkevöitiin, tislattiin kahdesti atseotrooppisesti bentseenin kanssa ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 3,38 g (9,48 mmol, saanto 98 %) otsikon mukaista fosfonaattimonoestieriä persikanvärisenä kiinteänä aineena. TLC (silikageeli, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H-seos suhteessa 10:1:1): Rf = 0,41, PMA.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,76 (d, 1 H,  $J = 8,4$  Hz),  
7,68 (s, 1 H), 7,47 - 7,09 (m, 8 H), 5,61 (dd, 1 H,  
 $J = 18,47$  Hz,  $J = 20,58$  Hz), 3,48 (d, 3 H,  $J = 10,96$  Hz),  
2,52 (s, 3 H)

5 Massaspektri (FAB, m/e): 357 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

IR ( $\text{CHCl}_3$ -liuos): 3025, 3008, 2951, 1614, 1605, 1511,  
1494, 1235, 1210, 1188, 1158, 1050, 987, 833  $\text{cm}^{-1}$

D) (E)-4-(2-(4-fluorifenyyli)-3-metyyli-2-  
naftalenyylitetenyylimetoksifosfinyyli)-3-oksobutaani-  
10 happo, metyyliesteri

Osassa C valmistettua fosfonaattimonoesteriä  
(9,12 mmol, 3,29 g) sekoitettiin kuivassa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa  
(60 ml) argonin alla, ja siihen lisättiin pisaroittain  
10 minuutin aikana trimetyylisilyylidietyyliamiinia  
(TMSDEA) (18,24 mmol, 2,65 g, 3,45 ml, tislattua). Reak-  
15 tiosesta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1,5 tuntia.  
Haihtuvat aineosat poistettiin pyöröhaihduttimella  
(poisto argoniin), ja jäännöstä pidettiin pumpulla aikaan-  
sadussa suuressa alipaiennessa 40 minuuttia. Sen jälkeen  
20 jäännöstä sekoitettiin kuivassa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa (25 ml)  
argonin alla. Tämä liuos jäähdytettiin 0 °C:seen, ja  
siihen lisättiin kuivaa DMF:ä (2 pisaraa) ja sen jäl-  
keen pisaroittain 15 minuutin aikana oksalyylikloridi  
(10,94 mmol, 1,39 g, 0,955 ml): Reaktiosesota sekoitet-  
25 tiin 0 °C:ssa 20 minuuttia, jonka jälkeen se lämmitet-  
tiin huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitettiin 1 tunti.  
Haihtuvat aineosat poistettiin ja jäännöstä pidettiin  
vakuumipumppuun yhdistettynä kuten edellä. Lopuksi  
jäännöstä sekoitettiin kuivassa THF:ssä (25 ml) argo-  
30 nin alla, se jäähdytettiin -78 °C:ssa ja sitä pidettiin  
-78-°C:isena, samalla kun tämä liuos siirrettiin putken  
kautta tiputussuppiloon ja lisättiin pisaroittain 20  
minuutin aikana -78 °C:seen jäähdytettyyn metyyli-  
asetoasetatidionin THF-liuokseen. Tämä dianioni  
35 muodostettiin seuraavalla tavalla: NaH (13,22 mmol,  
0,317 g, 0,397 g, 80-%:ista mineraaliöljydispersiota)



pestiin kertaalleen pentaanilla ja kuivattiin argonvirran alla, minkä jälkeen sitä sekoitettiin kuivassa THF:ssä (20 ml) argonin alla. Tämä suspensio jäähdytettiin 0 °C:seen, ja siihen lisättiin pisaroittain 10 minuutin aikana liuos, joka sisälsi metyyliasetoasetattia (12,31 mmol, 1,43 g, 1,33 ml) kuivassa THF:ssä (10 ml). Tulokseksi saatua kirkasta liuosta sekoitettiin 0 °C:ssa 20 minuuttia, jonka jälkeen siihen lisättiin pisaroittain 10 minuutin aikana n-BuLi:a (11,40 mmol, 4,56 ml 2,5 M heksaaniliusota). Tulokseksi saatua keltaista liuosta sekoitettiin 0 °C:ssa 45 minuuttia, jonka jälkeen se jäähdytettiin -78 °C:seen ja siihen lisättiin pisaroittain edellä muodostetun fosfonokloridaatin -78 °C:seen jäähdytetty THF-liuos. Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin -78 °C:ssa 45 minuuttia. Sen jälkeen reaktioseokseen lisättiin kylmäistä NH<sub>4</sub>Cl:n (vesi)liuosta (50 ml), ja seos lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja laimennettiin vedellä (50 ml) ja EtOAc:llä (50 ml). Vesikerros uutettiin kolmesti NaHCO<sub>3</sub>:n (vesi)liuoksella ja kerran CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:lla. Orgaaniset uuttoliuokset yhdistettiin, pestiin kolmesti kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>:n (vesi)liuoksella ja kerran kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:llä, suodatettiin ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 4,0 g ruosteenväristä vaahtoa. Ensimmäinen flash-kromatografiapuhdistus (pylvään halkaisija 40 mm, Merckin silikageeliä 20:1, eluenttina 100-%:inen EtOAc, virtausnopeus 5 cm/min) tuotti tulokseksi 2,0 g lievästi epäpuhdasta otsikon mukaista ketofosfinaattia oranssina öljynä. Seuraava kromatografinen käsittely (pylvään halkaisija 30 mm, Merckin silikageeliä 25:1, eluenttina 5 % heksaania sisältävä EtOAc, virtausnopeus 5 cm/min) tuotti tulokseksi 1,95 g (4,29 mmol, saanto 47 %) otsikon mukaista ketofosfinaattia oranssina vaahtona. TLC (silikageeli, 100-%:inen EtOAc): R<sub>f</sub> = 0,29, PMA.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,78 - 7,13 (aromaattiset H:t, olefiiniset H:t, 10 H), 5,62 (dd, 1 H,  $J = 17,93$  Hz,  $J = 25,84$  Hz), 3,71 (s, 3 H), 3,63 (s, 2 H), 3,48 (d, 3 H,  $J = 11,6$  Hz), 3,14 & 3,13 (2 x d, 2 H,  $J = 18,46$  Hz), 2,44 (s, 3 H)

Massaspektri (CI, m/e): 455 (M + H)<sup>+</sup>

IR (kalvo): 1749, 1717, 1623, 1614, 1604, 1511, 1328, 1223, 1159, 1031, 834  $\text{cm}^{-1}$

E) (E)-4-(2-(4-fluorifenyyli)-3-metyyli-2-naftalenyyli)etenyyli-3-hydroksi-  
butaanihappo, metyyliesteri

Osassa D valmistettua ketofosfonaattia (2,82 mmol, 1,28 g) sekoitettiin kuivassa THF:ssä (12 ml) argonin alla. Tämä liuos jäähdytettiin 0 °C:seen, ja siihen lisättiin  $\text{NaBH}_4$ :ä (2,82 mmol, 0,107 g) ja sen jälkeen pisaroittain metanolia (2,45 ml, kuivattu 4 Å:n molekyyli-seuloilla). Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 1 tunti, jonka jälkeen siihen lisättiin asetonia (2,5 ml). Lisättiin CC-4 -silikageeliä (Mallinckrodt), ja reaktioseosta sekoitettiin lämmitettäessä se huoneen lämpötilaan. Lopuksi suspensio suodatettiin sintterillä varustetun suppilon läpi ja pestiin kahdesti EtOAc:llä ja kahdesti  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :lla. Suodos haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 1,3 g oranssia vaahtoa, joka kiteytyi EtOAc:tä lisättäessä. Tuote puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä (pylvään halkaisija 30 mm, Merckin silikageeliä 30:1, eluenttina 3 % MeOH:ta sisältävä  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , virtausnopeus 5 cm/min). Tuotejakeet yhdistettiin, haihdutettiin ja tislattiin kertaalleen atseotrooppisesti bentseenin kanssa, jolloin saatiin 0,653 g (1,43 mmol, saanto 51 %) otsikon mukaista hydroksifosfinaattia vaaleankeltaisena kiinteänä aineena. Tätä puhdasta tuotetta trituroitiin EtOAc-heksaani-seoksen (7:3) kanssa, jolloin saatiin 0,516 g hydroksifosfinaattia valkoisena kiinteänä aineena, sulamispiste 132 - 134,5 °C. TLC (silikageeli, 4 % MeOH:ta sisältävä  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $R_f = 0,38$ , PMA.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,79 - 7,16 (aromaattiset H:t, olifiiniset H:t, 10 H), 5,59 (2 x dd, 1 H,  $J = 17,94$  Hz,  $J = 24,27$  Hz), 4,35 & 4,24 (2 x m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,49 & 3,47 (2 x d, 3 H,  $J = 11$  Hz),  
 5 2,58 - 2,53 (m, 2 H), 2,54 & 2,53 (2 x s, 3 H), 2,01 - 1,74 (m, 2 H)

Massaspektri (CI, m/e): 457 (M + H)<sup>+</sup>

IR (KBr): 3422 - 3382, 3062, 3051, 2951, 2926, 2913, 1738, 1613, 1604, 1511, 1494, 1457, 1438, 1399, 1373, 1330,  
 10 1311, 1307, 1286, 1220, 1194, 1177, 1160, 1092, 1077, 1035, 883, 833  $\text{cm}^{-1}$

F) (E)-4- $\overline{2}$ - $\overline{1}$ -(4-fluorifenyyli)-3-metyyli-2-naftalenyli $\overline{7}$ etenyyli $\overline{7}$ hydroksifosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola

15 Osassa E valmsitettua diesteriä (1,1 mmol, 0,50 g) sekoitettiin dioksaanissa (10,45 ml) argonin alla, ja siihen lisättiin 1 N LiOH:ta (3,3 mmol, 3,3 ml). Reaktiosesta kuumennettiin 70- $^{\circ}\text{C}$ :isessä öjyhauteessa 45 minuuttia. Tulokseksi saatu valkoinen liete liuotettiin  
 20  $\text{H}_2\text{O}$ -MeOH-seokseen (9:1, noin 100 ml), ja liuos haihdutettiin pyöröhaihduttimella kuiviin 35  $^{\circ}\text{C}$ :ssa. Valkoista kiinteätä ainetta pidettiin pumpulla aikaansaadussa suuressa alipaineessa 1 tunti, jonka jälkeen se liuotettiin uudelleen  $\text{H}_2\text{O}$ -MeOH-seokseen (9:1, 100 ml) ja liuos  
 25 väkevöitiin pyöröhaihduttimella noin 8 ml:n tilavuuteen. Tämä sama liuos siirrettiin suoraan HP-20 -hartsia sisältävään kromatografipylvääseen (17,5 cm x 2,5 cm, saatettu tasapainotilaan vedellä), joka eluoiitiin ensin vedellä (250 ml) ja sen jälkeen MeOH- $\text{H}_2\text{O}$ -seoksella  
 30 (45:55). Jakeita kerättiin 1,3 minuutin välein (noin 10 ml). Tuotejakeet yhdistettiin, haihdutettiin pyöröhaihduttimella 35  $^{\circ}\text{C}$ :ssa, liuotettiin uudelleen veteen ja kylmäkuivattiin (16 tuntia), ja näin saatua ainetta pidettiin pumpulla aikaansaadussa suuressa alipaineessa  
 35  $\text{P}_2\text{O}_5$ :n päällä 16 tuntia, jolloin saatiin 0,449 g (1,02 mmol, saanto 93 %) otsikon mukaista dilitiumsuolaa val-

koisena kylmäkuivaustuotteena. TLC (silikageeli, n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>OH-NH<sub>4</sub>OH-H<sub>2</sub>O-seos suhteessa 7:2:1): R<sub>f</sub> = 0,49, PMA.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 7,73 (d, 1 H, J = 8,06 Hz),  
7,64 (s, 1 H), 7,43 - 7,39 (m, 1 H), 7,25 - 7,13 (m,  
5 4 H), 7,05 - 6,95 (m, 3 H), 5,62 (dd, 1 H, J = 17,96 Hz,  
J = 21,2 Hz), 2,43 (s, 3 H), 2,38 (dd, 1 H, J = 4,03 Hz,  
J = 15,39 Hz), 2,22 (dd, 1 H, J = 9,16 Hz, J = 15,39 Hz),  
1,59 - 1,51 (m, 2 H)

Massaspektri (FAB, m/e): 429 (M + H)<sup>+</sup>, 435 (M + LI)<sup>+</sup>,  
10 441 (M + 2Li)<sup>+</sup>

IR (KBr): 3431 (leveä), 1603, 1593, 1511, 1494, 1423,  
1221, 1158, 1050 cm<sup>-1</sup>

Alkuaineanalyysi (C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>FO<sub>5</sub>PLi<sub>2</sub>·0,87H<sub>2</sub>O, M = 455,94)

Laskettu: C, 60,60; H, 4,80; F, 4,17; P, 6,79

15 Todettu: C, 60,60; H, 4,73; F, 4,24; P, 6,82

#### Esimerkki 61

(S)-4-7-(4-fluorifenyyli)-3-metyyli-2-naftalenyyli7etyyli7hydroksifosfinyyli7-3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola

20 A) (S)-3-7(1,1-dimetyylietyyli)difenyyli7oksi7-4-7-(4-fluorifenyyli)-3-metyyli-2-naftalenyyli7etynyli7metoksifosfinyyli7butaanihappo, metyyliesteri

Esimerkin 59 osan J mukainen asetyleeninen fosfinaatti (0,974 mmol, 0,675 g) liuotettiin metanoliin  
25 (14,3 ml). Tämän liuoksen läpi puhallettiin argonia 10 minuutin ajan, jonka jälkeen siihen lisättiin 10 % Pd/C -katalysaattoria (0,270 g) ja reaktioseosta ravis-  
tettiin Parrin hydrauslaitteessa 2,8 bar:n H<sub>2</sub>-paineessa 24 tuntia. Reaktioseos suodatettiin piimaakerroksen lä-  
30 pi, joka huuhdottiin metanolilla, ja suodos haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin valkoista vaahtoa. Tuote puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä  
(pylvään halkaisija 50 mm, 11,5 cm:n kerros Merckin silikageeliä, eluenttina EtOAc-heksaaniseos suhteessa  
35 70:30, virtausnopeus 5 cm/min), jolloin saatiin 0,556 g (0,798 mmol, saanto 82 %) otsikon mukaista tyydytettyä

fosfinaattia valkoisena vaahtona. Pylvään eluointi metanolilla tuotti lisäksi tulokseksi 0,101 g (0,145 mmol, 15 %) tuotetta. TLC (silikageeli, EtOAc-heksaaniseos suhteessa 60:40):  $R_f = 0,24$ , PMA.

5  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,78 - 7,14 (aromaattiset H:t, 19 H), 4,44 (m, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 3,35 & 3,23 (2 x d, 3 H,  $J = 10,6$  Hz), 2,92 - 2,83 (m, 1 H), 2,63 - 2,54 (m, 3 H), 2,21 - 1,27 (m, 4 H), 2,45 & 2,42 (2 x s, 3 H), 1,00 (s, 9 H)

10 Massaspektri (CI, m/e): 697 (M + H)<sup>+</sup>

IR ( $\text{CHCl}_3$ -liuos): 3028, 3019, 3007, 2997, 2953, 2933, 2859, 1735, 1510, 1497, 1472, 1463, 1439, 1428, 1378, 1364, 1314, 1236, 1197, 1157, 1142, 1112, 1091, 1073, 1065, 1043, 823  $\text{cm}^{-1}$

15 B) (S)-4- $\text{-(2-[(4-fluorifenyyli)-3-metyyli-2-naftalenyli]etyyli]metoksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri}$

Osassa A valmistettua silyylieetteriä (0,775 mmol, 0,540 g) sekoitettiin kuivassa THF:ssä (9,45 ml) argonin alla, ja siihen lisättiin jäätikkoa (3,10 mmol, 0,186 g, 0,177 ml) ja sen jälkeen pisaroittain tetrabutyyliammoniumfluoridia (2,33 mmol, 2,1 ml 1,1 M THF-liuosta). Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Reaktiosokeeseen lisättiin jäävettä (30 ml), ja seos laimennettiin EtOAc:llä. Vesikerros uutettiin kolmesti EtOAc:llä. Orgaaniset uuttoliuokset yhdistettiin, pestiin kertaalleen kylläisellä  $\text{NaHCO}_3$ :n (vesi)-liuoksella ja kerran kylläisellä  $\text{NaCl}$ -liuoksella, kuivatettiin  $\text{MgSO}_4$ :llä, suodatettiin ja haihdutettiin alipaineessa. Ensimmäinen flash-kromatografiapuhdistus (pylvään halkaisija 40 mm, 15 cm:n kerros Merckin silikageeliä, eluenttina 4 % MeOH:ta sisältävä  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , virtausnopeus 5 cm/min) tuotti tulokseksi 0,40 g valkoista kiinteätä ainetta. Tätä kiinteätä ainetta trituroitiin 35 100-%:isen heksaanin kanssa, se suodatettiin ja sitä pidettiin pumpulla aikaansaadussa suuressa alipaineessa

(8 tuntia), jolloin saatiin 0,317 g (0,691 mmol, saanto 89 %) otsikon mukaista hydroksifosfinaattia valkoisena kiinteänä aineena, sulamispiste 120 - 122 °C. TLC (silikageeli, 2 %, MeOH:ta sisältävä CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): R<sub>f</sub> =

5 0,12.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,76 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,69 (s, 1 H), 7,42 - 7,16 (m, 7 H), 4,42 & 4,26 (2 x m, 1 H), 3,92 & 3,84 (2 x d, 1 H, J = 3,16 Hz), 3,72 (s, 3 H), 3,58 & 3,54 (2 x d, 3 H, J = 3,69 Hz), 2,89 -  
10 2,76 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,63 - 2,41 (m, 2 H), 1,92 - 1,61 (m, 4 H)

Massaspektri (CI, m/e): 459 (M + H)<sup>+</sup>

IR (KBr): 3428 (leveä), 3287 (leveä), 3064, 3050, 3017, 2989, 2952, 2921, 1737, 1603, 1510, 1497, 1458, 1438,  
15 1234, 1221, 1191, 1175, 1159, 1042, 826 cm<sup>-1</sup>

C) (S)-4-72-1-(4-fluorifenyyli)-3-metyyli-2-naftalenyyl7etyyl7hydroksifosfinyyl7-3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola

Osassa B valmsitettua diesteriä (0,687 mmol, 20 0,315 g) sekoitettiin dioksaanissa (6,9 ml) argonin alla. Liuokseen lisättiin 1 N LiOH:ta (2,06 mmol, 2,06 ml). Reaktioseosta kuumennettiin 70-°C:isessä öljyhauteessa 45 minuuttia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Liuottimet poistettiin pyöröhaihduttimella  
25 35 °C:ssa, ja tulokseksi saatua valkoista kiinteätä ainetta pidettiin pumpulla aikaansaadussa suuressa alipaineessa 1 tunti. Sen jälkeen kiinteä aine liuotettiin tislattuun veteen (noin 8 ml) ja siirrettiin HP-20  
30 -hartsia sisältävään kromatografiapylvääseen (16 cm x 2,5 cm, saatettu tasapainotilaan vedellä). Pylväs eluoi-  
ttiin vedellä (250 ml) ja sen jälkeen MeOH-H<sub>2</sub>O-seoksella (45:55). Jaite kerättiin 1,4 minuutin välien (noin 10 ml). Tuotekakeet (37 - 47) yhdistettiin, haihdutettiin pyöröhaihduttimella 35 °C:ssa ja kylmäkuivattiin  
35 (16 tuntia), ja niitä pidettiin pumpulla aikaansaadussa suuressa alipaineessa P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>:n päällä 8 tuntia, jolloin

saatiin 0,286 g (0,647 mmol, saanto 94 %) otsikon mukaita dilutiumsuolaa valkoisena kylmäkuivaustuotteena. TLC (siligakeeli, n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>OH-NH<sub>4</sub>OH<sub>4</sub>OH-H<sub>2</sub>O-seos suhteessa 7:2:1): R<sub>f</sub> = 0,42, PMA.

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 7,82 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 7,76 (s, 1 H), 7,46 - 7,42 (m, 1 H), 7,30 - 7,25 (m, 3 H), 7,18 - 7,13 (m, 3 H), 4,06 (m, 1 H), 2,72 - 2,66 (m, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,34 (dd, 1 H, J = 4,4 Hz, J = 15,22 Hz), 2,22 (dd, 1 H, J = 8,43 Hz, J = 15,02 Hz),  
 10 1,59 - 1,51 (m, 2 H), 1,44 - 1,39 (m, 2 H)  
 Massaspektri (FAB, m/e): 443 (M + H)<sup>+</sup>  
 IR (KBr): 3451 - 3426 (leveä), 3151, 3124, 1620, 1593, 1509, 1439, 1422, 1403, 1218, 1159, 1050 cm<sup>-1</sup>  
 Alkuaineanalyysi (C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>FO<sub>5</sub>PLi<sub>2</sub>·0,60H<sub>2</sub>O, M = 453,09)  
 15 Laskettu: C, 60,96; H, 5,16; F, 4,19; P, 6,83  
 Todettu: C, 60,96, H, 5,29; F, 4,12; P, 6,82

Esimerkki 62

- 4-73-(4'-fluori-3,3',5'-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)propyyli7hydroksifosfinyyli7-3-hydroksibutaanihappo, dilutiumsuola

A) 3-(4'-fluori-3,3',5'-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)-2-propeenihappo, etyyliesteri

- Natriumhydridi (4,96 mmol, 0,119 g, 0,149 g 80-%:ista mineraaliöljydispersiota) huuhdottiin argonin alla. Tämä suspensio jäädytettiin 0 °C:seen, ja siihen lisättiin pisaroittain 5 minuutin aikana liuos, joka sisälsi trietyylifosfonoasettaattia (4,96 mmol, 1,1 g, 0,983 ml) kuivassa THF:ssä (2,2 ml). Tulokseksi saatua kirkasta liuosta sekoitettiin 0 °C:ssa 15 minuuttia, jonka jälkeen se lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitettiin 30 minuuttia. Lopulta lisättiin pisaroittain 8 minuutin aikana liuos, joka sisälsi esimerkin 1 osan C mukasita aldehydiä (4,13 mmol, 1,0 g) kuivassa THF:ssä 2,5 ml). Reaktioseosta  
 35 sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunti. Seokseen lisättiin vettä, ja vesikerros uutettiin kahdesti

EtOAc:llä ja kahdesti Et<sub>2</sub>O:lla. Orgaaniset uuttoliuokset yhdistettiin, pestiin kertaalleen kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:llä, suodatettiin ja haihduettiin alipaineessa. Tuote puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä (pylvään halkaisija 50 mm, 15 cm:n kerros Merckin silikageeliä, eluenttina 6 % EtOAc:tä sisältävä heksaani, virtausnopeus 5 cm/min), jolloin saatiin 1,19 g (3,79 mmol, saanto 92 %) otsikon mukais-  
 5 ta vinyylistä esteriä vaaleankeltaisena vaahtona. TLC (silikageeli, 4 % EtOAc:tä sisältävä heksaani): R<sub>f</sub> = 0,22, PMA.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,64 (d, 1 H, J = 16,35 Hz), 7,09 - 6,93 (m, 5 H), 5,81 (d, 1 H, J = 16,35 Hz), 4,17 (q, 2 H, J = 7,12 Hz), 2,42 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 1,25 (t, 3 H, J = 7,12 Hz)  
 15 Massaspektri (CI, m/e): 313 (M + H)<sup>+</sup>

B) (4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)butaanihappo, etyyliesteri

Osassa A valmistettu vinyylinen esteri (3,68 mmol, 1,15 g) liuotettiin absoluuttiseen EtOH:hon (36 ml). Liuoksen läpi puhallettiin argonia 10 minuutin ajan. Lisättiin 10 % Pd/C -katalysaattoria (230 mg), ja liuoksen läpi puhallettiin H<sub>2</sub>:ta (g) 10 minuutin ajan. Reaktioseosta sekoitettiin H<sub>2</sub>-kaasukehän alla  
 25 2 tuntia. Reaktioseos laimennettiin EtOH:lla ja suodatettiin sintterillä varustettuun 60 ml:n suppiloon muodostetun 1,3 cm:n piimaakerroksen läpi. Piimaa pestiin EtOH:lla. Suodos haihduettiin alipaineessa, jolloin saatiin 1,12 g (3,56 mmol, saanto 97 %) otsikon  
 30 mukaista tyydytettyä esteriä valkoisena kiinteänä aineena. TLC (silikageeli, 5 % EtOAc:tä sisältävä heksaani): R<sub>f</sub> = 0,29, PMA.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,09 - 6,97 (m, 4 H), 6,84 (s, 1 H), 4,06 (q, 2 H, J = 7,12 Hz), 2,90 - 2,84 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,30 (2 x s, 6 H), 2,32 - 2,27 (m, 2 H), 1,20 (t, 3 H, J = 7,12 Hz)  
 35 Massaspektri (CI, m/e): 315 (M + H)<sup>+</sup>



C) (4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)propanoli

Litiumalumiinihydridiä (3,5 mmol, 0,133 g) sekoitettiin kuivassa Et<sub>2</sub>O:ssa (3,5 ml) argonin alla. Tämä suspensio jäähdytettiin 0 °C:seen, ja siihen lisättiin pisaroittain 8 minuutin aikana liuos, joka sisälsi osassa B valmsitettua esteridiä (3,5 mmol, 1,1 g) kuivassa Et<sub>2</sub>O:ssa (3,5 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 15 minuuttia, jonka jälkeen se lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitettiin 45 minuuttia. Seos jäähdytettiin uudelleen 0 °C:seen, ja siihen lisättiin pisaroittain vettä (0,133 ml), sen jälkeen 15-%:ista NaOH:ta (0,133 ml) ja lopuksi vettä (0,399 ml). Suspensio lämmitettiin 30 minuutin aikana huoneen lämpötilaan. Tulokseksi saatu valkoinen jauhemainen aine erotettiin suodattamalla ja pestiin kuivalla Et<sub>2</sub>O:lla. Suodos väkevöitiin, tislattiin kerran atseotrooppisesti bentseenin kanssa ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 0,950 g alkoholia, joka puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä (pylvään halkaisija 50 mm, 15 cm:n kerros Merckin silikageeliä, eluenttina 35 % EtOAc:tä sisältävä heksaani, virtausnopeus 5 cm/min), jolloin saatiin otsikon mukaista alkoholia värittömänä öljynä. TLC (silikageeli, 20 % EtOAc:tä sisältävä heksaani): R<sub>f</sub> = 0,18, PMA.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,08 - 6,93 (m, 4 H), 6,82 (s, 1 H), 3,45 - 3,40 (m, 2 H), 2,60 - 2,54 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,28 (2 x s, 6 H), 1,63 - 1,52 (m, 2 H)

30 Massaspektri (CI, m/e): 273 (M + H)<sup>+</sup>

D) 2-(3-bromipropyli)-4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyyli

Liuos, joka sisälsi trifenyylifosfiinia 10,1 mmol, 2,65 g) kuivassa THF:ssä (27,5 ml), jäähdytettiin 0 °C:seen ja siihen lisättiin pisaroittain liuos, joka sisälsi hiilitetraborimidia (10,71 mmol,

- 3,55 g) kuivassa THF:ssä (5,5 ml). Tulokseksi saatua keltaista/valkeata suspensiota sekoitettiin 0 °C:ssa 2 tuntia. Kompleksiin lisättiin pisaroittain liuos, joka sisälsi osassa C valmistettua alkoholia (4,04 mmol, 1,1 g) kuivassa THF:ssä (8,2 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 1 tunti, jonka jälkeen se lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitettiin 16 tuntia. Reaktioseos laimennettiin Et<sub>2</sub>O:lla. Suodcs pestiin kertaalleen kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin
- 10 MgSO<sub>4</sub>:llä, suodatettiin ja haihdutettiin alipaineessa. Tuote puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä (pylvään halkaisija 50 mm, 15 cm:n kerros Merckin silikageeliä, eluenttina 2 % EtOAc:tä sisältävä heksaani, virtausnopeus 5 cm/min), jolloin saatiin 1,35 g (4,05 mmol, saanto 100 %) otsikon mukaista bromidia vaalean-
- 15 keltaisena öljynä. TLC (silikageeli, 100-%:inen heksaani): R<sub>f</sub> = 0,22, PMA.
- <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,07 - 6,99 (m, 4 H), 6,82 (s, 1 H), 3,22 (m, 2 H), 2,69 - 2,63 (m, 2 H),
- 20 2,36 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 1,90 - 1,80 (m, 2 H)
- Massaspektri (CI, m/e): 235 (M + H)<sup>+</sup>
- E) 3-(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)propyyli<sup>7</sup>fosfonihappo, dimetyyliesteri
- 25 Osassa D valmistettua bromidia (3,88 mmol, 1,3 g) sekoitettiin trimetyylifosfiitissa (38,8 ml) argonin alla. Reaktioseosta refluksoitiin 135-°C:isessa öljyhauteessa 36 tuntia. Ylimääräinen (CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>P poistettiin lyhyttietislauksella, ja jäännöstä pidettiin
- 30 pumpulla aikaansaadussa suuressa alipaineessa 100 °C:ssa 1 tunti. Tulokseksi saatu keltainen öljy puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä (pylvään halkaisija 50 mm, 15 cm:n kerros Merckin silikageeliä, eluenttina EtOAc-heksaaniseos suhteessa 85:15, virtausnopeus
- 35 5 cm/min), jolloin saatiin 1,13 g (3,10 mmol, saanto 80 %) otsikon mukaista dimetyylifosfonaattia värittömänä

öljynä. TLC (silikageeli, 100-%:inen EtOAc): Rf =  
0,28, PMA.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,08 - 6,97 (m, 4 H),  
6,81 (s, 1 H), 3,65 (d, 6 H, J = 11 Hz), 2,63 - 2,56  
5 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,30 (2 x s, 3 H), 2,28 (s,  
3 H), 1,68 - 1,50 (m, 4 H)

Massaspektri (CI, m/e): 365 (M + H)<sup>+</sup>

F)  $\bar{3}$ -(4'fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-  
2-yyli)propyyli $\bar{7}$ fosfonihappo, monometyyliesteri

- 10 Osassa E valmistettua fosfonaattia (3,43 mmol,  
1,25 g) sekoitettiin dioksaanissa (8,23 ml) argonin  
alla. Tähän liuokseen lisättiin 1 N LiOH:ta (5,15 mmol,  
5,15 ml), ja seosta kuumennettiin 95- $^{\circ}\text{C}$ :isessä öljy-  
hauteessa. Tunnin kuluttua lisättiin vielä lisää LiOH:ta  
15 (3,43 mmol), ja reaktioseos kuumennettiin uudelleen  
95  $^{\circ}\text{C}$ :seen 3,5 tunniksi. Reaktioseos jäähdytettiin huo-  
neen lämpötilaan. Liuottimet poistettiin alipaineessa.  
Valkoinen kiinteä jäännös laimennettiin vedellä (25 ml),  
suspensio jäähdytettiin 0  $^{\circ}\text{C}$ :seen, ja sen pH säädet-  
20 tiin 5-%:isellä HCl:n (vesi)liuoksella arvoon 1. Vesi-  
kerros uutettiin neljästi EtOAc:llä. Orgaaniset uutto-  
liuokset yhdistettiin, kuivattiin  $\text{MgSO}_4$ :llä ja suoda-  
tettiin, ja suodos väkevöitiin. Jäännös tislattiin kah-  
desti atseotrooppisesti bentseenin kanssa, ja jäljelle  
25 jäänyttä viskoosia öljyä pidettiin pumpulla aikaansaa-  
dussa suurssa alipaineessa 4 tuntia, jolloin saatiin  
1,18 g (3,37 mmol, saanto 98 %) fosfonaattimonometyyli-  
esteriä keltaisena öljynä. TLC (silikageeli,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -  
MeOH- $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ -seos suhteessa 10:1:1): Rf = 0,46, PMA.  
30  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,06-6,95 (m, 4 H), 6,81  
(s, 1 H), 3,56 (d, 3 H, J = 11 Hz), 2,62 - 2,53 (m,  
2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,27 (2 x s, 6 H), 1,69 - 1,48  
(m, 4 H)  
Massaspektri (FAB, m/e): 351 (M + H)<sup>+</sup>

G) 4- $\overline{[3]}$ -(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)propyyli $\overline{[7]}$ metoksifosfinyyli $\overline{[7]}$ -3-oksobutaanihappo, metyyliesteri

Osassa F valmistettua fosfonaattimonoesteriä  
 5 (3,22 mmol, 1,13 g) sekoitettiin kuivassa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa (12,9 ml) argonin alla. Tähän liuokseen lisättiin pisaroittain 8 minuutin aikana TMSDEA:ta (6,44 ml, 0,918 g, 1,20 ml, vastatislattua). Tätä liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1,5 tuntia. Haihtuvat aineosat poistettiin alipaineessa (poisto argoniin). Jäännös tislattiin kerran atseotrooppisesti kuivan bentseenin (70 ml) kanssa ja haihdutettiin alipaineessa (poisto argoniin). Lopuksi jäännöstä pidettiin pumpulla aikaansaadussa suuressa alipaineessa 50 minuuttia. Sen jälkeen jäännöstä sekoitettiin kuivassa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa (12,9 ml) argonin alla. Lisättiin DMF:ä (2 pisaraa), liuos jäähdytettiin  $0^\circ\text{C}$ :seen, ja siihen lisättiin pisaroittain 8 minuutin aikana oksalyylikloridia (3,70 mmol, 0,470 g, 0,323 ml). Reaktioseosta sekoitettiin  $0^\circ\text{C}$ :ssa 20 mi-  
 10 nuuttia, jonka jälkeen se lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitettiin 1 tunti 45 minuuttia. Haihtuvat aineosat poistettiin, jäännös käsiteltiin atseotrooppisesti ja sitä pidettiin pumpulla aikaansaadussa suuressa alipaineessa kuten edellä. Ruosteenväristä öljyä  
 25 sekoitettiin sitten kuivassa THF:ssä (9,0 ml) argonin alla. Tämä liuos jäähdytettiin  $-78^\circ\text{C}$ :seen ja pidettiin  $-78^\circ\text{C}$ :seen ja pidettiin  $-78^\circ\text{C}$ :isena, samalla kun se lisättiin pisaroittain 20 minuutin aikana seuraavalla tavalla muodostetun metyyliasetoasetaattidi-anionin  $-78^\circ\text{C}$ :seen jäähdytettyyn THF-liuokseen:  
 30 Natriumhydridi (4,85 mmol, 0,116 g, 0,145 g 80-%:ista mineraaliöljydispersiota) huuhdottiin kertaalleen heksaanilla ja kuivattiin argonvirran alla. Kiinteätä ainetta sekoitettiin sitten kuivassa THF:ssä (7,1 ml)  
 35 argonin alla, ja tämä suspensio jäähdytettiin  $0^\circ\text{C}$ :seen. Siihen lisättiin pisaroittain 8 minuutin aikana liuos,

joka sisälsi metyyliasetoasetaattia (4,36 mmol, 0,506 g, 0,471 ml) kuivassa THF:ssä (3,6 ml), ja tulokseksi saatua kirkasta liuosta sekoitettiin 0 °C:ssa 25 minuuttia. Sen jälkeen reaktioseokseen lisättiin pisaroinnain 10  
5 minuutin aikana n-BuLi (4,04 mmol, 1,62 ml 2,5 M heksaaniliuosta; Aldrich). Tulokseksi saatua keltaista liuosta sekoitettiin 0 °C:ssa 35 minuuttia, jonka jälkeen se jäähdytettiin -78 °C:seen ja siihen lisättiin pisaroinnain 20 minuutin aikana edellä muodostetun fosfonokloridaatin -78 °C:seen jäähdytetty THF-liuos. Reaktio-  
10 seosta sekoitettiin -78 °C:ssa 1 tunti, jonka jälkeen siihen lisättiin kylläistä NH<sub>4</sub>Cl:n (vesi)liuosta (45 ml) ja seos lämmitettiin huoneen lämpötilaan. Seos laimennettiin vedellä (45 ml) ja EtOAc:llä. Vesikerros uutettiin  
15 neljästi EtOAc:llä. Orgaaniset uuttoliuokset yhdistettiin, pestiin kertaalleen kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>:n (vesi)-liuoksella ja kerran kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:llä, suodatettiin ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 2,0 g ruosteenväristä öljyä.  
20 Tuote eristettiin flash-kromatografiakäsittelyllä (pylvään halkaisija 40 mm, Merckin silikageeliä 35:1, eluenttina ensin 100-%:inen EtOAc ja sitten 5 % MeOH:ta sisältävä CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, virtausnopeus 5 cm/min), jolloin saatiin 0,220 g (0,491 mmol, saanto 15 %) otsikon mukaista  
25 β-ketofosfinaattia ruosteenvärisenä öljynä. TLC (silikageeli, 100-%:inen EtOAc): R<sub>f</sub> = 0,19, PMA.  
<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,08 - 6,98 (m, 4 H), 6,81 (s, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,65 (d, 3 H, J = 11 Hz), 3,64 (s, 2 H), 3,10 (dd, 2 H, J = 5,27 Hz, J = 17,41 Hz),  
30 2,67 - 2,57 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,30 & 2,28 (2 x s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 1,72 - 1,56 (m, 4 H)  
Massaspektri (CI, m/e): 449 (M + H)<sup>+</sup>

H) 4- $\overline{73}$ -(4'-fluori-3,3'5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)propyyli $\overline{7}$ metoksifosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri

Osassa G valmistettua  $\beta$ -ketofosfinaattia (0,223 mmol, 0,10 g) sekoitettiin kuivassa THF:ssä (1,9 ml) argonin alla. Tämä liuos jäädytettiin 0 °C:seen, minkä jälkeen siihen lisättiin NaBH<sub>4</sub>:ä (0,223 mmol, 0,008 g) ja sen jälkeen pisaroittain MeOH:ta (0,194 ml, kuivaan 4 A:n molekyyliseuloilla). Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 1 tunti, jonka jälkeen siihen lisättiin aseton

10 0 °C:ssa 1 tunti, jonka jälkeen siihen lisättiin aseton

15 0 °C:ssa 1 tunti, jonka jälkeen siihen lisättiin aseton

20 0 °C:ssa 1 tunti, jonka jälkeen siihen lisättiin aseton

25 0 °C:ssa 1 tunti, jonka jälkeen siihen lisättiin aseton

nia (0,194 ml) ja sen jälkeen CC-4 -silikageeliä (Mallinckrodt; 0,10 g). Suspensiota sekoitettiin lämmitettäessä se huoneen lämpötilaan, ja sen jälkeen se suodatettiin sintterillä varustetun suppilon läpi. Silikageeli pestiin EtOAc:llä. Suodos haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 0,108 g kullanväristä öljyä. Flash-kromatografiakäsittelyllä (pylvään halkaisija 10 mm, Merckin silikageeliä 35:1, eluenttina 4 % MeOH:ta sisältävä CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, virtausnopeus 5 cm/min) saatiin eristetyksi kaksi reaktiotuotetta. Haluttu otsikon mukainen  $\beta$ -hydroksifosfinaatti saatiin 58 %:n saannolla (0,058 g, 0,129 mmol) vaaleankeltaisena öljynä. Saatiin myös 0,19 g (0,043 mmol, saanto 20 %) 1,3-butaanidiolifosfinaattia. TLC (silikageeli, 3,5 % MeOH:ta sisältävä CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): R<sub>f</sub> =

0,19, PMA.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ 7,08 - 6,98 (m, 4 H), 6,82 (s, 1 H), 4,44 & 4,32 (2 x m, 1 H), 3,63 & 3,62 (2 x d, 3 H, J = 10,55 Hz), 3,70 (s, 3 H), 2,65 - 2,50 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H), 2,30 (2 x s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 1,89 - 1,76 (m, 2 H), 1,71 - 1,59 (m, 4 H)

Massaspektri (CI, m/e): 451 (M + H)<sup>+</sup>

I) 4- $\overline{73}$ -(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)propyyli $\overline{7}$ hydroksifosfinyyli $\overline{7}$ -3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola

Osassa H valmistettua diesteriä (0,122 mmol, 0,055 g) sekoitettiin dioksaanissa (2 ml) argonin alla,

ja siihen lisättiin 1 N LiOH:ta (0,366 mmol, 0,366 ml). Reaktioseos kuumennettiin 80-<sup>o</sup>C:isessä öljyhauteessa 45 minuuttia. Seos jäähdystettiin huoneen lämpötilaan, ja liuottimet poistettiin pyöröhaihduttimella. Tulokseksi saatua keltaista kiinteätä ainetta pidettiin pumpulla aikaansaadussa suuressa alipaineessa 2 tuntia, jolloin saatiin otsikon mukaista dilutiumsuolaa keltaisena kiinteänä aineena. TLC (silikageeli, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H-seos suhteessa 8:1:1): R<sub>f</sub> = 0,29, PMA.

10 <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 7,08 - 7,05 (m, 4 H), 6,80 (s, 1 H), 4,13 (m, 1 H), 2,54 - 2,47 (m, 2 H), 2,38 - 2,28 (m, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 1,59 - 1,50 (m, 2 H), 1,42 - 1,29 (m, 4 H)

Esimerkki 63

15  $\underline{\underline{1S}}-\underline{\underline{1a}}(R^*), 2<a, 4a<b, 8<b, 8a<a\underline{\underline{7}}-4-\underline{\underline{7}}\underline{\underline{2}}-\underline{\underline{8}}-(2,2-$   
dimetyyli-1-oksobutoksi)dekahydro-2-metyyli-1-naftale-  
nyyli $\underline{\underline{7}}$ etyyli $\underline{\underline{7}}$ hydroksifosfinyyli $\underline{\underline{7}}$ -3-hydroksibutaanihappo,  
dilutiumsuola

A)  $\underline{\underline{1S}}-(1<a, 2<a, 4a<b, 8<b, 8a<a\underline{\underline{7}}-8-\underline{\underline{7}}\underline{\underline{7}}(1,1-di-$   
20 metyylietyyli)dimetyylisilyl $\underline{\underline{7}}$ oksi $\underline{\underline{7}}$ -1,2,4a,5,6,7,8,8a-  
oktahydro-2-metyyli-1-naftaleenimetanoli

Kuivaan 0-<sup>o</sup>C:iseen (jäähaude) Et<sub>2</sub>O:hon (5 ml) li-  
sättiin litiumalumiinihydridiä (132 mg, 1 mooliekv.) ja  
sen jälkeen pisaroittain  $\underline{\underline{1S}}-(1<a, 2<a, 4a<b, 8<b, 8a<a\underline{\underline{7}}-8-$   
25  $\underline{\underline{7}}\underline{\underline{7}}(1,1-dimetyylietyyli)dimetyylisilyl\underline{\underline{7}}$ oksi $\underline{\underline{7}}$ -1,2,4a,5,6,7,  
8a-oktahydro-2-metyyli-1-naftaleenikarboksylihapon me-  
tyyliesteriä  $\underline{\underline{R}}$ . L. Funk et al., Tetrahedron Lett. 25  
(1984) 1655 $\underline{\underline{7}}$  (1,175 g, 3,47 mmol) kuivassa Et<sub>2</sub>O:ssa  
(5 ml), ja tulokseksi saatua harmaata suspensiota se-  
30 koitettiin huoneen lämpötilassa argonin alla yön yli.  
Seokseen lisättiin perätysten pisaroittain vettä  
(130 μl), 15-%:ista NaOH:ta (130 μl) ja vettä (390 μl).  
Saostuneet suolat positettiin suodattamalla seos tii-  
viisti pakkautuneen piimaan päälle sijoitetun vedettö-  
35 män MgSO<sub>4</sub>:n läpi. Haihdutus alipaineessa tuotti tulok-  
seksi 1,112 g kirkasta öljyä, joka puhdistettiin flash-

kromatografiakäsittelyllä käyttäen adsorbenttina silika-geeliä ja eluenttina heksaani-EtOAc-seosta (95:5), jolloin saatiin 902 mg (85,7 %) haluttua otsikon mukaista alkoholia kirkkaana öljynä, joka kiteytyi seisoessaan;  
 5 sulamispiste 79 - 81 °C. TLC (heksaani-EtOAc-seos suhteessa 9:1): Rf = 0,21.

Alkuaineanalyysi (C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>Si):

Laskettu: C, 69,61; H, 11,04

Todettu: C, 69,64; H, 11,04

10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,00 (s, 6 H), 0,82 (s, 9 H), 0,83 (d, 3 H), 0,94 - 1,05 (m, 2 H), 1,18 (s, 1 H), 1,2 - 1,42 (m, 2 H), 1,67 (m, 3 H), 1,89 (m, 1 H), 2,25 & 2,37 (2 H, 2 multiplattia), 3,42 (bt, 1 H), 3,80 (dd, 1 H), 3,93 (bs, 1 H), 5,29 (d, 1 H), 5,48 (dq, 1 H) ppm

15 B)  $\overline{[1S-(1<a,2<a,4a<b,8<b,8a<a)]7-8-\overline{[1,1-di-metyylietyyli]dimetyylisilyl}7-oksii7-1,2,4a,5,6,7,8,8a-oktahydro-2-metyyli-1-naftaleenikarboksaldehydi}$

Liuokseen, joka sisälsi Dess-Martin-perjodinaania (895 mg, 2,11 mmol) kuivassa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (6 ml), lisättiin kuivaa t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>OH:ta (200 µl), ja valkeata suspensiota  
 20 sekoitettiin huoneen lämpötilassa argonin alla 15 minuuttia. Siihen lisättiin pisaroittain 5 minuutin aikana liuos, joka sisälsi alkoholia (596 mg, 1,92 mmol) kuivassa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (6 ml), ja seosta sekoitettiin huoneen  
 25 lämpötilassa argonin alla 20 minuuttia. Seos lisättiin liuokseen, joka sisälsi natriumtiosulfaattia (2,12 g) 1,0 N NaHCO<sub>3</sub>:ssa (12 ml), ja tulokseksi saatua seosta sekoitettiin, kunnes kaikki kiintoaine oli liuennut. Orgaaninen faasi pestiin kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>:lla, ve-  
 30 dellä ja kylläisellä NaCl:llä, kuivattiin sitten vedettömällä Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 1,005 g väritöntä öljyä. Raakatuote yhdistettiin pienempään valmistuserään (yhteensä 1,306 g), ja puhdistettiin sitten flash-kromatografiakäsittelyllä  
 35 käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluenttina heksaani-EtOAc:seosta (98:2). Tuotejakeet haihdutettiin



alipaineessa, jolloin saatiin 667 mg (75,7 %) haluttua  
otsikon mukaista aldehydiä värittömänä öljynä. TLC

(heksaani-EtOAc-seos suhteessa 7:3):  $R_f = 0,70$ , PMA.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta 0,07$  (s, 3 H),  $0,00$  (s, 3 H),  $0,85$

5 (s, 9 H),  $0,89$  (d, 3 H),  $0,93 - 1,10$  (m, 2 H),  $1,38 - 1,52$  (m, 2 H),  $1,58 - 1,78$  (m, 4 H),  $2,31$  (m, 1 H),  $2,66$  (m, 1 H),  $2,78$  (m, 1 H),  $4,30$  (s, 1 H),  $5,40$  (d, 1 H),  $5,50$  (m, 1 H),  $9,74$  (d, 1 H)

10 C)  $[\text{I}^-\text{S}-(1\langle a, 2\langle a, 4a\langle b, 8\langle b, 8a\langle a)]_7-1-(2,2\text{-dibromi- etenyyl})_8-[\text{I}^-\text{I}^-(1,1\text{-dimetyylietyyli})\text{dimetyyllisilyl}]_7\text{oksi}]_7-1,2,4a,5,6,7,8,8a\text{-oktahydro-2-metyylinaftaleeni}$

Liuokseen, joka sisälsi osassa B valmistettua aldehydiä (667 mg, 2,16 mmol) ja trifenyylifosfiinia (1,7 g, 6,48 mmol) kuivassa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa (10 ml) ja jota  
15 pidettiin  $-15^\circ\text{C}$ :ssa (suola-jäähaude), lisättiin pisa- roittain 5 minuutin aikana liuos, joka sisälsi hiili- tetrabromidia (1,7 g, 6,48 mmol)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa (5 ml), ja syvän punertavanruskeata seosta sekoitettiin argo- nin alla  $-15^\circ\text{C}$ :ssa 30 minuuttia,  $0^\circ\text{C}$ :ssa 2 tuntia  
20 ja lopuksi huoneen lämpötilassa yön yli. Seos jääh- dytettiin uudelleen  $0^\circ\text{C}$ :seen, siihen lisättiin vielä lisää trifenyylifosfiinia (567 mg, 216 mmol) ja sen jälkeen  $\text{CBr}_4$ :ä (358 mg, 1,08 mmol), ja seosta sekoitet- tiin huoneen lämpötilassa 4 tuntia. Seokseen lisättiin  
25 kylläistä  $\text{NaHCO}_3$ :a (10 ml) ja se laimennettiin  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :lla, ja orgaaninen faasi suodatettiin lasisintterin läpi, pestiin kylläisellä  $\text{NaHCO}_3$ :lla ja kylläisellä  $\text{NaCl}$ :llä, kuivattiin vedettömällä  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 3,578 g ruskeata kiin-  
30 teätä ainetta. Raakatuote puhdistettiin flash-kromato- grafiakäsittelyllä käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluenttina pelkkää heksaania. Tuotejakeet haihdu- tettiin, jolloin saatiin 677 mg (67,3 %) puhdasta ot- sikon mukaista vinyylidibromidia värittömänä öljynä.  
35 TLC (heksaani-asetoniseos suhteessa 9:11):  $R_f = 0,73$ , UV ja PMA.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,08 & 0,10 (2 singlettiä, 6 H),  
0,85 (d, 3 H), 0,90 (s, 9 H), 0,98 (m, 2 H), 1,25 -  
2,52 (m, 5 H), 1,74 (m, 1 H), 1,82 (m, 1 H), 2,39 (m,  
1 H), 2,56 (m, 1 H), 2,66 (m, 1 H), 3,95 (s, 1 H),  
5 5,48 (d, 1 H), 5,52 (m, 1 H), 6,37 (d, 1 H) ppm.

D)  $\overline{\text{I}}\text{S}-(1\langle a,2\langle a,4a\langle b,8\langle b,8a\langle a)\overline{\text{I}}-8-\overline{\text{I}}\overline{\text{I}}(1,1\text{-di-}$   
 $\text{metyylietyyli})\text{dimetyylisilyl}\overline{\text{I}}\overline{\text{oksi}}\overline{\text{I}}-1\text{-etyynyli-}$   
 $1,2,4a,5,6,7,8,8a\text{-oktahydro-2-metyylinaftaleeni}$

Liuokseen, joka sisälsi osassa C valmsitettua  
10 vinyylidibromidia (495 mg, 1,07 mmol) kuivassa THF:ssä  
(6 ml) ja jota pidettiin -78 °C:ssa (hiilihappojääase-  
tonihaude), lisättiin pisaroittain 5 minuutin aikana  
1,6 M n-BuLi:n heksaaniliuos (1,34 ml, 2,14 mmol), ja  
kirkasta väritöntä seosta sekoitettiin -78 °C:ssa  
15 argonin alla 30 minuuttia. Seokseen lisättiin -78 °C:ssa  
kylläistä NH<sub>4</sub>Cl:ä (5 ml), seoksen annettiin lämmetä huo-  
neen lämpötilaan ja se laimennettiin EtOAc:llä, ja or-  
gaaninen faasi pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella, kui-  
vattiin vedettömällä Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin ali-  
20 paineessa, jolloin saatiin 291 mg (89,6 %) puhdistama-  
tonta otsikon mukaista asetyleeniä värittömänä öljynä.  
TLC (heksaani): R<sub>f</sub> = 0,43, UV ja PMA.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,08 & 0,12 (2 singlettiä, 6 H),  
0,90 (s, 9 H), 0,99 (m, 1 H), 1,09 (d, 3 H), 1,19 (m,  
25 1 H), 1,46 (m, 2 H), 1,74 (m, 3 H), 2,12 (d, 1 H),  
2,30 (m, 1 H), 2,41 (m, 1 H), 2,71 (m, 1 H), 4,37 (m,  
1 H), 5,38 (d, 1 H), 5,55 (m, 1 H) ppm

E) (S)-4-(kloorimetoksifosfinyyli)-3- $\overline{\text{I}}\overline{\text{I}}(1,1\text{-}$   
 $\text{dimetyylietyyli})\text{difenyylisilyl}\overline{\text{I}}\overline{\text{oksi}}\overline{\text{I}}\text{butaanihappo,}$   
30 metyyliesteri

Fosfonokloridaatti valmistettiin esimerkin 25  
osan B mukaisesta disykloheksyyliamiinisuolasta seuraa-  
valla menettelytavalla: Vapaa happo muodostettiin suo-  
rittamalla disykloheksyyliamiinisuolalle (1,3 g,  
35 2,05 mmol) partitio EtOAc:n ja 5-%:isen KHSO<sub>4</sub>:n kesken,  
ja orgaaninen kerros pestiin 5-%:isellä KHSO<sub>4</sub>:llä (nel-

jästi ja kylläisellä NaCl:llä, kuivattiin sitten vedet-  
tömällä Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin alipaineessa, jol-  
loin saatiin vapaata happoa kirkkaana viskoosina öljynä.

Fosfonihapon monometyyliesteri (2,05 mmol) liuo-  
5 tettiin kuivaan CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:een (5 ml), siihen lisättiin  
tislattua N,N-dietyylitrimetyyllisilyyliamiinia (515 µl,  
4,1 mmol), ja kirkasta väritöntä liuosta sekoitettiin  
huoneen lämpötilassa argonin alla 1 tunti. Ylimääräinen  
reagenssi ja liuotin poistettiin alipaineessa, ja jäl-  
10 jelle jäänyt öljy haihdutettiin vielä uudelleen bent-  
seenin (2 x 10 ml) kanssa.

Liuos, joka sisälsi puhdistamatonta silyylieste-  
riä (noin 2,05 mmol) kuivassa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (5 ml) ja  
kuivassa DMF:ssä (1 pisara), jäädytettiin 0 °C:seen  
15 (jäähaude), siihen lisättiin pisaroittain tislattua  
oksalyylikloridia (195 µl, 2,26 mmol), ja keltaista  
seosta sekoitettiin argonin alla 0 °C:ssa 15 minuuttia  
ja huoneen lämpötilassa 45 minuuttia. Seos haihdutet-  
tiin alipaineessa ja uudelleen kuivan bentseenin (2 x  
20 10 ml) kanssa, jolloin saatiin puhdistamatonta otsi-  
kon mukaista fosfonokloridaattia viskoosina keltaisena  
öljynä.

F) [1S-[1<a(R\*),2<a,4a<b,8<b,8a<a]]-4-[[[8-[[[(1,1-  
dimetyylietyyli)dimetyyllisilyl]oksi]-1,2,4a,5,6,7,8,8a-  
25 oktahydro-2-metyyli-1-naftalenyyl]etynyyl]metoksi-  
fosfinyyl]-3-[[[(1,1-dimetyylietyyli)difenyylisilyl]-  
oksi]butaanihappo, metyyliesteri

Liuokseen, joka sisälsi osassa D valmsitettua  
asetyleenia (356 mg, 1,17 mmol) kuivassa THF:ssä  
30 (5 ml) ja jota pidettiin -78 °C:ssa, lisättiin pisaroit-  
tain 1,6 M n-BuLi:n heksaaniliuosta (730 ul, 1,17 mmol),  
ja kirkasta seosta sekoitettiin -78 °C:ssa argonin alla  
30 minuuttia. Asetyleeninen anioni siirrettiin sitten  
putkea pitkin pisaroittain 15 minuutin aikana -78-°C:iseen  
35 liuokseen, joka sisälsi osassa E valmistettua fosfono-  
kloridaattia kuivassa THF:ssä (6 ml). Keltaista seosta

sekoitettiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :ssa 30 minuuttia, jonka jälkeen siihen lisättiin pisaroittain kylläistä  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :ä (5 ml) ja seoksen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan. Seokselle suoritettiin partitio  $\text{EtOAc}$ :n ja veden kesken, ja orgaaninen faasi pestiin kylläisellä  $\text{NaCl}$ -liuoksella, 5  
 kuivattiin vedettömällä  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 1,282 g vaaleankeltaista öljyä. Raakatuote puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluenttina 10  
 heksaani- $\text{EtOAc}$ -seosta (7:3). Tuotejakeet haihdutettiin, jolloin saatiin 624 mg (72,4 %) otsikon mukaista asetyleenistä fosfinaattia värittömänä lasimaisena aineena. TLC (heksaani-asetoniseos suhteessa 7:3):  
 $R_f = 0,49$ , UV ja PMA.

15 G)  $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2$  (R\*)<sub>2</sub>,  $2 < a, 4a < b, 8 < b, 8a < a$  -4- $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2$  - $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2$  (1,1-dimetyylietyyli)dimetyylisilyloksiidekahydro-2-metyyli-1-naftalenyylimetyyli-metoksifosfinyyli-3-(1,1-dimetyylietyyli)difenylisilyloksiibutaanihappo, metyyliesteri

20 Liuokseen, joka sisälsi osassa F valmistettua asetyleenifosfinaattia (498 mg)  $\text{CH}_3\text{OH}$ :ssa (6 ml), lisättiin 10 % Pt/C -katalysaattoria (200 mg), ja mustaa suspensiota ravistettiin Parrin laitteessa  $\text{H}_2$ :n (2,8 bar) 25  
 alla 48 tuntia. Katalysaattori poistettiin suodattamalla seos piimaan läpi, reaktioseokseen lisättiin uutta katalysaattoria (150 mg), ja suspensiota ravisteltiin Parrin laitteessa  $\text{H}_2$ :n (2,8 bar) alla vielä 24 tuntia lisää. Katalysaattori poistettiin suodattamalla seos piimaan läpi, ja suodos haihdutettiin alipaineessa, jolloin 30  
 saatiin 448 mg kirkasta lasimaista ainetta. Raakatuote puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluenttina heksaani- $\text{EtOAc}$ -seosta (8:2). Tuotejakeet haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 334 mg (66,5 %) otsikon mukaista yhdistettä värittömänä lasimaisena aineena. TLC ( $\text{EtOAc}$ -heksaani- 35  
 niseos suhteessa 7:3): 3 diastereomeeri yhtenä täplänä,  $R_f = 0,42$ ; neljäs diastereomeeri yhtenä täplänä,  $R_f = 0,49$ ; UV ja PMA.

H)  $\beta$ -[1S-1]a(R\*), 2<a, 4a<b, 8<b, 8a<a]-4-]-deka-  
hydro-8-hydroksi-2-metyyli-1-naftalenyli)etyyli]metoksi-  
fosfinyyli]-3-]-[1,1-dimetyylietyyli)difenyylisilyl]-  
oksi]butaanihappo, metyyliesteri

5 Liuokseen, joka sisälsi osassa G valmistettua  
yhdistettä (248 mg, 0,334 mmol) CH<sub>3</sub>CN:ssä (4 ml) lisät-  
tiin 48-%:ista HF:n vesiliuosta (36 µl, 1 mmol), ja  
seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa argonin alla  
6,5 tuntia. Seoksella suoritettiin partitio EtOAc:n ja  
10 kylläisen NaHCO<sub>3</sub>:n kesken, ja orgaaninen faasi pestiin  
kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin vedettömällä  
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saa-  
tiin 227 mg väritöntä lasimaista ainetta. Raakatuote  
puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen  
15 adsorbenttina silikageeliä ja eluenttina heksaani-EtOAc-  
seosta (4:1) ja sen jälkeen pelkkää EtOAc:tä. Tuote-  
jakeet haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin  
159 mg (75,8 %) puhdasta otsikon mukaista monoakoholia  
värittömänä öljynä. TLC (asetoni-heksaaniseos suhtees-  
sa 7:3): R<sub>f</sub> = 0,5, UV (heikko) ja PMA.

I)  $\beta$ -[1S-1]a(R\*), 2<a, 4a<b, 8<b, 8a<a]-3-]-[1,1-  
dimetyylietyyli)difenyylisilyl]oksi]-4-]-[2,2-di-  
metyyli-1-oksobutoksi)dekahydro-2-metyyli-1-naftaleny-  
li]etyyli]metoksifosfinyyli]butaanihappo, metyyliesteri

25 Liuokseen, joka sisälsi osassa H valmistettua  
alkoholia (174 mg, 0,234 mmol) kuivassa pyridiinissä  
(1,5 ml), lisättiin 2,2-dimetyylibutyryylikloridia  
(160 µl, 1,17 mmol, 3 ekv.) ja sen jälkeen 4-dimetyyli-  
aminopyridiiniä (3 mg, 0,1 ekv.), ja vaaleankeltaista  
30 seosta kuumennettiin 100 °C:ssa argonin alla 4 tuntia.  
Seos jäädytettiin, sille suoritettiin partitio 1,0 N  
HCl:n ja EtOAc:n kesken, ja orgaaninen faasi pestiin  
1,0 N HCl:llä (kahdesti) ja kylläisellä NaCl-liuoksel-  
la, kuivattiin vedettömällä Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin,  
35 jolloin saatiin 255 mg vaaleata kellanruskeata öljyä.  
Raakatuote puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä

käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluenttina heksaani-EtOAc-seosta (55:45). Tuotejakeet haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 112 mg (65,9 %) haluttua otsikon mukaista dimetyyli-1-oksobutoksi-2-metyyli-1-naftalenyyli-7-etyyli-7-metoksifosfinyyli-3-hydroksi-  
 5 öljynä. TLC (heksaaniasetoniseos):  $R_f = 0,62$ , UV ja PMA.

J)  $\frac{1}{S} - \frac{1}{a} (R^*)$ ,  $2 < a, 4a < b, 8 < b, 8a < a^2 - 4 - \frac{1}{2} - \frac{1}{8}$ -  
 (2,2-dimetyyli-1-oksobutoksi) dekahydro-2-metyyli-1-  
 10 naftalenyyli-7-etyyli-7-metoksifosfinyyli-3-hydroksi-  
 butaanihappo, metyyliesteri

Liuokseen, joka sisälsi osassa I valmistettua silyyliesteriä (130 mg, 0,179 mmol) THF:ssä (2 ml), lisättiin perätysten jääetikkaa (HOAc) (41  $\mu$ l, 0,716 mmol) ja 1,1 M (n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>4</sub>NF:n THF-liuosta (490  $\mu$ l, 0,537 mmol),  
 15 ja seosta sekoitettiin argonin alla yön yli. Seokselle suoritettiin partitio EtOAc:n ja 5-%:isen KHSO<sub>4</sub>:n kesken, orgaaninen faasi pestiin vedellä ja kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin vedettömällä Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 115 mg  
 20 väritöntä öljyä. Raakatuote puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluenttina heksaani-asetoniseosta (1:1). Tuotejakeet haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 72 mg  
 (82,4 %) haluttua otsikon mukaista alkoholia väirittelemänä  
 25 öljynä. TLC (heksaani-asetoniseos suhteessa 1:1):  $R_f = 0,20$ , UV ja PMA.

K)  $\frac{1}{S} - \frac{1}{a} (R^*)$ ,  $2 < a, 4a < b, 8 < b, 8a < a^2 - 4 - \frac{1}{2} - \frac{1}{8}$ -  
 (2,2-dimetyyli-1-oksobutoksi) dekahydro-2-metyyli-1-  
 30 naftalenyyli-7-etyyli-7-hydroksifosfinyyli-3-hydroksi-  
 butaanihappo, dilitiiumsuola

Liuokseen, joka sisälsi osassa J valmistettua alkoholia (72 mg, 0,147 mmol) dioksaanissa (1,5 ml), lisättiin 1,0 N LiOH:ta (0,52 ml), ja seosta kuumennettiin 55 °C:ssa (öljyhaude) argonin alla 1,5 tuntia. Seos jäädytettiin, laimennettiin vedellä, suodatettiin ja haihdutettiin alipaineessa öljyksi. Raakatuote puhdistettiin

kromatografisesti HP-20 -hartsipylväässä (3 cm:n kerros, pylvään halkaisija 15 mm) käyttäen eluenttina vettä ja sen jälkeen H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>OH-seosta (70:30). Tuotejakeet haihdutettiin alipaineessa, jäännös liuotettiin veteen

5 (20 ml), ja liuos kylmäkuivattiin, jolloin saatiin 55 mg (74 %) haluttua otsikon mukaista dilithiumsuolaa valkoisena kiinteänä aineena. TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH-CH<sub>3</sub>COOH-seos suhteessa 8:1:1): R<sub>f</sub> = 0,05, PMA.

Alkuaineanalyysi (C<sub>23</sub>H<sub>39</sub>O<sub>7</sub>PLi<sub>2</sub> + 1,78 mol H<sub>2</sub>O, M = 504,53)

10 Laskettu: C, 54,75; H, 8,50; P, 6,14

Todettu: C, 54,75; H, 8,64; P, 5,93

#### Esimerkki 64

(S)-4-[[[3'-(4-fluorifenyyli)spiro[syklopentaani-1,1'-(1H-inden)]-2-yyli]etynyli]hydroksifosfinyyli]-3-  
15 hydroksibutaanihappo, dilithiumsuola

A) 3-(4-fluorifenyyli)-1H-indeeni

4-fluorifenyyylimagnesiumbromidiliuokseen (valmistettu 6,43 ml:sta 4-fluoribromibentseeniä ja 1,71 g:sta Mg:a 50 ml:ssa eetteriä), jota pidettiin huoneen lämpötilassa argonin alla, lisättiin pisaroittain 40 minuutin aikana liuos, joka sisälsi 1-indanonia (6,61 g, 50 mmol) kuivassa eetterissä (20 ml). Sen jälkeen kun reaktioseosta oli sekoitettu huoneen lämpötilassa 1 tunti, siihen lisättiin pisaroittain kylläistä NH<sub>4</sub>Cl-liuosta  
25 (15 ml). Seos laimennettiin Et<sub>2</sub>O:lla, pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>) ja haihdutettiin.

Jäännös liuotettiin jäätikkaan (15 ml), ja liuosta refluksoitettiin argonin alla 30 minuuttia. Etikkahappo haihdutettiin pois ja haihdututs toistettiin kahdesti  
30 toluenia apuna käyttäen. Jäännös (9,45 g) puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluenttina heksaania, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (8,174 g, 78 %) väritömänä öljynä, joka kiteytyi seisoessaan; sulamispiste  
35 38 - 40 °C. TLC (heksaani): R<sub>f</sub> = 0,21.

B) 3'-(4-fluorifenyyli)spiro[ $\bar{5}$ syklopentaani-1,1'-(1H-indeeni)] $\bar{7}$

Liukseen, joka sisälsi osassa A valmistettua yhdistettä (10,676 g, 50,8 mmol) kuivassa THF:ssä (90 ml) ja jota pidettiin 0 °C:ssa argonin alla, lisättiin useassa erässä kiinteä kalium-t-butoksidi (12,2 g, 109 mmol). Sen jälkeen kun seosta oli sekoitettu 0 °C:ssa 30 minuuttia, siihen lisättiin pisaroittain 1,4-dibromibutaania (6,50 ml, 101 mmol). Tulokseksi saadun seoksen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitettiin 2 tuntia, jonka jälkeen sille suoritettiin partitio EtOAc:n ja 5-%:isen KHSO<sub>4</sub>:n (150 ml kumpaakin) kesken. Orgaaninen faasi pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) ja haihdutettiin kuiviin. Raakatuote puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluenttina heksaania, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (9,43 g, 70 %) värittömänä öljynä. TLC (Et<sub>2</sub>O-heksaaniseos suhteessa 1:9): R<sub>f</sub> = 0,69 (osassa A valmistetun yhdisteen R<sub>f</sub> = 0,63).

C) 3'-(4-fluorifenyyli)spiro[ $\bar{5}$ syklopentaani-1,1'-(1H-indeeni)] $\bar{7}$ -2'-karboksaldehydi

Liukseen, joka sisälsi osassa B valmistettua yhdistettä (9,30 g, 35,2 mmol) kuivassa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (50 ml) ja jota pidettiin 0 °C:ssa argonin alla, lisättiin 1,0 M TiCl<sub>4</sub>:n CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-liuosta (70 ml, 70 mmol). Tulokseksi saatuun tummanvihreään liukseen lisättiin pisaroittain 1,1-dikloorimetyylimetyylieettriä (3,50 ml, 38,7 mmol). Sen jälkeen kun seosta oli sekoitettu 0 °C:ssa 1 tunti ja huoneen lämpötilassa 1 tunti, se kaadettiin kylmään kylläiseen NaHCO<sub>3</sub>-liuokseen. Orgaaninen faasi erotettiin, kuivattiin (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) ja haihdutettiin kuiviin. Raakatuote puhdistettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluenttina Et<sub>2</sub>O-heksaanisesota (5:95), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (8,233 g, 80 %) keltaisena öljynä. Kiteytettäessä öljy heksaanista saatiin



puhdasta otsikon mukaista yhdistettä (6,778 g, 66 %) vaaleankeltaisina kiteinä, sulamispiste 116 - 117 °C. TLC (Et<sub>2</sub>O-heksaaniseos suhteessa 15:85): R<sub>f</sub> = 0,56.

Alkuaineanalyysi (C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>OF):

5 Laskettu: C, 82,17; H, 5,86; F, 6,50

Todettu: C, 83,13; H, 5,82; F, 6,29

D) 2'-etyynyli-3'-(4-fluorifenyyli)spiro[syklopentaani-1,1'-(1H-indeeni)]7

Liuokseen, joka sisälsi kalium-t-butoksidia  
 10 (0,672 g, 6,00 mmol) kuivassa THF:ssä (8 ml) -78 °C:ssa argonin alla, lisättiin pisaroittain liuos, joka sisälsi dimetyylidiatsometyylifosfonaattia (0,960 g, 6,40 mmol) valmistettu artikkelissa J. Org. Chem. 36 (1971) 1379 esitetyllä tavalla7 THF:ssä (4 ml). Sen jälkeen  
 15 kun seosta oli sekoitettu -78 °C:ssa 5 minuuttia, siihen lisättiin pisaroittain 10 minuutin aikana liuos, joka sisälsi osassa C valmistettua yhdistettä (1,168 g, 4,00 mmol) THF:ssä (8 ml). Sen jälkeen kun seosta oli sekoitettu -78 °C:ssa 3 tuntia, -45 °C:ssa 1,5 tuntia ja  
 20 huoneen lämpötilassa 1 tunti, se laimennettiin heksaanilla (50 ml) ja pestiin 5-%:isella KHSO<sub>4</sub>-liuoksella. Orgaaninen faasi pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) ja väkevöitiin pieneen tilavuuteen (ei kuiviin). Keltainen liuos käsiteltiin flash-kromatografisesti käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja  
 25 eluenttina heksaania. Tuotetta sisältävät jakeet yhdistettiin, käsiteltiin butyloidulla hydroksitolueenilla (BHT) 0,080 g, 0,36 mmol) ja väkevöitiin pieneen tilavuuteen (5 - 10 ml), joka aine käytettiin välittömästi  
 30 liuoksena seuraavassa vaiheessa. TLC (Et<sub>2</sub>O-heksaaniseos suhteessa 1:9): R<sub>f</sub> 0 0,57. <sup>1</sup>H-NMR-spektri (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) käyttäen sisäisenä standardina BHT:tä (1,45 ppm, 18 H, s) osoitti sen sisältävän 3,10 ml (saanto 77,5 %) haluttua asetyleeniä (3,32 ppm, 1 H, s).

E) (S)-4-(kloorimetoksifosfinyyli)-3- $\overline{\overline{1,1}}$ -dimetyylietyyli)difenyyli $\overline{\overline{silyl}}$ oksi $\overline{\overline{7}}$ butaanihappo, metyyliesteri

Otsikon mukainen fosfonokloridaatti valmistettiin  
 5 esimerkin 25 osan B mukaisesta disykloheksyyliamiini-  
 suolasta (3,44 g, 54,4 mmol) esimerkin 29 osassa J ku-  
 vatulla tavalla seuraavia ainemääriä käyttäen: tri-  
 metyyli $\overline{\overline{silyl}}$ idietyyliamiini (1,36 ml, 10,85 mmol),  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml), oksalylikloridi (0,50 ml, 5,73 mmol),  
 10 DMF (1 pisara) ja CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml).

F) (S)-3- $\overline{\overline{1,1}}$ -dimetyylietyyli)difenyyli-  
 $\overline{\overline{silyl}}$ oksi $\overline{\overline{7}}$ -4- $\overline{\overline{3}}$ '-(4-fluorifenyyli)spiro $\overline{\overline{3}}$ -syklopentaa-  
 ni-1,1'-(1H-inden) $\overline{\overline{7}}$ -2-yyli $\overline{\overline{7}}$ etynyyli $\overline{\overline{7}}$ metoksifosfinyyli $\overline{\overline{7}}$ -  
 butaanihappo, metyyliesteri

15 Liuos, joka sisälsi osassa D valmistettua asety-  
 leeniä (3,10 mmol + 0,36 mmol BHT:tä) heksaanissa, lai-  
 mennettiin kuivalla THF:llä (15 ml) ja jäädytettiin  
 argonin alla -78 °C:seen. Liuokseen lisättiin sitten  
 pisaroittain ruiskulla 1,6 M n-BuLi:n heksaaniliuosta  
 20 (2,16 ml, 3,46 mmol). -78 °C:ssa suoritettua 45 minu-  
 tin sekoituksen jälkeen anioniliuos siirrettiin putkea  
 pitkin -78-°C:seen liuokseen, joka sisälsi osassa R  
 valmistettua fosfonokloridaattia (54,4 mmol) kuivassa  
 THF:ssä (15 ml). Sen jälkeen kun reaktioseosta oli se-  
 25 koitettu -78 °C:ssa 1 tunti, siihen lisättiin pisaroit-  
 tain kylläistä NH<sub>4</sub>Cl:ä (15 ml) ja seoksen annettiin  
 lämmitä huoneen lämpötilaan. Seos uutettiin EtOAc:llä,  
 ja uuttoliuokset pestiin 5-%:isella KHSO<sub>4</sub>:llä, kylläi-  
 sellä NaHCO<sub>3</sub>:lla ja kylläisellä NaCl:llä, kuivattiin  
 30 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) ja haihdutettiin kuiviin. Raakatuote puhdis-  
 tettiin flash-kromatografiakäsittelyllä käyttäen adsor-  
 benttina silikageeliä ja eluenttina EtOAc-heksaaniseosta  
 (25:75), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä  
 (1,781 g, 80 % osan D mukaiseen yhdisteeseen perustuen)  
 35 vaaleankeltaisena lasimaisena aineena. TLC (asetoni-  
 heksaaniseos suhteessa 1:1): R<sub>f</sub> = 0,46.

G) (S)-4- $\overline{[773]}$ '-(4-fluorifenyyli)spiro $\overline{[7]}$ syklopentaani-1,1'-(1H-inden) $\overline{[7]}$ -2-yyli $\overline{[7]}$ etynyyli $\overline{[7]}$ metoksifosfi-nyyli $\overline{[7]}$ -3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri

Liuokseen, joka sisälsi osassa F valmistettua yhdistettä (1,00 g, 1,39 mmol) kuivassa THF:ssä (5 ml) argonin alla huoneen lämpötilassa, lisättiin jääetikkaa (0,32 ml, 5,59 mmol) ja 1,1 M (n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>4</sub>NF:n THF-liuosta (3,80 ml, 4,18 mmol). Sen jälkeen kun seosta oli sekoitettu huoneen lämpötilassa 18 tuntia, se laimennettiin EtOAc:llä (50 ml), pestiin perätysten 1 N HCl-lioksella (3 x 30 ml) ja kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivatettiin (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin Et<sub>2</sub>O:hon (20 ml), liuos jäädytettiin jäähauteessa, ja siihen lisättiin ylimäärin diatsometaaniamietterissä. Jäännös, joka saatiin haihduttamalla eetteri pois, puhdistettiin flash-kromatografia käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluenttina asetoni-heksaaniseosta (3:7), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,595 g, 89 %) värittömänä lasimaisena aineena. TLC (asetoni-heksaaniseos suhteessa 1:1): R<sub>f</sub> = 0,29.

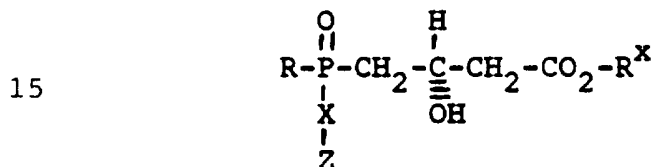
H) (S)-4- $\overline{[773]}$ '-(4-fluorifenyyli)spiro $\overline{[7]}$ syklopentaani-1,1'-(1H-inden) $\overline{[7]}$ -2-yyli $\overline{[7]}$ etynyyli $\overline{[7]}$ hydroksifosfi-nyyli $\overline{[7]}$ -3-hydroksibutaanihappo, dilitiiumsuola

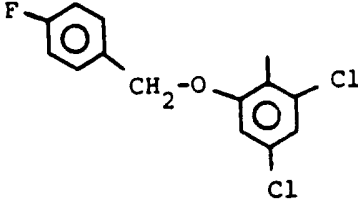
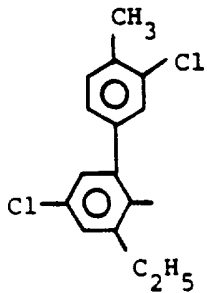
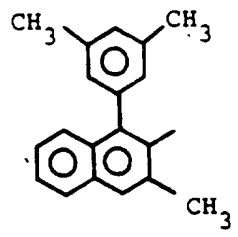
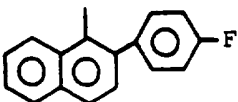
Liuokseen, joka sisälsi osassa G valmistettua yhdistettä (0,580 g, 1,20 mmol) dioksaanissa (6 ml) argonin alla huoneen lämpötilassa, lisättiin 1 N LiOH-liuosta (4,2 ml, 4,2 mmol). Sen jälkeen kun seosta oli sekoitettu huoneen lämpötilassa 3 tuntia, se laimennettiin asetonitriilillä (20 ml) ja valkoinen sakka kerättiin talteen, pestiin asetonitriilillä ja kuivatettiin alipaineessa, jolloin saatiin puhdistamatonta otsikon mukaista tuotetta (0,670 g) valkoisena kiinteänä aineena. Raakatuote suspendoitiin veteen (10 ml) ja siirrettiin pienen kerroksen HP-20 -hartsia sisältävään kromatografiapylvääseen (kerroksen tilavuus 15 ml, pylvään halkaisija 25 mm), joka eluoiitiin vedellä

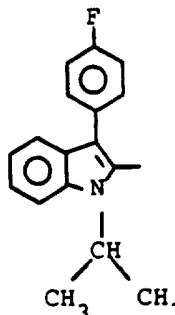
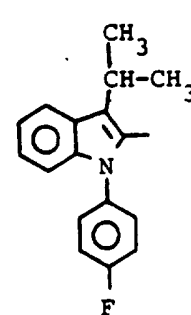
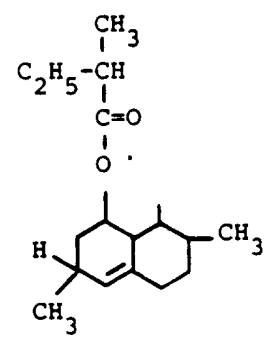
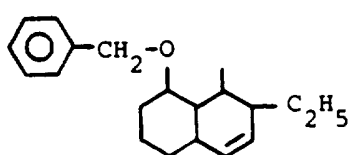
(300 ml) ja sen jälkeen MeOH:lla (300 ml). Tuotetta sisältävät jakett yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin. Kiinteätä jäännöstä trituroitiin asetonitriilin kanssa, jolloin saatiin puhdasta otsikon mukaista tuotetta  
 5 (0,550 g, 98 %) valkoisena kiinteänä aineena, sulamispiste 301 - 303 °C (haj.) TLC (i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>OH:n, väkevän NH<sub>4</sub>OH:n ja veden seos suhteessa 7:2:1): R<sub>f</sub> = 0,48.

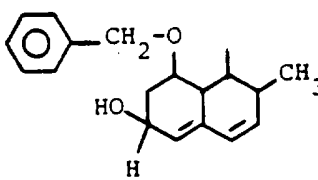
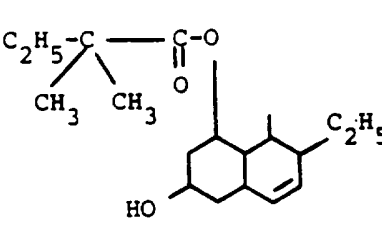

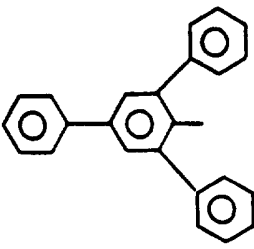
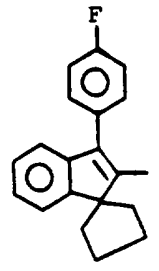
Esimerkit 65 -122

Noudattamalla edellä pääpiirteittäin esitettyjä ja  
 10 aikaisemmissa työskentelyesimerkeissä kuvattuja menetelytapoja voidaan valmistaa lisäksi seuraavat yhdisteet:



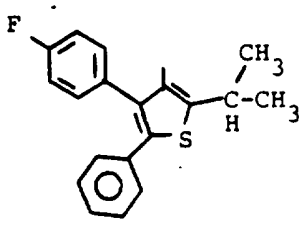
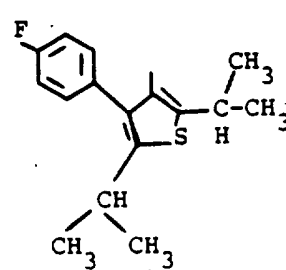
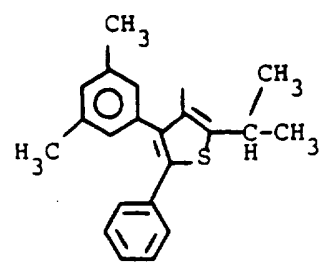
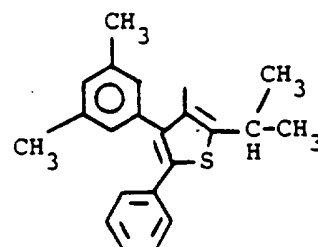
Esim. nro	R	Z	X	R <sup>x</sup>
65.	OCH <sub>3</sub>		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>
66.	OH		-C≡C-	H
67.	OLi		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Li
68.	OH		-CH <sub>2</sub> O-	H

Esim. nro	R	Z	X	R <sup>x</sup>
69.	OLi		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Li
70.	OCH <sub>3</sub>		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>
71.	OK		-CH <sub>2</sub> -	OK
72.	ONa		-CH <sub>2</sub> -	Na

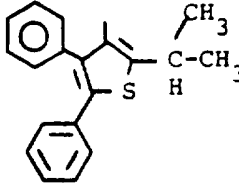
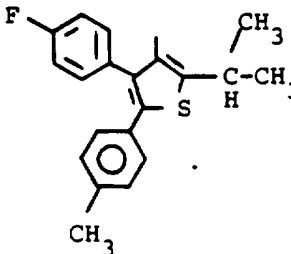
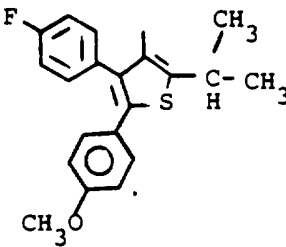
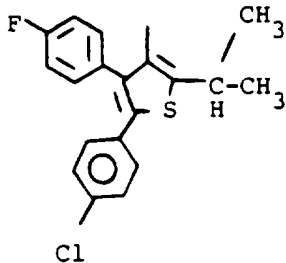
Esim. nro	R	Z	X	R <sup>x</sup>
73.	OH		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H
74.	OH		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H
75.	CH <sub>3</sub> O		-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>
76.	OH		-CH <sub>2</sub> O-	H
77.	OH		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H

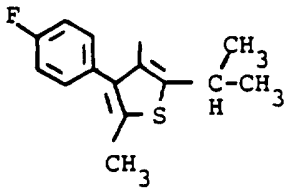
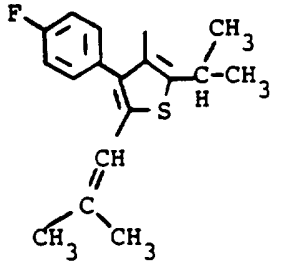
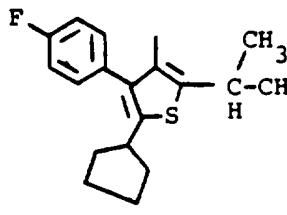
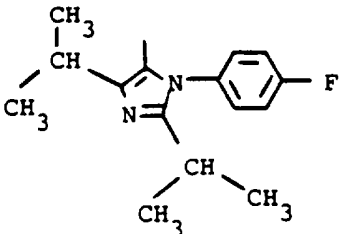
Esim. nro	R	Z	X	R <sup>x</sup>
78.	OH		-CH=CH-	H
79.	OH		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H
80.	NaO		-CH=CH-	Na
81.	O <sup>-</sup>		-C≡C-	Ca

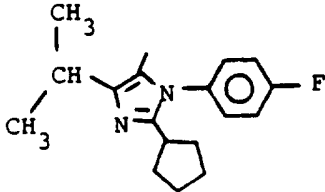
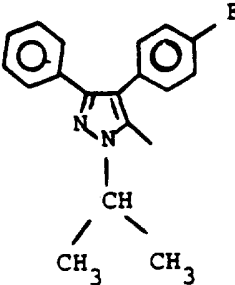
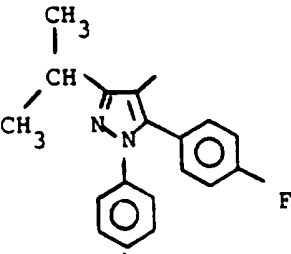
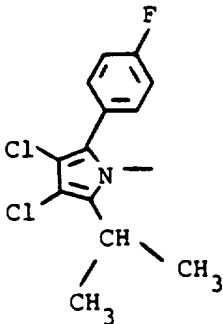


Esim. nro	R	Z	X	R <sup>x</sup>
82.	HO		-C≡C-	H
83.	NaO		-C≡C-	Na
84.	CH <sub>3</sub> O		-CH=CH-	H
85.	CH <sub>3</sub> O		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	NH <sub>4</sub>

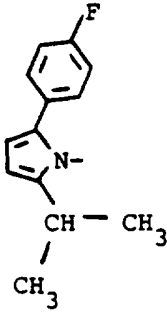
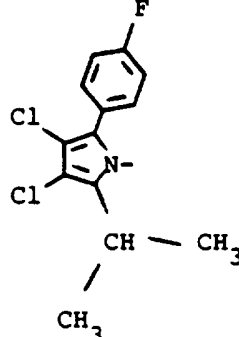
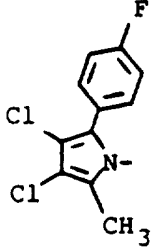
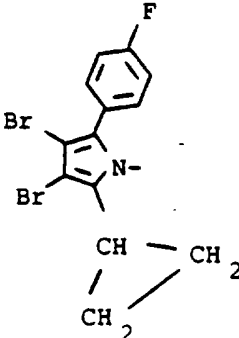


Esim. nro.	R	Z	X	R <sup>x</sup>
90.	CH <sub>3</sub> O		-CH=CH-	H
91.	HO		-CH=CH-	H
92.	CH <sub>3</sub> O		-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>
93.	LiO		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Li

Esim. nro	R	Z	X	R <sup>x</sup>
94.	KO		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	K
95.	HO		-CH=CH-	H
96.	HO		-C≡C-	H
97.	HO		-C≡C-	H

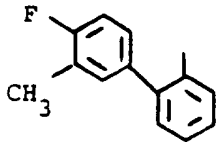
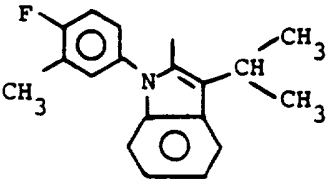
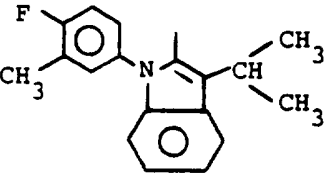
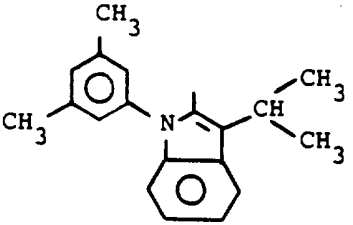
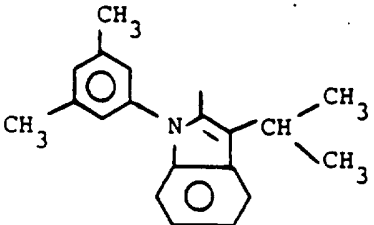
Esim. nro	R	Z	X	R <sup>x</sup>
98.	LiO		-C≡C-	Li
99.	LiO		-CH <sub>2</sub> -	Li
100.	HO		-CH <sub>2</sub> -	H
101.	HO		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H

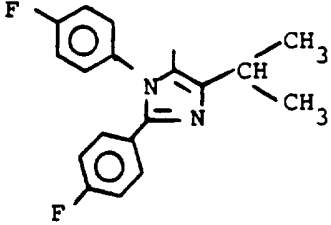
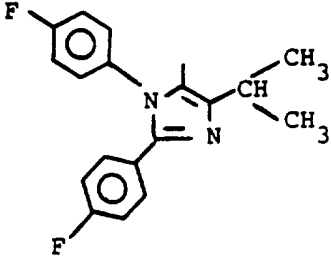
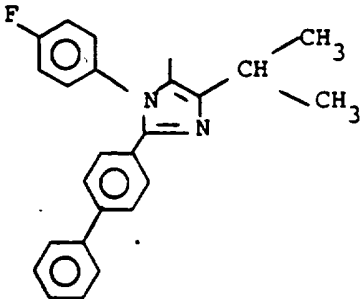
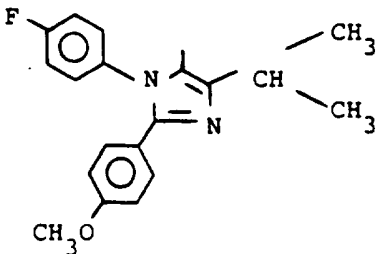
Esim. nro	R	Z	X	R <sup>x</sup>
102.	NaO		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Na
103.	LiO		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Li
104.	HO		-CH <sub>2</sub> -	H
105.	CH <sub>3</sub> O		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>

<u>Esim.</u>	<u>R</u>	<u>Z</u>	<u>X</u>	<u>R<sup>x</sup></u>
106.	HO		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H
107.	HO		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H
108.	KO		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	K
109.	HO		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H





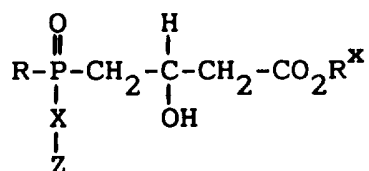
Esim. nro	R	Z	X	R <sup>x</sup>
114.	OH		-CH <sub>2</sub> -	H
115.	LiO		-C≡C-	Li
116.	LiO		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Li
117.	LiO		-C≡C-	Li
118.	LiO		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Li

Esim. nrº	R	Z	X	R <sup>x</sup>
119.	LiO		-C≡C-	Li
120.	LiO		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Li
121.	LiO		-C≡C-	Li
122.	LiO		-C≡C-	Li

## Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava

5



10

jossa

R on OH tai alempi alkoksi,

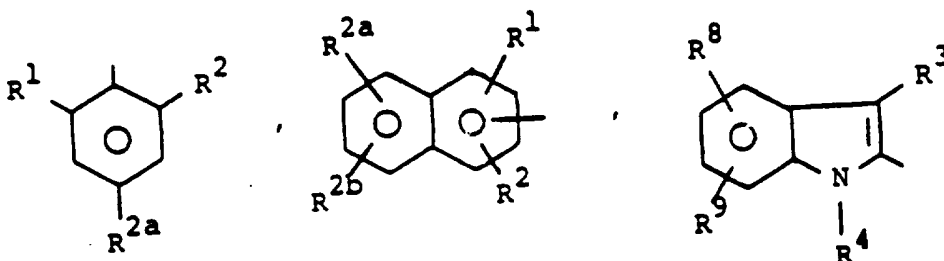
R<sup>x</sup> on vety tai alempi alkyyli,

X on -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -C≡C- tai -CH<sub>2</sub>O- (jossa O on sitoutunut Z:aan) ja

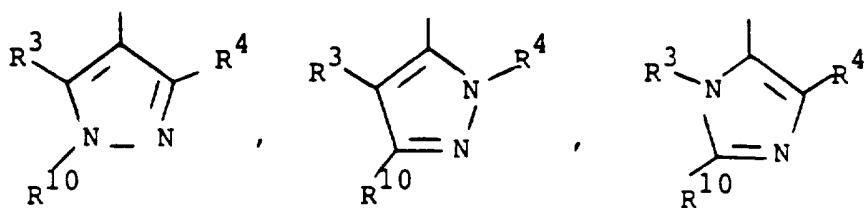
15

Z on hydrofobinen ankkuri, joka on ryhmä, jolla on jokin seuraavista kaavoista

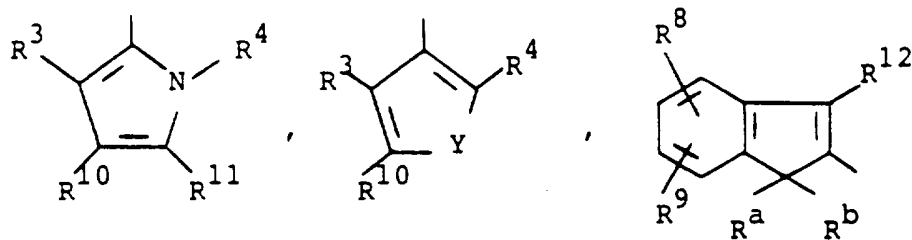
20



25

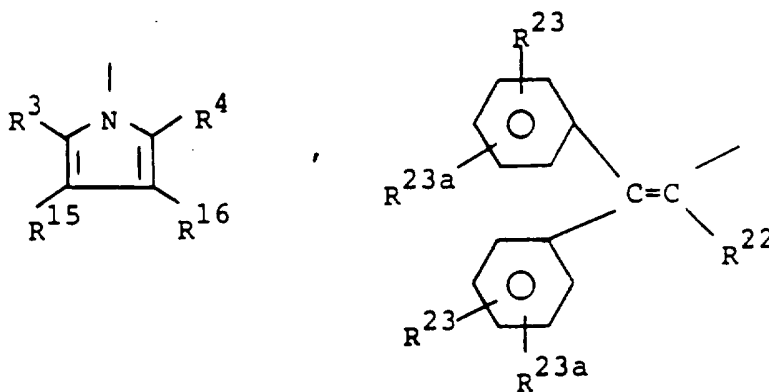


30

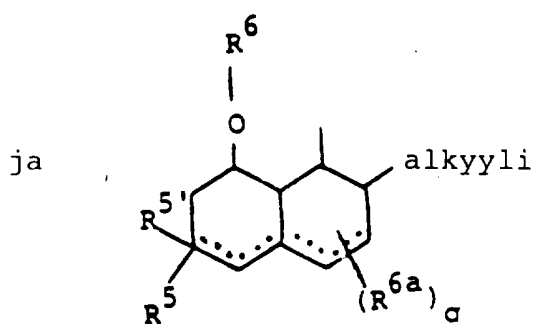


35

5



10



15

joissa R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup> ja R<sup>2b</sup> voivat olla samoja tai erilaisia ja ovat kukin itsenäisesti H, halogeeni, alempi alkyly, halogeenialkyly, fenyly, substituoitu fenyly tai OR<sup>7</sup>,

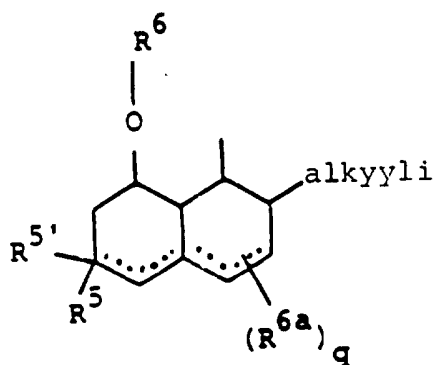
20

jossa R<sup>7</sup> on H, alkanoyly, bentsoyly, fenyly, halogeenifenyly, fenyly-(alempi alkyly), alempi alkyly, kinnamyly, halogeenialkyly, allyly, sykloalkyly-(alempi alkyly), adamantyly-(alempi alkyly) tai (substituoitu fenyly)-(alempi alkyly);

25

Z:n ollessa

30



35

$R^5$  ja  $R^5'$  voivat olla samoja tai erilaisia ja ovat kumpikin itsenäisesti vety, alempi alkyyli tai OH,

$R^6$  on (alempi alkyyli)- $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ , kuten  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ ,  
 $\text{CH}_3$   $\text{R}^7$

5

tai aryyli- $\text{CH}_2-$ ,

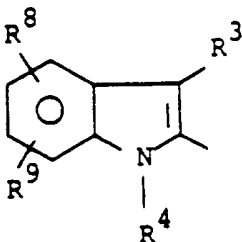
$R^{6a}$  on alempi alkyyli, OH, okso tai halogeeni, q on 0, 1, 2 tai 3 ja

$R^7$  on vety tai alempi alkyyli;

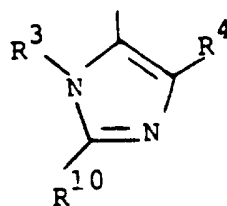
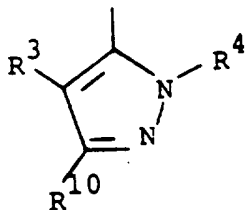
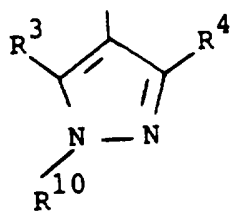
10

Z:n ollessa

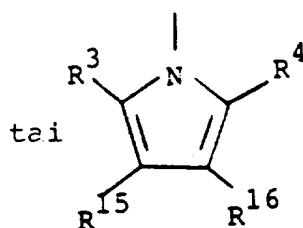
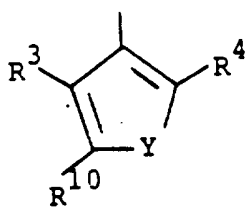
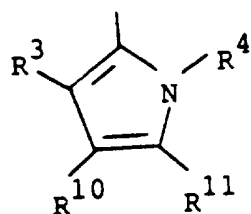
15



20

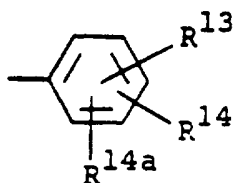


25



30

toinen substituentista  $R^3$  ja  $R^4$  on ryhmä, jolla on kaava



5

ja toinen on alempi alkyyli, sykloalkyli tai fenyyli-  
(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, jossa p on 0, 1, 2, 3 tai 4;

10 jolloin R<sup>13</sup> on vety, alempi alkyyli, alempi alkoksi  
(t-butoksia lukuunottamatta), halogeeni, fenoksi tai  
bentsyylioksi,

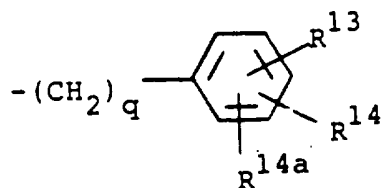
R<sup>14</sup> on vety, alempi alkyyli, alempi alkoksi,  
halogeeni, fenoksi tai bentsyylioksi ja

15 R<sup>14a</sup> on vety, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai  
halogeeni, sillä edellytyksellä, että R<sup>13</sup>:n ollessa vety  
sekä R<sup>14</sup>:n että R<sup>14a</sup>:n on oltava vety, R<sup>14</sup>:n ollessa vety  
R<sup>14a</sup>:n on oltava vety, enintään toinen substitueista R<sup>13</sup>  
ja R<sup>14</sup> saa olla trifluorimetyyli, enintään toinen substi-  
20 tuenteista R<sup>13</sup> ja R<sup>14</sup> saa olla fenoksi ja enintään toinen  
substituenteista R<sup>13</sup> ja R<sup>14</sup> saa olla bentsyylioksi;

R<sup>8</sup> on vety, C<sub>1-4</sub>-alkyyli, C<sub>3-6</sub>-sykloalkyyli, C<sub>1-4</sub>-al-  
koksi (t-butoksia lukuunottamatta), trifluorimetyyli,  
fluori, kloori, fenoksi tai bentsyylioksi, ja

25 R<sup>9</sup> on vety, C<sub>1-3</sub>-alkyyli, C<sub>1-3</sub>-alkoksi, trifluorime-  
tyyli, fluori, kloori, fenoksi tai bentsyylioksi, sillä  
edellytyksellä, että R<sup>8</sup>:n ollessa vety R<sup>9</sup>:n on oltava ve-  
ty, enintään toinen substitueista R<sup>8</sup> ja R<sup>9</sup> saa olla  
trifluorimetyyli, enintään toinen substitueista R<sup>8</sup> ja  
30 R<sup>9</sup> saa olla fenoksi ja enintään toinen substitueista  
R<sup>8</sup> ja R<sup>9</sup> saa olla bentsyylioksi,

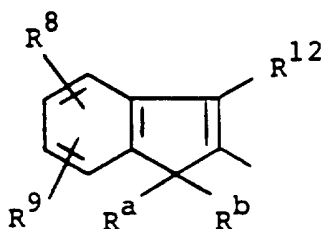
R<sup>10</sup> ja R<sup>11</sup> ovat kumpikin itsenäisesti vety, alky-  
li, sykloalkyyli, adamant-1-yyli tai



10 jossa R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> ja R<sup>14a</sup> merkitsevät samaa kuin edellä ja q on 0, 1, 2, 3 tai 4, ja

10 Y on O, S tai NR<sup>10</sup>;

Z:n ollessa

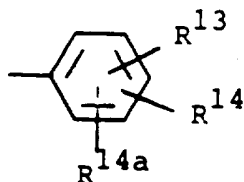


R<sup>a</sup> on vety tai primäärinen tai sekundäärinen C<sub>1-6</sub>-alkyyli ja

20 R<sup>b</sup> on primäärinen tai sekundäärinen C<sub>1-6</sub>-alkyyli tai

R<sup>a</sup> ja R<sup>b</sup> muodostavat yhdessä ryhmän, jolla on kaava -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-, jossa r on 2, 3, 4, 5 tai 6, tai cis-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-,

25 R<sup>12</sup> on alempi alkyyli, sykloalkyyli tai

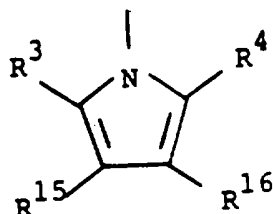


ja

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> ja R<sup>14a</sup> merkitsevät samaa kuin edellä;

35 Z:n ollessa

5



10  $R^{15}$  ja  $R^{16}$  ovat kumpikin vety, Cl, Br, CN,  $CF_3$ , fe-  
nyyli,  $C_{1-4}$ -alkyyli,  $C_{2-8}$ -alkoksykarbonyyli,  $-CH_2OR^{17}$  tai  
 $-CH_2OCONHR^{18}$ , joissa  $R^{17}$  on vety tai  $C_{1-6}$ -alkanoyyli ja  $R^{18}$   
on alkyyli tai fenyyli, joka mahdollisesti on F-, Cl-,  
Br- tai  $C_{1-4}$ -alkyyli substituoitu, tai

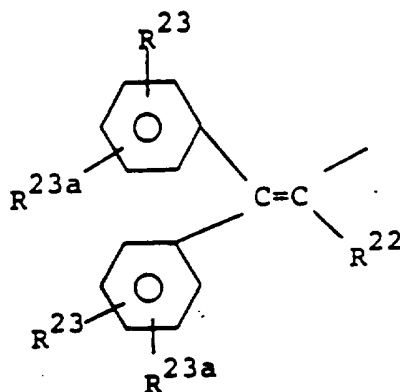
15  $R^{15}$  ja  $R^{16}$  muodostavat yhdessä ryhmän, jolla on  
kaava  $-(CH_2)_s-$ ,  $-CH_2OCH_2-$ ,  $-CON(R^{19})CO-$  tai  
 $-CON(R^{20})N(R^{21})CO-$ , joissa s on 3 tai 4,  $R^{19}$  on vety,  
 $C_{1-6}$ -alkyyli, fenyyli tai bentsyyli ja  $R^{20}$  ja  $R^{21}$  ovat kum-  
pikin itsenäisesti vety,  $C_{1-4}$ -alkyyli tai bentsyyli, ja

X on  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$  tai  $-CH_2CH_2CH_2-$ ;

20

Z:n ollessa

25



30

$R^{22}$  on alempi alkyyli, sykloalkyyli, adamant-1-

yyli tai  $-(CH_2)_t-$  ,

jossa t on 1, 2, 3 tai 4, ja

35

$R^{23}$  ja  $R^{23a}$  voivat olla samoja tai erilaisia ja ovat  
kumpikin itsenäisesti vety, alempi alkyyli, alempi alkok-

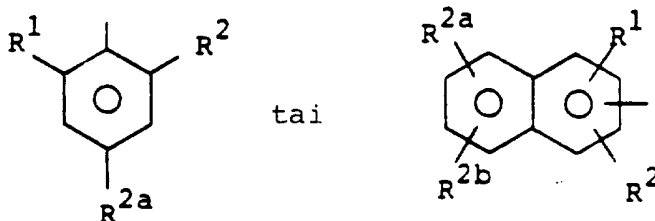


si (t-butoksia lukuunottamatta), halogeeni, fenoksi tai bentsyylioksi, sillä edellytyksellä, että  $R^{23}$ :n ollessa vety  $R^{23a}$ :n on oltava vety, enintään toinen substituentteista  $R^{23}$  ja  $R^{23a}$  on fenoksi ja enintään toinen substituentteista  $R^{23}$  ja  $R^{23a}$  on bentsyylioksi; ja

5

X:n ollessa  $-\text{CH}_2\text{O}-$  (hiili sitoutunut P:iin ja happi Z:aan) Z on

10

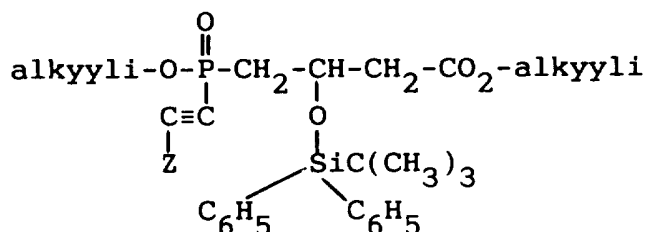


ja niiden fysiologisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että

15

(A) X:n ollessa  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  asetyleenisestä fosfinaatista, jolla on kaava

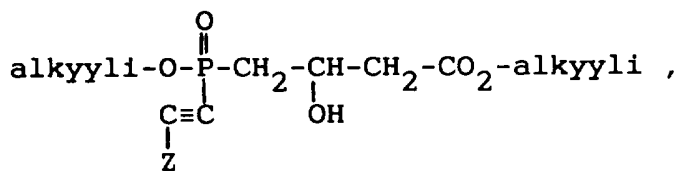
20



25

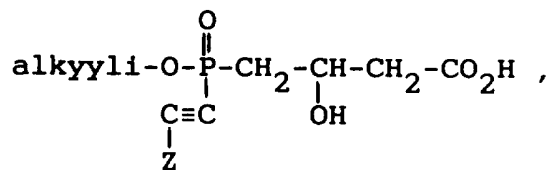
lohkaistaan silylietteriryhmä, jolloin muodostuu diesteri, jolla on kaava

30



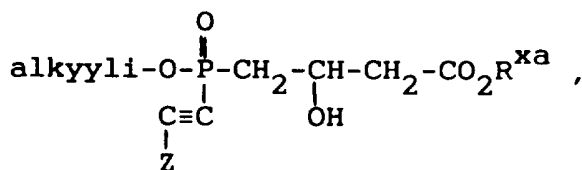
ja haluttaessa diesteri muunnetaan monoesteriksi, jolla on kaava

35



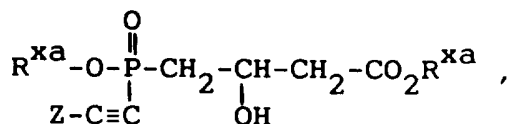
5

emässuolaksi, jolla on kaava



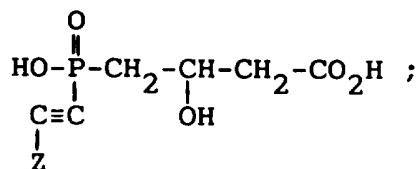
10

diemässuolaksi, jolla on kaava



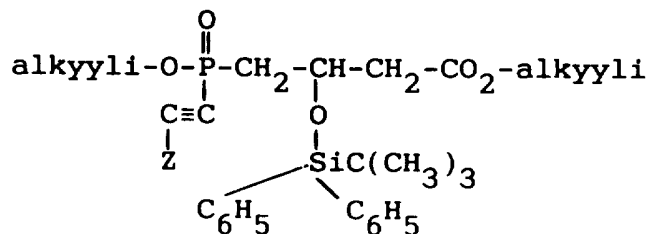
15

tai dihapoksi, jolla on kaava



20

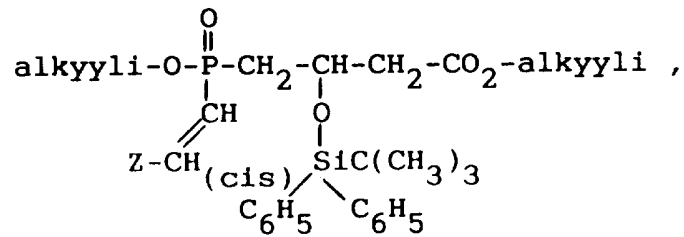
25

(B) X:n ollessa cis-CH=CH- asetyleeninen fosfi-  
naatti, jolla on kaava

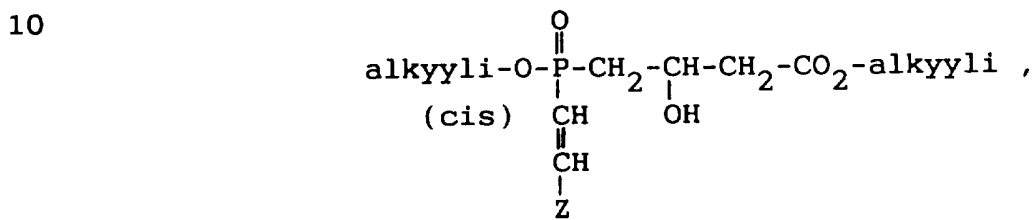
30

35

pelkistetään, jolloin muodostuu silyylieetteri, jolla on  
kaava

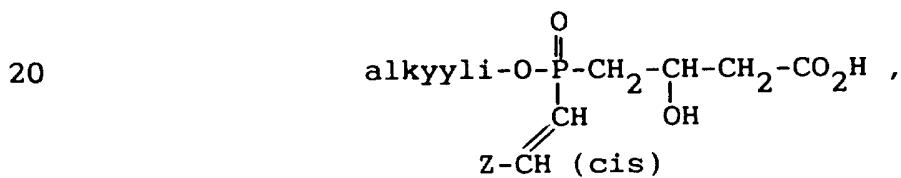


silyylieetteristä lohkaistaan silyylieetteriryhmä, jolloin muodostuu diesteri, jolla on kaava



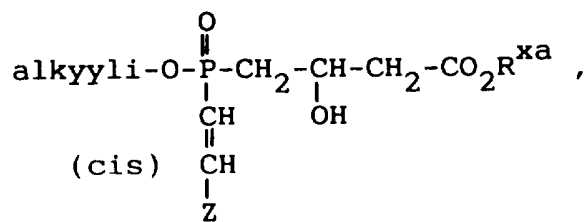
15

ja haluttaessa diesteri muunnetaan monoesteriksi, jolla on kaava



emässuolaksi, jolla on kaava

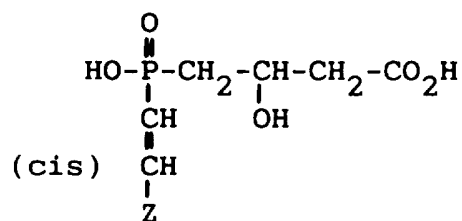
25



30

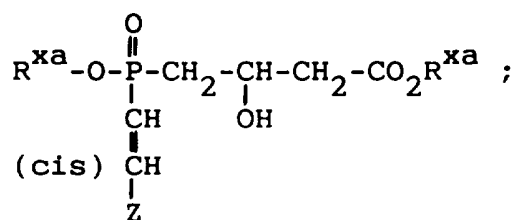
hapoksi, jolla on kaava

35



5

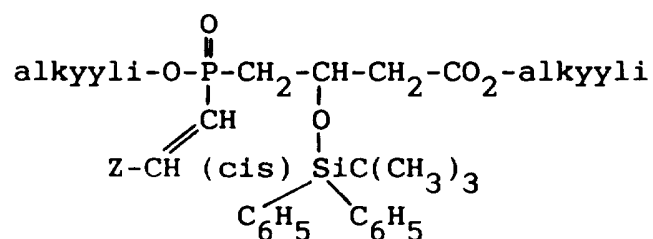
tai diemässuolaksi, jolla on kaava



10

15

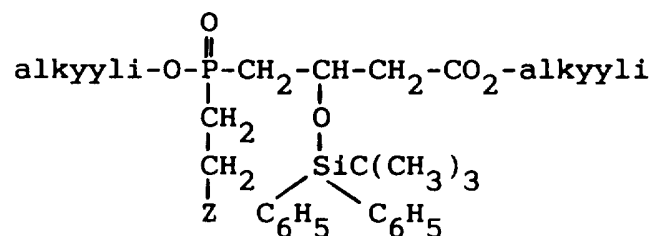
(C) X:n ollessa  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  silyylieetteri, jolla on kaava



20

pelkistetään, jolloin muodostuu silyylieetteri, jolla on kaava

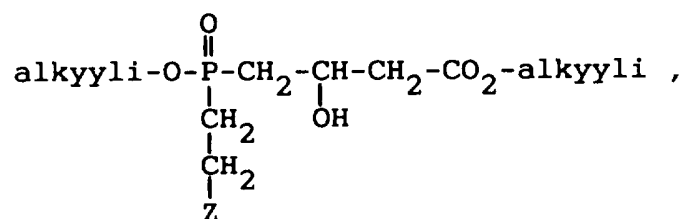
25



30

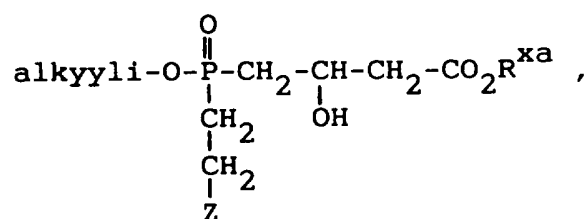
tästä silyylieetteristä lohkaistaan silyylieetteriryhmä, jolloin muodostuu diesteri, jolla on kaava

35



5

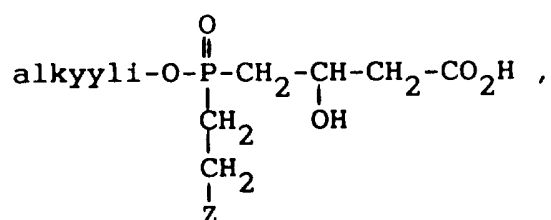
ja haluttaessa diesteri muunnetaan emässuolaksi, jolla on kaava



10

15

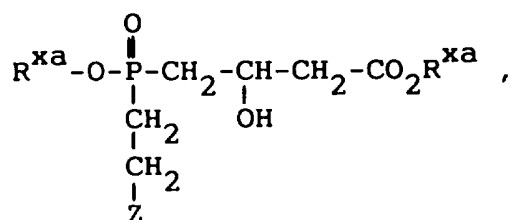
hapoksi, jolla on kaava



20

diemässuolaksi, jolla on kaava

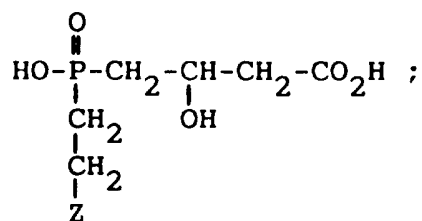
25



30

tai dihapoksi, jolla on kaava

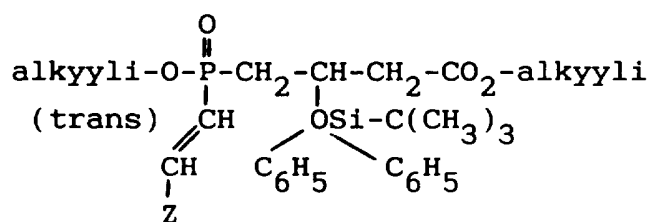
35



5

(D) X:n ollessa trans-CH=CH- silyylieetteristä,  
jolla on kaava

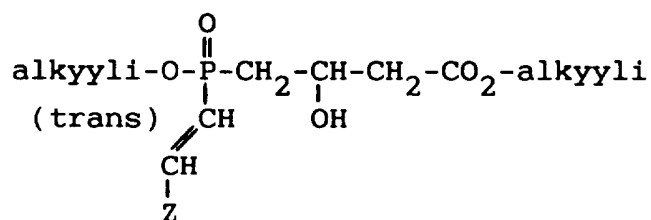
10



15

lohkaistaan silyylieetteriryhmä, jolloin muodostuu hydroksidiesteri, jolla on kaava

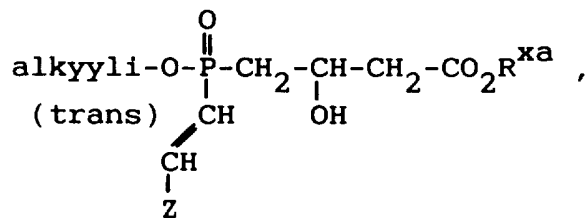
20



25

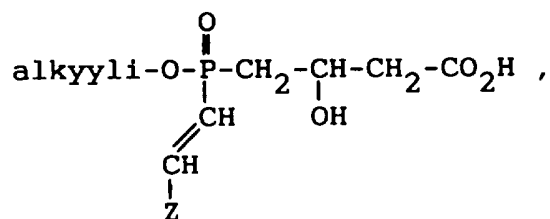
ja haluttaessa hydroksidiesteri muunnetaan emässuolaksi,  
jolla on kaava

30



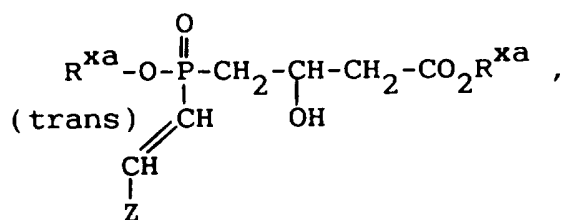
35

hapoksi, jolla on kaava



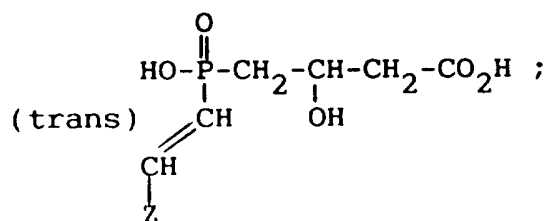
5

emäsuolaksi, jolla on kaava



10

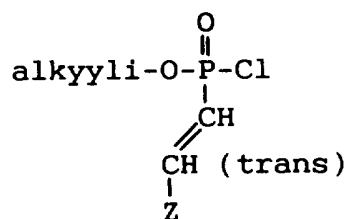
15 tai vastaavaksi dihapoksi, jolla on kaava



20

(E) X:n ollessa trans-CH=CH- fosfonokloridaatti, jolla on kaava

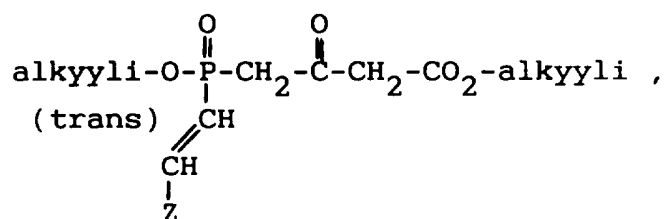
25



30

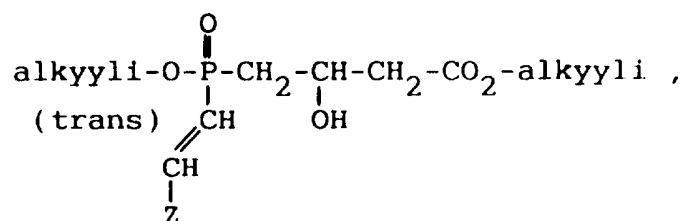
kondensoidaan alkyyliasetoasetaattidianionin kanssa, jolloin muodostuu ketofosfonaatti, jolla on kaava

35



5

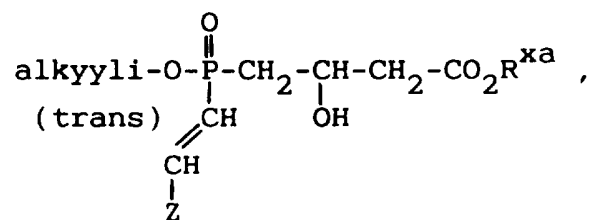
ketofosfonaatti pelkistetään, jolloin muodostuu diesteri-  
 fosfinaatti, jolla on kaava



10

15

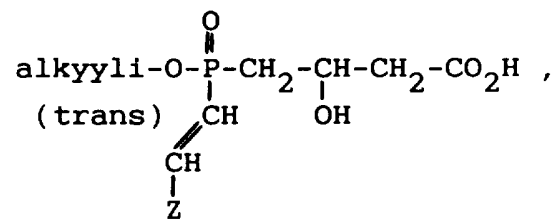
ja haluttaessa diesteri muunnetaan emässuolaksi, jolla on  
 kaava



20

25

hapoksi, jolla on kaava

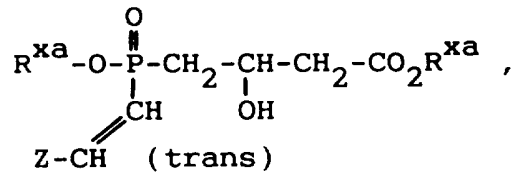


30

emässuolaksi, jolla on kaava

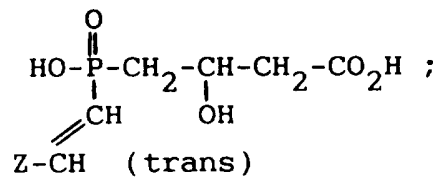
35





5

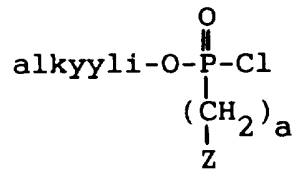
tai dihapoksi, jolla on kaava



10

(F) X:n ollessa  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  tai  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  fosfonokloridaatti, jolla on kaava

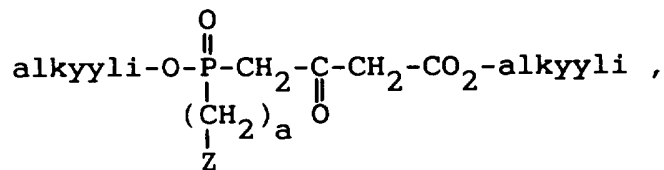
15



20

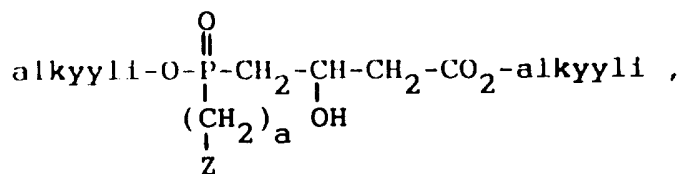
jossa a on 1, 2 tai 3, kondensoidaan alkyyliasetoasetatidionin kanssa, jolloin muodostuu ketofosfonaatti, jolla on kaava

25



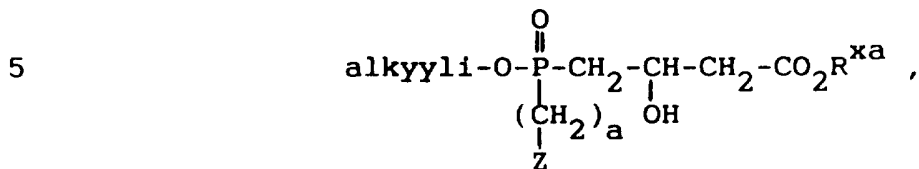
30

ketofosfonaatti pelkistetään, jolloin muodostuu diesteri, jolla on kaava



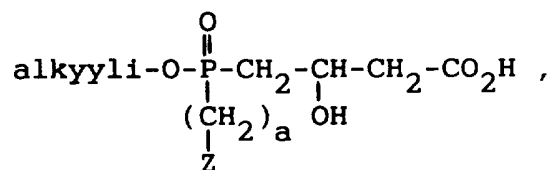
35

ja haluttaessa diesteri muunnetaan emässuolaksi, jolla on kaava



hapoksi, jolla on kaava

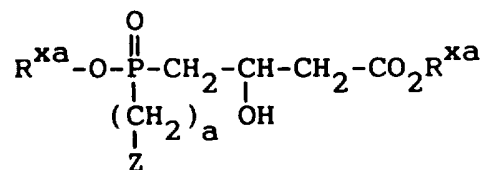
10



15

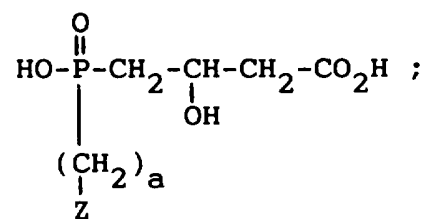
diemässuolaksi, jolla on kaava

20



tai dihapoksi, jolla on kaava

25

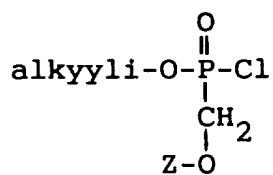


30

ja

(G) X:n ollessa -CH<sub>2</sub>O- fosfonokloridaatti, jolla on kaava

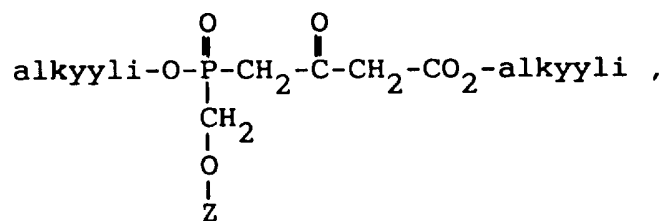
35



5

kondensoidaan alkyyliasetoasetatidianionin kanssa, jolloin muodostuu ketofosfonaatti, jolla on kaava

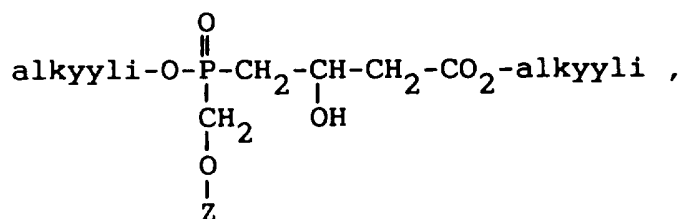
10



15

ketofosfonaatti pelkistetään, jolloin muodostuu diesterifosfinaatti, jolla on kaava

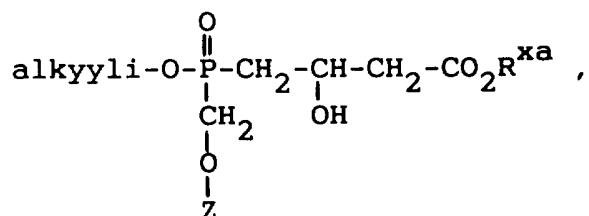
20



25

ja haluttaessa diesteri muunnetaan emässuolaksi, jolla on kaava

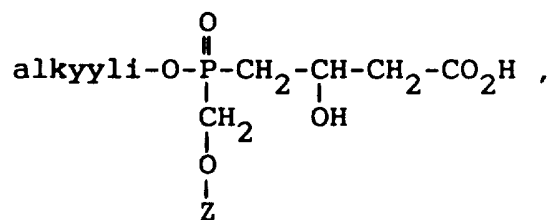
30



35

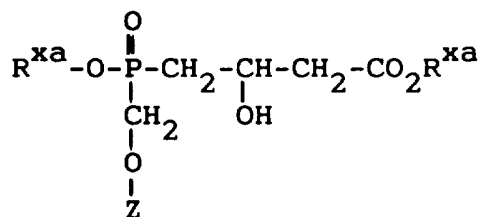
hapoksi, jolla on kaava

5



diemässuolaksi, jolla on kaava

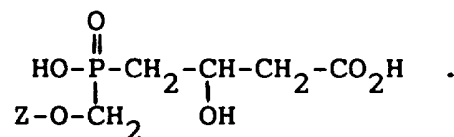
10



15

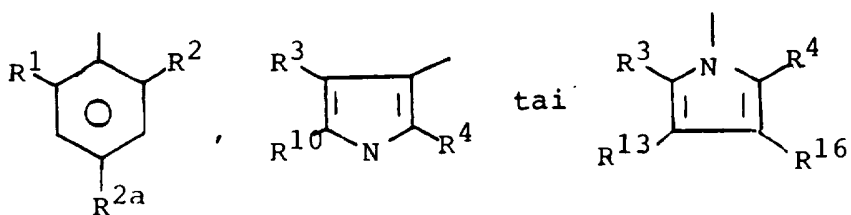
tai dihapoksi, jolla on kaava

20



2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että X on -CH=CH- tai -C≡C- R on OH tai alkoksi ja Z on

25



30

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan yhdiste, joka on

35

(S)-4-[[[(E)-2-(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etenyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo tai sen dilitiumsuola;

(S)-4-[[2-(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo tai sen metyyliesteri tai mono- tai dialkalimetal-lisuola;

5 (S)-4-[[2-(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etyyli]metoksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo tai sen metyyliesteri;

10 (5Z)-4-[[2-(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri;

(S)-4-[[2-[3-(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyylietyyli)-1H-indol-2-yyli]etyyli]metoksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri;

15 (S)-4-[[2-(1,1'-bifenyl-2-yyli)etyyli]metoksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri;

(S)-4-[[2-(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola;

20 (S)-4-[[2-(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola;

(5Z)-4-[[2-(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola;

25 (S)-4-[[2-[3-(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyylietyyli)-1H-indol-2-yyli]etyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutanihappo, dilitiumsuola;

(S)-4-[[2-(1,1'-bifenyl-2-yyli)etyyli]hydroksifosfinyyli]-3-butaanihappo, dilitiumsuola;

30 (S)-4-(hydroksimetoksifosfinyyli)-3-[[2-(1,1-dimetyylietyyli)difenyyli]oksi]butaanihappo, metyyliesteri, tai sen disykloheksyyliamiinisuola (1:1);

35 (S)-4-[[2-[1-(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyylietyyli)-1H-indol-2-yyli]etyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo tai sen dilitiumsuola tai metyyliesteri;

(S)-4-[[2-[1-(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyylietyyli)-1H-indol-2-yyli]etyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo tai sen dilitiumsuola tai metyyliesteri;

(E)-4-[[2-[3-(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyylietyyli)-1H-indol-2-yyli]etenyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo tai sen dilitiumsuola tai metyyliesteri;

4-[[2-(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo tai sen dilitiumsuola tai metyyliesteri;

(E)-4-[[2-(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etenyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo tai sen dilitiumsuola tai metyyliesteri;

(S)-4-[[[2,4-dimetyyli-6-[(4-fluorifenyyli)metoksi]fenyyli]etyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo tai sen dilitiumsuola tai metyyliesteri;

(S)-4-[[[2,4-dimetyyli-6-[(4-fluorifenyyli)metoksi]fenyyli]etenyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo tai sen dilitiumsuola tai metyyliesteri;

(S)-4-[[2-(3,5-dimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo tai sen dilitiumsuola tai metyyliesteri;

(S)-4-[[2-(4'-fluori-3,5-dimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)etyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo tai sen dilitiumsuola tai metyyliesteri;

(S)-4-[[2-(1,1'-bifenyl-2-yyli)etenyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo tai sen dilitiumsuola tai metyyliesteri;

(S)-4-[[2-[5-(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyylietyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli]etenyyli]metoksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri;

(S)-4-[2-[5-(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyylietyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli]etenyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola;

35

(E)-4-[[2-[5-(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyylietyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli]etenyyli]metoksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri;

5 (E)-4-[[2-[5-(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyylietyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli]etenyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola;

(S)-4-[[2-[5-(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyylietyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli]etyyli]metoksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri;

10 (S)-4-[[2-[5-(4-fluorifenyyli)-3-(1-metyylietyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli]etyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola;

(S)-4-[[2-[3-(4-fluorifenyyli)-5-(1-metyylietyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli]etyyli]metoksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri;

15 (S)-4-[[2-[3-(4-fluorifenyyli)-5-(1-metyylietyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli]etyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola;

20 (S)-4-[[2-[3-(4-fluorifenyyli)-5-(1-metyylietyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli]etyynyli]metoksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri;

(S)-4-[[2-[3-(4-fluorifenyyli)-5-(1-metyylietyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli]etyynyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola;

25 (S)-4-[[[4-(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyylietyyli)-3-fenyyli-1H-pyratsol-5-yyli]etyynyli]metoksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri;

(S)-4-[[[4-(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyylietyyli)-3-fenyyli-1H-pyratsol-5-yyli]etyynyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola;

30 (S)-4-[[2-[4-(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyylietyyli)-3-fenyyli-1H-pyratsol-5-yyli]etyyli]metoksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri;

35 (S)-4-[[2-[4-(4-fluorifenyyli)-1-(1-metyylietyyli)-3-fenyyli-1H-pyratsol-5-yyli]etyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola;

(S)-4-[[[1-(4-fluorifenyyli)-4-(1-metyylietyyli)-2-fenyyli-1H-imidatsol-5-yyli]etynyyli]metoksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri;

5 (S)-4-[[[1-(4-fluorifenyyli)-4-(1-metyylietyyli)-2-fenyyli-1H-imidatsol-5-yyli]etynyyli]metoksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri;

(S)-4-[[2-[1-(4-fluorifenyyli)-4-(1-metyylietyyli)-2-fenyyli-1H-imidatsol-5-yyli]etyyli]metoksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo, metyyliesteri;

10 (S)-4-[[2-[1-(4-fluorifenyyli)-4-(1-metyylietyyli)-2-fenyyli-1H-imidatsol-5-yyli]etyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo, dilitiumsuola;

15 (S)-4-[[[2-(sykloheksyylimetyyli)-4,6-dimetyylifenyyli]etynyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo tai sen dilitiumsuola tai metyyliesteri;

4-[[2-[2-(sykloheksyylimetyyli)-4,6-dimetyylifenyyli]etynyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo tai sen dilitiumsuola tai metyyliesteri;

20 (S)-4-[[2-[2-(sykloheksyylimetyyli)-4,6-dimetyylifenyyli]etyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo tai sen dilitiumsuola tai metyyliesteri;

4-[[[(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yl)oksi]metyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo tai sen dilitiumsuola tai metyyliesteri;

25 4-[[[(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)metyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutanihappo tai sen dilitiumsuola tai metyyliesteri;

30 (S)-4-[[[1-(4-fluorifenyyli)-3-metyyli-2-naftalenyli]etynyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo tai sen dilitiumsuola tai metyyliesteri;

(E)-4-[[2-[1-(4-fluorifenyyli)-3-metyyli-2-naftalenyli]etynyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihappo tai sen dilitiumsuola tai metyyliesteri;

35 (S)-4-[[2-[1-(4-fluorifenyyli)-3-metyyli-2-naftalenyli]etyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksi-butanihappo tai sen dilitiumsuola tai metyyliesteri;



4-[[3-(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)propyyli]metoksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihap-  
po, metyyliesteri;

5 4-[[3-(4'-fluori-3,3',5-trimetyyli-1,1'-bifenyl-2-yyli)propyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihap-  
po, dilitiumsuola;

10 [1S-[1<a(R\*),2<a,4a<b,8<b,8a<a]]-4-[[2-[8-(2,2-di-  
metyyli-1-oksobutoksi)dekahydro-2-metyyli-1-naftalenyy-  
li]etyyli]metoksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihap-  
po, me-  
tyyliesteri;

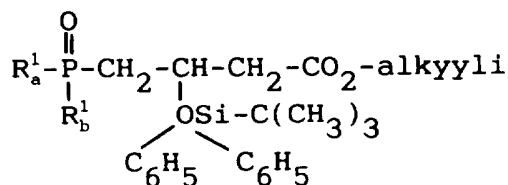
[1S-[1<a(R\*),2<a,4a<b,8<b,8a<a]]-4-[[2-[8-(2,2-di-  
metyyli-1-oksobutoksi)dekahydro-2-metyyli-1-naftalenyy-  
li]etyyli]hydroksifosfinyyli]-3-hydroksibutaanihap-  
po, di-  
litiiumsuola;

15 (S)-4-[[[3'-(4-fluorifenyyli)spiro[syklopentaani-  
1,1'-(1H-inden)]-2-yyli]etynyyli]metoksifosfinyyli]-3-  
hydroksibutaanihap-  
po, metyyliesteri; tai

20 (S)-4-[[[3'-(4-fluorifenyyli)spiro[syklopentaani-  
1,1'-(1H-inden)]-2-yyli]etynyyli]-hydroksifosfinyyli]-3-  
hydroksibutaanihap-  
po, dilitiumsuola.

4. Välituote sen kaikki stereoisomeerit mukaan  
luettuina, t u n n e t t u siitä, että mainitulla väli-  
tuotteella on kaava

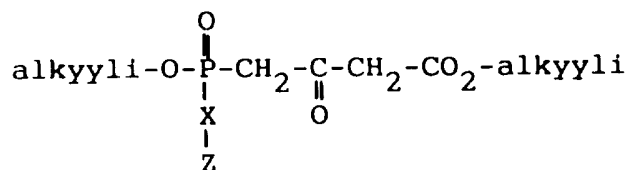
25



30

jossa  $\text{R}_a^1$  on alkoksi tai hydroksi ja  $\text{R}_b^1$  on hydroksi, Cl,  
-C≡C-Z, -CH<sub>2</sub>-Z, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Z, -CH<sub>2</sub>O-Z, -CH=CH-Z tai  
-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Z, joissa Z on hydrofobinen ankkuri; tai kaava

35

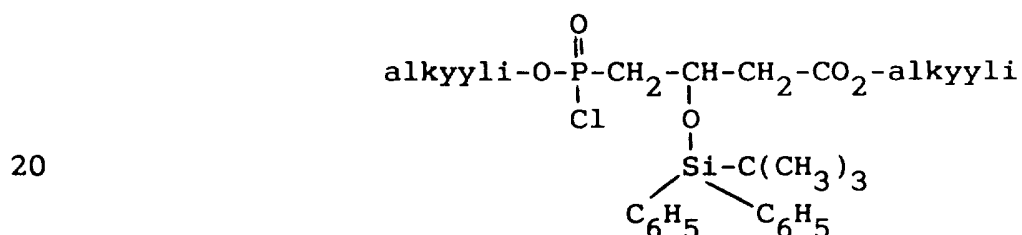


jossa X on  $-(CH_2)_a-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-C\equiv C-$  tai  $-CH_2O-$ , a on 1, 2 tai 3 ja Z on hydrobinen ankkuri.

5. Menetelmä patenttivaatimuksen 4 mukaisen väli-  
 tuotteen valmistamiseksi, jossa  $R_a^1$  on O-alkyyli ja  $R_b^1$  on  
 5 trans- $CH=CH-Z$ , t u n n e t t u siitä, että vinyyljodi-  
 dia, jolla on kaava

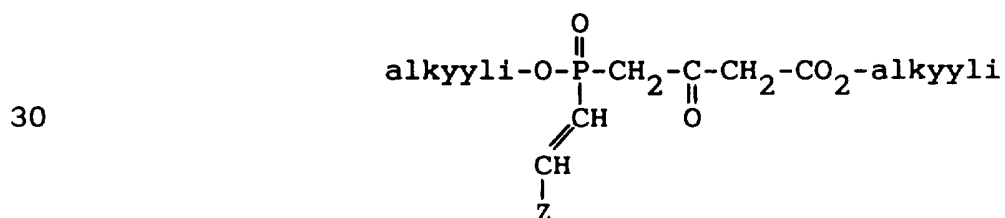


käsitellään metalloivalla aineella inertin orgaanisen  
 liuottimen läsnäollessa ja syntyvä anioni saatetaan rea-  
 15 goimaan fosfonokloridaatin, jolla on kaava



jäähdytetyn liuoksen kanssa inertin orgaanisen liuotti-  
 men läsnäollessa.

25 6. Menetelmä patenttivaatimuksen 4 mukaisen väli-  
 tuotteen valmistamiseksi, jolla on kaava



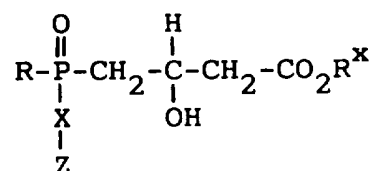
t u n n e t t u siitä, että fosfonokloridaatin, jolla on  
 35 kaava



## Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya, terapeutiskt användbara föreningar med formeln

5



10

vari

R är OH eller lägre alkoxi,

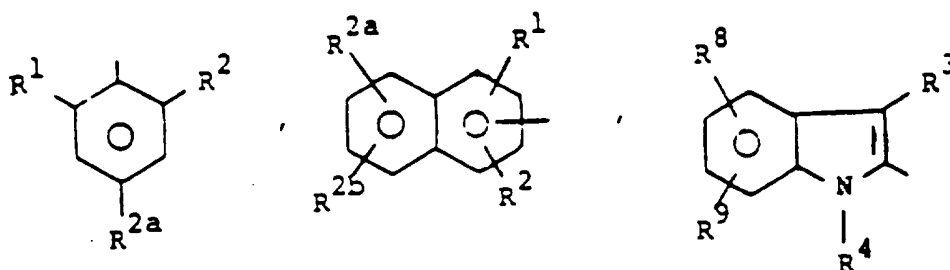
R<sup>x</sup> är väte eller lägre alkyl,

X är -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -C≡C-

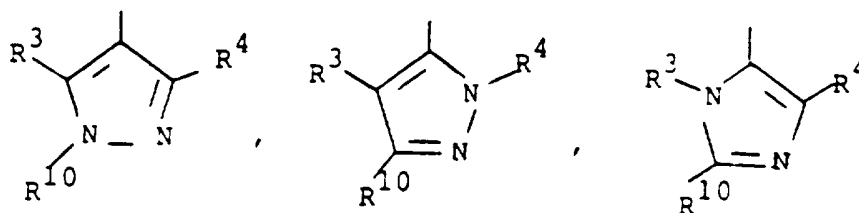
15 eller -CH<sub>2</sub>O- (vari O är bunden vid Z) och

Z är en hydrofobisk ankare som är en grupp, vilken har någon av följande formler

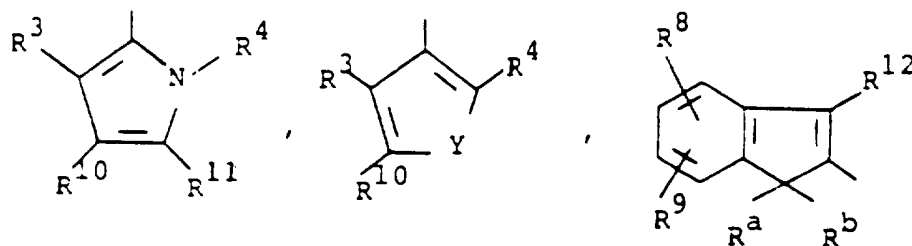
20



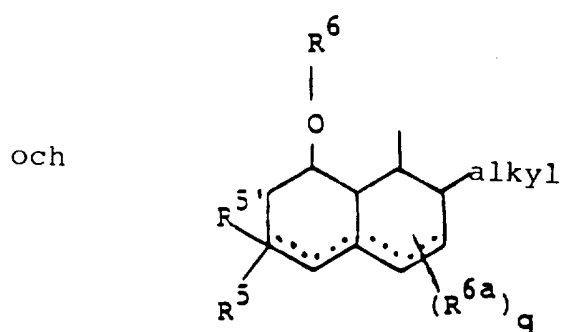
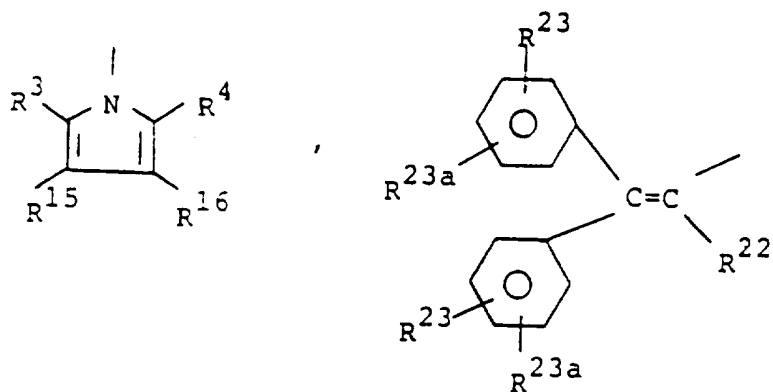
25



30

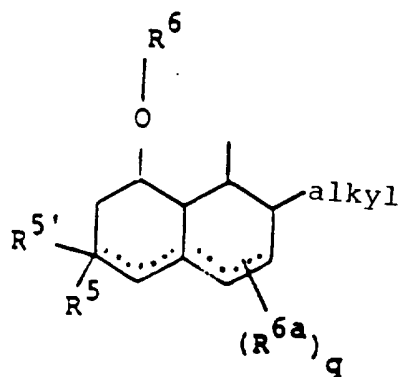


35



20 i vilka R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup> och R<sup>2b</sup> kan vara lika eller olika och betecknar var och en självständigt H, halogen, lägre alkyl, halogenalkyl, fenyl, substituerad fenyl eller OR<sup>y</sup>, vari R<sup>y</sup> är H, alkanoyl, bensoyl, fenyl, halogenfenyl, fenyl(lägre alkyl), lägre alkyl, kinnamyl, halogenalkyl, allyl, cykloalkyl(lägre alkyl), adamantyl(lägre alkyl) eller (substituerad fenyl)(lägre alkyl);

25 då Z är



35 kan R<sup>5</sup> och R<sup>5'</sup> vara lika eller olika och de betecknar båda självständigt väte, lägre alkyl eller OH,

$R^6$  är (lägre alkyl)- $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ , såsom  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C}(\overset{\text{O}}{\parallel})\text{-C}(\overset{\text{O}}{\parallel})-$ ,  
 $\text{CH}_3$   $R^7$

5 eller aryl- $\text{CH}_2-$ ,

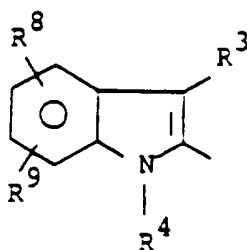
$R^{6a}$  är lägre alkyl, OH, oxo eller halogen,

$q$  är 0, 1, 2 eller 3 och

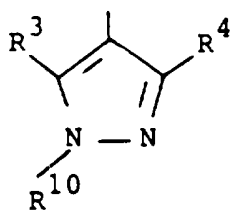
$R^7$  är väte eller lägre alkyl;

då  $Z$  är

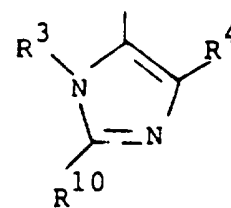
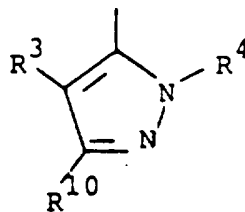
10



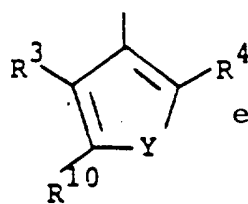
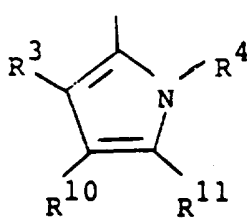
15



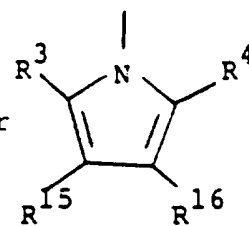
20



25



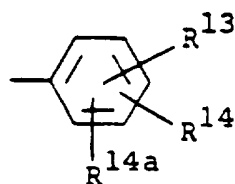
eller



30

är den ena av substituenterna  $R^3$  och  $R^4$  en grupp med formeln

35



och den andra är lägre alkyl, cykloalkyl eller fenyl-  
(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, vari p är 0, 1, 2, 3 eller 4;

varvid R<sup>13</sup> är väte, lägre alkyl, lägre alkoxi (oavsett  
t-butoxi), halogen, fenoxi eller bensyloxi,

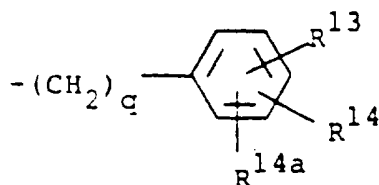
5 R<sup>14</sup> är väte, lägre alkyl, lägre alkoxi, halogen,  
fenoxi eller bensyloxi och

R<sup>14a</sup> är väte, lägre alkyl, lägre alkoxi eller halo-  
gen, under förutsättning att, då R<sup>13</sup> är väte bör både R<sup>14</sup>  
och R<sup>14a</sup> vara väte, då R<sup>14</sup> är väte bör R<sup>14a</sup> vara väte, högst  
10 den ena av substituenterna R<sup>13</sup> och R<sup>14</sup> kan vara trifluor-  
metyl, högst den ena av substituenterna R<sup>13</sup> och R<sup>14</sup> kan  
vara fenoxi och högst den ena av substituenterna R<sup>13</sup> och  
R<sup>14</sup> kan vara bensyloxi;

R<sup>8</sup> är väte, C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>3-6</sub>-cykloalkyl, C<sub>1-4</sub>-alkoxi  
15 (oavsett t-butoxi), trifluormetyl, fluor, klor, fenoxi  
eller bensyloxi och

R<sup>9</sup> är väte, C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-alkoxi, trifluormetyl,  
fluor, klor, fenoxi eller bensyloxi, under förutsättning  
att, då R<sup>8</sup> är väte bör R<sup>9</sup> vara väte, högst den ena av  
20 substituenterna R<sup>8</sup> och R<sup>9</sup> kan vara trifluormetyl, högst  
den ena av substituenterna R<sup>8</sup> och R<sup>9</sup> kan vara fenoxi och  
högst den ena av substituenterna R<sup>8</sup> och R<sup>9</sup> kan vara ben-  
syloxi,

R<sup>10</sup> och R<sup>11</sup> är båda självständigt väte, alkyl, cyk-  
25 loalkyl, adamant-1-yl eller

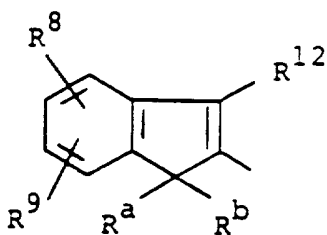


30 vari R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> och R<sup>14a</sup> betecknar samma som ovan och q är 0,  
1, 2, 3 eller 4, och

Y är O, S eller NR<sup>10</sup>;

35 då Z är

5

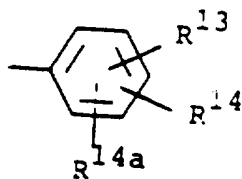


är  $R^a$  väte eller primär eller sekundär  $C_{1-6}$ -alkyl  
och

$R^b$  är primär eller sekundär  $C_{1-6}$ -alkyl eller  
10  $R^a$  och  $R^b$  bildar tillsammans en grupp med for-  
meln  $-(CH_2)_r-$ , vari  $r$  är 2, 3, 4, 5 eller 6, eller *cis*-  
 $CH_2-CH=CH-CH_2-$ ,

$R^{12}$  är lägre alkyl, cykloalkyl eller

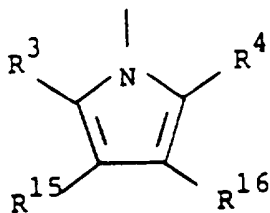
15



20 och

$R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  och  $R^{14a}$  betecknar samma som ovan;  
då  $Z$  är

25



30

är  $R^{15}$  och  $R^{16}$  båda väte, Cl, Br, CN,  $CF_3$ , fenyl,  
 $C_{1-4}$ -alkyl,  $C_{2-8}$ -alkoxikarbonyl,  $-CH_2OR^{17}$  eller  $-CH_2CONHR^{18}$ ,  
i vilka  $R^{17}$  är väte eller  $C_{1-6}$ -alkanoyl och  $R^{18}$  är alkyl  
eller fenyl, vilken eventuellt är F-, Cl-, Br- eller  $C_{1-4}$ -  
alkylsubstituerad, eller

35

$R^{15}$  och  $R^{16}$  bildar tillsammans en grupp med formeln  
 $-(CH_2)_s-$ ,  $-CH_2OCH_2-$ ,  $-CON(R^{19})CO-$  eller  $-CON(R^{20})N(R^{21})CO-$ , i



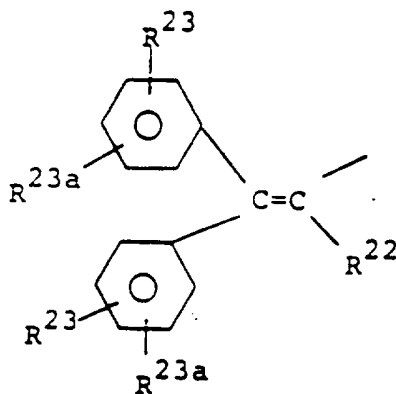
vilka s är 3 eller 4,  $R^{19}$  är väte,  $C_{1-6}$ -alkyl, fenyl eller bensyl och  $R^{20}$  och  $R^{21}$  är båda självständigt väte,  $C_{1-4}$ -alkyl eller bensyl, och

X är  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$  eller  $-CH_2CH_2CH_2-$ ;

5

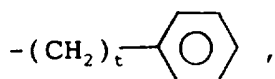
då Z är

10



15

är  $R^{22}$  lägre alkyl, cykloalkyl, adamant-1-yl eller



vari t är 1, 2, 3 eller 4, och

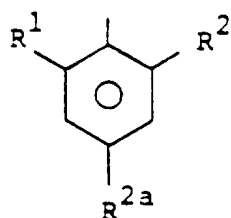
20

$R^{23}$  och  $R^{23a}$  kan vara lika eller olika och betecknar båda självständigt väte, lägre alkyl, lägre alkoxi (oavsett t-butoxi), halogen, fenoxi eller bensyloxi, under förutsättning att, då  $R^{23}$  är väte bör  $R^{23a}$  vara väte, högst den ena av substituenterna  $R^{23}$  och  $R^{23a}$  är fenoxi och högst den ena av substituenterna  $R^{23}$  och  $R^{23a}$  är bensyloxi; och

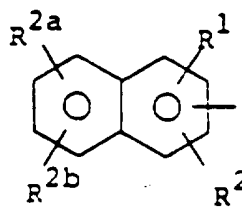
25

då X är  $-CH_2O-$  (kolen bunden vid P och syret vid Z), är Z

30



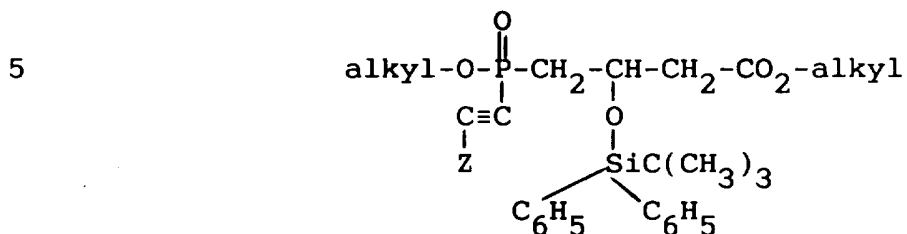
eller



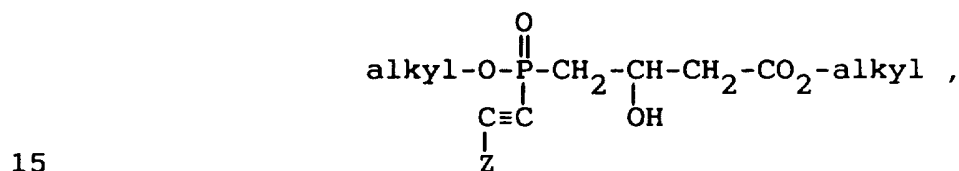
35

samt fysiologiskt godtagbara salter därav, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att

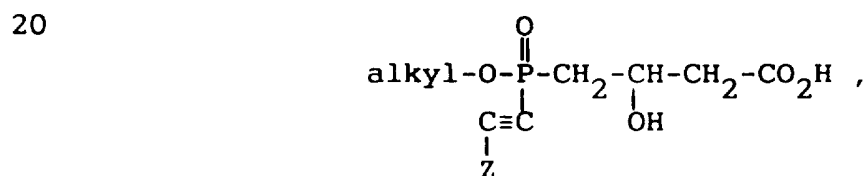
(A) då X är  $-C\equiv C-$ , avlägsnas en silyletergrupp från ett acetyleniskt fosfinat med formeln



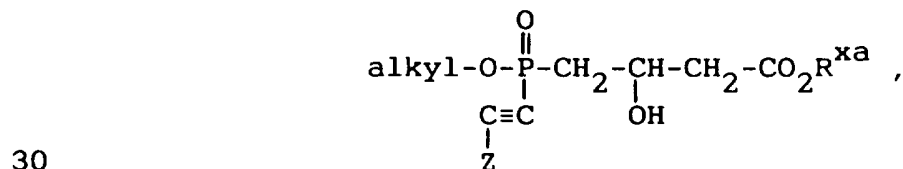
10 varvid bildas en diester med formeln



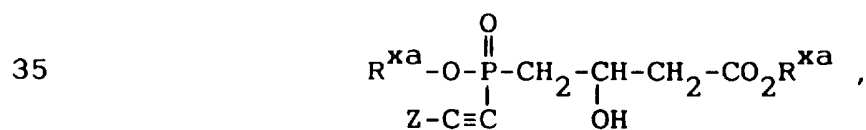
och, ifall önskvärt, överförs diestern till en monoester med formeln



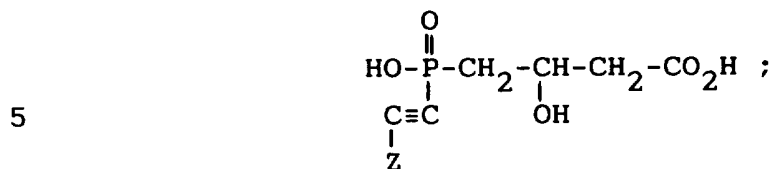
25 till ett basiskt salt med formeln



till ett dibassalt med formeln



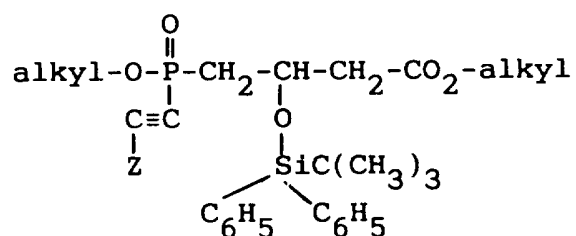
eller till en disyra med formeln



(B) då X är cis-CH=CH-, reduceras ett acetyleniskt fosfinat med formeln

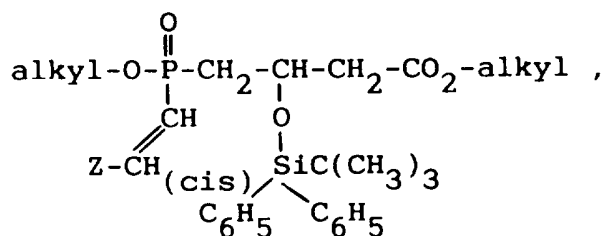
10

15



varvid bildas en silyleter med formeln

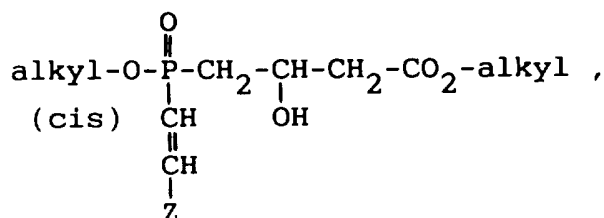
20



25

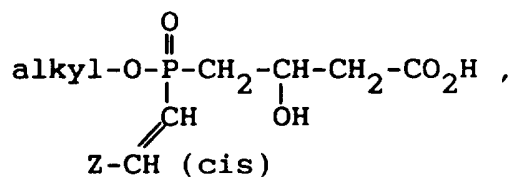
silyletergruppen avlägsnas från silyletern, varvid bildas en diester med formeln

30



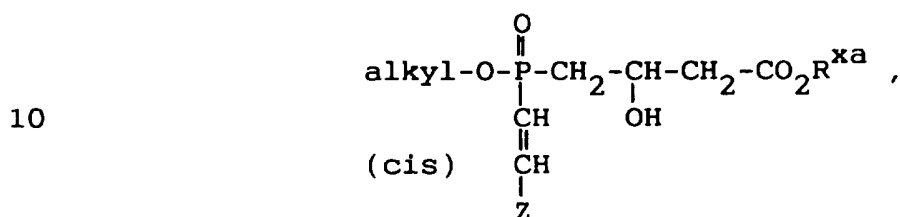
35

och, ifall önskvärt, överförs diestern till en monoester med formeln



5

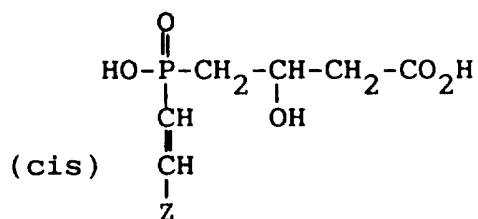
till ett basiskt salt med formeln



10

till en syra med formeln

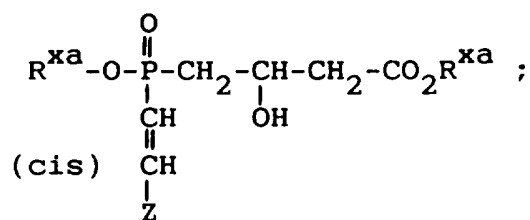
15



20

eller till ett dibassalt med formeln

25

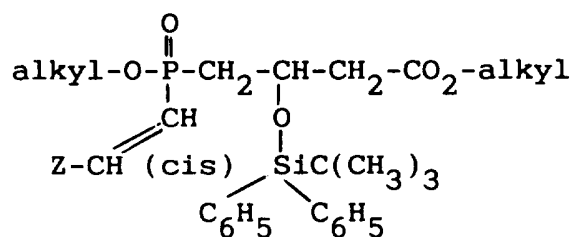


30

(C) då X är  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$ , reduceras en silylester med formeln

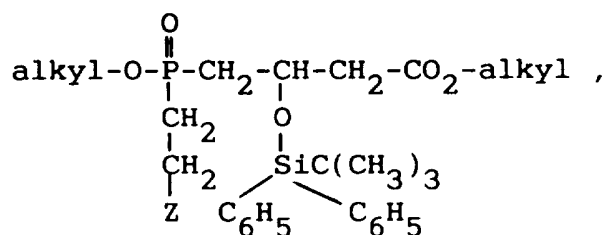
35

5



varvid bildas en silyleter med formeln

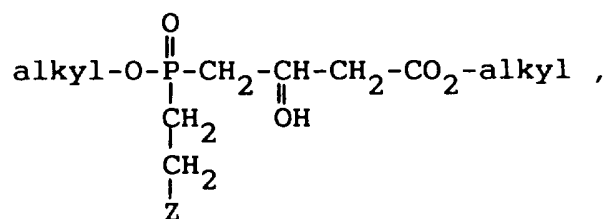
10



15

silyletergruppen avlägnas från denna silyleter, varvid bildas en diester med formeln

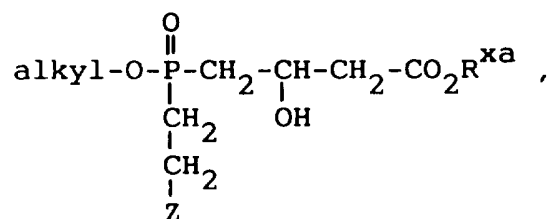
20



25

och, ifall önskvärt, överförs diestern till ett basiskt salt med formeln

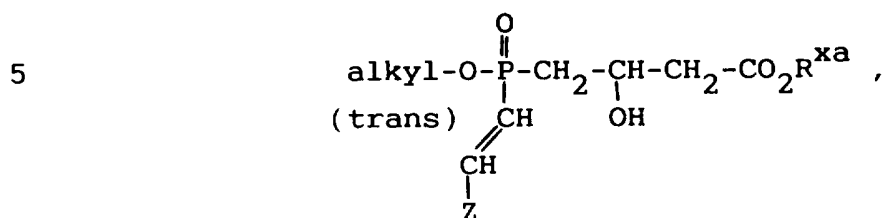
30



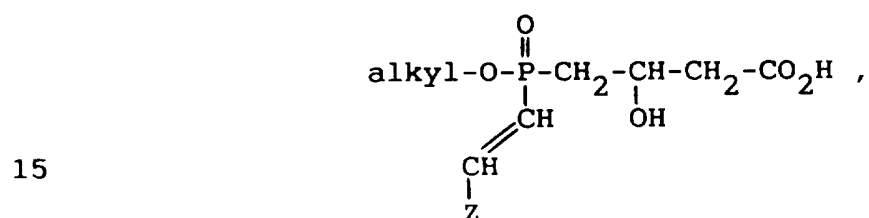
till en syra med formeln



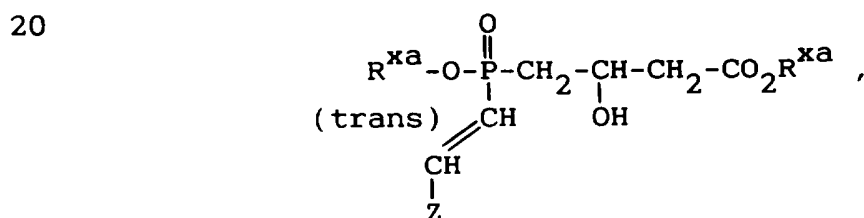
och, ifall önskvärt, överförs hydroxidiestern till ett basiskt salt med formeln



10 till en syra med formeln

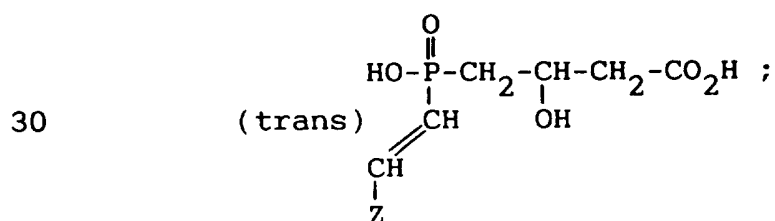


till ett basiskt salt med formeln



25

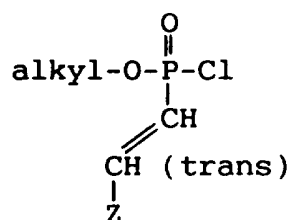
eller till en motsvarande disyra med formeln



35

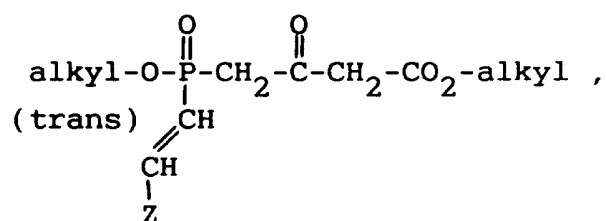
(E) då X är trans-CH=CH-, kondenseras ett fosfonokloridat med formeln

5



med en alkylacetoacetatdianjon, varvid bildas ett keto-  
fosfonat med formeln

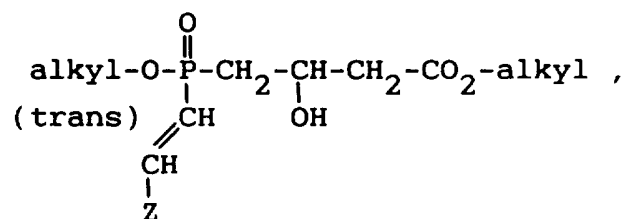
10



15

ketofosfonatet reduceras, varvid bildas ett diesterfos-  
finat med formeln

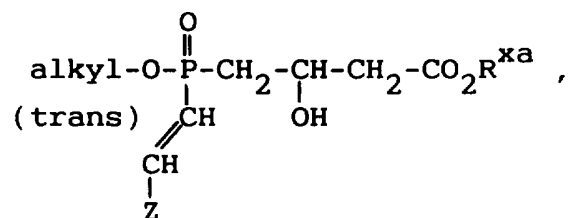
20



25

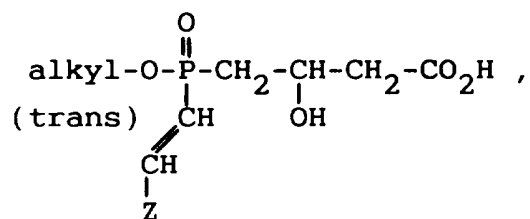
och, ifall önskvärt, överförs diestern till ett basiskt  
salt med formeln

30



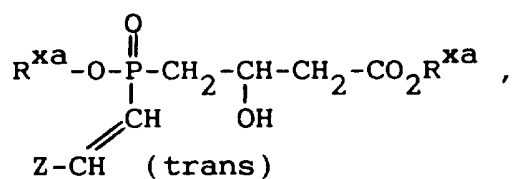
till en syra med formeln





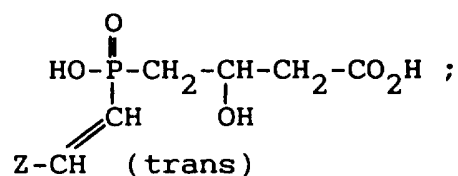
5

till ett basiskt salt med formeln



10

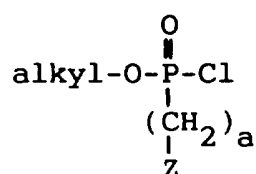
eller till en disyra med formeln



15

20

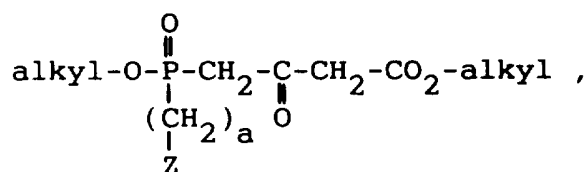
(F) då X är  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  eller  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , kondenseras ett fosfonokloridat med formeln



25

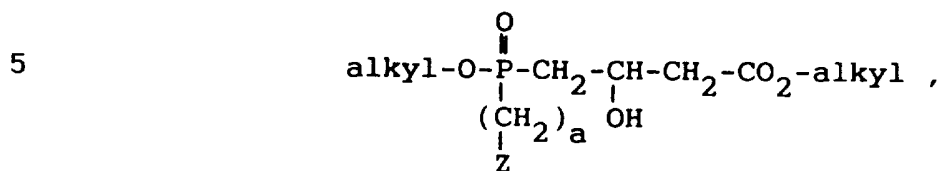
vari a är 1, 2 eller 3, med en alkylacetoacetatdianjon, varvid bildas ett ketofosfonat med formeln

30

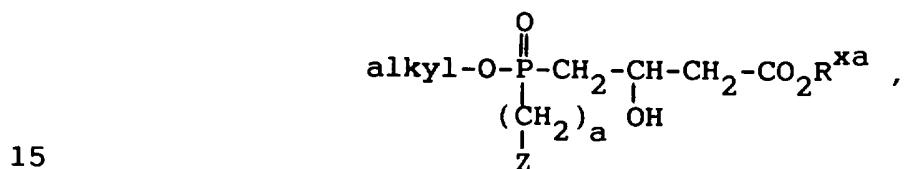


35

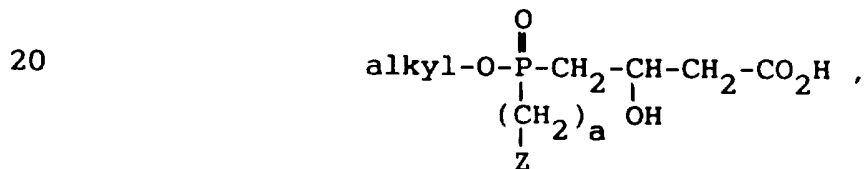
ketofosfonatet reduceras, varvid bildas en diester med formeln



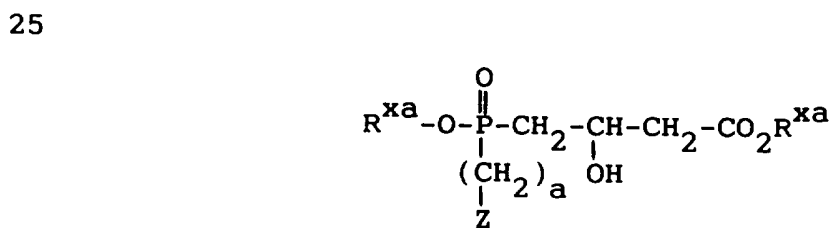
och, ifall önskvärt, överförs diestern till ett basiskt salt med formeln



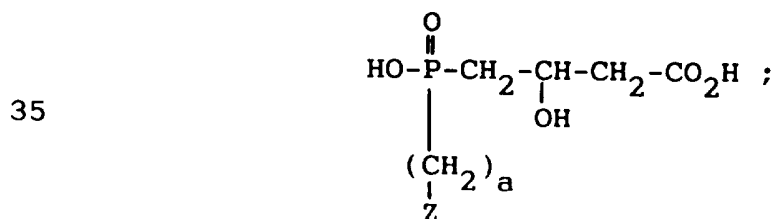
till en syra med formeln



till ett dibassalt med formeln

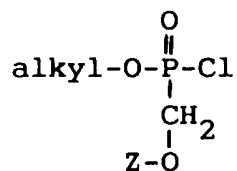


eller till en disyra med formeln



(G) då X är  $-\text{CH}_2\text{O}-$ , kondenseras ett fosfonokloridat med formeln

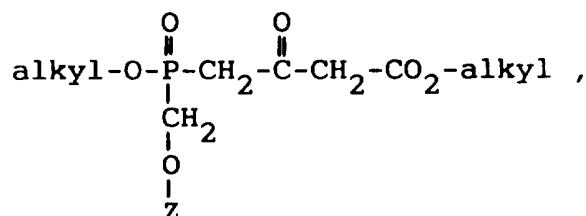
5



10

med en alkylacetoacetatdianjon, varvid bildas ett ketofosfonat med formeln

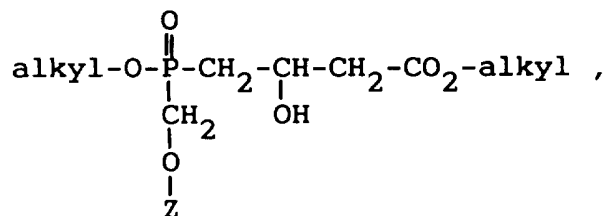
15



20

ketofosfonatet reduceras, varvid bildas ett diesterfosfinat med formeln

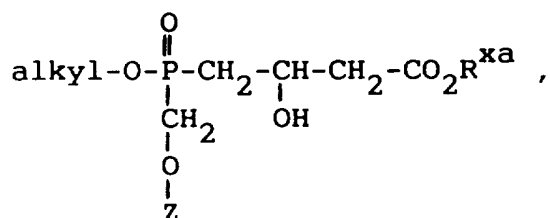
25



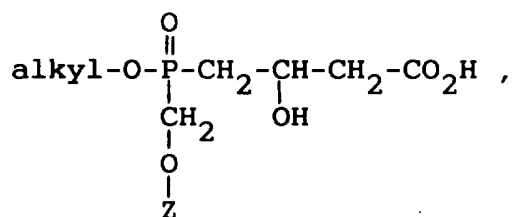
30

och, ifall önskvärt, överförs diestern till ett basiskt salt med formeln

35

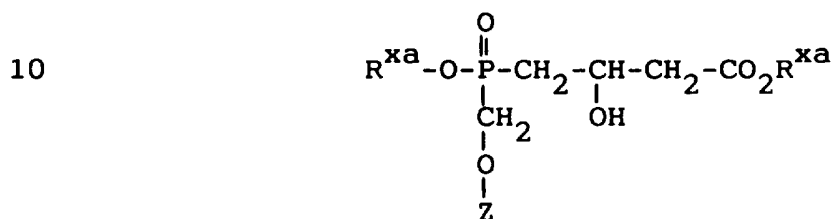


till en syra med formeln



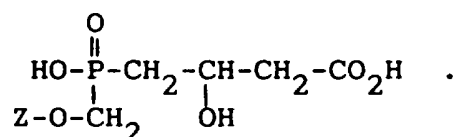
5

till ett dibassalt med formeln



10

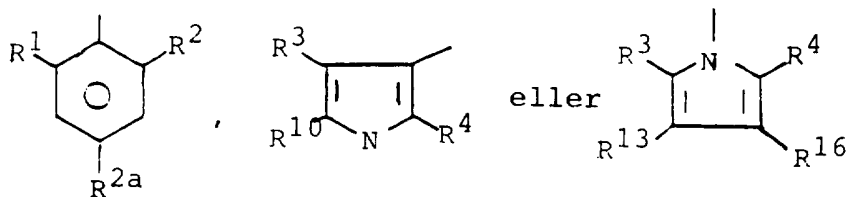
15 eller till en disyra med formeln



20

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att X är -CH=CH- eller  
-C≡C-, R är OH eller alkoxi och Z är

25



30

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att man framställer en förening som  
är

35

(S)-4-[[[(E)-2-(4'-fluor-3,3',5-trimetyl-1,1'-  
bifenyl-2-yl)etenyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra  
eller dess dilitiumsalt;

(S)-4-[[2-(4'-fluor-3,3',5-trimetyl-1,1'-bifenyl-2-yl)etyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra eller dess metylester eller mono- eller dialkalimetallsalt;

5 (S)-4-[[2-(4'-fluor-3,3',5-trimetyl-1,1'-bifenyl-2-yl)etynyl]metoxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra eller dess metylester;

(5Z)-4-[[2-(4'-fluor-3,3',5-trimetyl-1,1'-bifenyl-2-yl)etenyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra, metylester;

10 (S)-4-[[2-[3-(4-fluorfenyl)-1-(1-metyletyl)-1H-indol-2-yl]etyl]metoxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra, metylester;

(S)-4-[[2-(1,1'-bifenyl-2-yl)etyl]metoxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra, metylester;

15 (S)-4-[[2-(4'-fluor-3,3',5-trimetyl-1,1'-bifenyl-2-yl)etyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra, dilithiumsalt;

(S)-4-[[2-(4'-fluor-3,3',5-trimetyl-1,1'-bifenyl-2-yl)etynyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra, dilithiumsalt;

20 (5Z)-4-[[2-(4'-fluor-3,3',5-trimetyl-1,1'-bifenyl-2-yl)etenyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra, dilithiumsalt;

25 (S)-4-[[2-[3-(4-fluorfenyl)-1-(1-metyletyl)-1H-indol-2-yl]etyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra, dilithiumsalt;

(S)-4-[[2-(1,1'-bifenyl-2-yl)etyl]hydroxifosfinyl]-3-butansyra, dilithiumsalt;

30 (S)-4-(hydroximetoxifosfinyl)-3-[[2-(1,1-dimetyl-etyl)difenylsilyl]oxi]butansyra, metylester, eller dess dicyklohexylaminsalt (1:1);

(S)-4-[[2-[1-(4-fluorfenyl)-3-(1-metyletyl)-1H-indol-2-yl]etynyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra eller dess dilithiumsalt eller metylester;

35 (S)-4-[[2-[1-(4-fluorfenyl)-3-(1-metyletyl)-1H-indol-2-yl]etyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra eller dess dilithiumsalt eller metylester;

(E)-4-[[2-[3-(4-fluorfenyl)-1-(1-metyletyl)-1H-indol-2-yl]etenyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra eller dess dilitiums salt eller metylester;

5 4-[[2-(4'-fluor-3,3',5-trimetyl-1,1'-bifenyl-2-yl)etyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra eller dess dilitiums salt eller metylester;

(E)-4-[[2-(4'-fluor-3,3',5-trimetyl-1,1'-bifenyl-2-yl)etenyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra eller dess dilitiums salt eller metylester;

10 (S)-4-[[[2,4-dimetyl-6-[(4-fluorfenyl)metoxi]fenyl]etyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra eller dess dilitiums salt eller metylester;

(S)-4-[[[2,4-dimetyl-6-[(4-fluorfenyl)metoxi]fenyl]etynyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra eller dess dilitiums salt eller metylester;

15 (S)-4-[[2-(3,5-dimetyl-1,1'-bifenyl-2-yl)etyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra eller dess dilitiums salt eller metylester;

(S)-4-[[2-(4'-fluor-3,5-dimetyl-1,1'-bifenyl-2-yl)etyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra eller dess dilitiums salt eller metylester;

(S)-4-[[2-(1,1'-bifenyl-2-yl)etynyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra eller dess dilitiums salt eller metylester;

25 (S)-4-[[2-[5-(4-fluorfenyl)-3-(1-metyletyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-4-yl]etynyl]metoxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra, metylester;

(S)-4-[[2-[5-(4-fluorfenyl)-3-(1-metyletyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-4-yl]etynyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra, dilitiums salt;

30 (E)-4-[[2-[5-(4-fluorfenyl)-3-(1-metyletyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-4-yl]etenyl]metoxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra, metylester;

(E)-4-[[2-[5-(4-fluorfenyl)-3-(1-metyletyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-4-yl]etenyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra, dilitiums salt;

35

(S)-4-[[2-[5-(4-fluorfenyl)-3-(1-metyletyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-4-yl]etyl]metoxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra, metylester;

5 (S)-4-[[2-[5-(4-fluorfenyl)-3-(1-metyletyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-4-yl]etyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra, dilitiumsalt;

(S)-4-[[2-[3-(4-fluorfenyl)-5-(1-metyletyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-4-yl]etyl]metoxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra, metylester;

10 (S)-4-[[2-[3-(4-fluorfenyl)-5-(1-metyletyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-4-yl]etyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra, dilitiumsalt;

15 (S)-4-[[2-[3-(4-fluorfenyl)-5-(1-metyletyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-4-yl]etynyl]metoxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra, metylester;

(S)-4-[[2-[3-(4-fluorfenyl)-5-(1-metyletyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-4-yl]etynyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra, dilitiumsalt;

20 (S)-4-[[[4-(4-fluorfenyl)-1-(1-metyletyl)-3-fenyl-1H-pyrazol-5-yl]etynyl]metoxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra, metylester;

(S)-4-[[[4-(4-fluorfenyl)-1-(1-metyletyl)-3-fenyl-1H-pyrazol-5-yl]etynyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra, dilitiumsalt;

25 (S)-4-[[2-[4-(4-fluorfenyl)-1-(1-metyletyl)-3-fenyl-1H-pyrazol-5-yl]etyl]metoxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra, metylester;

30 (S)-4-[[2-[4-(4-fluorfenyl)-1-(1-metyletyl)-3-fenyl-1H-pyrazol-5-yl]etyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra, dilitiumsalt;

(S)-4-[[[1-(4-fluorfenyl)-4-(1-metyletyl)-2-fenyl-1H-imidazol-5-yl]etynyl]metoxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra, metylester;

35 (S)-4-[[[1-(4-fluorfenyl)-4-(1-metyletyl)-2-fenyl-1H-imidazol-5-yl]etynyl]metoxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra, metylester;

(S)-4-[[2-[1-(4-fluorfenyl)-4-(1-metyletyl)-2-fenyl-1H-imidazol-5-yl]etyl]metoxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra, metylester;

5 (S)-4-[[2-[1-(4-fluorfenyl)-4-(1-metyletyl)-2-fenyl-1H-imidazol-5-yl]etyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra, dilitiumsalt;

(S)-4-[[[2-(cyklohexylmetyl)-4,6-dimetylfenyl]etynyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra eller dess dilitiumsalt eller metylester;

10 4-[[2-[2-(cyklohexylmetyl)-4,6-dimetylfenyl]etynyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra eller dess dilitiumsalt eller metylester;

(S)-4-[[2-[2-(cyklohexylmetyl)-4,6-dimetylfenyl]etyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra eller dess dilitiumsalt eller metylester;

15 4-[[[(4'-fluor-3,3',5-trimetyl-1,1'-bifenyl-2-yl)oxi]metyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra eller dess dilitiumsalt eller metylester;

20 4-[[[(4'-fluor-3,3',5-trimetyl-1,1'-bifenyl-2-yl)metyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra eller dess dilitiumsalt eller metylester;

(S)-4-[[[1-(4-fluorfenyl)-3-metyl-2-naftalenyl]etynyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra eller dess dilitiumsalt eller metylester;

25 (E)-4-[[2-[1-(4-fluorfenyl)-3-metyl-2-naftalenyl]etenyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra eller dess dilitiumsalt eller metylester;

(S)-4-[[2-[1-(4-fluorfenyl)-3-metyl-2-naftalenyl]etyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra eller dess dilitiumsalt eller metylester;

30 4-[[3-(4'-fluor-3,3',5-trimetyl-1,1'-bifenyl-2-yl)propyl]metoxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra, metylester;

4-[[3-(4'-fluor-3,3',5-trimetyl-1,1'-bifenyl-2-yl)propyl]hydroxifosfinyl]-3-hydroxibutansyra, dilitiumsalt;

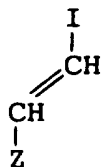
35





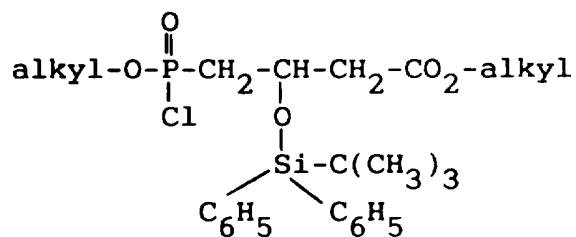
trans-CH=CH-Z, k ä n n e t e c k n a t därav, att en vinyljodid med formeln

5



behandlas med ett metalliserande medel i närvaro av ett inert organiskt lösningsmedel och den erhållande anjonen omsätts med en avkyld lösning av ett fosfonokloridat med formeln

15

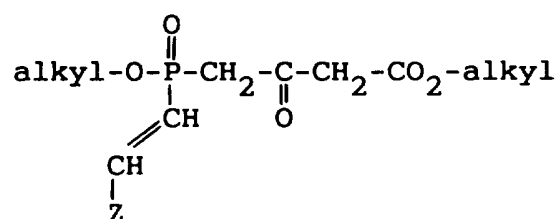


20

i närvaro av ett inert organiskt lösningsmedel.

6. Förfarande för framställning av en mellanprodukt enligt patentkravet 4 med formeln

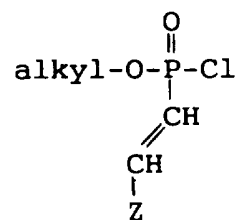
25



30

k ä n n e t e c k n a t därav, att en avkyld lösning av ett fosfonokloridat med formeln

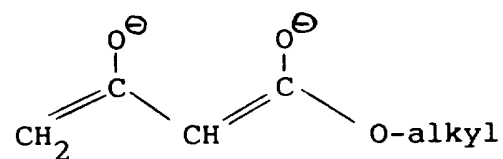
35



5

behandlas med en dianjon med formeln

10



i närvaro av ett inert organiskt lösningsmedel.