



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.: C 07 C 59/42
C 07 C 69/007
C 07 C 91/15
C 07 C 103/58



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

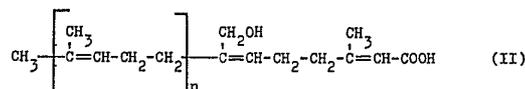
⑪

633 249

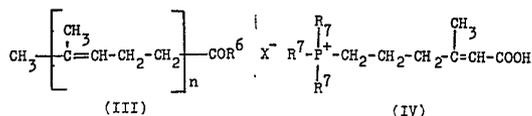
<p>⑳ Gesuchsnummer: 5061/77</p> <p>㉒ Anmeldungsdatum: 22.04.1977</p> <p>㉓ Priorität(en): 24.04.1976 JP 51-46937</p> <p>㉔ Patent erteilt: 30.11.1982</p> <p>㉕ Patentschrift veröffentlicht: 30.11.1982</p>	<p>㉖ Inhaber: Sankyo Company Limited, Chuo-ku/Tokyo (JP)</p> <p>㉗ Erfinder: Hiroshi Mishima, Shinagawa-ku/Tokyo (JP) Akira Ogiso, Shinagawa-ku/Tokyo (JP) Shinsaku Kobayashi, Shinagawa-ku/Tokyo (JP)</p> <p>㉘ Vertreter: A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel</p>
---	--

⑤④ **Verfahren zur Herstellung von neuen Polyprenylderivaten.**

⑤⑦ Carbonsäuren der Formel:



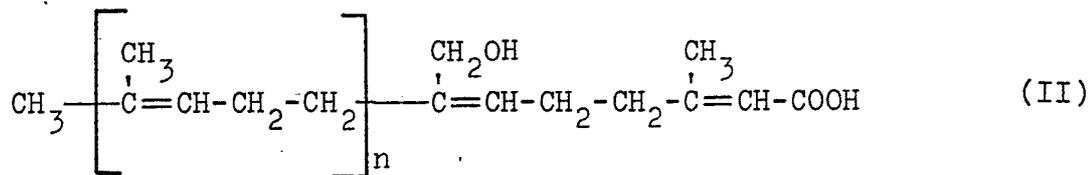
mit $n = 0$ bis 4 werden durch Umsetzung der Verbindungen:



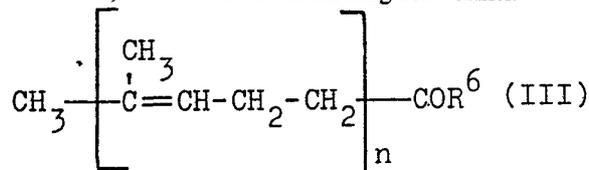
worin R^6 eine geschützte Formylgruppe und R^7 einen Kohlenwasserstoffrest bedeuten, in Gegenwart einer Base, Abspaltung der Schutzgruppe und Reduktion der Formylgruppe hergestellt. Die Carbonsäuren können mit Aminen HNR^3R^4 in Amide und jene durch Reduktion in entsprechende Amine umgewandelt werden. Die Hydroxymethylgruppe der erhaltenen Verbindungen kann acyliert oder alkyliert werden. Die Symbole haben die in den Ansprüchen angegebenen Bedeutungen. Die Verbindungen sind zur Behandlung des Magengeschwürs brauchbar.

PATENTANSPRÜCHE

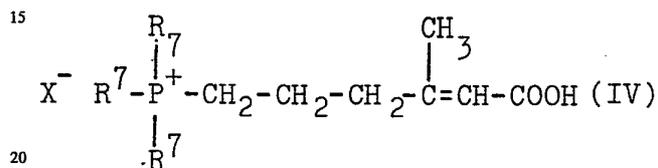
1. Verfahren zur Herstellung neuer Carbonsäuren der Formel:



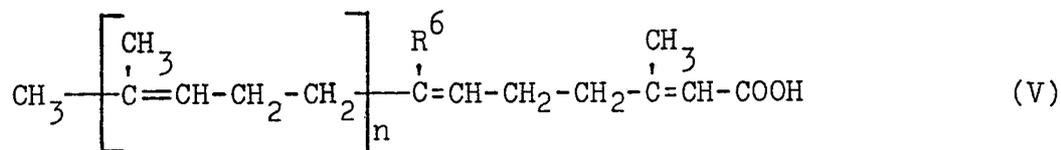
worin n für eine ganze Zahl von 0 bis 4 steht, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



worin R⁶ eine geschützte Formylgruppe bedeutet, in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel:

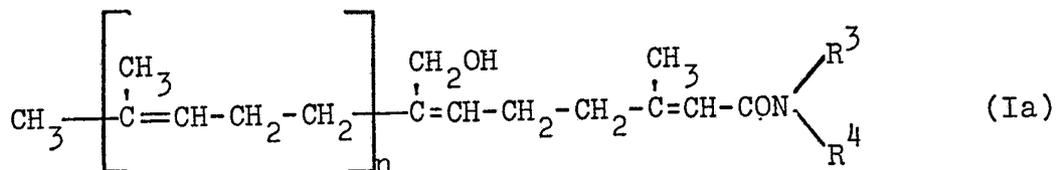


worin R⁷ einen Kohlenwasserstoffrest und X ein Halogenatom bedeuten, zu einer Verbindung der Formel:



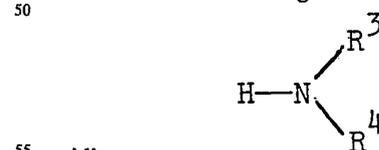
umsetzt, die Schutzgruppe entfernt und die so erhaltene freie Formylgruppe reduziert, um eine Carbonsäure der Formel II herzustellen, und diese in freier Form oder als Salz

mit einem Metall oder einer organischen Base gewinnt.
35 2. Verfahren zur Herstellung neuer Carbonsäureamide der Formel:



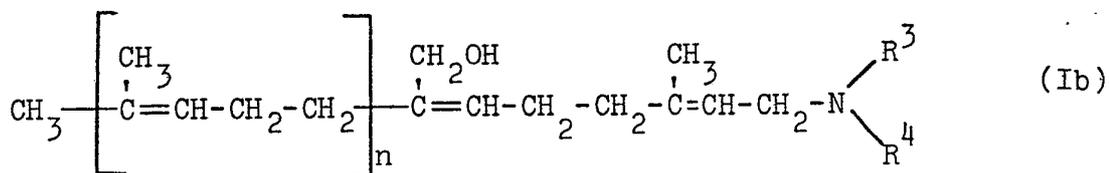
worin R³ und R⁴, die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, eine gegebenenfalls einen heterocyclischen Substituenten aufweisende Alkylgruppe, eine Arylgruppe oder eine Aralkylgruppe bedeuten oder R³ und R⁴ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gegebenenfalls ein weiteres Heteroringatom enthaltenden Ring bilden und n die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren nach Anspruch 1 eine Carbonsäure der Formel II herstellt und

diese mit einer Verbindung der Formel:

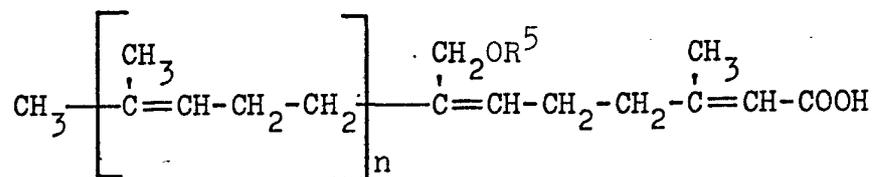


55 amidiert.

3. Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen der Formel:



worin R³ und R⁴ die im Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen haben und n die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren nach Anspruch 2 eine Verbindung der Formel Ia herstellt



worin R⁵ eine Acylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren nach Anspruch 1 eine Carbonsäure der Formel II herstellt und diese acyliert.

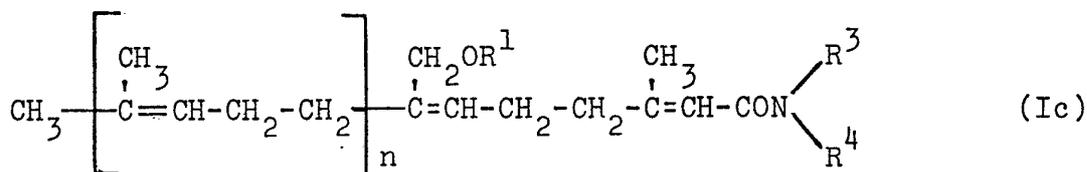
5. Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen der im Anspruch 4 angegebenen Formel, worin R⁵ eine Alkylgruppe, deren Kohlenstoffkette durch ein Heteroatom unterbro-

und die Carbamoylgruppe dieser Verbindung reduziert.

4. Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen der Formel:

15 dem Verfahren nach Anspruch I eine Carbonsäure der Formel II herstellt und diese mit einem die Gruppe R⁵ abgebenden Reagens alkyliert.

6. Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen der Formel:

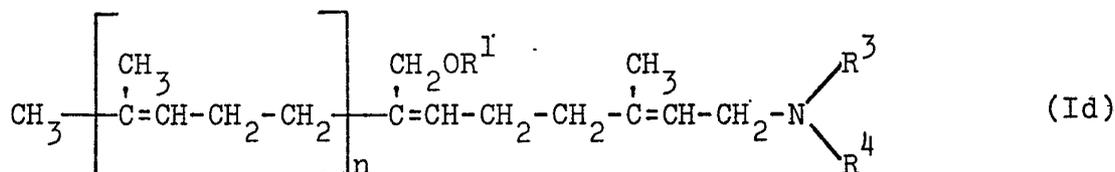


worin R¹ eine Acylgruppe bedeutet, R³ und R⁴ die im Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen haben und n die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren nach Anspruch 2 eine Verbindung der Formel Ia herstellt und diese acyliert.

7. Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen der im Anspruch 6 angegebenen Formel Ic, worin R¹ eine Alkyl-

30 brochen ist, bedeutet, R³ und R⁴ die im Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen haben und n die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren nach Anspruch 2 eine Verbindung der Formel Ia herstellt und diese mit einem die Gruppe R⁵ abgebenden Reagens alkyliert.

35 8. Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen der Formel:

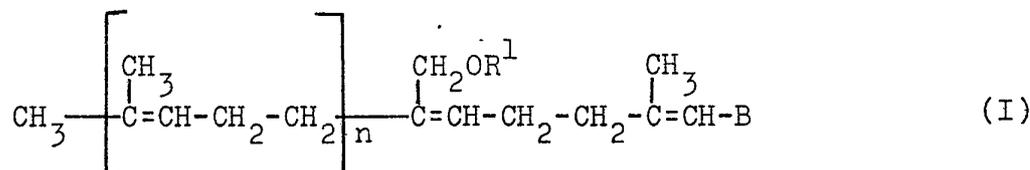


worin R¹ eine Acylgruppe bedeutet, R³ und R⁴ die im Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen haben und n die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren nach Anspruch 3 eine Verbindung der Formel Ib herstellt und diese acyliert.

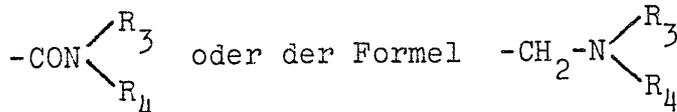
9. Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen der im Anspruch 8 angegebenen Formel Id, worin R¹ eine Alkyl-

50 gruppe, deren Kohlenstoffkette durch ein Heteroatom unterbrochen ist, bedeutet, R³ und R⁴ die im Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen haben und n die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren nach Anspruch 3 eine Verbindung der Formel Ib herstellt und diese mit einem die Gruppe R⁵ abgebenden Reagens alkyliert.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Verfahren zur Herstellung von neuen Polyprenylderivaten der Formel:



worin R^1 Wasserstoff, eine ein Heteroatom in der Kohlenstoffkette enthaltende Alkylgruppe oder eine Acylgruppe bedeutet und B eine Gruppe der Formel $-\text{COOR}^2$, worin R^2



worin R^3 und R^4 , die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, eine gegebenenfalls einen heterocyclischen Substituenten aufweisende Alkylgruppe, eine Arylgruppe oder eine Aralkylgruppe bedeuten oder R_3 und R_4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gegebenenfalls ein weiteres Heteroringatom enthaltenden Ring bilden, darstellen und n eine ganze Zahl von 0 bis 4 bedeutet.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Polyprenylderivate der Formel I sind für die Behandlung von Magengeschwüren wertvolle Arzneimittel.

R^1 ist beispielsweise das Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, welche in der Kohlenstoffkette ein Heteroatom aufweist, z. B. Dimethylaminoäthyl, Diäthylaminoäthyl, Methylthioäthyl, n-Propylthioäthyl, eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, z. B. Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Caproyl, Heptanoyl oder Octanoyl, eine Carboxyalkanoylgruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, z. B. Oxalat, Malonat, Succinat, Glutarat, Adipat, Pimelat oder ein Salz davon mit einer organischen Base, z. B. Pyridin, ein Alkalimetall, z. B. Natrium, Kalium, ein Erdalkalimetall, z. B. Calcium, Barium, Aluminium oder Wismut, eine aliphatische Acylgruppe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen mit einem Heteroatom in der Kohlenstoffkette, wie z. B. Dimethylaminoacetyl, Bromtriäthylammoniumacetyl, Methylthioacetyl, n-Butylthioacetyl, eine aromatische Acylgruppe, z. B. Benzoyl oder Anisoyl, eine heterocyclische Acylgruppe, wie z. B. Nicotinoyl, Isonicotinoyl, Pyrrolylcarbonyl, Indolylcarbonyl, Pyrrolidinylcarbonyl, Piperizinocarbonyl, Thienylcarbonyl, Furylcarbonyl, Isoxazolylylcarbonyl oder Thiazolylylcarbonyl, eine araliphatische Acylgruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen in der Kohlenstoffkette, wie z. B. Phenylacetyl oder Phenylpropionyl, eine heterocyclische, aliphatische Acylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Kette, z. B. Thienylacetyl, Furylacetyl, Pyridylacetyl, Pyrrolylacetyl, Pyrrolidinylacetyl, Piperizinoacetyl oder Thiazolylylthioacetyl, ein anorganischer Säurerest, z. B. Sulfat oder Phosphat, oder ein Salz davon mit einer organischen Base, z. B. Pyridin, Diäthanolamin, ein Alkalimetall, z. B. Natrium, Kalium, ein Erdalkalimetall, z. B. Calcium, Barium, Aluminium oder Wismut.

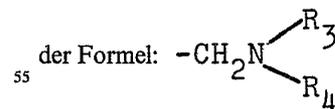
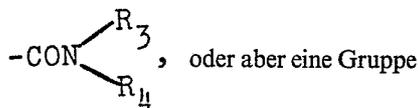
R_2 ist beispielsweise das Wasserstoffatom, ein Alkalimetall, z. B. Natrium oder Kalium, ein Erdalkalimetall, z. B. Calcium oder Barium, ein ein Salz zu bilden vermögendes Metallatom, z. B. Aluminium oder Wismut, eine ein Salz zu bilden vermögende organische Base, z. B. Pyridin oder Diäthanolamin.

R^3 und R^4 , welche gleich oder verschieden sein können, sind Wasserstoffatome, Alkylreste mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, z. B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, n-Pentyl, Hexyl oder Octyl, Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen mit einem heterocyclischen Substituenten, z. B. 1-Pyrrolidinylmethyl, 1-Pyrrolidinyläthyl, 1-Pyrrolidinylpropyl, 1-Pyrrolidinylbutyl, Piperidinomethyl, Piperidinoäthyl, Piperidinobutyl, Morpholinomethyl, Morpholinoäthyl, Morpholinopropyl, Morpholinobutyl, 4-Phenyl-1-piperazinylmethyl, 4-(p-Methoxyphenyl)-1-piperazinyläthyl, 4-(2-Hydroxyäthyl)-1-piperazinylpropyl oder 4-

Wasserstoff, ein ein Salz zu bilden vermögendes Metallatom oder eine organische Base ist, oder eine Gruppe der Formel:

Methyl-1-piperazinylbutyl, eine Arylgruppe, z. B. eine Phenylgruppe, welche gegebenenfalls als Substituenten einen Alkylrest mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, z. B. Methyl oder Äthyl, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, z. B. Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy oder Isopropoxy, oder Halogen, z. B. Chlor, Brom oder Fluor, im aromatischen Ring enthält, eine Aralkylgruppe, z. B. Benzyl, Phenyläthyl oder Phenylpropyl, welche eine Kohlenstoffkette mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen aufweist und gegebenenfalls als Substituenten mindestens einen Alkylrest mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, z. B. Methyl oder Äthyl, ein Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, z. B. Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy oder Isopropoxy, oder ein Halogen, z. B. Chlor, Brom oder Fluor, im aromatischen Ring aufweist, oder eine durch R^3 und R^4 gebildete cyclische Gruppe, z. B. 1-Pyrrolidinyl, Piperidino, Morpholino, 4-Methyl-1-piperazinyl, 4-Phenyl-1-piperazinyl, 4-(p-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl, 4-(3,4-Methylenedioxybenzyl)-1-piperazinyl, 4-(2-Hydroxyäthyl)-1-piperazinyl, 2-Imidazolin-1-yl und 1-Indolyl.

Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind solche, worin R^1 das Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit einem Heteroatom in der Kohlenstoffkette und 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine aliphatische Acylgruppe mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine aliphatische Acylgruppe mit einer Carboxylgruppe oder ein Salz davon, und zwar mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine aliphatische Acylgruppe mit einem Heteroatom in der Kohlenstoffkette und 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine aromatische Acylgruppe, eine heterocyclische Acylgruppe mit 1 oder 2 Heteroatomen, eine heterocyclische Acylgruppe mit einer heterocyclischen Gruppe mit 1 oder 2 Heteroatomen und 2 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Kohlenstoffkette oder ein Schwefelsäurerest oder ein Salz davon bedeutet, und worin R^2 das Wasserstoffatom, ein Metallatom, eine ein Salz zu bilden vermögende organische Base bedeutet, oder aber eine Gruppe der folgenden Formel darstellt:



bedeutet, worin R_3 und R_4 , welche gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, Alkylreste mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkylreste mit einer 1 bis 2 Heteroatome enthaltenden heterocyclischen Gruppe, welche 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten, bedeuten oder aber R_3 und R_4 zusammen einen gegebenenfalls ein anderes Heteroatom aufweisenden, 5- oder 6gliedrigen Ring bedeuten und n eine ganze Zahl von 0 bis 2 bedeutet.

Unter die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I fallen dank der Konfiguration der Doppelbindung eine Anzahl von geometrischen Isomeren. Diese Konfiguration

wird gemäss der E,Z-Definition nach der Nomenklatur von IUPAC in The Journal of Organic Chemistry, 35, 2849 (1970) zum Ausdruck gebracht. In der obigen allgemeinen Formel I werden alle diese isomeren Formen und Mischungen davon in einer einzigen Formel wiedergegeben, doch soll die Erfindung keineswegs auf diese Formel beschränkt sein.

Es wurden während manchen Jahren Versuche mit Polyprenylderivaten bezüglich ihrer pharmakologischen Wirksamkeit durchgeführt. Diesbezüglich sei auf die amerikanische Patentanmeldung Serial No. 633 097 vom 18. November 1975 verwiesen. Aufgrund von weiteren Versuchen mit verschiedenen homologen Verbindungen und Derivaten der zuvor entwickelten Polyprenylverbindungen wurde nun festgestellt, dass die neuen Polyprenylverbindungen der obigen allgemeinen Formel I für die Behandlung des peptischen Geschwürs äusserst wirksam sind. Die Erfindung beruht auf dieser Erkenntnis.

Ziel der vorliegenden Erfindung ist daher die Schaffung einer neuen Gruppe von Polyprenylderivaten der obigen Formel I, welche eine ausgeprägte Ulcus verhindernde Wirkung ausüben. Die Wirkungen der erfindungsgemäss erhältlichen Polyprenylderivate, welche die Geschwürsbildung zu unterdrücken vermögen, ergeben sich aus den folgenden Pharmakologischen Vergleichstesten.

(1) Aktivität gegen durch Reserpin hervorgerufene Geschwüre
Testverfahren

Der Test wurde nach dem Verfahren ausgeführt, das von C. Blackmann, D. S. Campion und F. N. Fastier in British Journal of Pharmacology and Chemotherapy, Bd. 14, 112 (1959) beschrieben wurde und folgendermassen ausgeführt wird:

Die Testverbindung wurde intraperitoneal an männliche Mäuse (Stamm ddY, Körpergewicht 28 bis 33 g) verabreicht; 30 Minuten später wurde Reserpin in einer Dosis von 10 mg/kg subkutan verabreicht. 18 Stunden nach der Reserpinverabreichung wurden die Tiere getötet und der Magen isoliert. Der isolierte Magen wurde mit 2 ml 0,5%igem Formalin aufgeblasen und fixiert. Dann wurde der Magen geöffnet, indem man entlang der grösseren Krümmung aufschnitt, und die Geschwürfläche¹ mit einem stereoskopischen Mikroskop gemessen. Die Geschwürflächen der behandelten Gruppen und der Vergleichsgruppen wurden verglichen und die Hemmverhältnisse berechnet.

(2) Aktivität gegen durch Stress hervorgerufene Geschwüre

Die Prüfung ist nach der von S. Yano und M. Harada in The Japanese Journal of Pharmacology 23 (1973), 57 beschriebenen Methode wie folgt durchgeführt worden:

Männliche Mäuse vom ddY-Stamm und 28 bis 32 g Körpergewicht werden unter einengenden Raumverhältnissen in einem Stress-Käfig eingesperrt und während 8 Stunden in vertikaler Stellung bis zur Höhe des Brustbeins in einem Wasserbad bei einer Temperatur von 25 ± 1 °C eingetaucht. Hierauf werden die Tiere getötet, deren Magen entnommen und mit Formalin fixiert und der Ulcus-Index wird ermittelt. Unter Ulcus-Index (in mm) versteht man die Summe der Länge der linearen Ulcera. Die Ulcus-Indices der vorbehandelten Tiergruppe und der Kontrollgruppe werden in Verhältnis zueinander gesetzt und daraus wird die prozentuale Hemmung errechnet. Die zu prüfende Verbindung wird den Tieren unmittelbar vor dem Einsperren und Eintauchen per os verabreicht.

¹ Geschwürfläche (mm²): Summe jeder einzelnen Geschwürfläche (Länge × Breite).

Ergebnisse

In den Tabellen 1 und 2 werden die Wirkung gegen das Reserpin-Ulcus bei intraperitonealer Verabreichung der zu prüfenden Verbindung in einer Dosis von 0,3 Millimol/kg und die Wirkung gegen Stress-Ulcus bei oraler Verabreichung in einer Dosis von 1 Millimol/kg angegeben.

Tabelle 1

10 Wirkung gegen durch Reserpin hervorgerufene Geschwüre

Testverbindung	Anzahl Tiere	Hemmverhältnis (%)
15 Verbindung 1	5	41
Verbindung 2	5	49
Verbindung 3	5	50
Verbindung 4	5	45
Verbindung 6	5	53
20 Verbindung 7	5	82
Verbindung 8	5	49
Verbindung 9	5	91
Verbindung 10	5	75
Verbindung 11	5	55
25 Verbindung 12	5	74
Verbindung 13	5	84
Verbindung 14	5	57
Verbindung 15	5	85
Verbindung 16	5	68
30 Verbindung 17	5	72
Verbindung 18	5	46
Verbindung 19	5	46
Verbindung 20	5	53
Verbindung 21	5	98
35 Verbindung 22	5	74
Verbindung 23	5	71
Verbindung 24	5	46
Verbindung 25	5	60
40 Gefarnat	5	10

Tabelle 2

45 Wirkung gegen durch Stress verursachte Geschwüre

Testverbindung	Anzahl Tiere	Hemmverhältnis (%)
Verbindung 1	10	90
50 Verbindung 2	10	100
Verbindung 3	10	80
Verbindung 4	5	58
Verbindung 5	5	84
Verbindung 8	5	84
55 Verbindung 11	5	73
Verbindung 12	5	89
Verbindung 13	5	67
Verbindung 14	5	95
Verbindung 15	5	67
60 Verbindung 16	5	85
Verbindung 17	5	68
Verbindung 18	5	90
Verbindung 19	5	82
Verbindung 23	10	50
65 Verbindung 25	10	52
Verbindung 26	5	77
Gefarnat	10	52

Verbindung 1

(E,Z,E)- und (E,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraensäure.

Verbindung 2

(E,Z,E)- und (E,E,E)-7-Carboxy-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol.

Verbindung 3

(E,Z,E)- und (E,E,E)-7-Äthoxycarbonyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol.

Verbindung 4

(E,E)- und (Z,E)-N,N-Diäthyl-8-hydroxy-3,7-dimethyl-2,6-octadienamid.

Verbindung 5

4-[(E,E)- und (Z,E)-8-Hydroxy-3,7-dimethyl-2,6-octadienyl]-morpholin.

Verbindung 6

(E,Z,E)- und (E,E,E)-N-Benzyl-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraenamid.

Verbindung 7

(E,Z,E)-, (E,E,E)-, (Z,Z,E)- und (Z,E,E)-N-Äthyl-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraenamid.

Verbindung 8

(E,Z,E)-, (E,E,E)-, (Z,Z,E)- und (Z,E,E)-N-[2-(1-Pyrrolidinyl)-äthyl]-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraenamid.

Verbindung 9

(E,Z,E)- und (E,E,E)-N-(p-Methylphenyl)-7-acetoxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraenamid.

Verbindung 10

1-[(E,Z,E)-, (E,E,E)-, (Z,Z,E)- und (Z,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraenoyl]-pyrrolidin.

Verbindung 11

4-[(E,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraenoyl]-morpholin.

Verbindung 12

1-[(E,Z,E)-, (E,E,E)-, (Z,Z,E)- und (Z,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraenoyl]-4-(2-hydroxyäthyl)-piperazin.

Verbindung 13

(E,Z,E)- und (E,E,E)-N,N-Diäthyl-7-acetoxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraenamid.

Verbindung 14

1-[(E,E)- und (E,Z)-8-Hydroxy-3,7-dimethyl-2,6-octadien-1-yl]-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)-piperazin.

Verbindung 15

1-[(E,Z,E)- und (E,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-yl]-4-phenyl-piperazin.

Verbindung 16

1-[(E,Z,E)- und (E,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-yl]-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)-piperazin.

Verbindung 17

(E,Z,E)- und (E,E,E)-7-Isobutylaminomethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol.

Verbindung 18

(E,Z,E)- und (E,E,E)-7-(3-Piperidinopropylaminomethyl)-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol.

Verbindung 19

(E,Z)-, (E,E)-, (Z,Z)- und (Z,E)-7-Octylaminomethyl-3,11-dimethyl-2,6,10-dodecatrien-1-ol.

Verbindung 20

Natriumsalz von (E,E)-8-Acetoxy-2,6-dimethyl-2,6-octadienyl-1-ol-sulfat.

Verbindung 21

Pyridinsalz von (E,Z,E)- und (E,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol-disulfat.

Verbindung 22

Natriumsalz von (E,Z,E)- und (E,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol-disulfat.

Verbindung 23

Natriumsalz von (E,Z,E)- und (E,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol-disuccinat.

Verbindung 24

(E,Z,E)- und (E,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol-bis-2-thienylacetat.

Verbindung 25

(E,Z,E)- und (E,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol-diisonicotinat.

Verbindung 26

(E,Z,E)- und (E,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol-bis-2-thiazolin-2-ylthioacetat.

Wie aus den obigen Tabellen hervorgeht, sind die der obigen Formel I entsprechenden Verbindungen als Arzneimittel für das Behandeln von peptischen Ulci besonders wertvoll.

Diese Verbindungen lassen sich parenteral durch subkutane oder intramuskuläre Injektion oder oral in Form von Tabletten, Kapseln, Granulaten, Pulvern usw. verabreichen. Die zu verabreichenden Dosierungen schwanken je nach der Bedingung, dem Alter, dem Gewicht, der Anwendungsform usw., wobei die täglichen Dosierungen bei Erwachsenen in einmaliger Verabreichung bei ungefähr 10 bis 1000 mg betragen. Man kann diese Menge täglich in zwei bis vier Portionen aufteilen.

Beispiele von Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I finden sich nachstehend; diese Verbindungen sind aber für die vorliegende Erfindung keineswegs limitierend.

(1) N,N-Diäthyl-8-hydroxy-3,7-dimethyl-2,6-octadienamid und das entsprechende Acetat und Benzoat,

(2) 4-(8-Hydroxy-3,7-dimethyl-2,6-octadienoyl)-morpholin und das entsprechende Acetat und Benzoat,

(3) 1-(8-Hydroxy-3,7-dimethyl-2,6-octadienoyl)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)-piperazin und das entsprechende Acetat und Benzoat,

(4) 1-(7-Hydroxymethyl-3,11-dimethyl-2,6,10-dodecatrienoyl)-piperidin und das entsprechende Acetat und Benzoat,

(5) N-(1-Pyrrolidinylmethyl)-7-hydroxymethyl-3,11-dimethyl-2,6,10-dodecatrienamid und das entsprechende Acetat und Benzoat,

(6) 7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraensäure,

(7) 7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraenamid und das entsprechende Acetat und Benzoat,

(8) N-Benzyl-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraenamid und das entsprechende Acetat und Benzoat,

(9) N-Äthyl-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraenamid und das entsprechende Acetat und Benzoat,

(10) N-[2-(1-Pyrrolidinyl)-äthyl]-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraenamid und das entsprechende Acetat und Benzoat,

(11) N-(p-Methylphenyl)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraenamid und das entsprechende Acetat und Benzoat,

(12) 1-(7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraenoyl)-pyrrolidin und das entsprechende Acetat und Benzoat,

(13) 4-(7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraenoyl)-morpholin und das entsprechende Acetat und Benzoat,

(14) 1-(7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraenoyl)-4-(2-hydroxyäthyl)-piperazin und das entsprechende Mono- oder Diacetat und Mono- oder Di-benzoat,

(15) 1-(7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraenoyl)-4-phenylpiperazin und das entsprechende Acetat und Benzoat,

(16) N,N-Diäthyl-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraenamid und das entsprechende Acetat und Benzoat,

(17) 1-(7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraenoyl)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)-piperazin und das entsprechende Acetat und Benzoat,

(18) 7-Dimethylcarbamoyl-3,11-dimethyl-2,6,10-dodecatrien-1-ol und das entsprechende Acetat und Benzoat,

(19) 7-Morpholinocarbonyl-3,11-dimethyl-2,6,10-dodecatrien-1-ol und das entsprechende Acetat und Benzoat,

(20) 1-(8-Hydroxy-2,6-dimethyl-2,6-octadienoyl)-4-(2-hydroxyäthyl)-piperazin und das entsprechende Diacetat und Dibenzoat,

(21) N-[2-(1-Pyrrolidinyl)-äthyl]-8-hydroxy-2,6-dimethyl-2,6-octadienamid und das entsprechende Acetat und Benzoat,

(22) 1-(8-Hydroxy-3,7-dimethyl-2,6-octadien-1-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)-piperazin und das entsprechende Acetat und Benzoat,

(23) 1-(8-Hydroxy-3,7-dimethyl-2,6-octadien-1-yl)-4-(2-hydroxyäthyl)-piperazin und das entsprechende Mono- oder Diacetat und Mono- oder Dibenzoat,

(24) 1-(8-Hydroxy-2,6-dimethyl-2,6-octadien-1-yl)-indolin und das entsprechende Acetat und Benzoat,

(25) 4-(8-Hydroxy-2,6-dimethyl-2,6-octadien-1-yl)-morpholin und das entsprechende Acetat und Benzoat,

(26) 1-(7-Hydroxymethyl-3,11-dimethyl-2,6,10-dodecatrien-1-yl)-imidazolin-(2) und das entsprechende Acetat und Benzoat,

(27) 1-(7-Hydroxymethyl-3,11-dimethyl-2,6,10-dodecatrien-1-yl)-4-(p-methoxyphenyl)-piperazin und das entsprechende Acetat und Benzoat,

(28) 1-(7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-yl)-4-phenylpiperazin und das entsprechende Acetat und Benzoat,

(29) 1-(7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)-piperazin und das entsprechende Acetat und Benzoat.

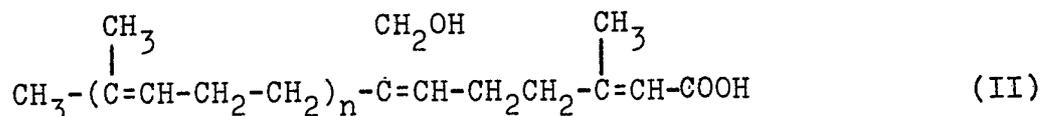
Die oben erwähnten Verbindungen finden sich in Form von verschiedenen geometrischen Isomeren je nach der Konfiguration der Doppelbindungen vor. Daher lassen sich die oben beispielsweise erwähnten Verbindungen in Form von verschiedenen Isomeren und in Form von Mischungen solcher Isomeren nach den nachstehenden Angaben erhalten:

Verbindungen (1), (2), (3), (4), (5), (18), (19), (20), (21), (22), (23), (24), (25), (26), (27): (E,Z)-, (E,E)-, (Z,Z)- und (Z,E)-Isomere.

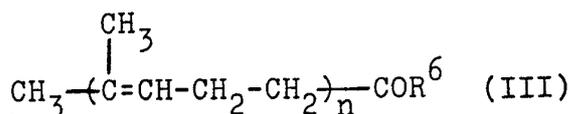
Verbindungen (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16), (17), (20), (21), (22), (28), (29): (E,Z,E)-, (E,E,E)-, (Z,Z,E)- und (Z,E,E)-Isomere.

Verfahren 1

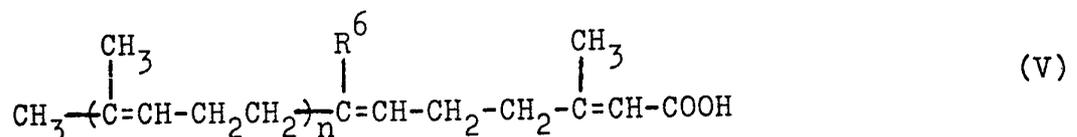
Erfindungsgemäss werden Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel:



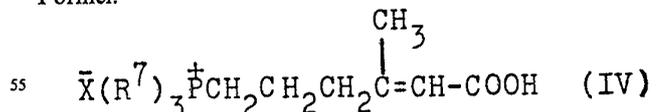
worin n die Zahlen 0 bis 4 bedeutet, dadurch erhalten, dass man eine Verbindung der folgenden Formel:



worin R⁶ eine geschützte Formylgruppe bedeutet und n die obige Bedeutung hat, mit einer Verbindung der folgenden



Formel:



worin R⁷ einen Kohlenwasserstoffrest, z.B. Phenyl oder n-Butyl, und X ein Halogenatom, z.B. Brom oder Jod, bedeuten, in Gegenwart einer Base miteinander umgesetzt, um eine Verbindung der folgenden allgemeinen Formel zu erhalten:

worin R⁶ und n die obigen Bedeutungen haben, worauf man die Schutzgruppe der Formylgruppe beidseitig und anschliessend die freie Formylgruppe reduziert. Die Schutzgruppen unterliegen keinerlei besonderen Einschränkungen, sofern eine Acetalbindung gebildet werden kann. Bevorzugte Beispiele hierfür sind solche Gruppen, welche Dimethoxymethyl, Diäthoxymethyl oder Äthylendioxymethyl usw. zu bilden vermögen.

Bei diesem Arbeitsverfahren erfolgt die Kondensationsreaktion unter Verwendung einer Verbindung der Formel III und einer Verbindung der Formel IV zwecks Herstellung einer Verbindung der Formel V in Gegenwart einer Base und vorzugsweise eines Lösungsmittels. Man kann beliebige Basen verwenden, welche für die Wittigreaktion verwendet werden. Bevorzugt werden Alkalimetallhydridverbindungen, z. B. Natriumhydrid, Alkalimetallamidverbindungen, z. B. Natriumamid oder Kaliumamid, und Alkalimetallalkoholatverbindungen, z. B. Kalium-tert.-butoxyd. Auch bezüglich des Lösungsmittels kann man beliebige Lösungsmittel verwenden, sofern sie an der Reaktion nicht teilnehmen. Bevorzugt werden Äther, wie z. B. Äthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan und 1,2-Dimethoxyäthan, aromatische Kohlenwasserstoffe, z. B. Benzol oder Toluol, aliphatische Dialkylamine, z. B. Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, oder aber Dimethylsulfoxyd. Die Reaktionstemperatur ist auch nicht von besonderer Bedeutung, doch wird man vorzugsweise bei ungefähr 0 bis 60 °C arbeiten. Ferner erfolgt die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart eines inerten Gasstromes, z. B. in Gegenwart von Stickstoff, Helium oder Argon. Besonders bevorzugte Massnahmen für diese Umsetzung sind die folgenden: eine Verbindung der obigen allgemeinen Formel III, eine solche der allgemeinen Formel IV und eine Base, z. B. Natriumhydrid, werden in einem inerten Gasstrom, z. B. Argon, dem organischen Lösungsmittel, z. B. Dimethylsulfoxyd, zugesetzt, worauf man das Gemisch auf 50 bis 55 °C erhitzt. Die Reaktionsdauer hängt weitgehend von der Art der verwendeten Base und der Reaktionstemperatur ab, liegt aber im allgemeinen zwischen 2 und 10 Stunden.

Nach beendeter Umsetzung kann man die gewünschte Verbindung der obigen allgemeinen Formel V aus dem Reaktionsgemisch in an sich bekannter Weise gewinnen. So kann man beispielsweise nach beendeter Umsetzung das Reaktionsgemisch in Eiswasser giessen, hierauf mit Salzsäure oder Essigsäure neutral stellen und anschliessend mit einem organischen Lösungsmittel, wie z. B. n-Hexan, extrahieren. Die organische Lösungsmittelschicht wird dann gewaschen und getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wird die gewünschte Verbindung erhalten.

Zur Entfernung der Schutzgruppe von der Formylgruppe wird man vorzugsweise die Verbindung der Formel V mit einer Säure behandeln. Als bevorzugte Säuren für diesen Zweck kann man organische Säuren, z. B. Ameisensäure, Essigsäure oder Propionsäure, sowie anorganische Säuren, wie Salzsäure oder Schwefelsäure, verwenden. Diese Umsetzung erfolgt in Wasser oder in einem wässrigen organischen Lösungsmittel. Bevorzugte wässrige organische Lösungsmittel sind wässrige Alkohole, z. B. wässriges Methanol oder wässriges Äthanol, oder wässrige Äther, z. B. wässriges Tetrahydrofuran oder wässriges Dioxan. Die Reaktionstemperatur ist nicht von Bedeutung, doch wird man im allgemeinen mit Vorteil bei ungefähr Zimmertemperatur arbeiten.

Nach beendeter Umsetzung kann man die nach dem Beisetzigen der Schutzgruppe für die Formylgruppe erhaltene Verbindung in an sich bekannter Weise aus dem Reaktionsgemisch gewinnen. So kann man nach beendeter Umsetzung das Reaktionsgemisch beispielsweise mit einem organischen Lösungsmittel, z. B. n-Hexan, extrahieren. Die organische

Lösungsmittelschicht wird dann gewaschen und getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels gelangt man zur gewünschten Verbindung.

Die Reduktion der nach den obigen Angaben erhaltenen, eine Formylgruppe tragenden Verbindung erfolgt zweckmässig dadurch, dass man eine solche Verbindung mit einem Reduktionsmittel in Gegenwart eines Lösungsmittels behandelt.

Dabei kann man ein beliebiges Reduktionsmittel verwenden, vorausgesetzt, dass es lediglich die Formylgruppe in die Hydroxymethylgruppe überzuführen vermag, ohne aber andere Teile der Verbindung irgendwie zu beeinflussen. Bevorzugt hierfür sind Alkalimetallhydridkomplexverbindungen, z. B. Natriumborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid oder Kaliumborhydrid, sowie Aluminiumtriisopropoxyd. Hierfür kann man beliebige Lösungsmittel verwenden, vorausgesetzt, dass sie sich an der Umsetzung nicht beteiligen. Verwendet man ein Alkalimetallhydridkomplexsalz, so wird man vorzugsweise einen Alkohol, z. B. Methanol oder Äthanol, oder einen Äther, z. B. Äthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan, verwenden. Verwendet man Aluminiumtriisopropoxyd, so wird man Isopropanol verwenden.

Nach beendeter Umsetzung wird die gewünschte Verbindung in an sich bekannter Weise aus dem Reaktionsgemisch gewonnen. So kann man nach beendeter Umsetzung das überschüssige Reaktionsmittel beispielsweise zersetzen und mit einem organischen Lösungsmittel, z. B. n-Hexan, extrahieren. Der Extrakt wird gewaschen und getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wird die gewünschte Verbindung erhalten.

Die so erhaltene Verbindung der obigen allgemeinen Formel II kann dann in an sich bekannter Weise mit Hilfe von Metallen oder organischen Basen in ein entsprechendes Salz übergeführt werden. Ferner kann man solche Verbindungen in an sich bekannter Weise, z. B. durch Säulenchromatographie oder durch Dünnschichtchromatographie nötigenfalls weiter reinigen.

Verfahren 2

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, worin R¹ Wasserstoff und B die Carbamoylgruppe der oben definierten Art bedeuten, werden durch Amidierung der Carboxylgruppe der erhaltenen gewünschten Verbindung, wie sie nach dem vorgenannten Verfahren 1 erhalten worden ist, hergestellt.

Die Umsetzung erfolgt zweckmässig durch direkte Kontaktnahme der Verbindung, welche eine Carboxylgruppe aufweist, mit einem Amin in Gegenwart oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels oder durch Überführung einer solchen Verbindung in ein für die Amidsynthese üblicherweise verwendbares Zwischenprodukt, wie z. B. Säurechlorid, Säureanhydrid, Säureazid, in Gegenwart oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels und bei anschliessender Behandlung mit einem Amin. Als Reagens für das Zwischenprodukt zwecks Erleichterung der Amidierung kann man Dicyclohexylcarbodiimid, Chlorkohlensäureäthylester, p-Toluolsulfonylchlorid, Thionylchlorid, Oxalylchlorid oder Diphenylphosphorsäureazid verwenden. Man kann beliebige Lösungsmittel verwenden, vorausgesetzt, dass sie an der Reaktion nicht teilnehmen. Bevorzugt werden Äther, wie Äthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan oder 1,2-Dimethoxyäthan, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol oder Toluol, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylchlorid oder Chloroform, oder Carbonsäureester, wie z. B. Äthylacetat. Die Reaktionstemperatur liegt im Falle der direkten Amidierung zwischen Zimmertemperatur und 150 °C und im Falle der Bildung des Zwischenproduktes zwischen 0 °C und ungefähr Zimmertemperatur. Die Reaktionsdauer wird weit-

gehend von der Art des zu bildenden Zwischenproduktes und von der Reaktion abhängen, liegt aber gewöhnlich zwischen 2 und 10 Stunden.

Nach beendeter Umsetzung kann man die bei der Amidierung erhaltene, gewünschte Verbindung in an sich bekannter Weise aus dem Reaktionsgemisch gewinnen. So kann man beispielsweise nach beendeter Umsetzung Wasser dem Reaktionsgemisch zusetzen und hierauf mit einem organischen Lösungsmittel, wie Chloroform, extrahieren. Die erhaltene organische Lösungsmittelschicht wird mit verdünnter Säure und mit verdünntem Alkali gewaschen und getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels aus dem Extrakt wird das gewünschte Produkt erhalten. Die so erhaltene gewünschte Verbindung kann nötigenfalls in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Säulenchromatographie oder Dünnschichtchromatographie, weiter gereinigt werden.

Verfahren 3

Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, worin R^1 Wasserstoff und B die Aminomethylgruppe der oben definierten Art bedeuten, werden durch Reduktion der Carbamoylgruppe in der nach dem Verfahren 2 erhaltenen Endverbindung erhalten.

Diese Umsetzung kann dadurch bewirkt werden, dass man die Verbindung, welche eine Carbamoylgruppe enthält, mit einem Reduktionsmittel in Gegenwart eines Lösungsmittels behandelt. Als Reduktionsmittel kann man beliebige Reduktionsmittel verwenden, sofern ein solches Reduktionsmittel ohne irgendwelche Beeinflussung anderer Teile der Verbindungen lediglich die Carbamoylgruppe in die Aminomethylgruppe überzuführen vermag. Bevorzugt werden Aluminiumhydridverbindungen, wie z. B. Aluminiumhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Aluminiumhydrid-diisobutoxyd, Lithiumaluminium-bis-(2-methoxyäthoxyd), sowie Borhydridverbindungen, wie Natriumborhydrid. Als Lösungsmittel kann man vorzugsweise Äther, z. B. Äthyläther oder Tetrahydrofuran, oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie z. B. Benzol oder Toluol, einsetzen. Die Reaktionstemperatur ist nicht von besonderer Bedeutung, doch wird man die Umsetzung vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen -10°C und ungefähr Zimmertemperatur durchführen.

Nach beendeter Umsetzung kann man die durch die Reduktion erhaltene, gewünschte Verbindung in an sich bekannter Weise aus dem Reaktionsgemisch gewinnen. So kann man beispielsweise nach beendeter Umsetzung Äthylacetat dem Reaktionsgemisch zusetzen, wodurch das überschüssige Reduktionsmittel zersetzt wird. Der entstandene Niederschlag lässt sich dann abfiltrieren. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels aus dem Filtrat wird die gewünschte Verbindung erhalten. Die so erhaltene Verbindung kann nötigenfalls in an sich bekannter Weise, z. B. durch Säulenchromatographie oder Dünnschichtchromatographie, weiter gereinigt werden.

Verfahren 4

Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, worin R^1 eine Acyloxymethyl- oder Alkyloxymethylgruppe der oben definierten Art bedeuten, werden dadurch erhalten, dass man die Hydroxylgruppe einer Verbindung, welche eine Hydroxymethylgruppe enthält und nach einem der obigen Verfahren 1 bis 3 erhalten worden ist, acyliert oder alkyliert.

Bei dieser Arbeitsweise kann man die Umsetzung so durchführen, dass man die eine Hydroxylgruppe aufweisende Verbindung mit einem Acylierungsmittel in Gegenwart oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels in Berührung bringt. Hierbei kann man beliebige Acylierungsmittel verwenden, vorausgesetzt, dass sie solcher Art sind, dass sie im

allgemeinen für die Acylierung einer Hydroxylgruppe Verwendung finden. Bevorzugt für diesen Zweck werden Säureanhydride, wie Essigsäureanhydrid, Propionsäureanhydrid, Bernsteinsäureanhydrid oder Glutarsäureanhydrid, oder Säurechloride, wie Acetylchlorid, Acetylbromid, Butyrylchlorid, Isobutyrylchlorid, Benzoylchlorid, 2-Thienylacetylchlorid oder Isonicotinoylchlorid, oder Salze von anorganischen Säuren mit organischen Basen, wie z. B. Schwefelsäureanhydrid-Pyridin-Reagens. Soll das Säureanhydrid oder das Säurehalogenid als Acylierungsmittel dienen, so erfolgt die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart einer Base. Als Basen kommen beispielsweise organische Basen, wie Triäthylamin, Pyridin, Picolin oder Lutidin, anorganische Basen, wie z. B. Alkalimetallhydroxyde, wie Natriumhydroxyd oder Kaliumhydroxyd, oder Alkalimetallcarbonate, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder aber Alkalimetallsalze organischer Säuren, wie z. B. Natriumacetat oder Kaliumacetat, in Frage. Für die Herstellung von Verbindungen, welche eine heterocyclische, aliphatische Acylgruppe enthalten, z. B. Thiazolythioacetyl, erfolgt die Acylierung unter Verwendung eines aliphatischen, halogenhaltigen Säurehalogenids, wie z. B. Chloracetylchlorid oder Bromacetylbromid, worauf man das so erhaltene halogenacylierte Produkt mit einer heterocyclischen Verbindung, z. B. 2-Mercapto-2-thiazolin, in Gegenwart einer Base, wie Natriumhydrid, in bekannter Weise umsetzt.

Für diesen Zweck kann man ein beliebiges Lösungsmittel verwenden, vorausgesetzt, dass dasselbe an der Reaktion nicht teilnimmt. Bevorzugt werden Wasser, Äther, wie Äthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylchlorid oder Chloroform, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol oder Toluol, oder aber heterocyclische Basen, wie Pyridin oder Picolin. Auch die Reaktionstemperatur kann beliebig verwendet werden, doch wird man Temperaturen im Bereiche von zwischen 0 und 80°C den Vorzug geben. Die Reaktionsdauer ist weitgehend von der Art des Acylierungsmittels und der Reaktionstemperatur abhängig. Im allgemeinen erfolgt diese Umsetzung während 2 bis 10 Stunden.

Nach beendeter Umsetzung kann man die gewünschte Verbindung in bekannter Weise aus dem Reaktionsgemisch gewinnen. So kann man beispielsweise nach erfolgter Umsetzung das Reaktionsgemisch in Eiswasser gießen und dann mit einem organischen Lösungsmittel, wie Äthyläther, extrahieren. Die organische Lösungsmittelschicht wird anschließend gewaschen und getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels aus dem Extrakt wird die gewünschte Verbindung gewonnen. Die so erhaltene Verbindung lässt sich nötigenfalls nach bekannten Methoden, z. B. durch Säulenchromatographie oder durch Dünnschichtchromatographie, weiter reinigen. Im Falle von anorganischen Säuren oder dibasischen Säureestern wird die gewünschte Verbindung mittels Metallen oder organischen Basen, wie oben erwähnt, in die entsprechenden Salze überführt.

Bei diesem Verfahren kann man die Umsetzung dadurch bewirken, dass man die eine Hydroxylgruppe tragende Verbindung mit einem Alkylierungsmittel in Gegenwart oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels behandelt. Hierfür kann man beliebige Alkylierungsmittel verwenden, vorausgesetzt, dass sie zu jenen gehören, welche im allgemeinen für die Alkylierung einer Hydroxylgruppe geeignet sind. Bevorzugt werden Alkylhalogenide und Dehydrohalogenierungsmittel. Beispiele von Halogeniden sind Methylchlorid, Methylbromid, Methyljodid, Äthyljodid, n-Propyljodid, Isopropyljodid, n-Butyljodid, Isobutyljodid, Hexyljodid oder Octyljodid. Als Dehydrohalogenierungsmittel kommen beispielsweise Metalloxyde, wie Silberoxyd, Calciumoxyd oder

Bariumoxyd, Metallhydride, wie Natriumhydrid oder Calciumhydrid, oder Metallamide, wie Natriumamid oder Kaliumamid, in Frage. Als Lösungsmittel kann man beliebige Lösungsmittel verwenden, vorausgesetzt, dass dieselben an der Reaktion nicht teilnehmen. Bevorzugt sind Äther, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol oder Toluol, Dialkylamide aliphatischer Carbonsäuren, wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, und Dimethylsulfoxyd. Auch die Reaktionstemperatur kann beliebig gewählt werden, liegt aber im allgemeinen in der Nähe der Zimmertemperatur. Die Reaktionsdauer schwankt je nach der Art des verwendeten Alkylierungsmittels usw. Die Dauer liegt gewöhnlich bei 5 bis 90 Stunden.

Bei dieser Alkylierungsreaktion kann die carboxylgruppenhaltige Verbindung gleichzeitig die veresterte Verbindung liefern.

Nach beendeter Umsetzung kann man die gewünschte Verbindung in üblicher Weise aus dem Reaktionsgemisch gewinnen. So kann man beispielsweise nach erfolgter Umsetzung das überschüssige Alkylhalogenid durch Verdampfen aus dem Reaktionsgemisch entfernen. Der Rückstand wird alsdann mit Wasser versetzt, worauf man das Gemisch mit einem organischen Lösungsmittel, wie z. B. n-Hexan, extrahiert. Die organische Lösungsmittelschicht wird gewaschen und getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels erhält man die gewünschte Verbindung. Die so erhaltene Verbindung kann nötigenfalls nach bekannten Methoden, z. B. Säulenchromatographie oder Dünnschichtchromatographie, weiter gereinigt werden.

Die Erfindung sei durch die folgenden Beispiele und Bezugsbeispiele erläutert.

Beispiel 1

(E,Z,E)- und (E,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraensäure

Eine Suspension von 14,1 g (E)-4-Methyl-5-carboxy-4-penten-1-yl-triphenylphosphoniumbromid, 8,4 g (E)-1,1-Dimethoxy-6,10-dimethyl-5,9-undecadien-2-on und 2,5 g 63,8%igem Natriumhydrid in 30 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxyd wird während 2½ Stunden bei 50 bis 55 °C gerührt und dann mit 40 ml einer Mischung von Essigsäure und Wasser (im Mischungsverhältnis 5:1) versetzt. Das so erhaltene Gemisch wird anschliessend während 30 Minuten bei der gleichen Temperatur gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch viermal mit n-Hexan extrahiert und die Extrakte werden anschliessend gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und schliesslich das Lösungsmittel abdestilliert. Auf diese Weise erhält man 10,4 g einer gelben, öligen Substanz. Das erhaltene Öl wird in 50 ml Äthanol gelöst, worauf man die so erhaltene Lösung bei 5 bis 10 °C mit 1,2 g Natriumborhydrid versetzt und das entstandene Gemisch während 1 Stunde rührt. Das so erhaltene Reaktionsgemisch wird mit Äthyläther und mit Wasser versetzt und nach dem Rühren die wässrige Schicht abgetrennt und mit Salzsäure unter Eiskühlung neutralisiert. Die so ausgeschiedene, ölige Substanz wird mit Äther extrahiert und der Extrakt mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, wobei man 3,98 g des Endproduktes erhält.

NMR-Spektrum δ ppm (CDCl_3):

1,56 (6H, Singulett),
1,67 (3H, Singulett),
1,96 (3H, Singulett),
1,8–2,4 (12H, Multipllett),
4,01, 4,11 (2H, Singulett),
4,9–5,5 (3H, Multipllett),
5,67 (1H, Singulett),

IR-Spektrum ν cm^{-1} (flüssiger Film):
3600–2400, 1695, 1640, 1440, 1375, 1240.

Beispiel 2

(E,Z,E)-, (E,E,E)-, (Z,Z,E)- und (Z,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraensäure

Die Umsetzung von 23,5 g (E)- und (Z)-4-Methyl-5-carboxy-4-penten-1-yl-triphenylphosphoniumbromid, 12,7 g (E)-1,1-Dimethoxy-6,10-dimethyl-5,9-undecadien-2-on und 4,2 g 63,8%igem Natriumborhydrid in 50 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxyd erfolgt nach den Angaben in Beispiel 1, worauf man mit 2,0 g Natriumborhydrid in 70 ml Äthanol reduziert. Auf diese Weise erhält man 6,50 g des gewünschten Endproduktes.

NMR-Spektrum δ ppm (CDCl_3):

1,56 (6H, Singulett),
1,67 (3H, Singulett),
1,80, 1,96 (3H, Singulett),
1,8–2,4 (12H, Multipllett),
4,01, 4,11 (2H, Singulett),
4,9–5,5 (3H, Multipllett),
5,67 (1H, Singulett),

IR-Spektrum ν cm^{-1} (flüssiger Film):
3600–2400, 1695, 1640, 1440, 1375, 1240.

Beispiel 3

(E,Z,E)- und (E,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraenamid

Zu einer Lösung von 400 mg (E,Z,E)- und (E,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraensäure in 10 ml wasserfreiem Dichlormethan gibt man 0,15 ml Triäthylamin und anschliessend 0,17 ml Chlorkohlensäureäthylester bei 0 °C hinzu. Das Reaktionsgemisch wird während 30 Minuten gerührt. Dann wird trockenes Ammoniakgas während 20 Minuten in das Reaktionsgemisch eingeleitet, worauf man das Reaktionsgemisch während 30 Minuten rührt. Hierauf wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und mit Äthyläther extrahiert. Die Ätherschicht wird mit wässrigem Natriumhydrogencarbonat und hierauf mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand durch Dünnschichtchromatographie unter Verwendung von Kieselgel abgetrennt, wobei man 191 mg des Endproduktes und 110 mg der als Ausgangsmaterial verwendeten Carbonsäure gewinnt.

NMR-Spektrum δ ppm (CDCl_3):

1,60 (6H, Singulett),
1,65 (3H, Singulett),
1,97 (3H, Singulett),
1,9–2,4 (12H, Multipllett),
4,00, 4,10 (2H, Singulett),
4,9–5,6 (3H, Multipllett),
5,63 (1H, Singulett),

IR-Spektrum ν cm^{-1} (flüssiger Film):
3320, 3180, 1670, 1640, 1605, 1440, 1370, 1305, 1000.

Beispiel 4

(E,E)- und (Z,E)-N,N-Diäthyl-8-hydroxy-3,7-dimethyl-2,6-octadienamid

Man arbeitet in der gleichen Weise wie in Beispiel 3, führt aber die Umsetzung und die Nachbehandlung durch, indem man 1,0 g (E,E)- und (Z,E)-8-Hydroxy-3,7-dimethyl-2,6-octadiensäure, 0,9 ml Triäthylamin, 0,62 ml Chlorkohlensäureäthylester und 0,67 ml Diäthylamin in 20 ml Dichlormethan verwendet. Auf diese Weise erhält man 850 mg des gewünschten Endproduktes.

NMR-Spektrum δ ppm (CDCl_3):

1,10 (6H, Triplett),
1,61 (3H, Singulett),
1,84 (3H, Singulett),
2,1–2,3 (4H, Multiplett),
3,1–3,5 (4H, Multiplett),
3,90 (2H, Singulett),
5,1–5,5 (1H, Multiplett),
5,74 (1H, Singulett),

IR-Spektrum ν cm^{-1} (flüssiger Film):

3400, 1650, 1610, 1440, 1380, 1365, 1270, 1220, 1140, 1075, 1020.

Beispiel 5

4-[(E,E)- und (Z,E)-8-Hydroxy-3,7-dimethyl-2,6-octadienoyl]-morpholin

Man arbeitet in der gleichen Weise wie in Beispiel 3, führt aber die Umsetzung und die Nachbehandlung so durch, dass man 1,0 g (E,E)- und (Z,E)-8-Hydroxy-3,7-dimethyl-2,6-octadiensäure, 0,9 ml Triäthylamin, 0,62 ml Chlorkohlensäureäthylester und 0,60 ml Morpholin in 20 ml Dichlormethan zur Anwendung bringt. Auf diese Weise erhält man 800 mg des gewünschten Endproduktes.

NMR-Spektrum δ ppm (CDCl_3):

1,64 (3H, Singulett),
1,85 (3H, Singulett),
2,1–2,4 (4H, Multiplett),
3,58 (8H, Singulett),
3,92 (2H, Singulett),
5,1–5,5 (1H, Multiplett),
5,70 (1H, Singulett).

Beispiel 6

1-[(E,E)- und (Z,E)-8-Hydroxy-3,7-dimethyl-2,6-octadienoyl]-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)-piperazin

Man arbeitet in der gleichen Weise wie in Beispiel 3, führt aber die Umsetzung und die Nachbehandlung so durch, dass man 3,0 g (E,E)- und (Z,E)-8-Hydroxy-3,7-dimethyl-2,6-octadiensäure, 3,0 ml Triäthylamin, 2,1 g Chlorkohlensäureäthylester und 2,7 g 1-(3,4-Methylenedioxybenzyl)-piperazin in 40 ml Dichlormethan verwendet. Auf diese Weise erhält man 2,7 g des Endproduktes.

NMR-Spektrum δ ppm (CDCl_3):

1,58 (3H, Singulett),
1,75 (3H, Singulett),
2,0–2,5 (8H, Multiplett),
3,41 (2H, Singulett),
3,3–3,7 (4H, Multiplett),
3,86 (2H, Singulett),
5,1–5,5 (1H, Multiplett),
5,65 (1H, Singulett),
5,88 (2H, Singulett),
6,68, 6,80 (3H),

IR-Spektrum ν cm^{-1} (flüssiger Film):

3400, 1610, 1490, 1440, 1240, 1035, 1000, 930.

Beispiel 7

(E,Z,E)- und (E,E,E)-N-Benzyl-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraenamid

Eine Lösung von 1,0 g (E,Z,E)- und (E,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraensäure in 10 ml Äthylacetat wird mit 0,41 ml Benzylamin, 0,84 ml Diphenylphosphorsäureazid und anschließend mit 0,5 ml Triäthylamin unter Eiskühlung versetzt und das Reaktionsgemisch während 5 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch mit Äthyläther verdünnt, nacheinander mit verdünnter Salzsäure, wässrigem Natriumhydrogencarbonat und

Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, wobei man eine ölige Substanz erhält, welche nach dem Reinigen durch Säulenchromatographie unter Verwendung von 25 g Kieselgel 960 mg des Endproduktes liefert.

NMR-Spektrum δ ppm (CDCl_3):

1,56 (6H, Singulett),
1,65 (3H, Singulett),
1,97 (3H, Singulett),
1,9–2,3 (12H, Multiplett),
3,95 (2H, breites Singulett),
4,86 (2H, Dublett),
4,8–5,2 (3H, Multiplett),
5,54 (1H, Singulett),
7,18 (5H, Singulett),

IR-Spektrum ν cm^{-1} (flüssiger Film):

3300, 1660, 1630, 1540, 1500, 1245, 1175.

Beispiel 8

(E,Z,E)-, (E,E,E)-, (Z,Z,E)- und (Z,E,E)-N-Äthyl-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraenamid

Man arbeitet in der gleichen Weise wie in Beispiel 7, führt aber die Umsetzung und die Nachbehandlung so durch, dass man 1,1 g (E,Z,E)-, (E,E,E)-, (Z,Z,E)- und (Z,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraensäure, 3,50 mg Äthylamin-hydrochlorid, 0,80 ml Diphenylphosphorsäureazid und 1,0 ml Triäthylamin in 6,0 ml N,N-Dimethylformamid verwendet. Auf diese Weise erhält man 780 mg des Endproduktes.

NMR-Spektrum δ ppm (CDCl_3):

1,12 (3H, Triplett),
1,58 (6H, Singulett),
1,66 (3H, Singulett),
1,81, 1,97 (3H, Singulett),
1,9–2,4 (12H, Multiplett),
3,28 (2H, Multiplett),
4,00, 4,10 (2H, Singulett),
4,9–5,4 (3H, Multiplett),
5,55 (1H, Singulett),

IR-Spektrum ν cm^{-1} (flüssiger Film):

3300, 1660, 1630, 1550, 1260, 1010.

Beispiel 9

(E,Z,E)-, (E,E,E)-, (Z,Z,E)- und (Z,E,E)-N-(2-Pyrrolidinoäthyl)-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraenamid

Man arbeitet in der gleichen Weise wie in Beispiel 7, führt aber die Umsetzung so durch, indem man 1,0 g (E,Z,E)-, (E,E,E)-, (Z,Z,E)- und (Z,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraensäure und 450 mg 1-(2-Aminoäthyl)-pyrrolidin in 6,0 ml N,N-Dimethylformamid verwendet und das Reaktionsgemisch mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit wässrigem Natriumhydrogencarbonat gewaschen und mit verdünnter Salzsäure extrahiert. Die salzsaure Schicht wird durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat neutral gestellt und dann mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie unter Verwendung von 20 g Aluminiumoxyd gereinigt, wobei man 1,0 g des gewünschten Endproduktes erhält.

NMR-Spektrum δ ppm (CDCl_3):

1,56 (6H, Singulett),
1,65 (3H, Singulett),
1,80, 1,96 (3H, Singulett),
1,4–1,9 (4H, Multiplett),

1,9–2,3 (12H, Multiplett),
2,3–2,8 (4H, Multiplett),
3,0–3,5 (4H, Multiplett),
3,95, 4,05 (2H, Singulett),
4,9–5,5 (3H, Multiplett),
5,65 (1H, Singulett),

IR-Spektrum ν cm^{-1} (flüssiger Film):
3400, 1665, 1630, 1540, 1255, 1185, 925.

Beispiel 10

1-[(E,Z,E)-, (E,E,E)-, (Z,Z,E)- und (Z,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraenoyl]-pyrrolidin

Man arbeitet in der gleichen Weise wie in Beispiel 7, führt aber die Umsetzung und die Nachbehandlung so durch, dass man 1,1 g (E,Z,E)-, (E,E,E)-, (Z,Z,E)- und (Z,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraensäure, 0,36 ml Pyrrolidin und 0,97 ml Diphenylphosphorsäureazid in 6 ml N,N-Dimethylformamid verwendet, wobei man 820 mg des Endproduktes erhält.

NMR-Spektrum δ ppm (CDCl_3):
1,60 (6H, Singulett),
1,65 (3H, Singulett),
1,86 (3H, Singulett),
1,4–2,7 (16H, Multiplett),
3,2–4,7 (4H, Multiplett),
4,4–5,5 (3H, Multiplett),
5,23 (1H, Singulett),

IR-Spektrum ν cm^{-1} (flüssiger Film):
3400, 1655, 1610, 1450, 1380, 1350, 1020, 840.

Beispiel 11

4-[(E,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraenoyl]-morpholin

Man arbeitet in der gleichen Weise wie in Beispiel 3, führt aber die Umsetzung und die Nachbehandlung so durch, dass man 400 mg (E,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraensäure, 0,16 ml Triäthylamin, 0,13 ml Chlorkohlensäureäthylester und 0,20 ml Morpholin in 10 ml Dichlormethan verwendet. Auf diese Weise erhält man 210 mg des Endproduktes.

NMR-Spektrum δ ppm (CDCl_3):
1,56 (6H, Singulett),
1,61 (3H, Singulett),
1,80 (3H, Singulett),
1,9–2,5 (12H, Multiplett),
3,53 (8H, Singulett),
3,94 (2H, Singulett),
4,8–5,5 (3H, Multiplett),
5,65 (1H, Singulett),

IR-Spektrum ν cm^{-1} (flüssiger Film):
3430, 1650, 1610, 1440, 1270, 1240, 1120.

Beispiel 12

1-[(E,Z,E)-, (E,E,E)-, (Z,Z,E)- und (Z,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraenoyl]-4-(2-hydroxyäthyl)-piperazin

Man arbeitet in der gleichen Weise wie in Beispiel 7, führt aber die Umsetzung und die Nachbehandlung so durch, dass man 1,1 g (E,Z,E)-, (E,E,E)-, (Z,Z,E)- und (Z,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraensäure, 460 mg 1-(2-Hydroxyäthyl)-piperazin und 0,80 ml Diphenylphosphorsäureazid in 6 ml N,N-Dimethylformamid verwendet. Auf diese Weise erhält man 870 mg des Endproduktes.

NMR-Spektrum δ ppm (CDCl_3):
1,58 (6H, Singulett),
1,65 (3H, Singulett),

1,82, 1,96 (3H, Singulett),
1,9–2,3 (12H, Multiplett),
2,3–2,7 (6H, Multiplett),
3,3–3,8 (6H, Multiplett),
3,90, 4,05 (2H, Singulett),
4,9–5,4 (3H, Multiplett),
5,70 (1H, Singulett),

IR-Spektrum ν cm^{-1} (flüssiger Film):
3500, 1650, 1610, 1380, 1240, 1190, 1150.

Beispiel 13

1-[(E,Z,E)- und (E,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraenoyl]-4-phenylpiperazin

Man arbeitet in der gleichen Weise wie in Beispiel 7, führt aber die Umsetzung und die Nachbehandlung so durch, dass man 1,0 g (E,Z,E)- und (E,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraensäure, 700 mg 1-Phenylpiperazin und 0,75 ml Diphenylphosphorsäureazid in 6 ml N,N-Dimethylformamid verwendet. Auf diese Weise erhält man 900 mg des Endproduktes.

NMR-Spektrum δ ppm (CDCl_3):
1,57 (6H, Singulett),
1,65 (3H, Singulett),
1,85 (3H, Singulett),
1,9–2,4 (12H, Multiplett),
2,9–3,2 (4H, Multiplett),
3,4–3,9 (4H, Multiplett),
3,98, 4,05 (2H, Singulett),
4,9–5,5 (3H, Multiplett),
5,75 (1H, Singulett),
6,6–7,4 (5H, Multiplett),

IR-Spektrum ν cm^{-1} (flüssiger Film):
3430, 1655, 1620, 1600, 1505, 1500, 1440, 1380, 1340, 1280, 1230, 1180, 1160, 1025, 760.

Beispiel 14

1-[(E,Z,E)- und (E,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraenoyl]-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)-piperazin

Arbeitet man in der gleichen Weise wie in Beispiel 3, wobei man aber die Umsetzung und die Nachbehandlung so durchführt, dass man 1,2 g (E,Z,E)- und (E,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraensäure, 0,53 ml Triäthylamin, 0,47 ml Chlorkohlensäureäthylester und 1,2 g 1-(3,4-Methylenedioxybenzyl)-piperazin in 50 ml Dichlormethan verwendet, so erhält man 830 mg des Endproduktes.

NMR-Spektrum δ ppm (CDCl_3):
1,50 (6H, Singulett),
1,58 (3H, Singulett),
1,74 (3H, Singulett),
1,8–2,5 (16H, Multiplett),
2,46 (1H, Singulett),
3,31 (2H, Singulett),
3,2–3,7 (4H, Multiplett),
3,90, 3,98 (2H, Singulett),
4,8–5,5 (3H, Multiplett),
5,66 (1H, Singulett),
5,86 (2H, Singulett),
6,69 (2H, Singulett),
6,80 (1H, Singulett),

IR-Spektrum ν cm^{-1} (flüssiger Film):
3400, 1650, 1610, 1600, 1490, 1440, 1370, 1240, 1040, 1000.

Methanol gelöst und die Lösung mit 200 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt. Dann wird das Gemisch über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen und anschliessend mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung neutral gestellt. Das Methanol wird abdestilliert und das Ganze mit Äther extrahiert. Die so erhaltene ölige Substanz wird durch Säulenchromatographie gereinigt, wobei man 18,2 g eines Gemisches der (E,Z,E)- und (E,E,E)-Isomeren des gewünschten 7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecate-tren-1-ols erhält.

NMR-Spektrum δ ppm (CCl_4):

1,58 (6H, Singulett),
1,66 (6H, Singulett),
1,9–2,3 (12H, Multiplett),
3,94 (2H, Singulett),
3,97 (2H, Dublett),
5,0–5,3 (4H, Multiplett),

IR-Spektrum ν cm^{-1} (flüssiger Film):

3300, 1665, 1440, 1380, 1000, 840.

10

Beispiel 15

1-[(E,Z,E)- und (E,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-yl]-4-phenylpiperazin

Eine Lösung von 213 mg 1-[(E,Z,E)- und (E,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraenyl]-4-phenylpiperazin, erhalten nach dem obigen Beispiel 13, in 5 ml wasserfreiem Äthyläther wird tropfenweise bei 0 °C einer Lösung von Aluminiumhydrid, hergestellt aus 70 mg Lithiumaluminiumhydrid und 80 mg Aluminiumchlorid in 10 ml wasserfreiem Äthyläther, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird während 30 Minuten bei 0 °C weiter gerührt, worauf man 5%ige Schwefelsäure hinzugibt und das Gemisch anschliessend rührt. Die wässrige Schicht wird abgetrennt, mit einer 5%igen wässrigen Natriumhydroxydlösung neutral gestellt und schliesslich mit Äther extrahiert. Die ätherische Schicht wird mit Wasser gewaschen und getrocknet, worauf man das Lösungsmittel abdestilliert. Auf diese Weise erhält man 120 mg des gewünschten Endproduktes.

NMR-Spektrum δ ppm (CDCl_3):

1,50 (6H, Singulett),
1,53 (6H, Singulett),
1,8–2,3 (12H, Multipllett),
2,3–2,7 (4H, Multipllett),
3,91, 3,99 (2H, Singulett),
4,8–5,4 (4H, Multipllett),
6,5–7,3 (5H, Multipllett),

IR-Spektrum ν cm^{-1} (flüssiger Film):

3300, 1670, 1600, 1580, 1500, 1450, 1380, 1230, 1140, 1000.

Beispiel 16

1-[(E,Z,E)- und (E,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-yl]-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)-piperazin

Eine Lösung von 820 mg 1-[(E,Z,E)- und (E,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraenyl]-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)-piperazin, hergestellt nach dem obigen Beispiel 14, in 10 ml wasserfreiem Äthyläther wird mit Aluminiumhydrid, hergestellt aus 450 mg Lithiumaluminiumhydrid und 520 mg Aluminiumchlorid in 20 ml wasserfreiem Äthyläther, gemäss Angaben in Beispiel 19 reduziert und hierauf nachbehandelt, wobei man 780 mg des gewünschten Endproduktes erhält.

NMR-Spektrum δ ppm (CDCl_3):

1,59 (9H, Singulett),
1,64 (3H, Singulett),
1,9–2,3 (12H, Multipllett),
2,42 (8H, Singulett),
2,96 (2H, Dublett),
3,36 (2H, Singulett),
3,43, 4,05 (2H, Singulett),
4,9–5,6 (4H, Multipllett),
5,91 (2H, Singulett),
6,81 (3H, Multipllett),

IR-Spektrum ν cm^{-1} (flüssiger Film):

3370, 3200, 1670, 1610, 1500, 1490, 1440, 1370, 1330, 1240, 1130, 1035, 1000.

Beispiel 17

1-[(E,E)- und (E,Z)-8-Hydroxy-3,7-dimethyl-2,6-octadien-1-yl]-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)-piperazin

Eine Lösung von 1,0 g 1-[(E,E)- und (E,Z)-8-Hydroxy-3,7-dimethyl-2,6-octadienyl]-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)-piperazin, erhalten nach Beispiel 6, in 10 ml wasserfreiem Äthyläther wird mit Aluminiumhydrid, welches aus 1,0 g Lithiumaluminiumhydrid und 1,3 g Aluminiumchlorid in 30 ml wasserfreiem Äthyläther erhalten worden ist, nach den

Angaben gemäss Beispiel 15 reduziert und nachbehandelt. Auf diese Weise erhält man 0,9 g des gewünschten Endproduktes.

NMR-Spektrum δ ppm (CDCl_3):

1,60 (6H, Singulett),
2,0–2,3 (4H, Multipllett),
2,45 (8H, Singulett),
2,95 (2H, Dublett),
3,36 (2H, Singulett),
3,90 (2H, Singulett),
5,1–5,5 (1H, Multipllett),
5,88 (2H, Singulett),
6,68, 6,80 (3H).

IR-Spektrum ν cm^{-1} (flüssiger Film):

3300, 1485, 1440, 1240, 1130, 1035, 1000, 925, 800.

Bezugsbeispiel

(E,Z,E)- und (E,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol

(a) (E)-1,1-Dimethoxy-6,10-dimethyl-5,9-undecadien-2-on

Zu einer Lösung von 17,4 g metallischem Natrium in 350 ml absolutem Äthanol gibt man tropfenweise 160 g 4,4-Dimethoxyacetoessigsäuremethylester unter Rühren bei Zimmertemperatur hinzu. Nach 1 Stunde wird unter Eiskühlung tropfenweise Geranyl bromid, erzeugt aus 130 g Geraniol, zugegeben. Das Gemisch wird über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen und hierauf während 1 Stunde unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das so erhaltene Reaktionsgemisch wird mit einer Lösung von 42 g Natriumhydroxyd in 1,4 l Äthanol und 1180 ml Wasser versetzt und das Gemisch unter Rückfluss während 6 Stunden zum Sieden erhitzt. Der n-Hexanextrakt wird unter vermindertem Druck destilliert, wobei man 134 g des gewünschten Endproduktes erhält. Siedepunkt 92 bis 95 °C/0,05 mm Hg

NMR-Spektrum δ ppm (CDCl_3):

1,58 (6H, Singulett),
1,62 (3H, Singulett),
1,8–2,7 (8H, Multipllett),
3,35 (6H, Singulett),
4,39 (1H, Singulett),
5,05 (2H, Multipllett),

IR-Spektrum ν cm^{-1} (flüssiger Film):

1735, 1075, 1000.

(b) (E,Z,E)- und (E,E,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol

In eine Suspension von 58,6 g (E)-Triphenyl-4-methyl-6-(2'-tetrahydropranyloxy)-4-hexenylphosphoniumjodid in 300 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gibt man tropfenweise in einem Stickstoffstrom bei -20 °C 1 Moläquivalent einer Lösung von n-Butyllithium in Hexan hinzu. Nach dem Rühren während 1 Stunde bei -20 °C versetzt man mit einer Lösung von 25,4 g (E)-1,1-Dimethoxy-6,10-dimethyl-5,9-undecadien-2-on in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran. Nach dem Rühren während 3 Stunden bei Zimmertemperatur versetzt man das Reaktionsgemisch mit Eiswasser und extrahiert hierauf mit n-Hexan. Die entstandene, ölige Substanz wird in 300 ml 5%iger Essigsäure ohne weitere Reinigung suspendiert und hierauf während 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Aus dem n-Hexanextrakt erhält man 28,0 g (E,Z,E)- und (E,E,E)-7-Formyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol-tetrahydropranyl-äther. Diese Verbindung wird in 200 ml Äthanol gelöst und diese Lösung mit 1,5 g Natriumborhydrid versetzt und während 2 Stunden gerührt. Dann wird das Reaktionsprodukt mit verdünnter Essigsäure behandelt, mit Wasser versetzt und mit n-Hexan extrahiert. Das Produkt wird in 200 ml