



(19) Országkód

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG

MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: P 94 03599
(22) A bejelentés napja: 1994. 12. 14.
(30) Elsőbbségi adatok:
93/15067 1993. 12. 15. FR

(40) A közzététel napja: 1995. 08. 28.
(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1999. 01. 28.

(11) Lajstromszám:

215 521 B

(51) Int. Cl.⁶

C 07 C 69/76

C 07 C 63/66
C 07 D 207/34
C 07 D 335/06
C 07 D 333/38
A 61 K 31/235
A 61 K 31/185
C 07 C 47/548
C 07 C 33/38
C 07 C 39/23
C 07 C 235/42
C 07 C 317/22

(72) Feltaláló:
Bernardon, Jean-Michel, Le Rouret (FR)

(73) Szabadalmas:
C. I. R. D. Galderma, Valbonne (FR)

(74) Képviseelő:
DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54) Biaromás propinilszármazékok valamint ezeket tartalmazó gyógyászati és kozmetikai készítmények

KIVONAT

A találmány tárgyát az új (I) általános képletű biaromás propinilszármazékok, valamint ezek sói, továbbá optikai és geometriai izomerjeik képezik. Az (I) általános képletben

Ar jelentése (a), (c) vagy (d) általános képletű csoport,

R₁ jelentése hidroximetil-, hidroxil- vagy formilcsoport vagy -OCOR₉, -S(O)tR₉ vagy -COR₇ általános képletű csoport,

X jelentése (f) vagy (g) általános képletű csoport,
R₂ és R₃ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkilcsoport, vagy egyenes vagy elágazó lánccú alkoxicsoport, vagy

R₂ és R₃ a szomszédos fenilcsoporttal együtt 5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-naftil-1- vagy -2-il-csoportot vagy metilcsoporttal egyszeresen vagy többszörösen helyettesített tio-kromanil-csoportot alkot,

R₄ jelentése hidrogénatom, alkilcsoport vagy alkoxicsoport,

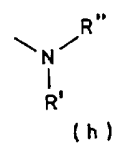
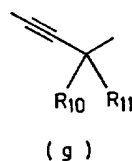
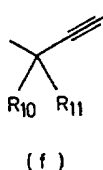
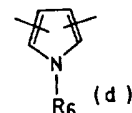
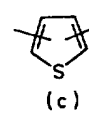
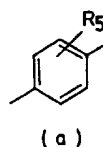
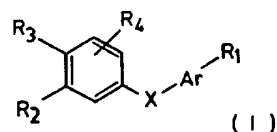
R₅ jelentése hidrogénatom, halogénatom, alkilcsoport vagy -OR'₆ általános képletű csoport,

R₆ jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,

R'₆ jelentése hidrogénatom, alkilcsoport vagy -CO-R₉ általános képletű csoport,

R₇ jelentése (h) vagy -OR₈ általános képletű csoport,

R₈ jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó lánccú alkilcsoport,



R_9 jelentése alkilcsoport,
 R_{10} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,
 R_{11} jelentése hidroxicssoport vagy alkil-karbonil-oxi-csoport, vagy
 R_{10} és R_{11} együtt oxocsoportot alkot,
 R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkilcsoport, vagy
 R' és R'' együtt $-(CH_2)_k$ -csoportot alkot, ahol egy $-CH_2$ -csoport helyén oxigénatom, kénatom vagy NH-csoport állhat,
 t értéke 1 vagy 2,
 k értéke 4 vagy 5,
 azzal a megkötéssel, hogy ha R_{10} jelentése hidrogén és R_{11} jelentése hidroxicssoport, vagy R_{10} és R_{11} együtt oxocsoportot alkot, továbbá R_2 és R_3 jelentése a szomszédos fenilcsoporttal együtt alkotott 5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-naftil-1- vagy -2-il-csoporttól vagy metilcsoporttal egyszeresen vagy többszörösen helyettesített tio-kromanilcsoporttól eltérő, Ar jelentése (a) általános képletű csoport, és R_5 az X helyettesítőhöz képest orto-helyzetű, akkor R_5 jelentése hidroxicssoporttól eltérő.

A találmány tárgya továbbá az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények, amelyek humán és állatgyógyászati célra, dermatológiai, reumás eredetű, légzőszervi, kardiovaszkuláris és szemészeti rendellenességek kezelésére alkalmazhatók, és az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó kozmetikai készítmények, amelyek testápoló- és hajápoló-szerként alkalmazhatók.

A találmány tárgya továbbá az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények, amelyek humán és állatgyógyászati célra, dermatológiai, reumás eredetű, légzőszervi, kardiovaszkuláris és szemészeti rendellenességek kezelésére alkalmazhatók, és az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó kozmetikai készítmények, amelyek testápoló- és hajápoló-szerként alkalmazhatók.

A találmány tárgyát új (I) általános képletű, két aromás csoportot tartalmazó propinilszármazékok képezik; a találmány tárgyához tartoznak e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények, valamint kozmetikai készítmények is. A gyógyászati készítményeket a humán- és az állatgyógyászatban alkalmazhatjuk.

A találmány szerinti vegyületek figyelemre méltó hatást fejtenek ki a sejt differenciálódására és a sejt burjánzására; a találmány szerinti vegyületeket alkalmazhatjuk a különféle dermatológiai állapotok helyi, valamint az egész szervezetre kiterjedő kezelésére, amikor az elszarusodás jelensége mutatkozik, gyulladással és/vagy immunoallergiás elváltozással kapcsolatos bőrgyógyászati eseteknél, valamint jóindulatú vagy rosszindulatú dermális vagy epidermális burjánzások kezelésére. A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók a kötőszövetek degeneratív elváltozásainak kezelésére, a bőrnek akár fény, akár kor hatására jelentkező öregedésének megelőzésére, valamint a hegesedéssel kapcsolatos rendellenességek kezelésére.

A találmány szerinti vegyületek ezen kívül alkalmazást nyernek a természetben, elsősorban a szaruhártyarendellenességek kezelésénél.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók különböző kozmetikai készítményekben testápolásra és hajápolásra egyaránt.

Az (I) általános képletben

Ar jelentése (a), (c) vagy (d) általános képletű csoport,

R_1 jelentése hidroxil-, hidroxil- vagy formilcsoport vagy $-OCOR_9$, $-S(O)tR_9$ vagy $-COR_7$ általános képletű csoport,

X jelentése (f) vagy (g) általános képletű csoport,
 R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy 1–6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxicssoport, vagy

R_2 és R_3 a szomszédos fenilcsoporttal együtt 5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-naftil-1- vagy -2-il-csoportot vagy metilcsoporttal egy-

20 szeresen vagy többszörösen helyettesített tio-kromanil-csoportot alkot,

R_4 jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy 1–6 szénatomos alkoxicssoport,

R_5 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy $-OR'_6$ általános képletű csoport,

R_6 jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport,

R'_6 jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy $-CO-R_9$ általános képletű csoport,

R_7 jelentése (h) vagy $-OR_8$ általános képletű csoport,

R_8 jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

R_9 jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport,

R_{10} jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport,

R_{11} jelentése hidroxicssoport vagy 1–6 szénatomos alkil-karbonil-oxi-csoport, vagy

R_{10} és R_{11} együtt oxocsoportot alkot,

R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy

R' és R'' együtt $-(CH_2)_k$ -csoportot alkot, ahol egy $-CH_2$ -csoport helyén oxigénatom, kénatom vagy NH-csoport állhat,

t értéke 1 vagy 2,
 k értéke 4 vagy 5,

50 azzal a megkötéssel, hogy ha R_{10} jelentése hidrogén és R_{11} jelentése hidroxicssoport, vagy R_{10} és R_{11} együtt oxocsoportot alkot, továbbá R_2 és R_3 jelentése a szomszédos fenilcsoporttal együtt alkotott 5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-naftil-1- vagy -2-il-csoporttól vagy metilcsoporttal egyszeresen vagy többszörösen helyettesített tio-kromanilcsoporttól eltérő, Ar jelentése (a) általános képletű csoport és R_5 az X helyettesítőhöz képest orto-helyzetű, akkor R_5 jelentése hidroxicssoporttól eltérő.

60 A találmány szerinti vegyületek újak. A technika állásához tartozó EP 401 517, 476 645 és 476 658 iratok-

ban hasonló szerkezetű vegyületeket írtak le, de a találmány szerinti vegyületek R₁, R₂, R₃ és/vagy R₄ jelentésében különböznek az ismert vegyületektől.

A találmány tárgyához tartoznak azon (I) általános képletű vegyületek sói is, ahol a képletben R₁ jelentése karboxilcsoport; a találmány tárgyához tartoznak továbbá az (I) általános képletű vegyületek optikai és geometriai izomerjei is.

Abban az esetben, ha a találmány szerinti vegyületek só formában vannak jelen, célszerűen alkálifém- vagy alkáliföldfém-sókat képezünk, de előnyösek a cinksók, továbbá a szerves aminokkal képzett sók is.

A találmány szerinti vegyületek esetében alkalmazott rövid szénláncú alkil kifejezésen 1–6 szénatomos alkilcsoportot értünk, ezek közül előnyös csoportként megemlítjük a metil-, etil-, izopropil-, butil-, terc-butil- és hexilcsoportokat.

A (h) általános képletű heterociklusos csoport előnyösen piperidino-, morfolino-, pirrolidino- vagy piperazinocsoport lehet.

Abban az esetben, ha R₅ jelentése halogénatom, ez utóbbi célszerűen fluoratom, klóratom vagy bróm-atom.

Az oltalmi körbe eső (I) általános képletű vegyületek közül előnyösen az alábbiakat említjük meg:

4-[3-oxo-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter,
 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter,
 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav,
 4-[3-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav,
 2-hidroxi-4-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav,
 2-hidroxi-4-[3-oxo-3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter,
 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav,
 2-hidroxi-4-[3-oxo-(3-terc-butil-4-metoxi-fenil)-1-propinil]-benzoesav,
 4-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-2-propinil]-benzoesav,
 4-[1-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-2-propinil]-benzoesav,
 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter,
 2-hidroxi-4-[3-oxo-3-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-1-propinil]-benzoesav,
 4-[3-hidroxi-3-(3-terc-butil-4-metoxi-fenil)-1-propinil]-benzoesav,
 N-metil-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-2-pirrolkarbonsav-metil-észter,
 N-metil-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-2-pirrolkarbonsav,
 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-2-pirrolkarbonsav-metil-észter,

2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-7-il)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter,
 4-[1-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-2-propinil]-benzoesav,
 5 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-1-propinil]-benzoesav,
 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-7-il)-1-propinil]-benzoesav,
 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter (+)-izomerje,
 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav (-)-izomerje,
 15 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter (+)-izomerje,
 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav (-)-izomerje,
 20 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter (-)-izomerje,
 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter (-)-izomerje,
 25 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav (+)-izomerje,
 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav (+)-izomerje,
 30 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav (+)-izomerje,
 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-metil-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter,
 35 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-metil-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav,
 2-metoxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav,
 40 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzaldehyd,
 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzil-acetát,
 45 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzol-metanol,
 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)-1-propinil]-fenil-acetát,
 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)-1-propinil]-fenol,
 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-fenil-szulfonil-metán,
 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-fenil-szulfonil-metán,
 55 N-etil-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzamid,
 N,N'-dietyl-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzamid,
 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav morfolid sója,
 60

5-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-2-tiofén-karbonsav-metil-észter,

2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter,

2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav, 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(3-metoxi-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter,

2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(3-metoxi-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav,

4-[3-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-1-propinil]-benzoesav,

4-[3-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-7-il)-1-propinil]-benzoesav,

3-metil-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter,

3-metil-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav,

2-klór-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav,

2-acetoxi-4-[3-acetoxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav,

4-[3-hidroxi-3-(3-terc-butil-4-propil-oxi-fenil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter,

4-[3-hidroxi-3-(3-terc-butil-4-hexil-oxi-fenil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok, amelyek képletében R_5 jelentése $-OH$, R_7 jelentése $-OR_8$ általános képletű csoport, R_{11} jelentése hidroxicsoport, továbbá R_8 jelentése a fentiekben megadottal azonos.

Az (I) általános képletű vegyületek az 1., 2. és 3. reakcióvázlatban feltüntetett módszer szerint állíthatók elő.

Az (Ia) általános képletű vegyületeket egy reakció-sorozat segítségével állíthatjuk elő, ennek során az (1) általános képletű benzoil-kloridot egy (2) általános képletű acetilszármazékkal reagáltatjuk egy Lewis-sav (így például $AlCl_3$) jelenlétében, valamely klórozott oldószeres közegben, így például diklór-metánban. Az ily módon kapott (3) általános képletű ketont (4) általános képletű alkoholszármazékká redukáljuk valamely alkálifém-hidrid, így például nátrium-bórhidrid segítségével, a műveletet alkoholos közegben, így például metanolban végezzük.

Az észtercsoportot egy bázis jelenlétében, mint például nátrium- vagy lítium-hidroxid jelenlétében elszappanosítva (Ia) általános képletű vegyületet kapunk; az elszappanosítást alkoholos közegben vagy tetrahydrofuranban végezzük.

Az (Ib) általános képletű vegyületeket az (Ia) általános képletű vegyületek oxidációja révén állíthatjuk elő; az oxidációt piridinium-dikromát vagy mangán-oxid jelenlétében végezzük szerves oldószeres közegben, mint például diklór-metánban.

Az (Ic) általános képletű vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy valamely (4) általános képletű halogé-

nezett származékot – előnyösen jódozott vagy bromozott származékot – a (3) általános képletű alfa-hidroxi-acetilén-származékkal kapcsoljuk össze palládiumkatalizátor [így például bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)-klorid] jelenlétében oldószeres közegben, így például trietil-aminban. A (3) általános képletű α -hidroxi-acetilén-származékokat az (1) általános képletű benzoil-kloridnak trimetil-szilil-acetilénnel végzett reakciója útján állítjuk elő; a műveletet egy Lewis-sav (így például $AlCl_3$) jelenlétében végezzük valamely klórozott oldószerben, majd a kapott (2) általános képletű ketont alkálifém-hidriddel (mint például nátrium-bór-hidriddel) redukáljuk alkoholos közegben.

Az R_1 helyében $-COOR_8$ -tól eltérő jelentésű (Ic) általános képletű származékokat oly módon is előállíthatjuk, hogy valamely (6) általános képletű lítium-fenil-acetilidet (5) általános képletű benzaldehidszármazékkal reagáltatunk szerves oldószerben; oldószerként használhatunk etil-étert vagy tetrahydrofuránt.

Az (Id) általános képletű származékokat előállíthatjuk a (3) általános képletű bór-acetilidnek (4) általános képletű terciér-benzamiddal végzett reakciójával is; a műveletet egy szerves oldószerben, így például tetrahydrofuranban végezzük; a (3) általános képletű bór-acetilidet in situ állítjuk elő lítium-fenil-acetilidnek és bór-trifluoridnak $-78^\circ C$ hőmérsékleten tetrahydrofuranban végzett reakciójával.

Az (Ie) általános képletű vegyületeket a fentiek szerint előállított (Id) általános képletű vegyület redukálásával állítjuk elő; a redukcióhoz alkálifém-hidridet használhatunk.

Abban az esetben, ha R_1 jelentése $-COOH$, és R_{10} jelentése R_{11} jelentésével együtt oxocsoport, akkor a vegyületet előnyösen úgy állítjuk elő, hogy az R_1 helyében álló karboxilcsoportot metil-, etil- vagy allil-észter alakjában védjük, majd a kívánt vegyület előállítását követően a szabad formát tetrahydrofuranos közegben lítium-hidroxiddal végzett reakcióval szabadítjuk fel.

A találmány tárgyához tartoznak továbbá az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények is.

A találmány szerinti vegyületek hatását ellenőrizhetjük az egérembrío teratocarcinoma sejtek differenciálódásának vizsgálatával (F9) [Cancer Research, 43, 5268 (1983)]; ezen kívül a találmány szerinti vegyületek hatásosnak mutatkoztak az ornitin dekarboxiláz inhibítlásának vonatkozásában az egerekben TPA-val történő kezelését követően [Cancer Research 38, 793–801 (1978)]. Ezen vizsgálatok jól szemléltetik a találmány szerinti vegyületeknek a sejt differenciálódására és burjánzására kifejtett hatását.

A találmány szerinti vegyületek különösen eredményesen alkalmazhatók az alábbi kezelési területeken:

1. olyan dermatológiai állapotok kezelésére, amelyek sejt differenciálódással és burjánzással kapcsolatos kreatinképződési rendellenességek következtében lépnek fel, alkalmasak így elsősorban acne vulgaris vagy komedi típusú polimorf vagy rosacea acne kezelésére, csomós hólyagos acne vagy gömbszerű acne, senile acne, másodlagos acne, így például nap hatására fellépő

acne, valamint gyógyszerek fogyasztásával vagy foglalkozási ártalommal kapcsolatos acnék kezelésére;

2. egyéb, a keratinképződéssel kapcsolatos rendellenességek kezelésére, így például ichthyoses, bőrpikelyedési állapotok, Darier-féle megbetegedés, a tenyér és talp elszarusodásának kezelésére, leukoplakia és leukoplakiaszerű állapotok kezelésére, a bőrön vagy nyálkahártyán (szájban) fellépő sömör kezelésére,

3. egyéb dermatológiai állapotok kezelésére, amelyek keratinképződési rendellenességekkel vannak kapcsolatban, ahol egy gyulladáshoz és/vagy immunoallergiás komponens is szerepet játszik, továbbá a psoriasis minden formájának kezelésére a bőrön, nyálkahártyán vagy körmon fellépő psoriasis vagy az arthropathiás eredetű psoriasis kezelésére, ezenkívül a bőralergiás megbetegedések, mint például ekcéma vagy légzőszervi atopia vagy pedig fogynysorvadás kezelésére; a vegyületek alkalmazhatók bizonyos gyulladáshoz kapcsolódó állapotok kezelésére is, ahol nem jelentkeznek keratinképződéssel kapcsolatos rendellenességek,

4. a dermális vagy epidermális burjánzások kezelésére, mind a jóindulatú, mind a rosszindulatú esetekben, függetlenül attól, hogy vírusos eredetűek-e, mint például a verruca vulgaris, verruca plana és epidermodisplázia verruciformis kezelésére, orális vagy vörös papillomatózis kezelésére, továbbá az ultraibolya sugárzás hatására fellépő burjánzások kezelésére, mint például a basocelluláris és spinocelluláris epithelioma kezelésére,

5. egyéb, dermatológiai rendellenességek kezelésére, mint például dermatózis és kollagén rendellenességek kezelésére,

6. némely szemészeti rendellenesség, mint például korneopathia kezelésére,

7. fény vagy kor hatására fellépő bőröregedés megelőzésére vagy kezelésére, a pigmentáció csökkentésére, radioaktív sugárzás hatására fellépő elszarusodás kezelésére, a kor vagy radioaktív sugárzás hatására fellépő patológiás elváltozások kezelésére,

8. a helyileg adott vagy a szervezetbe beadott corticosteroidok hatására fellépő epidermális és/vagy dermális atrofia tüneteinek kezelésére, továbbá a bőr valamely atrofiájának kezelésére,

9. hegessedéssel kapcsolatos rendellenességek megelőzésére vagy kezelésére, vagy pedig véráláfutások megelőzésére vagy kezelésére,

10. a faggyúmirigy funkciójával kapcsolatos rendellenességek, mint például acne hiperseborrhoea vagy az egyszerű seborrhoea kezelésére,

11. rákos vagy a rákos állapotot megelőző állapotok kezelésére vagy megelőzésére,

12. gyulladáshoz kapcsolódó állapotok, mint például arthritis kezelésére,

13. vírusos eredetű bőrrendellenességek vagy vírusos eredetű elváltozások kezelésére,

14. hajhullás kezelésére vagy megelőzésére,

15. immunológiai komponenst mutató dermatológiai elváltozások vagy egyéb elváltozások kezelésére,

16. a cardiovascularis rendszer, mint például arteriosclerosis kezelésére.

A találmány szerinti vegyületeket eredményesen alkalmazhatjuk a fent említett gyógyászati kezelések vonatkozásában egyéb, retinoid típusú hatású vegyületekkel kombinálva, ezek közül említjük meg a D-vitaminokat és ezek származékait, a corticosteroidokat, a szabadgyök-ellenes szereket, az α -hidroxil- vagy α -keto-savakat és ezek származékait, továbbá az ionvezeték-blokkolókat. A D-vitaminok és származékai alatt olyan származékokat értünk, mint a D₂- vagy a D₃-vitamint, különösen előnyösen az 1,25-dihidroxi-D₃-vitamint. A szabadgyök-ellenes szereket közül megemlítjük például az α -tokoferolt, a szuperoxid-dizmutázt, az ubikinolt, valamint a fémeket keltő kötésben megkötő szereket némelyikét. Az α -hidroxil- és az α -keto-savak és ezek származékai közül említjük meg például a tejsavat, almasavat, citromsavat, glikolsavat, mandulasavat, borkósavat, glicerinsavat vagy aszkorbinsavat és ezek sóit, továbbá amidokat és ezek észtereit. Az ionvezeték blokkolói közül említjük meg például a minoxidilt (2,4-diamino-6-piperidino-pirimidin-3-oxid), továbbá ezek származékait.

A találmány tárgyához tartoznak azon gyógyászati készítmények is, amelyek legalább egy (I) általános képletű fentiekben definiált vegyületet, valamint ezek optikai vagy geometriai izomerjeit és sóit tartalmazzák.

A találmány tárgyát képezi így az olyan új gyógyászati készítmény, amely a fent felsorolt állapotok kezelésére alkalmas; a találmány szerinti gyógyászati készítmény gyógyászatiilag megfelelő segéd- és vivőanyagokkal együtt – amelyek a beadás módjával összhangban állnak – legalább egy (I) általános képletű vegyületet, ennek optikai vagy geometriai izomerjeit és valamely sóját tartalmazza.

A találmány szerinti vegyületeket adhatjuk belsőleg, parenterálisan, helyi kezeléssel vagy szemészeti kezelésben.

A belsőleg beadandó készítmények lehetnek tabletták, zselatinkapszulák, cukorral bevont tabletták, szirupok, szuszpenziók, oldatok, porok, granulátumok, emulziók, mikrogömböcskék vagy nanogömböcskék, továbbá lipidek vagy polimer hólyagocskák (vezikula), amelyek a késleltetett hatóanyag-leadást biztosítják. A parenterális beadás céljára készíthetünk oldatokat vagy szuszpenziókat, amelyeket infúzió vagy injekció formájában adunk be.

A találmány szerinti vegyületeket általában mintegy 0,01 mg/kg–100 mg/kg testtömeg napi dózisban adjuk, naponta 1–3 alkalommal.

A helyi beadásra szánt készítmények esetében a találmány szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményeket a bőr vagy a nyálkahártya kezelésére használjuk kenőcsök, krémek, tejek, hajkenőcsök, porok, impregnált tapaszok, oldatok, gélek, spray, öblítőszerke vagy szuszpenziók formájában. A készítményeket előállíthatjuk mikrogömböcskék vagy nanogömböcskék, vagy lipidek vagy polimer hólyagocskák (vezikula) vagy polimer tapaszok és hidrogélek formájában, amelyek a késleltetett hatóanyag-leadást biztosítják. Ezen helyi alkalmazásra szánt készítmények lehetnek vízmentesek vagy vizet tartalmazóak, függően a klinikai indikációtól.

A szemészeti felhasználás céljára elsősorban szemcseppeket készítünk. Ezen helyi vagy szemészeti alkalmazásra szánt készítmények legalább egy (I) általános képletű vegyületet vagy ennek optikai vagy geometriai izomerjeit vagy sóit tartalmazzák, a készítményben a hatóanyag koncentrációja célszerűen 0,001 és 5 tömeg% között van a készítmény össztömegére számítva.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket eredményesen alkalmazhatjuk kozmetikai készítményekben, elsősorban a test és a haj gondozására szánt készítményekben, előnyösen olyan bőrök kezelésére, amelyek acné képződésére mutatnak hajlamot, továbbá a haj növekedésének serkentésére, hajhullás ellen, vagy a haj zsíros jellegének megszüntetésére, a nap káros hatásának kivédésére, továbbá a fiziológiailag száraz bőrök kezelésére, fény és kor által okozott öregedés megelőzésére.

A kozmetikai területen a találmány szerinti készítményeket fentiekén kívül eredményesen alkalmazhatjuk egyéb, retinoid típusú hatást mutató vegyületekkel együtt, ezek közül említjük meg a D-vitaminokat, valamint ezek származékait, a corticosteroidokat, a szabadgyök-ellenes szereket, az α -hidroxil- vagy α -ketosavakat, továbbá ezek származékait, valamint az ionvezetőket blokkoló anyagokat, amelyeket a fentiek szerint definiálhatunk.

A találmány tárgyához tartoznak olyan kozmetikai készítmények is, amelyek kozmetikailag megfelelő, és helyi alkalmazásra szánt segéd- és vivőanyagokat, továbbá legalább egy (I) általános képletű vegyületet, ennek optikai vagy geometriai izomerjeit vagy sóit tartalmazzák; a kozmetikai készítményeket krémek, tejek, oldatok, öblítőszer, gélek, mikrogömböcskék, nanogömböcskék vagy lipidek, továbbá polimer hólyagocskák (vezikula), szappanok vagy samponok formájában állíthatjuk elő.

A találmány szerinti kozmetikai készítményekben az (I) általános képletű vegyület koncentrációja előnyösen 0,001 és 3 tömeg% között van a készítmény össztömegére számítva.

A találmány szerinti gyógyászati és kozmetikai készítmények a hatóanyag mellett közömbös, vagy farmakodinamikai szempontból vagy kozmetikai szempontból kedvező, de nem szinergista hatású adalékanyagokat, vagy adalékanyag-kombinációt tartalmazhatnak. Ezek közül említjük meg elsősorban a nedvesítőszereket, a depigmentálószereket, mint például hidrokinton, az azelainsavat (nonán-dikarbonsav), a kaffeinsavat (3,4-dihidroxil-cinnaminsav), a kójasavat (5-hidroxil-2-(hidroxil-metil)-4H-pirán-4-on); lágyítószereket, nedvesítőszereket, mint például glicerin, PEG 400, tiamorfolin, valamint ezek származékai, és karbamid; megemlítjük továbbá a szinergista hatással nem rendelkező egyéb hatóanyagokat, így a faggyúképződés-ellenes szereket, az acnéellenes szereket, mint például az S-karboxil-metil-ciszteint, S-benzil-ciszteamint, e vegyületek sóit és származékait, a benzoil-peroxidot; antibiotikumokat, mint például eritromicint és ennek észtereit, neomicint, klindamicint és ennek észtereit, a tetraciklineket; a gombaellenes szereket, mint például a ketoko-

nazolt vagy a 4,5-polimetilén-3-izotiazolidon-származékokat, a hajnövekedést elősegítő szereket, mint például a Minoxidilt (2,4-diamino-6-piperidino-pirimidin-3-oxid), valamint e vegyület származékait, a Diazoxidot (7-klór-3-metil-1,2,4-benzotiadiazin-1,1-dioxidot), továbbá a fenitoint (5,4-difenil-2,4-imidazolidin-dion); a nem szteroid jellegű gyulladásgátló szereket; a karotinoidokat, előnyösen a β -karotint; a psoriasis elleni szereket, mint például az antrantint és ennek származékait; továbbá az 5,8,11,14-eikozatetrakarbonsavat és az 5,8,11-eikozatrikarbonsavat, valamint ezek észtereit és amid származékait.

A találmány szerinti készítmények tartalmazhatnak ezen kívül ízjavító anyagokat, konzerválószerkeket, mint például para-hidroxil-benzoosav-észterekeket, stabilizálószereket, a nedvességet szabályozó szereket, pH-t szabályozó szereket, ozmózis nyomást módosító szereket, emulgeálószereket, az UV-A- és UV-B-sugárzás ellen védő szereket, antioxidánsokat, mint például α -tokoferolt, butilezett hidroxil-anizolt vagy butilezett hidroxil-toluolt.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítását, valamint némely készítmény összetételét az alábbi példákban szemléltetjük a korlátozás szándéka nélkül.

1. példa

4-[3-Oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoosav-metil-észter

(a) 4-trimetil-szilil-etinil-benzoosav-metil-észter

21,5 g (0,1 mol) 4-bróm-benzoosav-metil-észtert, 300 ml trietil-amint, valamint 200 mg palládium-acetátnak és 400 mg trifenil-foszfinnak az elegyét háromnyakú lombikba visszük nitrogéngáz beáramoltatása közben. Az elegyhez ezután 20 g (0,204 mol) trimetil-szilil-acetilént adunk, majd az elegyet fokozatosan 90 °C hőmérsékletre felmelegítjük mintegy 1 óra alatt és az elegyet 5 óra hosszat ezen a hőmérsékleten tartjuk. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, a keletkezett sót szűrővel eltávolítjuk, a szűrletet bepároljuk. A maradékot 20 ml 5%-os sósavoldattal felvesszük, majd 400 ml etil-étert adunk hozzá. Az elegyet kirázzuk, az éteres fázist elkülönítjük, vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, végül betöményítjük. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként diklór-metánt használunk. Az oldószert elpárologtatva 23 g (100%) várt származékot kapunk színtelen olajos termék formájában.

(b) 4-[3-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoosav-metil-észter

8,4 g (36 mmol) 5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftoil-kloridot, 6,9 g (29,7 mmol) (a) pont szerint kapott származékot, és 100 ml diklór-metánt gömblombikba viszünk. 16,8 g (125 mmol) $AlCl_3$ -t adunk 0 °C hőmérsékleten kis adagokban a fenti elegyhez, majd a keverést szobahőmérsékleten 8 óra hosszat folytatjuk. A reakcióelegyet jéghez öntjük, diklór-metánnal extrahálunk, majd a szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, végül betöményítjük. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon

kromatografáljuk, az eluáláshoz diklór-metán és hexán 50:50 arányú elegyét alkalmazzuk. 6,8 g (61%) 4-[3-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észtert kapunk; olvadáspont: 113-114 °C.

2. példa

4-[3-Hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter

4,7 g (125 mmol) 1. példa (b) pontja szerint kapott terméket és 100 ml metanolt egy gömblobbikba viszünk. 5,7 g (150 mmol) $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ -t és 530 mg (125 mmol) nátrium-bórhidridet adunk 0 °C hőmérsékletre való hűtés közben részletekben az elegyhez, majd az elegyet 4 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet víz/etil-éter elegyhez öntjük, kirázzuk, a szerves fázist elkülönítjük, vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A kapott maradékot 100 ml hexánnal eldörzsöljük, szűrjük, majd szárítjuk. 4 g (85%) 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észtert kapunk; olvadáspont: 142–143 °C.

3. példa

4-[3-Hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav

3,5 g (93 mmol) 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észtert, 200 ml metanolt és 20 ml metanolos 2 n nátrium-hidroxid-oldatot egy gömblobbikba viszünk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 8 óra hosszat keverjük, majd betöményítjük, a maradékot vízzel felvesszük, és sósavoldattal megsavanyítjuk. Etil-éterrel extrahálást végzünk, a szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot ciklohexán/izopropil-éter elegyből átkristályosítjuk, így 1,7 g (50%) 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesavat kapunk; olvadáspont: 134–135 °C.

4. példa

4-[3-Oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav

500 mg (1,38 mmol) 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesavat, 50 ml diklór-metánt és 2,4 g (27,6 mmol) mangán-oxidot adunk gömblobbikba, majd ezt 4 óra hosszat ultrahangos fűdőbe helyezük. Ezután a reakcióelegyet leszűrjük, a szűrletet betöményítjük, a maradékot szilikagélen átszűrve tisztítjuk, az eluáláshoz etil-étert használunk. 90 mg (18%) 4-[3-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesavat kapunk; olvadáspont: 208–209 °C.

5. példa

2-Hidroxi-4-[3-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav

(a) 2-Hidroxi-4-trimetil-szilil-etinil-benzoesav-metil-észter

Az 1. példa (a) pontja szerint eljárva kiindulási anyagként 34 g (122 mmol) 2-hidroxi-4-jód-benzoesav-metil-észtert és 34 ml (244 mmol) trimetil-szilil-acetilént alkalmazva 25,9 g (85%) 2-hidroxi-4-trimetil-szilil-etinil-benzoesav-metil-észtert kapunk barna színű olajos termék formájában.

(b) 2-Hidroxi-4-[3-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter

10 Az 1. példa (b) pontja szerint járunk el 2,4 g (0,01 mol) 5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftoil-kloridot 2,5 g (0,01 mol) 2-hidroxi-4-trimetil-szilil-etinil-benzoesav-metil-észterrel reagáltatunk, így 2,9 g (74%) 2-hidroxi-4-[3-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észtert kapunk; olvadáspont: 189–189,9 °C.

(c) 2-Hidroxi-4-[3-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav

1,5 g (3,8 mmol) fentiek szerint kapott észter-származékot, 100 ml tetrahidrofuránt és 485 mg (11,4 mmol) lítium-hidroxid-monohidrátot egy gömblobbikba viszünk. Az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 8 óra hosszat forraljuk, szárazra pároljuk, majd a maradékot vízzel felvesszük és sósavoldattal megsavanyítjuk. Etil-éterrel extrahálást végzünk, a szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot ciklohexán és izopropil-éter elegyével átkristályosítjuk, szűrjük, szárítjuk. 700 mg (48%) 2-hidroxi-4-[3-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-származékot kapunk, olvadáspont: 183–184 °C.

6. példa

35 *2-Hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter*

2,9 g (7,4 mmol) 2-hidroxi-4-[3-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észtert, 100 ml metanol/tetrahidrofurán 50:50 arányú elegyét gömblobbikba viszünk, ehhez kis adagokban 140 mg (3,7 mmol) nátrium-bórhidridet adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük, majd vízhez öntjük, és etil-éterrel extrahálunk. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként diklór-metán és hexán 50:50 arányú elegyét alkalmazzuk. Az oldószert elpárologtatjuk, így 1,6 g (55%) 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észtert kapunk; olvadáspont: 92–93 °C.

55 *7. példa*

2-Hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav

A 6. példában leírtak szerint járunk el, kiindulási anyagként 1 g (2,7 mmol) 2-hidroxi-4-[3-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-

nil]-benzoesavat alkalmazunk; így 915 mg (91%) cím szerinti 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-szár-mazékot kapunk. Olvadáspont: 203–204 °C.

8. példa

2-Hidroxi-4-[3-oxo-3-(3-terc-butil-4-metoxi-fenil)-1-propinil]-benzoesav

(a) 2-Hidroxi-4-[3-oxo-3-(3-terc-butil-4-metoxi-fenil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter

Az 1. példa (b) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 4,2 g (0,02 mol) 3-terc-butil-4-metoxi-benzoil-kloridot alkalmazunk, ezt 5 g (0,02 mol) 2-hidroxi-4-trimetil-szilil-etinil-benzoesav-metil-észterrel reagáltatjuk, így 6 g (81%) 2-hidroxi-4-[3-oxo-3-(3-terc-butil-4-metoxi-fenil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észtert kapunk szilikagéllal töltött oszlopon végzett kromatográfiával való tisztítást követően (eluálószerként diklór-metánt alkalmazva); a kapott terméket barna színű olajos anyag formájában nyerjük.

b) 2-Hidroxi-4-[3-oxo-3-(3-terc-butil-4-metoxi-fenil)-1-propinil]-benzoesav

Az 5. példa c) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 6 g (16,4 mmol) előző példa szerint kapott vegyületet alkalmazunk; így módon 4,2 g (73%) 2-hidroxi-4-[3-oxo-3-(3-terc-butil-4-metoxi-fenil)-1-propinil]-benzoesavat kapunk, olvadáspont: 204–205 °C.

9. példa

4-[1-Oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-2-propinil]-benzoesav

(a) 5,6,7,8-Tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-trimetil-szilil-etinil-naftalin

Az 1. példa (a) pontjában leírtak szerint járunk el, kiindulási anyagként 26,7 g (0,1 mol) 2-bróm-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-naftalint alkalmazunk, e vegyületet 20 g (0,204 mol) trimetil-szilil-acetilénnel reagáltatjuk, így 18,8 g (66%) 5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-trimetil-szilil-etinil-naftalint kapunk szintelen olajos termék formájában.

(b) 5,6,7,8-Tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-etinil-naftalin

5,7 g (0,02 mol) fentiek szerint kapott terméket és 75 ml metanolt egy gömblombikba viszünk, majd ehhez 100 mg kálium-karbonátot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük, majd szárazra pároljuk, a maradékot vízzel és etil-éter elegyével felvesszük. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. Így 4,1 (100%) cím szerinti acetilénvegyületet kapunk sárga színű olajos termék formájában.

(c) 4-(N,N'-dimetil-karbamoil)-benzoesav-allil-észter

20 ml dimetil-amint (40%-os vizes oldatban) gömblombikba viszünk, majd ehhez 2,5 g (11,6 mmol) 4-(allil-oxi-karbonil)-benzoil-kloridnak 50 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. Ezután a reakcióelegyet vízhez öntjük, majd etil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magné-

zium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. 2,7 g (100%) 4-(N,N'-dimetil-karbamoil)-benzoesav-allil-észtert kapunk halványsárga színű olajos termék formájában.

5 (d) 4-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-2-propinil]-benzoesav-allil-észter

4,3 g (20 mmol) 5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-etil-naftalint és 20 ml tetrahidrofuránt háromnyakú lombikba viszünk nitrogéngáz bevezetése közben. Ehhez az elegyhez 12,5 ml (20 mmol) n-butillítium-oldatot (1,6 mólos hexánnal készült oldat) csepegtetünk –78 °C hőmérsékleten, majd az elegyet 10 percig keverjük. Ezt követően 2,7 ml BF₃·Et₂O-t adunk az elegyhez ugyanezen a hőmérsékleten, majd a

15 reakcióelegyet 30 percig keverjük. Ezután 2,5 g (10 mmol) 4-(N,N'-dimetil-karbamoil)-benzoesav-allil-észternek 10 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk a reakcióelegyhez –78 °C hőmérsékleten, majd az elegyet 1 óra hosszat keverjük. Az elegyet vizes am-

20 mónium-klorid-oldathoz öntjük, és etil-éterrel extrahálunk. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatográfiával tisztítjuk, az eluáláshoz diklór-metán és hexán 10:90 arányú elegyét alkalmazzuk. Az oldószert ezután bepároljuk, így 4,2 g (52%) 4-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-2-propinil]-benzoesav-allil-észtert kapunk olajos termék formájában.

30 (e) 4-[1-Oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-2-propinil]-benzoesav

Az 5. példa c) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 1,4 g (3,5 mmol) fentiek szerint előállított észtert alkalmazunk, így 940 mg (75%) 4-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-2-propinil]-benzoesavat kapunk; olvadáspont: 191–192 °C.

10. példa

4-[1-Hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-2-propinil]-benzoesav

(a) 4-[1-Hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-2-propinil]-benzoesav-allil-észter

Az 1. példában leírtak szerint eljárva, kiindulási anyagként 1,7 g (4,2 mmol) 4-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-2-propinil]-benzoesav-allil-észtert alkalmazva, 1,6 g (94%) 4-[1-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-2-propinil]-benzoesav-allil-észtert kapunk szintelen olajos termék formájában.

50 (b) 4-[1-Hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-2-propinil]-benzoesav

950 mg (2,4 mmol) fentiek szerint kapott észtert, 50 ml tetrahidrofuránt és 75 mg tetrakis(trifenilfoszfin)-palládium(O)-t egy gömblombikba viszünk nitrogéngáz bevezetése közben. 2,1 ml (24 mmol) morfolint csepegtetünk az elegyhez 0 °C hőmérsékleten keverés közben, majd a keverést szobahőmérsékleten 1 óra hosszat folytatjuk. A reakcióelegyet betöményítjük, a maradékot vízzel felvesszük, sósavval pH=1 értékre savanyítjuk, majd etil-éterrel extrahálunk. A szer-

ves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot hexán/etil-éter 80:20 arányú elegyével eldörzsöljük, szűrjük, majd szárítjuk. 530 mg (62%) 4-[1-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetra-metil-2-naftil)-2-propinil]-benzoesavat kapunk; olvadáspont: 161–162 °C.

11. példa

2-Hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter

(a) *4,4-Dimetil-6-tiokromán-karboxaldehyd*

9,4 g (36,6 mmol) 4,4-dimetil-6-bróm-tiokrománt és 100 ml tetrahidrofuránt háromnyakú lombikba viszünk nitrogéngáz bevezetése közben. 16,1 ml n-butil-lítium-oldatot (hexánnal készült, 2,5 mólos) csepegtetünk az elegyhez –78 °C hőmérsékleten, mintegy 30 perc alatt. Ezután 2,7 ml (38,4 mmol) dimetil-formamidot csepegtetünk az elegyhez, majd hagyjuk, hogy a hőmérséklet lassan szobahőmérsékletre emelkedjen. A reakcióelegyet vizes ammónium-klorid-oldathoz öntjük, majd etil-éterrel extrahálunk. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatográfiás úton tisztítjuk, eluálószerként ehhez diklór-metán és hexán 50:50 arányú elegyét alkalmazzuk. Az oldószer elpárologtatjuk, így 6,1 g (81%) 4,4-dimetil-6-tiokromán-karboxaldehydet kapunk sárga színű olajos termék formájában.

(b) *α-Trimetil-szilil-etinil-4,4-dimetil-6-tiokromán-metanol*

3 ml (21,3 mmol) trimetil-szilil-acetilént és 50 ml tetrahidrofuránt viszünk egy háromnyakú lombikba. Ehhez 8,6 ml (21,3 mmol) n-butil-lítiumnak hexánnal készült 2,5 mólos oldatát csepegtetjük –78 °C hőmérsékleten nitrogéngáz bevezetése közben, majd a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. Az így kapott oldatot 4 g (19,4 mmol) 4,4-dimetil-6-tiokromán-karboxaldehydnek 50 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához csepegtetjük –78 °C hőmérsékleten. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd vizes ammónium-klorid-oldathoz öntjük, és etil-éterrel extrahálunk. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. 5,9 g (100%) α-trimetil-szilil-etinil-4,4-dimetil-6-tiokromán-metanol-származékot kapunk sárga színű olajos termék formájában.

(c) *α-Etinil-4,4-dimetil-6-tiokromán-metanol*

5,9 g (19,4 mmol) α-trimetil-szilil-etinil-4,4-dimetil-6-tiokromán-metanolt és 50 ml tetrahidrofuránt viszünk egy gömblombikba, majd az elegyhez 21,3 ml (23,3 mol) tetrabutyl-ammónium-fluoridnak tetrahidrofuránnal készült 1,1 mólos oldatát csepegtetjük. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, majd a reakcióelegyet vízhez öntjük, és etil-éterrel extrahálunk. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatográfiás úton tisztítjuk, az eluáláshoz etil-acetát és hexán 1:4 arányú elegyét használjuk. Az oldószereket elpárologtatjuk,

így 3,9 g (87%) α-etinil-4,4-dimetil-6-tiokromán-metanolt kapunk szintelen olajos termék formájában.

(d) *2-Hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter*

2,5 g (10,8 mmol) α-etinil-4,4-dimetil-6-tiokromán-metanolt, 3 g (10,8 mmol) 2-hidroxi-4-jód-benzoesav-metil-észtert és 50 ml trietil-amint viszünk egy háromnyakú gömblombikba. A reakcióelegyet 30 percig nitrogéngázzal áramoltatjuk át, gázmentesítjük, majd egymást követően 600 mg (0,86 mmol) bisz-(trifenilfoszfin)-palládium(II)-kloridot és 240 mg (1,3 mmol) réz-jodidot adunk hozzá. Az elegyet 4 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd szárazra pároljuk, a maradékot vízzel és etil-éterrel felvesszük. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatográfiás úton tisztítjuk, az eluáláshoz diklór-metánt használunk. 3,2 g (80%) 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-1-propinil]-benzoesav-metil-észtert kapunk; olvadáspont: 105–106 °C.

12. példa

2-Hidroxi-4-[3-oxo-3-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-1-propinil]-benzoesav

(a) *2-Hidroxi-4-[3-oxo-3-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter*

2 g (5,2 mmol) 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-1-propinil]-benzoesav-metil-észtert és 50 ml diklór-metánt viszünk egy gömblombikba. 2,6 g (6,9 mmol) piridinium-dikromátot adunk az elegyhez, majd az elegyet szobahőmérsékleten 8 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet szárazra pároljuk, a maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatográfiás úton tisztítjuk; az eluáláshoz diklór-metán és hexán 50:50 arányú elegyét alkalmazzuk. Az oldószer elpárologtatása után 1,3 g (65%) 2-hidroxi-4-[3-oxo-3-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-1-propinil]-benzoesav-metil-észtert kapunk barna színű olajos termék formájában.

(b) *2-Hidroxi-4-[3-oxo-3-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-1-propinil]-benzoesav*

1,3 g (3,42 mmol) fentiek szerint előállított észtert, 430 mg (10,2 mmol) lítium-hidroxidot és 50 ml tetrahidrofuránt egy gömblombikhoz adunk. Az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 8 óra hosszat forraljuk, majd a reakcióelegyet szárazra bepároljuk. A maradékot vízzel és etil-éterrel felvesszük, majd megsavanyítjuk. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. Az így kapott maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatográfiás úton tisztítjuk, az eluáláshoz diklór-metán és metanol 95:5 arányú elegyét alkalmazzuk. 600 mg (48%) 2-hidroxi-4-[3-oxo-3-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-1-propinil]-benzoesavat kapunk; olvadáspont: 253–254 °C.

13. példa

4-[3-Hidroxi-3-(3-terc-butyl-4-metoxi-fenil)-1-propinil]-benzoesav

(a) *α-Trimetil-szilil-etinil-3-terc-butyl-4-metoxi-benzol-metanol*

A 11. példa (b) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 7,7 g (40 mmol) 3-terc-butil-4-metoxi-benzaldehyd használnak, ezt 1 ekvivalens mennyiségű lítium-trimetil-szilil-acetaldehiddel reagáltatjuk; így 11,1 g (98%) α -trimetil-szilil-etinil-3-terc-butil-4-metoxi-benzol-metanolt kapunk színtelen olajos termék formájában.

(b) α -Etinil-3-terc-butil-4-metoxi-benzol-metanol

A 11. példa (c) lépése szerint járunk el, kiindulási anyagként 11,1 g (38,2 mmol) α -trimetil-szilil-etinil-3-terc-butil-4-metoxi-benzol-metanolt használnak; így 8,1 g (96%) α -etinil-3-terc-butil-4-metoxi-benzol-metanolt kapunk sárga színű olajos termék formájában.

(c) 4-[3-Hidroxi-3-(3-terc-butil-4-metoxi-fenil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter

A 11. példa (d) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 2,5 g (11,4 mol) α -etinil-3-terc-butil-4-metoxi-benzol-metanolt használnak, ezt 3,17 g (11,4 mmol) 2-hidroxi-4-jód-benzoesav-metil-észterrel reagáltatjuk; így 3 g (71%) 4-[3-hidroxi-3-(3-terc-butil-4-metoxi-fenil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észtert kapunk barna színű olajos termék formájában.

(d) 4-[3-Hidroxi-3-(3-terc-butil-4-metoxi-fenil)-1-propinil]-benzoesav

A 12. példa (b) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 4,5 g (12,8 mmol) 4-[3-hidroxi-3-(3-terc-butil-4-metoxi-fenil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észtert alkalmazunk; így 2,45 g (57%) 4-[3-hidroxi-3-(3-terc-butil-4-metoxi-fenil)-1-propinil]-benzoesav-szármaszékot kapunk. Olvadáspont: 114–115 °C.

14. példa

N-Metil-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-2-pirrolkarbonsav-metil-észter

(a) α -Trimetil-szilil-etinil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanol

17,13 ml (0,121 mol) trimetil-szilil-acetilént és 100 ml tetrahydrofuránt viszünk egy háromnyakú gömbömbikba. A lombikhoz 48,5 ml (0,121 mol) n-butil-lítiumnak hexánnal készült 2,5 mólos oldatát csepegtetjük –78 °C hőmérsékleten nitrogéngáz bevezetése közben, majd hagyjuk, hogy az elegy szobahőmérsékletre felmelegedjen. Az így kapott oldatot 23,8 g (0,11 mol) 5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-karboxaldehydnek 100 ml tetrahydrofuránnal készült oldatához csepegtetjük –78 °C hőmérsékleten. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd vizes ammónium-klorid-oldathoz öntjük, és etil-éterrel extrahálunk. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatográfiás úton tisztítjuk, eluáláshoz diklór-metán és hexán 50:50 arányú elegyét alkalmazzuk. Az oldószert ledesztilláljuk, így 29,9 g (86%) α -trimetil-szilil-etinil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanolt kapunk, amit sárga színű olajos termék formájában külnöztünk el.

(b) α -Etinil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanol

29,9 g (92,5 mmol) α -trimetil-szilil-etinil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanolt és 100 ml tetrahydrofuránt viszünk egy gömbömbikba, majd az elegyhez 103,8 ml (114,2 mmol) tetrabutil-ammonium-fluoridnak tetrahydrofuránnal készült 1,1 mólos oldatát csepegtetjük. A keverést szobahőmérsékleten 1 óra hosszat folytatjuk, majd a reakcióelegyet vízhez öntjük, és etil-acetáttal extrahálunk. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. Az így kapott maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatográfiás úton tisztítjuk, az eluáláshoz etil-acetát és hexán 1:4 arányú elegyét alkalmazzuk. Az oldószert ledesztillálva 18,1 g (79%) α -etinil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanolt kapunk; olvadáspont: 56–57 °C.

(c) 2-Triklór-acetil-pirrol

45 g (247 mmol) triklór-acetil-kloridot és 100 ml etil-étert viszünk egy háromnyakú lombikba. Az elegyhez 15,4 g (230 mmol) pirrolnak 100 ml etil-éterrel készült oldatát csepegtetjük, majd az elegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat tovább keverjük. Ezt követően 20 g kálium-karbonátnak 60 ml vízzel készült oldatát adagoljuk lassan az elegyhez. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük; a maradékot hexánnal eldörzsöljük, és az elegyet leszűrjük. 42,7 g (87%) 2-triklór-acetil-pirrolt kapunk; olvadáspont: 78–79 °C.

(d) 4-Jód-2-triklór-acetil-pirrol

8,4 g (39,5 mmol) 2-triklór-acetil-pirrolt és 100 ml kloroformot viszünk háromnyakú gömbömbikba nitrogéngáz bevezetése közben, majd az elegyhez 8,8 g (39,5 mmol) ezüst-trifluor-acetátot és 10,16 g (39,5 mmol) jódot adunk egymást követően. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, majd jéghez öntjük, és diklór-metánnal extrahálunk. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A kapott maradékot hexánnal eldörzsöljük, majd az elegyet szűrjük. Így 8,2 g (61%) 4-jód-2-triklór-acetil-pirrolt kapunk; olvadáspont: 118–119 °C.

(e) 4-Jód-2-pirrol-karbonsav-metil-észter

8,2 g (24 mmol) 4-jód-2-triklór-acetil-pirrolt és 100 ml metanolt viszünk háromnyakú gömbömbikba, majd az elegyhez 2 g (36 mmol) nátrium-metoxidot adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 4 óra hosszat keverjük, majd a reakcióelegyet szárazra bepároljuk, a maradékot vízzel és etil-éterrel felvesszük. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot heptánnal eldörzsöljük, majd szűrjük. 4,09 g (81%) 4-jód-2-pirrol-karbonsav-metil-észter-származékot kapunk; olvadáspont: 77-78 °C.

(f) *N-Metil-4-jód-2-pirrolkarbonsav-metil-észter*

780 mg (25,9 mmol) nátrium-hidridet (olajjal készült 80%-os szuszpenzió) és 20 ml dimetil-formamidot egy háromnyakú gömbömbikba viszünk, az elegyhez 6,5 g (25,9 mmol) 4-jód-2-pirrolkarbonsav-metil-észternek 50 ml dimetil-formamiddal készült oldatát csepegtetjük, az elegyet mindaddig keverjük, amíg a gázfejlődés meg nem szűnik. 2,1 ml (33,6 mmol) metil-jodidot adunk az elegyhez, majd a keverést szobahőmér-

sékleten 2 óra hosszat folytatjuk. A reakcióelegyet ezután vízhez öntjük, és etil-éterrel extrahálunk. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot szilikagéllel töltött oszlopon kromatográfiás úton tisztítjuk, majd diklór-metán és hexán 40:60 arányú elegyével eluálunk. 4,5 g (65%) N-metil-4-jód-2-pirrol-karbonsav-metil-észtert kapunk; olvadáspont: 64–65 °C.

(g) *N-Metil-4-[3-Hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-2-pirrolkarbonsav-metil-észter*

A 11. példa (d) lépése szerint járunk el, kiindulási anyagként 2,9 g (12 mmol) α -etinil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanolt használunk, ezt 3,2 g (12,1 mmol) N-metil-4-jód-2-pirrolkarbonsav-metil-észterrel reagáltatjuk; így 2,8 g (61%) N-metil-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-2-pirrolkarbonsav-metil-észter-származékot kapunk propil-éterrel való eldörzsölést követően; olvadáspont: 150–152 °C.

15. példa

N-Metil-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-2-pirrolkarbonsav

A 12. példa (b) lépése szerint járunk el, kiindulási anyagként 2 g (5,2 mmol) N-metil-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-2-pirrolkarbonsav-metil-észtert használunk, így 440 mg (22%) N-metil-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-2-pirrolkarbonsavat kapunk; olvadáspont: 112–113 °C.

16. példa

4-[3-Hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-2-pirrolkarbonsav-metil-észter

(a) *N-Terc-butoxikarbonil-4-jód-2-pirrolkarbonsav-metil-észter*

780 mg (25,9 mmol) nátrium-hidridet (olajjal készült 80%-os szuszpenzió) és 20 ml dimetil-formamidot viszünk egy háromnyakú lombikba; az elegyhez 6,5 g (25,9 mmol) 4-jód-2-pirrolkarbonsav-metil-észternek 50 ml dimetil-formamiddal készült oldatát csepegtetjük; majd a keverést mindaddig folytatjuk, amíg a gázfejlődés meg nem szűnik. 5,6 g (25,9 mmol) di-terc-butil-dikarbonátot adunk az elegyhez kis részletekben, majd a keverést szobahőmérsékleten 2 óra hosszat folytatjuk. A reakcióelegyet vízhez öntjük, majd etil-éterrel extrahálunk. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot szilikagéllel töltött oszlopon kromatográfiás úton tisztítjuk, az eluáláshoz diklór-metán és hexán 60:40 arányú elegyét alkalmazva. 6,8 g (75%) N-terc-butoxikarbonil-4-jód-2-pirrolkarbonsav-metil-észtert kapunk sárga színű olajos termék formájában.

(b) *N-Terc-butoxi-karbonil-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-2-pirrolkarbonsav-metil-észter*

A 11. példa (d) lépése szerint járunk el, kiindulási anyagként 2 g (8,2 mmol) α -etinil-5,6,7,8-tetrahidro-

5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanolt használunk, ezt 3 g (8,5 mmol) N-terc-butoxikarbonil-4-jód-2-pirrolkarbonsav-metil-észterrel reagáltatjuk; 3,8 g (98%) N-terc-butoxi-karbonil-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-2-pirrolkarbonsav-metil-észtert kapunk barna színű olajos termék formájában.

(c) *4-[3-Hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-2-pirrolkarbonsav-metil-észter*

2,4 g (5,1 mmol) fentiek szerint előállított észter-származékot, 20 ml tetrahydrofuránt és 20 ml metanolt egy gömblombikba viszünk. Az elegyhez 278 mg (5,1 mmol) nátrium-metoxidot adunk, majd az elegyet szobahőmérsékleten 4 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet ezután szárazra pároljuk, a maradékot vízzel és etil-éterrel felvesszük. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot diizopropil-éter- és heptán-eleggyel eldörzsöljük, majd a szuszpenziót szűrjük. Így 1,22 g (65%) 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-2-pirrolkarbonsav-metil-észtert kapunk; olvadáspont: 95–100 °C.

17. példa

2-Hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-7-il)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter

(a) *4,4-Dimetil-7-tiokromán-karboxaldehyd*

A 11. példa (a) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 5,6 g (21,8 mmol) 4,4-dimetil-7-brómtiokrománt alkalmazunk; így 3,3 g (74%) 4,4-dimetil-7-tiokromán-karboxaldehyd-származékot nyerünk sárga színű olajos termék formájában.

(b) *α -Trimetil-szilil-etinil-4,4-dimetil-7-tiokromán-metanol*

A 11. példa (b) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 5,4 g (26,2 mmol) 4,4-dimetil-7-tiokromán-karboxaldehydet alkalmazunk; így 8 g (100%) α -trimetil-szilil-etinil-4,4-dimetil-7-tiokromán-metanolt kapunk sárga színű olajos termék formájában.

(c) *α -Etinil-4,4-dimetil-7-tiokromán-metanol*

A 11. példa (c) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 8 g (26,3 mmol) α -trimetil-szilil-etinil-4,4-dimetil-7-tiokromán-metanolt alkalmazunk; így 4,3 g (70%) α -etinil-4,4-dimetil-7-tiokromán-metanolt kapunk tisztítás után színtelen olajos termék formájában.

(d) *2-Hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-7-il)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter*

2,5 g (10,8 mmol) α -etinil-4,4-dimetil-7-tiokromán-metanolt, 3 g (10,8 mmol) 2-hidroxi-4-jód-benzoesav-metil-észtert és 50 ml trietil-amint háromnyakú gömblombikba viszünk. A reakcióelegyet nitrogéngáz bevezetése közben gázmentesítjük, majd 600 mg (0,86 mmol) bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)-kloridot és 240 mg (1,3 mmol) réz-jodidot adunk egymást követően az elegyhez. Az elegyet szobahőmérsékleten 4 óra hosszat keverjük, majd szárazra bepároljuk, a kapott maradékot vízzel és etil-éterrel felvesszük. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot szilikagéllel töltött oszlopon

kromatográfiával tisztítjuk, ehhez eluálószerként diklórmetánt használunk. 3,2 g (80%) 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-7-il)-1-propinil]-benzoesavmetil-észtert kapunk; olvadáspont: 101–102 °C.

18. példa

4-[1-Hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-2-propinil]-benzoesav

(a) 2,2-Dibróm-1-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-etilén

5 g (24,2 mmol), 11. példa (a) pontja szerint előállított 4,4-dimetil-6-tiokromán-karboxaldehidet és 50 ml diklórmetánt egy gömblobbikba viszünk. A reakcióelegyhez egymást követően 16,1 g (48,4 mmol) széntetrabromidot, 12,7 g (48,4 mmol) trifenil-foszfint és 3,16 g (48,4 mmol) cinkport adunk, majd az elegyet szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatográfia segítségével tisztítjuk; az eluáláshoz hexánt használunk. 7,75 g (88%) 2,2-dibróm-1-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-etilént kapunk.

(b) (4,4-Dimetil-tiokromán-6-il)-acetilén

7,7 g (21,2 mmol) 2,2-dibróm-1-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-etilént és 80 ml tetrahydrofuránt egy háromnyakú gömblobbikba viszünk nitrogéngáz bevezetése közben. 17 ml (26,6 mmol) n-butil-lítiumnak hexánnal készült 2,5 mólos oldatát csepegtetjük –78 °C hőmérsékleten a reakcióelegyhez, majd hagyjuk, hogy az elegy mintegy 1 óra alatt szobahőmérsékletre felmelegedjen. A reakcióelegyet ezután vízhez öntjük, etil-éterrel extrahálunk. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A kapott maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatográfias úton tisztítjuk, az eluáláshoz heptánt használunk. 3,9 g (90%) (4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-acetilént kapunk sárga színű olajos termék formájában.

(c) 4-[1-Hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-2-propinil]-benzoesav

2 g (9,9 mmol) (4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-acetilént és 25 ml tetrahydrofuránt viszünk nitrogéngáz bevezetése közben egy háromnyakú gömblobbikba, a lombikhoz 4 ml (9,9 mmol) n-butil-lítiumnak hexánnal készült 2,5 mólos oldatát csepegtetjük –50 °C hőmérsékleten, majd az elegyet 30 percig keverjük. Ezt követően 743 mg (4,9 mmol) 4-karboxi-benzaldehidnek 25 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát adjuk a reakcióelegyhez, majd az elegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, ezután vízhez öntjük és etil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot diizopropil-éterből átkristályosítjuk; szűrést követően 730 mg (42%) 4-[1-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-2-propinil]-benzoesavat kapunk; olvadáspont: 168–169 °C.

19. példa

2-Hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-1-propinil]-benzoesav

A 12. példa (b) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 2 g (5,2 mmol) 2-hidroxi-4-[3-(hidroxi-3-

(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-1-propinil]-benzoesavmetil-észtert alkalmazunk; így 1,66 g (86%) 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-1-propinil]-benzoesavat kapunk; olvadáspont: 240–245 °C.

5

20. példa

2-Hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-7-il)-1-propinil]-benzoesav

A 12. példa (b) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 2 g (5,2 mmol) 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-7-il)-1-propinil]-benzoesavmetil-észtert alkalmazunk. Így 1,55 g (80%) 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-7-il)-1-propinil]-benzoesavat kapunk; olvadáspont: 144–145 °C.

15

21. példa

4-[3-Hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesavmetil-észter (+)-izomerje

(a) 1-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-2-propinil-(R)- α -metoxi-fenil-acetát (-)-diasztereoizomerje

9,7 g (40 mmol) α -etnil-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanolt, 6,7 g (40 mmol) (R)-(-)- α -metoxi-fenil-ecetsavat és 100 ml diklórmetánt gömblobbikba viszünk. 8,3 g (40 mmol) diciklohexilkarbodiimidet és 4,9 g (40 mmol) 4-dimetil-amino-piridint adunk egymást követően a reakcióelegyhez, majd az elegyet szobahőmérsékleten 24 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet vízhez öntjük, majd etil-éterrel extrahálunk. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatográfias úton tisztítjuk, az eluáláshoz diklórmetán és heptán 60:40 arányú elegyét alkalmazzuk. Ezt követően az oldószert ledesztilláljuk, 3,8 g (97%) 1-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-2-propinil-(R)- α -metoxi-fenil-acetát (-)-diasztereoizomerjeinek elegyét kapjuk olajos termék formájában.

A két diasztereoizomer elválasztását izooktánnal végzett egymást követő átkristályosítással végezzük. Így 6 g (38,4%) (-)-diasztereoizomert kapunk, olvadáspont: 94–95 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -14,8^\circ$ (c=1, CH₂Cl₂)

(b) α -Etnil-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanol (-)-izomerje

5,7 g (14,6 mmol) fentiek szerint előállított (-)-diasztereoizomert és 20 ml tetrahydrofuránt gömblobbikba viszünk, majd az elegyhez 10 ml 2 n metanosol nátrium-hidroxi-oldatot adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, majd a reakcióelegyet szárazra pároljuk, ezt követően vízzel és -etil-éterrel felvesszük. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük.

A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatográfiával tisztítjuk, ehhez eluálószerként diklórmetánt használunk. Az oldószert ledesztillálva 3,4 g (97%) α -etnil-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanol (-)-izomert kapunk, olvadáspont: 77–78 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -20,7^\circ$ (c=1, CH₂Cl₂)

60

(c) 4-[3-Hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter (+)-izomerje

A 11. példa (d) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 1,6 g (6,6 mmol) α -etinil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanolnak (–)-izomerjét használjuk, ezt 1,7 g (6,6 mmol) 4-jód-benzoesav-metil-észterrel reagáltatjuk, a kapott nyersterméket szilikagéllal töltött oszlopon kromatográfiával tisztítjuk, az eluáláshoz diklór-metán és heptán 60:40 arányú elegyét alkalmazzuk. 2,1 g (84,6%) 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter (+)-izomert kapunk, olvadáspont: 128–129 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +18,6^\circ$ (c=1, CH₂Cl₂)

22. példa

4-[3-Hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav (–)-izomerje

A 12. példa (b) lépése szerint járunk el, kiindulási anyagként 1,6 g 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter (+)-izomerjét használjuk, így 1,1 g (73%) 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav (–)-izomert kapunk; olvadáspont: 183–184 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -1,1^\circ$ (c=1, DMF)

23. példa

2-Hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter (+)-izomerje

A 11. példa (d) lépése szerint járunk el, kiindulási anyagként 1,5 g (6,2 mmol) α -etinil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanol (–)-izomerjét alkalmazzuk, ezt 1,7 g (6,2 mmol) 2-hidroxi-4-jód-benzoesav-metil-észterrel reagáltatjuk, majd a kapott vegyületet szilikagéllal töltött oszlopon kromatográfiás úton tisztítjuk, az eluáláshoz diklór-metán és heptán 70:30 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 2,2 g (91%) 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetra-metil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter (+)-izomerjét kapjuk; olvadáspont: 100–101 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -17,9^\circ$ (c=1, CH₂Cl₂)

24. példa

2-Hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav (–)-izomerje

A 12. példa (b) lépése szerint járunk el, kiindulási anyagként 1,8 g 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter (+)-izomerjét alkalmazzuk; így 1,5 g (88%) 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav (–)-izomerjét kapjuk; olvadáspont: 220 °C (bomlás).

$[\alpha]_D^{20} = -1^\circ$ (c=1, DMF)

25. példa

4-[3-Hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter (–)-izomerje

(a) 1-(5,6,7,8-Tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil-(S)- α -metoxi-fenil-acetát (+)-diasztereoizomerje

9,3 g (38,4 mmol) α -etinil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanolt, 6,4 g (38,4 mmol) (S)-(+)- α -metoxi-fenil-ecetsavat és 100 ml diklór-metánt gömblombikba viszünk. 7,9 g (38,4 mmol) diciklohexilkarbodiimidet és 4,7 g (38,4 mmol) 4-dimetil-amino-piridint adunk egymást követően az elegyhez, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 óra hosszat keverjük.

15 A reakcióelegyet ezután vízhez öntjük, és etil-éterrel extrahálunk. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, az eluáláshoz diklór-metán és heptán 60:40 arányú elegyét alkalmazzuk. Az oldószer lepárlása után 12,5 g (84%) mennyiségű diasztereoizomer elegyet kapunk olajos termék formájában.

A két diasztereoizomert oly módon különítjük el, hogy izooktánból egymást követően kétszer átkristályosítást végzünk. 4 g (27%) (+)-diasztereoizomert kapunk; olvadáspont: 93–94 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +16,9^\circ$ (c=1, CH₂Cl₂)

(b) α -Etinil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanol (+)-izomerje

30 3,7 g (9,5 mmol), fentiek szerint előállított (+)-diasztereoizomert és 20 ml tetrahidrofuránt gömblombikba viszünk, az elegyhez 10 ml, metanollal készült 2 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, majd szárazra bepároljuk, a maradékot vízzel és etil-éterrel felvesszük. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, az eluáláshoz diklór-metánt alkalmazzuk. Az oldószert ledesztilláljuk, így 1 g (87%) α -etinil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanol (+)-izomert kapunk; olvadáspont: 77–78 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +18,7^\circ$ (c=1, CH₂Cl₂)

(c) 4-[3-Hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter (–)-izomerje

50 A 11. példa (d) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 700 mg (2,9 mmol) α -etinil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanol (+)-izomerjét 760 mg (2,9 mmol) 4-jód-benzoesav-metil-észterrel reagáltatunk, a reakcióelegyet szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, az eluáláshoz diklór-metán és heptán 60:40 arányú elegyét alkalmazzuk; így 1 g (92,5%) 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter (–)-izomert kapunk; olvadáspont: 128–129 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -18,1^\circ$ (c=1, CH₂Cl₂)

60

26. példa

2-Hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter (-)-izomerje

A 11. példa (b) lépése szerint járunk el, kiindulási anyagként 1 g (4,1 mmol) α -etinil-1-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanolt használunk, ezt 1,1 g (4,1 mmol) 2-hidroxi-4-jód-benzoesav-metil-észterrel reagáltatjuk, szilikagéllal töltött oszlopon kromatográfiás tisztítást végzünk, a művelethez diklór-metán és heptán 70:30 arányú elegyét alkalmazva. Így 1,45 g (90%) 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter (-)-izomert kapunk; olvadáspont: 100–101 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -17,6^\circ$ (c=1, CH₂Cl₂)

27. példa

4-[3-Hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav (+)-izomerje

A 12. példa (b) lépése szerint járunk el, kiindulási anyagként 800 mg 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter (-)-izomert használunk; így 600 mg (78%) 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav (+)-izomert kapunk; olvadáspont: 180–181 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +1,1^\circ$ (c=1, DMF)

28. példa

2-Hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav (+)-izomerje

A 12. példa (b) lépése szerint járunk el, kiindulási anyagként 1,2 g 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter (-)-izomerjét alkalmazzuk; így 1 g (87%) 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav (+)-izomerjét kapjuk; olvadáspont: 220 °C (bomlás).

$[\alpha]_D^{20} = +1^\circ$ (c=1, DMF)

29. példa

2-Hidroxi-4-[3-hidroxi-3-metil-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter

(a) 1-Trimetil-szilil-etinil-1-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-etanol

A 11. példa (b) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 5 g (21,7 mmol) 2-acetil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-naftalint alkalmazunk, ezt 1 ekvivalens mennyiségű litium-trimetil-szilil-acetiliddel reagáltatjuk. Így 6,8 g (95%) cím szerinti alkoholszármazékot kapunk szintelen olajos termék formájában.

(b) 1-Etinil-1-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-etanol

A 11. példa (c) pontja szerint járunk el; kiindulási anyagként 6,8 g (20,7 mmol) 1-trimetil-szilil-etinil-1-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-etanol

alkalmazunk; így 4,22 g (75%) 1-etinil-1-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-etanol kapunk; olvadáspont: 84–85 °C.

(c) 2-Hidroxi-4-[3-hidroxi-3-metil-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter

A 11. példa (d) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 2 g (7,8 mmol) 1-etinil-1-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-etanol alkalmazunk, ezt 2,2 g (7,9 mmol) 2-hidroxi-4-jód-benzoesav-metil-észterrel reagáltatjuk; szilikagéllal töltött oszlopon kromatográfiás úton tisztítást végzünk, ehhez eluálószerként diklór-metán és heptán 50:50 arányú elegyét alkalmazzuk; így 2,77 g (87%) 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-metil-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észtert kapunk, olvadáspont: 110–115 °C.

30. példa

2-Hidroxi-4-[3-hidroxi-3-metil-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav

A 12. példa (b) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 2,2 g (5,4 mmol) 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-metil-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észtert alkalmazunk; így 1,9 g (89%) 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-metil-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesavat kapunk, olvadáspont: 265–270 °C.

30. példa

2-Metoxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav (a) 4-Jód-2-metoxi-benzoesav-metil-észter

238 mg (7,9 mmol) nátrium-hidridet (80%-os, olajjal készült diszperzió) és 20 ml dimetil-formamidot egy háromnyakú gömblobbikba viszünk, ehhez 2 g (7,2 mmol) 2-hidroxi-4-jód-benzoesav-metil-észternek 50 ml dimetil-formamiddal készült oldatát csepegtetjük, majd mindaddig keverjük, amíg a gázfejlődés meg nem szűnik. Ezután az elegyhez 540 μ l (8,6 mmol) metil-jodidot adunk, majd a keverést szobahőmérsékleten további 2 óra hosszat folytatjuk. A reakcióelegyet vízhez öntjük, majd etil-éterrel extrahálunk. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. 2,1 g (100%) 4-jód-2-metoxi-benzoesav-metil-észtert kapunk.

(b) 2-Metoxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter

A 11. példa (d) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 1,66 g (6,8 mmol) α -etinil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanolt alkalmazunk, ezt 2 g (6,9 mmol) 4-jód-2-metoxi-benzoesav-metil-észterrel reagáltatjuk. Szilikagéllal töltött oszlopon kromatográfiás tisztítást végzünk, eluálószerként ehhez diklór-metánt használunk; 2,1 g (75%) sárga színű olajos termék formájában 2-metoxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észtert kapunk.

(c) 2-Metoxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav

A 12. példa (b) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 2,1 g (5,2 mmol) fentiek szerint előállított észterszármazékot alkalmazunk; 1 g (50%) 2-metoxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesavat kapunk; olvadáspont: 100–102 °C.

32. példa

4-[3-Hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzaldehyd

2,42 g (10 mmol) α -etinil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanolt, 2 g (11 mmol) 4-bróm-benzaldehydet és 50 ml trietil-amint egy háromnyakú gömblombikba viszünk. A reakcióelegyet nitrogéngáz bevezetésével gázmentesítjük, a nitrogéngázt 30 percig áramoltatjuk át az elegyen, majd egymást követően 169 mg (0,75 mmol) palládium(II)-acetátot és 393 mg (1,5 mmol) trifenil-foszfint adunk az elegyhez. A reakcióelegyet 60 °C hőmérsékleten tartjuk 1 óra hosszat, majd szárazra pároljuk, a maradékot vízzel és etil-éterrel felvesszük. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatográfiás úton tisztítjuk, e művelethez eluálószerként diklór-metán és heptán 70:30 arányú elegyét alkalmazzuk. 1,23 g (35,5%) 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzaldehydet kapunk; olvadáspont: 104–105 °C.

33. példa

4-[3-Hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzil-acetát

A 32. példában leírtak szerint járunk el, kiindulási anyagként 2,42 g (10 mmol) α -etinil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanolt alkalmazunk, ezt 2,52 g (11 mmol) 4-bróm-benzil-acetáttal reagáltatjuk; így 790 mg (20%) 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzil-acetátot kapunk barna színű olajos termék formájában.

34. példa

4-[3-Hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzol-metanol

780 mg (2 mmol) 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzil-acetátot és 30 ml tetrahidrofuránt gömblombikba viszünk. 5 ml 2n metanosol nátrium-hidroxid-oldatot adunk az elegyhez, majd az elegyet 30 percig keverjük. A reakcióelegyet ezután vízhez öntjük, és etil-éterrel extrahálunk. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot heptánnal eldörzsöljük, a kapott szuszpenziót szűrjük; 419 mg (60%) 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzol-metanolt kapunk, olvadáspont: 85–86 °C.

35. referenciapélda

4-[3-Hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-toluol

A 11. példa (d) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 1,2 g (5 mmol) α -etinil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanolt alkalmazunk, ezt 1,1 g (5 mmol) 4-jód-toluollal reagáltatjuk; szilikagéllal töltött oszlopon kromatográfiás tisztítást végzünk, ehhez eluálószerként diklór-metánt használunk; 1,49 g (45%) 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-toluolt kapunk barna színű olajos termék formájában.

36. példa

4-[3-Hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8-pentametil-2-naftil)-1-propinil]-fenil-acetát

(a) 2-Bróm-5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8-pentametil-naftalin
30 ml 2-bróm-toluolt és 14 g (0,11 mol) $AlCl_3$ -t háromnyakú gömblombikba viszünk. Az elegyet 0 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd ehhez 50 g (0,27 mol) 2,5-diklór-2,5-dimetil-hexánnak 100 ml 2-bróm-toluollal készült oldatát csepegtetjük, majd a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. A reakcióelegyet ezután vízhez öntjük, és diklór-metánnal extrahálunk. A szerves fázist elkülönítjük, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, majd betöményítjük. A keletkezett termék metanolban való keverés közben kikristályosodik. Szűrést követően 56,9 g (75%) 2-bróm-5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-naftalint kapunk; olvadáspont: 92–93 °C.

(b) 5,6,7,8-Tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalin-karboxaldehyd

A 11. példa (a) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 8,44 g (30 mmol) 2-bróm-5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-naftalint alkalmazunk; így 6,9 g (100%) 5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalin-karboxaldehydet kapunk; olvadáspont: 75–76 °C.

(c) α -Trimetil-szilil-etinil-5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalin-metanol

A 11. példa (b) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 6,66 g (29 mmol) 5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalin-karboxaldehydet alkalmazunk, ezt 1 ekvivalens mennyiségű lítium-trimetil-szilil-acetaldehyddel reagáltatjuk; így 8,8 g (92%) cím szerinti alkohol-származékot kapunk; olvadáspont: 95–96 °C.

(d) α -Etinil-5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalin-metanol

A 11. példa (c) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 8,6 g (26 mmol) α -trimetil-szilil-etinil-5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalin-metanolt alkalmazunk, 4,8 g (72%) α -etinil-5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalin-metanolt kapunk; olvadáspont: 101–102 °C.

(e) 4-[3-Hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)-1-propinil]-fenil-acetát

A 11. példa (d) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 1,28 g (5 mmol) α -etinil-5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalin-metanolt alkalmazunk, ezt 1,44 g (5,5 mmol) 4-jód-fenil-acetáttal reagáltatjuk;

480 mg (25%) cím szerinti vegyületet kapunk; olvadáspont: 129–130 °C.

37. példa

4-[3-Hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)-1-propinil]-fenol

A 34. példában leírtak szerint járunk el, kiindulási anyagként 300 mg (0,77 mmol) 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)-1-propinil]-fenil-acetátot alkalmazunk, így 207 mg (77%) 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)-1-propinil]-fenolt kapunk; olvadáspont: 158–159 °C.

38. példa

4-[3-Hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-fenil-szulfonil-metán

(a) 4-Bróm-fenil-szulfonil-metán

4,06 g (20 mmol) 4-bróm-tio-anizolt és 75 ml diklór-metánt egy gömblombikba viszünk, az elegyhez 6,3 g (20 mmol) meta-klór-perbenzoesavat adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 óra hosszat keverjük, majd vízhez öntjük. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A kapott maradékot szilikagéllal töltött oszlopon végzett kromatográfiával tisztítjuk, ehhez a művelethez diklór-metán és heptán 70:30 arányú elegyét alkalmazzuk. Az oldószer bepárlását követően 1,22 g (28%) előállítani kívánt szulfoxidszármazékot kapunk; olvadáspont: 80–81 °C.

(b) 4-[3-Hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-fenil-szulfonil-metán

A 32. példában leírtak szerint járunk el, kiindulási anyagként 1,21 g (5 mmol) α -etinil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanolt alkalmazunk, ezt 1,1 g (5 mmol) 4-bróm-fenil-szulfonil-metánnal reagáltatjuk, így 177 mg (9%) keresett szulfoxidszármazékot kapunk; olvadáspont: 121–122 °C.

39. példa

4-[3-Hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-fenil-szulfonil-metán

(a) 4-Bróm-fenil-szulfonil-metán

A 38. példa (a) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 2,03 g (10 mmol) 4-bróm-tio-anizolt alkalmazunk, ezt 10,35 g (30 mmol) meta-klór-perbenzoesavval reagáltatjuk; 1,72 g (73%) keresett szulfonszármazékot kapunk; olvadáspont: 94–95 °C.

(b) 4-[3-Hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-fenil-szulfonil-metán

A 32. példában leírtak szerint járunk el, kiindulási anyagként 1,21 g (5 mmol) α -etinil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanolt alkalmazunk, ezt 1,18 g (5 mmol) 4-bróm-fenil-szulfonil-metánnal reagáltatjuk; 610 mg (31%) cím szerinti szulfonszármazékot kapunk; olvadáspont: 112–113 °C.

40. példa

N-Etil-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzamid

(a) 4-Jód-benzoil-klorid

5 5 g (20 mmol) 4-jód-benzooesavat, 30 ml toluolt és 5 csepp dimetil-formamidot egy gömblombikba viszünk. A reakcióelegyet 40 °C hőmérsékleten hőkezeljük, 1,74 ml (24 mmol) tionil-kloridot adunk hozzá, majd a keverést 30 percig tovább folytatjuk. A reakcióelegyet szárazra pároljuk, így 5,5 g (100%) 4-jód-benzoil-kloridot kapunk nyerste termék formájában, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő reakciólépéshez.

(b) N-Etil-4-jód-benzamid

15 90 ml (45 mmol) etil-aminnak tetrahidrofuránnal készült 0,5 n oldatát egy gömblombikba visszük, a lombikba 4 g (15 mmol) 4-jód-benzoil-kloridnak 20 ml diklór-metánnal készült oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, majd az elegyet vízhez öntjük, és etil-éterrel extrahálunk. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatográfiás művelettel tisztítjuk, az eluáláshoz diklór-metánt használunk. Az oldószert ledesztilláljuk, így 3,41 g (82%) cím szerinti vegyületet kapunk.

(c) N-Etil-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzamid

A 11. példa (d) lépése szerint járunk el, kiindulási anyagként 1,21 g (5 mmol) α -etinil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanolt alkalmazunk, ezt 1,37 g (5,1 mmol) N-etil-4-jód-benzamiddal reagáltatjuk; 596 mg (31%) cím szerinti amidszármazékot kapunk. Olvadáspont: 153–154 °C.

41. példa

N,N'-Dietil-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzamid

(a) N,N'-Dietil-4-jód-benzamid

40 A 40. példa (b) pontja szerint járunk el, 5 g (18 mmol) 4-jód-benzoil-kloridot alkalmazunk kiindulási anyagként, ezt 5,6 ml (54 mmol) dietil-aminnal reagáltatjuk; 3,4 g (62%) N,N'-dietil-4-jód-benzamidot kapunk.

(b) N,N'-Dietil-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzamid

45 A 11. példa (b) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 970 mg (4 mmol) α -etinil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanolt alkalmazunk, ezt 1,25 g (4,1 mmol) N,N'-dietil-4-jód-benzamiddal reagáltatjuk; 584 mg (35%) N,N'-dietil-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzamidot kapunk barna színű olajos termék formájában.

42. példa

4-[3-Hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-morfolid

(a) 4-Jód-benzoesav-morfolid

60 A 40. példa (b) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 4 g (15 mmol) 4-jód-benzoil-kloridot alkal-

mazunk, ezt 3,9 ml (45 mmol) morfolinnal reagáltatjuk; 364 g (76%) cím szerinti amidszármazékot kapunk.

(b) 4-[3-Hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-morfolid

A 11. példa (d) lépése szerint járunk el, kiindulási anyagként 1,21 g (5 mmol) α -etnil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanolt alkalmazunk, ezt 1,62 g (5,1 mmol) 4-jód-benzoesav-morfoliddal reagáltatjuk; 423 mg (20%) 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-morfolidot kapunk; olvadáspont: 122–123 °C.

43. példa

5-[3-Hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-2-tiofén-karbonsav-metil-észter

A 32. példában leírtak szerint járunk el, kiindulási anyagként 1,21 g (5 mmol) α -etnil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanolt alkalmazunk, ezt 1,1 g (5 mmol) 5-bróm-2-tiofén-karbonsav-metil-észterrel reagáltatjuk; 371 mg (19%) 5-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-2-tiofén-karbonsav-metil-észtert kapunk; olvadáspont: 84–85 °C.

44. példa

2-Hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter

A 11. példa (d) lépése szerint járunk el, kiindulási anyagként 1,28 g (5 mmol) α -etnil-5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalin-metanolt alkalmazunk (e vegyületet a 37. példa (d) lépése szerint állítjuk elő); e vegyületet 1,5 g (5,5 mmol) 2-hidroxi-4-jód-benzoesav-metil-észterrel reagáltatjuk; 739 mg (36%) 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észtert kapunk; olvadáspont: 112–113 °C.

45. példa

2-Hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav

A 12. példa (b) lépése szerint járunk el, kiindulási anyagként 600 mg (1,5 mmol) 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észtert alkalmazunk, így 132 mg (23%) 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-származékot kapunk; olvadáspont: 88–89 °C.

46. példa

2-Hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter

(a) 2-Bróm-3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-naftalin

36,6 g (0,2 mol) 2,5-diklór-2,5-dimetil-hexánt, 34,6 g (0,2 mol) 2-bróm-fenolt és 400 ml diklór-metánt egymást követően háromnyakú gömblombikba viszünk.

26,6 g (0,2 mol) $AlCl_3$ -t adunk ezt követően kis adagokban 0 °C hőmérsékleten a reakcióelegyhez, majd az elegyet mindaddig keverjük, amíg a gázfejlődés meg nem szűnik (heves reakció). A reakcióelegyet vízhez öntjük, majd a szerves fázist elkülönítjük, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez etil-acetát és heptán 10:90 arányú elegyét alkalmazzuk. Az oldószert ledesztilláljuk, így 20,6 g (36%) 2-bróm-3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-naftalin-származékot kapunk.

(b) 2-Bróm-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-naftalin

720 mg (24 mmol) nátrium-hidridet (80%-os, olajjal készült szuszpenzió) és 20 ml dimetil-formamidot háromnyakú gömblombikba viszünk, az elegyhez 5,7 g (20 mmol) 2-bróm-3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-naftalinnak 75 ml dimetil-formamiddal készült oldatát csepegtetjük, majd az elegyet mindaddig keverjük, amíg a gázfejlődés meg nem szűnik. 1,5 ml (24 mmol) metil-jodidot adunk az elegyhez, majd a keverést szobahőmérsékleten 2 óra hosszat folytatjuk. A reakcióelegyet vízhez öntjük, etil-éterrel extrahálunk.

A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot heptánnal eldörzsöljük, majd szűrjük. 5,5 g (93%) 2-bróm-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-naftalint kapunk; olvadáspont: 70–71 °C.

(c) 3-Metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-karboxaldehid

A 11. példa (a) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 5,3 g (17,8 mmol) 2-bróm-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-naftalint alkalmazunk, 3,5 g (80%) 3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-karboxaldehidet kapunk; olvadáspont: 125–126 °C.

(d) α -Trimetil-szilil-etnil-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanol

A 11. példa (b) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 3,21 g (13 mmol) 3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-karboxaldehidet alkalmazunk, ezt ekvivalens mennyiségű lítium-trimetil-szilil-acetaldehiddel reagáltatjuk; így 4,4 g (99%) α -trimetil-szilil-etnil-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanolt kapunk sárga színű olajos termék formájában.

(e) α -Etnil-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanol

A 11. példa (c) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 4,4 g (12,7 mmol) α -trimetil-szilil-etnil-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanolt alkalmazunk; 1,15 g (33%) α -etnil-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanolt kapunk.

(f) 2-Hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter

A 11. példa (d) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 1,15 g (4,2 mmol) α -etnil-3-metoxi-5,6,7,8-

tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanolt alkalmazunk, ezt 1,21 g (4,64 mmol) 2-hidroxi-4-jód-benzoészterrel reagáltatjuk; így 1,36 g (76%) 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(3-metoxi-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoésztert kapunk; olvadáspont: 125–126 °C.

47. példa

2-Hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(3-metoxi-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoészter

A 12. példa b) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 1,1 g (2,6 mmol) 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(3-metoxi-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoészterrel reagáltatjuk; így 890 mg (84%) 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(3-metoxi-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoésztert kapunk; olvadáspont: 225–228 °C.

48. példa

4-[3-Hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-1-propinil]-benzoészter

(a) 4-[3-Hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-1-propinil]-benzoészter

A 11. példa (d) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 1,4 g (6 mmol) α -etnil-4,4-dimetil-6-tiokromán-metanolt alkalmazunk, ezt 1,6 g (6 mmol) 4-jód-benzoészterrel reagáltatjuk; így 1,5 g (68%) 4-[3-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-1-propinil]-benzoészter-származékot kapunk narancssárga színű olajos termék formájában.

(b) 4-[3-Hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-1-propinil]-benzoészter

A 12. példa (b) lépése szerint járunk el, kiindulási anyagként 1 g (2,7 mmol) 4-[3-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-1-propinil]-benzoészterrel reagáltatjuk; 450 mg (47%) 4-[3-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-1-propinil]-benzoésztert kapunk; olvadáspont: 147–149 °C.

49. példa

4-[3-Hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-7-il)-1-propinil]-benzoészter

(a) 4-[3-Hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-7-il)-1-propinil]-benzoészter

A 11. példa (d) pontja szerint járunk el; kiindulási anyagként 2 g (8,6 mmol) α -etnil-4,4-dimetil-7-tiokromán-metanolt alkalmazunk, ezt 2,25 g (8,6 mmol) 4-jód-benzoészterrel reagáltatjuk; így 1,8 g (57%) 4-[3-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-7-il)-1-propinil]-benzoészter-származékot kapunk sárga színű olajos termék formájában.

(b) 4-[3-Hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-7-il)-1-propinil]-benzoészter

A 12. példa (b) lépése szerint járunk el, kiindulási anyagként 1,2 g (3,3 mmol) 4-[3-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-7-il)-1-propinil]-benzoészterrel reagáltatjuk; így 300 mg (26%) 4-[3-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-7-il)-1-propinil]-benzoészter-származékot kapunk; olvadáspont: 151–153 °C.

50. példa

3-Metil-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoészter

5 (a) 3-Metil-4-jód-benzoészter

20 g (0,132 mol) 3-metil-4-amino-benzoésztert és 175 ml 20%-os kénsavat egy háromnyakú gömblombikba viszünk. 11,9 g (0,172 mol) nátrium-nitritnek 50 ml vízzel készült oldatát csepegtetjük –10 °C hőmérsékleten az elegyhez, majd az elegyet 2 óra hosszat keverjük. Az így kapott oldatot lehűtött adagolótölcséren keresztül –5 °C hőmérsékleten 35 g (0,211 mol) kálium-jodid, 35,2 g (0,185 mol) réz-jodid és 175 ml 20%-os kénsavoldat elegyéhez csepegtetjük. Az elegyet 15 8 óra hosszat keverjük, majd leszűrjük, az így kapott szilárd anyagot etil-acetátban feloldjuk. A szerves fázist vízzel, majd nátrium-szulfid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, végül betöményítjük. 24,4 g (70%) 3-metil-4-jód-benzoésztert kapunk; olvadáspont: 205–210 °C.

(b) 3-Metil-4-jód-benzoészter

24,4 g (0,093 mol) 3-metil-4-jód-benzoésztert és 250 ml metanolt egy gömblombikba viszünk, az elegyhez 2,5 ml koncentrált kénsavat csepegtetünk. Az elegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával 12 óra hosszat forraljuk, majd a reakcióelegyet betöményítjük, a maradékot etil-acetát és víz elegyével felvesszük. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot metanollal eldörzsöljük, ezután leszűrjük. 21,9 g (85%) 3-metil-4-jód-benzoésztert kapunk; olvadáspont: 58–59 °C.

(c) 3-Metil-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoészter

35 A 11. példa (d) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 2,4 g (10 mmol) α -etnil-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanolt alkalmazunk; ezt 2,7 g (10 mmol) 3-metil-4-jód-benzoészterrel reagáltatjuk; így 3,2 g (83%) 3-metil-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoésztert kapunk; olvadáspont: 130–131 °C.

51. példa

45 3-Metil-4-[3-Hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoészter

A 12. példa (d) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 2,2 g (5,6 mmol) 3-metil-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoészterrel reagáltatjuk; így 1,5 g (71%) 3-metil-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoésztert kapunk; olvadáspont: 189–190 °C.

52. példa

2-Klór-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoészter

(a) 2-Klór-4-jód-benzoészter

60 Az 50. példa (a) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 10 g (58,3 mmol) 2-klór-4-amino-benzoésztert

vat alkalmazunk; így 14,26 g (86%) 2-klór-4-jód-benzoésavat kapunk.

(b) 2-Klór-4-jód-benzoésav-metil-észter

Az 50. példa (b) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 13,9 g (49,2 mmol) 2-klór-4-jód-benzoésavat alkalmazunk; így 11,52 g (79%) cím szerinti metil-észtert kapunk olajos termék formájában.

(c) 2-Klór-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoésav-metil-észter

A 11. példa (d) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 1,2 g (5 mmol) α -etinil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalin-metanolt alkalmazunk, ezt 1,6 g (5 mmol) 2-klór-4-jód-benzoésav-metil-észterrel reagáltatjuk; 1,7 g (83%) 2-klór-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoésav-metil-észtert kapunk barna színű olajos termék formájában.

(d) 2-Klór-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoésav

A 12. példa (b) lépése szerint járunk el, kiindulási anyagként 1,7 g (4,1 mmol) 2-klór-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoésav-metil-észtert alkalmazunk; így 730 mg (44%) 2-klór-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoésavat kapunk; olvadáspont: 145–148 °C.

53. példa

2-Acetoxi-4-[3-acetoxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoésav

500 mg (1,3 mmol) 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoésavat és 10 ml piridint gömblombikba viszünk, az elegyhez 150 μ l (1,56 mmol) ecetsavanhidridet csepegtetünk. A reakcióelegyet 2 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd szárazra bepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük, és 4-es pH-ra savanyítjuk. Az elegyet etil-éterrel extraháljuk, a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatográfiás segítségével tisztítjuk, az eluáláshoz etil-étert használunk. 230 mg (39%) 2-acetoxi-4-[3-acetoxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoésavat kapunk; olvadáspont: 113–115 °C.

54. példa

4-[3-Hidroxi-3-(3-terc-butil-4-propil-oxi-fenil)-1-propinil]-benzoésav-metil-észter

(a) 3-terc-Butil-4-propiloxi-bróm-benzol

A 46. példa (a) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 4,58 g (0,02 mol) 3-terc-butil-4-hidroxi-bróm-benzolt alkalmazunk, ezt 2,2 ml (0,022 mol) 1-jód-propánnal reagáltatjuk; így 4,7 g (87%) 3-terc-butil-4-propil-oxi-bróm-benzolt kapunk színtelen olajos termék formájában.

(b) 3-terc-Butil-4-propil-oxi-benzaldehid

A 11. példa (a) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 4,5 g (16,6 mmol) 3-terc-butil-4-propil-oxi-bróm-benzolt alkalmazunk; 3,65 g (100%) 3-terc-butil-

4-propiloxi-benzaldehid-származékot kapunk halvány-sárga színű olajos termék formájában.

(c) α -Trimetil-szilil-etinil-3-terc-butil-4-(propil-oxi)-benzol-metanol

5 A 11. példa (b) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 3,6 g (16,4 mmol) 3-terc-butil-4-propil-oxi-benzaldehidet alkalmazunk; ezt 1 ekvivalens mennyiségű lítium-trimetil-szilil-acetaldehiddel reagáltatjuk; 5,2 g (100%) cím szerinti alkoholszármazékot kapunk színtelen olajos termék formájában.

(d) α -Etinil-3-terc-butil-4-(propil-oxi)-benzol-metanol

15 A 11. példa (c) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 5,1 g (14,1 mmol) α -trimetil-szilil-etinil-3-terc-butil-4-(propil-oxi)-benzol-metanolt használunk, szilikagéllal töltött oszlopon kromatográfiás tisztítást végzünk, az eluáláshoz diklór-metán és heptán 60:40 arányú elegyét alkalmazzuk; 3,3 g (80%) α -etinil-3-terc-butil-4-(propil-oxi)-benzol-metanolt kapunk sárga színű olajos termék formájában.

(e) 4-[3-Hidroxi-3-(3-terc-butil-4-propil-oxi-fenil)-1-propinil]-benzoésav-metil-észter

20 A 11. példa (d) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 3,3 g (13,4 mmol) α -etinil-3-terc-butil-4-(propil-oxi)-benzol-metanolt alkalmazunk, ezt 3,8 g (13,4 mmol) 2-hidroxi-4-jód-benzoésav-metil-észterrel reagáltatjuk; így 4,4 g (83%) 4-[3-hidroxi-3-(3-terc-butil-4-propil-oxi-fenil)-1-propinil]-benzoésav-metil-észtert kapunk sötétbarna színű olajos termék formájában.

30

55. példa

4-[3-Hidroxi-3-(3-terc-butil-4-hexil-oxi-fenil)-1-propinil]-benzoésav

(a) 3-terc-Butil-4-hexil-oxi-bróm-benzol

35 A 46. példa (a) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 4,58 g (0,02 mol) 3-terc-butil-4-hidroxi-bróm-benzolt alkalmazunk, ezt 3,3 ml (0,022 mol) 1-jód-hexánnal reagáltatjuk; így 6 g (97%) 3-terc-butil-4-hexil-oxi-bróm-benzolt kapunk színtelen olajos termék formájában.

(b) 3-terc-Butil-4-hexil-oxi-benzaldehid

40 A 11. példa (a) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 5,9 g (18,8 mmol) 3-terc-butil-4-hexil-oxi-bróm-benzolt alkalmazunk; 4,9 g (100%) cím szerinti aldehidszármazékot kapunk halványsárga színű olajos termék formájában.

45

(c) α -Trimetil-szilil-etinil-3-terc-butil-4-(hexil-oxi)-benzol-metanol

50 A 11. példa (b) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 4,8 g (18,3 mmol) 3-terc-butil-4-hexil-oxi-benzaldehidet alkalmazunk, ezt 1 ekvivalens mennyiségű lítium-trimetil-szilil-acetiliddel reagáltatjuk; így 6,6 g (100%) α -trimetil-szilil-etinil-3-terc-butil-4-(hexil-oxi)-benzol-metanolt kapunk színtelen olajos termék formájában.

55

(d) α -Etinil-3-terc-butil-4-(hexil-oxi)-benzol-metanol

60 A 11. példa (c) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 6,6 g (18,3 mmol) α -trimetil-szilil-etinil-3-terc-butil-4-(hexil-oxi)-benzol-metanolt alkalmazunk, szilikagéllal töltött oszlopon kromatográfiás tisztítást

végzünk, ehhez eluálószerként diklór-metán és heptán 60:40 arányú elegyét alkalmazzuk; így 4,3 g (81%) α -etinil-3-terc-butil-4-(hexil-oxi)-benzol-metanolt kapunk sárga színű olajos termék formájában.

(e) 4-[3-Hidroxi-3-(3-terc-butil-4-hexil-oxi-fenil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter 5

A 11. példa (d) pontja szerint járunk el, kiindulási anyagként 3,8 g (13,2 mmol) α -etinil-3-terc-butil-4-(hexil-oxi)-benzol-metanolt alkalmazunk, ezt 3,7 g (13,7 mmol) 2-hidroxi-4-jód-benzoesav-metil-észterrel reagáltatjuk; így 4 g (69%) 4-[3-hidroxi-3-(3-terc-butil-4-hexil-oxi-fenil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észtert kapunk sötétbarna színű olajos termék formájában.

56. példa

Ebben a példában a találmány szerinti vegyületeket tartalmazó készítményeket ismertetjük.

A. Orális beadásra szánt készítmények

(a) 0,2 g-os tableta

– 7. példa szerinti vegyület	0,001 g	20
– keményítő	0,114 g	
– dikalcium-foszfát	0,020 g	
– szilícium-dioxid	0,020 g	
– laktóz	0,030 g	
– talkum	0,010 g	25
– magnézium-sztearát	0,005 g	

(b) Orális beadásra szánt szuszpenzió 5 ml-es ampullákban

– 3. példa szerinti vegyület	0,001 g	
– glicerin	0,500 g	30
– szorbit, 70%-os	0,500 g	
– nátrium-szacharinát	0,010 g	
– para-hidroxi-benzoesav-metil-észter	0,040 g	
– ízanyag qs		
– tisztított víz ad	5 ml	35

(c) 0,8 g-os tableta

– 6. példa szerinti vegyület	0,500 g	
– előzszelatinizált keményítő	0,100 g	
– mikrokristályos cellulóz	0,115 g	40
– laktóz	0,075 g	
– magnézium-sztearát	0,010 g	

(d) Orális beadásra szánt szuszpenzió 10 ml-es ampullákban

– 2. példa szerinti vegyület	0,200 g	
– glicerin	1,000 g	45
– szorbit, 70%-os	1,000 g	
– nátrium-szacharinát	0,010 g	
– para-hidroxi-benzoesav-metil-észter	0,080 g	
– ízanyag qs		
– tisztított víz ad	10 ml	50

B – Helyi alkalmazásra szánt, illetve kozmetikai készítmények

(a) Kenőcs

– 9. példa szerinti vegyület	0,020 g	
– izopropil-mirisztát	81,700 g	55
– folyékony paraffinolaj	9,100 g	
– szilícium-dioxid („Aerosil 200”)		
(előállító: DEGUSSA)	9,180 g	

(b) Kenőcs

– 10. példa szerinti vegyület	0,300 g	60
-------------------------------	---------	----

– vazelin	100 g
(c) Nemionos „víz az olajban” krém	
– 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(3-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-1-propinil]-benzoesav	0,100 g
– emulgeált lanolin alkoholok, viaszok és olajok elegye („vízmentes Eucerin”, előállítható: BDF)	39,900 g
– para-hidroxi-benzoesav-metil-észter	0,075 g
– para-hidroxi-benzoesav-propil-észter	0,075 g
– steril sómentesített víz qs	100 g
(d) Oldat	
– 8. példa szerinti vegyület	0,100 g
– polietilén-glikol (PEG 400)	69,900 g
– etanol, 95%-os	30,000 g
(e) Hidrofób kenőcs	
– 7. példa szerinti vegyület	0,300 g
– izopropil-mirisztát	36,400 g
– szilikonolaj („Rhodorsil 47 V 300”, előállító: Rhone–Poulenc)	36,400 g
– méhviasz	13,600 g
– szilikonolaj („Abil 300 000 cst”)	
(előállító: Goldschmidt)	100 g
(f) Nemionos olaj/víz krém	
– 3. példa szerinti vegyület	1,000 g
– cetil-alkohol	4,000 g
– glicerin-monosztearát	2,500 g
– PEG 50 sztearát	2,500 g
– indiai illipe-vaj (Bassia butiracea)	9,200 g
– propilén-glikol	2,000 g
– para-hidroxi-benzoesav-metil-észter	0,075 g
– para-hidroxi-benzoesav-propil-észter	0,075 g
– steril sómentesített víz	100 g

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű biaromás propinilszármazékok, valamint ezek sói és optikai, továbbá geometriai izomerjei, ahol a képletben

Ar jelentése (a), (c) vagy (d) általános képletű csoport,

R₁ jelentése hidroxi-metil-, hidroxi- vagy formilcsoport vagy –OCOR₉, –S(O)tR₉ vagy –COR₇ általános képletű csoport,

X jelentése (f) vagy (g) általános képletű csoport, R₂ és R₃ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy 1–6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxics csoport, vagy

R₂ és R₃ a szomszédos fenilcsoporttal együtt 5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-naftil-1- vagy -2-il-csoportot vagy metilcsoporttal egy- szeresen vagy többszörösen helyettesített tiokromanilcsoportot alkot,

R₄ jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy 1–6 szénatomos alkoxics csoport,

R₅ jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy –OR'₆ általános képletű csoport,

R₆ jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport,
 R'₆ jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy –CO–R₉ általános képletű csoport,
 R₇ jelentése (h) vagy –OR₈ általános képletű csoport,
 R₈ jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,
 R₉ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport,
 R₁₀ jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport,
 R₁₁ jelentése hidroxicsoport vagy 1–6 szénatomos alkil-karbonil-oxi-csoport, vagy
 R₁₀ és R₁₁ együtt oxocsoportot alkot,
 R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy
 R' és R'' együtt –(CH₂)_k-csoportot alkot, ahol egy –CH₂-csoport helyén oxigénatom, kénatom vagy NH-csoport állhat,
 t értéke 1 vagy 2,
 k értéke 4 vagy 5,
 azzal a megkötéssel, hogy ha R₁₀ jelentése hidrogén és R₁₁ jelentése hidroxicsoport, vagy R₁₀ és R₁₁ együtt oxocsoportot alkot, továbbá R₂ és R₃ jelentése a szomszédos fenilcsoporttal együtt alkotott 5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-naftil-1- vagy -2-il-csoporttól vagy metilcsoporttól egyszeresen vagy többszörösen helyettesített tiokromanilcsoporttól eltérő, Ar jelentése (a) általános képletű csoport és R₅ az X helyettesítőhöz képest orto-helyzetű, akkor R₅ jelentése hidroxicsoporttól eltérő.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, *azzal jellemezve*, hogy ezek alkálifém- vagy alkáliföldfém-, cink- vagy szerves aminosó formájában vannak jelen.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, *azzal jellemezve*, hogy a vegyületekben 1–6 szénatomos alkilcsoportként metil-, etil-, izopropil-, butil-, terc-butil- vagy hexilcsoport van jelen.

4. Az 1–3. igénypont szerinti vegyületek, *azzal jellemezve*, hogy R₁ csoport jelentésében –COR₇ általános képletű csoport, ahol R₇ csoport jelentése a (h) általános képletű heterociklusos csoport, mégpedig piperidino-, morfolino-, pirrolidino- vagy piperazino-csoport.

5. Az 1–13. igénypont szerinti vegyületek, *azzal jellemezve*, hogy a vegyületekben halogénatomként fluoratom, klóratom vagy brómatom van jelen.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, így:
 4-[3-oxo-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter,
 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter,
 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav,
 4-[3-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav,
 2-hidroxi-4-[3-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav,
 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter,

2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav,
 2-hidroxi-4-[3-oxo-(3-terc-butil-4-metoxi-fenil)-1-propinil]-benzoesav,
 5 4-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-2-propinil]-benzoesav,
 4-[1-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-2-propinil]-benzoesav,
 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter,
 10 2-hidroxi-4-[3-oxo-3-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-1-propinil]-benzoesav,
 4-[3-hidroxi-3-(3-terc-butil-4-metoxi-fenil)-1-propinil]-benzoesav,
 15 N-metil-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-2-pirrolkarbonsav-metil-észter,
 N-metil-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-2-pirrolkarbonsav,
 20 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-2-pirrolkarbonsav-metil-észter,
 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-7-il)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter,
 25 4-[1-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-2-propinil]-benzoesav,
 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-1-propinil]-benzoesav,
 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-7-il)-1-propinil]-benzoesav,
 30 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter (+)-izomerje,
 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav (–)-izomerje,
 35 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter (+)-izomerje,
 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav (–)-izomerje,
 40 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav (–)-izomerje,
 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter (–)-izomerje,
 45 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter (–)-izomerje,
 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav (+)-izomerje,
 50 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav (+)-izomerje,
 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-metil-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter,
 55 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-metil-3-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav,
 60

2-metoxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav,
 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzaldehyd,
 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzil-acetát,
 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzol-metanol,
 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)-1-propinil]-fenil-acetát,
 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)-1-propinil]-fenol,
 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-fenil-szulfonil-metán,
 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-fenil-szulfonil-metán,
 N-etil-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzamid,
 N,N'-dietil-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzamid,
 4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesavmorfolinsója,
 5-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-2-tiofén-karbonsav-metil-észter,
 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter,
 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav,
 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(3-metoxi-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter,
 2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(3-metoxi-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav,
 4-[3-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-6-il)-1-propinil]-benzoesav,
 4-[3-hidroxi-3-(4,4-dimetil-tiokromán-7-il)-1-propinil]-benzoesav,
 3-metil-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter,
 3-metil-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav,
 2-klór-4-[3-hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav,

2-acetoxi-4-[3-acetoxi-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propinil]-benzoesav,
 4-[3-hidroxi-3-(3-terc-butil-4-propil-oxi-fenil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter,
 5 4-[3-hidroxi-3-(3-terc-butil-4-hexil-oxi-fenil)-1-propinil]-benzoesav-metil-észter.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, *azzal jellemezve*, hogy a vegyületekben R_5 jelentése hidroxilcsoport, R_7 jelentése $-OR_8$ általános képletű csoport, és R_{11} jelentése hidroxicsoport, ahol R_8 jelentése az 1. igénypontban megadottal azonos.

8. Az 1–7. igénypont szerinti vegyületek gyógyászati termékként történő alkalmazásra.

9. Az 1–8. igénypont szerinti vegyületek gyógyászati termékként, mégpedig dermatológiai, reumás eredetű, légzőszervi, kardiovaszkuláris, valamint szemészeti rendellenességek kezelésére való alkalmazásra.

10. Az 1–9. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása dermatológiai, reumás eredetű, légzőszervi, kardiovaszkuláris, valamint szemészeti rendellenességek kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

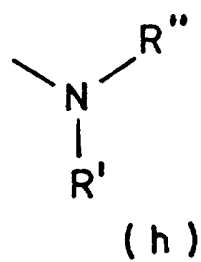
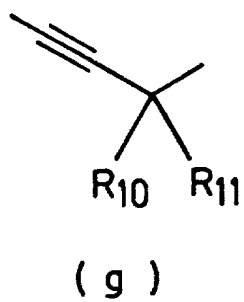
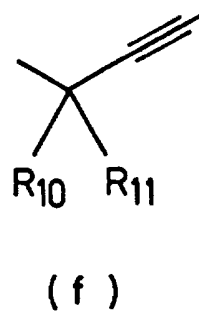
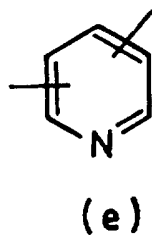
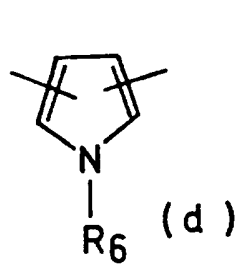
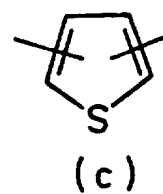
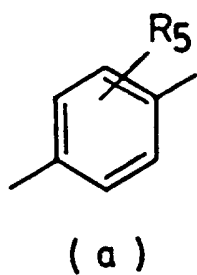
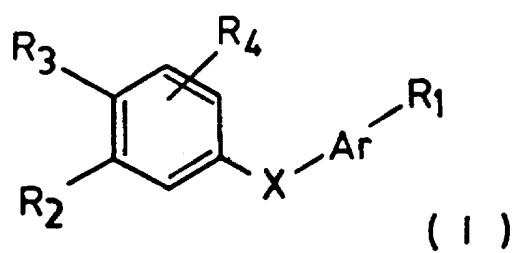
11. Gyógyászati készítmények, *azzal jellemezve*, hogy legalább egy 1–7. igénypont szerint definiált (I) általános képletű vegyületet vagy a vegyület gyógyászatilag megfelelő sóját vagy optikai, illetve geometriai izomerjét, továbbá gyógyászatilag megfelelő segéd- és vivőanyagot tartalmaznak.

12. A 11. igénypont szerinti készítmények, *azzal jellemezve*, hogy a készítmény össztömegére számítva 0,001 és 5 tömeg% közötti mennyiségű, 1–7. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak.

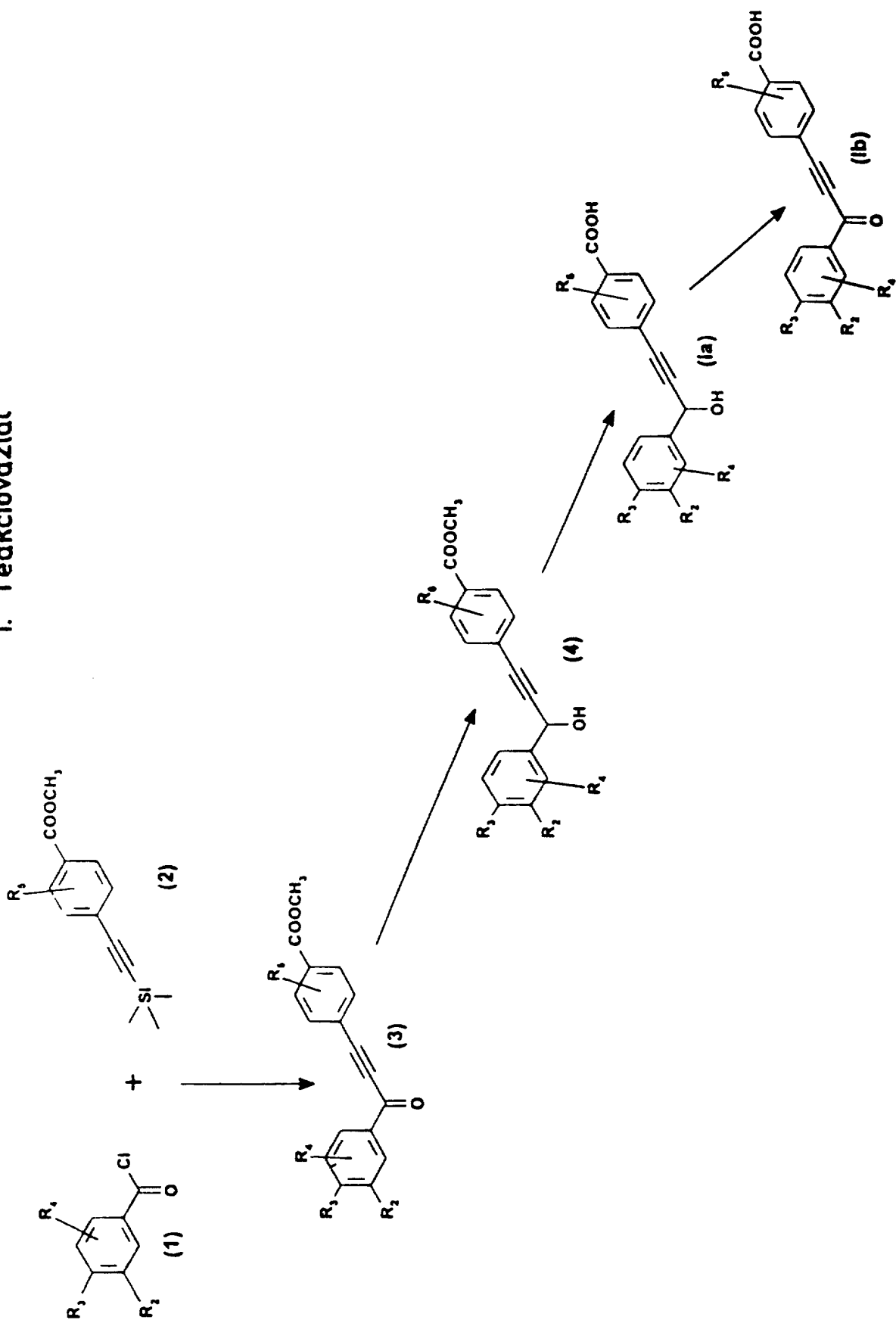
13. Kozmetikai készítmények, *azzal jellemezve*, hogy legalább egy, 1–7. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet, továbbá a kozmetikai készítményekben általában alkalmazott segéd- és vivőanyagokat tartalmaznak.

14. A 13. igénypont szerinti készítmények, *azzal jellemezve*, hogy a készítmény össztömegére számítva 0,001 és 3 tömeg% közötti mennyiségű 1–7. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak.

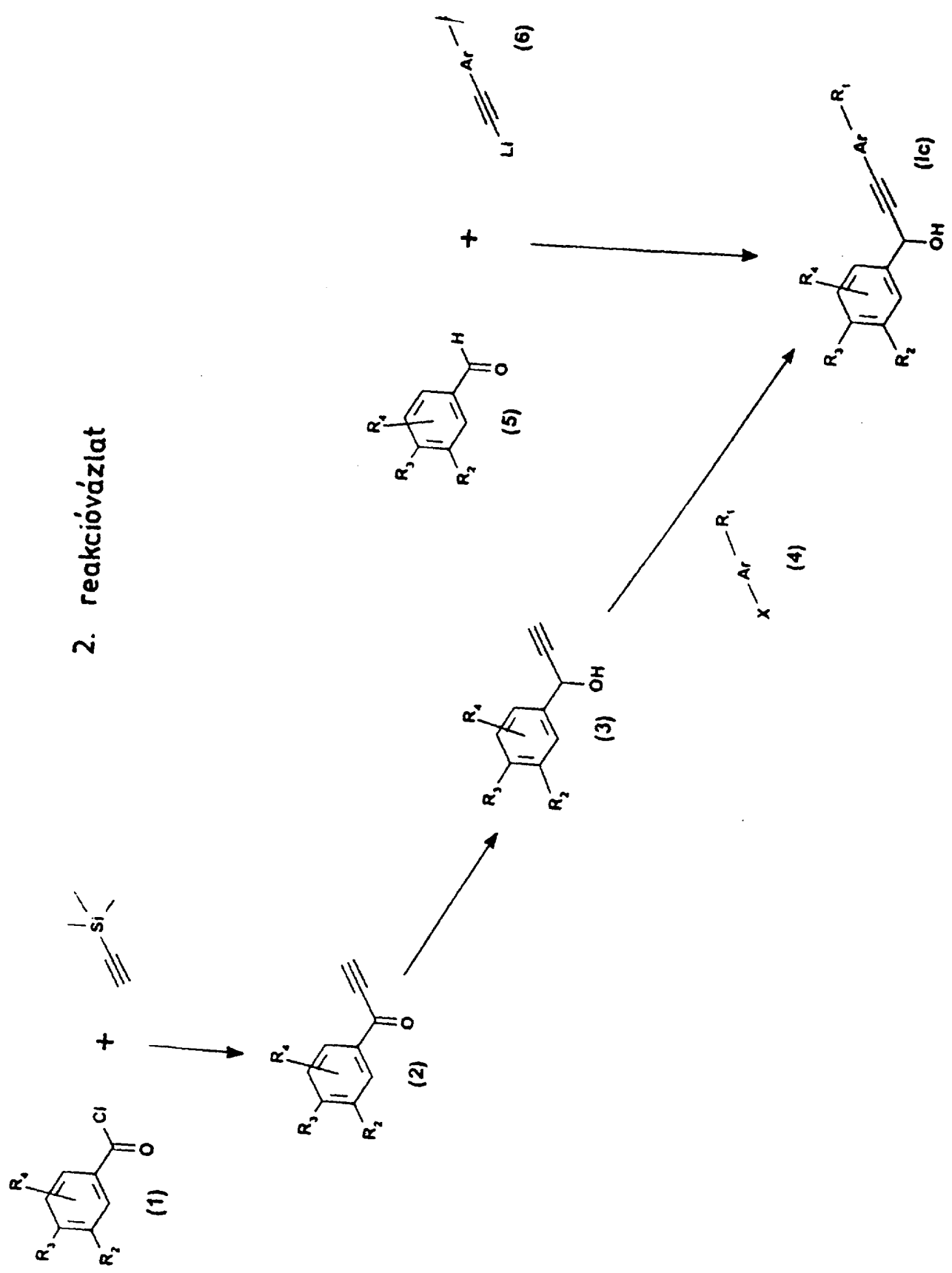
15. A 13. vagy 14. igénypont szerinti kozmetikai készítmények test- és hajápoló szerként való alkalmazásra.



1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat



3. reakcióvázlat

