



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 64578

C (45) Patentti myönnetty 12 12 1983
Patent meddelat

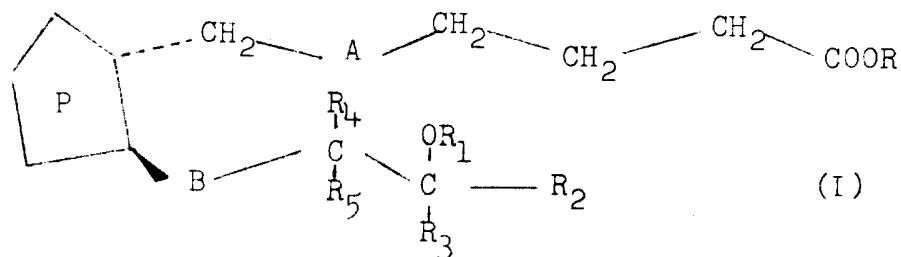
(51) Kv.lk. 3 Int.Cl. 3 C 07 C 177/00

(21) Patentihakemus — Patentansökning 760002
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 05.01.76
(23) Alkuperäpäivä — Giltighetsdag 05.01.76
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 25.07.76
(44) Nähtävöispanon ja kuuljulkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utskriften publicerad 31.08.83
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 24.01.75

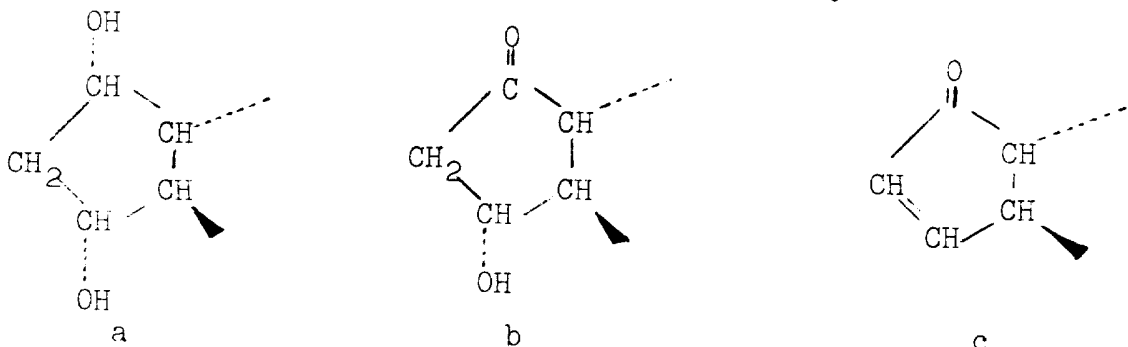
Englanti-England(GB) 3248/75

- (71) Gruppo Lepetit S.p.A., via Durando 38, 20158 Milano, Italia-
Italien(IT)
(72) Umberto Guzzi, Milano, Romeo Ciabatti, Milano, Italia-Italien(IT)
(74) Munsterhielm Ky Kb
(54) Menetelmä uusien farmakologisesti aktiivisten prostaglandiini-analo-
gien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya farmako-
logiskt aktiva prostaglandin-analoger

Tämä keksintö koskee menetelmää uusien prostaglandiini-tyyppis-
ten yhdisteiden valmistamiseksi. Uusilla prostaglandiini-analogeilla
on seuraava yleinen kaava:



jossa rengas P tarkoittaa jotakin seuraavista ryhmistä:

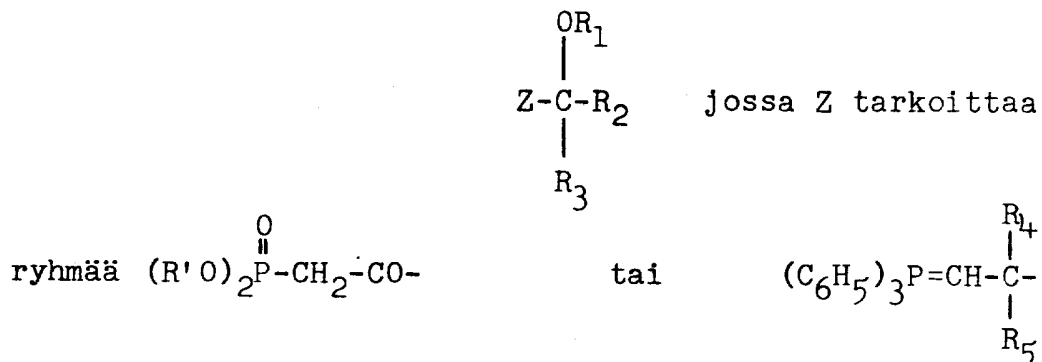


jossa A ja R tarkoittavat samaa kuin edellä, R_6 ja R_7 toisistaan riippumatta tarkoittavat vetyä tai hydroksifunktion suojaryhmää, kuten esimerkiksi 1-6 hiiliatomia sisältävää alempialkyyliä, alempialkoksi-alempialkyyliä, jossa alempialkoksi- ja alempialkyyliosat sisältävät 1-6 hiiliatomia, trityyliä, tetrahydropyran-2-yyliä, (4-alempialkoksi)-tetrahydropyran-4-yyliä, fenyylidikarbamyyliä, bifenylyylikarbamyyliä, terfenylyylikarbamyyliä, tai asyyliradikaalia, joka on

- 1) 2-8 hiiliatomia sisältävä alkanoyyli (esim. asetyyli, propionyyli, butyryyli, isobutyryyli, pentanoyyli, pivaloyyli, heksanoyyli, heptanoyyli, oktanoyyli),
- 2) bentsoyyli tai monosubstituoitu bentsoyyli, jossa substituenttina on kloori, bromi, fluori, nitro, karbo(alempialkoksi), alempialkyyli, alempialkoksi, fenyyli-alempialkyyli (jossa "alempialkoksi" ja "alempialkyyli" sisältävät 1-4 hiiliatomia), fenyyli tai sykloheksyyli,
- 3) alempialkoksi-karbonyyli, jossa "alempialkoksi" sisältää 1-4 hiiliatomia ja tarkoittaa myös halogenoituja alempialkoksi-radikaaleja, esim. 2,2,2-trikloorietoksia ja 2,2,2-tribromietoksia,
- 4) fenoksikarbonyyli,
- 5) bentsyylioksikarbonyyli ja
- 6) bifenylyylioksikarbonyyli.

Edellä mainitut lähtöyhdisteet voidaan valmistaa kirjallisuudessa kuvattujen menetelmien mukaisesti. Esimerkiksi DE-hakemusjulkaisussa 2 217 930 ja BE-patentissa 807 161 on selitetty käyttökelpoisia menetelmiä näiden välituotteiden valmistamiseksi.

Menetelmä uusien prostaglandiini-analogien valmistamiseksi käsittää sen että kaavan II mukainen aldehydi kondensoidaan fosfonaatti- tai fosforianylideenireagenssin kanssa jolla on seuraava kaava



jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R' on alempialkyyli-ryhmä jossa on 1-5 hiiliatomia.

Aldehydi II voidaan valmistaa välittömästi ennen sen saattamista kosketukseen fosforireagenssin kanssa lohkaisemalla vastaava

asetaaali tai vastaava johdannainen jossa karbonyylifunktio on suojattu.

Kaavan II mukaisen aldehydinin ja fosfonaatti- tai fosforiaryliideenijohdannaisen välisessä kondensaatiossa saadaan kaavan I mukainen prostaglandiini-tyyppinen yhdiste jossa B on ryhmä $-\text{CH}=\text{CH}-$. Käyttämällä edellä mainittuja fosfonaatteja tai stabiloituja fosforiarylideenijohdannaisia ($R_4 + R_5 = \text{okso}$) saadaan erittäin spesifisesti vinyleeniryhmä jolla on trans(E)konformaatio kun taas käyttämällä ei-stabiloituja fosforiarylideenijohdannaisia voidaan saada cis(Z)- ja trans(E)-tuotteiden seos. Viimemainitussa tapauksessa voi olla välttämätöntä erottaa cis- ja trans-isomeerien seos kromatografoimalla. Tästä syystä pidetään edullisempänä menetelmää jossa käytetään fosfonaatteja. Kun lähtöaine-aldehydissä toinen tai molemmat hydroksisubstituentit asemassa 9 ja 11 ovat suojatut ja suojaryhmä(t) on (ovat) edelleen läsnä lopullisissa kondensaatiotuotteissa, ne voidaan poistaa lohkaisemalla hydrolyyttisesti. Voidaan käyttää happo- tai emäskatalysoitua hydrolyysiä riippuen suojaryhmien kemiallisesta luonteesta. Eetteri- ja asetaaliryhmät lohkaistaan edullisesti happamasti kun taas esteriryhmät lohkaistaan mieluummin hydrolysoimalla laimennetuilla emäksillä tai transesteröimällä.

Kaavan I mukainen yhdiste, jossa B tarkoittaa ryhmää $-\text{CH}=\text{CH}-$, voidaan helposti muuttaa vastaavaksi johdannaiseksi, jossa B on ryhmä $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, hydraamalla vinyleeniryhmä hydrauskatalysaattorin, kuten jalometallin läsnäollessa. Tässä vaiheessa hydrautuu samanaikaisesti vinyleeniryhmä yläketjussa jos A tarkoittaa cis- $\text{CH}=\text{CH}-$.

Tuote I, joka saadaan aldehydinin II ja fosforireagenssin kondensaatiossa ja jossa on oksoryhmä prostaglandiinirungon asemassa 15 ($R_4 + R_5 = \text{okso}$) voidaan pelkistää vastaavaksi hydroksijohdannaiseksi boorihydridi-tyyppisellä reagenssilla, esim. NaBH_4 :lla, $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$:lla tai difenyyli-tina-dihydridillä tai litium-trialkyyli-boorihydridillä. Vaihtoehtoisesti voidaan oksoryhmä asemassa 15 muuttaa hydroksiryhmäksi liittämällä samanaikaisesti metyyli-ryhmä samaan hiilikeskukseen Grignard-reagenssin, kuten esimerkiksi magnesiummetyylibromidin avulla.

Kondensaatio aldehydinin ja fosforireagenssin välillä suoritetaan pääasiassa samoissa olosuhteissa jotka on laajalti selitetty kemiallisessa kirjallisuudessa koskien prostaglandiinien synteesiä syklopentaanialdehydilähtöaineista ja fosforireagensseista.

Kondensaatioreaktio suoritetaan vedettömän inertin liuottimen, kuten tetrahydrofuraanin, dimetoksietaanin, bentseenin, dioksaanin läsnäollessa $0 - 80^\circ \text{C}$:sen lämpötilassa.

Käytettäessä fosfonaattijohdannaista reaktiokomponenttina se muutetaan ensin vastaavaksi anioniksi lisäämällä noin ekvimolaarinen määrä alkalimetallihydridiä. Fosforianylideenireagenssit saadaan puolestaan in situ dehydrohalogenoimalla vastaavat fosfoniumhalogenidit lisäämällä noin ekvimolaarinen määrä litium-alempialkaania tai -alkeneja, kuten butyyllitiumia tai vinyyllitiumia. Kun fosfoniumhalogenidin alifaattinen ketjuosa sisältää yhden tai kaksi hydroksiryhmää (esimerkiksi $R_1 = H$ ja/tai $R_5 = OH$) tarvitaan vastaavasti kaksi tai kolme ekvimolaarista määrää dehydrohalogenointiainetta.

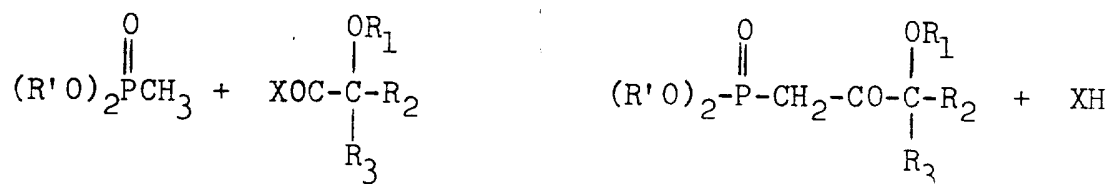
Kaavan I mukaisten tuotteiden alemmassa sivuketjussa voi olla yksi tai kaksi asymmetristä hiiliatomia. Erityisesti kun symboli R_5 tarkoittaa hydroksiryhmää, tämän substituentin sisältävä hiiliatomi ja ryhmän OR_1 sisältävä viereinen hiiliatomi ovat asymmetriakeskuksia. Näin ollen voidaan saada neljä isomeerista kaavan I mukaista yhdistettä jolla kullakin, prostaglandiinirungon vastaavasti substituoiduissa hiiliatomeissa (C_{15} ja C_{16}), on jokin seuraavista absoluuttisten konfiguraatioiden yhdistelmistä: (R,R), (P,S), (S,R) ja (S,S).

Kun kaavan I mukaisissa yhdisteissä symbolit R_4 ja R_5 yhdessä tarkoittavat oksoryhmää asemassa 15 mahdollisia isomeereja on kaksi johtuen atomissa C_{16} olevasta **asymmetriakeskuksesta**.

Eri isomeerit voidaan valmistaa suoraan käyttämällä reagensseja joilla on sopiva konfiguraatio asymmetriakeskuksissa tai käyttämällä stereospesifisiä reaktioita, tai vaihtoehtoisesti kun reaktiokulun aikana stereokemiaa ei voida kontrolloida, isomeerit voidaan erottaa tavallisilla, asiantuntijoille hyvin tunnetuilla menetelmillä, kuten esimerkiksi kromatografoimalla.

Edellä selitetyn menetelmän mukaisesti saadaan F-sarjaan kuuluvia prostaglandiini-tyyppisiä johdannaisia (ts. renkaan P rakenne on a)) suoraan aldehydin II ja fosforireagenssien kondensaatioreaktiossa. Kaavan I mukaisia A- ja E-sarjoihin kuuluvia prostaglandiini-tyyppisiä johdannaisia (ts. joiden renkaat P vastaavat rakenteeltaan b ja c)) valmistetaan yksinkertaisesti muuttamalla F-sarjan johdannaiset prostaglandiinialalla hyvin tunnettujen kemiallisten menetelmien mukaisesti.

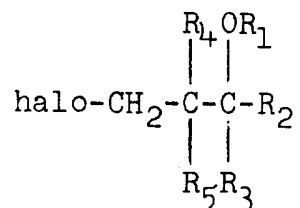
Lähtöaineina käytettävät fosforaanireagenssit valmistetaan kondensoimalla metyylifosfonihappo-alempialkyylistereitä α -substituoitujen karboksyylihappo-alempialkyylistereiden (tai vastaavien happokloridien) kanssa seuraavan reaktiokaavion mukaisesti:



X = OR'' ; Cl

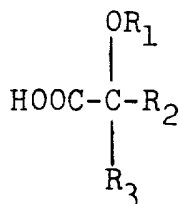
jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R' tarkoittavat samaa kuin edellä ja R'' tarkoittaa 1-5 hiiliatomia sisältävää alifaattista radikaalia. Tämä menetelmä käsittää sen että metyyli fosfonaatit ensin muutetaan vastaavaksi anioniksi lisäämällä butyylilitiumia $-78^\circ C$:ssä tetrahydrofuraanissa, ja saatetaan sen jälkeen kosketukseen karboksyylihapoesterin (tai vastaavan happokloridin) kanssa noin yhden tunnin ajan samassa lämpötilassa.

Fosforaanilähtöaineet valmistetaan vastaavista fosfoniumhalogenideista jotka puolestaan saadaan saattamalla trifenyylifosfiini reagoimaan sopivan halogenidin kanssa, jonka kaava on



jossa halo tarkoittaa jodia, klooria tai bromia ja symbolit R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä.

Kun R_4 ja R_5 yhdessä tarkoittavat oksoryhmää, valmistetaan vastaavat fosforaanireagenssit yksinkertaiseemmin asyloimalla metyleenitriphenyylifosforaania hapon, jonka kaava on



alempialkyyliesterillä tai kloridilla, jossa kaavassa R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä.

Nämä alifaattiset hapot ja vastaavat esterit ja kloridit valmistetaan kirjallisuudessa tunnettujen menetelmien mukaan, vrt. esimerkiksi E.J. Salmi, Ann. Acad. Sci. Fennicae, A 48, 17, 1937 (vrt. C.A. 33, 8174) ja V.F. Kucherov, Zhur. Obshchei Khim. 20, 1885, 1950 (C.A. 45, 2928).

Keksintöä havainnollistetaan seuraavilla ei-rajoittavilla esimerkeillä.

Esimerkki 1 (esimerkin 2 lähtöaine)

9 α -asetoksi-11 α -hydroksi-16-metoksi-15-okso-prosta-5(Z),13(E)-dieeni-1-happo-metyyliesteri (16R- ja 16S-isomeerit)

A) 1,3 g (30mmoolia) natriumhydridin 55 %:sta mineraaliöljysuspensiota pestään typpi-atmosfäärissä heksaanilla ja sen jälkeen siihen lisätään 20 ml vedetöntä dimetoksietaania. Tähän suspensioon lisätään noin 0°C:sen lämpötilassa 8 g (32 mmoolia) (3-metoksi-2-okso-heptyyli)-fosfonihapon dimetyyliesteriä liuotettuna 50 ml:aan vedetöntä dimetoksietaania. Annetaan seistä 15 minuuttia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen seos jäädytetään 0°C:seen ja lisätään 6,24 g 7-(5 α -asetoksi-2 β -formyyli-3 α -hydroksisyklopent-1 α -yyli)-5(Z)-hepteeni-1-hapon metyyliesteriä (20 mmoolia) liuotettuna 100 ml:aan vedetöntä dimetoksietaania. Lämpötilan annetaan sitten nousta noin 20°C:seen ja seosta hämmennetään neljä tuntia. Reaktioseos kaadetaan sitten NaH₂PO₄:llä kyllästettyyn vesiliuokseen ja uutetaan sitten etyyliasetaatilla. Orgaaninen uute haihdutetaan, jolloin saadaan 14,1 g raakaa tuotetta, joka sisältää kaksi komponenttia. Molemmat tuotteet, jotka ovat R- ja S-isomeereja aseman 16 suhteen erotetaan preparatiivisella ohutkerroskromatografialla eluoimalla ensin etyylietteri/heksaanilla 7:3 ja sitten etyylietteri/heksaanilla 85:15. Tällä tavalla saadaan 1,38 g vähemmän polaarista isomeeria ja 1,410 g polaarisempaa isomeeria.

Vähemmän polaarinen isomeeri on öljymäinen tuote, jolla on seuraavat fysikaaliset tunnusmerkit:

$$[\alpha]_D^{20} = +85,4 \quad (c = 0,985 \% \text{ CHCl}_3\text{:ssa})$$

UV-absorptiospektri metanolissa:

$$\lambda \text{ maks (m}\mu\text{)} \quad 238 \quad , \quad E_{1\text{cm}}^{1\%} = 267$$

IR-absorptiospektri sekoittamaton: tärkeimmät absorptiojuovat seuraavilla taajuuksilla (cm⁻¹):

3400, 2910, 2860, 1740, 1700 (terävä), 1625, 1440, 1370, 1240, 1100.

NMR-spektri: tärkeimmät absorptiopiikit CDCl₃:ssa seuraavilla taajuuksilla δ -yksikköinä:

0,88; 1,08-2,88; 2,03; 3,30; 3,64; 3,67; 3,83-4,32; 4,98-5,45; 6,50; 6,90.

Mikroanalyttiset arvot vastaavat kaavaa C₂₄H₃₈O₇.

Polaarisempi isomeeri on öljymäinen tuote, jolla on seuraavat fysikaaliset tunnusmerkit:

$$[\alpha]_D^{20} = +19,8 \quad (c = 1,05 \text{ CHCl}_3\text{:ssa})$$

UV-absorptiospektri metanolissa:

$$\lambda_{\text{maks}} (\text{m}\mu) \quad 238, \quad E_{1\text{cm}}^{1\%} = 282$$

IR-absorptiospektri(sekoittamaton): tärkeimmät absorptiojuovat seuraavilla taajuuksilla (cm^{-1}):

3450, 2920, 2860, 1730, 1700(terävä), 1620, 1435, 1370, 1320, 1240, 1100, 1040, 985.

NMR-spektri: tärkeimmät absorptiopiikit CDCl_3 :ssa seuraavilla taajuuksilla δ -yksikköinä:

0,88; 1,07-2,84; 2,05; 3,30; 3,63; 3,67; 3,84-4,28; 4,98-5,45; 6,50; 6,90.

Mikroanalyttiset arvot vastaavat kaavaa $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_7$.

B) Lähtöaineena käytetty 7-(5 α -asetoksi-2 β -formyyli-3 α -hydroksi-syklopent-1 α -yyli)-5(Z)-hepteeni-1-hapon raaka metyyliesteri valmistetaan BE-patentissa 807 161 läheiselle analogille, 7-[5 α -(4-fenyyli-bentsoyyliseksi)-2 β -formyyli-3 α -hydroksi-syklopent-1 α -yyli]-5(Z)-hepteeni-1-happo-metyyliesterille, selitetyn menetelmän mukaisesti, ainoa ero on että syklopentaanirenkaan 5 α -hydroksiryhmän asylointi tapahtuu asetyylikloridilla eikä 4-fenyylibentsoyylidikloridilla.

Vastaava lähtöaine josta edellä mainittu lähtöaine saadaan hydrolysoimalla 60 %:sella etikkahapolla on 7-[5 α -asetoksi-2 β -dimetoksi-metyyli-3 α -(tetrahydropyran-2-yylioksi)-syklopent-1 α -yyli]-5(Z)-hepteeni-1-hapon metyyliesteri, joka on öljy, jolla on seuraavat fysikaaliset tunnusmerkit:

$$[\alpha]_D^{20} = + 26,5 \quad (c = 1,02 \% \text{ CHCl}_3\text{:ssa})$$

IR-absorptiospektri (sekoittamaton): tärkeimmät absorptiojuovat seuraavilla taajuuksilla (cm^{-1}):

2900, 2850, 1730, 1435, 1365, 1240, 1120, 1080-1040, 1020, 870.

NMR-spektri: tärkeimmät absorptiopiikit CDCl_3 :ssa seuraavilla taajuuksilla δ -yksikköinä:

1,24-2,48; 2,02 ja 2,03; 3,22-4,44; 3,40 ja 3,42; 4,54-4,75; 4,90-5,20; 5,22-5,51.

Mikroanalyttiset arvot vastaavat kaavaa $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_8$.

Esimerkki 2

9 α ,11 α ,15-trihydroksi-16-metoksi-prosta-5(Z),13(E)-dieeni-1-hapot [isomeerit: (15S,16S), (15S,16R), (15R,16S) ja (15R,16R)]

A) Liuokseen, jossa on 1,3 g esimerkin 1 mukaan saatua polaariseempaa C₁₆-isomeeria (ts. yhdistettä jonka $[\alpha]_D^{20} = +19,8$) 150 ml:ssa metanolia, lisätään tipoittain -10°C:ssa 300 mg NaBH₄:ää 15 ml:ssa jäävettä. Reaktioseosta hämmennetään -10°C:ssa kunnes reaktio on tapahtunut täydellisesti (reaktion kulkua seurataan ohutkerroskromatograafisesti) ja kaadetaan sitten kyllästettyyn NaH₂PO₄-liuokseen. Uuttamalla etyyliasetaatilla ja haihduttamalla orgaaninen uute saadaan 1,15 g isomeeristen 9 α -asetoksi-11 α ,15-dihydroksi-16-metoksi-prosta-5(Z),13(E)-dieeni-1-happojen metyyliestereiden seosta, joilla yhdisteillä on sama absoluuttinen konfiguraatio asemassa 16 ja päinvastainen absoluuttinen konfiguraatio asemassa 15. NMR-spektri ja mikroanalyttiset arvot vastaavat tätä rakennetta.

Saatu tuote liuotetaan 46 ml:aan metanolia yhdessä 30 ml:n kanssa vettä. Sen jälkeen siihen lisätään liuos, jossa on 2,1 g KOH:ta 30 ml:ssa 50 %:sta metanolia ja seosta hämmennetään yksi tunti huoneen lämpötilassa minkä ajan jälkeen reaktio on yleensä päättynyt.

Reaktioseokseen lisätään kyllästettyä NaH₂PO₄-liuosta ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi haihdutetaan tyhjiössä jolloin saadaan 1 g tuotetta joka koostuu vastaavien prostaanihappojen isomeeriseoksesta, joka kromatografoidaan happopestyn piihappogeeli-pylvään läpi. Eluoimalla etyylietteri/heksaanilla saadaan molempia isomeerituotteita käytännöllisesti katsoen puhtaassa muodossa.

Ensin eluoitu tuote (530 mg) on öljy jolla on seuraavat fysikaaliset tunnusmerkit:

$$[\alpha]_D^{20} = +7,6 \quad (c = 0,92\% \text{ CHCl}_3\text{:ssa})$$

IR-absorptiospektri (CHCl₃:ssa): tärkeimmät absorptiojuovat seuraavilla taajuuksilla (cm⁻¹):

3580, 3500, 2960, 2935, 2870, 2830, 2240 (kompleksinen CDCl₃-tuote), 1710 (leveä), 1600, 1452, 1405, 1240 (leveä), 1090, 1040, 970.

NMR-spektri: tärkeimmät absorptiopiikit CDCl₃:ssa seuraavilla taajuuksilla δ -yksikköinä:

0,88; 1,12-2,57; 2,84-3,29; 3,40; 3,80-4,32; 4,41; 5,21-5,70.

Toisena eluoitu tuote (200 mg) on öljy, jolla on seuraavat fysikaaliset tunnusmerkit:

$$[\alpha]_D^{20} = +31,2 \quad (c = 1,05\% \text{ CHCl}_3\text{:ssa})$$

NMR-spektri: tärkeimmät absorptiopiikit CDCl_3 :ssa seuraavilla taajuuksilla δ -yksikköinä:

0,88; 1,13-2,62; 3,04-3,37; 3,40; 3,72-4,35; 4,84; 5,21-5,70.

B) Työskentelemällä samalla tavalla kuin edellä 1,35g esimerkin 1 mukaan saatua vähemmän polaarista C_{16} -isomeeria (ts. tuotetta jonka

$[\alpha]_D^{20} = + 85,4$) pelkistetään NaBH_4 :llä ja hydrolysoidaan sitten

KOH:lla 50 %:sessa metanolissa, jolloin saadaan 920 mg molempien vastaavien isomeeristen prostaanihappojen seosta, joilla on päinvastainen konfiguraatio C_{15} -atomissa.

Ensin eluoitu tuote (300 mg) on öljy, jolla on seuraavat fyysikaaliset tunnusmerkit:

$[\alpha]_D^{20} = + 16,2$ (c = 1,85 % CHCl_3 :ssa)

NMR-spektri: tärkeimmät absorptiopiikit CDCl_3 :ssa seuraavilla taajuuksilla δ -yksikköinä:

0,88; 1,11-2,63; 3,04-3,37; 3,40; 3,72-4,35; 4,86; 5,21-5,70.

Toinen eluoitu tuote (200 mg) on öljy, jolla on seuraavat fyysikaaliset tunnusmerkit:

$[\alpha]_D^{20} = + 31,7$ (c = 1,26 % CHCl_3 :ssa)

NMR-spektri: tärkeimmät absorptiopiikit CDCl_3 :ssa seuraavilla taajuuksilla δ -yksikköinä:

0,88; 1,11-2,63; 3,04-3,37; 3,40; 3,72-4,35; 4,86; 5,21-5,70.

Kaikkien neljän isomeerin mikroanalyttiset arvot vastaavat teoreettista kaavaa: $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_6$.

Esimerkki 3 (esimerkin 4 lähtöaine)

9 α -asetoksi-11 α -hydroksi-16-metoksi-15-okso-prost-13(E)-eeni-1-happo-metyyliesteri (16R- ja 16S-isomeerit)

A) 2 g 7-[5 α -asetoksi-2 β -formyyli-3 α -(hydroksi)-syklopent-1 α -yyli]-hepteeni-1-hapon metyyliesteriä saatetaan reagoimaan (3-metoksi-2-okso-heptyyli)-fosfonihapon dimetyyliesterin anionin kanssa käyttämällä esimerkin 1 kohdassa A selitettyä menetelmää.

Molemmat isomeerit asemassa 16 erotetaan preparatiivisella ohutkerroskromatografialla piihappogeelilevyillä käyttämällä samaa eluointisysteemiä kuin esimerkissä 1. Otsikoidun tuotteen vähemmän polaarinen C_{16} -isomeeri on öljymäinen tuote, jolla on seuraavat tun-

nusmerkit:

$$[\alpha]_D^{20} = + 69 \quad (c = 1,04\% \text{ CHCl}_3\text{:ssa})$$

IR-absorptiospektri (pelkkä): tärkeimmät absorptiojuovat seuraavilla taajuuksilla (cm^{-1}):

3440 (leveä), 2920, 2850, 2820, 1740, 1695, 1625, 1460, 1440, 1375, 1240 (leveä), 1170, 1120, 1100, 1030, 980.

NMR-spektri: tärkeimmät absorptiopiikit CDCl_3 :ssa seuraavilla taajuuksilla δ -yksikköinä:

0,9; 2,10; 3,48; 3,70; 3,74; 3,90-4,36; 5,12-5,45; 6,6; 7,04.

Polaarisempi C_{16} -isomeeri on öljymäinen tuote, jolla on seuraavat tunnusmerkit:

$$[\alpha]_D^{20} = + 8,3 \quad (c = 1,07\% \text{ CHCl}_3\text{:ssa})$$

IR- ja NMR-spektreissä ei ole mitään huomattavia eroja verrattuna vähemmän polaarisen C_{16} -isomeerin spektreihin.

B) 7-[5 α -asetoksi-2 β -dimetoksimetyyli-3 α -(tetrahydropyran-2-yylioksi)-syklopent-1 α -yyli]-5(Z)-hepteeni-1-hapon metyyliesteri valmistetaan BE-patentissa 807 161 vastaavalle 5 α -(4-fenyylibentsyylioksi)-homologille selitetyn menetelmän mukaan käyttämällä asetyylikloridia 4-fenyylibentsoyylikloridin asemasta, vrt. esimerkin 1 kohta B.

32 g edellä mainittua tuotetta hydrataan 4 litrassa etyyliasetaatia atmosfääripaineessa ja huoneen lämpötilassa käyttämällä mukana 10 g 5 %:sta Pd-hiiltä katalysaattorina. Liuottimen poishaihduttamisen jälkeen saadaan 32 g 7-[5 α -asetoksi-2 β -dimetoksimetyyli-3 α -(tetrahydropyran-2-yylioksi)-syklopent-1 α -yyli]-heptaani-1-hapon metyyliesteriä: Tämä tuote, jonka $[\alpha]_D^{20} = + 34,3$ ($c = 1,95\% \text{ CHCl}_3\text{:ssa}$) muutetaan kuumentamalla höyryhauteella 30 minuuttia 60 %:sen etikkahapon kanssa 7-[5 α -asetoksi-2 β -formyyli-3 α -(hydroksi)-syklopenti-1 α -yyli]-heptaani-1-hapoksi, jota käytetään kondensaatiovaiheessa ilman enempää puhdistamista.

Esimerkki 4

9 α ,11 α ,15-trihydroksi-16-metoksi-prost-13(E)-eeni-1-happo-metyyliesteri [isomeerit (15S,16S); (15S,16R); (15R,16S) ja (15R,16R)]

A) Esimerkin 3 kohdan A) mukaisesti saatu polaarisen C_{16} -isomeeri (ts. tuote jonka $[\alpha]_D^{20} = + 8,3$) pelkistetään NaBH_4 :llä

esimerkin 2 kohdan A) selitetyn menetelmän mukaisesti. Saatua 9 α -asettaattijohdannainen hydrolysoidaan osittain K₂CO₃-metanolilla otsikossa mainittujen isomeeristen estereiden seoksen muodostamiseksi joilla isomeereilla on sama absoluuttinen konfiguraatio C₁₆:ssa ja päinvastainen absoluuttinen konfiguraatio C₁₅:ssa.

Molemmat C₁₅-isomeerit erotetaan preparatiivisella ohutkerroskromatografialla työskentelemällä vastaavalla tavalla kuin esimerkin 2 kohdassa A, ja niillä on seuraavat tunnusmerkit:

a) vähemmän polaarinen tuote (öljy):

$$[\alpha]_D^{20} = + 6,1 \quad (c = 1,47 \% \text{ CHCl}_3\text{:ssa})$$

IR-absorptiospektri (pelkkä): tärkeimmät absorptiojuovat seuraavilla taajuuksilla (cm⁻¹):

3400 (leveä), 2920, 2845, 1745, 1670, 1460, 1440, 1260 (leveä), 1200, 1175, 1095 (leveä), 1030, 970.

NMR-spektri: tärkeimmät absorptiopiikit CDCl₃:ssa seuraavilla taajuuksilla δ -yksikköinä:

0,91-1,12; 2,84; 2,90; 3,34-3,46; 3,68-3,80; 4,40; 5,52-5,78.

b) polaarimpi tuote (öljy):

$$[\alpha]_D^{20} = + 19,3 \quad (c = 1,81 \% \text{ CHCl}_3\text{:ssa})$$

IR-absorptiospektri (pelkkä): tärkeimmät absorptiojuovat seuraavilla taajuuksilla (cm⁻¹):

3380 (leveä), 2920, 2850, 1740, 1670, 1460, 1440, 1260, 1190, 1170, 1090, 1025, 970, 800.

NMR-spektri: tärkeimmät absorptiopiikit CDCl₃:ssa seuraavilla taajuuksilla δ -yksikköinä:

0,91-1,12; 2,90; 2,95; 3,35-3,47; 3,68-3,84; 4,38; 5,43-5,74.

B) Esimerkissä 3, kohdassa A saatu vähemmän polaarinen C₁₆-

-isomeeri ($[\alpha]_D^{20} = + 69$) pelkistetään NaBH₄:llä ja hydrolysoidaan

sitten osittain K₂CO₃:lla metanolissa sellaisten isomeeristen prostaaniestereiden seoksen muodostamiseksi, joilla on sama absoluuttinen konfiguraatio C₁₆-atomissa ja päinvastainen absoluuttinen konfiguraatio C₁₅-atomissa.

Molemmat isomeerit erotetaan preparatiivisella ohutkerroskromatografialla ja niillä on seuraavat tunnusmerkit:

c) vähemmän polaarinen tuote (öljy):

$$[\alpha]_D^{20} = + 13,5 \quad (c = 0,96 \% \text{ CHCl}_3\text{:ssa})$$

d) polaarisempi tuote (öljy):

$$[\alpha]_D^{20} = + 19,7 \quad (c = 0,66 \% \text{ CHCl}_3\text{:ssa})$$

Näillä kahdella isomeerilla on samat IR- ja NMR-spektrit kuin kahdella kohdassa A selitetyllä isomeerillä.

Esimerkki 5 (esimerkin 6 lähtöaine)

9 α -asetoksi-11 α -hydroksi-16-fenoksi-15-okso-prosta-5(Z),13(E)-dieeni-1-happo-metyyliesteri (16R- ja 16S-isomeerit)

Esimerkissä 1 kuvatun menetelmän mukaisesti mutta käyttämällä (3-fenoksi-2-okso-heptyyli)-fosfonihapon dimetyyliesteriä (3-metoksi-2-okso-heptyyli)-fosfonihapon dimetyyliesterin asemesta, saadaan 9 α -asetoksi-11 α -hydroksi-16-fenoksi-15-okso-prosta-5(Z),13(E)-dieeni-1-hapon metyyliesteriä (16R- ja 16S-isomeerit) 65 %:n saantona. Tässä tapauksessa ei molempia isomeereja eroteta.

Isomeeriseoksella on seuraavat tunnusmerkit:

NMR-spektri: tärkeimmät absorptiopiikit CDCl₃:ssa seuraavilla taajuuksilla δ -yksikköinä:

0,9; 2,05; 3,70; 3,8-4,3; 4,64; 5,1-5,5; 6,66; 6,8-7,6.

Mikroanalyttiset arvot vastaavat kaavaa C₂₉H₄₀O₇.

Esimerkki 6

9 α ,11 α ,15-trihydroksi-16-fenoksi-prosta-5(Z),13(E)-dieeni-1-happojen metyyliesterit [isomeerit: (15S, 16S ja 16R) ja (15R, 16S ja 16R)]

Esimerkissä 2 kuvatulla tavalla pelkistetään esimerkissä 5 saatu 9 α -asetoksi-11 α -hydroksi-16-fenoksi-15-okso-prosta-5(Z),13(E)-dieeni-1-happo-metyyliesteri (C₁₆-isomeerien seos, 10 g) NaBH₄:llä -78°C:ssä. Neljän isomeerisen 9 α -asetoksi-11 α ,15-dihydroksi-16-fenoksi-prosta-5(Z),13(E)-dieeni-1-happometyyli-esterin seoksesta koostuva tuote kromatografoidaan piihappogeelipylvään läpi. Eluoimalla etyylietteri/heksaanilla saadaan kaksi isomeeristen tuotteiden seosta. Kumpikin näistä kahdesta seoksesta koostuu kahdesta tuotteesta, joilla on samat absoluuttiset konfiguraatiot C₁₅:ssa ja päinvasitaiset absoluuttiset konfiguraatiot C₁₆:ssa.

Ensimmäisenä eluoitu seos (4,3 g) on öljy, jolla on seuraavat tunnusmerkit:

NMR-spektri: tärkeimmät absorptiopiikit CDCl₃:ssa seuraavilla taajuuksilla δ -yksikköinä:

2,04; 3,67; 3,7-4,4; 5,0-5,8, 6,8-7,5.

Toisena eluoitu seos (2,5 g) on öljy, jolla on seuraavat tunnusmerkit:

NMR-spektri: tärkeimmät absorptiopiikit CDCl_3 :ssa seuraavilla taajuuksilla δ -yksikköinä:

2,04; 3,67; 3,7-4,4; 5,0-5,8; 6,8-7,5.

Nämä molemmat seokset hydrataan erikseen molemmiksi otsikossa mainituiksi yhdisteiksi liuottamalla ne 160, vastaavasti 80 ml:aan metanolia ja lisäämällä 3,2, vastaavasti 1,6 g K_2CO_3 :a ja antamalla seoksen seistä noin 20 tuntia huoneen lämpötilassa. Neutraloidaan reaktioseos NaH_2PO_4 :n kyllästetyillä vesiliuoksilla ja uutetaan etyyliasetaatilla, jolloin saadaan otsikossa mainittuja yhdisteitä haihduttamalla.

Vähemmän polaarin seos (3,7 g) on öljy, jolla on seuraavat tunnusmerkit:

NMR-spektri: tärkeimmät absorptiopiikit CDCl_3 :ssa seuraavilla taajuuksilla δ -yksikköinä:

3,68; 3,8-4,4; 5,3-5,8; 6,8-7,5.

Polaarisempi seos (1,9 g) on öljy, jolla on seuraavat tunnusmerkit:

NMR-spektri: tärkeimmät absorptiopiikit CDCl_3 :ssa seuraavilla taajuuksilla δ -yksikköinä:

3,65; 3,7-4,4; 5,2-5,8; 6,8-7,5.

Esimerkki 7 (esimerkin 8 lähtöaine)

9 α -asetoksi-11 α -hydroksi-16-metoksi-16-metyyli-15-okso-prosta-5(Z),13(E)-dieeni-1-happometyyliesterit (16R- ja 16S-isomeerit)

Molemmat otsikossa mainitut tuotteet saadaan esimerkissä 1 kuvatulla tavalla käyttämällä 1,2 g NaH:ta (55 %:nen suspensio mineraaliöljyssä) 60 ml:ssa dimetoksietaania, 8,65 g (3-metyyli-3-metoksi-2-okso-heptyyli)-fosfonihapon dimetyyliesteriä 60 ml:ssa dimetoksietaania ja 5 g 7-(5 α -asetoksi-2 β -formyyli-3 α -hydroksi-syklopent-1 α -yyli)-5(Z)-hepteeni-1-happo-metyyliesteriä 45 ml:ssa dimetoksietaania.

Molemmat tuotteet ovat R- ja S-isomeereja atomissa C_{16} ja ne erotetaan esimerkissä 1 kuvatulla tavalla.

Vähemmän polaarin isomeeri (2,5 g) on öljy, jolla on seuraavat tunnusmerkit:

$$\left[\alpha \right]_D^{20} = + 58,7 \quad (C = 0,98 \% \text{ CHCl}_3\text{:ssa})$$

NMR-spektri: tärkeimmät absorptiopiikit CDCl_3 :ssa seuraavilla taajuuksilla δ -yksikköinä:

1,28; 2,06; 3,20; 3,67; 3,8-4,3; 5,0-5,5; 6,7-7,0.

Polaarisempi tuote on öljy, jolla on seuraavat tunnusmerkit:

$$[\alpha]_D^{20} = + 26,8 \quad (C = 0,86\% \text{ CHCl}_3\text{:ssa})$$

NMR-spektri: tärkeimmät absorptiopiikit CDCl_3 :ssa seuraavilla taajuuksilla δ -yksikköinä:

1,28; 2,06; 3,18; 3,66; 3,8-4,3; 5,0-5,5; 6,6-6,70.

Esimerkki 8

9 α ,11 α ,15-trihydroksi-16-metoksi-16-metyyli-prosta-5(Z),13(E)-dieeni-1-happo-metyyliesterit [isomeerit: (15S,16S), (15R,16S), (15R,16R), (15S,16R)]

A) 2,31 g esimerkin 7 mukaisesti saatua polaarisempaa tuotetta

($[\alpha]_D^{20} = + 26,8$) pelkistetään NaBH_4 :llä ja otsikossa mainittujen yhdisteiden molempien 9 α -asetaatti-välituotteiden kromatograafisen erottamisen jälkeen hydrolysoidaan osittain esimerkissä 6 kuvatulla tavalla.

Molemmat saadut tuotteet ovat diastereoisomeerisia 9 α ,11 α ,15-trihydroksi-16-metoksi-16-metyyli-prosta-5(Z),13(E)-dieeni-1-happo-metyyliestereitä, joilla on samat absoluuttiset konfiguraatiot C_{16} :ssa ja päinvastaiset absoluuttiset konfiguraatiot C_{15} :ssa. Molemmat tuotteet puhdistetaan kromatografoimalla happopestyn pihappogeelipylvään läpi eluoimalla etyylietteri/heksaanilla.

Vähemmän polaarinen tuote (310 mg) on öljy, jolla on seuraavat tunnusmerkit:

NMR-spektri: tärkeimmät absorptiopiikit CDCl_3 :ssa seuraavilla taajuuksilla δ -yksikköinä:

1,07; 3,23; 3,67; 3,8-4,3; 5,2-5,7.

$$[\alpha]_D^{20} = + 6,4 \quad (C = 2,67\% \text{ CHCl}_3)$$

Polaarisempi tuote (220 mg) on öljy, jolla on seuraavat tunnusmerkit:

$$[\alpha]_D^{20} = + 50 \quad (0,8\% \text{ CHCl}_3)$$

NMR-spektri: tärkeimmät absorptiopiikit CDCl_3 :ssa seuraavilla taajuuksilla δ -yksikköinä:

1,07; 3,23; 3,68; 3,8-4,3; 5,2-5,65.

B) Työskentelemällä edellä kohdassa A) vastaavasti, mutta käyttämällä lähtöaineena 1,5 g esimerkin 7 mukaisesti saatua vähemmän pola-

laarista tuotetta ($[\alpha]_D^{20} = + 58,7$) saadaan seuraavat kaksi diastereoisomeeristä yhdistettä joilla on sama absoluuttinen konfiguraatio C_{16} :ssa ja päinvastainen absoluuttinen konfiguraatio C_{15} :ssa.

Vähemmän polaarinen tuote on öljy, jolla on seuraavat tunnusmerkit:

NMR-spektri: tärkeimmät absorptiopiikit $CDCl_3$:ssa seuraavilla taajuuksilla δ -yksikköinä:

1,12; 3,25; 3,67; 3,8-4,3; 5,3-5,8.

$$[\alpha]_D^{20} = 9,9 \quad (C = 2,2\% \text{ CHCl}_3)$$

Polaarisempi tuote on öljy, jolla on seuraavat tunnusmerkit:

NMR-spektri: tärkeimmät absorptiopiikit $CDCl_3$:ssa seuraavilla taajuuksilla δ -yksikköinä:

1,1; 3,25; 3,68; 3,8-4,3; 5,3-5,8.

$$[\alpha]_D^{20} = + 23,3 \quad (C = 1,33\% \text{ CHCl}_3)$$

Esimerkki 9

11 α ,15-dihydroksi-16-metoksi-9-okso-prosta-5(Z),13(E)-dieeni-1-hapot ja metyyliesterit [isomeerit: (15S,16S), (15R,16S), (15S,16R), (15R,16R)]

A) 11,10 g isomeeristen 9 α -asetoksi-11 α ,15-dihydroksi-16-metoksi-prosta-5(Z),13(E)-dieeni-1-happo-metyyliesterien seosta (saatu esimerkin 1 kohtaa A vastaavasti) liuotettuna 600 ml:aan bentseniä ja kuivattu atseotrooppisesti tislamalla käsitellään 72 ml:lla 3,4-dihydro-2H-pyraania ja 102 mg:lla vedetöntä p-tolueenisulfonihappoa. 35 minuutin kuluttua reaktioseos neutraloidaan $NaHCO_3$:n liuoksella ja uutetaan etyylietterillä. Orgaaninen uute haihdutetaan jolloin saadaan 14 g vastaavaa 11 α ,15-bis-tetrahydropyranylietteriä. 8,46 g:aan tätä viimemainittua yhdistettä liuotettuna 150 ml:aan metanolia ja 100 ml:aan vettä lisätään liuos, jossa on 21 g KOH:ta 100 ml:ssa 80 %:sta metanolia ja seosta hämmennetään kaksi tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseokseen lisätään kyllästetty NaH_2PO_4 -liuos joka sen jälkeen uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi haihdutetaan tyhjässä, jolloin saadaan 6,5 g 11 α ,15-bis-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)-oksi]-9-hydroksi-16-metoksi-prosta-5(Z),13(E)-dieeni-1-happoa.

Yhdiste on öljy, jolla on seuraavat tunnusmerkit:

NMR-spektri: tärkeimmät absorptiopiikit CDCl_3 :ssa seuraavilla taajuuksilla δ -yksikköinä:

1,4-1,9; 3,1-4,5; 4,7-5,0; 5,3-5,8; 3,40-3,41; 3,44-3,48.

22 g:aan Collins-reagenssia (Py_2CrO_3) liuotettuna 400 ml:aan vedetöntä metyleenikloridia lisätään 20 g celite'ä ja edellä selitetyn yhdisteen liuos (6,5 g liuotettuna 100 ml:aan vedetöntä metyleenikloridia).

Reaktioseosta hämmennetään huoneen lämpötilassa 30 minuuttia minkä ajan jälkeen reaktio on yleensä päättynyt. Reaktioseos kaadetaan litraan etyylietteriä ja suodatetaan ja pestään vedellä.

Orgaaninen faasi väkevöidään kuiviin tyhjöissä. Öljymäinen jäännös kromatografoidaan pihappogeelipylvässä eluoimalla etyylietteri/heksaanilla käyttäen suurenevia määriä etyylietteriä jolloin saadaan 3,4 g 11 α ,15-bis-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)-oksi]-9-oksa-16-metoksi-prosta-5(Z),13(E)-dieeni-1-happoa.

1,650 g tätä viimeämainittua yhdistettä liuotetaan 250 ml:aan etikkahappo/vesi/tetrahydrofuraanin liuokseen (19:11:3). Reaktioseosta kuumennetaan 40°C:ssä 24 tuntia minkä ajan jälkeen reaktio on yleensä päättynyt. Reaktioseos kyllästetään lisäämällä NaCl:ää ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan ja väkevöidään sitten tyhjöissä, jolloin saadaan 1,4 g 15-asemaan nähden diastereoisomeeristen yhdisteiden seosta.

Näin saatu vastaavien diastereoisomeeristen prostaanihappojen seos kromatografoidaan happopestyn pihappogeelipylvään läpi eluoimalla etyylietteri/heksaanilla käyttäen yhä suurempia määriä etyylietteriä, jolloin saadaan kaksi neljästä otsikossa mainitusta isomeerisestä haposta käytännöllisesti katsoen puhtaassa muodossa. Näillä hapoilla on sama absoluuttinen konfiguraatio asemassa C_{16} ja päinvastainen absoluuttinen konfiguraatio asemassa C_{15} .

Ensimmäisenä eluoitu tuote (630 mg) on öljy, jolla on seuraavat fysikaaliset tunnusmerkit:

$$[\alpha]_D^{20} = 77,9 \quad (c = 0,77 \% \text{ CHCl}_3\text{:ssa})$$

NMR-spektri: tärkeimmät absorptiopiikit CHCl_3 :ssa seuraavilla taajuuksilla δ -yksikköinä:

3,43; 3,9-4,4; 5,3-5,5; 5,6-5,8; 5,2-5,6

IR-absorptiospektri (liuos CDCl_3 :ssa): tärkeimmät absorptiojuovat seuraavilla taajuuksilla (cm^{-1}):
3400, 3005, 2955, 2930, 2870, 2660, 2240, 1740, 1710, 1600, 1455, 1405, 1240, 1150, 1090, 970.

Toisena eluoitu tuote (300 mg) on öljy, jolla on seuraavat tunnusmerkit:

$$[\alpha]_D^{20} = -46 \quad (C = 0,93\% \text{ CHCl}_3\text{:ssa})$$

NMR-spektri: tärkeimmät absorptiopiikit CDCl_3 :ssa seuraavilla taajuuksilla δ -yksikköinä:

3,47; 3,8-4,4; 5,3-5,5; 5,6-5,8; 5,2-5,6

IR-absorptiospektri (liuos CDCl_3 :ssa): tärkeimmät absorptiojuovat seuraavilla taajuuksilla (cm^{-1}):

3380, 3010, 2955, 2930, 2870, 2660, 2240, 1747, 1715, 1610, 1510, 1455, 1410, 1265, 1240, 1155, 1090, 970.

B) 1,35 g isomeeristen 9 α -asetoksi-11 α ,15-dihydroksi-16-metoksi-prosta-5(Z),13(E)-dieeni-1-happo-metyyliestereiden seosta, joka on saatu pelkistämällä NaBH_4 :llä esimerkin 1 vähemmän polaarinen C_{16} -isomeeri (vrt. myös esimerkin 2 vaihetta B), muutetaan vastaavaksi 11 α ,15-bis-tetrahydropyranyylieetteriksi käyttämällä edellä kohdassa A selitettyä menetelmää.

1,30 g 11 α ,15-bis-tetrahydropyranyylieetteriä liuotetaan 50 ml:aan vedetöntä metanolia ja sen jälkeen lisätään 800 mg vedetöntä K_2CO_3 :a. Reaktioseosta hämmennetään huoneen lämpötilassa 24 tuntia minkä ajan jälkeen reaktio on yleensä päättynyt. Reaktioseos neutraloidaan lisäämällä vahvasti hapanta hartsia joka poistetaan yksinkertaisesti suodattamalla. Suodos väkevöidään tyhjässä kuivissa, jolloin saadaan 1,18 g molempien diastereoisomeeristen 9 α -hydroksi-11 α ,15-bis-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)-oksi]-9-oksa-16-metoksi-prosta-5(Z),13(E)-dieeni-1-happo-metyyliestereiden seosta. Kohdassa A selitettyä menetelmää vastaavasti saatu seos muutetaan molempien diastereoisomeeristen 11 α ,15-dihydroksi-16-metoksi-9-oksa-prosta-5(Z),13(E)-dieeni-1-happo-metyyliestereiden seokseksi. Näillä estereillä on sama absoluuttinen konfiguraatio asemassa C_{16} (joka on päinvastainen verrattuna molempiin kohdassa A saatuihin happoihin) ja päinvastainen absoluuttinen konfiguraatio asemassa C_{15} . Diastereoisomeeristen estereiden seos kromatografoidaan (kuten kohdassa A on selitetty molemmille C_{16} -isomeerisille hapoille) jolloin saadaan molempia tuotteita käytännöllisesti katsoen puhtaassa muodossa.

64578

Ensimmäisenä eluoitu esteri on öljy, jolla on seuraavat tunnusmerkit:

$$[\alpha]_D^{20} = -85 \quad (C = 0,82\% \text{ CHCl}_3)$$

NMR-spektri: tärkeimmät absorptiopiikit CDCl_3 :ssa seuraavilla taajuuksilla δ -yksikköinä:

3,47; 3,72; 3,8-4,5; 5,3-5,6; 5,7-5,9.

IR-absorptiospektri (CDCl_3 liuos): tärkeimmät absorptiojuovat seuraavilla taajuuksilla (cm^{-1}):

3470, 3005, 2950, 2925, 2870, 2240, 1740, 1600, 1455, 1438, 1405, 1245, 1220, 1155, 1090, 970.

Toisena eluoitu esteri on öljy, jolla on seuraavat tunnusmerkit:

$$[\alpha]_D^{20} = -77,7 \quad (C = 0,67\% \text{ CHCl}_3)$$

NMR-spektri: tärkeimmät absorptiopiikit CDCl_3 :ssa seuraavilla taajuuksilla δ -yksikköinä:

3,43; 3,68; 3,9-4,4; 5,2-5,5; 5,6-5,8.

IR-absorptiospektri (pelkkä): tärkeimmät absorptiojuovat seuraavilla taajuuksilla (cm^{-1}):

3400, 3005, 2950, 2930, 2870, 2240, 1740, 1455, 1440, 1405, 1250, 1220, 1155, 1090, 970.

Esimerkki 10

11 α ,15-dihydroksi-16-metyyli-16-metoksi-9-okso-prosta-5(Z),-13(E)-dieeni-1-happo-metyyliesterit [isomeerit: (15S,16S), (15R,16S), (15S,16R), (15R,16R)]

A) 310 mg esimerkin 8 kohdan A polaarisemman tuotteen

$[\alpha]_D^{20} = +50$) 9 α -asetaatilähtöainetta liuotetaan 30 ml:aan bentseeniä ja kuivataan atseotrooppisesti tislaamalla. Kuivattuun tuotteeseen lisätään 1 ml 3,4-dihydro-2H-pyraania ja 30 mg p-tolueenisulfonihappoa. 15 minuutin kuluttua on reaktio yleensä päättynyt. Reaktioseos neutraloidaan ravistelemalla se NaHCO_3 :n liuoksella ja pesemällä vedellä. Orgaaninen faasi väkevöidään kuiviin tyhjöissä, jolloin jäännöksenä saadaan 400 mg 11 α ,15-bis-tetrahydropyranyylieetteri-johdannaista. Tähän tuotteeseen, liuotettuna 100 ml:aan vedetöntä metanolia, lisätään 400 mg vedetöntä K_2CO_3 :a. 24 tunnin kuluttua reaktioseos neutraloidaan lisäämällä hapanta hartsia ja suodatetaan. Suodos väkevöidään kuiviin tyhjöissä jolloin saadaan 360 mg 9 α -hydroksi-11 α ,15-bis-
- [(tetrahydropyran-2-yyli)-oksi]-16-metyyli-16-metoksi-prosta-5(Z),-

64578

13(E)-dieeni-happo-metyyliesteriä. 50 ml:aan vedetöntä metyleenikloridia lisätään samalla mekaanisesti hämmentäen 2,5 g Collins-reagenssia (Py_2CrO_3), 2 g celite'ä ja 360 mg edellä saatua yhdistettä.

2 tunnin kuluttua reaktioseos kaadetaan 200 ml:aan etyyliesteriä, suodatetaan ja pestään NaHCO_3 -liuoksella ja vedellä. Eetterifaasi väkevöidään tyhjässä jäännökseksi joka on 350 mg 11 α ,15-bis-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)-okso]-16-metyyli-16-metoksi-9-okso-prosta-5(Z),13(E)-dieeni-1-happo-metyyliestereitä. 150 mg tätä tuotetta liuotetaan 2 ml:aan $\text{CH}_3\text{COOH} : \text{H}_2\text{O} : \text{THF}$ -seosta (19:11:3) ja kuumennetaan 40°C :ssä 2 tuntia. Tämän ajan jälkeen reaktioseos neutraloidaan kiinteällä NaHCO_3 :lla ja uutetaan etyylietterillä. Orgaaninen faasi väkevöidään tyhjässä kuiviin jäännökseksi, joka kromatografoidaan happopestyssä pihappogeelipylvässä. Saatu yhdiste on yksi otsikon neljästä isomeerisestä esteristä ja sillä on seuraavat tunnusmerkit:

$$[\alpha]_D^{20} = -45 \quad (C = 0,46 \% \text{ CHCl}_3\text{:ssa})$$

B) Käyttämällä kohdassa A kuvattua menetelmää saadaan 630 mg:sta esimerkin 8 kohdan A tuotteen ($[\alpha]_D^{20} = +6,0$) vähemmän polaarista 9 α -asetaatti-edeltäjää 400 mg yhtä otsikon neljästä isomeerisestä tuotteesta. Tällä tuotteella on

$$[\alpha]_D^{20} = -60,6 \quad (C = 1,15 \% \text{ CHCl}_3\text{:ssa})$$

C) Käyttämällä kohdassa A kuvattua menetelmää saadaan 600 mg:sta esimerkin 8, kohdan B tuotteen ($[\alpha]_D^{20} = +9,9$) vähemmän polaarista 9 α -asetaatti-edeltäjää 400 mg yhtä otsikon neljästä isomeerisestä tuotteesta. Tällä yhdisteellä on

$$[\alpha]_D^{20} = -62 \quad (C = 2,52 \% \text{ CHCl}_3\text{:ssa})$$

D) Käyttämällä kohdassa A kuvattua menetelmää saadaan 700 mg:sta esimerkin 8, kohdan B tuotteen ($[\alpha]_D^{20} = -23,3$) polaarisempaa 9 α -asetaatti-edeltäjää 420 mg yhtä otsikon neljästä isomeerisestä tuotteesta. Tällä tuotteella on

$$[\alpha]_D^{20} = -48 \quad (C = 1,02 \% \text{ CHCl}_3\text{:ssa})$$

Esimerkki 11

11 α ,15-dihydroksi-16-metoksi-9-oksa-prosta-13(E)-dieeni-1-hapot
[isomeerit: (15S,16S), (15R,16S), (15S,16R), (15R,16R)]

A) 1,7 g esimerkin 4, kohdan B vähemmän polaarisen tuotteen ($[\alpha]_D^{20} = + 13,5$) 9 α -asetaatti-edeltäjää muutetaan esimerkin 10, kohdan A menetelmää vastaavasti vastaavaksi 11 α ,15-dihydroksi-16-metoksi-9-oksa-prost-13(E)-eeni-1-happo-metyyliesteriksi. Saanto 1,02 g. Tällä yhdisteellä on seuraavat tunnusmerkit:

$$[\alpha]_D^{20} = - 67,6 \quad (C = 1,08 \% \text{ CHCl}_3\text{:ssa})$$

NMR-spektri: tärkeimmät absorptiopiikit CDCl_3 :ssa seuraavilla taajuuksilla δ -yksikköinä:

0,93; 3,47; 3,69; 3,8-4,5; 5,6-5,9.

B) Työskentelemällä edellä kohdassa A kuvatulla tavalla, lähtemällä esimerkin 4, kohdan B polaarisemman tuotteen ($[\alpha]_D^{20} = + 19,7$) 9 α -asetaatti-edeltäjästä, saadaan vastaavaa 11 α ,15-dihydroksi-16-metoksi-9-oksa-prost-13(E)-eeni-1-happo-metyyliesteri-isomeeriä, jolla on seuraavat tunnusmerkit:

$$[\alpha]_D^{20} = - 63,6 \quad (C = 1,07 \% \text{ CHCl}_3\text{:ssa})$$

NMR-spektri: tärkeimmät absorptiopiikit CDCl_3 :ssa seuraavilla taajuuksilla δ -yksikköinä:

0,93; 3,48; 3,70; 3,8-4,3; 5,6-5,9.

Edellä selitettyä menetelmää vastaavasti ja käyttämällä lähtöaineina esimerkin 4, kohdan A mukaan saatua kahta diastereoisomeeriä, saadaan vastaavat diastereoisomeeriset 11 α ,15-dihydroksi-16-metoksi-9-oksa-prost-13(E)-eeni-1-happo-metyyliesterit.

Esimerkki 12

15-hydroksi-16-metyyli-16-metoksi-9-oksa-prosta-5(Z),10,13(E)-trieni-1-happo-metyyliesterit [isomeerit: (15S,16S), (15R,16S), (15S,16R), (15R,16R)]

A) 300 mg esimerkin 10, kohdassa A saatua 11 α ,15-bis-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)-oksi]-16-metyyli-16-metoksi-9-okso-prosta-5(Z),-13(E)-dieeni-1-happo-metyyliesteriä liuotetaan seokseen jossa on 2 ml 2N oksaalihappoa ja 2 ml THF:ää ja kuumennetaan sitten 50°C:ssä 48 tuntia. Reaktioseos neutraloidaan kiinteällä NaHCO_3 :lla ja uutetaan etyylietterillä. Orgaaninen faasi väkevöidään tyhjössä; jäännös kromatografoidaan happopestyssä pihappogeelipylväessä eluoimalla etyylietteri/heksaanilla, jolloin saadaan käytännöllisesti katsoen puhdasta tuotetta (150 mg), jolla on

$$[\alpha]_D^{20} = + 48,2 \quad (C = 1,68\% \text{ CHCl}_3\text{:ssa})$$

B) Saman menetelmän mukaisesti mutta käyttämällä lähtöaineena esimerkin 10, kohdan B mukaisesti saatua 11 α ,15-bis-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)-oksi]-16-metyyli-16-metoksi-9-okso-prosta-5(Z),13(E)-dieeni-1-happo-metyyliesteriä, saadaan vastaavaa 15-hydroksi-16-metyyli-16-metoksi-9-oksa-prosta-5(Z),10,13(E)-trieeni-1-happo-metyyliesteri-isomeeria. Tällä yhdisteellä on

$$[\alpha]_D^{20} = + 74,1 \quad (C = 1,3 \% \text{ CHCl}_3\text{:ssa})$$

Molemmat muut diastereoisomeerit valmistetaan saman menetelmän mukaisesti käyttämällä lähtöaineina molempia muita esimerkin 10 kohdissa C ja D saatuja isomeerisiä 11 α ,15-bis-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)-oksi]-16-metyyli-16-metoksi-9-okso-prosta-5(Z),13(E)-dieeni-1-happo-metyyliestereitä.

Esimerkki 13

15-hydroksi-16-metoksi-9-oksa-prosta-5(Z),10,13(E)-trieeni-1-hapot ja metyyliesterit [isomeerit: (15S,16S), (15R,16S), (15S,16R), (15R,16R)]

A) Esimerkin 12 menetelmän mukaisesti ja käyttämällä lähtöaineina esimerkin 9, kohdan A mukaan saatujen isomeeristen 11 α ,15-bis-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)-oksi]-16-metoksi-9-oksa-prosta-5(Z),13(E)-dieeni-1-happojen seosta saadaan diastereoisomeeristen 15-hydroksi-16-metoksi-9-oksa-prosta-5(Z),10,13(E)-trieeni-1-happojen vastaava seos.

Seoksella on seuraavat tunnusmerkit:

NMR-spektri: tärkeimmät absorptiopiikit CDCl_3 :ssa seuraavilla taajuuksilla δ -yksikköinä:

3,47; 3,68; 3,8-4,3; 5-5,5; 6,16; 7,45.

B) Esimerkin 12 menetelmän mukaisesti ja käyttämällä lähtöaineena esimerkin 9, kohdan B mukaan saatujen 11 α ,15-bis-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)-oksi]-16-metoksi-9-oksa-prosta-5(Z),13(E)-dieeni-1-happo-metyyliestereiden seosta, saadaan vastaava, diastereoisomeeristen 15-hydroksi-16-metoksi-9-oksa-prosta-5(Z),10,13(E)-trieeni-1-happo-metyyliestereiden seos. Molemmat diastereoisomeerit erotetaan preparatiivisella ohutkerroskromatografialla (eluoimisaine heksaani: etyyliesteri) ja niillä on seuraavat tunnusmerkit:

a) vähemmän polaarinen tuote: $[\alpha]_D^{20} = + 41,2 \quad (C = 1,02 \% \text{ CHCl}_3\text{:ssa})$

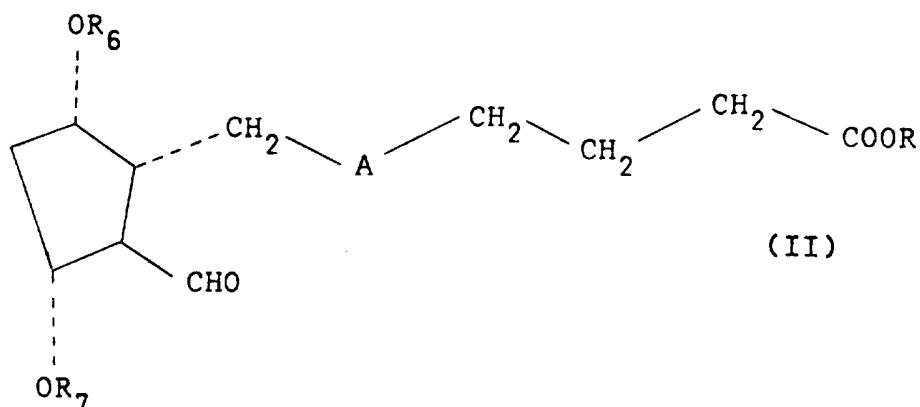
b) polaarisempi tuote: $[\alpha]_D^{20} = + 170,8 \quad (C = 0,35 \% \text{ CHCl}_3\text{:ssa})$

Edustavissa biologisissa kokeissa on osoittautunut että esimerkin 2 kohdassa B selitetyllä viimeisellä isomeerilla ($[\alpha]_D^{20} = +31,7$) on 100 %:nen keskenmenon aiheuttava vaikutus raskaana olevissa naaras-hamstereissa annettuna subkutaanisesti raskauden 4:nä - 6:nä päivänä annoksen ollessa 0,5 mg/kg.

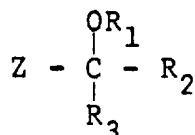
Esimerkin 9 kohdassa A selitetyllä viimeisellä isomeerillä ($[\alpha]_D^{20} = -46$) ja sen kohdassa B selitetyllä viimeisellä isomeerillä ($[\alpha]_D^{20} = -77,7$) on pitkäaikainen verenpainetta alentava vaikutus annettuina nukutetuille koirille ja kissoille suoneen annosten ollessa 3 - 10 µg/kg.

Esimerkin 2 kohtien A ja B mukaan saatujen prostaanihappojen kahden isomeeriseoksen estävä vaikutus mahaperitykseen on, ennen niiden kromatograafista erottamista, kokeiltu nukutetuissa koirissa Bertaccini et al.'in julkaisuissa *Jour. Pharmacol.* 28, 360, 1974 ja *British J. Pharmacol.* 52, 219, 1974 selitetyn tekniikan mukaan. On todettu molempien seosten olevan tehokkaita annoksissa 4 - 10 µg/kg.

Esimerkin 2 kohdan A mukaan saadulla seoksella, ennen isomeerien kromatograafista erottamista, on osoittautunut olevan hyvä rauhoittava vaikutus ilmatorveen in vitro ilman suolta stimuloivaa vaikutusta konsentraatiossa 5 µg/ml.



jossa R_6 ja R_7 toisistaan riippumatta tarkoittavat vetyä tai hydrok-
syylifunktion suojaryhmää, kondensoidaan reagenssin kanssa, jonka kaava
on

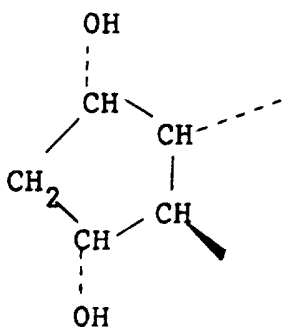


jossa Z tarkoittaa jompaakumpaa seuraavista ryhmistä:

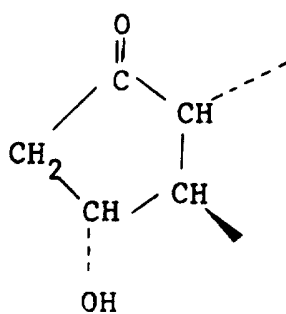


jossa R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R' on
1-5 hiiliatomia sisältävä alempi alkyyliryhmä, vedettömässä inertissä
liuottimessa 0-80°C:sen lämpötilassa, ja mahdollisesti saadussa kaavan
(I) mukaisessa prostaglandiini-analogissa, jonka 15-asemassa on okso-
ryhmä, tämä haluttaessa pelkistetään hydroksiryhmäksi NaBH_4 :llä,
 $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$:lla, difenyyli-tina-dihydridillä tai litium-trialkyyli-boori-
hydrideillä, tai mahdollisesti saadusta stereoisomeeristen yhdisteiden
seoksesta haluttaessa erotetaan yksittäiset komponentit.

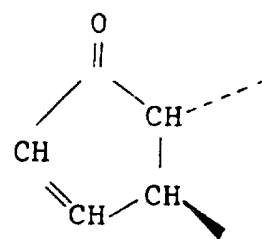
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan (I) mukaisen
yhdisteen valmistamiseksi, jossa rengas P tarkoittaa jotakin seuraa-
vista ryhmistä:



a



b



c

64578

symboli A tarkoittaa ryhmää $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ tai cis-CH=CH- ,
 symboli B tarkoittaa ryhmää $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ tai trans-CH=CH- ,
 R on vety, metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobuty-
 tyyli, tert.butyyli, pentyyli tai heksyyli, tai farmaseuttisesti hy-
 väksyttävä myrkytön kationi,

R_1 on metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyli,
 tert.butyyli, pentyyli tai heksyyli tai fenyyli,

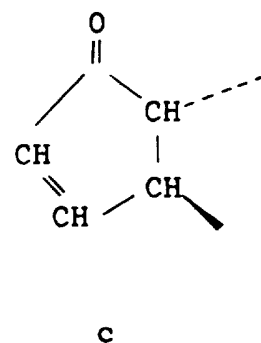
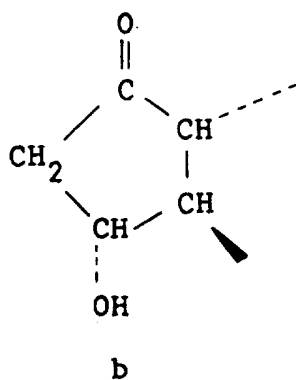
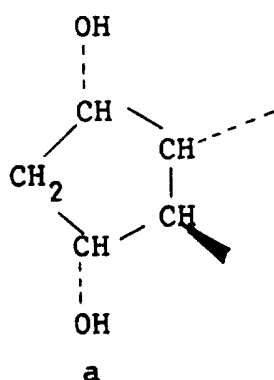
R_2 on metyyli, etyyli, propyyli, butyyli, pentyyli tai heksyyli,

R_3 on vety tai metyyli,

R_4 on vety tai metyyli,

R_5 on hydroksi, tai R_4 ja R_5 muodostavat yhdessä oksoryhmän.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan (I) mukaisen
 yhdisteen valmistamiseksi, jossa kaavassa rengas P tarkoittaa jotakin
 seuraavista ryhmistä:



symboli A tarkoittaa ryhmää $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ tai cis-CH=CH- ,

symboli B tarkoittaa ryhmää trans-CH=CH- ,

R on vety tai metyyli,

R_1 on metyyli tai fenyyli,

R_2 on butyyli,

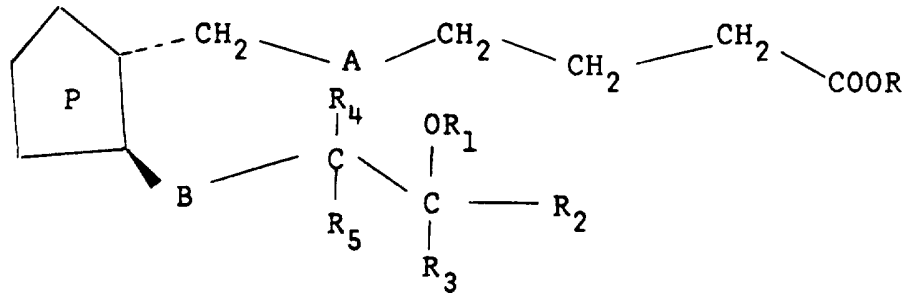
R_3 on vety tai metyyli,

R_4 on vety,

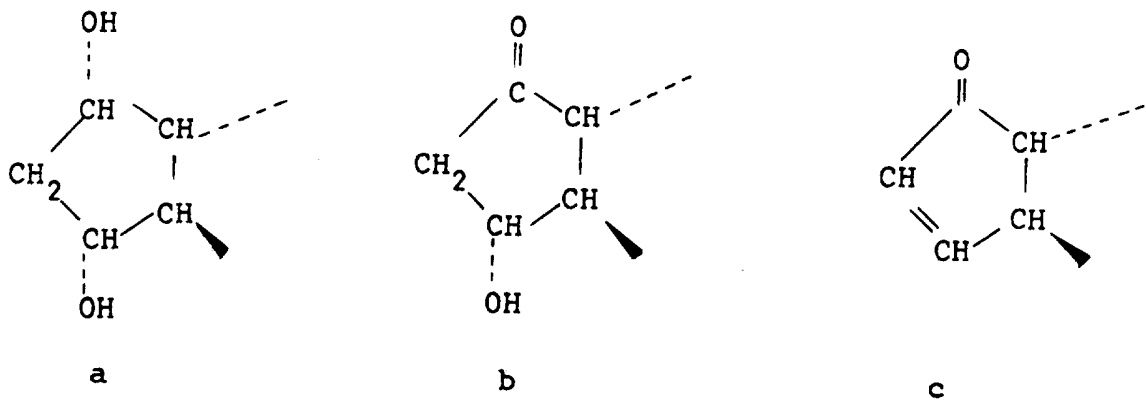
R_5 on hydroksi, tai R_4 ja R_5 muodostavat yhdessä oksoryhmän.

PATENTKRAV:

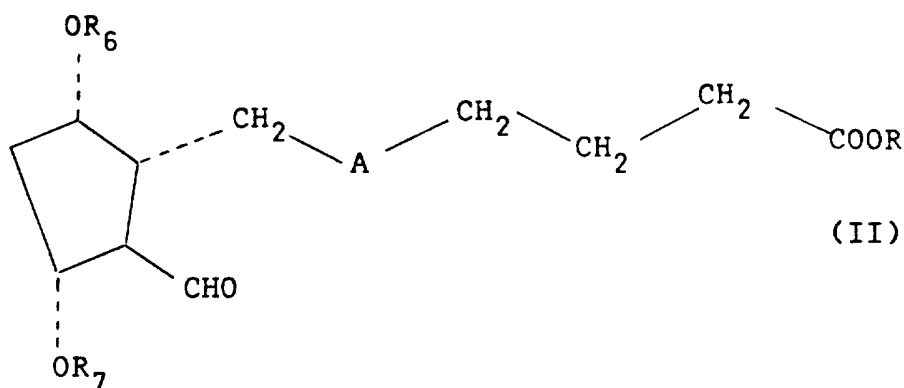
1. Förfarande för framställning av en farmakologiskt aktiv förening med formeln (I)



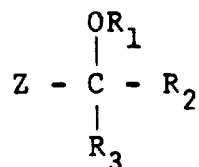
i vilken ringen P betecknar en av de följande grupperna:



symbolen A betecknar gruppen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ eller cis-CH=CH- ,
 symbolen B betecknar gruppen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ eller trans-CH=CH- ,
 R är väte, alkyl med 1-6 kolatomer eller en katjon,
 R₁ är alkyl med 1-6 kolatomer eller fenyl,
 R₂ betecknar en rak metyl-, etyl-, propyl-, butyl-, pentyl- eller hexylradikal,
 R₃ är väte eller metyl,
 R₄ är väte eller metyl,
 R₅ är hydroxi,
 eller R₄ och R₅ bildar tillsammans en oxogrupp,
 k ä n n e t e c k n a t därav, att en cyklopentanaldehyd med formeln



i vilken R_6 och R_7 oberoende av varandra betecknar väte eller en skyddsgrupp för hydroxyfunktionen, kondenseras med ett reagens med formeln

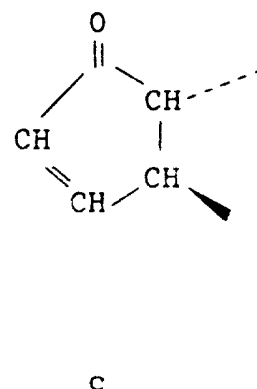
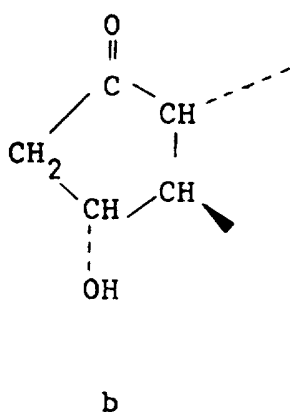
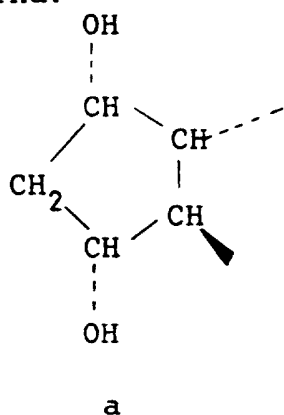


i vilken Z betecknar en av de följande grupperna:



i vilken R_1 , R_2 , R_3 , R_4 och R_5 betecknar detsamma som ovan och R' är en lägre alkylgrupp med 1-5 kolatomer, i ett vattenfritt inert lösningsmedel vid en temperatur mellan 0° och 80°C och i en eventuellt erhållen prostaglandin-analog med formeln (I) med en oxogrupp i ställningen 15 nämnda grupp, om så önskas, reduceras till en hydroxigrupp med NaBH_4 , $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, difenyl-tenn-dihydrid eller litium-trialkylborhydrid, och från en eventuellt erhållen blandning av stereoisomera föreningar de enskilda komponenterna, om så önskas, avskiljes.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av en förening med formeln (I), i vilken ringen P betecknar en av de följande grupperna:



symbolen A betecknar gruppen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ eller cis-CH=CH- ,
 symbolen B betecknar gruppen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ eller trans-CH=CH- ,
 R är väte, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert.-
 -butyl, pentyl eller hexyl, eller en farmaceutiskt acceptabel ogiftig
 katjon,

R_1 är metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert.-butyl,
 pentyl, hexyl eller fenyl,

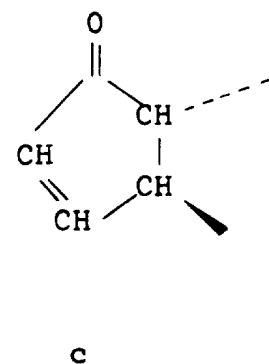
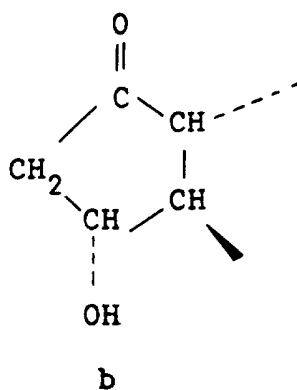
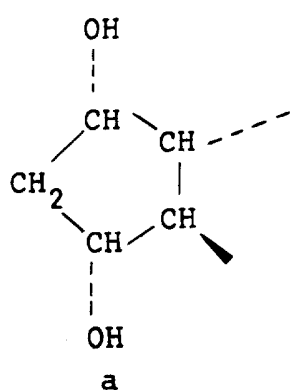
R_2 är metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl eller hexyl,

R_3 är väte eller metyl,

R_4 är väte eller metyl,

R_5 är hydroxi eller R_4 och R_5 bildar tillsammans en oxogrupp.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av en
 förening med formeln (I), i vilken ringen P betecknar en av de följande grupperna:



symbolen A betecknar gruppen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ eller cis-CH=CH- ,
 symbolen B betecknar gruppen trans-CH=CH- ,

R är väte eller metyl,

R_1 är metyl eller fenyl,

R_2 är butyl,

R_3 är väte eller metyl,

R_4 är väte,

R_5 är hydroxi eller R_4 och R_5 bildar tillsammans en oxogrupp.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: -Offentliga finska patentansökningar:
 753146 (C 07 C 177/00).