

KANDIDÁTUSI ÉRTEKEZÉS

KOVÁCS GÁBOR

1976.

PROSZTAGLANDIN-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS VIZSGÁLATA

KANDIDÁTUSI ÉRTEKEZÉS

Írta: dr. KOVÁCS GÁBOR

Készült:

CHINOIN Gyógyszer-és Vegyészeti Termékek Gyára,
Kutatólaboratórium VII. osztályán

Budapest, 1976. március

Tartalomjegyzék

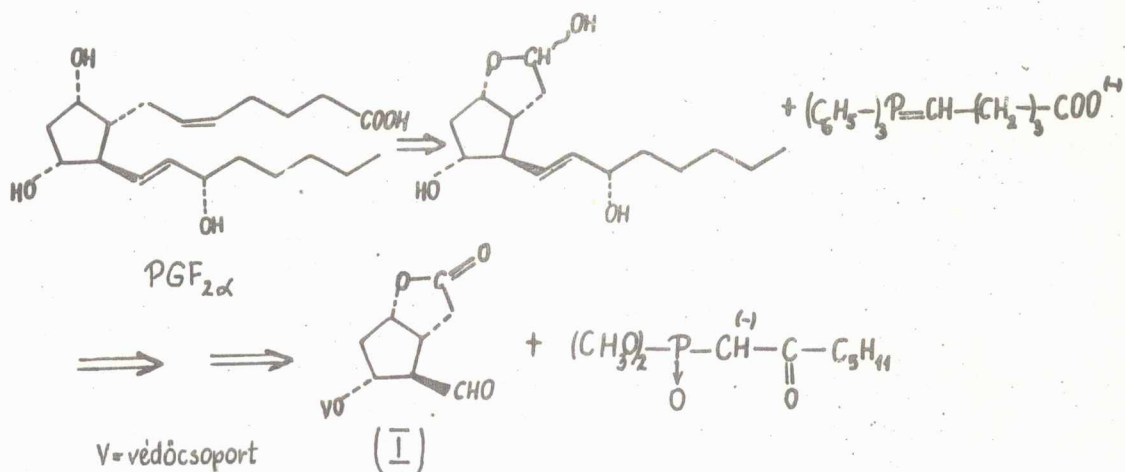
BEVEZETÉS	5
1. CIKLOPENTENON-RENDSZEREK IZOMERIZÁCIÓS ÁTALAKULÁSAI	19
1.1. <u>Irodalmi áttekintés</u>	19
1.2. Saját munka ismertetése	29
1.2.1. Ciklopentenon-rendszerek átizomerizálása ...	29
1.2.1.1. A 2-/6'-kARBOMETOXI-CISZ-HEX-2'-ENIL/-2- CIKLOPENTÉN-1-ON-ELŐÁLLÍTÁSA /IX/.	29
1.2.1.2. Cisz-jázmon előállítása /XVI/.	35
1.2.1.3. Cisz-jázmon előállítása Corey-féle PGF ₂ α totálszintézisben melléktermékként ke- letkező hidroxisav enantiomerból	36
1.2.2. β -exometilén-ciklopentanon átizomerizálása α, β -ciklopentenonná	43
1.2.2.1. Cisz-jázmon előállítása	43
1.2.2.2. Jasmololon előállítása	47
2. PROSZTANOIDOK ELŐÁLLÍTÁSÁHOZ SZÜKSÉGES KUPRÁT- REAGENS ELŐÁLLÍTÁSA ÉS ADDICIÓS REAKCIÓJA	52
2.1. <u>Irodalmi áttekintés</u>	52
2.1.1. A kuprátreagensek fajtái	52
2.1.2. A kuprátreagensek előállítása	56
2.1.2.1. A prosztanoidok kémiájában eddig használt módszerek	56
2.1.2.2. A transzmetallálási reakció	59
2.1.3. Terminális alkinok hidrosztannálása	61
2.1.4. A transzmetallálási reakció kémiájához	66

2.2. SAJÁT MUNKA ISMERTETÉSE	70
2.2.1. Acetilén-karbinolok szintézise	70
2.2.2. Acetilén-karbinolok tetrahidropiranyl-éteré- nek elkészítése	76
2.2.3. Acetilén-karbinol-tetrahidropiranyl-éterek hidrosztannálási reakciója	78
2.2.4. 11-dezoxi-ciklohexil-csoportot tartalmazó prosztandinok szintézise	94
2.2.5. /XVb/ vegyület biológiai aktivitásának vizs- gálata	105
3. A KISÉRLETEK RÉSZLETES LEIRÁSA	107
ÖSSZEFOGLALÁS	142
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	150
IRODALOMJEGYZÉK	152
Függelék I.	164
Függelék II.	166

BEVEZETÉS

1970-ben vállalatom, a CHINOIN Gyógyszer-és Vegyészeti Termékek Gyára vezetőségének azon törekvése, hogy az eredeti kutatás részarányát növelje a reprodukciós terhére, találkozott az ezidőtájt a nemzetközi gyógyszerkutatás homlokterébe kerülő proszttaglandin témával. Így kapta a vezetésem alatt álló osztály azt a feladatot, hogy készítse el a proszttaglandin $F_{2\alpha}$ /továbbiakban $PGF_{2\alpha}$ /^x totálszintézissel való előállításának laboratóriumi előiratait. Többféle lehetőség közül az eljárás alapjául E.J.Corey professzornak egyik totálszintézise szolgált /1/. Természetesen - ahogy maga Corey is hangsúlyozta /2/ - a szintézis csak az ipari laboratóriumokban végrehajtandó kutató-fejlesztő munka elvégzése után vált méretnövelhetővé. A $PGF_{2\alpha}$ totálszintézisének elvi megközelítését ebben az eljárásban az 1. és 2. ábra mutatja. Az ábrán a retroszintetikus analízis /3/ jelölés módját alkalmazom:

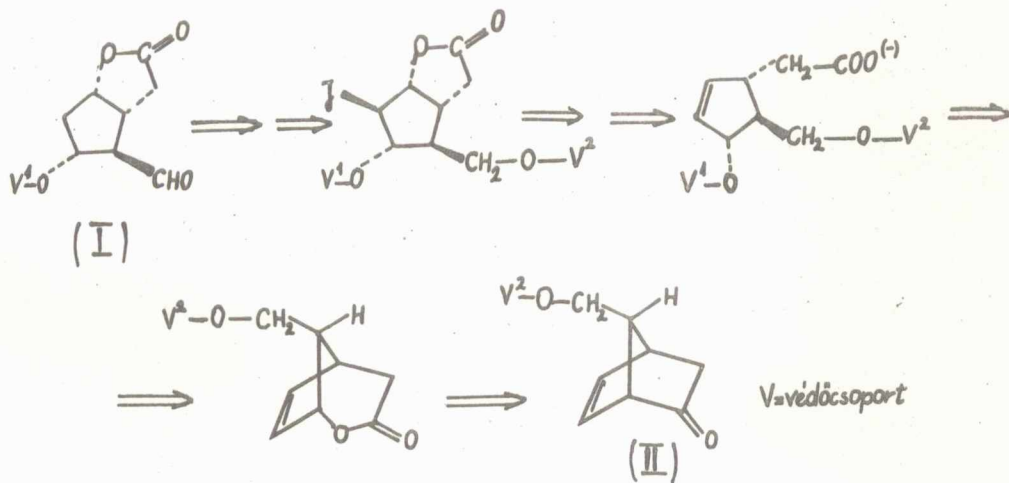
^xA proszttaglandinok nomenklaturáját lásd: Függelék I-nél.



1. ábra

Ebben a megközelítésben a Harvard csoport a kettőskötések sztereoszelektív kialakítására a Wittig reakciót használja, kitűnően hasznosítva a prosztanoid szerkezetből adódó lehetőséget, hogy tudniillik az allil-alkohol egységet tartalmazó oldallánc esetén a szükséges foszfonát - mint stabilizált ilid-transz kettőskötést alakít ki, míg a másik láncban a 4-karboxi-butyl-trifenilfoszfonium-bromidból generált foszforán - reaktív ilid lévén - cisz-olefinhez vezet /4/. A szintézis kulcsintermedierje /I/ képletű ún. "Corey-aldehid" 4 aszimmetriás szénatomot tartalmaz a PGF_{2α}

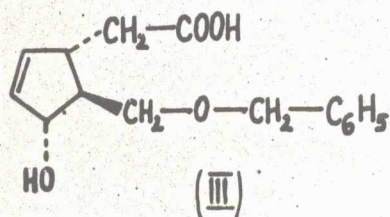
-nak megfelelő konfigurációval. Kialakítása azon az el-
ven alapul, hogy a Diels-Alder reakció egyike a legszigor-
rubbsztereokémiai kontroll alatt lefolytatható reakciók-
nak, és a biciklo/2.2.1/heptenon-származék regiospecifikus
Baeyer-Villiger oxidációja, hidrolizise majd jódlaktonizáció-
ja elvileg alkalmas módszer a ciklopentán gyűrű valamennyi
szénatomjának sztereokémiaailag kontrollált kialakítására.



2. ábra

A szintézis adaptálása során az eredeti eljáráson számos
módosítást hajtottunk végre, melyek gazdaságosság, biz-
tonságosság vagy üzemszerűség tekintetében jelentenek
javítást.

A szintézis során ciklopentadién talliumsót klórmetilbenziléterrel alkilezünk. A nyert 5-benziloximetil-ciklopentadiént α -klór-akrilóil-kloriddal reagáltatjuk. A keletkező 5-ös szénen klór és klórkarbonil csoportokkal funkcionizált biciklo/2.2.1/heptén-származék Curtius reakciója szolgáltatja a megfelelő 5-oxo-vegyület /II/. A Curtius lebontást mi - az eredeti eljárással szemben - vizes nátriumazid oldattal végezzük és ezzel egyfelől biztonságosabbá tesszük az eljárást, elkerülve a száraz nátriumazid kezeléséből adódó veszélyeket, másfelől a nitrogén eliminációjával keletkező izocianát külön hidrolizislépés nélkül, gyakorlatilag a kialakulása pillanatában elhidrolizál. A magas forráspontú, nehezen frakcionálható /II/, az általunk leirt nátriumbiszulfid adduktján keresztül jól tisztítható /5/. /II/ Baeyer-Villiger oxidációját a drága m-klór-perbenzoesav helyett a hasonló terméket szolgáltató 40 %-os ecetsavas perecetsavval oldottuk meg /6/. Utóbbi könnyen nyerhető ecetsavból cc. hidrogén-



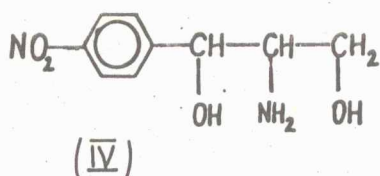
peroxiddal.

A Baeyer-Villiger oxidációban keletkező lakton hidrolizise

szolgáltatja /III/ hidroxisavat. Ennek rezolválását a Harvard csoport α -fenil-etilaminnal oldotta meg mérsékelt termeléssel. Más rezolváló szerek is ismertek /7/.

Mi a BME Szerves Kémia Tanszékének javaslatára /III/ rezolválására a kloramfenikol gyártás intermedierjeként olcsón és nagy mennyiségben rendelkezésre álló /-/-D-treo-1-/p-nitrofenil/-2-amino-1,3-propándiol-t /IV/ használjuk.

Az eljárás gyors és egyszerű, termelése jobb mint 80 %, ami



az egész $\text{PGF}_2\alpha$ szintézis szempontjából nagy gazdasági jelentőséggel bír /8/. A rezolvált hidroxisavból //+/-/III// jódlaktonizációs

reakciót végzünk. A nyert jódlakton hidroxilcsoportjának p-fenil-benzoil-kloriddal való észteresítése után a molekulát dejódozni kell. A dejódozás szelektív redukciós feladat, melynek során a redukcióra érzékeny észter, lakton- és benzoiloxi-csoportoknak nem szabad károsodniuk. Az eredeti eljárás reagense tributilónhidrid, melynél egyszerűbbnek és olcsóbbnak bizonyult az általunk kidolgozott redukciós módszer, nátriumborohidriddel dimetilszulfoxidban végezve a dejódozást /9/. Utóbbi eljárás is gyakorlatilag

kvantitatíven szolgáltatja a dehidrogénezett terméket. A Harvard csoport az /I/ "Corey aldehid"-et foszfonát-típusú Wittig-reagenssel reagáltatta, mivel köztudomású, hogy a foszfonát-típusú reagensek reaktívabbak a megfelelő foszforán-típusú reagensnél /10/, ami enyhe reakciókörülményeket tesz lehetővé az érzékeny /I/ bomlásának elkerülésére. Más szempontból viszont a dimetil-2-oxo-heptil-foszfonát előállítása drágábbnak és körülményesebbnek bizonyult /11/ a megfelelő 2-oxo-heptil-trifenilfoszforánál. Ezért kidolgoztuk azokat a reakciófeltételeket /12/, melyek során /I/ jó termeléssel reagál a 2-oxo-heptil-trifenilfoszforánnal. Utóbbi előállítására szabadalmilag független eljárást dolgoztunk ki /13/. A CHINOIN szintézis további menete követi az eredeti eljárást.

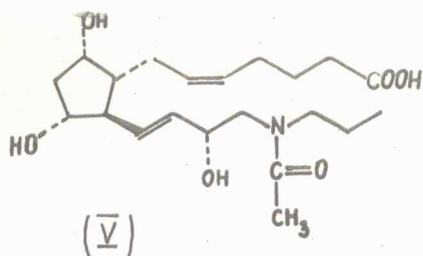
1973-74-ben kutatócsoportom befejezte a $\text{PGF}_{2\alpha}$ totálszintézis laboratóriumi előíratainak a kidolgozását, mellyel párhuzamosan megkezdődött a méretnövelés. Az üzemesítésen dolgozó csoportok jó munkáját dicséri a tény, hogy vállalatunk a $\text{PGF}_{2\alpha}$ készítménnyel /ENZAPROST-F/ 1976 első hónapjaiban forgalomba tud lépni.

A PGF_{2 α} gyártás laboratóriumi előíratainak elkészítése után szerves kémiai kutatásunk fő hangsúlya új prosztanoidok^x, proszttaglandin analógok szintéziseire irányult. A természetes proszttaglandinok ugyanis, noha biológiailag igen aktív vegyületek, gyógyszerként alkalmazva két alapvetően rossz tulajdonsággal rendelkeznek. Könnyen metabolizálódnak, mely metabolizmus első lépésében az emlős szövetekben ubiquiter proszttaglandin dehidrogenáz enzim a C₁₅-ös OH-csoportot igen gyorsan oxidálva gyakorlatilag hatástalanítja a molekulát. Másrészt az egyes természetes proszttaglandinok többféle, egyidejűleg fellépő biológiai hatással rendelkeznek, ami azt jelenti, hogy az indikációs területen várt főhatás mellett, mellékhatásként többféle, nem kívánt biológiai aktivitás is jelentkezik.

A Corey-féle szintézissel általunk előállított új, eredeti proszttaglandinok között igen előnyös tulajdonságokkal rendelkezik a 17-aza-proszttaglandin-család /15,16,17/.

^xA kifejezés használatához lásd /14/.

E vegyületcsalád képviselője /V/ képletű N-acetil-17-
-aza-PGF_{2α} az in vitro farmakológiai vizsgálatok során
figyelemre méltó hatásszelektivitást mutatott. Patkányutero-
son a PGF_{2α}-val ekvipotens volt, patkány funduson és bél-
preparátumokon 2-3 nagyságrenddel nagyobb dózisban hatott,
mint a PGF_{2α}.



Fontos, hogy a vegyület
nem szubsztrátja a proszta-
glandin dehidrogenáz enzim-
nek. A vegyület hatásában
újszerű "adrenerg" komponens

is megnyilvánul, igazolva a vegyületcsalád tervezésénél
szem előtt tartott adrenalin-analógiát. A vegyület további
vizsgálata folyamatban van.

Azok a tapasztalatok, amelyeket a PGF_{2α} és prosztaglandin
analógok Corey-szintézissel való előállításával szereztünk,
azt mutatják, hogy a szintézisút beváltotta a hozzáfűzött
reményeket, az eljárás gazdaságosan kivitelezhető nagyobb
méretben is. Jellemzői mindazok az ismérvek, amelyek egy
ilyen típusú szintézistől megkivántatnak, néhány ezek kö-

zül a teljesség igénye nélkül: sztereokémiai megoldottság, az egyes lépések magas, általában 90 % feletti termelése, a korai fázisú rezolválás megoldása, a technikai kivitelezhetőség, a reakciók túlnyomó részének "plato-típusú" jellege /18/, stb...

Egyetlen probléma, amely e szintézistípussal szemben felvethető a lineáris jelleg^x, amelyet jól mutat az a tény, hogy a PGF₂ α -nak a ciklopentadién kiindulási anyagra számolt termelése optimális esetben sem haladja meg a 8 %-ot. Ezért úgy érzem, hogy minden olyan új szintézismódszer kidolgozására irányuló kutatásnak létjogosultsága van, amely a szintézis konvergenciájának tekintetében jelent előrelépést a Corey szintézishez képest.

A prosztanoidok hatalmas kémiai irodalmát átvizsgálva, megállapítható, hogy viszonylag nagyon kevés a független

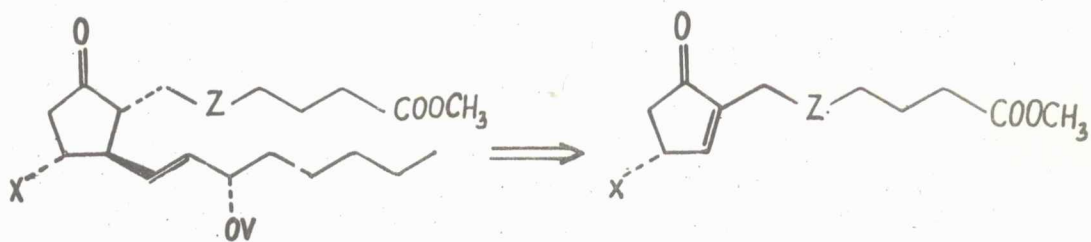
^xE jelzőt elsőként Velluz alkalmazta ilyen szintézisek jellemzésére/19/.

"szintézisstratégiák"^x száma. Ezek kimunkáltsági foka is jelentősen különböző.

Véleményem szerint, az a "szintézisstratégia", amely az előbb említett konvergencia kérdésében előrelépést jelent a proosztanoidok kémiájában, az 1972-73-ban több kutatócsoport által gyakorlatilag egyidejűleg publikált módszer szerves fém származékok konjugált addíciója 2-szubsztituált-2-ciklopentén-1-on-okra /20,21,22,23,24,25,26,27,28, 29,30,31,32/. A legjobb eredményeket adó kuprát-addíciós reakció elve a 3. ábrán látható.

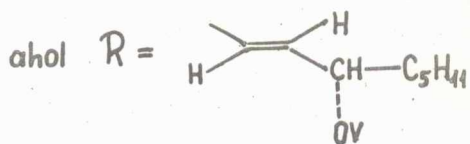
E szintézissel, amennyiben 2-szubsztituált-2-ciklopentén-1-on-származék 4-es helyzetben védett hidroxilfunkciót tartalmaz PGE_1 /X/ vagy PGE_2 /XII/ állítható elő, ha ez a hidroxilfunkció hiányzik, a szintén érdekes biológiai aktivitással rendelkező 11-dezoxi- PGE_1 /XI/, vagy 11-dezoxi- PGE_2 /XIII/ állítható elő. Mivel /VII/ és /IX/ típusú

^xA disszertációban a kifejezést /3/ irodalmi helyen definiált értelemben használom.



V = védőcsoport

+ R_2CuLi vagy $RR'CuLi$ vagy RCu
 (XIV a) (XIV b) (XIV c)



PROSZTANOID	Z	X	Termék ^x	Ciklo-pentenon	Z	X
/X/	etilén	OV	PGE ₁	/VI/	etilén	OV
/XI/	"	H	11-dez-oxi-PGE ₁	/VII/	"	H
/XII/	cisz-vinilén	OV	PGE ₂	/VIII/	cisz-vinilén	OV
/XIII/	"	H	11-dez-oxi-PGE ₂	/IX/	"	H

^xészter hidrolizis és védőcsoport eltávolítás után

3. ábra

anyagok jóval könnyebben hozzáférhető vegyületek, mint /VI/ és /VIII/-tipusúak, ugyanakkor az addíciós reakció lefutása teljesen hasonló /31,32/, a 11-dezoxi-prosztataglandinok előállítása egyben modellreakcióként szolgál a természetes prosztataglandinok előállítási reakcióinak kidolgozására.

Megjegyezzük, hogy noha a szintézismódszer néhány éve már ismert, szélesebbkörű ipari elterjedéséről még nem tudunk, ami magyarázható elsősorban üzemi kivitelezésének nagy technikai nehézségeivel /organometallikus kémia/, másrészt a kiindulási anyagok meglehetősen gazdaságtalan rezolválási eljárásainak megoldatlanságával /33/.

Más oldalról viszont, rendkívül "célrátörő", magas termelésű, viszonylag rövid reakcióidőt kívánó lépéseivel magában hordja - érzésem szerint - a jövő automatizált "célüzemeinek" potenciális technológiáját.

A disszertációban ismertetett kutatómunka célja:

Célul tüztük ki új, eddig le nem irt prosztanoid szerkezettel rendelkező molekulák előállítását hatástani vizsgálat céljából. E vegyületek előállítására "szintézisstratégia"-ként az enonrendszerre történő kuprátaddíciót választottuk.

A reakcióban alkalmazott synthonok^x előállítására azonban új eljárásokat dolgoztunk ki, amelyek iparilag jobban és gazdaságosabban megvalósítható szintézisutat képviselnek a jelenleg ismerteknél.

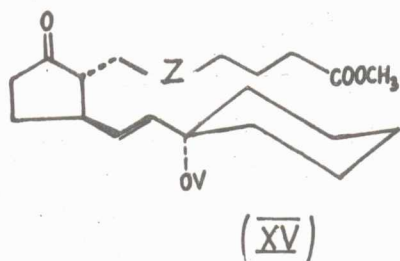
A disszertációban a /XV/-típusú 11-dezoxi-prosztaglandin-analógok /4. ábra/ előállítására alkalmazott eljárás, véleményem szerint, további kutató-fejlesztőmunka után, alkalmas lesz természetes prosztaglandinok előállítására is.

A disszertáció tematikájából következik az anyag felosztása az alábbiak szerint:

a./ Új szintézis kidolgozása a 2-/6'-karbometoxi-
-cisz-2'-hexén-il/-2-ciklopentén-1-on előállítására és az ehhez kapcsolódó kutatások.

b./ /XV/ típusú vegyületek szintéziséhez szükséges kuprátreagensek előállítása és addíciós reakciójuk tanulmányozása.

^xA kifejezés definíciója /3/ irodalmi helyen.



V-védőcsoport
vagy H

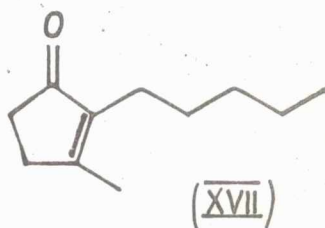
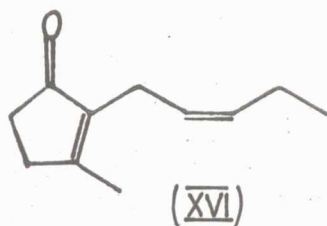
Vegyület	Z	V
XVa	-CH ₂ -CH ₂ -	-tetrahidropiranyl
XVb	-CH ₂ -CH ₂ -	-H
XVc	-CH ^C =CH-	-tetrahidropiranyl
XVd	-CH ^C =CH-	-H

4. ábra

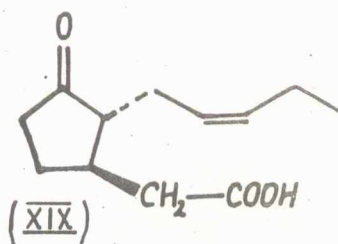
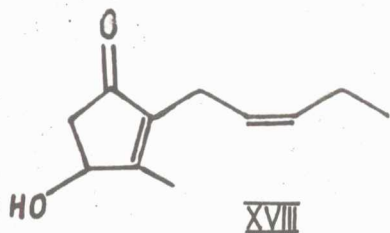
1. CIKLOPENTENON-RENDSZEREK IZOMERIZÁCIÓS ÁTALAKULÁSAI

1.1. Irodalmi áttekintés

Az α , β -ciklopentén-on rendszert tartalmazó molekulák közül számos ipari jelentőséggel bír. Ezek közül megemlítjük /XVI/ képletű cisz-jázmont, és /XVII/ dihidro-származékát a dihidro-jázmont, melyek a jázmin olaj alkotórészei és természetes, illetve mesterségesen előállított formájukban illatszeripari felhasználást nyernek.



A /XVIII/ képletű jasmololon a természetes pyretrinek /lásd: Függelék II./ alkohol komponense. A /XIX/ képletű jázmon-sav és származékai részben illatszeripari, részben növényvédelmi felhasználást nyernek.

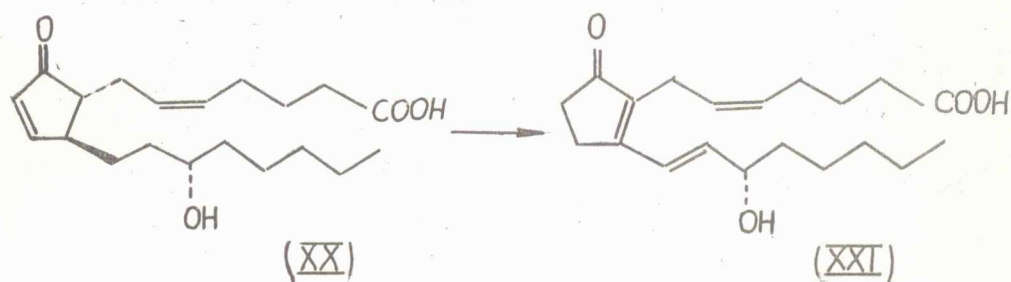


Fenti molekulák, amelyekhez az utóbbi években /VI/-/IX/ prosztoglandinszintézis-intermedierek csatlakoznak, érthetővé teszik azt a nagy érdeklődést, amely e rendszerek kémiaiájának kimunkálásában megnyilvánult. Ilyen típusú molekulák szintézisére számos módszer ismeretes, ezek részletes felsorolására itt nem térünk ki, mivel a területről jó összefoglalók készültek. Eliasson 1972-ben összefoglalta a 3-oxo-ciklopentenonok előállítására szolgáló módszereket /34/, míg Ho 1974-ben a cisz-jázmon előállítására ismeretes mintegy 50 független eljárás "flow-charte"-szerű feldolgozását adja /35/. A disszertációmban az α, β -ciklopentenon vegyületek előállításai közül csak az izomerizációs reakciókkal kívánok foglalkozni.

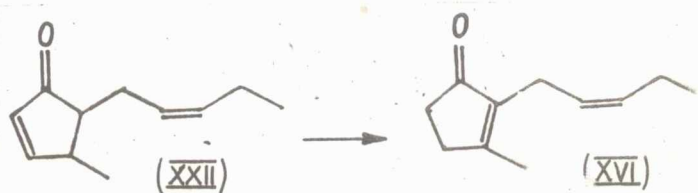
Már régebben ismeretes volt több példa az α, β -ciklopentenon strukturák könnyű átalakíthatóságára úgy, hogy a kevésbé szubsztituált rendszerből a többszörösen szubsztituált kettőskötést tartalmazó enon-rendszer keletkezzen.

Például éppen a prosztoglandinok kémiaiájából ismert, hogy /XX/ képletű PGA_2 nyomnyi bázis hatására, szobahőmérsékleten néhány perc alatt átalakul a /XXI/ képletű PGB_2 -vé.

Ez az átalakulás, éppen a proszttaglandinok kvantitatív meghatározására alkalmazott egyik legalapvetőbb eljárás, mivel a PGB_2 278 nm-nél jelentős extinkciót ad /36/. A kettőskötés átrendezését természetesen ebben az esetben a konjugáció kiterjedése jól magyarázhatja.



A reakció általános preparatív értékét elsőként Stork ismerte fel, 1971-ben /37/. Cisz-jázmon szintézisében a /XXII/ enont izomerizálta át jó termeléssel /XVI/-tá.



A termodinamikailag stabilisabb termék előállítására Stork lúgot használt a reakcióban, de megjegyzi, hogy a

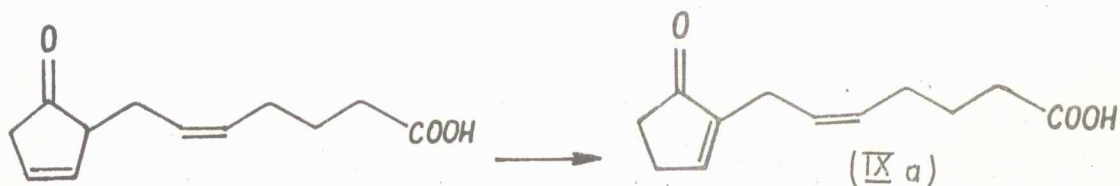
reakció savkatalízis hatására is lezajlik és idézi ausztrál szerzők közleményét /38/, akik hevítés és savkatalizátor hatására megfigyelték /XXIII/ ciklopentenon-származék átrendeződését /XXIV/-gyé.



Grieco 1972-ben megvalósított cisz-jázmon szintézisében báziskatalízissel β , δ -telítetlen-ciklopentenont alakított át /39/.



Egy évvel később a módszert kiterjesztette /IXa/ prosztoglandin-synthon előállítására is /40/.

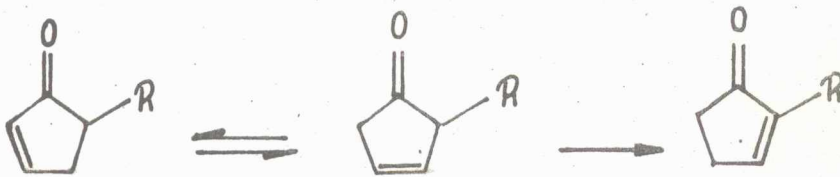


Egyetlen 1975-ben megjelent irodalmi utalást találtunk - experimentális részletek nélkül - α, β -enonok izomerizációs átalakítására α -szubsztituált- β -szubsztituálatlan molekula esetében /41/.

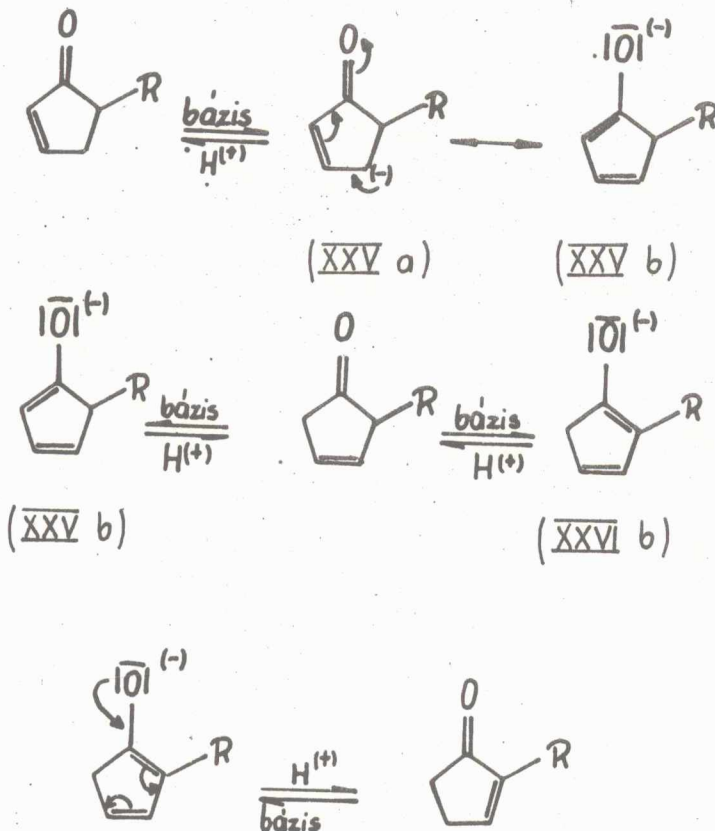


Valószínűsíthető volt, hogy monoszubsztituált α, β -telitetlen-ciklopentenonok esetében is lejátszódik az átalakulás néhány, az irodalomban leírt prosztaglandin-synthon előállítási eljárásánál is. Bagli és mtsáinak eljárásánál /42/ valamint Novák és Szántay szintézisénel /43/ melyekben 2-/6'-karboxi-alkil/-ciklopentanonból, vagy ekvivalenséből brómozással és dehidrobrómozással történik a kettőskötés kialakítása, a brómozás nem bizonyult regiospecifikusnak /mind a 2-bróm, mind az 5-bróm vegyület keletkezett/, ugyanakkor viszont mindkét fajta bróm termék dehidrobrómozása bázikus közegben ugyanazt a vegyületet /VI/ adta. Ezeknek a kísérleti tényeknek az alapján az izomer telitetlen ciklopentenonok között fennálló viszony az alábbi

sémával szemléltethető:



A bázis-katalizált átizomerizálási reakciómechanizmust az 5. ábra szerint próbáltam racionalizálni:

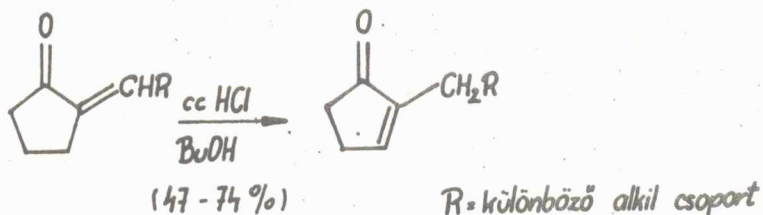


5. ábra

E szerint a mechanizmus szerint a monoszubsztituált-ciklopentenonhoz adott bázis az enonrendszerhez szomszédos γ -protont is lehasíthatja.

A /XXVa/ karbanion mezomer a /XXVb/ ciklopentadienolát anionnal. Feltételezhetően a /XXVb/ ciklopentadienolát anion tautomer viszonyban van a /XXVIb/ izomer ciklopentadienolát anionnal, melyből reprotonálással az átizomerizált termék deriválható.

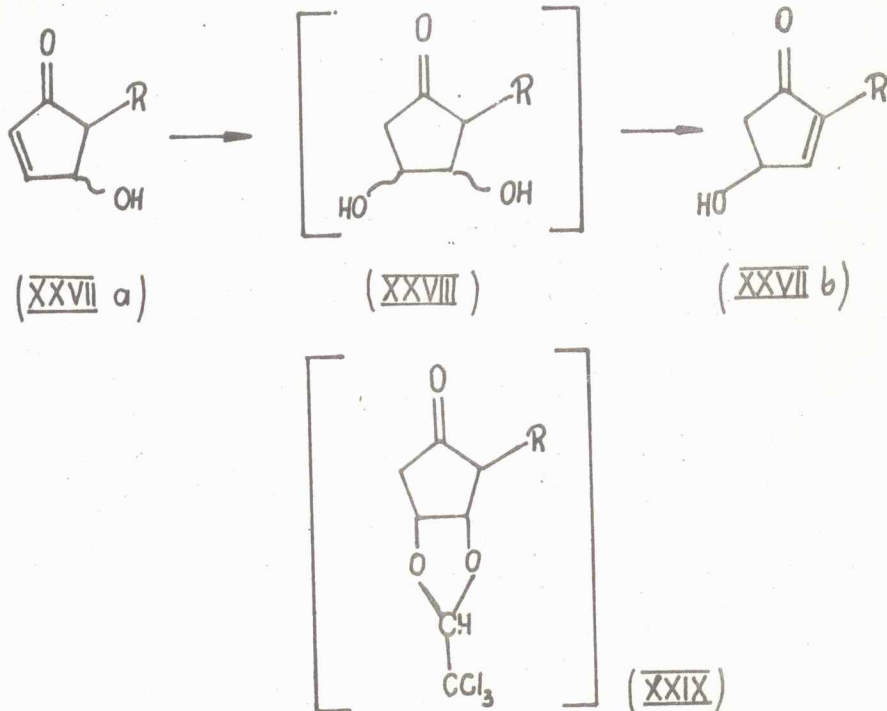
Caton és mtsai /44/ 1974-ben közölt eljárásukban α -oxo-ciklopentilidén-rendszereket izomerizáltak át savkatalízissel 2-szubsztituált-2-ciklopentén-1-on-okká.



Stork egyik legújabb közleményében még bonyolultabb rendszereket vizsgált /45/.

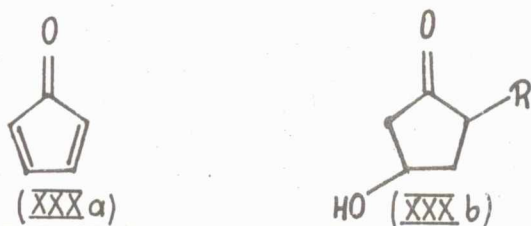
Megállapítja, hogy /XXVIIa/-tipusú rendszerek feltételezhetően /XXVIII/-tipuson át /XXVIIb/-be konvertálhatók. A reakció jó termeléssel való lefutásának feltétele /XXVIIa/-

ban R és OH csoportok cisz elhelyezkedése, mivel ez esetben a ciklopentenongyűrű szubsztituálatlan oldala sztérikus gátlás nélkül hidratálható, továbbá a vízlehasítás sztereoelektronikai tényezői kedvezőbbek. A könnyebben előállítható olyan /XXVIIa/ típusú rendszerekben, ahol R és OH egymáshoz viszonyítva transz állású, a klorállal képzett hemiacetál intramolekuláris hidratációja adja feltételezhetően /XXIX/-et, melyből könnyen lefolyó eliminációval a stabilis /XXVIIb/ izomer keletkezik. Utóbbi típusú reakció első megvalósítása egyébként saját közleményünk /46/ /melyre Stork is hivatkozik/, ahol /XXIX/ más módon szintetizált izopropilidén-analógjából kapjuk eliminációval a prosztoglandin-synthon /VIII/-t.

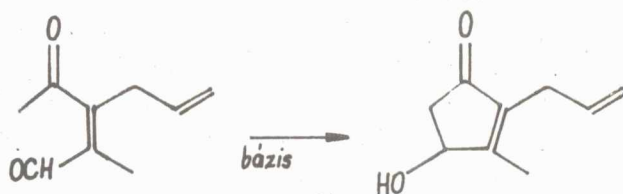


E meglepőnek tűnő legújabb eredményeket a következő tények támasztják alá.

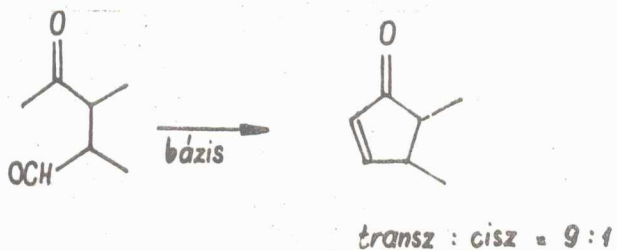
Ismeretes, hogy /XXXa/ ciklopentadién-on előállítása mind a mai napig nem sikerült, lévén a rendszer Hückel szabálya alapján /4n+1/-tipusú gyűrű /47/. Ismert továbbá és számos kísérleti bizonyítékkal támasztható alá, hogy /XXXb/ típusú ketol öttagú gyűrűkben konformációs okokból /C-H fedőállás/ jóval kevésbé stabil, mint /XXVIIb/ telitetlen analógban /48/.



Ezt bizonyítja többek között, hogy az alábbi ciklizáció bázis hatására könnyen, jó termeléssel elvégezhető volt /49,50/.



Ugyanakkor az analóg telített rendszer ciklizációjánál a ketol intermedier izolálhatatlan volt /51/.



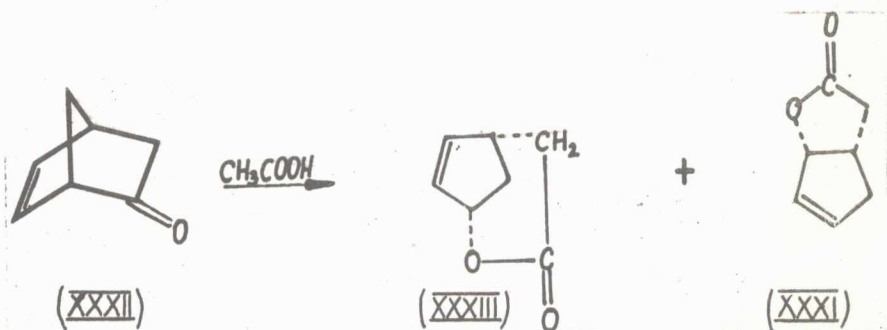
Említett adatok magyarázatul szolgálnak a kísérleti tapasztalatokra, hogy tudniillik a termodinamikailag kedvezményezett, többszörösen szubsztituált enonrendszer kialakítása hidroxí-enonok esetében is végrehajtható.

1.2. Saját munka ismertetése

1.2.1. 'Ciklopentenon-rendszerek átizomerizálása

1.2.1.1. A 2-/6'-kARBOMETOXI-CISZ-HEX-2'-ENIL/-2-CIKLOPEN-
TÉN-1-ON-előállításA /IX/.

/IX/ előállításának kiindulási anyagúul a /XXXI/ képle-
tű könnyen előállitható telitetlen laktont választottuk.
E laktont elsőként Meinwald írta le /52/, /53/. Meinwald
/XXXI/ előállításánál /XXXII/ ismert, és olcsón előállit-
ható dehidro-norkámfort 40 %-os ecetsavas perecetsavval
oxidálta, mikoris /XXXIII és XXXI/ telitetlen laktonok ele-
gye keletkezett. A reakcióelegy ásványi savval való meg-
savanyításának hatására /XXXIII/ átizomerizált a geometria-
ilag és termodinamikailag kedvezményezett /XXXI/-é.



/XXXI/ előállítására más szintézist is leirtak /54/.

/XXXI/ előállítására a Meinwald-féle szintézis utat választottam, mivel e szintézis menetében követi a Corey-féle $\text{PGF}_{2\alpha}$ szintézis első lépéseit és így üzemi megoldása nem jelentene külön problémát. A dehidro-norkámfor /XXXI/-é való konverziójára mintegy 70 % termelés érhető el.

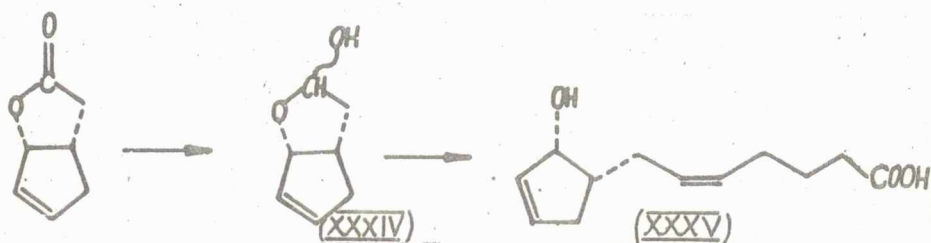
/XXXI/ további átalakítására /IX/ irányába a már idézett Grieco-féle szintézis jól bevált, magas termeléssel lefolytatható reakciósorát alkalmaztuk. Tehát /XXXI/ diizobutil-aluminiumhidriddel -78°C -on toluolban redukálva szolgáltatja az új eddig le nem irt /XXXIV/-et. A redukció során eltűnik /XXXI/ ν -C=O /lakton/ IR sávja 1765 cm^{-1} -nél, /XXXIV/-ben megjelenik 3400 cm^{-1} -nél és 1040 cm^{-1} -nél a ν -OH ill. ν -C-O/H/ sáv, NMR spektrumában olefin protonok δ 5,7-5,6 /2H, m/, OH-proton 3,5-nél /1H, m/.

Az elért konverzió 93 %-os.

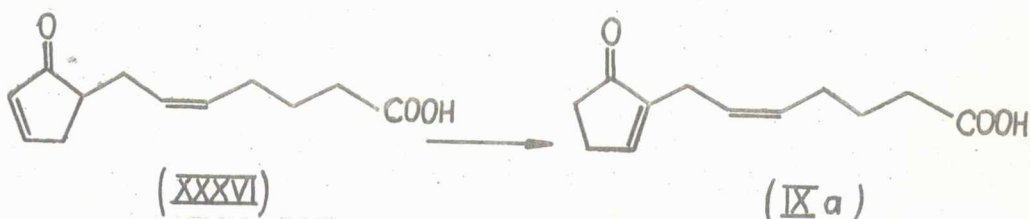
/XXXIV/ aldehidekvivalens, belőle Wittig-típusú reagensekkel olefinek nyerhetők, így /XXXIV/ a 4-karboxibutil-trifenilfoszfónium-bromidból dimethyl-Na -mal generált foszforánnal reagálva /XXXV/ hidroxisavat adja. /XXXV/ előállításánál 91 %-os termelést értünk el, a vegyület karboxil csoportja lehetővé tette, hogy lúgos oldatát éterrel kirázva

megszabaduljunk a melléktermékként a reakcióban keletkező trifenilfoszfinoxidtól.

/XXXV/ hidroxisav NMR spektruma megfelel a várt szerkezetnek.

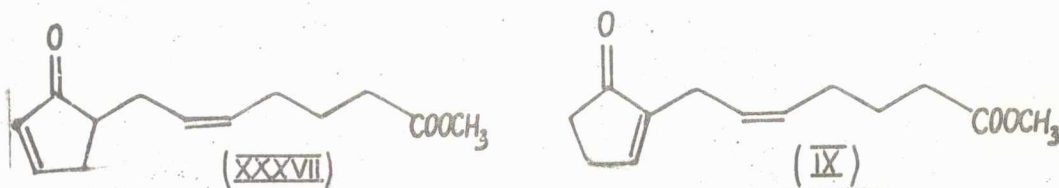


Az allil helyzetű hidroxil funkció Jones-típusú oxidációja szolgáltatja /XXXVI/-ot. /XXXVI/ metanolos-vizes 1 %-os nátriumhidroxiddal átrendezhetővé volt /IXa/-vá.



/XXXVI/-/IXa/ átalakulást, lévén az eljárás kritikus lépése részletesebben vizsgáltuk. Mivel a különböző analízistechnikákkal a két vegyület metilésztere jobban vizsgálható, mint a megfelelő szabad savak, standard metodikával, éterben diazometánnal, elkészítettük a megfelelő metilészte-

reket az izomerizációs reakció kiindulási anyagából és termékéből. A két anyag /XXXVII/ és /IX/ vékonyrétegkromatográfián az általunk vizsgált rendszerekben nem volt megkülönböztethető.



A két vegyület infraszpektruma jellegzetesen eltér.

A vegyületek proton rezonancia spektrumaiban az olefin protonok /XXXVII/-ben δ 5,45 /m, 2H/, 6,20 /m, 1H/, 7,6 /m, 1H/; míg /IX/ esetében 7,15 /m, 1H/, 5,5 /m, 2H/ jól megkülönböztethetők.

A két vegyület gázkromatográfián 3 % OV-11-es nedvesítő fázison /hordozó 80/100 Gas-Chrom Q/ jól szétválak.

Az izomerizációs folyamat megszakításakor kivett mintát, melyben mind a kiindulási anyag, mind pedig a termék szerepel, észterezés után, gázkromatográfiával kombinált tömegspektrometriával vizsgáltuk. A két csúcs tömegspektrometriás fragmentációja jellegzetesen eltérő volt, noha

a molekula ion mindkét esetben azonosan $m/e=222$ -nek adódott /1. táblázat/.

Az 1. táblázat adatai alapján látható, hogy /IX/ vegyület a várt szerkezettel összhangban nagyobb stabilitású és a lánc lehasadása $m/e=82$ illetve $M-82$ gyakorlatilag nem fordul elő, a gyűrűben és a láncban lévő két kettőskötés ellentétes fragmentációt irányító hatása miatt.

A /XXXVII/ vegyületben azonban a gyűrű lehasadása a fő folyamat $m/e=82$ báziscsúcs, és jelentős intenzitású a $m/e=140$ és 141 ion is/, amely bizonyítja, hogy a gyűrűben nem ott van a kettőskötés, mint a /IX/ mintában.

A tömegspektrumból azonban nem dönthető el önmagában, hogy a kettőskötés a gyűrűben a két vegyületben milyen helyzetben van. Erre vonatkozóan döntőek viszont az infra és különösen az NMR spektrum adatai.

/XXXVII/ és /IX/ tömegspektrometriás fragmentációja

GC-MS-technikával felvéve

MM-12 FIA; 70 eV

GC-MS 210 C⁰

töltet: OV 11, 3%

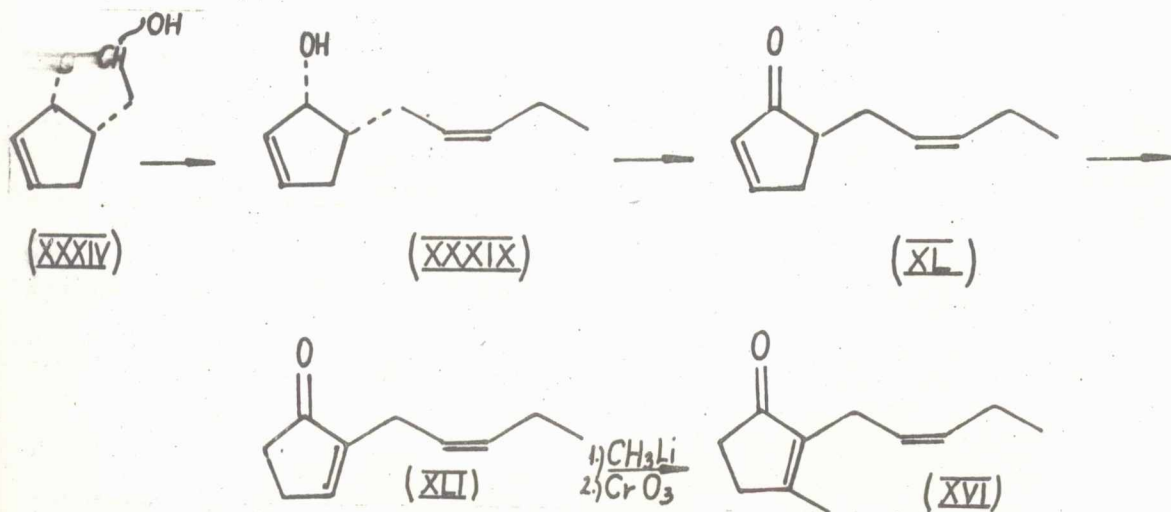
m/e	Intenzitás %		M-X
	/XXXVII/	/IX/	
222	16	60	M
203	0,7	1,5	M-19
191	17	70	M-31
190	13	94	M-32
173	8,5	24	M-49
172	1,0	24	M-50
162	3,1	23	M-60
155	0,8	8,6	M-67
149	3,8	100	M-73
148	2,1	54	M-74
144	-	26	M-78
141	6,8	-	M-81
140	9,2	-	M-82
134	5,1	50	M-88
133	4,2	76	M-89
121	6,5	24	
120	-	32	
119	2,1	26	
109	8,5	-	
107	9,5	56	
106	4,1	40	
105	-	54	
96	-	98	
95	21	84	
91	13	69	
85	-	50	
82	100	12	
79	21	88	
77	11	60	
67	31	87	

1. táblázat

Az átrendezés közel kvantitatív termeléssel volt keresztülvihető.

1.2.1.2. Cisz-jázmon előállítása /XVI/.

/XXXIV/ hemiacetál természetesen számos Wittig-reagens foszforánnal reakcióba vihető. Amennyiben reagensként n-propilidén-trifenilfoszforánt /XXXVIII/ alkalmaztunk /XXXV/-tel analóg /XXXIX/ vegyület keletkezett a közepesnél jobb termeléssel. E vegyület Jones-reagenssel való oxidációja szolgáltatta /XL/-t. /XL/ bázikus átrendezése, noha hosszabb reakcióidő, és magasabb hőmérséklet alkalmazásával, szintén megoldható volt /XLI/-gyé, amely molekula ismert az irodalomból, mint a cisz-jázmon szintézisének egy potenciális prekuzora /55/.



A vázolt szintézissor /35/ alapján eddig le nem irt, új megközelítést jelent potenciálisan a cisz-jázmon szintézisére, azonban gazdasági jelentősége az eljárás bonyolultsága miatt meglehetősen csekélynek látszik.

1.2.1.3. Cisz-jázmon előállítása Corey-féle PGF_{2α} totál-szintézisben melléktermékként keletkező hidroxisav enantiomerből

Az előzőkben tárgyalt enon-átrendezés reakció hasznosításának más lehetősége is felmerült. A disszertáció bevezetőjében nagyvonalakban ismertetett Corey-féle PGF_{2α} szintézisben a rezolválás /III/ hidroxisav-intermedier fázisnál történt. A szintézisben nem használt balraforgató-enantiomer //-/=/III// az üzemi termelés során felgyülemlik, és nincs tudomásunk róla, hogy eddig a világon bárki bármilyen hasznosítási lehetőséget talált volna rá.

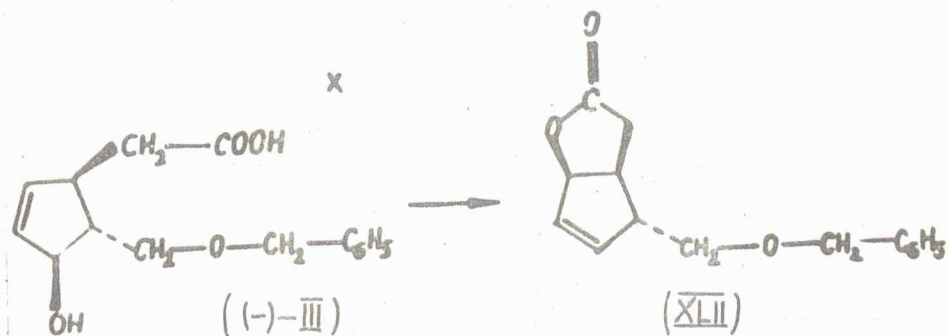
A //--/III// molekula sztereokémiáját, valamint a potenciális ipari érdeklődésre számot tartó ciklopentenon vegyületek szerkezetét szemügyre véve felmerült annak lehetősége, hogy //--/III// -t cisz-jázmonná alakítsuk át. A feladat megoldására az alábbi szintézisutat dolgoztuk ki:

/XLIII/ telitetlen lakton már ismert az irodalomból /56/, /57/, noha nem /III/ hidroxisavból előállítva, hanem /III/ jódlaktonizációs reakciójával nyert jódlaktonból eliminációs úton kialakítva.

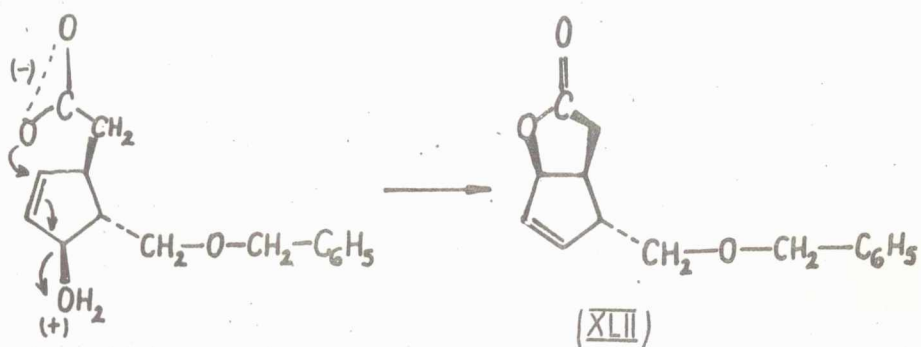
Azt tapasztaltuk, hogy amennyiben /III/ hidroxisav szerves oldószeres, pl. diklórmetános oldatát kevés konc.kénsavval összerázzuk O° -on, rövid idő alatt /XLIII/-es telitetlen laktonhoz jutunk, melyre igen jellemző infraspektrumában a laktonkarbonil 1765 cm^{-1} -nél jelentkező γ -C=O vegyértékrezgése /egyidejűleg /III/ karboxil -sávjainak eltűnésével/.

A reakcióelegy szokásos feldolgzása után homogén olajhoz jutottunk, mely vékonyrétegekromatográfiás rendszerekben egy-foltosnak bizonyult. A reakcióban a termelés közel

kvantitatív.



A reakció feltételezhetően S_N1 folyamat, melyben a protonálás hatására keletkező hidroxónium-származék vizeliminációval allilkarbéniumiont alakít ki, mely szomszéd csoport részvétellel a geometriailag és termodinamikailag preferált szerkezetű stabilis /XLII/ telitetlen laktont eredményezi /58/. Természetesen elképzelhető a folyamat szinkronban, allil-karbéniumion kialakulása nélkül is.



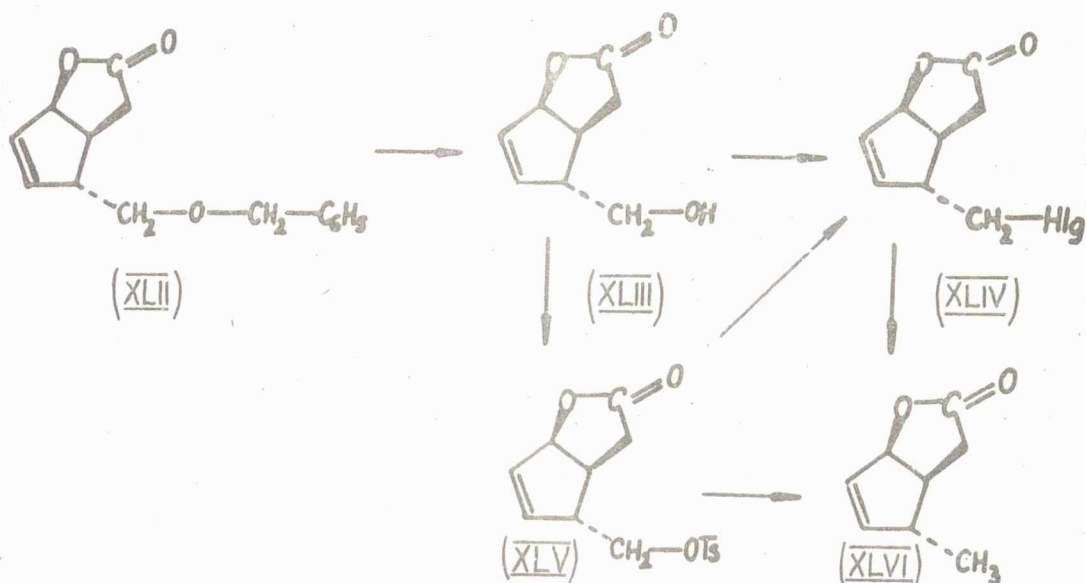
x // - / - / III // - konfigurációjának a jelölése a prostanoidoknál megszokott konvenciónak felel meg, lásd Függelék I.

/XLIII/ vegyületből az előzőkben ismertetett prosztaglandin-synthonok /VII és IX/ ill. cisz-jázmon prekursor /XLI/ szintézisének mintájára analóg reakciósor végezhető el, azzal a különbséggel, hogy amennyiben megoldható a hidroximetil-funkció szelektív redukciója, közvetlenül a cisz-jázmonhoz juthatunk. E szelektív redukciós feladatot a következőkben oldottuk meg: /XLIII/ vegyület debenzilezését Corey-nyomán /59/ ecetsavanhidridben bórtrifluorid-éteráttal végeztük. A reagens ismert képessége alifás éterek hasítása, a megfelelő acetoxi-vegyület keletkezése közben.

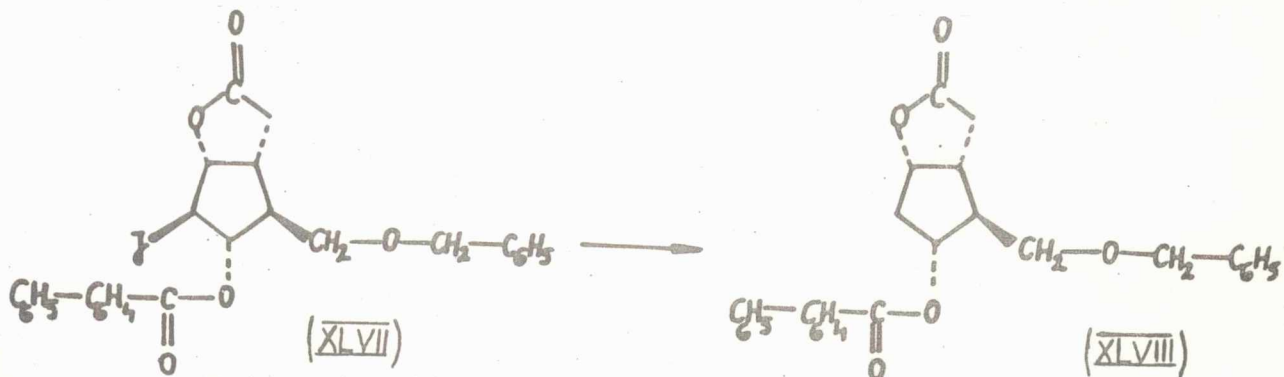
A keletkezett - irodalomból ismert - acetátot metanolban K_2CO_3 -tal a még ismeretlen /XLIII/ telítetlen alkohollá hidrolizáltuk. /XLIII/ IR spektrumában a lakton gyűrű érintetlenségét mutatja ν -C=O 1770, míg ν -OH 3400, és ν -C-O/H/ 1035 cm^{-1} -nél szabad hidroxilcsoportra utal. Az NMR felvételen a 2 olefin proton jele: δ 6,03 /2H, s/ és δ 3,55 /2H, d, - \underline{CH}_2 -OH/ a várt szerkezettel összhangban van. /XLIII/ alkoholt először széntetraklorid-trifenilfoszfin reagenssel halogéneztük /60/ mikor az eddig le nem írt /XLIV/ Hlg=Cl-hoz jutottunk. A halogénezés nyilván más

reagénssal is elvégezhető lett volna, azonban tekintettel az enyhe neutrális reakciómenetre, és a megfelelő termelésre, a jelzett reagensen nem változtattunk. /XLIV/ reduktív dehalogénezése, melyet tributilónhidriddel apoláros oldószerben különböző reakciókörülmények között kíséreltünk meg, nem sikerült. A szükséges erélyes reakciókörülmények között elbomlott a kiindulási anyag, mely tény korrelációba volt hozható más laboratóriumokban tapasztalt eredményekkel /61/. Ezért a következőkben elkészítettük /XLIII/ alkohol tozilátját /XLV/, amelyet irodalmi analógia alapján /62/ dimetil-szulfoxidban nátriumborohidriddel redukálva, 55-60°-on 90 %-os termelésű reakcióban végbement a hidroximetil-tozilát-funkció redukciója metil-csoporttá /XLVI/. Érzésünk szerint utóbbi reakció preparatív jelentőségét az adja, hogy igen enyhe feltételek között valósítja meg a toziloxifunkció redukcióját, összehasonlítva pl. az ismert és sokszor alkalmazott litiumaluminiumhidrides redukcióval, mely a lakton-csoport hidrogenoliziséhez vezet. Megvalósítottuk a toziloxi-csoport jódra való cseréjét is, /XLV/ acetonban LiJ 2H₂O-dal való forralásával. A kapott biciklusos jodid /XLIV, Hlg = J/ dimetilszulfoxidban ná-

riumborohidriddel szintén redukálható volt hasonló körülmények között /XLVI/-tá.



^xItt jegyezzük meg, hogy a szelektív redukciós reakcióra kitűnő hasznosítási lehetőség adódott a PGF₂ Corey-féle szintézisében is. E szintézisben ugyanis meg kell oldani a /XLVII/ intermedier jódlakton dehidogénezését a /XLVIII/ telített laktonná. Az eredeti eljárásban e redukciót apoláros oldószerben tributilónhidriddel végezzük. A probléma kémiai jellegét tekintve, ti. szelektív redukтив dehalogénezés észter, lakton és benziléter funkciók jelenlétében hasonló /XLV/-nél és /XLVII/-nél. A dimetilszulfidban nátriumborohidriddel végzett redukció /XLVII/-es jódlakton esetében is hasonló jó eredménnyel, gyakorlatilag kvantitatíven végrehajtható volt /9/.

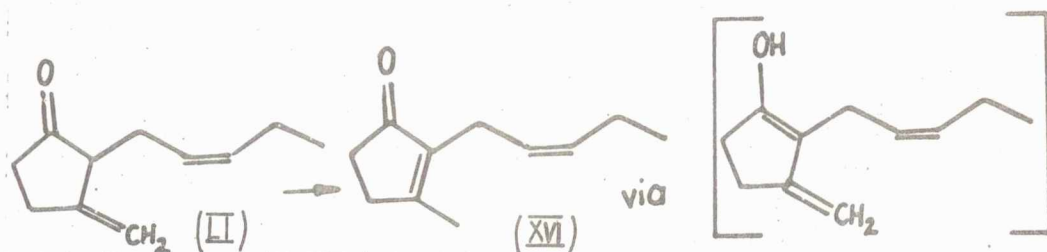


/XLVI/ telítetlen lakton ezután diizobutil-aluminium-hidriddel a szokásos módon /II/ hemiacetállá volt redukálható, majd n-propilidén-trifenilfoszforánnal /L/hidroxi-ciklopentén származékká volt alakítható, melyből Jones-oxidációval az ismert /XXII/ enonhoz jutottunk, melyet Stork már 1971-ben más módon előállított és átrendezett cisz-jázmonná. Az eljárás így lehetőséget ad a $\text{PGF}_{2\alpha}$ szintézisében nem használt enantiomer //--/III// hidroxisav potenciális hasznosítására. Az eljárással kapcsolatosan megjegyezzük, hogy egyelőre a Corey-tól adaptált debenzilezési művelet laboratóriumunkban nem bizonyult annyira jónak, mint ahogy ezt az eljárás kidolgozói leírták, így melléktermékek fellépése miatt minden esetben szükséges volt a debenzilezett elegy oszlopkromatográfiálására a főtermék kinyerése céljából, és ez a tény az egész eljárás gazdaságosságát lerontja.

1.2.2. β -exometilén-ciklopentanon átizomerizálása α, β -
-ciklopentenonná

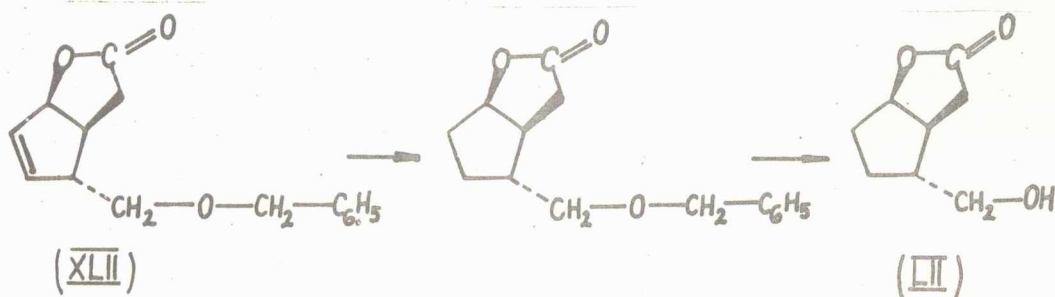
1.2.2.1. Cisz-jázmon előállítása

A //--//III// hidroxisav cisz-jázmonná való átalakítására más szintézisutat is kidolgoztunk. A reakció kulcslépéseként az alábbi átalakulást terveztük végrehajtani:

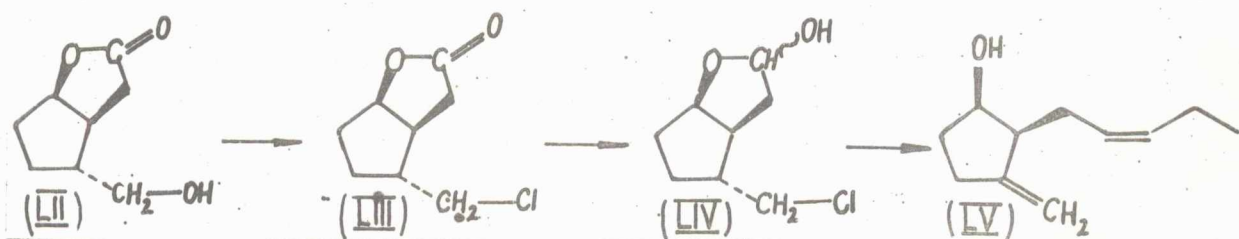


/II/ vegyület előállítására /XLIII/ telitetlen laktonból indultunk ki: e vegyületet Crabbe a már idézett közleményében /57/ metanolban nátriumhidroxiddal elhidrolizálta, majd a kapott nátriumsóból savanyításra felszabadította a megfelelő hidroxisavat. Utóbbit Raney-nikkellel redukálva ciklopentán-származékhoz jutott, melyből csontszénes palládiumkatalizátorral végzett katalitikus hidrogénezéssel távolította el a benzil-csoportot /LII/ lakton alkoholt nyerve. Az eljárás reprodukciója során azt tapasztaltuk, hogy a Raney-nikkellel végzett redukció lé-

pésében minden esetben kisebb-nagyobb mértékben hidrogenolitikus reakcióban a 2H-ciklopentano/b/furán-váz hasadása lépett fel 1 és 6a pozíciók között, ezért ennek elkerülésére módosítottuk az eljárást. A módosított eljárás szerint /XLIII/-es telitetlen laktont metanolos nátriumhidroxiddal 0°C-on hidrolizáljuk, mely hidrolízis 1-2 óra alatt lezajlik. A hidrolízis során a keletkező hidroxisav nátriumsója kiválik az oldatból és tetzés szerint izolálható, illetve a gyűrűben lévő kettős-kötés telítése megoldható a hidroxisav nátriumsójának metanolos elegyéből is. A só hidrogénezésének előnye, hogy nem lép fel az említett zavaró mellékreakció. Az egy ekvivalensnek megfelelő elméleti hidrogén elfogyasztása után a reakcióelegyet a szokásos módon feldolgozzuk, majd a nátriumsóból felszabadítjuk a szabad savat, amely azonnal gyűrűt zár laktonképzés közben. Ezután következik Crabbe eljárása nyomán a debenzilezési reakció.



/LIII/ telített laktonalkohol hidroxilcsoportját a következő lépésben halogénatomra cseréljük ki. Ez a reakció jó termeléssel és a szokásos metodikával számos reagenssel keresztülvihető, azonban /LIII/ telítetlen analógjának esetében jól bevált széntetraklorid-trifenilfoszfin reagenssel kloroformban, szobahőfokon kaptuk a legjobb eredményeket, a termék oszlopkromatográfiás izolálása után 95 % termelést. A nyert klórlakton elemanalizise, IR és NMR spektruma alátámasztja a várt szerkezetet. Ezután /LIIII/ klórlaktont diizobutilaluminiumhidrides redukciónak vetettük alá toluolban -78°C -on. A telítetlen analóg vegyületek viselkedéséből nyilvánvaló volt, hogy ilyen alacsony hőmérsékleten a diizobutilaluminiumhidrid nem támadja meg a primer klór - vagy brómatomot. Ezt egyébként a redukció után végzett elemanalízis elméleti klór eredménye is bizonyította. A /LIV/-es klór-hemiacetált ezután Wittig reakcióba vittük. Az n-propilidén-trifenilfoszforánnal standard metodikánk szerint végrehajtott Wittig-reakció /két ekvivalens bázis: egy ekvivalens hemiacetál/ termékelegyének feldolgozása után kitűnt, hogy a keletkezett termék /LV/, vagyis a Wittig



reakcióban használt bázis eliminációs reakcióban lehasított a primer halogen csoportot. Ennek bekövetkeztét külön kísérletben igazoltuk, mely esetben a halogén vegyület oldószeres oldatát elegyítettük dimszil-nátriummal, és bekövetkezett az elimináció. /LV/ vegyület előállítására az eddig vizsgált esetekben legjobban bevált a hemiacetálra számított három ekvivalens bázis alkalmazása. A Wittig-reakció termékét oszlopkromatográfiával tisztítjuk, az elért jelenlegi termelés a reakcióban mintegy 60-70 %. /LV/ termék IR spektrumában 3400 ν -OH/, 2960 ν -CH/, 1650 ν -C=CH₂/, 1640 ν *cisz*-HC=CH-/ cm^{-1} -nél a jellemző sávok, míg NMR spektrumában δ 5,5 /t, 2H, -CH=CH-/, δ 4,95 /m, 2H, -C=CH₂/, δ 4,25 /m, 1H, -OCH/, δ 1,5-2,8 /9H/, δ 0,95 /t, 3H, -CH₃/ bizonyítják az asszignált szerkezetet: A cisz-jázmon szintézisének utolsó lépése /LV/ exometilén-alkohol Jones-típusú oxidációja. Az oxidációs reakció jobb, mint 80 %-os

termeléssel játszódik le és egy lépésben a cisz-jázmont /XVI/ szolgáltatja. A terméket autentikus mintával azonosítottuk. Mindezideig nem sikerült a reakcióban a közbűlső termékként feltételezhető /LI/ exometilén-ciklopentanont izolálni.

1.2.2.2. Jasmololon előállítása

A ciklopentenon rendszerek kémiájában ujnak számító β -exometilén-ciklopentanon \rightarrow , α , β -ciklopentenon átrendezési reakcióval a cisz-jázmont előállításánál szerzett kitűnő tapasztalatok /egyértelmű lefutás, jó termelés/ fellevezték a reakció hasznosításnak lehetőségét, más bonyolultabb /=gazdaságilag értékesebb/^x molekulák előállítására is. Mivel feltételezhető volt, hogy az izomerizációs reakció a ciklopentán gyűrű /XVI/-ban szubsztituálatlan szénetomjait nem érinti, célul tűztük ki a jasmololon /XVIII/ előállítását, mely vegyület a természetes pyrethrinek egyik alkohol komponense /63/ és egy aszimmetria centrumot tartalmaz /Lásd: Függelék II./

^xcisz-jázmont előállítása //--//III//--ból 1.2.1.3. és 1.2.2.1. pontban ismertetett szintézisutakon már kiépített aszimmetriacentrumok megszüntetését foglalja magában. Ezt a "gazdaságtalan" eljárást azonban ellensúlyozza, az értéktelen kiindulási anyag felhasználása.

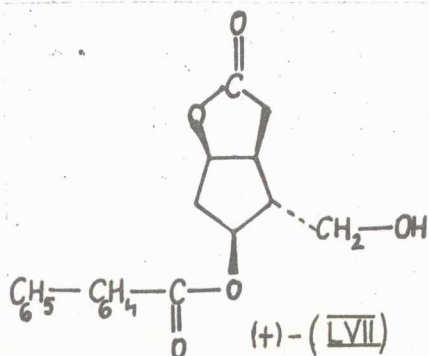
/XVIII/ előállítására a PGF₂ Corey-féle totálszintézisének /LVII/ intermedierjéből indultunk ki. /LVII/ vegyület az ábrázolt konfigurációban a jobbraforgató anyag //+/-/LVII//, mely enantiomerje a Corey-féle szintézisben használt //-/-/LVII//-nek. //+/-/LVII// előállítása a //-/-/III//-ból Corey-szintézissel történt.

A vegyületek CD vizsgálata /64/ a következő eredményeket adta:

//-/-/LVII/ CD /etanol/

λ nm	190	212	267
ΔE	-6	-2,3	-1,7
$[\theta] \cdot 10^{-3}$	-20	-7,6/váll/	-5,6
//+/-/LVII// λ nm	201	214	272
ΔE	+6,8	+2,5	+2,0
$[\theta] \cdot 10^{-3}$	+22,4	+8,2/váll/	+6,6

A kapott eredményekre támaszkodó konformáció analízis alátámasztja az adott szerkezeteket. A jasmololon szintézisé-



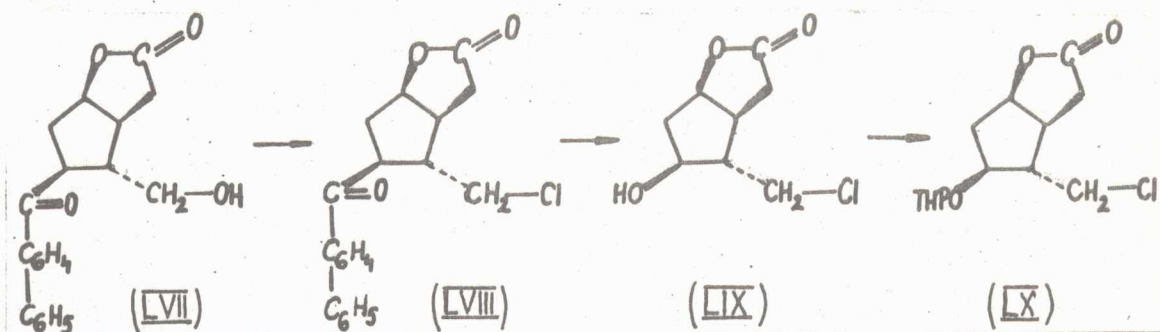
nek tervezésénél világos volt, hogy /LVII/ hidroxil-funkcióját védő p-fenil-benzoil-csoportot megfelelőbb védőcsoport-

ra kell kicserélni, mivel korábbi tapasztalataink mutatták, hogy a p-fenil-benzoil-csoport a Wittig-reakcióban alkalmazott bázis hatására lehasad, és a keletkező ciklopentán-diol-származék szelektív oxidációja gyakorlatilag megoldhatatlannak látszott. Ezért /LVII/ primer hidroxil-csoportját a jól bevált módszerrel széntetrazoklorid-trifenilfoszfin reagenssel klórra cseréltük.

A reakció majdnem kvantitatív lefutású, külön előny, hogy a keletkező /LVIII/ klór-lakton kristályos. A p-fenil-benzoil-csoportot metanolban szilárd káliumkarbonáttal távolítottuk el, mikor is átészterezési reakcióban p-fenil-benzoésav metilészter és /LIX/ lakton-alkohol keletkezik. A reakció végbemenetelének feltétele a víz teljes kizárása és a káliumkarbonát jó elporítása.

/LIX/ NMR spektrumában eltűnik a p-fenil-benzoil-csoportra jellemző δ 7,3-8,3 közötti 9 proton intenzitású jel-sorozat, valamint megváltozik /LVIII/ NMR spektrumába található 2-proton intenzitású O-C-H /lakton, észter/-jel is, melyből a HO-CH /LIX/-ben δ 4,2-ppm-nél jelentkezik. Ugyancsak megtalálható az 1 proton intenzitású deuterálással lecserélhető OH proton. /LIX/ hidroxil-

funkcióját tetrahidropiranyl-éterként védtük, /LIX/-t diklórmetánban, szobahőfokon felesleg 3,4-dihidro-2H-piránnal kevertetve, katalizátor jelenlétében.

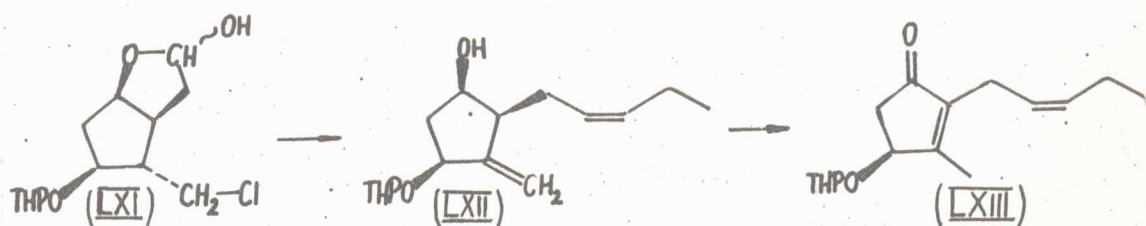


/LX/ klórmetil-laktont ezután toluolban -78°C -on a megfelelő /LXI/ laktollá redukáltuk, melynek szerkezetét spektroszkópiailag bizonyítottuk. A hemiacetál reakciója n-propilidén-trifenilfoszforánnal /LXII/ ciklopentanolt szolgáltatva. A reakcióban standard metodika szerint a hemiacetálra számított 3 ekvivalens bázist használtunk. A termelés - elsősorban a keletkező trifenilfoszfinoxid eltávolítását szolgáló oszlopkromatográfiás tisztítás után - nem optimalizálva 60-70 % körül mozog. /LXII/ vegyület vékonyrétegekromatográfiásan egy foltos, infravörös spektrumában megtalálható a β -exometilén-csoportra jellemző valamennyi sáv: így $\nu\text{-C=C}$ 1665, $\nu\text{-C-H}$ 880,

a THP-éterre jellemző sávrendszer 1000, 1030, 1080 és 1120, a cisz- ν -C=C- 1640, és ν -OH 3420 cm^{-1} -nél.

/LXII/ NMR spektrumában megtalálható az exometilén-csoport multiplettje δ 5 ppm-nél 2 proton intenzitással.

/LXII/ Jones-tipusú oxidációja szolgáltatja a végtermék tetrahidropiranyl-éterét /LXIII/. Ennek NMR spektrumában eltűnik az exometilén-csoport, és δ 2,1 ppm-nél megjelenik a metil-csoport szinulettese.



Megtalálható a két cisz-helyzetű olefin proton / δ 5,4 ppm-/, valamint δ 3,5-5 ppm között 4 proton / $-\text{CH}_2-\text{O}$; $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}$,

$-\text{O}-\text{CH}-\text{C}/$. Infraszpektrumában ν -C=O 1715, ν -C=C 1660,

THP sávrendszer 1020, 1035, 1080, 1130 cm^{-1} -nél, OH sáv

nincs. A termék vékonyrétegkromatográfián egy foltos.

/LXIII/ tetrahidropiranyl-éterének eltávolítása közvet-

lenül is megoldható volt, azonban mellékreakciók fellépé-

se miatt, csak alacsonyabb termeléssel. Ezért /LXIII/-ból

- az irodalomban általánosan alkalmazott metodikával /65/ - szemikarbazidot készítettünk, melyből a végtermék előállítása jóval jobb termeléssel volt keresztülvihető. A végtermék a jobbraforgató $[\alpha]_D^{23,5} +9,7/$ EtOH, c 10,3/, biológiailag hatásosabb enantiomer, amely tény az egész szintézis gazdaságosságát nagymértékben fokozza. Ugyanezt bizonyította Miyano és Dorn /132/.

/Vagyis: a //--/--/III//--ból, amely a $\text{PGF}_{2\alpha}$ gyártásnál a nem használt izomer, a /+/-jasmololon, a biológiailag hatásosabb jobbraforgató anyag keletkezik/.

2. PROSZTANOIDOK ELŐÁLLÍTÁSÁHOZ SZÜKSÉGES KUPRÁTREAGENS ELŐÁLLÍTÁSA ÉS ADDICIÓS REAKCIÓJA

2.1. Irodalmi áttekintés

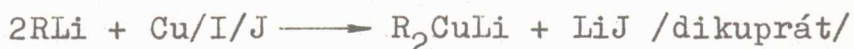
2.1.1. A kuprátreagensek fajtái

Az organometallikus kémiában az utóbbi években különösen nagy figyelem fordul a szerves rézvegyületek felé. E vegyületeknek előnyös tulajdonsága a szerkezetileg hasonló alkálifémek és alkáliföldfémek szerves vegyületeivel szemben, hogy bázicitásuk általában kisebb, ugyanakkor szén-

nel szemben mutatott nukleofilitásuk nagyobb az utóbbiaknál /66/, amely tény különösen szén-szén kötés létrehozásánál jelent előnyt. Alkalmazásuknak a preparatív szerves kémiában való ugrásszerű elterjedéséhez meg kellett oldani a stabilizálásuk kérdését, mivel e vegyületek termolabilitása közismert. Gilman korábbi úttörő munkásságát /67/ elsősorban House és iskolája /néhány fontosabb közlemény/68,69,70,71,72,73,74,75/ és Corey és iskolája /76,77/ közleményei nyomán szinte újra felfedezték. A szerves rézvegyületek előállításáról és reakcióiról jó monográfiák jelentek meg /78,79,80/, 1972-ben ill. 1975-ben. E vegyületek kémiájában elért újabb eredményeket kutatócsoportunk egyik tagja foglalta össze /81/. Posner /79/ monográfiájában a szerves rézvegyületeket enonokkal való konjugált addícióikban való viselkedés szempontjából felosztja nem sztöhiometrikus és sztöhiometrikus rézreagensek csoportjára. Előző esetben Grignard-típusú reagens használatáról van szó, katalitikus mennyiségű Cu/I/-sók egyidejű alkalmazásával. Ilyen esetben az addíció eredménye jellegzetesen eltér a nem katalizált Grignard reagens reakciójától, ami nagymértékben valószínűsíti, hogy a reaktív species az

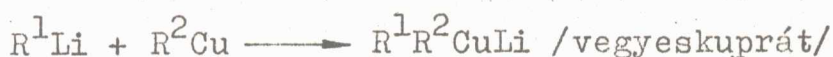
in situ keletkező szerves rézvegyület. A sztöchiometrikus rézreagens a rezet a szerves csoportra számított egy vagy fél ekvivalenciában tartalmazza /monoalkil-kuprát, homodialkil-kuprát/.

E reagensek többféle előállítása ismert, messze legáltalánosabb a megfelelő litium vegyületből való előállítás, általában étertipusú oldószerben, alacsony hőmérsékleten réz/I/-sóval való reakcióban.



E reakció megvalósításánál problémát jelent, hogy a Cu/I/ egyszerű szervetlen anionokkal alkotott sói nem oldódnak éterekben, illetve szerves oldószerekben. Ezért oldásukhoz komplexképző ligandok alkalmazása szükséges /1,2,3 mól/Cu/I/⁺/. Az alkalmazható ligandoknak ma széles skálája ismeretes, legelterjedtebben használtak a trialkilfoszfi-

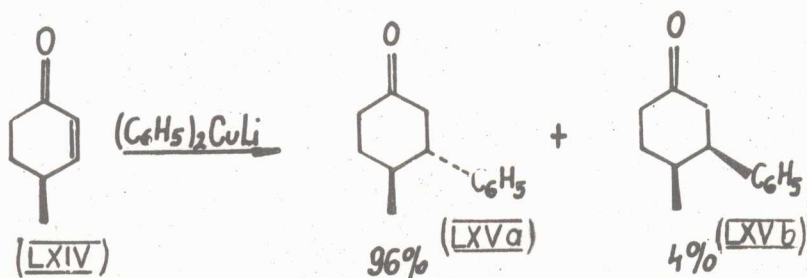
nok, dialkylfoszfitok, hexametilfoszfortriamid, dimetil-szulfid stb... A dialkylkuprátok kémiájának további, preparatív szempontból nagyon fontos finomításához vezetett a két R csoport funkció szerinti megkülönböztetése.



Enonrendszerre történő addíciós reakciókban ugyanis csak az egyik R-csoport addicionálódik. Különböző "transzferáló" R és "maradó" R csoport használatával /hetero-dialkylkuprát/ a szintézisek gazdaságossága nagymértékben fokozható. "Maradó" R-csoportként alkalmazható a pentin, illetve különböző alifás-alkin-csoportok /82/, tiofenoxi-, terc-butoxi, terc-butilszulfid-, dietilamino-csoportok /83,84/ és újabban a terc-butylacetylén-csoport /85/.

A különböző réz-reagensek α, β -enonrendszerre történő addíciós reakciójának a prostanoidok szintézisében való alkalmazását elsősorban az a tény biztosította, hogy szubsztituált α, β -telítetlen-cikloalkenonok esetében a reakció sztereoselektivitása kitűnőnek bizonyult /86/.

Ennek magyarázata, hogy a reakcióban intermedierként keletkező enolát-ion úgy protonálódik, hogy a szubsztituensek transz illetve all-transz elhelyezkedése következzen be.



Mint a disszertáció bevezetőjében már említést nyert, a módszert prosztanoidok előállítására közel egyidejűleg több, egymástól független kutatócsoport alkalmazta. Mivel Sih és munkatársainak közleményei néhány hónappal megelőzték a többi publikációt, sokan az ilyen-fajta prosztanoid előállítást az ő nevéhez kapcsolják.

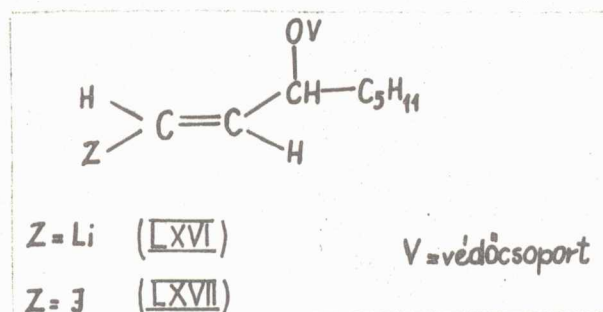
2.1.2. A kuprátreagensek előállítása

2.1.2.1. A prosztanoidok kémiájában eddig használt módszerek

Noha ismeretesek olyan prosztanoid szintézisek, amelyekben a $\text{C}_8\text{-C}_{20}$ molekula rész addíciója a megfelelő vinil-Grignárd

vegyületen keresztül Cu/I/Cl katalizátor jelenlétében történik /Posner-nomenklatura: "nem sztöhiometrikus réz reagens"/ /87/, az esetek túlnyomó többségében a különböző közleményekben mono- vagy dialkil-kuprátokat alkalmaztak.

Az általam ismert publikációkban, melyek mono -vagy dialkilkuprátot addicionálnak ciklopentenon-rendszerekre prosztanoidok szintézisében, a kuprátreagens előállítására minden esetben /LXVI/ litium vegyületből indulnak ki, melyet /LXVII/ vinilhalogenidből állítanak elő halogén-fém kicserélési reakcióban.



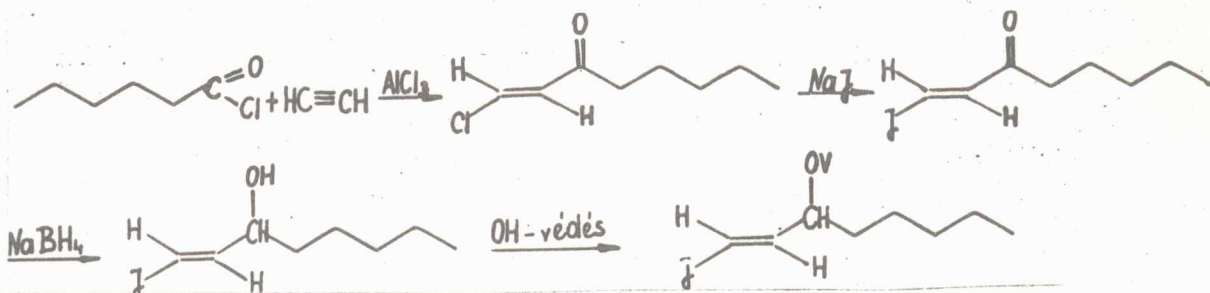
/LXVII/ metallálására

mindezideig a terc-butillitium bizonyult a legjobb reagensnek, mellyel 90 % termelés érhető el

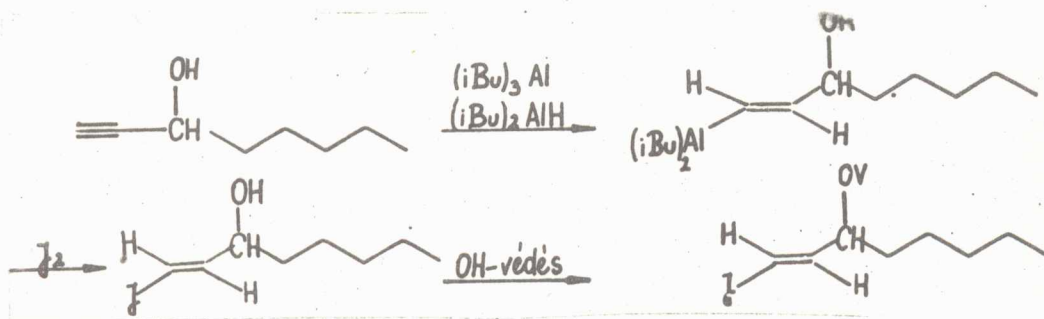
/31,32/, hátránya e reagensnek, hogy drága és nagyon tűzveszélyes.

A prosztanoidok kémiájában a hidroxil-csoport védelmére különböző védőcsoportok ismeretesek, így említést érdemelnek a tetrahidropiranyl-, különböző alkoxi-/alkil/-metil-

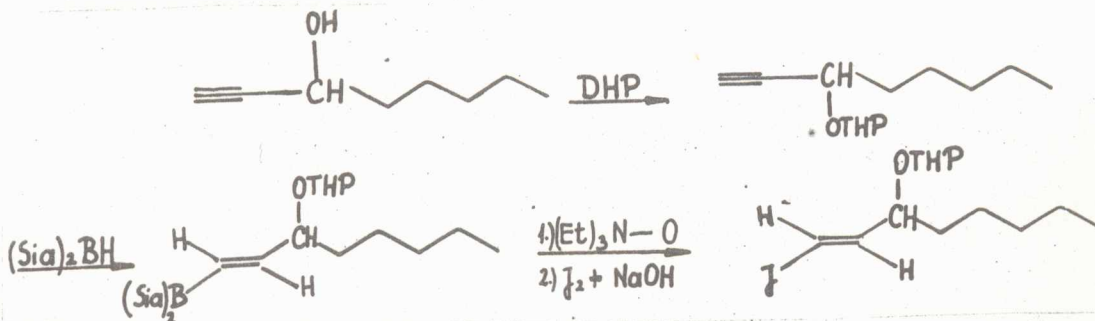
1./ Friedel-Crafts-acilezés /28/



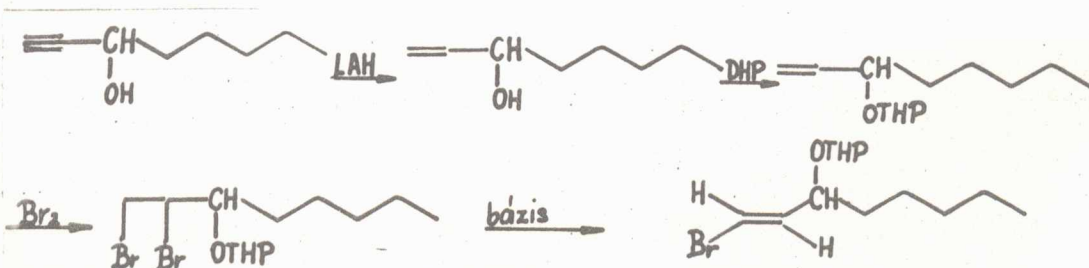
2./ Hidroaluminálás /31/



3./ Hidroborálás /26/



4./ Bróm-addíció és eliminációs reakció /89/



6. ábra

/26,32/, trialkil- szilil, különösen a dimetil-terc-butil-
-szilil - /88/ védőcsoportok.

Transz-vinil-jodidok előállítására számos módszer ismeretes. Az 6. ábrán foglaltam össze /LXVII/ előállítására eddig közölt legfontosabb eljárásokat.

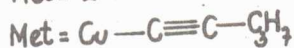
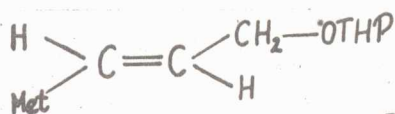
2.1.2.2. A transzmetallálási reakció

A szerves fémvegyületek kémiájából ismeretes, hogy potenciálisan vannak más módszerek /LXVI/ vinil-litium vegyület előállítására, melyek kikerülik a /LXVII/ vinil-jodid típusú prekuzort /90,91/. /LXVI/ más prekuzorból való előállításának alapötletét Corey egy 1974 végén megjelent nem prosztaglandin tárgyú közleménye szolgáltatta /92/, melyben vinil-litium speciest a megfelelő tributilsztannil-vinil-származék -78°C -on, éterben vagy tetrahidrofuránban butillitiummal történő transzmetallálásával generált. Ösztöndijas tanulmányutamon, 1974-ben a Harvard Egyetemen megismerkedtem a kutatócsoport idevágó újabb munkájával, mely eredményeket azóta már publikálták /93/. A kutatócso-

port módszert dolgozott ki a transz-allilalkoholegység ciklopentenonokra való addíciójának megvalósítására.

Az eljárásban propargil-alkoholt *in situ* generált tributilónhidriddel katalitikus mennyiségű azo-bisz-izobutironitrillel /továbbiakban AIBN/ hidrosztannálva a rendszerből kidesztillál a keletkező, nagyrészt cisz-l-tri-n-butilsztannil-1-propén-3-tetrahidropiranil-éter, amely azonban a desztilláció folyamán átizomerizált a megfelelő stabilisabb transz-származékká.

Utóbbi n-butillitiummal transzmetallálható, majd l-pentil-réz-zel a megfelelő heterodialkil-kupráttá volt alakítható és enonrendszerre addicionálható. A hidrosztanná-



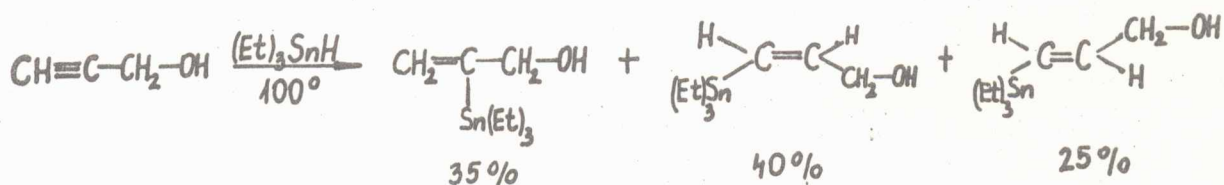
lási és transzmetallálási reakció összekapcsolása /LXVI/ vinillitium-származék előállítására

tására potenciálisan egy igen csábító lehetőséget képvisel a kuprát-reagens előállítására, mivel két reakciólépésen belül megoldható lenne a sztereoszelektív olefin-szintézis, majd a nukleofil vinil-speciés kialakítása. Mivel a kutatócsoport kizárólag csak a propargil-alkohollal, mint

szubsztráttal vizsgálta a hidrosztannálási reakció lefutását kézenfekvő volt megvizsgálni, hogy a prosztanoidok kémiájában szóbjöhethő más terminális alkinok esetén milyen a hidrosztannálási reakció regio- és sztereoselektivitása.

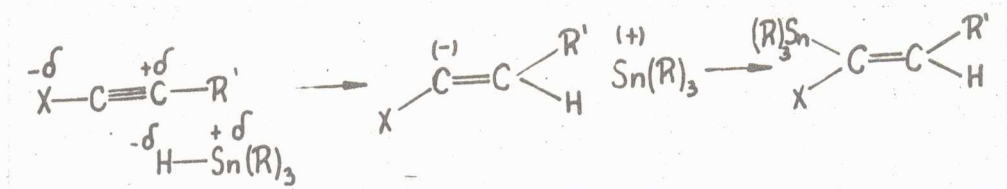
2.1.3. Terminális alkinok hidrosztannálása

Régen ismeretes, hogy ekvimoláris alkinok és trialkilónhidridek reakciójában olefinek keletkeznek /94/. E reakció preparatív hasznosításának gátat szab az a tény, hogy általában regio- és sztereoizomerek elegye keletkezik, vagyis a trialkilónhidrid elemei aszimmetrikus acetilénekre kétféle pozícióba léphetnek be és a keletkező izomerek számát növeli az egyidejűleg fellépő geometriai izomeria. Az elmondottak illusztrálására szolgáljon pl. Leusink és mtsai közleménye /95/, akik trietilónhidriddel propargil-alkoholt hidrosztannáltak és három komponensből álló termékelegyet kaptak mintegy 70 %-os össztermeléssel.

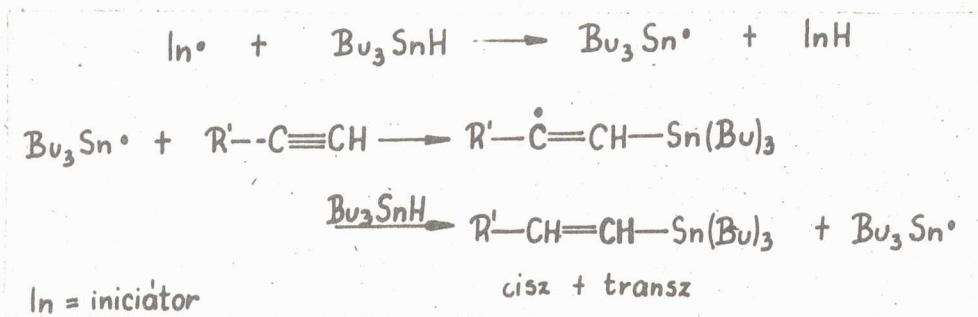


A hidrosztannálási reakcióban a többféle termék keletkezésének általánosan elfogadott magyarázata az, hogy ionos és gyökös mechanizmusú reakció általában egyidejűleg lép fel és az esetek túlnyomó részében ellentétes regioizomerekhez vezet /96/.

Ionos mechanizmus:



Gyökös mechanizmus:



A reakciókörülmények megfelelő megválasztásával a konkurrens reakciók egymáshoz viszonyított sebessége befolyásolható; ismeretes pl., hogy aszimmetrikus alkinok hidrosztannálásakor gyökös reakciókörülmények alkalmazása elősegíti a reakció regioszelektív lefutását, ter-

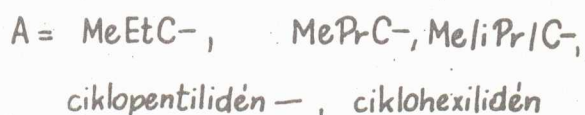
minális acetilének esetében főleg a lineárisan sztannált izomer keletkezik /97/. A reakció gyökös mechanizmussal való lefutásának biztosítása történhet az ismert eszközökkel pl. oldószer nélküli elegyítés vagy apoláros oldószer alkalmazása, különböző gyökképző katalizátorok /AIBN/, /benzoilperoxid, stb./ adalékolása.

A regioszelektivitás kérdésének megoldása azonban nem jelenti egyben a sztereoselektivitás problematikájának megoldását. Az eddig leírt esetek tulnyomó részében gyökös lefutású hidrosztannálási reakciókban a cisz- és transz-izomerek egyidejűleg keletkeznek. A reakció sztereoselektivitásának javítására támpontot nyújt az a tény, hogy megfigyelték egyes esetekben, a reakcióban a termodinamikai kontroll érvényesül, és a stabilisabb transz-izomer kizárólag, illetve tulnyomó részt keletkezik.

Az irodalom átvizsgálása során néhány ilyen esettel találkoztunk pl. Fulton fenilacetilént trietilónhidriddel hidrosztannált közvetlenül a cisz-adduktot kapva, mely azután átalakult a transz-1-fenil-2-trietilsztannil-etilén-né /98/.

Gverdtsiteli adatai szerint /99/ a hidroxil-csoportot vi-

selő szénatomon dialkil-szubsztituált acetilénkarbinolok trietilónhidriddel hidrosztannálva kizárólag a transz-adduktot eredményezték, azonban kár, hogy e szerzők termékeiket NMR spektroszkópiával és gázkromatográfiával nem vizsgálták.



A hidrosztannálási reakció potenciális regio- és sztereoselektív lefutásához természetesen adalékul szolgáltak Corey-nak a fent említett közleményei is /92,93/.

Az acetilének gyökös mechanizmussal lefutó hidrosztannálási reakcióiban a cisz és transz olefinek keletkezésének a lehetőségét a reakcióban keletkező vinil-gyök sztereokémiai tulajdonságaiban kell keresni/100/.

A ma elfogadott magyarázat szerint a vinil gyök szerkezete kétféle határesettel ábrázolható:



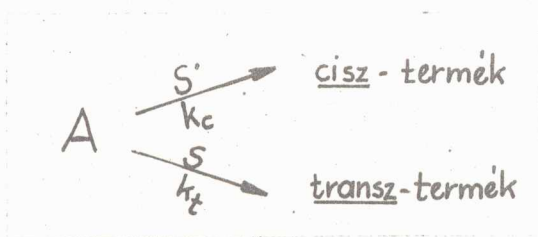
/B/ esetében a geometriai konfiguráció inverziójával is számolni kell:



/A/-ban sp -hibridizált, /B/-ben sp_2 hibridizált szén van.

A reakciómechanizmus szempontjából három esettel számolhatunk:

a./ A fellépő aktuális vinil-gyök /A/ szerkezetű.



A gyökfogóval /"scavenger"/

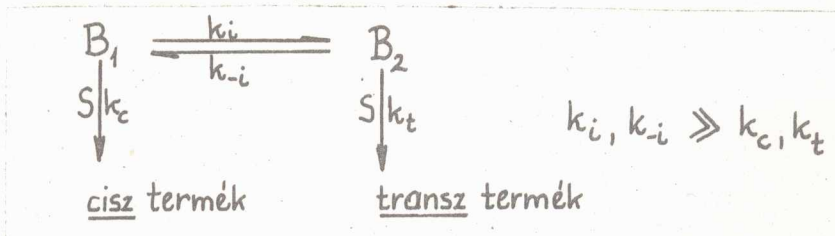
/A/ k_t sebességgel a transz-

míg k_c sebességgel a cisz-

-vegyületet adja. A kapott

termékarány a k_t/k_c hányadosból adódik.

b./ Hajlott /"bent"/ gyök esetén, ha a kétféle konfigurációju gyök inverziója gyors:



c./ Hajlott gyök, lassú inverziós reakció.

$$k_i, k_{-i} \sim k_c k_t$$

b./ és c./ esetekben a kapott termékarány a k_i , k_{-i} , k_c , és k_t egymáshoz viszonyított nagyságától függ.

2.1.4. A transzmetallálási reakció kémiájához

Reakciót elsőként Seyferth és mtsai közölték /101/, ők alkil-, ill. arillitium vegyületeket reagáltattak tetra-
vinilónnal éter vagy hidrokarbon-típusú oldószerekben. A reakcióban vinil-litiumot nyertek. Mivel a tetra-
vinil-
-ón könnyen előállítható óntetrakloridból és vinilmagnézium-halogenidből az ilyen típusú reakció kitűnően alkalmas és ma is széleskörűen használt vinil-litium előállítására. A reakció különösen előnyös kivitelezési módja ha oldószerként pentánt alkalmazunk, mivel ebből a vinillitium rossz oldhatósága miatt kiválik és könnyen izolálható.



A transzmetallálási reakció elvi alapja a fémorganikus kémia azon, egyik legáltalánosabb alapelve, hogy egyensúlyra vezető reakciókban a pozitívabb fém a negatívabb

atomcsoporthoz kapcsolódik. Annak bizonyítására, hogy a vinil-csoport kitűnően tudja a negatív töltést stabilizálni szolgáljon az alábbi litium-jód kicserélődésre vezető egyensúlyi reakció /2. táblázat/ /102/.

Néhány litium-jód kicserélődési reakció egyensúlyi állandója:

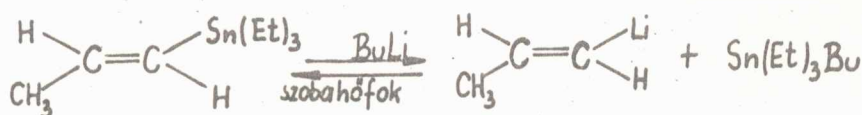


R	log K	R	log K
vinil	-2,4	i-butil	4,6
ciklopropil	1,0	neopentyl	5,5
etil	3,5	ciklobutil	6,1
n-propil	3,9	ciklopentil	6,9

2. táblázat

Seyferth és mtsai egyik közleményükben vizsgálják a transzmetallálás sztereokémiájának kérdését /103/.

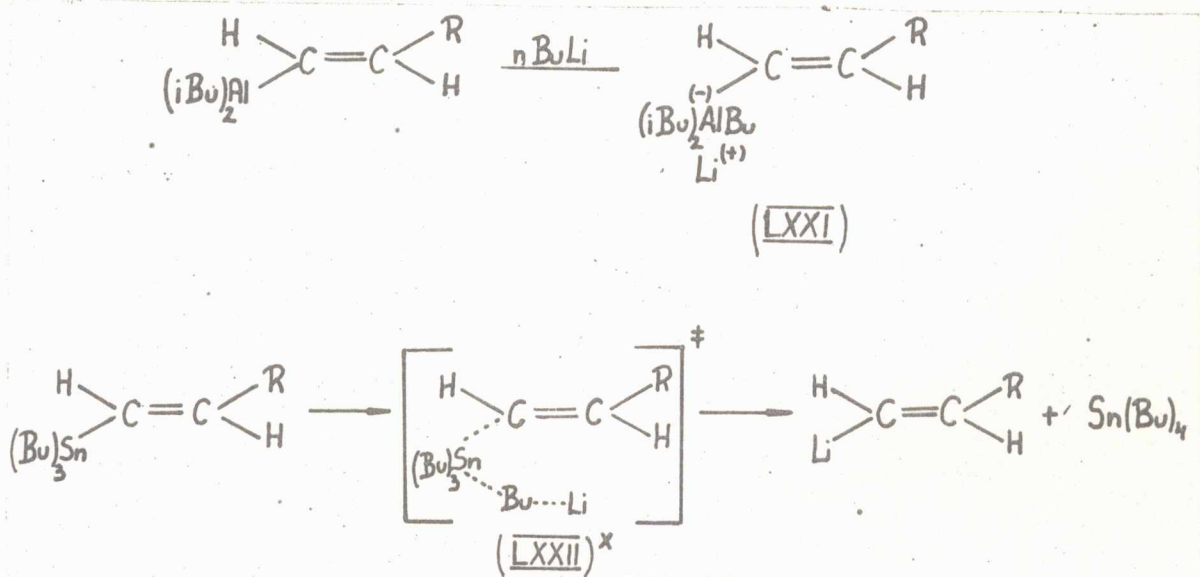
Megállapítják, hogy a reakció a geometriai konfiguráció retenciójával játszódik le:



A transzmetallálási reakció vázolt formájában nem alkalmas az alánok és a boránok átalakítására. Az alánokból ugyanis alkil-lítium hatására tetra-avalens aluminiumot tartalmazó izolálható át-komplexek keletkeznek, pl /LXXI/, mely vegyületekből különféle elektrofilokkal és nukleofilekkel sokféle termék nyerhető.

Amennyiben a sztannánhoz adjuk a butillítiumot, úgy a keletkező addukt átmeneti-komplex jellegű, amely azonnal szétesik a megfelelő vinillítium-származék keletkezése közben pl /LXXII/^x /7. ábra/. A különbség oka az aluminium és az ón elektronszerkezetében keresendő /3. táblázat/.

Az aluminium ugyanis Lewis sav karakterének megfelelően tetra-avalens alakjában /LXXI/-ben könnyen tudja akkomodálni a butanid-karbanion két elektronját.



7. ábra

Az alumínium és az ón elektronszerkezete:

	K	L	M	N	O
	s	s p	s p d	s p d f	s p
Al	2	2 6	2 1		
Sn	2	2 6	2 6 10	2 6 10	2 2

3. táblázat

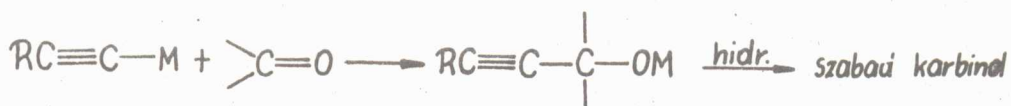
Az ón azonban pentavalens alakjában, noha elvileg képes további elektronok elhelyezésére /N héj, f alhéj betöltetlen/ ez azonban energetikailag sokkal kedvezőtlenebb, a periódusos rendszerben is csak jóval magasabb rendszámú elemeknél kezdődik meg e héj elektronokkal való betöltése; további szintén figyelembe veendő faktor /LXXII/^x -ben az ón-on lévő 3 alkil-csoport pozitív induktív effektusa, amely szintén hozzájárul /LXXII/^x átmeneti állapot destabilizálásához. /LXXII/^x ezért inkább hasonlít szerkezetileg egy SN_2 átalakulásban lévő szénvegyület szerkezetéhez, noha meg kell jegyezni, hogy míg utóbbira a konfiguráció inverziója jellemző, a sztannánok esetében

a geometriai konfiguráció retenciójával kell számolni. Ennek magyarázata, valószínű az un. SN_1 mechanizmus felléptében keresendő. Megjegyezzük még, hogy ismeretesek különböző komplexek, melyek pentavalens ónt tartalmaznak, azonban ezekben az ónhoz kapcsolódva minimálisan 2 vagy 3 elektron szivó /általában halogén/ csoport fordul elő /104/. Megjegyezzük még, hogy ugyan a szénhez hasonlóan, az ón szintén a IV/B csoporthoz tartozó elem, azonban a szén-ón kötés távolsága /2,17 Å^o/ jóval nagyobb, mint a szén-szén kötésé és a disszociációs energiája jóval kisebb, tetraalkil vegyületben pl. 50 Kcal/mol.

2.2. SAJÁT MUNKA ISMERTETÉSE

2.2.1. Acetilén-karbinolok szintézise

A prosztanoidok előállításához szükséges kuprát-synthon szintéziséhez kiindulási anyagul terminális acetilén-karbinolokat választottunk. Ismeretes, hogy ilyen típusú vegyületek legkézenfekvőbb előállítása karbonil-vegyületek /aldehid, ketonok/ etinilezésével történik.



(M lehet Li, Na, K, BrMg, néha Ca)

A reakciót befolyásoló legfontosabb faktorok az acetilid és a karbonil-vegyület kinetikus és termodinamikai bázicitása, a kation természetűe, a fémacetilid és a karbinolát oldhatósága, az oldószer természetűe, Lewis savak jelenléte /litiumhalid, MgBr₂/, a reakció egyensúlyának a helyzetűe, a karbonil-vegyület és az oldószer közötti esetleges reakció, hogy csak a legfontosabbakat említsem.

Az ilyen típusú átalakulások leggyakoribb mellékreakciójában a fémacetilid protont von el, a karbonil-vegyület

α -szénatomjáról



Alacsony aciditású acetilének esetében /pK_A < 25/ pl. metilacetilénél ez a mellékreakció nagyon fontossá válhat, mivel a karbonil-vegyületek pK_A értéke 20 körül mozog. Az enolizáció egyszerre játszódik le a kívánt etinilezési reakcióval és eredményeként karbenolát keletke-

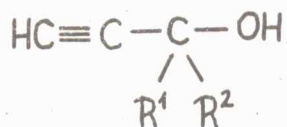
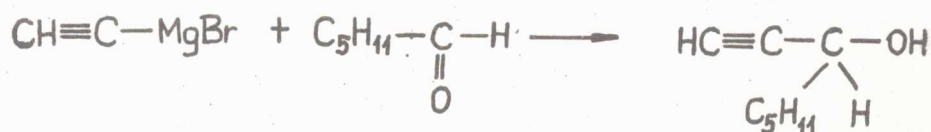
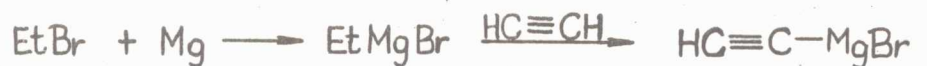
zik, amely további átalakulásokra képes, pl. a rendszerben még meglévő szabad karbonil-vegyületre addicionálva aldol-típusú kondenzációs reakcióban melléktermékeket eredményez. A litiumacetylidok és Grignard-acetylidok alkalmazása általában előnyösebb a kálium illetve nátrium-acetylidoknál, mivel ezekben a vegyületekben a szén-litium illetve szén-magnézium kötés karaktere kovalensebb és így e vegyületek kevésbé bázikusak.

Az etinilezési reakció kivitelezésére számos módszer ismeretes /105/. Egyik legáltalánosabban alkalmazott metódika az ún. Nef-reakció, melynek során folyékony ammóniában pl. nátriumammiddal generált nátrium-acetylidet addicionálunk az oxo-vegyületre /106/. Laboratóriumunkban tekintettel a folyékony ammóniával történő műveletek technikai nehézségeire acetylén-karbinolok szintézisére ezt az eljárást nem alkalmaztuk.

A hidrosztannálási reakció tulajdonságainak vizsgálatára három db /LXXIII-LXXV/ acetylén-karbinolból indultunk ki. /LXXIII/ az ismert propargil-alkohol. /LXXIV/ 1-etinil-

-ciklohexanolt ciklohexanon etinilezésével állítottuk elő. A vegyület előállítására a irodalmi analógia alapján /107/-ciklohexanont dietiléterben kálium-tercier-butiláttal acetiléngázból generált káliumacetiliddel etinileztünk. Szokásos feldolgozás után problémát jelentett, hogy a termék /LXXIV/ és az el nem reagált ciklohexanon forráspontja között csak mintegy 4-5°C differencia van, melynek eredményeképpen még gondos kétszeri vákuumfrakcionálás után is /LXXIV/ mindig tartalmazott néhány százalékban ciklohexanont, utóbbi a termék infravörös spektrumában / ν -C=O 1710 cm^{-1} / jól detektálható.

/LXXV/ előállítása acetilén Grignárd vegyületen keresztül történt:



Vegyület száma	R ¹	R ²	%	Fp ^o C/Hgmm	Irodalom
LXXIII	H	H		105 /55	
LXXIV	-/CH ₂ / ₅ -		52,5	83-84/25	/107/
LXXV	H	C ₅ H ₁₁	65	90-96/30-35	/108, 109/

Az általunk elért termelések nagyjából megfelelnek az irodalminak, illetve az irodalmi analógia alapján várhatóknak. Látható azonban, hogy ezen acetilénkarbinolok előállítása általánosságban csak közepes termeléssel oldható meg.

Megemlíteném, hogy /LXXV/ rezolválására ismeretes eljárás /110/, a vegyület rezolválásával azonban, tekintettel arra, hogy elsősorban /XV/ típusú vegyületek előállítása volt a célunk - ahol C₁₅ nem aszimmetria centrum - nem foglalkoztunk.

Acetilénkarbinolok előállításával kapcsolatosan nagy jelentőségűnek érezzük a legutóbbi időben megjelent egyik közleményt /111/, amely az etinilezési-reakciót az eddig ismert termelések-

hez képest jóval magasabb termeléssel oldja meg. Midland szerint ugyanis, amennyiben pontosan mért mennyiségű acetiléngáz tetrahidrofurános oldatát -78°C -on ekvivalens butyllitiummal metalláljuk, a keletkező mono-litiumacetilid ezen a hőmérsékleten stabilis, és oxo-vegyületekre szinte kvantitativén addicionálható. Mindeztideig a monolitiumacetilid addíciójánál nem használtak ilyen alacsony hőmérsékletet, ugyanakkor viszont magasabb hőmérsékleten megindult a mono-litiumacetilid acetiléngázra és dilitium-acetilidre való diszproporcionálódási reakciója, melynek eredményeképpen az oxo-vegyülettel való addíciós reakciók termelése nagymértékben leromlott. /111/ irodalmi hivatkozás szerint az ilyen típusú reakcióban /LXXIV/-re 95 %, /LXXV/-re 98 % az elérhető termelés. A módszert potenciális ipari jelentőségére való tekintettel reprodukáltuk /LXXIV/ előállítására 0,05 mólos méretben. Mivel a reprodukció során más berendezést használtunk az acetiléngáz mérésére és adagolására, a kísérlet leírását a disszertáció kísérleti részében közlöm. A reakcióban keletkezett nyerstermék gázkromatográfiásan meghatározva 92 % /LXXIV/-et és 8 % változatlan ciklohexanont tartal-

mazott, jó egyezésben a közölt irodalmi adatokkal.

2.2.2. Acetilénkarbinolok tetrahidropiranyl-éterének elkészítése

/LXXV/ vegyületekben a hidroxil-funkció védésére tetrahidropiranyl védőcsoportot alkalmaztunk. Választásunkat elsősorban a tetrahidropiranyl gyűrű nagy térkitöltése indokolja, amelyet jó hatásnak vélünk a hidrosztannálási reakció sztereokémiai kontrolljában. A továbbiakban szándékunkban áll más védőcsoportok kipróbálása is.

A megfelelő tetrahidropiranyl-éterek elkészítése standard metodikával történt. /LXXVIII/ tetrahidropiranyl-étere

/LXXVI/ saját korábban már előállított preparátumunk volt, amelyet vákuumfrakcionálással tisztítottunk, forráspont: $95-100^{\circ}\text{C}/40 \text{ Hgmm}$.

/LXXIV/ tetrahidropiranyl-étere /LXXVII/ az irodalomban eddig még le nem irt új vegyület, előállítása /LXXIV/-ből és 4 ekvivalens 3,4-dihidro-2H-piránból diklórmetános oldatban, nyomnyi foszforoxiklorid katalizátorral történt, szobahőfokon. A nyert terméket szilikagélen oszlopkroma-

tografáltuk, eluensként 2 % etilacetátot tartalmazó petrolétert használtunk.

/LXXV/ tetrahidropiranyl-étere /LXXVIII/ ismert az irodalomból több prosztalandin előállításával foglalkozó közleményben előállítását és tulajdonságait közölték /109/.

/LXXVIII/ tisztítására is oszlopkromatográfiát alkalmaztunk.

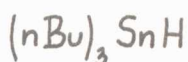
/LXXVI/-/LXXVIII/ vegyületek infraszpektrumában jól követhető a tetrahidropiranyl-éterek kialakulása. E vegyületekben éles ν -C \equiv C sáv jelenik meg 3320 cm^{-1} -nél és megtalálható bennük 2100 cm^{-1} -nél - noha igen gyengén - a ν =CH is. Valamennyi vegyület erős részmaximumokkal tagolt jellegzetes tetrahidropiranyl sáv-rendszert tartalmaz 990 és 1120 cm^{-1} között. A vegyületekben eltűnik a ν -OH sáv 3450 cm^{-1} -nél.

/LXXVI-LXXVIII/ vegyületek NMR /CDCl₃/ spektrumában megjelennek a tetrahidropiranyl-éter-csoport heteroatom melletti hidrogénjeinek multipliettjei δ 5,0-5,2 illetve 4,2-3,3 ppm-nél. A metin-csoport hidrogénje 2,4-2,5 ppm-nél jelentkezik.

/LXXVI/-/LXXVIII/-vegyületek vákuumfrakcionálással is tisztíthatók a tetrahidropiranyl-védőcsoport számottevő bomlása nélkül. Laboratóriumunkban e vegyületek előállításánál preferáltuk az oszlopkromatográfiás tisztítást, hogy a hidrosztannálási reakcióhoz - lévén érzékeny gyökös reakció - biztosítsuk a tiszta kiindulási anyagokat.

2.2.3. Acetilénkarbinol-tetrahidropiranyl-éterek hidrosztannálási reakciója

/LXXVI/-/LXXVIII/ vegyületektributilónhidriddel /LXXIX/ hidrosztannáltuk. A hidrosztannáláshoz alkalmazott re-



(LXXIX)

gensünk választását az indokolja, hogy részben a tributilónhidrid nagyiparilag előállított és egyre szélesebb körben hasz-

nált reagens, részben ismeretes, hogy a trialkilónhidridek reaktivitása hidrosztannálási reakciókban a trimetilónhidrid < a trietilónhidrid ≤ tributilónhidrid sorban nő.

Laboratóriumunkban a tributilónhidrid előállítására 1974-

ben dolgoztunk ki eljárást, mivel /LXXIX/ a $\text{PGF}_{2\alpha}$ Corey-féle szintézisében reagensként alkalmazott vegyület. Ismeretes, hogy a trialkilónhidridek labilis, nehezen tárolható anyagok, melyeknek az előállítása közvetlenül a felhasználás előtt célszerű. Előállításukra legáltalánosabban alkalmazott eljárás a megfelelő trialkilónklorid redukciója litiumaluminiumhidriddel éterben, majd a keletkező hidrid vákuumfrakcionálása. Tekintettel arra, hogy ez a módszer üzemileg rendkívül tűzveszélyes, eljárást dolgoztunk ki tributilónklorid redukciójára benzolban nátrium-bisz/2-metoxietiloxi/-dihidro-aluminát-tal /112/. A redukcióval nyert nyers tributilónhidridet vákuumfrakcionálással tisztítjuk, Fp: $82-84^{\circ}\text{C}/0,5 \text{ Hgmm}$, $n_{\text{D}}^{25} = 1,4688$. A tributilónhidrid előállítására szolgáló eljárást a disszertáció kísérleti részében közlöm.

/LXXVI/-/LXXVIII/ vegyületek hidrosztannálási reakciójában a reakció gyökös lefutását biztosítandó, a komponensek ekvimoláris elegyét oldószer nélkül mértük össze /charge nagyság: $0,01-0,05 \text{ mól/}$ és 3 mól \% AIBN-t adtunk hozzá.

A reakcióedényt tisztított nitrogéngázzal öblítettük.

Az elegyet a reakció ideje alatt mágneses keverővel kevertettük. A komponensek összemérése után megkezdtuk az elegy óvatos felfűtését kb. $1^{\circ}\text{C}/\text{perc}$ sebességgel. Amikor a belső hőmérséklet elérte a $40-45^{\circ}\text{C}$ -ot, a reakcióelegy habzani kezdett, ti. ezen a hőmérsékleten megindult az AIBN bomlása mikoris nitrogéngáz és szabad gyök keletkezik. Ekkor minden esetben a reakció "beugrott" amelyet a hőmérséklet mintegy $90-100^{\circ}\text{C}$ -ra való hirtelen felemelkedése jelzett. Ezután külső melegítés segítségével az elegy hőmérsékletét 120°C -ra állítottuk be és ezt a hőmérsékletet 2-3 órán keresztül tartottuk. A reakció előrehaladása során az edényzet megfelelő septummal elzárt mintavevő részéből fecskendővel mintát vettünk vékonyrétegkromatográfiás és gázkromatográfiás vizsgálatra.

Amikor a gázkromatográfiás analízis már nem jelzett a termék összetételében számottevő változást, a reakciót megállítottuk az elegyet lehűtöttük és n-hexánnal hígítottuk. A hexános oldatból kiszűrtük a fel nem oldott AIBN katalizátort, majd az oldatot bepároltuk. Az így kapott nyersterméket analizáltuk és frakcionált desztillációval

illetve oszlopkromatográfiával tisztítottuk. A hidrosztannálási kísérletek gázkromatográfiás követésére az azonos térfogatú belső standarddal való higitás módszerét alkalmaztuk. A reakció-elegyből kivett mintából 2 mikrolitert előre elkészített 100 mikroliter 2 %-os squalán belső standardot tartalmazó kloroformos oldatba fecskendeztük. Az így kapott törzsoldat aliquot részeit gázkromatografáltuk, követve az egyes csucskra kapott squalan-ra vonatkoztatott relatív retenciós időt, $/R_{ti}/R_t \text{ squalán}/$, amely az anyagok minőségi megkülönböztetésére szolgál ill. az $Li/L_s \text{ squalán}$ relatív csucs-magasság arányt, amely a képződő termék mennyiségére jellemző.

Hangsúlyozni szeretném, hogy tényleges kinetikai méréssel elsősorban technikai problémák /izoterm reakció biztosítása, gyors reakció lassítása, reakció befagyasztása stb.../ nem válalkozhatunk. A méréssorozat célja az volt, hogy egy kvalitatív, ill. félkvantitatív képet kapjunk a reakció lefutásáról.

/LXXVI/-/LXXVIII/ vegyületek hidrosztannálási reakcióinak gázkromatográfiás követése során kapott eredményeket 6-9. táblázatok mutatják, melyeket a kísérletek leírásánál adok meg.

A vizsgált hidrosztannálási reakciók időbeli lefutása gyakorlatilag azonos jellegű képet mutatott. A reakció "beugrása" előtt semmiféle termék nem volt detektálható. 40-60°C közötti hőmérsékleten a reakció "beugrott", amelyet a hőfok hirtelen felemelkedése /90-110°C-ra/ jelzett, és egyidejűleg meghatározott termék vagy termékelegy keletkezett, melynek relativ ill. abszolút koncentrációja az időben nem változott. /LXXVIII/ hidrosztannálása esetén azonban időben eltérő izomerarányt sikerült detektálni, amely a keletkezett termékelegyben melegítés hatására lezajló átizomerizálást jelez.

A vizsgálat 3 vegyület közül, legegységesebb eredményt /LXXVII/ hidrosztannálása adta. Itt egyetlen termék /LXXX/ keletkezett, a nyers termék gázkromatográfiás képe alapján. A reakcióelegy vékonyrétegkromatográfiás vizsgálata hexán:etilacetát 9:1 rendszerben, jódgőzzel előhívva

$R_f/LXXX/ = 0,65$, ezenkívül szennyezésként kevés $LXXIX/-t$ $R_f = 0,90/$, és a főtermék alatt $R_f = 0,55/$ kevés mellékterméket tartalmazott. A nyersterméket szilikagélen oszlopkromatografálva, eluensként 1 % etilacetátot tartalmazó petrolétert használva 88 % tiszta $LXXX/-t$ és 2,8 % $R_f = 0,55$ mellékterméket izoláltunk.

$LXXX/$ vákuumfrakcionálással is tisztítható, $F_p: 160-165/0,05$ Hgmm. A frakcionálás során előpárlatként könnyen elválasztható $LXXIX/$, a főpárlat gázkromatográfiásan meghatározva 93 % $LXXX/-t$ tartalmazott, és több 1-2 %-ban előforduló, néhány, nyilván a hőbomlástól származó azonosítatlan mellékterméket.

$LXXX/$ tömegspektrometriás vizsgálata megerősítette a várt szerkezetet: molekula iont nem találtunk, de megtalálhatók voltak a jellegzetes fragmensek: $M-Bu/$, $M-/Bu+H_2O//$, $M-/Bu+THP//$, $M-/Bu+H_2O+THP//$, $M-/Sn/Bu_3//$, $Sn/Bu/3/$, $Sn/Bu/2II/$, az ón-izotópok által okozott, többszörös csúcsorozatként. $LXXX/$ infravörös spektrumából az acetilén sávok hiányoznak és 1600 cm^{-1} -nél megjelenik $\nu-C=C$ sáv. Sajnos a jellemző transz- $CH=CH-$ sáv 990 cm^{-1} -nél $99/$

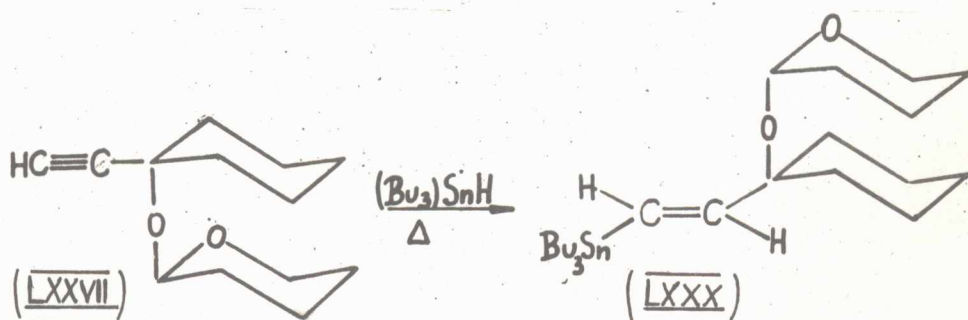
interferál a tetrahidropiranyl-sávrendszer hasonló helyen megjelenő intenzív sávjával.

/LXXX/ vegyület szerkezetének meghatározása egyértelműen az NMR spektrumok alapján történt. A proton spektrumban /8. ábra/ könnyen azonosíthatók a transz-helyzetű olefin protonok, az O-tetrahidropiranyl-csoport heteroatom melletti protonjai, valamint az n-butyl-csoport metil-protonjainak vonalai. A szén-rezonancia spektrum / 9 .ábra/ alapján meghatározható a szén és hidrogénatomok száma és fajtája a spektrumon feltüntetett módon.

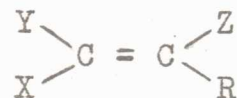
Az NMR spektrumok értékelésénél fontos szempont volt az esetleges cisz-monoaddukt, illetve a geminálisan szubsztituált olefin regioizomer keletkezésének kizárása. A proton rezonancia spektrumok értékelésénél figyelembe vettük, hogy Léusink és mtsai a már idézett közleményükben /85/ megadták a trietilónhidrid és propargil-alkohol reakciójában keletkező izomerek NMR adatait. Az általunk megadott adatokat a 4. táblázat tartalmazza.

/LXXX/ proton és szénrezonancia spektruma mutat kismennyiségű szennyeződésektől származó vonalakat. A proton-spektrum

olefin-tartományában jelentkező kis-intenzitású vonalak azonban nem értelmezhetők pontosan egyik "izomer-esettel" sem /nagyobb a multiplicitás/. A szén-spektrum tanúsága szerint a kis-intenzitású szennyezési vonalat az olefin tartományon kívül kizárólag az n-butyl-csoport vonalai mellett jelentkezőnek, holott a transz-olefin geometria megváltozása szükségszerűen jelentkezne a ciklohexán és az -OTHP-csoport egyes vonalain is. Végeredményben a reakcióban csaknem kizárólag /95-98%/ a transz-olefin keletkezik, a spektrumban látható szennyeződések feltehetően más kémiai összetételű anyagtól származhatnak /pl. a reagens izo-butyl-tartalma, stb.../.



Trialkil-sztannil-vinil vegyületek
NMR adatai /95/ alapján.

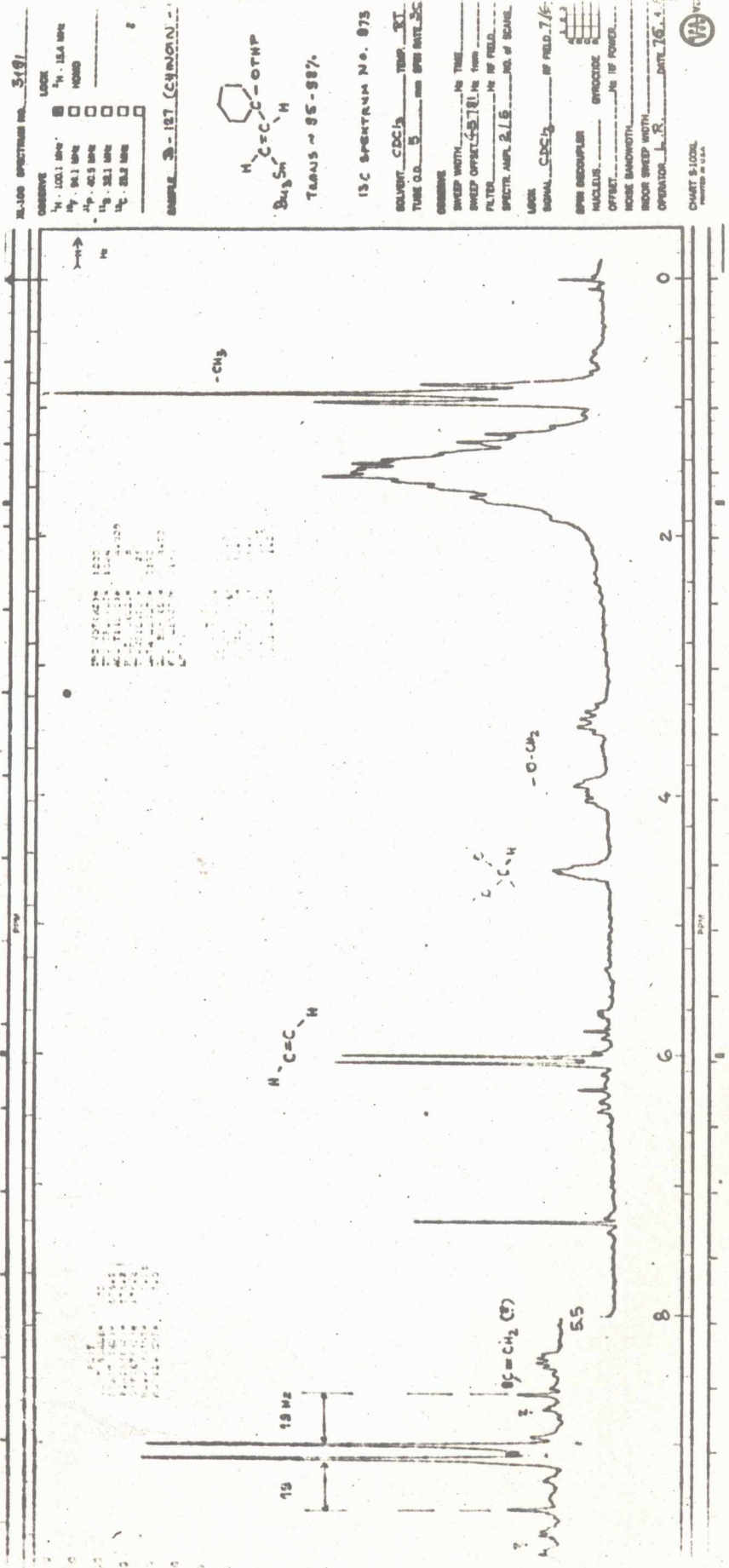


Szubsztituens

Kémiai eltolódás /ppm/ és kapcsolási állandó

R	X	Y	Z	R	X	Y	Z			
CH ₂ OH	H	H	Et ₃ Sn	b 4,2	d t 5,87	J _{xy} 2,5 J _{Rx} 1,0	d t 5,19	J _{xy} 2,5 J _{Ry} 1,0	m 1,1	
CH ₂ OH	Et ₃ Sn	H	H	b 4,0	m 1,1		d t 5,93	J _{yz} 12,5 J _{Ry} 1,0	d t 6,67	J _{Rz} 12,5 5,0
CH ₂ OH	H	Et ₃ Sn	H	b 4,1	m 6,12		m 1,1		m 6,12	

4. táblázat



8. ábra

100-MHZ SPECTRUM NO. 873-A

OBSERVE LOCK

74 - 100.1 MHz 74 - 15.6 MHz

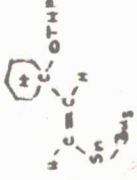
75 - 94.1 MHz HOLD

76 - 42.5 MHz

77 - 22.1 MHz INT

78 - 22.2 MHz EXT

SAMPLE B-127 (CHINON)



SOLVENT CCl₄ TEMP. RT

TUBE O.D. 5 mm SPM RATE 2.0 yr

CONCENTRATION

SWEEP WIDTH 3225 Hz

SWEEP OFFSET 3225 Hz

FILTER NO. OF FIELD

SPECTR. AMP. 2.1500 NO. OF SCANS

LOCK SIGNAL CCl₄ RF FIELD 10/73.48

SPIN DECOUPLER

NUCLEUS 13C

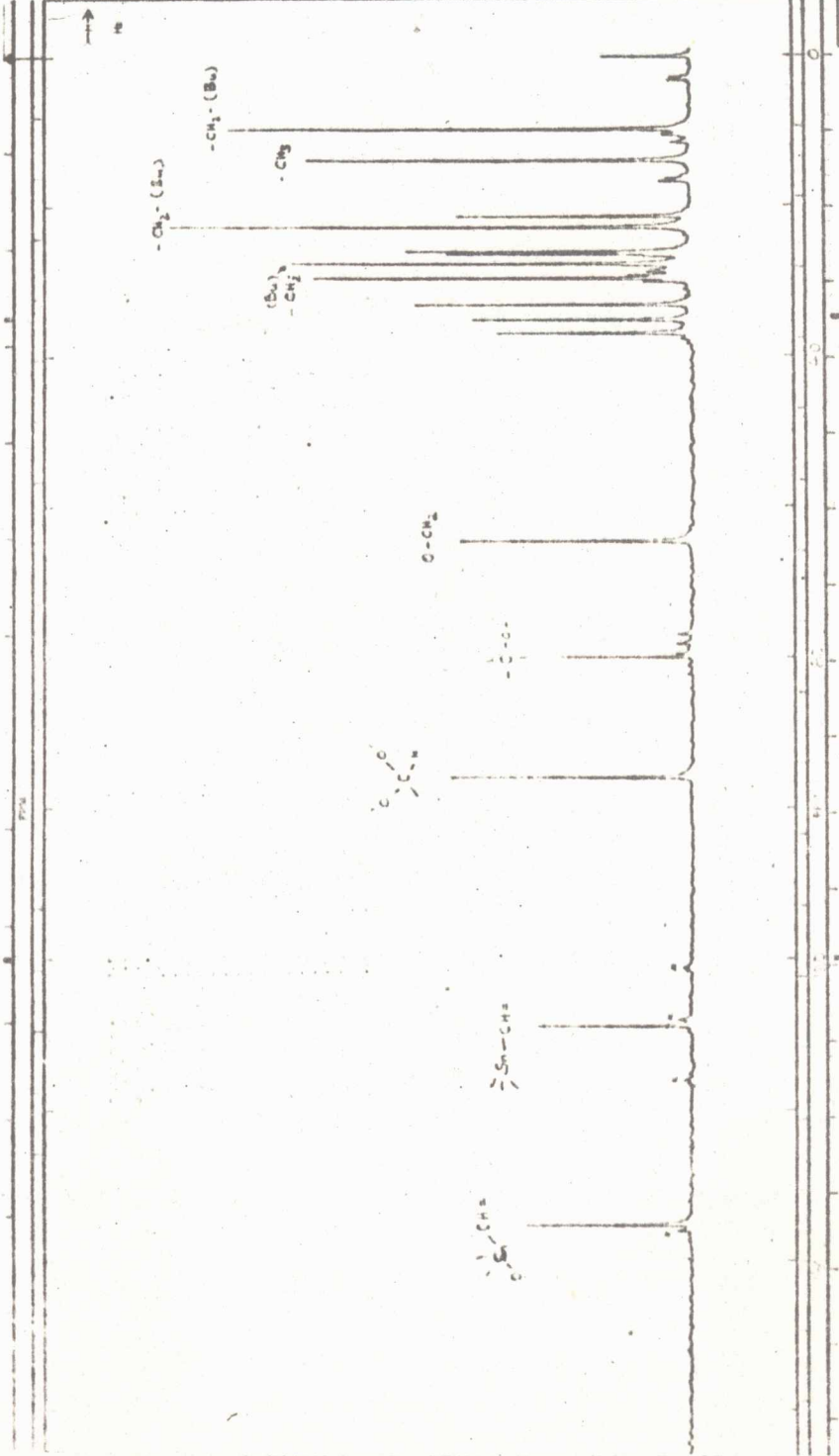
OFFSET 5.5197 JN RF POWER 14.1 JN

NOISE BANDWIDTH 4.5 KHz

INDIC SWEEP WIDTH

OPERATOR R. DATE 7.5.9.21

CHART 510025
PRINTED IN U.S.A.



Nem kaptunk ilyen egyértelmű eredményeket /LXXVI/ és /LXXVIII/ vegyületek hidrosztannálási reakciójában, itt további kísérleti munkát érünk szükségesnek. Ezeknek a kísérleteknek az anyagából itt csak néhány preparatív ill. elméleti szempontból fontosnak érzett momentumra szeretném a figyelmet felhívni. /LXXVI/ hidrosztannálási reakciójában - ellentétben a Corey-csoport által közölt eredményekkel /93/- mi 3 jellegzetes terméket kaptunk, melyeket rendre 1,2,3 indexszel jelöltünk /LXXXI/1,2,3/. A termékelegyet GC-MS technikával vizsgálva mindhárom csúcsra monoadduktnak megfelelő tömegspektrogramm adódott. /Részletes fragmentációt lásd a kísérletek leírásánál/. A termékelegy proton NMR spektruma a domináló transz -/LXXXI/ mellett / δ = 6,25 ppm/ az olefin tartományban többfajta olefines proton jelenlétét mutatta. A cisz -és transz - monoaddukt - szerkezet termékekhez való hozzárendelésének valószínűsítése azon a megfigyelésen alapult, hogy a 2-es indexű /LXXXI/2/ vegyület átalakulását a /LXXXI/3/-ba többször sikerült megfigyelni, míg fordítva soha. Valószínűsíti a feltevést továbbá, az a gázkromatográfiás gyakorlat, hogy a transz-vegyületnek a

retenciós ideje általában nagyobb a ciszénél. A GC és GC-MS mérés eredményei alapján /LXXXI/1/ vegyületet tartjuk a regioizomer -, /LXXXI/2/-t a cisz - míg /LXXXI/3/-t a transz monoadduktnak.

Tekintettel arra, hogy a hidrosztannálási reakció kísérleti körülményei között az átizomerizálás /LXXXI/2 \rightarrow \rightarrow LXXXI/3/ meglehetősen gyors, külön kísérletet végeztünk, melyben /LXXVI/ és /LXXIX/ elegyét 3 % AIBN katalizátorral jégsekénybe helyeztük és rendszeres időközönként vizsgáltuk. a gázkromatográfiás /LXXXI/2/ és /LXXXI/3/ csúcsarányt. Az eredményeket az 5. táblázat tartalmazza:

A cisz-transz izomerarány változása /LXXVI/ alacsony hőfokon végzett hidrosztannálásánál

Idő	$I_{LXXXI/2}/I_{LXXXI/3}$
24 óra múlva	5,7
48 "	2,3
1 hét múlva	1
2 "	0,75

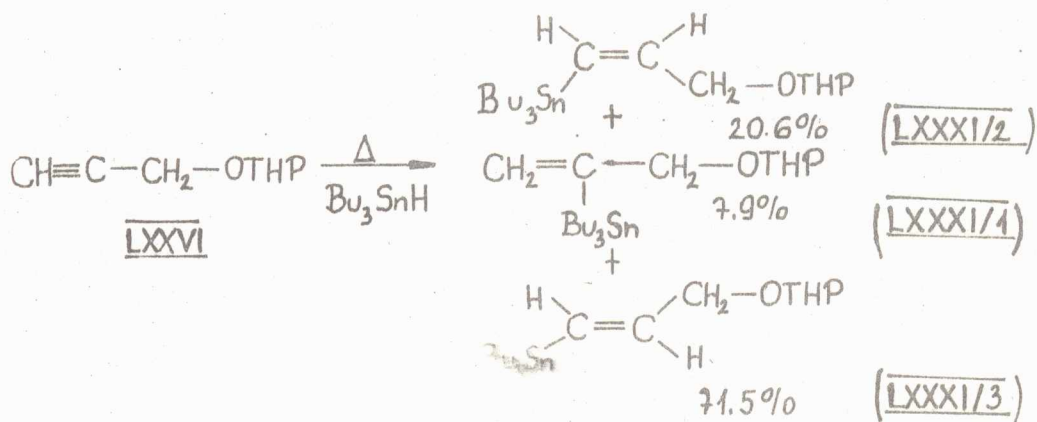
5. táblázat

A folyamatot megfigyeltük /LXXVIII/ hidrosztannálási reakciójában is.

A mérési eredmények a reakció olyan mechanizmusát valószínűsítik, hogy először transz-addícióval a cisz-termék keletkezik, majd ez átizomerizál a stabilabb transz-adduktá. Ezt a jelenséget már többen észlelték hidrosztannálásnál pl. /93,98/, illetve más hidrometallálási reakciókban, pl. hidroszililezésnél /113/.

Eredményeinknek a Corey-csoport eredményeitől való eltérésének magyarázata valószínű az eltérő kísérleti metodikában rejlik, mivel ők a tributilónhidridet kísérletükben in situ generálták. /LXXVI/ hidrosztannálásánál, amikor a reakciót apoláros, magasabb forráspontú oldószerben /tetralinban/ végeztük, - hasonló hőmérséklet-profillal vezetve - nagyjából azonos eredményeket kaptunk.

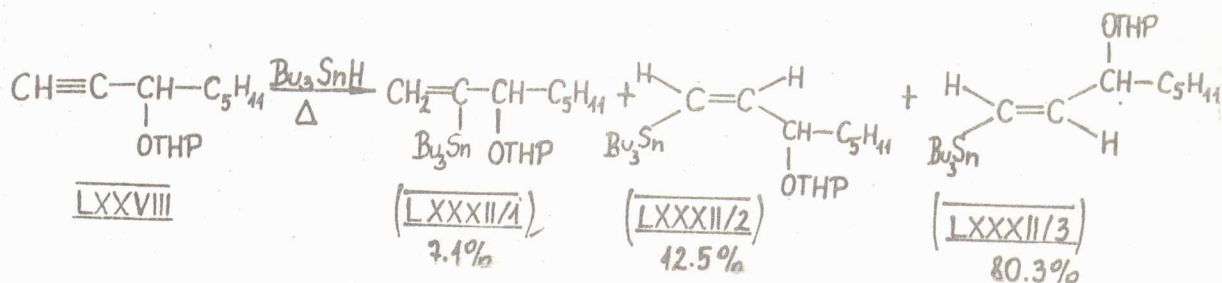
/LXXVI/ hidrosztannálási reakciójában nyert nyerstermék az egyes izomérekre az alábbi arányokat adta:



A különböző körülmények között /illetve különböző hőmérsékleten/ beálló egyensúlyi arányt nem vizsgáltuk, tapasztalataink szerint a jelzett izomer arány magasabb hőmérsékletre való melegítéssel /240°C-ig/, további katalizátor hozzáadásával nem változott.

/LXXVIII/ hidrosztannálási reakciójában a nyerstermék gázkromatográfiás vizsgálata szerint a reakcióban szintén 3 jellegzetes termék keletkezik, növekvő retenciós-idő sorrendjében: /LXXXII/1/, /LXXXII/2/, /LXXXII/3/.

Ezek szerkezetének valószínűsítése és a gázkromatográfián mért termékarány a következő:



A nyers termék NMR spektrumában az olefinés protonok tartománya δ 6,7 és 5,2 ppm között van, amelyből kb. 80 %-ot képviselnek δ 6,05 ppm-nél a transz-olefin protonok.

/LXXXII/2/ és /LXXXII/3/ termékek között elért 12 % -87 %-os termékarány reménykeltő arra, hogy a vákuumfrakcionálás optimalizálásával a főpárlat/LXXXII/3/ tartalma 90 % fölé legyen emelhető^x, mely esetben az anyag alkalmasnak tekinthető természetes prosztaglandinok szintetikus előállítására.

^xTapasztalataink szerint a regioizomer /LXXXII/1/ vákuumfrakcionálással elválasztható a termékelegyből, nagy problémát jelent viszont a cisz-transz-termék szeparálása.

2.2.4. 11-dezoxi-ciklohexil-csoportot tartalmazó prosztata- glandinok szintézise

A disszertáció bevezetésében már említettem, hogy a disszertáció tárgyát képező kutatómunka közvetlen célja /XV/ típusú új, eddig le nem irt prosztanoidok előállítása volt.

E vegyülettípus előállítása szervesen illeszkedik azon általánosabb célú kutatási programunkba, melynek során olyan új prosztanoidokat állítunk elő, ahol az allil-alkohol egységet tartalmazó oldalláncba, különböző helyekre cikloalkil - /elsősorban ciklohexil/ - csoportokat építünk be, mely szerkezeti változástól gátoltabb rotációt és ezen keresztül szelektivebb biológiai aktivitást várunk.

E program keretében a Központi Kémiai Kutató Intézettel együttműködve kidolgozásra került a 11-dezoxi-14-ciklohexilidén-proszttaglandinok vegyület-családja /114/.

/XV/ típusú vegyületek tervezésénél a 15-metil-proszttaglandinok /115/ és hasonló rokon-vegyületek kifejlesztésével elért eredményeket tartottuk szem előtt. Ilyen típusú proszttaglandinok metabolizmusa ugyanis jóval lassabb

/stabilabbak/, tekintettel az allil-hidroxiil-csoport térbeli gátoltságára, ezek a molekulák a prosztoglandin-dehidrogenáz enzimnek gyenge szubsztrátjai. Másik fontos szempont /XV/ típusú vegyületeknél, hogy tudomásunk szerint az első olyan prosztanoidok, melyekben a 15-ös szénatom szimmetriaközpontból nem aszimmetriacentrum, és e tény ilyen molekulák előállításának a gazdaságosságát nagymértékben fokozza.

A disszertáció vonatkozó irodalmi részében már vázoltam, hogy a kuprátreagensek számos fajtája ismeretes és használható. Sih 1975-ben megjelent összefoglaló jellegű közleményében /32/ részletesen foglalkozik a különböző kuprátreagensek összehasonlításával a prosztanoidok előállításánál. Egyértelműen állást foglalt amellett, hogy a legjobb termelési eredmények a disszertációban homodialkilkuprátoknak nevezett /XIVa/ típusú vegyületekkel érhetőek el /PGE₁ esetében mintegy 60 %, PGE₂-nél kb. 50 %/. A heterodialkilkuprátok közül /XIVb/ pl. a Corey által leírt reagens /82/ alacsonyabb termelést ad, noha előnyökkel rendelkezik feldolgozás szempontjából. Néhány ígéretes, újabb

leirt kuprátreagens alkalmazására a prosztanoidok szintézisében még nem talákoztunk példával.

A disszertációban ismertetett kutatómunka céljául kitűzött /XV/ típusú vegyületek előállításához szükséges kuprátreagens elkészítését fentiek alapján a homodialkilkuprát formájában oldottuk meg.

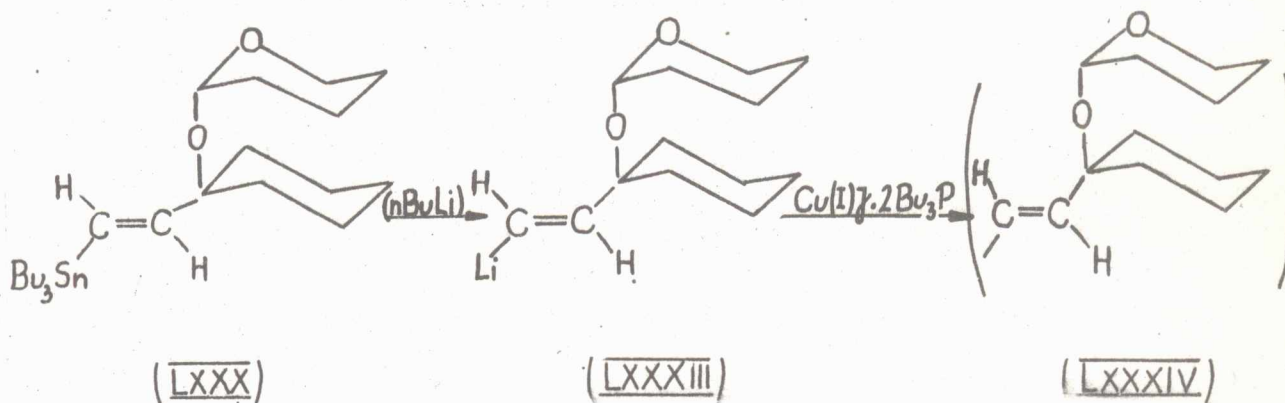
Az irodalom egyértelmű tanúsága szerint /VII/ és /IX/ enonok esetében az addíciós reakció lefutása teljesen hasonló /VI/ és /VIII/ típusú védett-hidroxi-enonokhoz, ezért ezekben a reakciókban a számunkra könnyebben hozzáférhető /VII/ és /IX/ vegyületeket használtuk. Itt jegyezem meg, hogy /VII/-es vegyület 4-es helyzetben történő hidroxifunkcionalizálására mikrobiológiai eljárás is ismeretes /116/, és így /VI/-típusú vegyületek előállítása /VII/ vegyületből is megoldható.

/VII/ vegyület előállítását a BME Szerves Kémiai Tanszékkel közösen korábban kidolgozott eljárásunk alapján végeztük /117/, míg /IX/ előállítása a disszertáció első részében vázolt úton történt.

/LXXX/ éterben vagy tetrahidrofuránban készült oldatához -78°C -on, védőgáz atmoszférában ekvivalens n-butillitium hexános oldatát adagoltuk. A transzmetallálási reakcióra, /LXXXIII/ vinil-litium kialakulására 90 perc reakcióidőt hagytunk. Ezután a készülékbe adagoltuk tisztított réz/I/jodid /118/ éteres oldatát, melyben előzőleg a réz/I/jodid szolubilizálása 2 ekvivalens tributilfoszfin hozzáadásával történt.

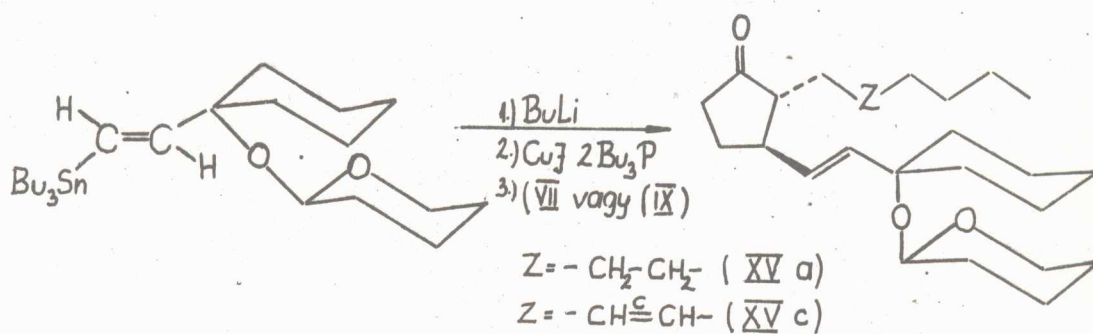
Tekintettel arra, hogy homo-dialkilkuprát típusú reagens elkészítése volt a cél, a réz/I/jodidból /LXXX/-ra számított fél-ekvivalens mennyiséget alkalmaztunk. /LXXXIV/ divinil-kuprát "in situ" kialakítása után a reakcióelegybe adagoltuk a megfelelő /VII/ illetve /IX/ enonokat, majd a rendszer hűtését megszüntetve -20°C elérésekor a reakciót leállítottuk, zavaró mellékreakciók beindulásának elkerülésére.

Az ilyen esetekben szokásos feldolgozás után halványsárga olajat kaptunk, melyet vékonyrétegkromatográfiával és infravöröspektroszkópiával vizsgáltunk.



Az addíciós reakció megtörténte, ill. az átalakulás mértéke elsősorban a nyers termék infraszpektrumának alapján követhető, ugyanis /VII/ illetve /IX/ molekuláknál a gyűrűs és az észter-karbonil-csoport 1710 - illetve 1740 cm^{-1} -nél két, nagyjából azonos intenzitású jól elkülönülő sávot ad. A gyakorlati tapasztalat azt mutatja, hogy az addíciós reakció termékében a két sáv összeolvad és így az addíciós reakció nyers termékének infraszpektrumában megmaradó jelzett két karbonil-csoport intenzitás-aránya felvilágosítást ad a konverzió mértékéről. Ennek alapján a reakcióban általában az enonra vonatkoztatott 50-60 %-os konverziót értük el.

A kuprát-addíciós reakcióban tekintettel az addíció várt sztereoszelektív voltára és a tetrahidropiranyl-csoportban található aszimmetriás szénatomra, az utóbbi szerint elkülönülő két, egymással diasztereoméria viszonyában álló racém terméket vártunk. A termékelegy vékonyrétegkromatogramja petroléter:etilacetát 4:1 oldószerkeletben futtatva, foszformolibdénsavval előhiva valóban két termékfoltot mutatott, /XVa/ esetében $R_F = 0,27$ és $R_F = 0,36$, míg /XVc/ esetében $R_F = 0,24$ és $R_F = 0,32$.



A nyerstermékként kapott sárga olajból a célvegyületek ki-nyerése oszlopkromatográfiás uton történt. Adsorbensként szilikagélt, eluensként petroléter:etilacetát 4:1 oldó-szerkeletet használtunk, az egyes frakciókat vékonyréteg-kromatográfiásan vizsgáltuk. A nyert két diasztereomer ter-mék úgy /XVa/, mint /XVc/ esetében páronként spektrális tu-

lajdonságait tekintve azonos volt.

/XVa/ vegyület tömegspektrumában megjelent a $C_{26}H_{42}O_5$ elemi összetételnek megfelelő molekula ion $m/e = 434/$, hidrogén átrendeződés és dihidropirán veszteséssel leszarmaztatható $m/e = 350/$, tetrahidropirániloxi-csoport veszteséssel leszarmaztatható $m/e = 333/$ illetve utóbbiból metanol veszteséssel kialakuló $m/e = 301/$, és a dihidropiránból származó $m/e = 85/$ fragmensek.

A feltételezett szerkezetek helyessége /XVa/ mindkét diasztereomerére 100 Mhz-es proton-NMR spektrumok alapján volt megállapítható /10. ábra/.

A felvételen ugyanis jól megkülönböztethető a transz-olefin-protonok multiplettje, amely a különböző oldószerekben érzékenyen változtatja strukturáját, továbbá a tetrahidropiránil-csoportra jellemző /oxigén melletti szénen lévő protonoktól származó/ vonalrendszerek, valamint az alkil-karboxi oldallánc észter-metil-protonjainak éles szingulettje. Sajnos az NMR vizsgálatra került minták mintegy 15-20 % kiindulási /VII/ enont tartalmaztak, ami jól detek-

XL100 SPECTRUM NO. 1000000

OBSERVE LOCK

1H 100 MHz 13.4 MHz

19 34.1 MHz HOMO

29 40.5 MHz

39 32.1 MHz

49 25.2 MHz

NT RT

SAMPLE G-231-3-1000000



SOLVENT CDCl₃ 20.50 TEMP 20.00

TUBE OD 5.000 RPM RATE 20.00

OBSERVE SWEEP WIDTH 100.000 MHz TIME 100.00

SWEEP OFFSET 0.000 Hz FROM

FILTER 100.000 MHz RF FIELD 100.000 dB

SPECTR AMP 2.000 NO. OF SCANS

LOCK SIGNAL 20.500 MHz RF FIELD 7.000 dB

SPIN DECOUPLER 13.4 MHz

NUCLEUS 13C GYROCODE B

OFFSET 100.000 MHz RF POWER 100.000 dB

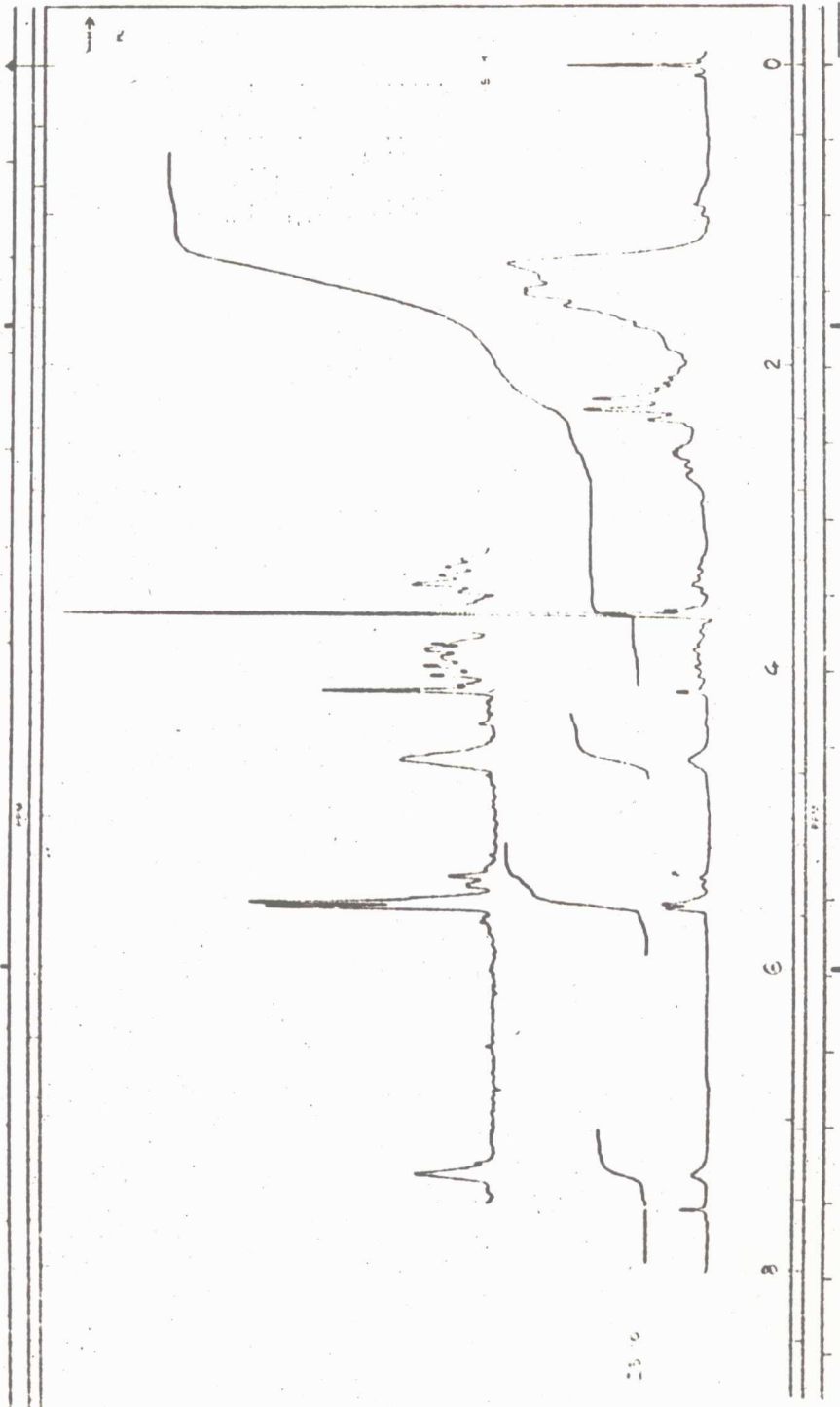
NOISE BANDWIDTH 100.000 MHz

INDOR SWEEP WIDTH 100.000 MHz

OPERATOR RL DATE 5.2.80

CHAR. FIELD 100.000 MHz

100.000 MHz VARIATION



10. ábra

tálható /VII/-es enon β -vinil-protonjának δ 7,4 ppm-nél megjelenő multiplettje, illetve a metoxi-csoport metiljel szingulettjének a vártnál nagyobb koncentrációja alapján. Utóbbi tény az oszlopkromatográfiás elválasztás nem megfelelő voltára utal.

A reakcióban a kipreparált diasztereomereknek /VII/ enonra számolt össztermelése 18-22 %, /a két diasztereomer aránya megközelítőleg 1:1/, amely összevetve a konverzióra fentebb becsült 50-60 %-os értékkel arra mutat, hogy az addíciós reakció során a tetrahidropiránil védőcsoport részben lehasadt, és emiatt távolról sem tekinthető optimálisnak, mely tényt más szerzők is tapasztalták hasonló reakcióknál pl /119/.

/XV/ vegyület tetrahidropiránil-csoportjának eltávolítása is komoly preparatív probléma, tekintettel a terciér-alkohol szerkezetre. Fokozza a problémát a termodinamikailag kedvezményezett dién-rendszer kialakulásának a lehetősége, az ilyen típusú reakciókban az elimináció veszélye közismert.

Amikor a tetrahidropiranyl-éter eltávolítását a prosztata-
glandinok kémiájában szokásos viz-tetrahidrofurán-ecetsav
rendszerrel /1/ kíséreltük meg, gyakorlatilag alig kaptunk
mérhető mennyiségű /XVb/ terméket. Jobb eredményeket értünk
el, mikor /XVa/-t metanolban oxálsavval kezeltünk szobahő-
mérsékleten, mikoris mintegy 40 perc alatt eltűnt a kiindu-
lási tetrahidropiranyl-éter és több más termék között^x ke-
letkezett /XVb/. A termékeket preparatív vékonyrétegkroma-
tográfiával izoláltuk, majd a réteglapról leoldott /XVb/
szerkezetét tömegspektrometriával azonosítottuk, és bioló-
giai vizsgálatra küldtük.

Tömegspektrometriás vizsgálat alapján /XVb/ $C_{21}H_{34}O_4$ ta-
pasztalati képletre számolt tömege 350,24571, míg a pontos
tömegmérés eredménye, 350,245281 volt /az eltérés: -1,2 ppm,
jó eredménynek mondható/. A vegyület molekula ionja 350-nél
egyben a bázis-csúcs és fragmentációja egyértelműen megfelel
a várt prosztata-glandin szerkezetnek /120/.

^x Egyéb termékek közül azonosítottuk /XVb/ vegyület 15-metil-
éterét, valamint a C_{15} -ös szénatomon hidroxil-csoportot nem
tartalmazó ciklohexenil-származékot.

/XVb/ előállításával teljesen analóg módon állítottuk elő /XVd/ vegyületet /IX/ enon felhasználásával az addíciós reakcióban. /XVc/ két diasztereomer tetrahidropiránil-éterre az elért termelés összevéve 12 % volt. /XVc/ vegyületek tetrahidropiránil-csoportjainak eltávolítása a /XVa/ vegyületnél alkalmazott módszer szerint történt.

Végeredményben /LXXX/ molekula /VII/ illetve /IX/ enonokra történő kuprátaddíciós reakciói során bebizonyosodott, hogy az addíció végbemegy és a várt termékek keletkeznek, azonban a hidroxil-funkció védésére használt tetrahidropirániloxi-csoport két szempontból is alkalmatlannak tekinthető, részben azért, mert a kuprátaddíciós reakció során nem bizonyult elegendően stabilnak, másrészt terciér-hidroxil-csoportról való eltávolítása hasonlóan problematikusnak bizonyult. Véleményem szerint az ismertetett eljárás optimalizálása elsősorban megfelelő védőcsoport megtalálásával válhat lehetségessé.

2.2.5. /XVb/ vegyület biológiai aktivitásának vizsgálata

A kutatómunka során előállított vegyületek farmakológiai vizsgálata jelenleg van folyamatban, ezért e helyen csak /XVb/ vegyület előzetes farmakológiai hatásáról teszünk említést /121/.

Nem éheztetett, 200-220 g súlyú CFY törzsű nőstény patkányok méhszarvát kipreparálták, majd 32°C hőmérsékletű, tiszta oxigénnel átbuborékolgatott de Jalon oldatba, izoniás mutatóra függesztették fel, melynek nyugalmi terhelése 1 g volt. Pihentetési idő többszörös átmosással kb. 1 óra volt.

A preparatív vékonyréteg lemezről izolált /XVb/ vegyületet 50 %-os vizes etanolban oldottuk. A vegyület 4 gamma/ml koncentrációban indított prosztaglandin-szerű ritmikus kontrakciót. A kísérletben a kontrollanyag $\text{PGF}_{2\alpha}$ volt, amely a rendszerben 0,001 gamma/ml-ben okoz kontrakciót.

Figyelembevételre olyan, az aktivitást a $\text{PGF}_{2\alpha}$ -hoz képest csökkentő tényezőket, mint a 11-hidroxil-csoport hiánya,

valamint az a tény, hogy metilészter és nem szabad sav került vizsgálatra továbbá, hogy racém /XVb/ vegyületet vizsgáltunk optikailag aktív $\text{PGF}_{2\alpha}$ -val szemben, a mért 4 gamma/ml-es aktivitás alapján további vegyületek előállítására és vizsgálatára látszik a témában indokoltnak.

3. A KISÉRLETEK RÉSZLETES LEIRÁSA

A mikroanalízisek a CHINOIN Gy.K.O. Mikroanalitikai laboratóriumában készültek. Olvadás- és forráspontok nem korrigáltak.

A következő spektrométereket használtuk:

NMR: Perkin-Elmer R-12 /60 MHz/ és VARIAN S-100 XL /100 MHz/, a csúcsokat ppm-ben tetrametil-szilán belső standardból "downfield" adom meg; IR: Spectromom-203, Pye-Unicam SP-1000, gázkromatográfia: Pye-Unicam-104; tömegspektrumok: MS-902, 70 eV illetve Varian MAT-SM-1, GC-MS mérések: MM-12F1A, 70eV.

Vékonyrétegekromatogramokat Merck GF-254 szilikagélből saját készítésű 5x10, illetve 5x20 cm-es lapokon fejlesztettük ki.

3.0.1. dl-3,3a β ,4,6a β -tetrahydro-2-hidroxi-/2H/-ciklopenta/b/furán /XXXIV/

14,1 g /114 mmól/ dl-3,3a β ,4,6a β -tetrahydro-2-oxo-/2H/-ciklopenta/b/furánt /XXXI/ 120 ml abs. toluolban oldunk és -78 C^o-ra hűtjük állandó mágneses keverés közben. Az oldathoz nitrogén-áramban csepegtetünk 34,0 g /241 mmól/ diizobutilaluminiumhidrid 80 ml abs. toluollal készült oldatát. A reakcióelegyet további 1,5 órán át -78 C^o-on kevertetjük. A reakciót megállítjuk 40 ml metanol óvatos hozzácsepegtetésével, a hűtés eltávolítása után a reakcióelegyet hagyjuk magától felmelegedni 0 C^o-ra és jeges-vizes hűtés, valamint intenzív keverés közben 60 ml telített só-

oldatot csepegtetünk hozzá. Szobahőfokon addig kevertetjük, amíg a komplex teljesen elbomlik, amit intenzív csapadékkiválás jelez. A csapadékot kinuuccsoljuk és 3x100 ml etilacetáttal feliszapolva mossuk. A toluolos - etilacetátos oldatot 2x80 ml telített sóoldattal kirázzuk. A szerves fázist Na_2SO_4 -on szárítjuk, szűrjük, bepároljuk. A kapott olaj súlya: 14,07 g /termelés 98 %/.

$R_f = 0,66$ /etilacetát:petroléter = 1:1/;

$R_f = 0,52$ /benzol:dioxán:ecetsav = 20:2:0,5/;

I.R. /f.film/: 3400, 3080, 2910, 1610, 1040, 1000 cm^{-1} .

NMR / CDCl_3 / δ /-CH=CH-/ 5,7-6,0 /2H, m/; / C^{6a} -H, C^2 -H/ 5,0-5,6 /2H, m/; /-OH/ 3,5 /1H, m/; / C^3 -H₂, C^{3a} -H, C^4 -H₂/ 4,2-3,3 /5H, m/.

3.0.2. dl-2-/6'-karboxi-hex-2/c/-enil/-ciklopent-4-én-1-ol /XXXV/

7,76 g /184 mmól/ 57 %-os NaH diszpenziót 150 ml abs. dimetilszulfoxidban N_2 öblítés és keverés közben 45 $^\circ\text{C}$ -on tartjuk a NaH beoldódásáig, amíg a H_2 gáz fejlődik. Az éles szürke oldatot 18 $^\circ\text{C}$ -ra visszahütjük és részletekben, intenzíven keverés közben 54,0 g /122mmól/ /4-karboxi-butyl/-trifenilfoszfonium bromidot adagolunk olyan sebességgel, hogy a reakcióelegy hőfoka 25 $^\circ\text{C}$ fölé ne emelkedjen. A vörös-barna szuszpenziót további 1,5 órán át szobahőfokon kevertetjük, majd 15 $^\circ\text{C}$ -ra visszahütjük és hozzácsepegtetünk 6,0 g /47,6 mmól/ /XXXIV/ 30 ml abs. DMSO-dal készült oldatát. Ezután a reakcióelegyet 2,5 órán át szobahőfokon kevertetjük, majd éjszaka jégszekrényben állni hagyjuk. A vörös-barna sűrű szuszpenziót 200 g jég + 50 ml 2 M-os NaHSO_4 elegyére öntjük. A jég elolvadása után a vizes oldatot 4x150 ml éterrel kirázzuk. Az éteres extraktumokat egyesítjük, sicc. nátriumszulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk. A

maradék olaj, s = 9,1 g /91 %/.

$R_f = 0,31$ /benzol:dioxán:ecetsav = 20:2:0,5/.

Elemi analízis: $C_{12}H_{18}O_3$ / elm.: C % 68,54,
talált: C % 68,31;
elm.: H % 8,57,
talált: H % 8,49.

NMR / $CDCl_3$ /: $\int /OH/$ 7,1 /2H, s/; $/-C^4H=C^5H/$ 5,8-6,2 /2H, m/;
 $/C^2'H=C^3'H/$ 5,3-5,7 /2H, m/; $/C^1-H/$ 4,7 /1H, m/; többi proton
1,5-2,6 /11H, m/.

3.0.3. dl-2-/6'-karboxi-hex-2'/c/-enil/-ciklopent-4-én-1-on
/XXXVI/

9,1 g /43,3 mmól/ dl-2-/6'-karboxi-hex-2'/c/-enil/-ciklopent-4-en-1-olt /XXXV/. 100 ml acetonban oldunk és kevertetés közben sójéggel $-10\text{ }^\circ\text{C}$ -ra hűtjük és becsepegtetünk 24,8 ml standard Jones reagenst olyan sebességgel, hogy a reakcióelegy hőfoka $0\text{ }^\circ\text{C}$ fölé ne emelkedjen. További 15 percig az adott hőfokon kevertetjük. Az oxidálószer feleslegét 25 ml izopropilalkohollal megbontjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot 50 ml vízben feloldjuk és 4x100 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres extraktumokat vízzel, telített sóoldattal mossuk és Na_2SO_4 -on szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, a maradék olaj súlya: 9,0 g /100 %/.

$R_f = 0,41$ /benzol:dioxán:ecetsav=20:2:0,5/

Elemi analízis: $C_{12}H_{16}O_3$ / elm.: C % 69,23,
talált: C % 68,80;
elm.: H % 7,69,
talált: H % 7,65.

IR. /f.film/: 1745, 1705, 1605 cm^{-1} .

NMR /CDCl₃/: \int /C⁴H=C⁵H/ 5,9-6,2 /2H, m/; /C^{2'}H=C^{3'}H/ 5,1-5,5 /2H, m/; /többi proton/ 0,9-3,0 /11H, m/.

3.0.4. dl-2-/6'-metoxikarbonil-hex-2/c/-enil/-ciklopent-4-en-1-on /XXXVII/

0,5 g /2,25 mmól/ /XXXVI/-ot 10 ml metanol:viz /10:1/ elegyében oldunk és 0 C⁰-on keverés közben annyi éteres diazometán-oldattal elegyítjük, amíg a gyenge sárga szineződés megmarad, illetve míg további diazometán oldat hozzáadására nitrogén már nem fejlődik. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot éterrel felvesszük. Az éteres oldatot 1 n NaOH oldattal és vízzel mossuk, Na₂SO₄-tal szárítjuk, szűrjük és az oldószert ledesztilláljuk. A maradék olaj súlya: 0,5 g /98 %/.

R_f = 0,61 /etilacetát:petroléter = 1:1/;

R_f = 0,62 /benzol:metanol = 5:1/.

Elemi analízis /C₁₃H₁₈O₃/ elm.: C % 70,27,
talált: C % 69,90,
elm.: H % 8,10,
talált: H % 8,03.

I.R. /f.film/ 1740, 1710, 1605 cm⁻¹.

NMR /CDCl₃/ \int /C⁴-H/ 7,4-7,6 /1H, m/, /C⁵-H/ 6,20 /1H, m/;
/-C^{2'}H=C^{3'}H/ 5,45 /2H, m/; /OCH₃/ 3,70 /3H, s/.

G.C.: 2,1 m kolonna, 80/100 Gas Chrom Q hordozó, 3 % OV-11 nedvesítő fázison, 210⁰ kolonna hőmérsékleten, lángionizációs detektorral vizsgálva az anyag egységes.

Tömegspektruma: m/e 222 /M/,

részletes fragmentációt lásd 34. oldalon.

3.0.5. dl-2-/6'-karboxi-hex-2'/c/-enil/-ciklopent-2-én-1-on
/IXa/

0,50 g /2,25 mmól dl-2-/6'-karboxi-hex-2'/c/-enil/-ciklopent-4-én-1-ont/XXXVI/ 23 ml 96 %-os etanol és 35 ml 1 n NaOH elegyében feloldjuk. A homogén oldatot 2 órán keresztül 30 C^o-on keverővel kevertetjük. Ezután az oldószereket vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot 10 ml vízben vesszük fel és a vizes oldatot 2x10 ml éterrel kirázzuk. A vizes oldatot 1 n HCl-val pH 2-re állítjuk és 4x30 ml éterrel extraháljuk. Az utóbbi éteres extraktumokat egyesítjük, Na₂SO₄-on szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradék olaj súlya: 0,50 g /elméleti/.

R_f = 0,35 /benzol:dioxán:ecetsav = 20:2:0,5/.

Elemi analízis /C₁₂H₁₆O₃/ elm.: C % 69,23,
talált: C % 68,95,
elm.: H % 7,69,
talált: H % 7,66.

I.R. /f.film/ 1745, 1705, 1635 cm⁻¹

NMR /CDCl₃/: ∫ /C³-H/ 7,60 /1H, m/; /-C²'-H=C³'-H/ 5,50 /2H, m/.

3.0.6. dl-2-/6'-karbometoxi-hex-2'/c/-enil/-ciklopent-2-
-én-1-on /IX/

0,50 g /2,25 mmól/ dl-2-/6'-karboxi-hex-2'/c/-enil/-ciklopent-2-én-1-ont /IXa/ 10 ml metanol:víz /10:1/ elegyében feloldunk és 0 C^o-on keverés közben annyi éteres diazometán oldattal elegyítjük, amíg a gyenge sárga színeződés megmarad, illetve míg további diazometán oldat hozzáadására nitrogén már nem fejlődik. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a ma-

radékot éterrel felvesszük. Az éteres oldatot 1 n NaOH oldattal és vízzel mossuk, Na_2SO_4 -tal szárítjuk, szűrjük és az oldószert ledesztilláljuk. A maradék olaj súlya: 0,50 g /98 %/.

$R_f = 0,66$ /benzol:metanol = 5:1/.

Elemi analízis / $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$ / elm.: C % 70,27,
talált: C % 70,20,
elm.: H % 8,10,
talált: H % 8,07.

I.R. /f.film/ 1725, 1695, 1630 cm^{-1}

NMR / CDCl_3 /: δ /= C^3H / 7,50 /1H, m/; /- $\text{C}^{2'}\text{H}=\text{C}^{3'}\text{H}$ -/ 5,45 /2H, m/,
/- OCH_3 / 3,70 /3H, s/.

G.C.: 2,1 m kolonna, 80/100 Gas Chrom Q hordozó, 3 % OV-11 nedvesítő fázison, 210° kolonna hőmérsékleten, lángionizációs detektorral vizsgálva az anyag egységes. Tömegspektruma: m/e 222 /M/, részletes fragmentációt lásd 34 oldalon.

3.0.7. dl-2-/n-pent-2'/c/-enil/-4-ciklopenten-1-ol /XXXIX/

776 mg /18,4 mmol/ 57 %-os NaH diszpenziót 25 ml abs. dimetilszulfidban N_2 áram és keverés közben 45 C°-on tartjuk a NaH beoldódásáig. Az éles szürke oldatot 18 C°-ra visszahűtjük és részletekben intenzív keverés közben 7,08 g /18,4 mmol/ n-propiltrifenilfoszfoniumbromidot adagolunk olyan sebességgel, hogy a reakcióelegy hőfoka 25 C° fölé ne emelkedjen. A vörös-barna szuszpenziót 2 órán át 50 C°-on kevertetjük, a képződő "ylid" az oldószerben teljesen beoldódik. A vörös színű éles oldathoz 756 mg /6,0 mmol/ /XXXIV/ 10 ml abs. dimetilszulfiddal készült oldatát csepegtetjük és 3 órán át 45-50 C°-on kevertetjük, majd éjszaka jégszekrényben állni hagyjuk. A reakcióelegyet 50 g jégre öntjük és a jég elolvadása után a vizes - lúgos oldatot 3x60 ml éterrel ki-

rázzuk. Az éteres extraktumokat egyesítjük, Na_2SO_4 -on szárítjuk és bepároljuk. A maradék olajat oszlopkromatográfiában tisztítjuk. A tiszta termék súlya: 400 mg /66 %/.

$R_f = 0,51$ /etilacetát:petroléter = 1:5/.

I.R. /f.film/ 3400, 1620, 1600, 1040 cm^{-1} .

NMR / CDCl_3 /: δ /- $\text{C}^4\text{H}=\text{C}^5\text{H}$ / 6,05 /2H, m/; /- $\text{C}^{2'}\text{H}=\text{C}^{3'}\text{H}$ -/ 5,50 /2H, m/; /- $\text{CH}-\text{OH}$ / 4,70 /1H, m/; /- CH_3 / 0,99 /3H, t/; / OH + többi proton/ 1,50-2,80 /8H, m/.

3.0.8. dl-2-/n-pent-2'/c/-enil/-4-ciklopentén-1-on /XL/

304 mg /2,0 mmol/ 2-/n-pent-2-enil/-ciklopent-4-en-1-ol-t /XXXIX/ 20 ml abs. acetonban oldunk és kevertetés közben $-10\text{ }^\circ\text{C}$ -on 1,17 ml standard Jones reagenst csepegtetünk hozzá, olyan sebességgel, hogy a reakcióelegy hőfoka $-5\text{ }^\circ\text{C}$ fölé ne emelkedjen. 15 perc elteltével 5 ml i-propilalkohollal az oxidálószer feleslegét megbontjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot 20 ml vízzel vesszük fel és 4x25 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres extraktumokat vízzel, telített sóoldattal mossuk. A szerves fázist Na_2SO_4 -on szárítjuk, szűrjük és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradék olaj súlya: 250 mg /83,3 %/.

$R_f = 0,55$ /etilacetát:petroléter = 1:5/.

I.R. /f.film/ 1720, 1600 cm^{-1} .

NMR / CDCl_3 /: δ /= C^4H / 7,75 /1H, m/; /= C^5H / 6,25 /1H, m/; /- $\text{C}^{2'}\text{H}=\text{C}^{3'}\text{H}$ / 5,45 /2H, m/, /- CH_3 / 0,99 /3H, t/, többi proton 1,80-3,00 /7H, m/.

3.0.9. 2-/n-pent-2'/c/-enil/-2-ciklopentén-1-on /XLI/

200 mg 2-/n-pent-2'/c/-enil/-2-ciklopentén-1-on-t /XL/ 8,0 ml 2 %-os nátriumhidroxidban vesszük fel és nitrogén öbli-

tés mellett 1 órán át 70 C^o-on melegítjük. A reakcióelegyet ezután lehütjük, többször összesen 60 ml éterrel a vizes lugos oldatot kiráztuk. Az éteres extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk Na₂SO₄-on. A szárítószert kiszűrjük és az oldatot bepároljuk. A maradék olaj súlya: 170 mg /85 %/.

R_f /f.film/ 1700 /C = 0/ és 1630 cm⁻¹ /C = C/

NMR /CDCl₄/: ∫ /=CH/ 7,20 /1h, m/: /-C^{2'}H=C^{3'}H-/ 5,40 /2H, m/; /-CH₃/ 0,98 /3H, t/; /többi proton/ 1,80-3,00 /8H, m/.

3.10. /-/-3,3aα,4,6,aα-tetrahidro-2-oxo-/2H/-4α-benziloximetil-ciklopenta/b/furán /XLII/.

5,58 g /20 mmol/ //--/--/III/-sav ammónium sóját 50 ml vízben feloldjuk és 30 ml diklórmetánt adunk hozzá. Ezután intenzív kevertetés közben annyi 2n sósavat csepegtetünk hozzá, hogy a vizes oldat pH=2 legyen. A keverés közben a savas-vizes oldatból a felszabaduló szabad sav átoldódik a diklórmetános fázisba. A vizes fázist ezután még 2x25 ml diklórmetánnal kirázzuk. Az egyesített szerves extraktumokat 2x20 ml vízzel, 1x20 ml telített nátriumklorid oldattal mossuk, sicc.nátriumszulfáton szárítjuk, szűrjük.

A diklórmetános szürlethez mágneses keverés közben 0^oC-on hozzácsepegtetünk 5 ml cc.kénsavat olyan sebességgel, hogy a reakcióelegy hőfoka 10 C^o fölé ne emelkedjen és 5-10 C^o között 1 órán át kevertetjük.

Ezután 5 %-os nátriumhidrogénkarbonát oldattal a kénsavat óvatosan semlegesítjük és a diklórmetános fázist 3x15 ml vízzel és 1x15 ml telített sóoldattal kirázzuk. A diklórmetános fázist sicc. nátriumszulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A bepárlási maradék súlya: 4,63 g /95 %/.

R_f = 0,57 /petroléter:etilacetát = 1:1/.

Elemi analízis: /C₁₅H₁₆O₃ Ms: 244/: elm.: C % 73,77,
talált: C % 73,75,

elm.: H % 6,55,
talált: H % 6,57.

I.R./f.film/ $\bar{\nu}$ = 1770, 1605, 1160, 1090, 1060, 1020, 730,
700 cm^{-1} .

3.11. 3,3a α ,4,6a α -tetrahydro-2-oxo/2H/-4 α -hidroximetil-
-ciklopenta/b/furán. /XLIII/

5,0 g /25,5 mmol/ 3,3a α ,4,6a α -tetrahydro-2-oxo/2H/-4 α -
acetoximetil-ciklopenta/b/furán-t 100 ml abs. metanolban old-
juk. Az oldathoz 25 C^o-on mágneses kevertetés és argongáz at-
moszférában 6,90 g /50 mmol/ frissen izzított káliumkarbonátot
adunk. A beadagolás után 30 percig 25 C^o-on kevertetjük, majd
visszahütjük 10 C^o-ra és 10 ml cc.sósavat csepegtetünk a reak-
cióelegyhez. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztillál-
juk. A maradékot 200 ml éterben vesszük fel és 4x25 ml vízzel,
1x25 ml telített nátriumhidrogén-karbonát telített oldattal,
2x25 ml vízzel és 2x25 ml telített nátriumklorid oldattal ki-
rázzuk. A szerves fázist sicc. nátriumsulfáton szárítjuk,
szűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk.
A termék súlya: 3,52 g /90 %/.

R_f :0,19 /benzol:metanol = 17:3/.

3.12. 3,3a α ,4,6a α -tetrahydro-2-/2H/-4 α -klórmetil-ciklo-
penta/b/furán /XLIV, Hlg=Cl/

1,54 g /10 mmol/ /XLIII/ laktonalkoholt és 5,26 g trifenil-
foszfint oldunk 50 ml CCl₄-ban. A reakcióelegyet mágneses ke-
verés közben inert gáz atmoszférában 2 napig refluxáljuk.
Az éles oldat a reakció előrehaladásával opálos lesz, majd

csapadék válik ki belőle. A reakció idő letelte után az elegyet lehütjük, a csapadékot kinuccsoljuk, és a szűrletet oldószer mentesítjük. A maradék olajat oszlopkromatografáljuk petroléter:etilacetát 4:1, 3:1, 1:1 változó polaritású elegyeivel. A frakciókat vékonyrétegkromatográfiásan vizsgáljuk, futtató elegy: petroléter:etilacetát 4:1, előhívás: foszformolibdénsav 5 %-os metanolos oldatával,

R_f /termék/ 0,10, súly: 1,51 g /88 %/, sárga olaj.

Elemi analízis: /C₈H₉ClO₂, Ms: 172,57/ elm.: C % 55,6,
talált: C % 55,34,
elm.: H % 5,21,
talált: H % 5,38,
summa Cl%: 20,6,
talált: 20,62.

I.R. /f.film/ 1775, 1630, 1180, 1060, 1040, 1010, 915 cm⁻¹.

3.13. 3,3a α ,4,6a α -tetrahidro-2-oxo/2H/-4- α -toziloximetil-ciklopenta/b/furán /XLV/.

5,40 g /35 mmol/ 3,3a α ,4,6a α -tetrahidro-2-oxo/2H/-4- α -hidroximetil-ciklopenta/b/furánt /XLIII/ 100 ml abs. piridinben oldunk. Az oldathoz -5 C^o-on - mágneses kevertetés mellett, argongáz atmoszférában - 19,90 g /105 mmol/ p-toluolszulfonsavkloridot adunk. Ezután a reakcióelegyet 1 órán át 0 C^o-on, majd szobahőfokon 20 órát kevertetjük.

A reakcióelegyet részletekben 100 g jég és 300 ml 5 N sósav keverékébe öntjük. Elegyítés után a vizes oldat pH-ja 3 legyen. A vizes oldatot 4x100 ml éterrel kirázzuk, az éteres extraktumokat egyesítjük, 2x50 ml vízzel és 1x50 ml teli-

tett sóoldattal mossuk. A szerves fázist sicc. nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A termék súlya: 9,6 g /90 %/.

R_f 0,62 /benzol:metanol 17:3/

Elemi analízis: /C₁₅H₁₆O₅S/ elm.: C % 58,44
talált: C % 58,69
elm.: H % 5,19
talált: H % 5,22
elm.: S % 10,38
talált: S % 10,21.

I.R. /f.film/ 3100, 2990, 1785, 1610, 1370, 1180 cm⁻¹.

NMR /CDCl₃/: δ/H aromás/ 7,85 /2H, d/; /H aromás/ 7,43 /2H, d/; /-CH=CH-/ 6,0 /2H, m/; /-CH-O/ 5,55 /1H, m/; /-CH₂-OS/ 4,03 /2H, dd/; /-CH₃/ 2,49 /3H, s/; /többi proton/ 1,0-2,0 /4H, m/.

3.14. 3,3a α ,4,6a α -tetrahydro-2-oxo/2H/-4- α -jódmetil-ciklopenta/b/furán /XLIV, Hlg=J/

1,30 g /4,22 mmol/ 3,3a α ,4,6a α -tetrahydro-2-oxo/2H/-4 α -toziloxi-ciklopenta/b/furánt /XLV/-t 60 ml abs. acetonban oldunk. Az oldathoz 950 mg /5,59 mmol/ litium-jodid-dihidrátot adunk. A reakcióelegyet 16 órán át refluxoltatjuk mágneses keverés mellett. A reakcióidő letelte után az acetont vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot 20 ml vízben vesszük fel és 4x40 ml éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumokat egyesítjük 30 ml telített sóoldattal mossuk. A szerves fázist sicc. nátriumszulfáton szárítjuk, szűrjük és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradék kristályos anyagot kloro-

form: petroléter elegyből átkristályosítjuk. A fehér kristályos termék 0,95 g /85 %/. Op: 91,5-92 C°.

R_f = 0,54 /benzol:éter 1:1/

Elemi analízis: /C₈H₉O₂J/ elm.: C % 36,27
talált: C % 36,52
elm.: H % 3,43
talált: H % 3,09
elm.: J % 48,06
talált: J % 49,34.

I.R. /KBr/ 2980, 1770, 1180 cm⁻¹.

NMR /CDCl₃/: /CH=CH/ 6,10 /2H, m/; /-CH-O/ 5,62 /1H, m/;
/többi proton 1,2-2,7 /6H, m/.

3.15. 3,3a α ,4,6a α -tetrahidro-2-oxo/2H/-4 α -metil-ciklopenta/b/-furán /XLVI/

1,54 g /5,0 mmol/ 3,3a α ,4,6a α -tetrahidro-4 α -toziloximetil-ciklopenta/b/furánt /XLV/ 15 ml abs. dimetilszulfidban oldunk. Az oldathoz szobahőfokon - mágneses kevertetés és argon gáz atmoszférában - 368mg /10 mmol/ porított nátrium-borohidridet adunk. A reakcióelegyet 55-60°C-on 30 percig tartjuk, majd 10 C°-ra visszahütjük és 30 g jégre öntjük. A vizes oldatot 5x30 ml éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumokat egyesítjük, sicc.nátriumsulfáton szárítjuk, szűrjük és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradék szintelen olaj 630 mg /90 %/.

R_f 0,64 /benzol:éter 1:1/.

Elemi analízis: /C₈H₁₀O₂/ elm.: C % 69,54
talált: C % 69,27
elm.: H % 7,29
talált: H % 7,09

I.R. /f.film/: 2950, 1780, 1610, 1160 cm^{-1} .

NMR / CDCl_3 /: δ / $=\text{C}^5\text{H}$ / 6,14 /1H dd/; / $=\text{C}^6\text{H}$ / 5,90 /1H, m/;
/HC-O/ 5,60 /1H, m/; /- CH_3 / 1,12 /3H, d/; /többi proton/
2,0-3,0 /4H, m/.

3.16. /-/-3,3a β ,4,5,6,6a β -hexahidro-2-oxo/2H/-4 β -benziloximetil-5 α -/p-fenil-benzoiloxi/-ciklopentano/b/furán /XLVIII/

5,68 g /10 mmol/ /-/-3,3a β ,4,5,6,6a β -hexahidro-2-oxo/2H/-4 β -benziloximetil-5 α -/p-fenilbenzoiloxi/-6 β -jó-d-ciklopentano/b/furánt /XLVII/ 30 ml abs. dimetilszulfoxidban /frissen CaH_2 -ről majd NaH-ról desztillált/ felszuszpendáljuk; állandó keverés és N_2 gáz öblítés mellett. A reakcióelegyhez szobahőfokon 1,52 g /40 mmol/ porított nátriumborohidridet adunk. A reakció erősen exoterm, intenzív habzás és erős gázfejlődés észlelhető. Azután a reakcióelegyet 1 órán át 30-40 $^\circ\text{C}$ között a fenti reakció körülmények között kevertetjük. A reakció időbeli lefutását vékonyrétegkromatográfiásan követjük. Adsorbens: Kieselgel G Stahl szerint Futtató elegy: petroléter:etilacetát/2:1/

Előhívó: foszformolibdénsav 10 %-os absz.metanolos oldata.

R_f /kiindulási anyag/ 0,49

R_f /termék/ 0,27

A reakcióidő letelte után a reakcióelegyet 30 g jég + 5 ml 5 n.sósav és 50 ml etilacetát elegyébe öntjük intenzív keverés közben. A szerves fázis elválasztása után a vizes fázist még 2x15 ml etilacetáttal kirázzuk. Az egyesített szerves extraktumokat 2x15 ml vízzel és 2x15 ml telített sóoldattal kimossuk. Az etilacetátos oldatot sicc. Na_2SO_4 -on szárítjuk, szűrjük és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot 20 ml etilacetátban feloldjuk és 40 ml pet-

rolétert adunk hozzá részletekben olyan sebességgel, hogy fehér kristályos anyag váljon le, és 0°C-on több órán át állni hagyjuk. A fehér kristályos anyagot nuccsoljuk és exikátorban vákuumban szárítjuk.

A termék súlya: 3,78 g /Term. 85 %./

Op: 98-100 C°.

Fajlagos forgatóképesség $[\alpha]_D^{25} = -86$ /c=1, CHCl₃/.

Elemi analízis: /C₂₈H₂₆O₅: Ms 442,52/

számított: C % 76,1, H % 5,89,

talált: C % 75,85 H % 5,97.

I.R. /KBr/ 1760, /C=O lakton/; 1715 /C=O észter/; 1270 cm⁻¹ /C-O-C/.

Az első generáció kiszürése után az anyalugból második generációt a következőképpen izoláltuk:

Az első generáció anyalugját oldószermentesítettük vákuumban, majd a maradék súlyát lemértük. A maradékot 2x-es térfogatú etilacetátban oldottuk és 8x-os térfogatú petroléter óvatos hozzáadásával fehér kristályos anyag válik ki.

s = 0,2-0,4 g /5-10 %/

A második generáció minősége azonos volt a főtermék minőségével. Így az össztermelés a kiindulási anyagra számítva 90-95%.

3.17. 3,3a α ,4,5,6a α -hexahidro-2-oxo/2H/-4 α -hidroximetil-
-ciklopenta/b/furán /LII/.

303,1 g /1,243 mól/ /XLII/ telítetlen laktont és 54,89 g /1,37 mól/ szilárd nátriumhidroxidot 685 ml metanolban oldunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 4 órát kevertetjük, majd a kivált hidroxisav nátriumsót kiszűrjük. Súlya: 305,1 g /86,2%/

Az anyalóg beszűkítésével további 38,5 g II.generációs termék nyerhető. 200 g hidroxisav nátriumsót /0,705 mól/ 40 g Raney-nikkel katalizátorral 1000 ml metanolban fém hidrogénező edénybe helyezünk és 3 és 5 atmoszféra hidrogén nyomás között katalitikusan hidrogénezzük. Az elméleti 1 ekvivalens hidrogén mennyiség elnyelése után a katalizátort kiszűrjük, majd a szűrletet szárazra pároljuk. A maradék só vizben felvesszük, 5 n sósavval pH 2-re savanyítjuk és az elkülönülő olajat összesen 660 ml etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos oldatot semlegesre mossuk és az etilacetátra számított fele térfogatú /330 ml/ etanolt adunk hozzá. Az oldatot 30 g 10 %-os Pd-C katalizátorral hidrogénezzük 3 és 5 atmoszféra hidrogén nyomás között, szobahőmérsékleten. Az elméleti hidrogén elfogyasztása után a katalizátort kiszűrjük, az oldószert bepároljuk. A maradék olajat 1000 ml diklórmetánban vesszük fel és háromszor összesen 700 ml vízzel mossuk. A szerves fázist Na_2SO_4 -on szárítjuk, bepároljuk. Sárga olaj. A termék súlya 90,7 g /0,571 mól/ 73,8 %. Analízise megfelel az irodalomban megadottnak.

3.18. 3,3a α ,4,5,6,6a α -hexahidro-2-oxo-4 α -klórmetil-/2H/-ciklopenta/b/furán /LIII/.

30,4 g /0,0116 M/ trifenilfoszfint feloldunk 36 ml foszforpentoxidon szárított széntetrakloridban. Szobahőmérsékleten hozzácsepegtetjük 12,1 g /0,0775 M/ 3,3a α ,4,5,6,6a α -hexahidro-2-oxo-4 α -hidroximetil-2H-ciklopenta/b/furánt /LII/, 30 ml kloroformban oldva. Az elegyet 6 órán át kevertetjük szobahőfokon. A reakció rétegekromatográfia segítségével /petroléter:etilacetát 1:1/ jól követhető.

Az oldószert csökkentett nyomáson lehajtjuk, 500 g szilika gélen petroléter:etilacetát 2:1 eleggyel kromatografáljuk.

Az R_f 0,6 /petroléter:etilacetát 1:1/-nek megfelelő frakciókat gyűjtjük majd bepároljuk. A termék súlya: 12,8 g /95 %/.

/LIII/ sárga olaj. C % 55,23, /55,0 %/,

H % 6,17 / 6,3 %/,

Cl % 20,07 /20,4 %/.

R_f 0,60 /etilacetát:petroléter 1:1/

I.R./film/ 2960 / ν C-H/, 1775 / ν CO/, 1170 / ν C-O/, 730 cm^{-1} / ν CCl/.

NMR / CDCl_3 / δ 5,0 /m, 1H, OCH/, 3,55 /d, 2H, CH_2Cl /, 1,5-3 /8H/.

3.19. 3,3a α ,4,5,6,6a α -hexahidro-2-hidroxi-4 α -klórmetil-2H-ciklopenta/b/furán /LIV/.

15,0 g /0,086 M/ /LIII-t/ feloldunk 150 ml szárított tetrahidrofuránban, majd nitrogénáramban szárazjég-aceton fürdőn az oldatot -78°C -ra hűtjük. Ezen a hőmérsékleten hozzácsépegtetünk 25 g /0,172 M/ diizobutilaluminiumhidridet 150 ml szárított toluolban felvéve. A reakcióelegyet 2 órán át kevertetjük -78°C -on. Aliquot nátriumbiszulfátos megbontásával majd rétegekromatográfiával /petroléter:etilacetát 1:1/ ellenőrizhetjük a reakció teljes lefutását. A reakcióelegyet 50 ml nátriumbiszulfát oldattal megbontjuk, majd hőmérsékletét hagyjuk szobahőmérsékletre emelkedni. Közben 0°C -on további 150 ml 2M-os nátriumbiszulfát oldatot adunk a reakcióelegyhez. A szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist 2x50 ml etilacetáttal kiextraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, 30 ml telített sóoldattal mossuk, nátriumsulfáton szárítjuk, csökkentett nyomáson 40°C alatt bepároljuk. /LIV/ sárga olaj, súlya: 14,2 g /93,5 %/.

C % 55,6 /54,5 %/,
H % 7,48 /7,3 %/,
Cl % 18,83 /20,4 %/.

R_f 0,43 /benzol:etilacetát 1:1/.

I.R. /film/ 3350 /ν OH/ 2970 /ν CH/ 1010, 1050, 1060 cm⁻¹
/ν C-O félacetát/ 715 cm⁻¹/ν CCl/.

NMR /CDCl₃/ δ 5,6 /m, 1H, OCH₂OH/; 4,6 /m, 1H, OCH₂/;
3,45 /d, 2 CH₂Cl, J=6Hz/1,3-2,8 /8H/.

3.20. 3-metilén-2-~~α~~ -/cisz-2-pentenil/-ciklopentán-1~~α~~-ol
/LV/

4,1 g /30 %-os paraffinolaj szuszpenzió, 0,051 M/ nátriumhidridet felszuszpendálunk 40 ml szárított dimetilszulfoxidban. A szuszpenziót inertgáz atmoszférában 30 perc alatt 70°C-ig melegítjük. 60°C elérésével egyre erősödő hidrogén gáz fejlődést észlelünk. A gázfejlődés befejeztével további 1 órán át kevertetjük az elegyet 70-75°C között. 15-20°C-ra hűtünk, majd 14,7 g /0,0382 M/ n-propil-trifenilfoszfonium bromidot /XXXVIII/ adagolunk be 4 részletben. A narancsvörös színű szuszpenziós elegyet 1 órán át kevertetjük. A keletkezett foszforánhoz hozzásepegtetjük 2,24 g /0,0127 M/ /LIV/ 20 ml dimetilszulfoxidban felvett oldatát. 3-5 órán át kevertetjük, egy éjszakán át állni hagyjuk. 100 g jég, 50 ml 2M-os nátriumbiszulfát és 50 ml víz elegyére öntjük a reakcióelegyet, majd petroléterrel 5x30 ml-rel kiextraháljuk. A petroléteres fázisokat 30 ml telített sóoldattal visszamoszuk, nátriumszulfáton megszáritjuk, csökkentett nyomáson 40°C alatt bepároljuk. Az 5,7 g nyersterméket 350 g szilikagélen petroléter:etilacetát 4:1 eleggyel kromatografáljuk.

Az R_f 0,73 /petroléter:etilacetát 4:1/-nek megfelelő frakciókat gyűjtjük, bepároljuk. A termék /LV/ súlya: 1,3 g /61 %/.

C % 79,05 /79,5 %/,

H % 10,8 /10,8 %/.

R_f 0,73 /petroléter:etilacetát 4:1/.

I.R./film/ 3400 / ν OH/ 2960 / ν CH/ 1650 / ν C=CH₂/ 1640 cm⁻¹ / ν cisz C=C/,

NMR /CDCl₃/ δ 5,5 /m, 2H, cisz olefin/; 4,95 /m, 2H, C=CH₂/; 4,25 /m, 1H, OCH/; 1,5-2,8 /kompl., 9H/; 0,95 /t, 3H, CH₂-CH₃/.

3.21. 3-metil-2-/cisz-2-pentil/-2-ciklopentén, cisz-jázmon
/XVI/

1 g /0,006 M/ /LV/-et feloldunk 15 ml káliumpermanganátról desztillált acetonban, az oldatot OC⁰-ra hűtjük és keverés közben 3,3 ml /0,0086 M/ standard Jones reagenst csepegtetünk lassan, 0,5 óra alatt a reakcióelegybe. A reakciót aliquot rétegekromatográfiás analízisével követhetjük /petroléter:etilacetát 4:1/. Az oxidálószer feleslegét 5 ml izopropanollal megbontjuk, az elegyet 50 ml vízzel meghigítjük, 4x30 ml etilacetáttal kirázzuk. Az egyesített szerves fázisokat 50 ml 10 %-os nátriumhidrogénkarbonát oldattal kimossuk, nátriumszulfáton szárítjuk majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A termék /XVI/ halványsárga olaj, súlya: 0,9 g /0,95 %/.

Amennyiben a termék nem megfelelő minőségű, frakcionált desztillációval vagy oszlopkromatográfiával /szilikagél, petroléter:etilacetát 5:1/ továbbtisztítható.

Forrpont: 102-104°C/4-5 Hgmm,

R_f 0,61 /petroléter:etilacetát 4:1/.

I.R./film/ 1705 cm⁻¹ /ν CO/ 1655 cm⁻¹ /ν C=C/.

NMR δ 5,25 /m, 2H, cisz-olefin/; 2,95 /d, 2H, =C-CH₂-C=/;
2,15-2,8 /kompl., 6H/; 2,05 /s, 3H, =C-CH₃/; 0,95 /t, 3H,
CH₂CH₃, J= 7Hz/.

3.22. 3,3a α,4,5,6,6a α-hexahidro-2-oxo-4 α-klórmetil-5 β-/4-
-fenil-benzoiloxi/-2H-ciklopenta/b/furán /LVIII/

17,6 g /+/-3,3a α,4,5,6,6a α-hexahidro-2-oxo-4 α-hidroxi-
metil-5 β-/4-fenil-benzoiloxi/-2H-ciklopenta/b/furán-t
//+/-/LVII// feloldunk 30 ml tetrahydrofuranban és hozzá-
adjuk 19,7 g /0,075 M/ trifenilfoszfin 90 ml széntetraklorid-
ban felvett oldatához. Az elegyet reflux hőmérsékleten ke-
vertetjük 2 órán át. Közben kristálykiválás indul meg, mely-
nek során a keletkező trifenilfoszfinoxid válik ki a reakció-
elegyből.

Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, 1 órát kevertetjük és
nuccsoljuk. A kiszűrt anyagot széntetraklorid-tetrahydrofuran
0°C-os 1:1 elegyével mossuk. Az anyalugot és a mosófolyadékot
egyesítjük, bepároljuk, súlya: 32 g.

A nyersterméket 150 ml diklórmetánban felvesszük, 200 g szi-
likagélen diklórmetán eluenssel kromatografáljuk.

Az R_f 0,6 /metilénklorid/ foltnak megfelelő frakciókat gyűjt-
jük, bepároljuk. A termék /LVIII/. A termék súlya: 17,9 g
/96,5 %/.

R_f 0,6 /diklórmetán/.

I.R. /film/ 3080 /ν CH arom./ 1775 /ν CO lakt./ 1715 /ν észte./
750, 720 és 705 cm⁻¹ /ν CH arom és CCl/.

NMR /CDCl₃/δ = 7,3-8,3 /kompl., 9H, aromás H/, 5,45 /q, 1H,

$\underline{\text{CHO}}$ / 5 α /, J = 10 Hz /; 5,1 /m, 1H, $\underline{\text{CHO}}$ / 6 α //; 3,7/d, 2H, 6HZ, $\underline{\text{CH}_2\text{Cl}}$ /; 2,3-3,1 /kompl, 6H, 4 gyűrűs $\underline{\text{CH}}$ + $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$ /.

3.23. 3,3 α ,4,5,6,6 α -hexahidro-2-oxo-4 α -klórmetil-5 β -
-hidroxi-2H-ciklopenta/b/furán /LIX/.

12,5 g /0,033 M/ /LVIII/-t felveszünk 120 ml vizmentes metanolban, majd 4,1 g /0,033 M/ kiizzított, finoman elporított káliumkarbonátot adunk az oldathoz.

A szuszpenziós elegyet szobahőmérsékleten kevertetjük. Két óra után aliquot rétegekromatográfiás analízise a reakció végbemenetelét mutatja, /petroléter:etilacetát 1:1/.

A reakcióelegy pH-ját sósavas metanollal 4-5 közé állítjuk, a metanolt csökkentett nyomáson lehajtjuk. A bepárolt anyagot 100 ml petroléter:etilacetát 1:1 eleggyel 150 g-os szilikagéloszlopra visszük. A 4-fenil-benzoésav metilésztert a fenti eleggyel eluáljuk, majd a terméket etilacetáttal lemoszuk. Súlya: 6,2 g /97 %/. A termék sárga olaj,

R_f. 0,05 /petroléter:etilacetát 1:1/.

I.R. /film/ 3450 / ν OH/ 1770 / ν CO lakt./ 1030 / ν CO/ 720 cm^{-1} / ν CCl/.

NMR / CDCl_3 / δ 5,0 /m, 1H, $\underline{\text{CHO}}$ / 6 α //; 4,2 /q, 1H, $\underline{\text{CHOH}}$ / J = 12 Hz; 3,65 /d, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{Cl}}$, J=6Hz/; 3,5 /s, 1H, $\underline{\text{OH}}$ /; 2-2,9 /kompl. 6H, 4 gyűrűs H + $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$ /.

3.24. 3,3 α ,4,5,6,6 α -hexahidro-2-oxo-4 α -klórmetil-5 β -
-tetrahidropirán-2-il-oxi/-2H-ciklopenta/b/furán /LX/

5 g /0,0263 gM/ /LIX/-t felveszünk 100 ml száraz diklórmetánban, hozzáadunk 6 g /0,0715 M/ 2,3-dihidro-4H-piránt és 5 %-os

p-toluolszulfonsav-tetrahidrofurán oldatból 5 cseppet. Az elegyet 1 órán át kevertetjük: aliquot rétegekromatográfiás vizsgálata a reakció teljes lefutását mutatja /petroléter: etilacetát 1:1/. 100 ml diklórmetánt adunk a reakcióelegyhez, kirázzuk 50 ml telített nátriumsulfát oldattal, a szerves fázist nátriumsulfáton megszárítjuk. A diklórmetánt ledesztilláljuk majd a dihidropirán fölösleget csökkentett nyomáson eltávolítjuk.

A termék /LX/ sárga olaj, súlya: 7,3 g / 100 %/, további tisztítás nélkül vihető tovább a következő reakciólépésbe.

R_f 0,45 /petroléter:etilacetát 1:1/.

I.R. /film/ 2960 ν CH₂/ 1770 ν CO/ 1120, 1090, 1060, 1025 és 1010 cm^{-1} ν CO + acetál/ 720 cm^{-1} ν CCl/.

NMR /CDCl₃/ δ 5,0 /m, 1H, CHO/ 5 α //; 4,75 /m, 1H, OCHO/; 3,3-4,4 /kompl., 3H, CHO/; 3,6 /dd, 2H, CH₂Cl/; 1,65 /s, 6H, 3, '4', '5' CH₂/; 2-2,9/kompl., 6H, 4 gyűrűs CH + CH₂CO/.

3.25. 3,3a α ,4,5,6,6a α -hexahidro-2-hidroxi-4 γ -klórmetil-5 β -/2-tetrahidropirani-oxi/-2H-ciklopenta/b/furán
/LXI/

6,9 g /0,0255 M/ /LX/-at felveszünk 80 ml száraz tetrahidrofuránban. Inert gáz atmoszférában hozzáadunk 7,25 g /0,051 M/ diizobutil-alumíniumhidridet 80 ml toluolban felvéve és -78 C^o-on az elegyet 2 órán át kevertetjük /szárazjég-aceton fürdő/. Aliquot rész nátriumbiszulfátos megbontásával, majd rétegekromatográfiás analizissel /petroléter:etilacetát 1:1/ ellenőrizhetjük a reakció teljes lefutását.

A reakcióelegyet 0,5 ml metanollal megbontjuk, majd 20 ml telített sóoldatot adunk hozzá és hagyjuk a hőmérsékletét 20 C^o-ra emelkedni. További 30 ml telített sóoldatot adunk

hozzá és hagyjuk hőmérsékletét 20°C -ra emelkedni. További 30 ml telített sóoldatot adunk hozzá és 30 percig intenzíven kevertetjük. A kezdetben keletkező gél így kiflokkuál, és az elegy így könnyen szűrhetővé válik.

G-3-as nuccson megsűrjük, 3×100 ml etilacetáttal mossuk. A szűrleteket egyesítjük, vízzel etlített sóoldattal mossuk, nátriumsulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A termék /LXI/ sárga olaj, súlya: 7 g /100 %/. A nyerstermék a további reakciólépésben felhasználható, további tisztítás nélkül.

I.R. /film/ 3400 / ν OH/ 1120, 1080, 1055, 1030 és 1000, cm^{-1} /acetál/ 720 cm^{-1} / ν CCl/.

NMR / CDCl_3 / δ 5,7 /m, 1H, O $\underline{\text{C}}\text{H}\text{O}\text{H}$ /; 4,75 /m, 2H, O $\underline{\text{H}}$ + O $\underline{\text{C}}\text{H}\text{O}$ /; 3,5-4,4 /kompl., 4H, $\underline{\text{C}}\text{H}\text{O}$ /; 3,7 /t, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Cl}$, $J = 5\text{Hz}$ /; 1,65 /s, 6H, 3',4',5', $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ /.

3.26. 4- β -/2-tetrahidropirani-oxi/-3-metilén-2 α -/cisz-
-pent-2-enil/-1 α -ciklopentanol /LXII/.

9 g /0,075 M/ nátriumhidridhez /20 %-os paraffinolaj szuszpenzió/ inertgáz atmoszférában 180 ml száraz dimetilszulfoxidot adunk. A szuszpenziót keverés közben olajfürdővel 70 - 75°C -ig melegítjük 30 perc alatt. 60°C körül erősödő hidrogén fejlődés indul meg, melynek befejeződése után az elegyet további 1 órán át 70 - 75°C között kevertetjük.

15 - 20°C közé hűtjük vissza a halványsárga oldatot és 28,8 g /0,075 M/ n-propil-trifenilfoszfónium-bromidot /XXXVIII/ adagolunk be négy részletben. A narancsvörös szuszpenziót 25 - 30°C között 30 percig kevertetjük. 7,0 g /0,025 M/ /LXI-et/ felveszünk összesen 20 ml száraz dimetilszulfoxidban és hozzáadjuk a fentiek szerint elkészített foszforán narancsvörös

szuszpenziós oldatához. Az elegyet 3 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd egy éjszakán át állni hagyjuk. 18 óra után aliquot nátriumbiszulfátos megbontása és rétegekromatográfiás analizise /petroléter:etilacetát 1:1/ szerint a reakció teljesen végbemegy.

A reakcióelegyet 60 ml /2 M-os/ nátriumbiszulfát oldat, 100 g jég és 100 ml éter elegyére öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist 3x30 ml éterrel kirázzuk. A szerves fázisokat egyesítjük, 50 ml vízzel kimossuk, nátriumszulfáton szárítjuk, azután szűrjük és bepároljuk, súlya: 8,3 g.

A nyersterméket 200 g szilikagélen kromatografáljuk petroléter:etilacetát 3:1 elegyben.

Az R_f 0,6 és 0,7 foltoknak megfelelő frakciókat gyűjtjük, csökkentett nyomáson $40\text{ }^\circ\text{C}$ alatt bepároljuk. A termék /LXII/ sárga olaj, súlya: 4,55 g /67,3 %/.

R_f 0,6 és 0,7 /petroléter:etilacetát 3:1/.

A termék két foltos, ami valószínűsíthetően a tetrahidropiraniil védőcsoport aszimmetria-centrumától eredő két epimernek felel meg. A kromatográfiásan külön-külön izolált két folt spektroszkópiailag azonos szerkezetű/.

I.R. /film/ 3410 ν OH/, 3025 ν = $\underline{\text{CH}}_2$ /, 1660 ν C=C/H₂//, 1635 ν C=C cisz/, 1125, 1080, 1035, és 100 cm^{-1} /acetál/.

NMR /CDCl₃/ δ 5,45 /m, 2H, cisz-olefin/; 5,0 /m, 2H, = $\underline{\text{CH}}_2$ /; 3,4-4,9 /kompl. 6H, $\underline{\text{CHO}}$ + $\underline{\text{OH}}$ / 2,35 /m, 5H, =C- $\underline{\text{CH}}$ / 1,7 /s, 6H, 3',4',5' $\underline{\text{CH}}_2$ /; 0,95 /t, 3H, $\underline{\text{CH}}_2$ - $\underline{\text{CH}}_3$ / J = 7 Hz.

3.27. /+/-2-tetrahidropiraniiloxi/-3-metil-2-/cisz-pent-2-enil/-ciklopent-2-én-1-on /LXIII/

4 g /0,015 M/ /LXII/-t feloldunk 100 ml káliumpermanganátról ledesztillált acetonban, lehütjük $0\text{ }^\circ\text{C}$ -ra majd 8,7 ml

standard Jones reagenst /26,7 g /CrO₃, 23 ml H₂SO₄ vízzel 100 ml-re hígítva/ csepegtetünk hozzá 30 perc alatt. Aliquot rétegekromatográfiás vizsgálata /petroléter:etilacetát 3:1/ 15 perc után a reakció teljesen lefutását mutatja. Az oxidálószer fölöslegét 10 ml izopropanollal megbontjuk, az elegyet 200 ml vízzel meghígítjuk, 4x50 ml petroléterrel kiextraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnéziumsulfáton megszárítjuk 40°C alatt és csökkentett nyomáson bepároljuk. A termék /LXIII/ sárga olaj, súlya: 3,66 g /91 %/.

R_f = 0,65 /petroléter:etilacetát 3:1/.

I.R. /film/ 2940 /ν CH/; 1705 /ν CO/; 1650 /ν C=C/; 1110, 1070, 1040, 1015 cm⁻¹ /CO acetál/.

NMR /CDCl₃/: δ 5,4 /m, 2H, cisz-olefin/; 4,4-4,9 /m, 2H, OCHO és CHO/ 4 /; 3,5-4,1 /m, 2H, CH₂O/; 3,0 /d, 2H, =C-CH₂-CH=, J = 6 Hz/; 2,1-2,8 /m, 4H, COCH₂ és =CCH₂CH₃/; 2,05 /s, 3H, =CCH₃/; 1,65 /s, 6H, 3', 4', 5', CH₂/; 1,0 /t, 3H, CH₂CH₃, J = 7 Hz. CD /etanol-ciklohexán 1:1/

λ_{nm}	$\Delta \epsilon$	$[\theta] \cdot 10^{-3}$
315	-4,50	+14,80
231	+21,80	+71,90
201	-9,7	-32,0

3.28. /+/-cisz-4-hidroxi-3-metil-2/pent-2-enil-ciklopent-2-en-1-on/+/-cisz-jázmololon /XVIII/

A 3 g /0,0113 M/ /LXIII/-at felvesszük 50 ml ecetsav:tetrahidrofurán:víz 3:1:1 oldószerelegyben. Az oldatot két órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd csökkentett nyomáson 40°C alatt bepároljuk.

A nyersterméket 150 g szilikagélen kromatografáljuk petroléter:etilacetát 3:1 eluálóeleggyel. Az R_f 0,23 /petroléter:etilacetát 3:1/foltnak megfelelő frakciókat gyűjtjük, be-

pároljuk /csökkentett nyomáson 40°C alatt/. A termék sárga olaj, súlya: 0,865 g /43 %/.

Az anyag fizikai-kémiai jellemzőit a B. változatban adom meg.

B./ 3 g /0,0113 M/ /LXIII/-at feloldunk 30 ml 95 %-os etanolban és 3 ml piridinben. Hozzáadunk 0,023 M /2,6 g/ szemikarbazid HCl-t 13 ml vízben feloldva. Az elegyet szobahőmérsékleten állni hagyjuk 3 napon át, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradék súlya: 6,5 g. A fölös szemikarbazid eltávolítására 100 ml vizet adunk hozzá. Az opálos elegyet 4x50 ml éterrel kirázzuk. A szerves fázisokat egyesítjük, 50 ml vízzel, 50 ml 1 M-os nátriumbiszulfát oldattal és 50 ml telített sóoldattal kimossuk, nátriumszulfáton megszárítjuk majd bepároljuk. Szilárd, $60-80^{\circ}\text{C}$ között megömlő, határozott olvadásponttal nem rendelkező anyagot kapunk. Súlya: 4,3 g. A kapott szemikarbazont 100 ml ecetsav:tetrahidrofurán:víz 3:1:1 elegyben felvesszük és 4 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten.

Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a maradékot forró metanolban oldjuk, visszahütjük szobahőmérsékletre, egyenlő térfogatú etilacetátot adunk hozzá. Hűtőszekrényben 1 napig állni hagyjuk; a kivált kristályokat kiszűrjük. Súlya: 2,95 g /Op: $190-196^{\circ}\text{C}$ /, $[\alpha]_{\text{D}}^{22,5^{\circ}\text{C}}$ -147° $c=0,92$, piridin//.

A kristályokat elporítjuk, 50 ml 10 %-os vizes kénsavat és 30 ml étert adunk hozzá és a szuszpenziót 24 órán át intenzíven kevertetjük. Az éteres fázist 8 óránként elválasztjuk és újra 30 ml-t adunk hozzá. Az éteres fázisokat egyesítjük nátriumszulfáton megszárítjuk és bepároljuk.

A termék a +/-cisz-jázmololon /XVIII/, súlya: 1,65 g /83,5%/. R_{f} 0,23 /petroléter:etilacetát 3:1/, fp: 123-129/0,2-0,4 Hgmm.

I.R. /film/ 3400 / ν OH/, 2900 / ν CH/, 1700 / ν C=O/, 1650 / ν C=C/ 1090, 1010 cm^{-1} / ν C-O/.

NMR / CDCl_3 /: δ 5,4 /m, 2H, cisz-olefin/; 4,7 /m, 1H, CHOH /; 3,5 /m, 1H, OH /; 2,95 /d, 2H, $=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}$, $J = 6 \text{ Hz}$ /; 2,1-2,8 /kompl. 4H, COCH_2 és $=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ /; 2,01 /s, 3H, $=\text{C}-\text{CH}_3$ /; 0,95 /t, 3H, CH_2CH_3 , $J = 8 \text{ Hz}$ /; α / $\text{D}^{23,5}$ + 9,7 /EtOH, $c=10,3$ /.

3.29. 1-Etinil-ciklohexanol /LXXIV/.

4 nyakú, nitrogén bevezetővel, higanyzáras buborékolóval, hőmérővel, és szeptummal felszerelt gömblombikba 76 ml abs. tetrahidrofuránt mágneses keverővel kevertetve acetonos-szárazjeges fürdővel -72 C° -ra hütünk. 2 l-es gázbürettából injekciós tű segítségével szeptumon keresztül 1000 ml acetiléngázt vezetünk a tetrahidrofuránba kb. 30 perc alatt. Ezután injekciós tüvel 21,6 ml /0,418 mmol/ n-butillitiumot /1,94 M/ adagolunk be a szeptumon át kb. 15 perc alatt /a hőfok max. -65 C° -ra emelkedhet. 10 perc keverés után 3,72 g /0,38 mmol/ ciklohexanon 13 ml abs. tetrahidrofuránban készült oldatát adjuk 10 perc alatt a reakcióelegyhez.

Tovább kevertetjük egy óra hosszat -72 C° -on, majd a hőmérsékletet szobahőmérsékletre hagyjuk felemelkedni. 10 g káliumkarbonátot, majd 30 ml vizet adunk az elegyhez keverés közben. A két fázist elválasztjuk. A vizes fázist 3x30 ml éterrel kirázzuk, az egyesített szerves fázisokat telített konyhasó oldattal semlegesre mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószert ledesztilláljuk. A maradék olaj súlya: 4,6 g /97,6 %/.

A nyerstermék gázkromatográfiásan 92 % célterméket és 8 % ciklohexanont tartalmaz.

Vékonyrétegkromatográfia: R_f 0,8 /kloroform:metanol 11:1/, előhívás jódgőzzel.

I.R. /film/: 3450, 3320, 2960, 2880, 1720, 1460, 1070, 960, 895 cm^{-1} .

3.30. 1-Etinil-1-/tetrahidropirán-2-il-oxi/-ciklohexán /LXXVII/.

250 ml-es kalciumkloridos csővel felszerelt gömblombikba bemérünk 12,7 g /0,1 M/ 1-etinil-ciklohexanolt /LXXIV/, 65 ml abs. diklórmétánnal higitjuk és hozzáadunk 35 g /0,415 M/ frissen desztillált 3,4-dihidro-2H-piránt. 0 °C-ra hütve, kevertetés közben hozzácsepegtetünk 1 csepp foszforoxikloridnak 1 ml diklórmétánban készült oldatából 5-6 cseppet. Negyed óra múlva a hütést megszüntetjük. A reakció előrehaladása vékonyrétegkromatográfián követhető. 1 óra múlva a reakcióelegyet 80 ml etilacetáttal higitjuk, 2x20 ml telített nátriumhidrogénkarbonáttal mossuk, majd 15 ml telített sóoldattal kirázzuk. Magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. 16,1 g /84 %/ nyersterméket kapunk.

Vékonyrétegkromatográfia: R_f 0,62 /petroléter:etilacetát 5:1/.

I.R. /film/ 2100, 1475, 1465, 1450, 1200-1000 cm^{-1} .

NMR / CDCl_3 /: δ /O-CH-O/ 5,1-5,3 /1H, m/; /CH₂-O/ 4,25-3,3 /2H, m/; /≡CH/ 2,65 /1H, m/; /többi proton/ 0,7-2,4 /16H, m/.

3.31. Tributilónhidrid /LXXIX/.

4 nyakú, 1 l-es, keverővel, visszacsepegő hűtővel /végén CaCl_2 -os cső /nyomáskiegyenlítő csepegtetőtölcsérrel és

hőmérővel ellátott gömblombikba 250 ml absz. benzolt helyezünk, majd bemérünk 103 ml /0,37 mól/ nátrium-bisz /2-metoxi-etoxi/ dihidro-aluminát 70 %-os benzolos oldatát. A csepegtetőtölcsérbe 100 g /0,308 mól/ tributilón-kloridot teszünk, és keverés közben olyan sebességgel adagoljuk, hogy a reakcióelegy hőmérséklete 55-60 C^o-ra emelkedjék. A reakció előrehaladását VRK-val követjük.

R_f/termék/: 0,9 /petroléter:etilacetát 2:1/.

A reakció teljes végbemenetelig 70 C^o-os vízfürdővel melegítjük - ez kb. 2 óra. A szobahőmérsékletre visszahűtött reakcióelegyhez kevertetés közben - eleinte óvatosan ! - 150 ml. vizet csepegtetünk olyan ütemben, hogy az elegy hőmérséklete ne változzon. /Esetleg külső hűtés/.

5 g csontszénnel 10 percig kevertetjük, G-1-es zsugorított üvegszűrőn leszűrjük, 2x50 ml benzollal mossuk. Az egyesített benzolos oldatot 50 g vízmentes nátriumszulfáton, majd 10 g vízmentes magnéziumszulfáton szárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk.

A maradék olajat /súlya: 90 g/ nagyvákuumban frakcionáljuk.

Előpárlat: nincs /benzol utolsó nyomai/

Főpárlat: 82,5 g /92 %/

fp: 68-70^o/0,15 Hgmm

n_D²⁵: 1,4688

Maradék: 5 g

3.32. 1-/transz-β -tributilsztannil-vinil/-ciklohexanol-tetrahidropiránil étere /LXXX/

3 nyakú, hőmérővel és CaCl₂-os csővel, N₂ bevezetővel ellátott lombikba bemérünk 9,51 g /0,045 mól/ etinil-ciklohexanol-THP-étert /LXXVII/, 13,32 g /0,045 mól/ frissen desztillált tributilónhidridet /LXXIX/ és 225 mg /3 mól%/ AIBN-t. Mágneses keverővel való kevertetés közben, N₂ gázbevezetés mellett melegítjük olyan ütemben, hogy fél óra

alatt emelkedjen a hőfok kb. 60°C-ra. A gyökképződés itt beindul, a reakció lejátszódását pillanatszerű 60-70°C-os hőfokugrás jelzi. Még három óra hosszat 120°C-on tartjuk a reakcióelegyet. Lehűtés után 150 ml n-hexánnal hígítjuk, szűrjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A kapott olaj súlya: 22,39 g /98 %/, forráspontja: 160-165°C/0,02 Hgmm. Vékonyrétegekromatográfiásan R_f /termék/= 0,65 /hexán:etilacetát 9:1/, kevés /LXXIX/ R_f = 0,90 és melléktermék: R_f = 0,65 /szennyezi az anyagot.

I.R./f.film/: 1600, 1465, 1450, 1140, 1075, 1040, 1020, 985 cm^{-1} .

Protonrezonancia spektrum: 8. ábra, C_{13} rezonanciaspektrum 9. ábra., az ábrákon fel van tüntetve az egyes csúcsok asszignációja.

Tömegspektrometria: m/e 443, 441, 439 /M-57/; 425, 423, 421 /M-/57+18//; 359, 357, 355, /M-/57+84//; 341, 339, 337 /M-/57+18+84//; 291, 289, 287 /Sn/ C_4H_9 /3; 269, 267, 265; 235, 233, 231 /Sn/ C_4H_9 /2H; 209 /M-Sn/ C_4H_9 /3; 179, 177, 175, 173; 125; 121, 119, 117; 85.

Gázkromatográfia: a mérési körülményeket lásd később, a nyerstermék standard /LXXX/-hoz viszonyítva: 92 %-os.

/LXXX/ oszlopkromatográfiás tisztítása: 3 g nyersterméket 300 g 0,2-0,005 mm szemcseátmérőjű szilikagélen oszlopkromatografáltunk, eluensként 1 % etilacetátot tartalmazó petrolétert használva. A terméket tartalmazó frakciókat /vékonyrétegekromatográfia/ összepároltuk.

Maradék olaj: 2,61 g. Vékonyrétegekromatográfiásan egységes. Kipreparált melléktermék: 84 mg.

3.33. Hidrosztannálási reakciók gázkromatográfiás követése.

0,05 mól acetilénkarbinol-THP étert 0,05 mól frissen desztillált tributilónhidriddel 3 nyakú N_2 gázbevezetéssel,

mágneses keverővel ellátott lombikba helyeztünk 3 mól % AIBN-t adtunk hozzá, majd a hőmérsékletet kb 30 perc alatt 60°C-ra emeltük, ahol megindult a reakció. A hőfokugrás után az elegyet külső fűtés segítségével 2-3 órán át 120°C-on tartottuk. Rendszeres időközönként fecskendővel 2 μl mintát vettünk, melyet 100 μl 2 % squalán-t tartalmazó kloroformos oldatba fecskendeztünk. Az utóbbi törzsoldat 5 μl-es mennyiségeit gázkromatografáltuk: mérve a $R_t/\text{termék}/R_t/\text{squalán}$ hányadost, /minőségi jellemzés/ és az $L/\text{termék}/L/\text{squalán}$ /mennyiségi jellemzés/.

A gázkromatográfiás vizsgálatokat 2,1 m hosszú 2 mm átmérőjű üvegkolonnán, Gas Chrom-Q 100-120 mesh hordozón, 3 % SE-54 nedvesítő fázison, lángionizációs detektorral végeztük. Hőfokprogram: 200→250 C° 10 C°/perc fűtési sebesség.

A kapott adatok:

/LXXVII/ hidrosztannálási reakciója /6. táblázat/

Mintaszám	Hőfok C°	Idő perc	L/Lsq cm/cm
I.	25	0	0
II.	55	30	0
III.	62	32	1,08
IV.	120	60	1,09
V.	120	90	1,10
VI.	120	180	1,10

$$R_t/\text{LXXX}/R_t/\text{squalán}/ = 0,825$$

/LXXVI/ hidrosztannálási reakciója /7. táblázat/

Minta szám	Hőfok C°	Idő perc	L_3/L_{sq} cm/cm ^q	L_3/L_2 cm/cm	L_3/L_1 cm/cm
I.	22	0	0	0	0
II.	55	30	0	0	0
III.	63	34	1,50	3,70	6,0
IV.	120	60	1,48	3,72	6,1
V.	120	120	1,52	3,60	6,0
VI.	120	180	1,50	3,63	6,2

$$t_1/t_{sq} = 0,378$$

$$t_2/t_{sq} = 0,438$$

$$t_3/t_{sq} = 0,455$$

$$t_1 = \text{LXXXI}/1$$

$$t_2 = \text{LXXXI}/2$$

$$t_3 = \text{LXXXI}/3$$

/LXXVI/ hidrosztannálási reakciója /8. táblázat/.

A komponenseket összesen 50 ml tetralinban oldottuk.

Mintaszám	Hőfok C°	Idő perc	L_3/L_{sq}	L_3/L_2	L_3/L_1
I.	22	0	0	0	0
II.	58	30	0	0	0
III.	60	32	1,62	3,85	7,1
IV.	120	60	1,62	3,83	7,2
V.	12	120	1,65	3,75	7,1
VI.	120	180	1,68	3,70	7,2

A retenciós indexek azonosak a 7. táblázatban megadottakkal.

/LXXVIII/ hidrosztannálási reakciója /9. táblázat/

Minta szám	Hőfok C°	Idő perc	L ₃ /L _{3q} cm/cm ³	L ₃ /L ₂ cm/cm	L ₃ /L ₁ cm/cm
I.	25	0	0	0	0
II.	53	30	2,36	2,90	7,9
III.	120	60	4,50	6,55	14,0
V.	120	120	4,55	6,60	14,2
VI.	120	180	4,52	6,58	14,5
VII.	120	240	4,57	6,60	14,1

Az egyes csúcsok Kovács-féle retenciós indexei:

Első csúcs: 2370 LXXXII/1

Második csúcs: 2400 LXXXII/2

Harmadik csúcs: 2460 LXXXII/3

Negyedik csúcs: 2600 /Squalán/

3.34. 2 α -/6'-karbometoxi-hexil/-3 β - transz-2''-/1'''-
tetrahidropirani-loxi-ciklohex-1'''-il/-vinil -ciklo-
pentanon /XVa/

3,34 g /6,7 mmól/ /LXXX/ sztannán 10 ml litiumaluminiumhidridről desztillált éterben készült oldatát szárazjég segítségével -78 C°-ra hűtjük. Argon atmoszférában, mágneses keverővel való kevertetés közben hozzáadunk részletekben 3,4 ml /6,9 mmól/ 2,02 M-os n-butillitium hexános oldatát. Az elegy hőmérsékletét 90 percen át -65 és -55 C° között tartjuk. Ezután visszahűtjük -78C°-ra. Másik készülékben elkészítünk 0,64 g /3,4 mmól/ frissen kristályosított Cu/I/jodid és 0,71 g /3,5 mmól/ frissen desztillált tributilfoszfin 7 ml éterben készült oldatát. A homogén rézkomplex oldatot -70°-ra hűtjük és transzferáljuk a sztannán

butillitiumos oldatához.

A reakcióelegyet ezután 50 perc alatt egyenletesen $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hagyjuk felmelegedni, majd ezután ismét visszahűtjük $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra. Ekkor $0,5\text{ g} / 2,23\text{ mmól} / 2\text{-}6\text{'-karbometoxi-hexil-}2\text{-ciklopentén-1-on} / \text{VII} / 8\text{ ml}$ éterben készült oldatát adagoljuk a reakcióelegyhez. A hőmérsékletet úgy szabályozzuk, hogy 90 perc alatt emelkedjen $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra. Ekkor az elegyet $50\text{ ml } 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -os $10\text{ }\%$ -os vizes $/\text{NH}_4/2\text{SO}_4$ oldattal egyesítjük és 5 percig kevertetjük.

A szerves és vizes fázist választótölcsérben elválasztjuk. A szerves fázist háromszor $30\text{ ml } 10\text{ }\% / \text{NH}_4/2\text{SO}_4$ oldattal mossuk. A vizes fázisokat háromszor 20 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres fázisokat vízzel, majd telített sóoldattal mossuk és MgSO_4 -on szárítjuk. Az oldat bepárlásakor $6,1\text{ g}$ világossárga olajat kapunk.

Vékonyrétegkromatográfia: petroléter:etilacetát $4:1$ rendszerben futtatva, foszformolibdénsav oldattal előhívva sokfoltos elegy, $/\text{XVa}/$ két diasztereomerje

$R_f = 0,27$ és $R_f = 0,36$.

A termék kinyerése két egymás utáni oszlopkromatográfiával történik. Először a nyersterméket $180\text{ g } 0,063\text{-}0,2\text{ mm}$ szemcseméretű szilikagél oszlopon petroléter:etilacetát $4:1$ eluens oldószerkeleggyel kromatografáljuk, gyűjtve az $R_f = 0,20\text{-}0,40$ között foltot adó frakciókat.

Ezek súlya bepárolva: $0,45\text{ g}$.

Ezután 60 g szilikagélen a nyert olajat újra-kromatografáljuk, azonos eluenset használva.

Ekkor $88\text{ mg } R_f = 0,27$ és $96\text{ mg } R_f = 0,36$ terméket izoláltunk.

Összesen: 184 mg .

Az enonra számolt termelés $19\text{ }\%$.

A két termék spektrális tulajdonságaiban azonos.

I.R./f.film/: 2920, 1745, 1635, 1440, 1150, 1170, 1010,
980 cm^{-1} .

NMR /60 MHz/

CDCl_3 , δ 5,60 /2H, m, $-\text{CH}^{\text{t}}=\text{CH}-$ /; 4,63 /1H, m, $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}/$;
4,2-3,7 /2H, m $-\text{CH}_2-\text{O}-$ /; 3,66 /3H, s $\text{CH}_3\text{O}-$;
2,65-0,8 /34H, m többi proton/.

100 MHz-es felvételt lásd 10. ábrán.

Tömegspektrum: $m/e = 434$ /m/, 416 /M-15/, 403 /M-31/,
333 /M-101/, 332 /M-102/.

3.35. 2 α -/6'-karbometoxi-2'-cisz-hex-enil/-3 β -transz-
-2''-/1'''-tetrahidropirani-loxi-ciklohex-1'''-il/-
-vinil -ciklopentanon /XVc/.

A preparálás menete mindenben megegyezik az előző példával,
csak /VII/ ciklopentenon helyett /IX/ ciklopentenont mérjük
be.

Termék: $R_f = 0,24$: 55 mg,

$R_f = 0,32$: 60 mg.

Termelés a ciklopentenonre számolva 12 %.

I.R./f.film/: 2920, 1745, 1645, 1440, 1150, 1070, 1010,
980 cm^{-1} .

NMR / CDCl_3 /: δ 5,60 /2H, m $-\text{CH}^{\text{t}}=\text{CH}-$ /; 5,1-5,5 /2H, m, $-\text{CH}^{\text{c}}=\text{CH}-$;
4,63 /1H, m, $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}/$; 4,2-3,7 /2H, m, $-\text{CH}_2-\text{O}-$ /, 2,65-0,8
/30H, m/; 3,66 /3H, s, $\text{CH}_3\text{O}/$.

Tömegspektrum: $m/e = 432$ /M/.

3.36. α -2'-/6'-karbometoxi-hexil/-3 β -transz-2''-/ciklohexa-
-nol-1'''-il/-vinil-ciklopentanon /XVb/

118 mg /0,52 mmol/ /XVa/-t. 10 ml abs. metanolban 0,20 g oxálsavval szobahőfokon mágneses kevertetéssel, argon-atmoszférában kezeljük. A reakcióidő letelte után az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk és a maradékot 100 ml éterben vesszük fel és 2x5 ml 5 %-os nátriumhidrogénkarbonáttal, 10 ml deszt.vizzel és 10 ml telített sóoldattal mossuk ki az éteres oldatot.

A szerves fázist sicc. nátriumszulfáton szárítjuk, a szárítószer kiszűrése után a szűrletet csökkentett nyomáson oldószert-mentesítjük.

A maradék gyengén sárga színű olaj 97 mg.

A nyers terméket 2,0 ml abs. metanolban feloldjuk és egyenletes elosztásban DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄/20x20 cm/ preparatív vékonyréteglapra visszük fel.

Futtató elegy: petroléter:etilacetát 4:1

R_F = 0,28

Előhívó: foszformolibdénsav 5 %-os metanolos oldata.

Aktiválás: 110 C^o-on 5 perc.

A fenti preparatív lapról metanollal leoldott, szűrt, majd oldószert-mentesített anyag súlya: 40,15 mg /42,15 %/.

Az anyag szerkezetét tömegspektrográfiával azonosítottuk és biológiai vizsgálatra küldtük.

Tömegspektrometria: m/e:	350	225	151	81	125	67	55	2
% :	100	27	26	25	23	20	18	

C₂₁H₃₄O₄ mért pontos tömeg: 350,245281; Δ / = 1,2 ppm.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az 1960-as évek végén a gyógyszeripar figyelme világszerte egyre nagyobb érdeklődéssel fordult a proszttaglandinok felé. E vegyületek endogén szövethormon jellege, sokféle és igen erős biológiai aktivitása reményekltő arra, hogy e vegyületcsaládhoz tartozó természetes anyagok, illetve szintetikus analógok a gyógyászat különböző területein - az antibiotikumok bizonyos fajtáihoz vagy a szteroidokhoz hasonlóan - számos gyógyszerkészítmény hatóanyagai legyenek.

A CHINOIN Gyógyszer-és Vegyészeti Termékek Gyára 1970-ben kapcsolódott be a nemzetközi kutatómunkába. A vezetésem alatt álló osztály 1971-ben kapta a feladatot, hogy megfelelő eljárást dolgozzon ki a $\text{PGF}_{2\alpha}$ ipari totálszintézisének megvalósítására. A szintézis alapjául E.J. Corey által kidolgozott egyik szintézisutat választottuk, melynek számos módosítása révén /5,6,7,8,12,13/ üzemesithető totálszintézis laboratóriumi előíratait dolgoztuk ki.

E munka befejezése után, 1974 második felétől kutatómunkánk súlypontja új prosztanoidok szintetizálására irányult. Analóg programunk tervezése két új - a prosztanoidok biológiai hatása és kémiai szerkezete között feltételezett - összefüggés alapján történt. Egyfelől rokonságot tételeztünk fel a proszttaglandinok és a katekolaminok között, melyet bizonyítottunk az /V/ képletű 17-N-acetil-aza-PGF_{2α} szintézisével, e molekula - tudomásunk szerint - az első kifejezetten adrenerg hatású prosztanoid. Másfelől szélesebb kutatási programunkban olyan analógokat szintetizálunk, melyekben a prosztanoidok allilakohol-egységet tartalmazó oldalláncába, különböző pozíciókba, cikloalkil, főleg ciklohexil-gyűrűket építünk be, feltételezve az energetikailag kedvezőtlenebb rotáció alapján várható szelektivebb biológiai hatást.

A CHINOIN proszttaglandin-analóg kutatási programjának egyik célvegyület-családja az új, eddig le nem irt /XV/-típusú 11-dezoxi-proszttaglandinok csoportja, mely vegyületcsoport első két képviselőjének előállítására képezi a disszertáció-

ban ismertetett kutatómunka tárgyát.

A proosztanoidok ugyanakkor, mint magas sztereoekémiai követelményeket támasztó vegyületek ipari totálszintézisek célvegyületei, ideális modellt jelentenek különböző elveken alapuló, iparilag megvalósítható szintézismódszerek teljesítőkéességének lemérésére.

Éppen ezért /XV/-tipusú proosztanoidok előállítására olyan új szintézisutat terveztünk és valósítottunk meg, amely egyfelől szokatlanul magas technikai követelményeket állít, másrészt viszont rendkívül konvergens módon, rövid reakcióidőkkel, igen gazdaságosan állítja elő a végterméket és távlatokban alkalmas lehet arra, hogy automatizált "célüzem" technológiájának az alapja lehessen.

Az új szintézis a 2-szubsztituált-2-ciklopentén-on rendszerre történő alkenilkuprát addíció-proosztanoid szintézisekre egyre szélesebbkörben alkalmazott - elvén alapul, azonban a szükséges két synthon a 2-/6'-karbometoxi-2-cisz-hexenil/-ciklopent-2-én-1-on /IX/ és a /XV/-tipusú vegyületek előállításához szükséges megfelelő dialkilkuprát

/LXXXIV/ előállítása saját, eredeti úton történt.

A 2-szubsztituált-2-ciklopentenon-rendszerek kémiájával foglalkozva megkíséreltük - szem előtt tartva a közös intermedieren alapuló - gyártások gazdasági előnyeit - korrelációkat teremteni iparilag jelentős 2-szubsztituált-2-ciklopentenonok /cisz-jázmon, rethrolonok/ és a Corey-CHINOIN PGF_{2 α} szintézis intermedierjei között. E kutatómunka konkrét célja és eredménye a PGF_{2 α} szintézis során a rezolválás után fennmaradó, eddig nem hasznosított // - / - / III // hidroxisav hasznosítására szolgáló három különböző eljárás kidolgozása, melynek során az értéktelen anyagból cisz-jázmont, ill. rethrolonokat állítunk elő.

A disszertációban közölt eredeti kutatási eredmények tétel-
es összefoglalása:

1./ /XVb/ és /XVd/ újtipusú és biológiailag hatásosnak talált 11-dezoxi-prostaglandin analógok totálszintézise /130/, mely vegyületek az első olyan prosztanoidok, melyekben a C₁₅ szénatom nem aszimmetriacentrum.

E szintézisen belül új úton valósítottuk meg:

11./ A 2-/6'-karbometoxi-2-cisz-hexenil/-ciklopent-2-én-1-on /IX/ szintézisét dehidronorkámforból /XXXII/ kiindul-

va hatlépéses, iparilag jól megvalósítható, magas termelésű reakciókban /127/. Az eljárás kulcsreakciója az α' , β' -ciklopentenon báziskatalizálta átrendeződése a többszörösen szubsztituált kettőskötést tartalmazó α , β -ciklopentenonná, mely átrendezés-típusra β -szubsztituátlan molekula esetében eddig nem talákoztunk példával az irodalomban.

12./ Etinil-ciklohexanol-tetrahidropiranyl-éter /LXXVII/ tributilónhidriddel /LXXIX/ való hidrosztannálásáról, gázkromatográfiás, proton- és szén-rezonancia- valamint tömegspektroszkópiás mérésekkel bebizonyítottuk, hogy a reakció legalább 95 %-ban regio- és sztereoszelektív folyamat.

13./ Bebizonyítottuk, hogy a hidrosztannálási reakcióban kapott /LXXX/ vinil-sztannán-ból n-butillitiummal végzett transzmetallálási reakció, szolubilizált réz/I/-só és megfelelő ciklopentenon hozzáadásával "one pot" módszerrel nyerhetők /XV/ típusú prosztanoidok /131/.

2./ Elsőként vizsgáltuk az 1-oktin-3-ol-tetrahidropiranyl-éterének /LXXVIII/ gyökös hidrosztannálási reakcióját, kísérleti bizonyítékok alapján valószínűsítettük, hogy a reakcióban az elsődlegesen /kinetikai kontroll alatt/ keletkező cisz-monoaddukt részben átizomerizál a termodinamikailag stabilabb transz-monoaddukttá. A reakcióról megállapítottuk, olymértékben regio- és sztereoselektív, hogy megfelelő optimalizálás után a képződött termék /LXXXII/ felhasználható természetes prosztoglandinok szintézisére /129/.

3./ /IX/ prosztoglandin-synthon szintézisének analógiájára új, független cisz-jázmon szintézist irtunk le.

4./ Felismertük, hogy /III/ hidroxisav savkatalizálta reakcióban közel kvantitatíven /XLII/ telítetlen biciklikus laktónná rendeződik át.

5./ /XLII/ telítetlen biciklikus laktónból hatlépéses eredeti szintézissel cisz-jázmont állítottunk elő. 4./ és 5./ alatt említett reakcióút lehetőséget képvisel a Corey-

-CHIBOIN szintézisben keletkező értéktelen hidroxisav enantiomerből cisz-jázmon előállítására. A szintézisben alkalmazott kémiai ujdonság /XLIV/ biciklikus halogenometil-laktonoknál és /XLV/ biciklikus lakton-tozilátnál a halogenometil, illetve a toziloximetil-funkciók metilcsoporttá való redukciónak alkalmazott módszer, ahol a felhasznált reagens nátriumborohidrid poláros, aprotikus oldószerben /dimetil-szulfoxid/. Tekintettel arra, hogy a redukciónak szintén érzékeny kettőskötés, illetve laktoncsoport érintetlen maradt a módszer a ma ismert legenyhébb eljárásnak tűnik.

6./ Elsőként írtuk le a ciklopentenon-rendszerek kémiájában újnak számító β -exometilén-ciklopentanon \rightarrow β -metil- α, β -ciklopentenon átizomerizálási reakciót. Az átalakulást olyan szintézisben hasznosítottuk, melyben /III/ hidroxisavból ismert módon előállítható /LII/ telített biciklikus lakton-alkoholból négylépéses szintézissel cisz-jázmont állítottunk elő /128/.

7./ Az előző pontban említett alap-átalakulást felhasználtuk

a Corey-CHINOIN szintézisben intermediereként előforduló /LVII/ biciklikus lakton jasmololonná való átalakítására. Az eljárást különösen gazdaságossá teszi, hogy bizonyítottuk, amennyiben //--/III// értéktelen enantiomer hidroxisavból indulunk ki a jobbra forgató, biológiailag hatásosabb jasmololon keletkezik. A jasmololonra kidolgozott eredeti, független eljárásunk kiterjeszhető más rethrolonok előállítására is /128/.

8./ 5./ pontban említett poláros, aprotikus oldószerben kivitelezett nátriumborohidrides redukciós eljárásunkat sikerrel alkalmaztuk a $\text{PGF}_{2\alpha}$ szintézis /XLVII/ képletű jódlaktonjának a redukтив dehalogenezésére, amely eljárás eddig alkalmazott tributilónhidrides redukcióhoz képest olcsóbb és egyszerűbb, iparilag jobban megvalósítható módszert képvisel /9/.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom:

- Dr Szántay Csaba akadémiai levelező tagnak, témavezetőmnek a kutatómunka irányításáért, számos elvi és gyakorlati tanácsáért,
- dr.Mészáros Zoltán kutatási igazgatónak a magyarországi proszttaglandin-kutatás megteremtéséért, személyes munkám minden formában való támogatásáért,
- munkatársaimnak: Székely István, dr.Simonidesz Vilmos, Rempertné, dr.Rádóczi Júlia, Viskiné, dr.Gombos Zsuzsa, Keresztesné, Ördögh Borbála, Lovász Pálné, Galambos Géza, vegyészeknek illetve vegyészmérnököknek, továbbá a Kutatólaboratórium VII. fizikai dolgozóinak, akik a disszertációban ismertetett kutató-munka egyes részterületein dolgoztak,
- A CHINOIN dr.Dávid Ágoston vezette Gyógyszerészeti Kutató Osztály dolgozóinak, akik a mikroanalíziseket, illetve a spektroszkópiai mérések nagy részét végezték, és különösen Szederkényi Ferencnek a gázkromatográfiás mérések elvégzéséért,
- dr.Tamás Józsefnek /Központi Kémiai Kutató Intézet/ és dr.Horváth Gyulának /Gyógyszerkutató Intézet/ a tömegspektrometriás vizsgálatok elvégzéséért,
- dr.Radics Lajosnak /Központi Kémiai Kutató Intézet/ a 100 Mhz-es NMR spektrumok felvételéért és kiértékelésükben nyújtott segítségért,

- dr.Kajtár Márton docensnek /ELTE TTK Szerves Kémia tanszék/ a kiroptikai mérésekért,
- feleségemnek Kovácsné, dr.Mindler Verának, és munkatársamnak Nemesné, Czibula Máriának, akik a kézirat szerkesztésében, illetve gépelésében voltak a segítségemre.

I r o d a l o m j e g y z é k

- 1./ E.J. Corey, N.M. Weinshenker, T.K. Schaaf, W. Huber:
J. Amer. Chem. Soc., 91, 5675 /1969/.

E.J. Corey, T.K. Schaaf, W. Huber, V. Koelliker,
M. Weinshenker: J. Amer. Chem. Soc. 92, 397 /1970/.

E.J. Corey, S.M. Albonico, V. Koelliker, T.K. Schaaf,
R.K. Varma: J. Amer. Chem. Soc., 93, 1491 /1971/.

- 2./ E.J. Corey: Ann. N. Y. Acad. Sci., 189, 71 /1971/.
- 3./ E.J. Corey: Quart. Rev., 25, 455 /1971/.
- 4./ M. Schlosser: Topics in Stereochemistry, Vol. 5.
1., Wiley-Interscience, N.Y. 1970.
- 5./ Székely I., Kovács G., Simonidesz V., Rádóczi J.,
Csik I., Institoris L., Vidra L.-né, Lajtavári L.-né:
"Eljárás nagytisztaságú 7-syn-benziloximetil-norborn-
-2-én-5-on üzemi előállítására", függőben lévő magyar
szabadalmi bejelentés, CI-1450, 1974. II. 22.
- 6./ Kovács G., Székely I., Rédei P.-né, Rádóczi J.,
Institoris L., Vidra L.-né, Lajtavári L.-né:
"Eljárás 8-syn-benziloximetil-2-oxabiciklo-/3.2.1/-
okt-6-én-3-on előállítására", függőben lévő magyar
szabadalmi bejelentés, CI-1451. 1974. II. 2.
- 7./ U.S.A. szabadalom, 3 873 605 sz.
- 8./ Szántay Cs., Novák L., Kovács G., Institoris L.,
Rádóczi J., Simonidesz V., Székely I., Mészáros Z.,
Hercsel I., Jánosy Z., Kovács G.-né, Lajtavári L.-né,
Rédei P.-né, Vidra L.-né: "Eljárás racém 1-hidroxi-2-

benziloximetil-3-karboximetil-ciklopentén-4-rezolválására", Magyar Szabadalom 167.102, 1972. VIII. 6.

- 9./ Kovács G., Rádóczi J., Simonidesz V., Székely I.: "Eljárás proszttaglandin intermedier előállítására", függőben lévő magyar szabadalmi bejelentés, CI-1598, 1975. VIII. 8.
- 10./ A. Maercker: Organic Reactions, Vol. 14., 276, John Wiley, N.Y., /1965/.
- 11./ E.J. Corey, G.T. Kwiatkowski: J. Amer. Chem. Soc., 88, 5654 /1966/.
- 12./ Kovács G., Székely I., Institóris L., Keresztes J.-né, Lajtavári L.-né, Simonidesz V., Vidra L.-né: "Eljárás proszttaglandin intermedierek előállítására", függőben lévő magyar szabadalmi bejelentés, CI-1488, 1974. VII. 5.
- 13./ Lányi K., Lovász P.-né, Fedor M.-né, Laczi J.-né, Brencsán Á.; "Eljárás oxoalkiltrifenil-foszfoniúmsók előállítására", függőben lévő magyar szabadalmi bejelentés, CI-1491, 1974. VII. 12.
- 14./ E.J. Corey, T. Ravindranathan, S. Terashima: J. Amer. Chem. Soc., 93, 4326 /1971/.
- 15./ Székely István: Műszaki doktori disszertáció, /1976/.
- 16./ Gyógyszerkutató Intézet, Biokémiai Főosztály: Jelentés /1975. november/.

- 17./ Székely I., Kovács G., Virág S., Szentiványi M.:
"N-szubsztituált 17-aza-PGF_{2α} -vegyületek",
függőben lévő magyar szabadalmi bejelentés,
CI-1635, 1976. I. 30.
- 18./ D. Brewster, M. Myers, J. Ormerod, P. Otter,
A.C.B. Smith, M. E. Spinner, S. Turner:
J.C.S. Perkin I., 2796 /1973/.
- 19./ L. Velluz, J. Ralls, G. Nominé: Angew. Chem. Int.
Ed., 4, 181 /1965/.
- 20./ C.J. Sih, R.G. Salomon, P. Price, G. Peruzotti,
R. Sood: J. Chem. Soc. Chem. Commun., 240, /1972/.
- 21./ C.J. Sih, P. Price, R. Sood, R.G. Salomon,
G. Peruzotti, M. Casey: J. Amer. Chem. Soc., 94,
3643 /1972/.
- 23./ C.J. Sih, J.B. Heather, G.P. Peruzotti, P. Price,
R. Sood, L.H. Lee: J. Amer. Chem. Soc., 95, 1676
/1973/.
- 24./ J.B. Heather, R.Sood, P. Price, G.P. Peruzotti,
S.S. Lee, L.H. Lee, C.J. Sih: Tetrahedron Lett.,
2313 /1973/.
- 25./ R. Pappo, P.W. Collins: Tetrahedron Lett., 2627
/1972/.
- 26./ F.S. Alvarez, D. Wren, A. Prince: J. Amer. Chem.
Soc., 94, 7823 /1972/.

- 27./ A.F. Kluge, K.G. Untch, J. H. Fried: J. Amer. Chem. Soc., 94, 7827 /1972/.
- 28./ E.J. Corey, D.J. Beames: J. Amer. Chem. Soc., 94, 7210 /1972/.
- 29./ K.F. Bernady, M.J. Weiss: Tetrahedron Lett., 4083 /1972/.
- 30./ K.F. Bernady, M.J. Weiss: Prostaglandins, 3, 505 /1973/.
- 31./ C.J. Sih, R.G. Salomon, P.Price, R. Sood, G. Peruzotti: J. Amer. Chem. Soc., 97, 857 /1975/.
- 32./ C.J. Sih, J.B. Heather, R. Sood, P.Price, G.Peruzotti, L.F. Hsu, Lee, S.S. Lee: J. Amer. Chem. Soc., 97, 865 /1975/.
- 33./ J. Fried, C. Zin, M. Mehra, W. Kao, P. Dalven: Ann. N.Y. Acad. Sci., 189, 38 /1971/.
- 34./ R.A. Elisson: Synthesis, 397 /1973/.
- 35./ T.Ho: Synth. Commun., 4, 265 /1974/.
- 36./ R.M. Zusman: Prostaglandins, 1, 167 /1972/.
- 37./ G. Stork, G.L. Nelson: J.Amer.Chem.Soc., 93, 3091 /1971/.
- 38./ G.W.K. Cavill, B.S. Goodrich, D.G. Lang: Aust. J. Chem., 23, 83 /1970/.

- 39./ P.A. Grieco: J. Org. Chem., 37, 2363 /1972/.
- 40./ P.A. Grieco, J.J. Reap: J.Org. Chem., 38, 3413 /1973/.
- 41./ J.B. Wiel, F. Rouessac: J.C.S. Chem. Commun., 180 /1975/.
- 42./ J. Bagli, T. Bögri: Tetrahedron Lett., 1639 /1969/.
- 43./ L. Novák, Cs. Szántay: Synthesis, 691 /1974/.
- 44./ M.P.L. Caton, E.C.J. Coffee; T. Parker L. Watkins: Synth. Commun., 4, 303 /1974/; CA, 111636z /1975/.
- 45./ G. Stork, C. Kowalski, G. Garcia: J. Amer. Chem. Soc., 97, 3258 /1975/.
- 46./ L. Gruber, I. Tömösközi, E. Major, G. Kovács: Tetrahedron Lett., 3729 /1974/.
- 47./ L.N. Ferguson: Highlights of Alicyclic Chemistry, Part I. 139. Franklin, Palisade./1973/
- 48./ E.J. Corey: Előadás-sorozat. Harvard Univ. Dept. of Chemistry./1974/.
- 49./ G. Büchi, D. Minster, J.C.F. Young: J.Amer. Chem. Soc., 93, 4319 /1971/.
- 50./ R.F. Romanet, R.M. Schlessinger: J.Amer. Chem. Soc., 96, 3701 /1974/.

- 51./ P. Strike, S. Smith: Tetrahedron Lett., 4393 /1970/.
- 52./ J. Meinwald, M.G. Seidel, B. C. Cadoff: J. Amer. Chem. Soc., 80, 6303 /1958/.
- 53./ J. Meinwald, B.C. Cadoff: J. Org. Chem., 27, 1539 /1962/.
- 54./ W. Wayland, E. Noland, J. H. Cooley, P.A. McVeigh: J. Amer. Chem. Soc., 81, 1209 /1959/.
- 55./ T. Ho, H.C. Ho, C.M. Wong: Can. J. Chem., 51, 153 /1973/.
- 56./ E.J. Corey, S. Terashima: Tetrahedron Lett., 111 /1972/.
- 57./ P. Crabbé, A. Guzmán: Tetrahedron Lett. 115 /1972/.
- 58./ J. March: Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanism and Structure, 271., Mc. Graw-Hill. N.Y. 1968..
- 59./ E.J. Corey, B.B. Snider: J.Org.Chem., 39, 256 /1974/.
- 60./ L.F. Fieser, M. Fieser: Reagents for Organic Synthesis. Vol. I. 1247. John Wiley, N.Y. 1967.
- 61./ M.G. Kuivila: Synthesis, 499 /1970/.
- 62./ R.O. Mutchins, D.Hoke, J. Keogh, D. Koharski: Tetrahedron Lett. 3495 /1969/.
- 63./ Basic Organic Chemistry, Part 5. Industrial Products., 430. John. Wiley., N.Y. 1975.

- 64./ Kajtár Márton dr: Jelentés az 1975-ben végzett szerződések munkákról.
- 65./ M. Elliott: J.Chem.Soc. /C/., 5225 /1964/.
- 66./ G.M. Whitesides, W.F. Fischer, J. San-Filippo, R.W. Bashe, H. O. House: J. Amer. Chem. Soc., 91, 4871 /1969/.
- 67./ H. Gilman, R.G. Jones, L.A. Woods: J. Org. Chem., 17, 1630 /1952/.
- 68./ H.O. House, W.L. Respess, G. M. Whitesides: J. Org. Chem., 31, 3128 /1966/.
- 69./ H.O. House, W.F. Fisher: J. Org. Chem., 33, 949 /1968/.
- 70./ H.O. House, L.E. Huber, M.J. Umen: J.Amer. Chem. Soc., 94, 8471 /1972/.
- 71./ H.O. House, J.C. DuBose: J.Org. Chem., 40, 788 /1975/.
- 72./ H.O. House, P.D. Weeks: J. Amer. Chem. Soc. 97, 2770 /1975/.
- 73./ H.O. House, P.D. Weeks: J. Amer. Chem. Soc., 97, 2785 /1975/.
- 74./ H.C. Brown, E. Negishi, J. Katz: J. Amer. Chem. Soc. 97, 2791 /1975/.
- 75./ H.O. House, C. Chu, J.M. Wilkins, J.J. Umen: J.Org. Chem. 40 1460 /1975/.

- 76./ E.J. Corey, G.H. Posner: J.Amer. Chem. Soc., 89,
3911 /1967/.
- 77./ E.J. Corey, G.H. Posner: J.Amer. Chem. Soc., 90,
5615 /1968/.
- 78./ Normant: Synthesis, 63 /1972/.
- 79./ G.H. Posner: Organic Reactions, Vol. 19.
1., John Wiley. N.Y. /1972/.
- 80./ J.P. Marino :Annual Report in Medicinal Chemistry,
ed. Heinzelmann, Vol. 10, 327/1975/.
- 81./ Galambos Géza: A kuprátaddíciós reakciók kémiájának
ujabb eredményei, /1974/.
- 82./ E.J. Corey, D.J. Beames: J. Amer. Chem. Soc., 94,
7210 /1972/.
- 83./ G.H. Posner, C.E. Whitten: Tetrahedron Lett. 1815
/1973/.
- 84./ G.H. Posner, C.E. Whitten, J.J. Sterling: J. Amer.
Chem. Soc., 95, 7788 /1973/.
- 85./ H.O. House, M.J. Umen: J. Org. Chem. 38, 3893 /1973/.
- 86./ N.T. Luong-Thi, H. Riviere: C.R. Acad. Sci. 267, 776
/1968/.
- 87./ R.E. Schaub, M.J. Veiss: Tetrahedron Lett., 129 /1973/.
- 88./ E.J. Corey, A. Venkatesqarlu: J. Amer. Chem. Soc., 94,
6190 /1972/.

- 89./ Holland szabadalmi bejelentés, 7 306 303 számú.
- 90./ R.J. Wakefield: The Chemistry of organolithium compounds, 66, Pergamon Press, Oxford /1974/.
- 91./ G.E. Coates, M.L.H. Green, P.Powell, K.Wade: Principles of Organometallic Chemistry, 14-30, Methuen, London /1971/.
- 92./ E.J. Corey, R.H. Wollenberg: J. Amer. Chem.Soc., 96, 5581 /1974/.
- 93./ E.J. Corey, R.H. Wollenberg: J. Org. Chem., 40, 2265 /1975/.
- 94./ G.J.M. van der Kerk, J. C. A. Juijten, J.G.Noltes: Chem. Ind., 352 /1956/.
- 95./ A.J. Leusink, J. W. Marsman, H.A. Budding: Recuil, 84, 643 /1965/.
- 96./ W.P. Neumann: Die Organische Chemie des Zinns, 79, F. Enke Verlag, Stuttgart, /1967/.
- 97./ Ugyanott 78. oldal.
- 98./ R. Fulton: Dissertation, Purdue Univ. Lafayette, 1960.
- 99./ J.M. Gverdtsiteli, C.V. Adamiya, M.M. Katsitadze: Soobshch. Akad.Nauk. Gruz. Sz.Sz.R.: 57, 65 /1970/.
- 100./ Selective Organic Transformation, Ed. B.S. Thyagarajan, Vol. 2: 239, Wiley-Interscience, N.Y., /1972/.

- 101./ D. Seyferth, M.A. Weiner: J. Amer. Chem. Soc., 83,
3583 /1961/.
- 102./ D.J. Cram: Fundamentals of Carbanion Chemistry,
7, Academic Press, N.Y., /1965/.
- 103./ D. Seyferth, L.G. Vaughan: J. Amer. Chem. Soc., 86,
883 /1964/.
- 104./ W.P. Neumann: Die Organische Chemie des Zinns, 11,
F. Enke Verlag, Stuttgart /1967/.
- 105./ L. Brandsma: Preparative Acetylenic Chemistry,
Chapter IV., 65, Elsevier Publ. Corp., Amsterdam
/1971/.
- 106./ Deák Gy.: Névvvel jelölt reakciók a szerves kémiában,
263, Műszaki Könyvkiadó, Bp., /1967/.
- 107./ L. Brandsma: Preparative Acetylenic Chemistry, 75,
Elsevier Publ. Corp., Amsterdam, /1971/.
- 108./ Organic Synthesis, Coll. Vol. IV., 792, John Wiley,
N.Y. /1963/.
- 109./ E. Crundwell, M.A. Pinnegar, W. Templeton: J. Med.
Chem., 8, 41 /1965/.
- 110./ Tömösközi I., Gruber L.: Prosztanoidok szintézisének
kutatása; CH-30 témaszám, jelentés /1974/.
- 111./ M. Midland: J. Org. Chem., 40, 2250 /1975/.
- 112./ Tributylónhidrid, laboratóriumi előirat, Chinoin,
/1974/.

- 113./ R.A. Benkeser, M.L. Burrous, L.F. Nelson, J.V. Swicher: J. Amer. Chem. Soc., 83, 4385 /1961/.
- 114./ Tömösközi I., Gruber L., Kovács G., Simonidesz V., Virág S., Szentiványi M.: "Szubsztituált-ciklohexilidén prosztoglandin analógok", függőben lévő magyar szabadalmi bejelentés, CI-1612, 1975. IX. 26.
- 115./ E.W. Yankee, V. Axen, G.L. Bundy: J. Amer. Chem. Soc., 96, 5865 /1974/, és az ottani referenciák.
- 116./ S. Kurozumi, T. Toru, S. Ishimoto: Tetrahedron Lett., 4959 /1973/.
- 117./ Szántay Cs., Novák L., Institóris L., Kovács G.: "Eljárás 1-/6'-metoxikarbonil-hexil/-2-oxo-ciklopentén előállítására" függőben lévő magyar szabadalmi bejelentés, CI-1411, 1973. IX. 25.
- 118./ Inorg. Synt. 7, 9 /1963/.
- 119./ P.W. Collins, E.Z. Dajani, M.S. Bruhn, C.H. Brown, J.R. Palmer, R. Pappo: Tetrahedron Lett., 4217 /1975/.
- 120./ Horváth Gy.: Gy.K.I. Jelentés /1976/.
- 121./ Kohán I.-né, Szentiványi M., /Chinoín/: Farmakológiai előjelentés, /1976/.
- 122./ S. Bergström: Pharmacol. Rev., 20 1 /1968/.
- 123./ The Prostaglandins, ed. P. Ramwell, Vol. 1. /1973/; Vol. 2 /1974/, Plenum Press, N.Y.

- 124./ W. Losert: *Arzneimittel. Forsch.* 25, 135 /1975/.
- 125./ N.N. Melnikov: *The Chemistry of Pesticides*, 130, Springer Verlag, N.Y., Heidelberg, /1971/.
- 126./ F.B. LaForge, N. Green: *J. Chem. Soc.* 1635 /1953/.
- 127./ Kovács G., Rádóczi J., Székely I., Szederkényi F.: "Eljárás 2-/ γ -allil-szubsztituált/-ciklopentenonok előállítására", függőben lévő magyar szabadalmi bejelentés, CI-1576, 1975. V. 22.
- 128./ Székely I., Lovász P.-né, Kovács G.: "Eljárás retrolonok, cisz-jázmon és egyéb szubsztituált-3-oxociklopentének előállítására", függőben lévő magyar szabadalmi bejelentés, CI-1636, 1976. I. 30.
- 129./ Kovács G., Szántay Cs., Simonidesz V., Visky Gy.-né, Szederkényi F., Szük Gy., Regényi P., Boleman J., Kovács G.-né.: "Eljárás hasznos szintézis-intermedier transz-1-/tri-alkilsztannil/-1-alkén-3-ol-éterek előállítására", függőben lévő magyar szabadalmi bejelentés, CI-1637, 1976. I. 30.
- 130./ Kovács G., Szántay Cs., Rádóczi J., Simonidesz V., Galambos G., Keresztes J.-né: "Eljárás új proszttaglandinok előállítására", függőben lévő magyar szabadalmi bejelentés, CI-1640, 1976. II. 9.
- 131./ Kovács G., Szántay Cs., Rádóczi J., Simonidesz V., Galambos G., Keresztes J.-né: "Eljárás proszttaglandinok előállítására", függőben lévő magyar szabadalmi bejelentés, CI-1641, 1976. II. 9.
- 132./ M.Miyano, C.R.Dorn: *J.Amer.Chem.Soc.*, 95, 2664 /1973/.

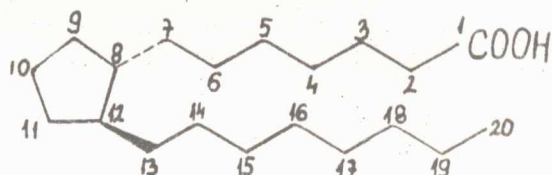
Függelék I.

A prosztaglandinok nomenklaturája

A prosztaglandinok a szövet-hormonok egy csoportját alkotják.

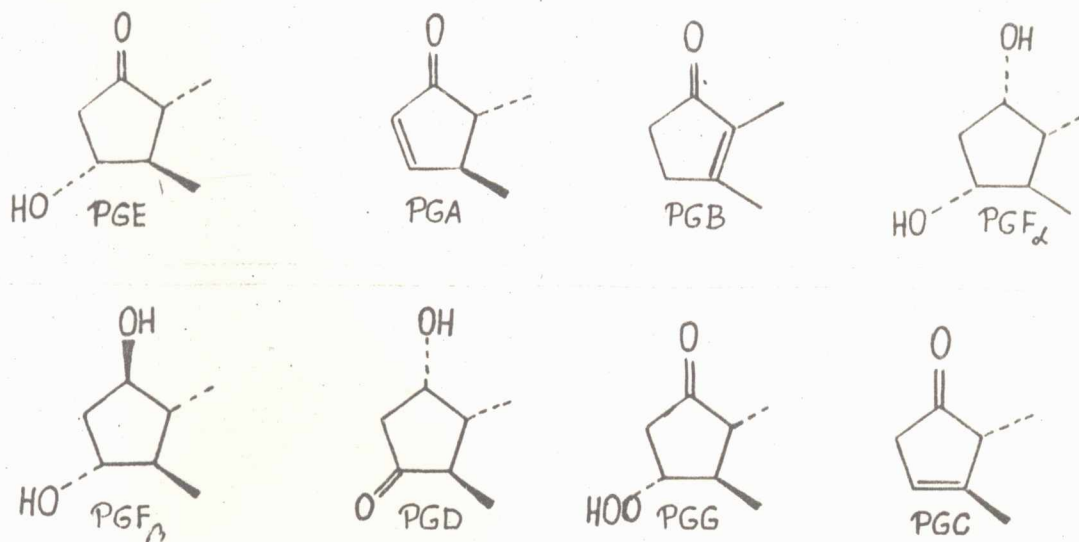
Székeskörű biológiai aktivitással rendelkeznek, ezek összefoglaló értékelésére lásd /122, 123, 124/.

A prosztaglandinok elnevezésénél e vegyületek szerkezetét a hipotetikus prosztánsav /I/-ből deriválják. A prosztánsav molekulájának számozása az ábra szerint történik.



(I) ábra

A prosztaglandinoknak több családja ismeretes a ciklopentán gyűrűn elhelyezkedő funkciós csoportok számától és jellegétől függően így ismeretes a PGE, PGF, PGA, PGB, PGC, PGD, PGG család, melyek ciklopentán gyűrűjükön /II/-ábrának megfelelő funkciós csoportokat tartalmaznak.



(II) ábra

A természetben előforduló naturális proszttaglandinokban a kettőskötések helye és geometriája a molekulában szigoruan megszabott. Ezekre a proszttaglandinok családneve után irt indexszám utal. Az 1-es indexszámú proszttaglandinok $C_{13}-C_{14}$ transz kettőskötést tartalmaznak /pl. PGE_1 , PGA_1 stb./ . A 2-es indexszámú proszttaglandinok az említett kettőskötésen kívül még egy további kettőskötést tartalmaznak C_5-C_6 szénatomok között cisz geometriával pl./ PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$ / . A 3-as indexszámú proszttaglandinok harmadik kettőskötése a $C_{17}-C_{18}$ szénatomok között / PGE_3 / .

A természetes proszttaglandinok valamennyien a 15-ös szénatomon S konfigurációjú hidroxil-csoportot tartalmaznak.

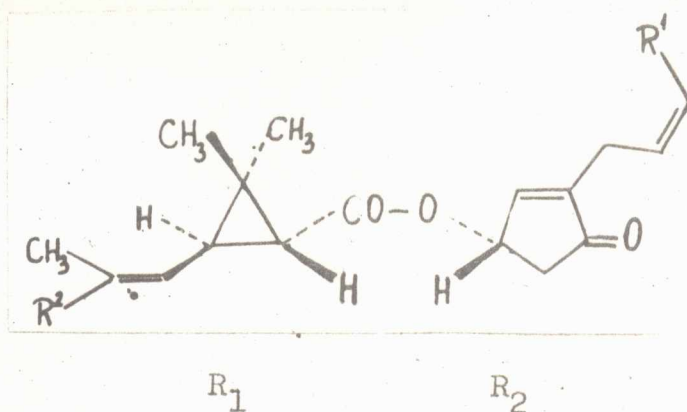
Fentiek alapján alakul ki - e vegyületek elnevezésére használt triviális nomenklatura pl. $PGF_{2\alpha} : /+/-/15S/-9\alpha -11\alpha$, 15-trihidroxi-5-cisz-13-transz-prosztadiénsav.

Függelék II.

A pyrethrynek nomenklaturája

A természetes pyrethrynek /Chrysanthemum fajok fészekvirágzatából előállított drog/ rovarokra és férgekre erőlyes izom és idegbénító hatású kontakt mérgek. Előnyük, hogy emlősökre atoxikusak. A természetes pyrethrynek illetve szintézissel előállított mesterséges analógjaik világszerte hatalmas mennyiségben forgalomban lévő inszekticidek.

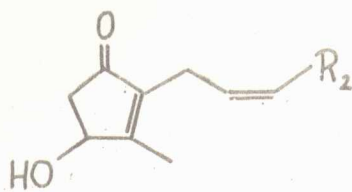
Szerkezetük:



Pyrethryn I.	CH ₃	CH=CH ₂
Pyrethryn II.	CO ₂ CH ₃	CH=CH ₂
Cinerin I.	CH ₃	CH ₃
Cinerin II.	CO ₂ CH ₃	CH ₃
Jasmolin I.	CH ₃	C ₂ H ₅
Jasmolin II.	CO ₂ CH ₃	C ₂ H ₅

A vegyületek szerkezetileg a krizantém mono vagy dikarbonsavnak az általánosan rethrolonoknak nevezett $\Delta^2/5$ szubsztituált ciklopentenon alkoholokkal alkotott észterei.

	R_2
Jasmololon	C_2H_5
Pyrethrolon	$-CH_3$
Cinnerolon	$-CH=CH_2$



E vegyületekben az OH-csoportot hordozó szén aszimmetria-centrum, az antipodok közül a jobbraforgató a hatásosabb /126/.

