



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 251 339 A5

4(51) C 07 C 43/23 C 07 C 103/76
 C 07 C 39/18 C 07 C 103/26
 C 07 C 69/84 C 07 C 69/007
 C 07 C 65/19 C 07 C 69/017
 C 07 C 65/28

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 C / 290 483 4
 (31) P3518655.0

(22) 22.05.86
 (32) 24.05.85

(44) 11.11.87
 (33) DE

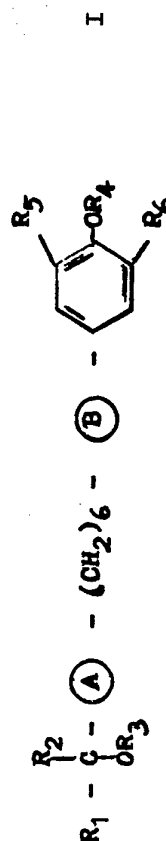
(71) siehe (73)

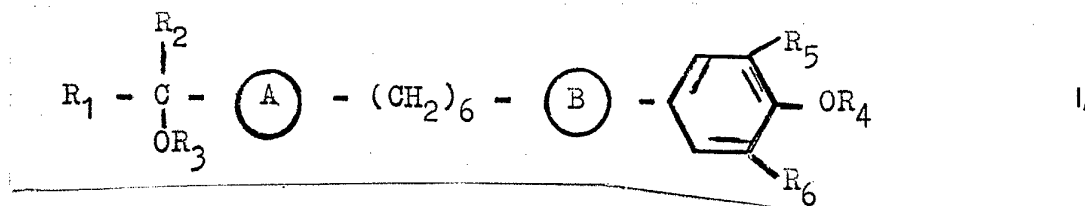
(72) Zimmer, Oswald K., Dr. Dipl.-Chem.; Vollenberg, Werner P., Dr. Dipl.-Chem.; Loschen, Gerriet K. H., Dr. Dipl.-Biochem.; Winter, Werner, Prof. Dr. Dipl.-Chem.; Kiesewetter, Erwin O., Dr. Dipl.-Chem.; Seipp, Ulrich, G. P., Dr. Dipl.-Chem., DE

(73) Grünenthal GmbH, 5190 Stolberg, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von neuen Phenolderivaten

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Phenolderivaten für die Anwendung als Arzneimittel. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen chemisch und metabolisch neuen Verbindungen, die im Organismus die Prostaglandinbildung unbeeinflusst lassen, gleichzeitig selektiv und spezifisch die 5-Lipoxygenase hemmen und die Bildung von unerwünschten Leukotrienen verhindern. Erfindungsgemäß werden neue Phenolderivate der allgemeinen Formel I hergestellt, worin beispielsweise bedeuten: A und B gleich oder verschieden und jeweils $-C\equiv C$, $\text{cis}-CH=CH-$ oder $\text{trans}-CH=CH-$, R_1 Wasserstoff oder ein gegebenenfalls substituierter Alkyl-, Cycloalkyl- oder Phenylrest, R_2 und R_3 einen der definierten Reste, bevorzugt Wasserstoff, R_4 Wasserstoff, Alkyl oder Acyl, R_5 eine Carboxygruppe oder ein funktionelles Derivat davon u. a. R_6 einen der definierten Reste, bevorzugt Wasserstoff oder Methoxy. Ihre Herstellung erfolgt insbesondere durch Aufbau der aliphatischen Kette, ausgehend von geeigneten Acetylenverbindungen bzw. davon abgeleiteten Metallderivaten, gegebenenfalls in Gegenwart von Kupfer-(I)- und/oder Palladiumkatalysatoren oder mit Hilfe von Wittig-Reaktionen, vorzugsweise zwischen entsprechend substituierten Phosphoranen und Aldehyden. Formel I



Erfindungsanspruch:**1. Verfahren zur Herstellung von neuen Phenolderivaten der allgemeinen Formel**

in der

A und B gleich oder verschieden sind und jeweils für eine der Gruppen $-C\equiv C-$, cis-CH=CH- oder trans-CH=CH- stehen,

R_1 Wasserstoff oder

einen geradkettigen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, oder

eine 5- bis 7gliedrige Cycloalkylgruppe oder

eine Gruppe der Formel $-(CH_2)_m-O-R_7$, worin m für eine der Zahlen 1, 2 oder 3 und R_7 für Methyl oder Ethyl steht, oder

eine Gruppe der Formel

eine Gruppe der Formel



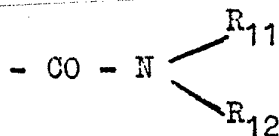
worin X für eine einfache Bindung, eine $-CH_2-$ Gruppe oder für eine $-CH_2O-$ Gruppe steht und R_8 ein Wasserstoff-, Chlor- oder Fluoratom oder eine Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylgruppe bedeutet und n für eine der Zahlen 1 oder 2 steht, bedeutet,

R_2 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

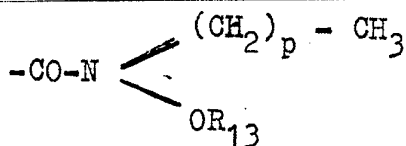
R_3 Wasserstoff oder einen Acetyl- oder Propionylrest bedeutet,

R_4 Wasserstoff, einen Acetyl- oder Propionylrest oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest R_9 mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt,

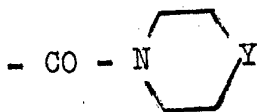
R_5 für eine Gruppe der Formel $-COOR_{10}$, worin R_{10} ein Wasserstoffatom, ein Pharmazeutisch verträgliches, insbesondere ein einwertiges Kation, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder die Gruppe $-(CH_2)_2-N-[(CH_2)_p-CH_3]_2$ ist, in der p für Null oder eine der Zahlen 1 bis 3 steht, sowie von pharmazeutisch verträglichen Salzen dieser basischen Ester mit Säuren, oder für eine Gruppe der Formel



worin R_{11} und R_{12} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, den Alkylrest R_9 oder für 2-Hydroxyethyl stehen oder einer dieser Reste eine Hydroxylgruppe, die andere Wasserstoff bedeutet, oder R_{11} und R_{12} zusammengekommen die Gruppe $-(CH_2)_q-$ darstellen, in der q für eine der Zahlen 4, 5 oder 6 steht, oder für eine Gruppe der Formel



worin R_{13} für Wasserstoff $-(CH_2)_p-CH_3$, Carboxymethyl, Acetyl oder Propinyl steht und p jeweils die gleiche Bedeutung wie oben hat, oder für eine Gruppe der Formel $-CO-NH-(CH_2)_r-N(CH_3)_2$, worin r für eine der Zahlen 2 oder 3 steht, und deren pharmazeutisch verträgliche Salze mit Säuren, oder für eine Gruppe der Formel

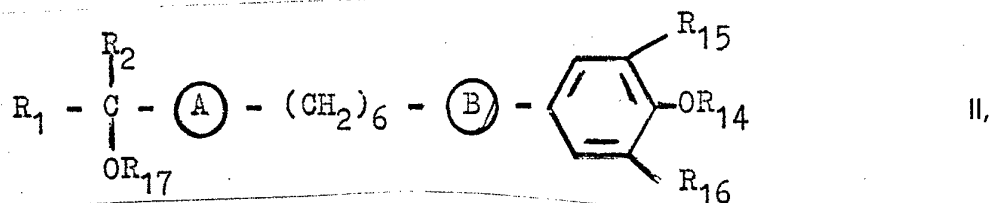


in der Y ein Sauerstoffatom oder die Gruppe $>N-CH_3$ bedeutet und gegebenenfalls deren pharmazeutisch verträgliche Salze mit Säuren, oder für einen Nitrilrest oder

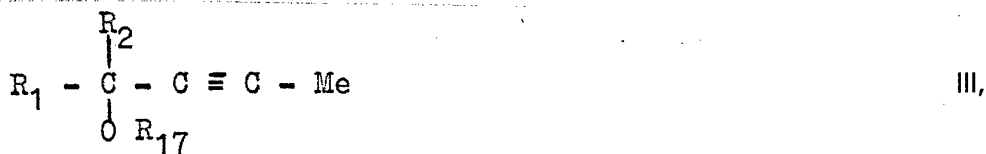
für eine Hydroxy-, Acetyloxy-, oder Propionyloxygruppe, eine Alkoxygruppe OR_9 , in der R_9 die gleiche Bedeutung wie oben hat, oder — zusammengekommen mit OR_4 — für die Methylendioxygruppe steht und

R_6 Wasserstoff, eine Hydroxy-, Acetyloxy- oder Propionyloxygruppe, den Alkylrest R_9 oder eine Alkoxygruppe OR_9 , worin R_9 jeweils die gleiche Bedeutung wie oben hat, darstellt, **gekennzeichnet dadurch**, daß man

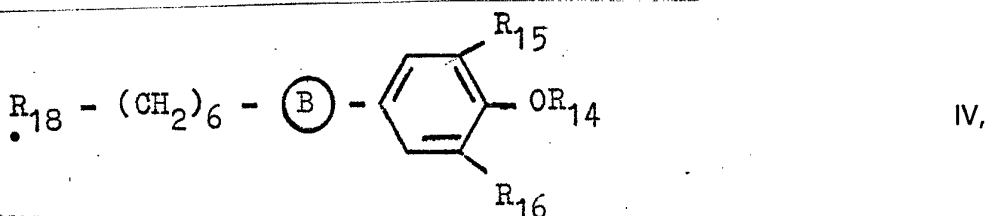
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



in der A, B, R_1 und R_2 die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, R_{14} Alkylrest R_9 oder eine unter milden Bedingungen abspaltbare Schutzgruppe darstellt, R_{15} für die Gruppe OR_{14} steht oder die gleiche Bedeutung wie R_5 mit der Maßgabe hat, daß darin R_{10} nicht für ein Kation stehen kann und die in R_5 gegebenenfalls vorhandenen basischen Gruppen nicht in Salzform vorliegen können oder R_{15} zusammengekommen mit der Gruppe OR_{14} für eine Methylendioxygruppe steht, R_{16} ein Wasserstoffatom oder eine der Gruppen R_9 oder OR_{14} bedeutet und R_{17} eine unter milden Bedingungen abspaltbare Schutzgruppe ist,
1. durch Reaktion einer Verbindung der Formel



worin R_1 , R_2 und R_{17} die gleiche Bedeutung wie oben haben und Me für ein Lithium-, Natrium- oder Kaliumatom oder einen der Reste $-MgBr$ oder $-MgI$ steht, mit einer Verbindung der Formel



in der B und R_{14} bis R_{16} die gleiche Bedeutung wie oben haben und R_{18} für ein Brom- oder

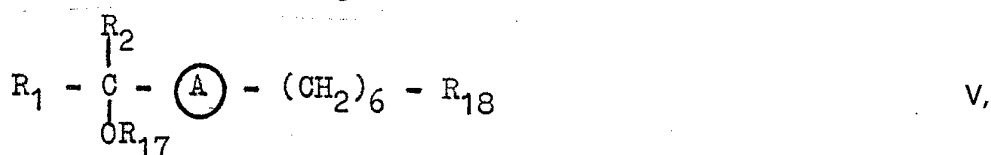
ein Jodatome steht,
bei Temperaturen von etwa -80°C bis $+75^{\circ}\text{C}$ in einem inerten, aprotischen Lösungsmittel,
gegebenenfalls in Gegenwart katalytischer Mengen eines Kupfersalzes, oder
22. durch Umsetzung einer Verbindung der Formel IV, in der R_{15} für die Gruppe OR_{14} steht, mit
einer Verbindung der Formel



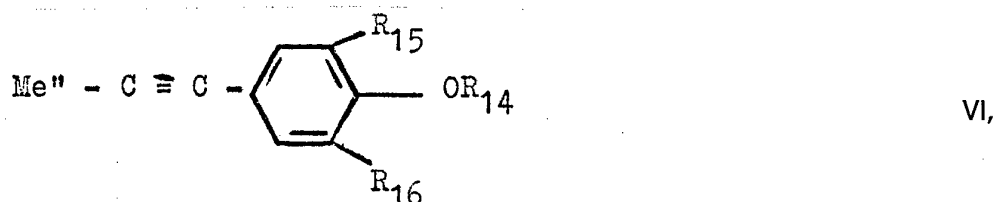
worin R_1 , R_2 und R_{17} die gleiche Bedeutung wie oben haben und Me' für ein Lithium-,
Natrium- oder Kaliumatom steht,

in flüssigem Ammoniak bei Temperaturen von etwa -80°C bis -35°C , oder

3. durch Reaktion einer Verbindung der Formel



in der A , R_1 , R_2 , R_{17} und R_{18} die gleiche Bedeutung wie oben haben,
mit einer Verbindung der Formel

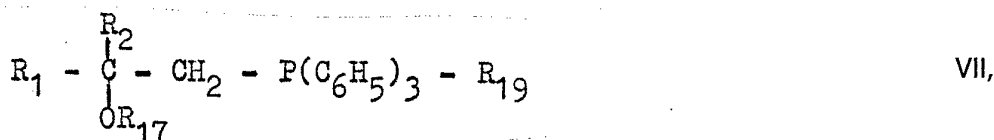


worin R_{14} bis R_{16} die gleiche Bedeutung wie oben haben und Me'' für eine der oben
definierten Gruppen Me oder Me' steht,

unter den vorstehend bei 1 bzw. 2 genannten Bedingungen, oder

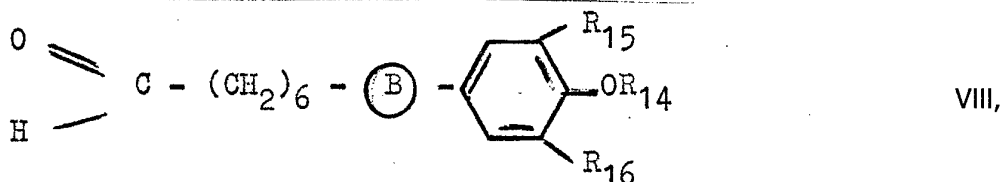
4. (wenn in der Verbindung der Formel II die Gruppe A für $-\text{CH}=\text{CH}-$ steht)

i) durch Behandlung einer Verbindung der Formel



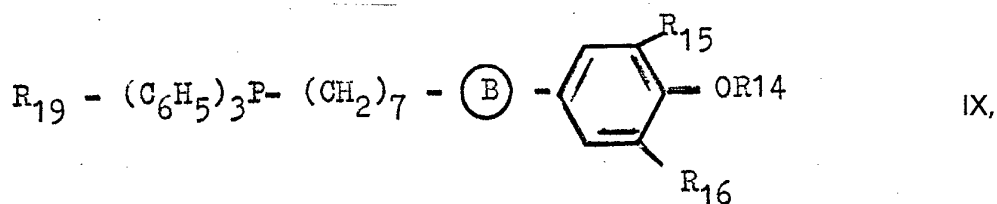
in der R_1 , R_2 und R_{17} die gleiche Bedeutung wie oben haben und R_{19} für ein Chlor-,
Brom- oder Jodatome steht,

in inerten Lösungsmitteln mit einer starken, wasserfreien Base, und Umsetzung des
durch Abspaltung von HR_{19} gebildeten Phosphorans mit einem Aldehyd der Formel

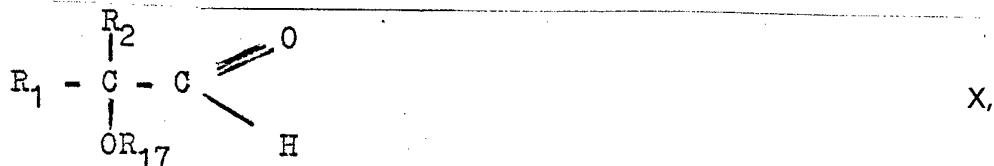


worin B und R_{14} bis R_{16} die gleiche Bedeutung wie oben haben,
bei Temperaturen von etwa -80°C bis $+30^{\circ}\text{C}$, oder

ii) durch Reaktion des durch Baseneinwirkung auf die Verbindung der Formel

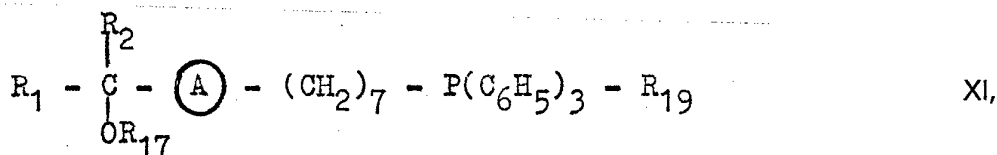


worin B, R_{14} bis R_{16} und R_{19} die gleiche Bedeutung wie oben haben,
unter HR_{19} -Abspaltung gebildeten Phosphorans mit einem Aldehyd der Formel

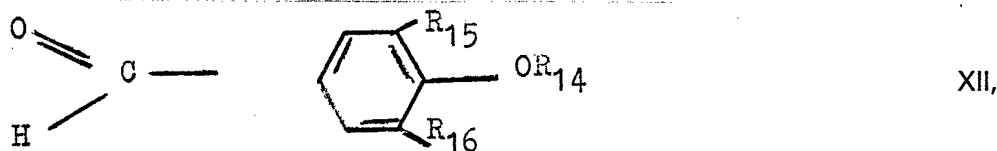


worin R_1 , R_2 und R_{17} die gleiche Bedeutung wie oben haben,
bei Temperaturen von etwa -80°C bis $+30^\circ\text{C}$ in Gegenwart eines inerten
Lösungsmittels, oder

5. (wenn in der Verbindung der Formel II die Gruppe B für $-\text{CH}=\text{CH}-$ steht)
i) durch Reaktion eines aus der Verbindung der Formel

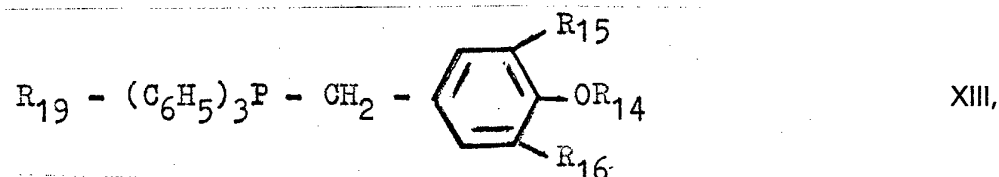


worin A, R_1 , R_2 , R_{17} und R_{19} die gleiche Bedeutung wie oben haben
Durch Baseneinwirkung und HR_{19} -Abspaltung gebildeten Phosphorans mit einem
Aldehyd der Formel

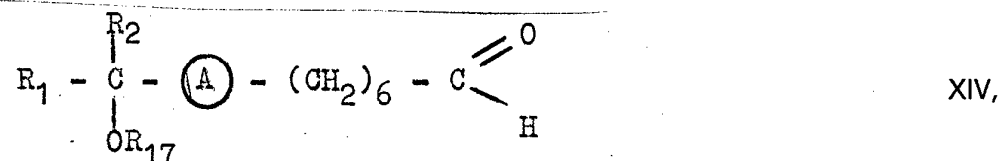


worin R_{14} bis R_{16} die gleiche Bedeutung wie oben haben
bei Temperaturen von etwa -80°C bis $+30^\circ\text{C}$ in Gegenwart eines inerten
Lösungsmittels, oder

- ii) durch Umsetzung des durch Baseneinwirkung auf die Verbindung der Formel



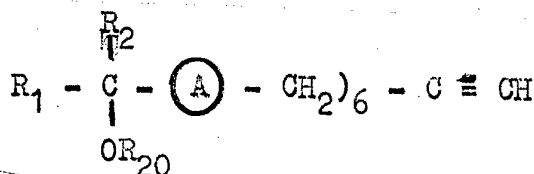
worin R_{14} bis R_{19} die gleiche Bedeutung wie oben haben
erhaltenen Phosphorans mit einem Aldehyd der Formel



in der A, R_1 , R_2 und R_{17} die gleiche Bedeutung wie oben haben
bei Temperaturen von etwa -80°C bis $+30^\circ\text{C}$ in Gegenwart eines inerten
Lösungsmittels

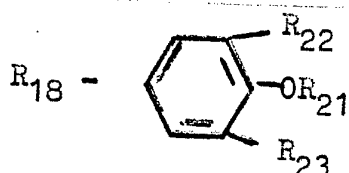
herstellt und aus der so erhaltenen Verbindung der Formel II in an sich bekannter Weise die in R_{14} bis R_{17} enthaltenen Schutzgruppen abspaltet und gegebenenfalls — wenn wenigstens einer der Reste R_3 und R_4 bzw. R_5 und R_6 einen Acetyl- oder Propionylrest darstellen bzw. enthalten soll — eine oder mehrere Acetyl- oder Propionylgruppe(n) einführt, oder

b) eine Verbindung der Formel



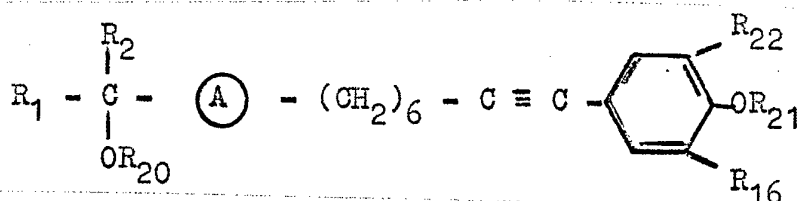
XV,

worin A, R_1 und R_2 die gleiche Bedeutung wie oben haben und R_{20} für ein Wasserstoffatom steht oder die gleiche Bedeutung wie R_{17} hat, in Gegenwart eines bei etwa -10°C bis $+80^\circ\text{C}$ flüssigen sekundären oder tertiären Amins und katalytischer Mengen eines komplexen Palladiumkatalysators sowie gegebenenfalls katalytischer Mengen von Kupfer-(I)-jodid bei etwa 0°C bis 75°C mit einer Verbindung der Formel



XVI,

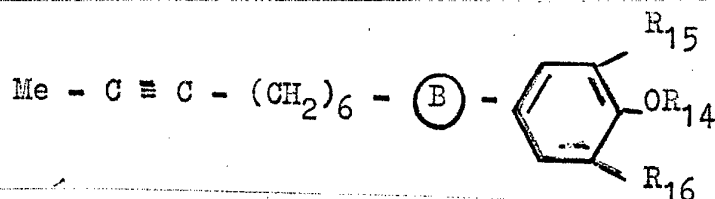
worin R_{18} die gleiche Bedeutung wie oben hat, R_{21} ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest R_9 oder eine unter milden Bedingungen abspaltbare Schutzgruppe bedeutet, R_{22} für die Gruppe OR_{21} steht oder die gleiche Bedeutung wie R_5 mit der Maßgabe hat, daß darin R_{10} nicht für ein Kation stehen kann und die in R_5 gegebenenfalls vorhandenen basischen Gruppen nicht in Salzform vorliegen können, oder R_{22} zusammengekommen mit der Gruppe OR_{21} für eine Methylendioxygruppe steht und R_{23} die gleiche Bedeutung wie R_{16} hat oder für eine Hydroxylgruppe steht, zur Reaktion bringt und aus der erhaltenen Verbindung der Formel



XVII,

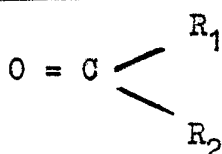
die gegebenenfalls in R_{20} bis R_{23} enthaltenen Schutzgruppen abspaltet und gegebenenfalls — wenn wenigstens einer der Reste R_3 und R_4 bzw. R_5 und R_6 einen Acetyl- oder Propionylrest darstellen bzw. enthalten soll — eine oder mehrere Acetyl- oder Propionylgruppe(n) einführt, oder

c) eine Verbindung der Formel



XVIII,

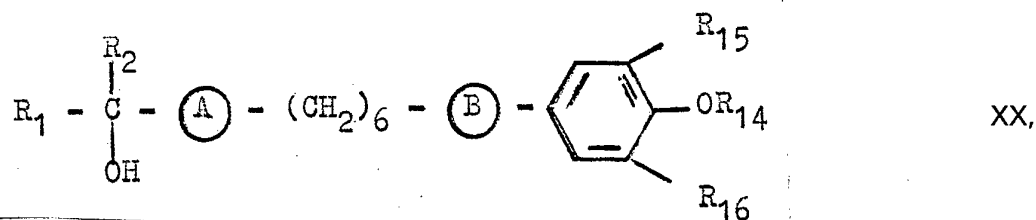
worin Me, B und R_{14} bis R_{16} die gleiche Bedeutung wie oben haben, in Gegenwart eines indifferenten Lösungsmittels bei etwa -80°C bis 30°C mit einer Verbindung der Formel



XIX,

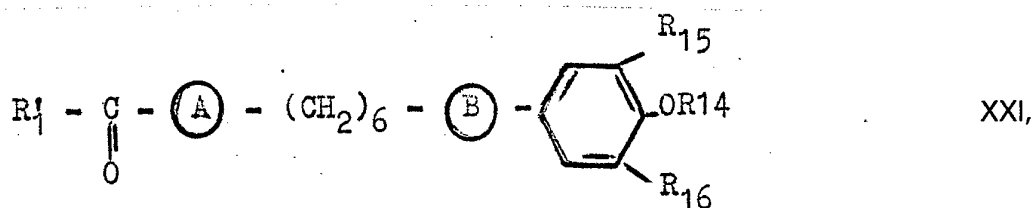
in der R_1 und R_2 die gleiche Bedeutung wie oben haben

zu einer Verbindung der Formel



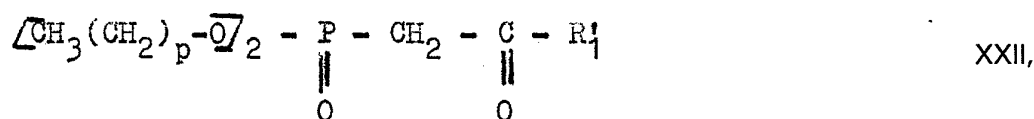
worin A, B, R_1 , R_2 und R_{14} bis R_{16} die gleiche Bedeutung wie oben haben umsetzt und aus dem Umsetzungsprodukt die gegebenenfalls in R_{14} bis R_{16} enthaltenen Schutzgruppen abspaltet sowie — wenn wenigstens einer der Reste R_3 und R_4 bzw. R_5 und R_6 einen Acetyl- oder Propionylrest darstellen bzw. enthalten soll — eine oder mehrere Acetyl- oder Propionylgruppen einführt, oder

d) eine Verbindung der Formel



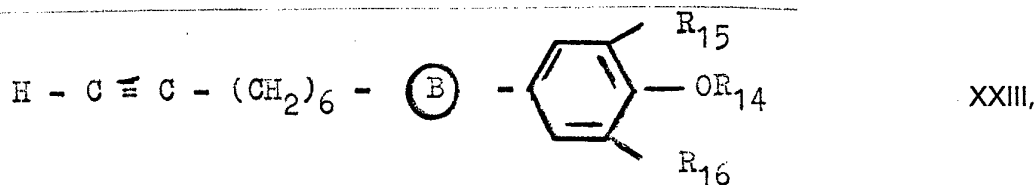
in der A, B und R_{14} bis R_{16} die gleiche Bedeutung wie oben haben und R'_1 mit Ausnahme von Wasserstoff die gleiche Bedeutung wie R_1 hat

1. durch Behandlung einer Verbindung der Formel



worin p und R'_1 die gleiche Bedeutung wie oben haben, in einem inerten Lösungsmittel mit einer wasserfreien Base und anschließende Umsetzung mit einer Verbindung der Formel VIII bei Temperaturen von etwa -10°C bis $+35^\circ\text{C}$, oder

2. durch Umsetzung einer Verbindung der Formel



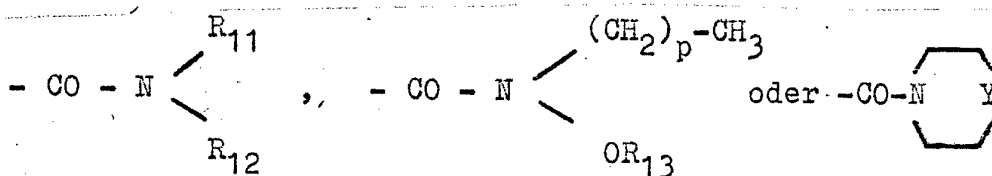
in der B und R_{14} bis R_{16} die gleiche Bedeutung wie oben haben, in Gegenwart eines oberhalb etwa $+80^\circ\text{C}$ siedenden tertiären Amins und katalytischer Mengen eines komplexen Palladiumkatalysators sowie gegebenenfalls katalytischer Mengen von Kupfer-(I)-jodid bei etwa 0°C bis 75°C mit einer Verbindung der Formel



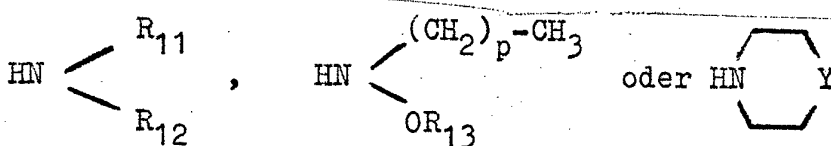
worin R'_1 und R_{19} die gleiche Bedeutung wie oben haben, herstellt und diese Verbindung der Formel XXI durch Reduktion mit einem Metallborhydrid oder durch Reduktion mit einer Verbindung der Formel $R'_2\text{-Me}$, worin Me die gleiche Bedeutung wie oben hat und R'_2 mit Ausnahme von Wasserstoff die gleiche Bedeutung wie R_2 hat, anschließende Abspaltung von in R_{14} bis R_{16} vorliegenden Schutzgruppen und gegebenenfalls — wenn wenigstens einer der Reste R_3 und R_4 bzw. R_5 und R_6 einen Acetyl- oder Propionylrest darstellen bzw. enthalten soll — Einführung einer oder mehrerer Acetyl- oder Propionylgruppen in die entsprechende Verbindung der Formel I (in der R_1 und gegebenenfalls R_2 von Wasserstoff verschieden sind) überführt.

und in den nach A, B, C oder D erhaltenen Verbindungen die Reste R_5 bzw. R_{15} oder R_{22} in die gewünschte Gruppe R_5 überführt und/oder gegebenenfalls darin vorliegende Dreifachbindungen katalytisch zu Doppelbindungen hydriert.

2. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die durch R_{14} , R_{17} , R_{20} oder R_{21} dargestellten bzw. die in R_{15} und R_{22} enthaltenen Schutzgruppen gleiche oder verschiedene Vertreter aus der den Tetrahydropyranyl-2-rest, den tert-Butyldimethylsilyl- und den tert-Butyldiphenylsilylrest umfassenden Gruppen sind.
3. Verfahren gemäß den Punkten 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man den Verfahrensweisen A 1 und A 3 in Gegenwart eines dipolaren aprotischen Lösungsmittels und eines Kupfer-(I)-salzes arbeitet.
4. Verfahren gemäß den Punkten 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß bei den Verfahrensweisen A 4 und A 5 für die Phosphoranbildung durch HR_{19} -Abspaltung als wasserfreie Base n-Butyllithium, Kalium-tert-butylat oder Natrium-bis(trimethylsilyl)-amid eingesetzt wird.
5. Verfahren gemäß den Punkten 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß bei den Verfahrensweisen B und D₂ als komplexer Palladiumkatalysator Bis-(triphenylphosphin)-palladium-(II)-chlorid oder -acetat oder Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium eingesetzt werden und in Gegenwart eines Trialkylamins mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen in jedem der Alkylreste gearbeitet wird.
6. Verfahren gemäß den Punkten 1 und 5, **gekennzeichnet dadurch**, daß bei den Verfahrensweisen B und D₂ in Gegenwart eines komplexen Palladiumkatalysators und katalytischer Mengen von Kupfer-(I)-jodid gearbeitet wird.
7. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man für die katalytische Hydrierung von in den Gruppen A oder B vorliegenden Dreifachbindungen zu Doppelbindungen mit Blei vergiftete Palladiumkatalysatoren einsetzt und in Gegenwart zumindest katalytischer Mengen von Pyridin oder Chinolin arbeitet.
8. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R_5 für eine Gruppe der Formeln



worin R_{11} bis R_{13} , p und Y die gleiche Bedeutung wie oben haben, steht, eine Aminoverbindung der Formeln



worin R_{11} bis R_{13} , p und Y die gleiche Bedeutung wie oben haben,

- a) mit einer Verbindung der Formel I, in der R_5 eine veresterte Carboxylgruppe ist, umgesetzt, oder
- b) mit einer Verbindung der Formel I, in der R_5 eine freie Carboxylgruppe darstellt, in Gegenwart wasserabspaltender Mittel oder nach intermediärer Bildung eines reaktiven funktionellen Derivates der Carboxylgruppe zur Reaktion bringt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Phenolderivaten mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit antiallergischer, antianaphylaktischer, antiphlogistischer, antiasthmatischer, blutdrucksenkender und durchblutungsfördernder Wirkung.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, beispielsweise als Antiallergica, Antianaphylaktica, Antiphlogistica, Antiasthmatica, Antihypertensiva, antithrombotisches Mittel oder zur Prophylaxe oder Therapie von Herzinfarkt, Störungen oder coronaren und/oder cerebralen Arterien.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Polyungesättigte höhere Fettsäuren, wie z. B. die Arachidonsäure dienen im Stoffwechsel des Menschen und von Säugetieren als Substrate für die enzymatisch katalysierte Bildung physiologisch bedeutsamer Eicosanoide, wie z. B. Prostaglandine und Leukotriene, einer auch unter dem Namen „Slow reacting Substance of Anaphylaxis“ (SRS-A) bekannten Substanzklasse. Dabei wird die Prostaglandinbildung durch Cyclo-oxygenase (auch als „Prostaglandinsynthese“ bezeichnet), die Leukotrienbildung durch 5-Lipoxygenase katalysiert.

Während die Prostaglandine eine Anzahl erwünschter Wirkungen im Organismus entfalten, ist von den Leukotrienen bzw. der SRS-A, bekannt, daß die für die Entstehung von allergischen Reaktionen, Bronchokonstriktionen, Entzündungen, Asthma und eine Vielzahl weiterer unerwünschter Effekte verantwortlich sind.

Ziel der Erfindung

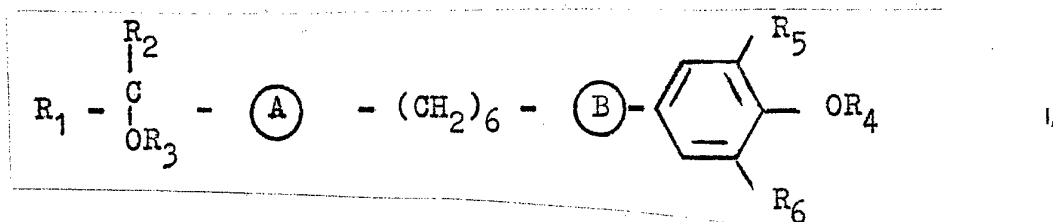
Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von chemisch und metabolisch stabilen Verbindungen, die im Organismus die Prostaglandinbildung unbeeinflusst lassen, gleichzeitig aber möglichst selektiv bzw. spezifisch die 5-Lipoxygenase hemmen und so die Bildung der unerwünschten Leukotriene verhindern.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

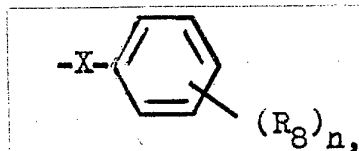
Es wurde nunmehr gefunden, daß bestimmte, in 4-Stellung einen ungesättigten 11-Hydroxyalkylrest tragende Phenolderivate chemisch und metabolisch für eine therapeutische Anwendung hinreichend stabil sind und eine spezifische Hemmwirkung gegenüber der 5-Lipoxygenase besitzen.

Die neuen Phenolderivate entsprechen der allgemeinen Formel



in der A und B gleich oder verschieden sind und jeweils für eine der Gruppen $-C\equiv C-$, $cis-CH=CH$ oder $trans-CH=CH$ stehen, R_1 Wasserstoff oder einen geradkettigen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, oder eine 5- bis 7gliedrige Cycloalkylgruppe, oder eine Gruppe der Formel $-(CH_2)_m-O-R_7$, worin m für eine der Zahlen 1, 2 oder 3 und R_7 für Methyl oder Ethyl steht, oder

eine Gruppe der Formel



worin X für eine einfache Bindung, eine $-CH_2-$ Gruppe oder für eine $-CH_2O-$ Gruppe steht und R_8 ein Wasserstoff-, Chlor- oder Fluoratom oder eine Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylgruppe bedeutet und n für eine der Zahlen 1 oder 2 steht, bedeutet,

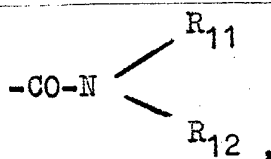
R_2 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R_3 Wasserstoff oder einen Acetyl- oder Propionylrest bedeutet,

R_4 Wasserstoff, einen Acetyl- oder Propionylrest oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest R_9 mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt,

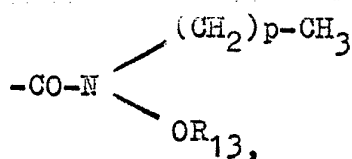
R_5 für eine Gruppe der Formel $-COOR_{10}$, worin R_{10} ein Wasserstoffatom, eine pharmazeutisch verträgliches, insbesondere ein einwertiges Kation, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder die Gruppe $-(CH_2)_2-N-[(CH_2)_p-CH_3]_2$ ist, in der p für Null oder eine der Zahlen 1 bis 3 steht, sowie von pharmazeutisch verträglichen Salzen dieser basischen Ester mit Säuren, oder

für eine Gruppe der Formel



worin R_{11} und R_{12} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, den Alkylrest R_9 oder für 2-Hydroxyethyl stehen oder einen dieser Reste eine Hydroxylgruppe, der andere Wasserstoff bedeutet, oder R_{11} und R_{12} zusammengekommen die Gruppe $-(CH_2)_q-$ darstellen, in der q für eine der Zahlen 4, 5 oder 6 steht, oder

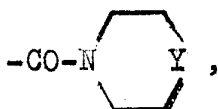
für eine Gruppe der Formel



worin R_{13} für Wasserstoff, $-(\text{CH}_2)_p\text{---CH}_3$, Carboxamethyl, Acetyl oder Propionyl steht und p jeweils die gleiche Bedeutung wie oben hat, oder

für eine Gruppe der Formel $\text{---CO---NH---}(\text{CH}_2)_r\text{---N}(\text{CH}_3)_2$, worin r für eine der Zahlen 2 oder 3 steht, und deren pharmazeutisch verträgliche Salze mit Säuren, oder

für eine Gruppe der Formel



in der Y ein Sauerstoffatom oder die Gruppe ---N---CH_3 bedeutet und gegebenenfalls deren pharmazeutisch verträgliche Salze mit Säuren, oder

für einen Nitrilrest oder

für eine Hydroxy-, Acetyloxy- oder Propionyloxygruppe, eine Alkoxygruppe OR_9 oder —zusammengenommen mit OR_4 — für die Methylendioxygruppe

steht und

R_6 Wasserstoff, eine Hydroxy-, Acetyloxy- oder Propionyloxygruppe, den Alkylrest R_9 oder eine Alkoxygruppe OR_9 , worin R_9 jeweils die gleiche Bedeutung wie oben hat, darstellt.

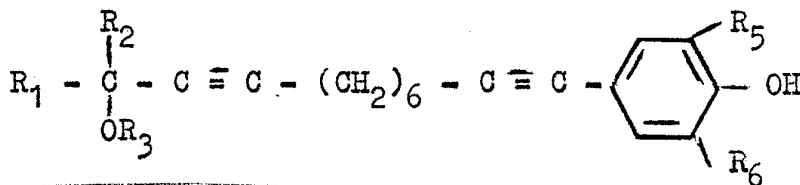
Wenn R_1 und R_2 nicht die gleiche Bedeutung haben, tritt an dem diese Reste tragenden Kohlenstoffatom ein Asymmetriezentrum auf. Zum Gegenstand der Erfindung gehört in diesen Fällen sowohl die Herstellung der Razemate als auch die der optisch aktiven Formen der Verbindungen der Formel I.

In bevorzugten Verbindungen der Formel I haben die Gruppen A und B jeweils die gleiche Bedeutung und stehen insbesondere für $\text{---C}\equiv\text{C}$ oder für cis---CH=CH . Wenn A und B verschiedene Gruppen darstellen, bedeutet B vorzugsweise $\text{---C}\equiv\text{C}$.

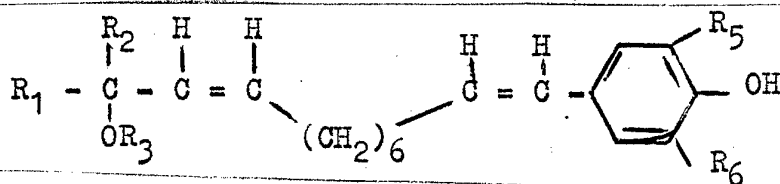
R_4 stellt vorzugsweise ein Wasserstoffatom dar.

Diese bevorzugten Gruppen von Verbindungen der Formel I lassen sich durch folgende Formelbilder wiedergeben:

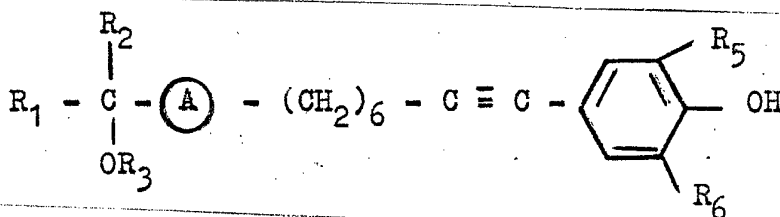
1. Wenn A und B für die Gruppe $\text{---C}\equiv\text{C}$ stehen



2. Wenn A und B für die Gruppe ---cis---CH=CH stehen

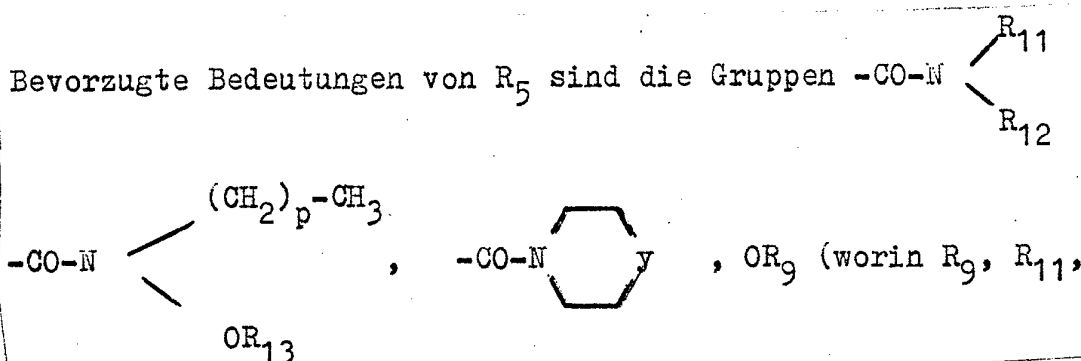


3. Wenn A und B verschieden sind und B für die Gruppe $\text{---C}\equiv\text{C}$ steht



worin jeweils R_1 bis R_3 , R_5 , R_6 und A die gleiche Bedeutung wie oben haben.

In besonders bevorzugten Verbindungen der Formel I bzw. Verbindungen der Formeln I', I'' und I''' stehen R_2 und R_3 für Wasserstoff, während R_1 darin vorzugsweise Wasserstoff, einen geradkettigen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen Phenyl- oder Cyclohexylrest bedeutet.



R_{13} und Y die gleichen Reste wie oben darstellen, wobei R_9 insbesondere für Methyl und R_{13} für Wasserstoff stehen) und die Hydroxygruppe.

Wie bereits einleitend ausgeführt, besitzen die Verbindungen der Formel I eine spezifische Hemmwirkung gegenüber der 5-Lipoxygenase, was durch in-vitro-Experimente ermittelt wurde.

Zur Ermittlung der 5-Lipoxygenasehemmung wurden basophile leukämische Leukozyten der Ratte in-vitro gezüchtet und nach Erreichen einer Zelldichte von ca. 10^6 Zellen pro ml bei 400g vom Nährmedium abzentrifugiert. Der Rückstand wurde in 50 mM Kaliumphosphatpuffer vom pH 7,4 so suspendiert, daß die Zellzahl $1,5 \cdot 10^7$ Zellen pro ml betrug.

Jeweils 1 ml dieser Suspension wurde mit Indomethacin ($10 \mu M$) und Calciumchlorid 2 mM versetzt und in An- oder Abwesenheit einer der Testsubstanzen mit radioaktiv markierter Arachidonsäure und dem Calcium-Inophor A 23187 bei Raumtemperatur für 5 Minuten inkubiert. Nach Ansäuern auf pH 5 wurden die unter dem Einfluß der 5-Lipoxygenase gebildeten

Arachidonsäuremetaboliten mit Ethylacetat extrahiert und mit einem für die Leukotriene geeigneten Fließmittelgemisch dünn-schichtchromatographisch getrennt (vgl. Jakschik et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. **102**, 624 [1981]). Die Radioaktivitätsverteilung auf die verschiedenen Metaboliten wurde mit Hilfe eines Dünnschichtscanners gemessen. Setzt man die prozentualen Bildungsanteile der 5-Lipoxygenaseprodukte (5-HETE und LTB_4) zu der Menge bzw. Konzentration der eingesetzten Gesamtradioaktivität bzw. der Testsubstanz der Formel I in Relation, so läßt sich der „ IC_{50} -Wert I“ (d.h. die Konzentration, die eine 50%ige Hemmung der 5-Lipoxygenase bewirkt) ermitteln.

Der Einfluß der Verbindungen der Formel I auf die Cyclooxygenaseaktivität wurde mit Hilfe von Schafssamenblasenmikrosomen, suspendiert in Kaliumphosphatpuffer (50 mM, pH 7,5) durch Inkubation für 10 Minuten bei Raumtemperatur mit der Testsubstanz von ^{14}C -markierter Arachidonsäure untersucht. Nach Zugabe von Eisessig wurde mit Ethylacetat extrahiert und der eingeeengte Extrakt mit Ether/Hexan/Eisessig (50:50:1) auf Kieselgeldünnschichtplatten aufgetrennt. Die Radioaktivitätsverteilung der gebildeten Prostaglandine bzw. der unveränderten Arachidonsäure wurde bestimmt und daraus der „ IC_{50} -Wert II“ (für eine 50%ige Hemmung der Cyclooxygenase) für die jeweilige Substanz ermittelt. So wurden beispielsweise für die Produkte der in der folgenden Tabelle genannten Beispiele die jeweils genannten IC_{50} -Werte gefunden, aus denen sich der Quotient

$$\frac{IC_{50} \text{ II}}{IC_{50} \text{ I}} \quad \text{errechnen läßt.}$$

Beispiel	$IC_{50}(\pm M)$ für die Hemmung der 5-Lipoxygenase (I)	Cyclooxygenase (II)	Quotient
7	0,15	38	253,3
9	0,31	28	90,3
13	0,35	31	88,6
14	0,21	25	119,1
15	0,32	> 100	> 320,0
16	0,28	37	132,1
18	0,1	38	380,0
22 c	2,9	130	44,8
22 d	2,8	180	64,3

Aus dieser Tabelle ergibt sich, daß die IC_{50} -Werte für die Cyclooxygenasehemmung zumeist um mehr als das 50fache höher als die Werte für die 5-Lipoxygenasehemmung liegen, d. h., daß die Testsubstanzen sehr spezifisch nur die Hemmung der 5-Lipoxygenaseaktivität bewirken.

Auf Grund dieses günstigen Einflusses auf die Metabolisierung polyungesättigter Fettsäuren, insbesondere der Hemmwirkung auf die Bildung von Arachidonsäuremetaboliten der 5-Lipoxygenase wie 5-Hydroxyperoxyeicosatetraensäure (5-HPETE), 5-Hydroxyeicosatetraensäure (5-HETE) bzw. SRS-A bewirken die neuen Phenolderivate der Formel I im Organismus des Menschen bzw. von Säugetieren zahlreiche physiologisch wertvolle Effekte, wie z. B. antiallergische, antianaphylaktische, antiphlogistische, antiasthmatische, blutdrucksenkende und durchblutungsfördernde (coronarer und cerebraler Kreislauf) Wirkungen, Verminderung der Leukozytenaggregation bzw. der Bildung von Leukozytenthromben usw.

Diese therapeutisch wertvollen Eigenschaften können beispielsweise durch folgende tierexperimentell erhaltene Ergebnisse belegt werden:

Durch subplantare Injektion von 0,1 ml einer Kaolinsuspension (100 mg/ml) wird bei Sprague-Dawley-Ratten ein Ödem ausgelöst und das Pfoten-volumen plethysmometrisch stündlich gemessen.

Drei Stunden nach Ödemauslösung wird die jeweilige Prüfsubstanz suspendiert in 5 ml 1%iger

Natriumcarboxymethylcelluloselösung je kg Körpergewicht der Versuchstiere, intraperitoneal verabreicht. Die Änderung des

Pfoten volumens durch Ödemhemmung unter der Substanzwirkung im Vergleich zu dem unmittelbar vor Substanzgabe gemessenen Volumen ergibt sich aus der folgenden Tabelle (Werte über 100% zeigen eine Abnahme des Ödemvolumens unter den Ausgangswert an):

Produkt des Beispiels	Dosis (mg/kg)	% Hemmung (Maximalwert)	Zeit nach Substanzgabe (Stunden)
7	46,4	65	1
	100,0	164	1
14	46,4	68	1
	100,0	127	2
15	100,0	73	2
16	100,0	54	1

Erfolgt die Verabreichung der Testsubstanz gleichzeitig mit der Kaolinapplikation durch Injektion von 1 mg Substanz pro Pfote, gelöst in 0,1 ml 1%iger Natriumcarboxymethylcelluloselösung, so werden folgende Maximalwerte der Ödemhemmung bzw. der Ausbildung des Ödems gemessen:

Produkt des Beispiels	% Hemmung (Maximalwert)	Zeit nach Substanzgabe (Stunden)
7	36	2
5	61	3
14	46	2
15	64	5
16	45	7

Aus dieser Tabelle ergibt sich außerdem (vgl. insbesondere die nach 5 bzw. 7 Stunden für die Produkte der Beispiele 15 und 16 beobachteten Maximalwerte der Wirkung), daß die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen der Formel I gegen einen metabolischen Abbau recht stabil sind und daher lange wirksam bleiben.

Auf Grund dieser wertvollen Eigenschaften hinsichtlich Stabilität und Wirkung sind die Verbindungen der Formel I z. B. als Antiallergica, Antianaphylactica, Antiiphlogistica, Antiasthmatica, Antihypertensiva, antithrombotische Mittel, Mittel zur Prophylaxe oder Therapie von ischämischen Herzinfarkt, Störungen der coronaren und/oder cerebralen Arterien usw. geeignet.

Die neuen Phenolderivate der Formel I besitzen nur eine geringe Toxizität, die sich erst bei weit höheren als den therapeutisch oder prophylaktisch anzuwendenden Dosierungen bemerkbar macht. Sie können daher als solche in geeigneten pharmazeutischen Zubereitungen an Mensch oder Tier verabreicht werden. Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit z. B. vom Gewicht des Patienten, vom Applikationsweg, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Unter Berücksichtigung dieser Faktoren beträgt der Wirkstoffgehalt pro Einzeldosis im allgemeinen etwa 0,01–50 mg, und zwar bei Zubereitungsformen für die parenterale Applikation 0,01 bis 10 mg, bei Zubereitungen für orale oder rektale Applikation von 0,1 bis 50 mg.

Arzneimittel zur parenteralen Applikation können sowohl Lösungen als auch Suspensionen darstellen, es kommen aber auch leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen in Betracht.

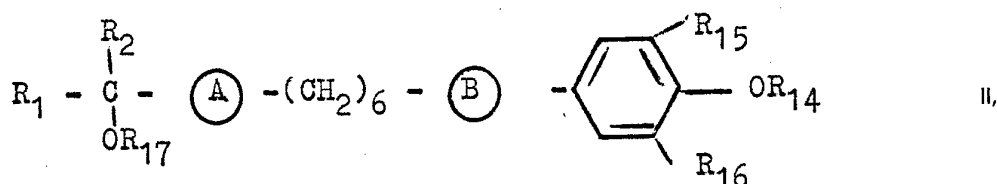
Gut geeignete Applikationsformen sind auch Sprays zur intranasalen oder oralen Applikation bzw. zur Verabreichung der Substanzen über die Bronchien.

Für viele prophylaktische oder therapeutische Anwendungen kommen zweckmäßig auch oral anwendbare Zubereitungsformen der Verbindungen der Formel I, wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulate, Tropfen und Säfte bzw. Sirupe, aber auch Suppositorien sowie perkutane Applikationszubereitungen (wie z. B. die Wirkstoffe in einem Depot in gelöster Form, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hauptpenetration fördernden Mitteln enthaltende Pflaster oder dergleichen) in Betracht. Vorteilhaft werden diese oral, rektal oder perkutan anwendbaren Zubereitungsformen so hergestellt, daß daraus der Wirkstoff verzögert freigesetzt wird, um so über einen längeren Zeitraum (beispielsweise 24 Stunden) eine gleichförmige Versorgung des Patienten mit dem Wirkstoff zu gewährleisten.

Alle vorstehend erwähnten pharmazeutischen Zubereitungsformen sind an sich bekannt, und da die Verbindungen der Formel I chemisch recht stabil sind, wirft ihre Einarbeitung in diese Zubereitungsformen für den Fachmann keinerlei Probleme auf. Bei der Herstellung dieser Arzneimittel muß selbstverständlich mit der üblichen Sorgfalt bei Auswahl der Hilfsstoffe wie Trägermaterialien, Farbstoffe, Geschmackskorrigentien, Bindemitteln, Tablettensprengmitteln usw. vorgegangen werden, und insbesondere bei der Herstellung von parenteral anzuwendenden Zubereitungsformen ist auf Sterilität und — wenn sie in flüssiger Form vorliegen — Isotonie zu achten.

Die erfindungsgemäße Herstellung der Verbindungen der Formel I erfolgt in der Weise, daß man

a) zunächst eine Verbindung der allgemeinen Formel II

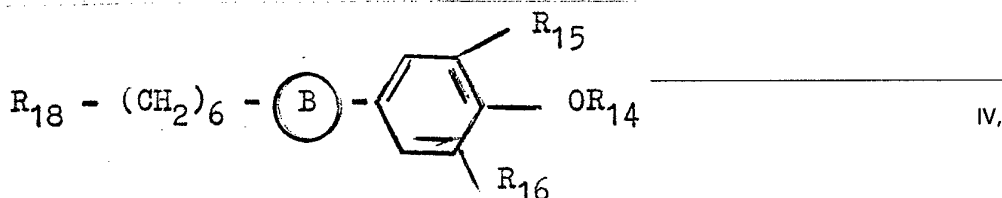


in der A, B, R₁ und R₂ die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, R₁₄ für den Alkylrest R₉ oder für eine unter milden Bedingungen abspaltbare Schutzgruppe, wie einen Tetrahydropyran-2-Rest oder insbesondere eine tert-Butyldimethyl- oder -diphenylsilylgruppe, steht, R₁₅ für die Gruppe OR₁₄ steht oder die gleiche Bedeutung wie R₅ mit der Maßgabe hat, daß darin R₁₀ nicht für ein Kation stehen kann und die in R₅ gegebenenfalls vorhandenen basischen Gruppen nicht in Salzform vorliegen können oder R₁₅ zusammengekommen mit der Gruppe OR₁₄ für eine Methylendioxygruppe steht, R₁₆ ein Wasserstoffatom oder eine der Gruppen R₉ oder OR₁₄ bedeutet und R₁₇ eine unter milden Bedingungen abspaltbare Schutzgruppe (wie z. B. eine der in der Definition für R₁₄ genannten) ist,

1. durch Reaktion eine Verbindung der Formel



worin R₁, R₂ und R₁₇ die gleiche Bedeutung wie oben haben und Me für ein Lithium-, Natrium- oder Kaliumatom oder einen der Reste -MgBr oder -MgI steht, mit einer Verbindung der Formel



in der B und R₁₄ bis R₁₆ die gleiche Bedeutung wie oben haben und R₁₈ für ein Brom- oder ein Jodatome steht,

gegebenenfalls in Gegenwart von katalytischen Mengen von Kupfer-(I)-halogeniden, Kupfer-(I)-cyanid oder sonstigen Kupfersalzen herstellt. Als Lösungsmittel werden inerte Lösungsmittel wie aliphatische Kohlenwasserstoffe oder vorzugsweise wasserfreie Ether wie Diethyl- oder Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Dioxan usw. verwendet. Insbesondere wenn Me für ein Lithiumatom steht, wird zweckmäßig zu einer Lösung der Verbindung der Formel III in einem der genannten Lösungsmittel langsam eine Lösung der Verbindung der Formel IV in Hexamethylphosphorsäuretriamid, 1,3-Dimethyl-tetrahydro-2-(1H)-pyrimidinon, 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon oder z. B. in N,N,N',N'-Tetraethylsulfamid bzw. entsprechend dipolaren aprotischen Kosolventien zugegeben.

Die Reaktion wird bei Temperaturen von etwa -80°C bis +75°C, vorzugsweise, wenn Me ein Lithium, Natrium- oder Kaliumatom ist, bei -80°C bis 0°C und, wenn Me einen Rest -MgBr oder -MgI bedeutet, bei -5°C bis +25°C durchgeführt.

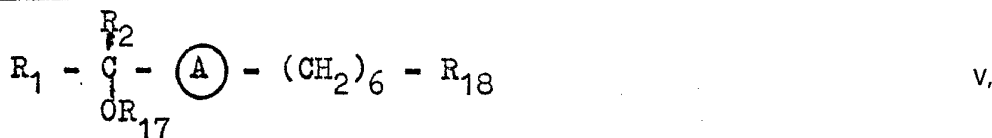
Insbesondere, wenn der Rest R₁₅ für die Gruppe OR₁₄ steht, kann man auf den Zusatz polarer Kosolventien verzichten und bei höherer Temperatur, wie z. B. bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels arbeiten.

2. Steht in der Verbindung der Formel IV der Rest R₁₅ für die Gruppe OR₁₄, so läßt sich die Herstellung der Verbindung der Formel II auch durch deren Umsetzung mit einer Verbindung der Formel

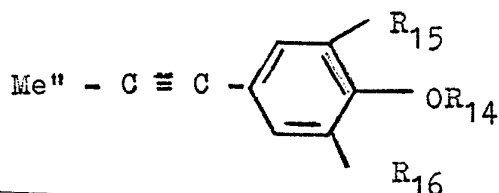


worin R₁, R₂ und R₁₇ die gleiche Bedeutung wie oben haben und Me' für ein Lithium-, Natrium- oder Kaliumatom steht, in flüssigem Ammoniak bewirken.

3. Die Verbindung der Formel II kann auch erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel



in der A, R₁, R₂, R₁₇ und R₁₈ die gleiche Bedeutung wie oben haben, mit einer Verbindung der Formel

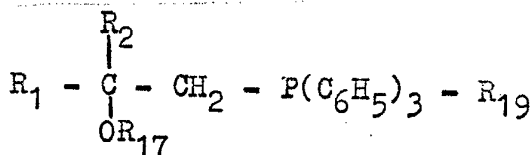


VI,

worin R_{14} bis R_{16} die gleiche Bedeutung wie oben haben und Me'' für eine der oben definierten Gruppen Me oder Me' steht

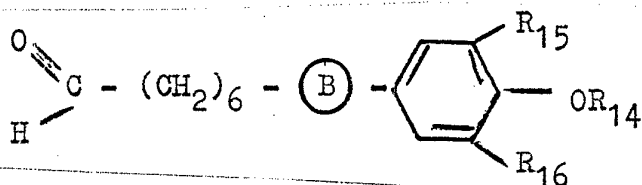
unter den vorstehend bei 1 bzw. 2 genannten Bedingungen umgesetzt.

4. Verbindungen der Formel II, in denen A für $-\text{CH}=\text{CH}-$ steht, kann man auch dadurch erhalten, daß man auf eine Verbindung der Formel



VII,

in der R_1 , R_2 und R_{17} die gleiche Bedeutung wie oben haben und R_{19} für ein Chlor-, Brom- oder Jodatomen steht, in Gegenwart von Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran, n-Hexanol, Benzol, Dimethylformamid, gegebenenfalls unter Zusatz von Hexamethylphosphorsäuretriäthylamid oder z. B. Dimethylsulfoxid eine starke, wasserfreie Base, wie n-Butyllithium, Kalium-tert-butylat oder z. B. Natrium-bis-(trimethylsilyl)amid einwirken läßt, wobei unter Abspaltung von HR_{19} das entsprechende Phosphoran entsteht, welches dann durch Reaktion mit einem Aldehyd der Formel

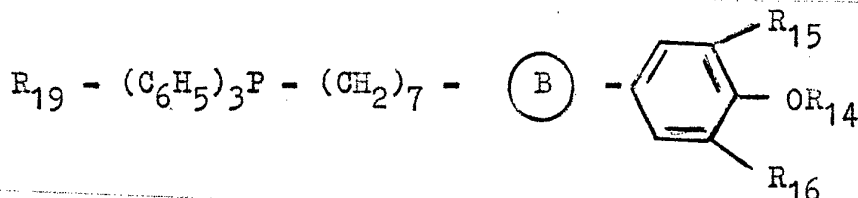


VIII,

worin B und R_{14} bis R_{16} die gleiche Bedeutung wie oben haben,

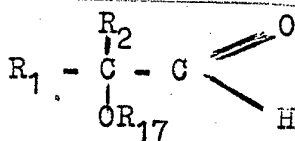
bei Temperaturen von etwa -80°C bis 30°C die betreffende Verbindung der Formel II liefert.

Das gleiche Produkt ist auch durch Reaktion des durch analoge Baseneinwirkung auf die Verbindung der Formel



IX,

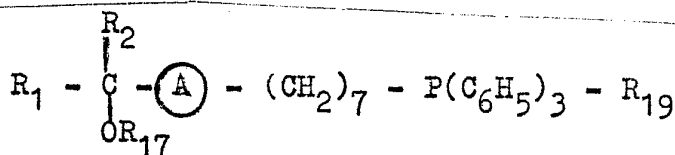
worin B, R_{14} bis R_{16} und R_{19} die gleiche Bedeutung wie oben haben, gebildeten Phosphorans mit einem Aldehyd der Formel



X,

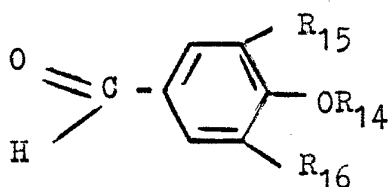
worin R_1 , R_2 und R_{17} die gleiche Bedeutung wie oben haben, zugänglich.

55. In Analogie zum vorstehend bei A, 4. beschriebenen Vorgehen erhält man Verbindungen der Formel II, in denen B für $-\text{CH}=\text{CH}-$ steht, durch Reaktion eines aus der Verbindung der Formel



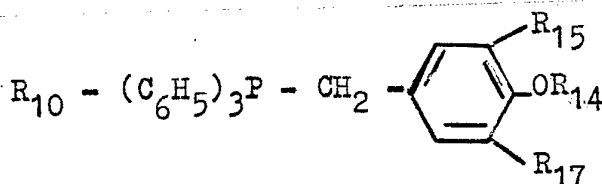
XI,

worin A, R_1 , R_2 , R_{17} und R_{19} die gleiche Bedeutung wie oben haben durch Baseneinwirkung gebildeten Phosphorans mit einem Aldehyd der Formel



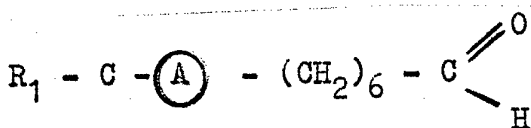
XII

oder durch Umsetzung des durch Baseneinwirkung auf die Verbindung der Formel



XIII,

worin R_{14} bis R_{16} und R_{19} die gleiche Bedeutung wie oben haben erhaltenen Phosphorans mit einem Aldehyd der Formel

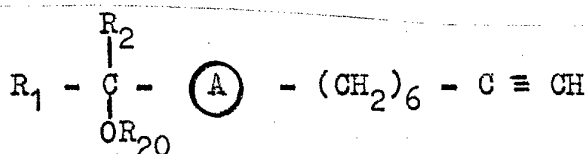


XIV,

in der A, R_1 , R_2 und R_{17} die gleiche Bedeutung wie oben haben unter den bei A4 genannten Bedingungen.

Aus der so erhaltenen Verbindung der Formel II spaltet man dann in an sich bekannter Weise die in R_{14} bis R_{17} enthaltenen Schutzgruppen ab, wobei dies auf Grund unterschiedlicher Abspaltungsmöglichkeiten auch selektiv erfolgen kann. So kann die Abspaltung einer Tetrahydropyranyl-2-gruppe vorzugsweise in methanolischer oder ethanolischer Lösung unter Zusatz katalytischer Mengen von Pyridinium-toluol-4-sulfonat bei etwa 50°C–60°C erfolgen. Liegen als Schutzgruppen z. B. die tert-Butyldimethyl- oder -diphenylsilylgruppe vor, so kann man diese Gruppe vorzugsweise durch Einwirkung von Tetra-n-butyl-ammoniumfluorid in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Diethylether, Dichlormethan etc. oder von Chlorwasserstoff, gelöst in Methanol, auf die Verbindung der Formel II bei Raumtemperatur abspalten. Anschließend wird dann, wenn wenigstens eine der Reste R_3 oder R_4 für Acetyl oder Propionyl bzw. wenigstens einer der Reste R_5 und R_6 für Acetyloxy- oder Propionyloxy stehen soll, der betreffende Säurerest in üblicher Weise, beispielsweise durch Behandlung mit einer Lösung von Essigsäure- oder Propionsäureanhydrid in Pyridin oder durch Umsetzung mit Acetyl- oder Propionylchlorid in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, eingeführt.

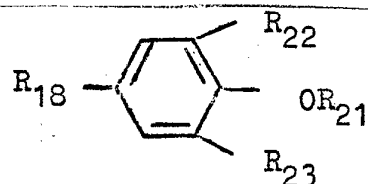
b) Bei einem bevorzugten Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I bringt man eine Verbindung der Formel



XV,

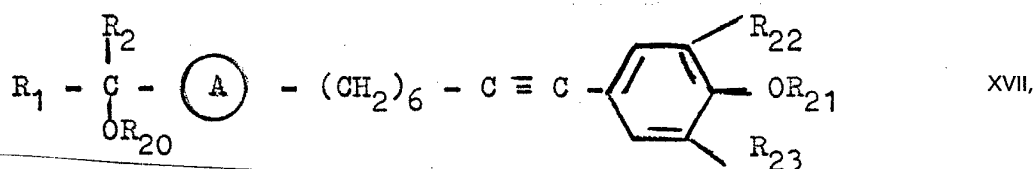
worin A, R_1 und R_2 die gleiche Bedeutung wie oben haben und R_{20} für ein Wasserstoffatom steht oder die gleiche Bedeutung wie R_{17} hat

in Gegenwart eines bei etwa -10°C bis +80°C flüssigen sekundären oder tertiären Amins, insbesondere eines Dialkyl- oder Trialkylamins mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen in jedem der Alkylreste, Pyrrolidin oder Piperidin unter Zugabe katalytischer Mengen (darunter sollen Mengen von etwa 0,01 bis 1 % pro Mol eingesetzter Verbindung der Formel XV verstanden werden) eines komplexen Palladiumkatalysators, insbesondere Bis-(triphenylphosphin)-palladium-(II)-chlorid- oder -acetat- oder Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium, und gegebenenfalls unter Zusatz katalytischer Mengen Kupfer-(I)-jodid bei etwa 0°C bis 75°C mit einer Verbindung der Formel



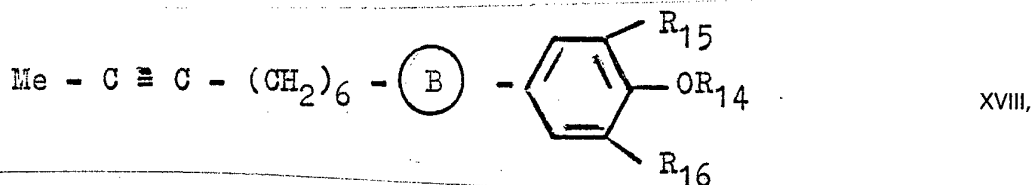
XVI,

worin R_{18} die gleiche Bedeutung wie oben hat, R_{21} ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest R_9 oder eine unter milden Bedingungen abspaltbare Schutzgruppe (wie z. B. eine der für R_{14} genannten) bedeutet, R_{22} für die Gruppe OR_{21} steht oder die gleiche Bedeutung wie R_5 mit der Maßgabe hat, daß darin R_{10} nicht für ein Kation stehen kann und die in R_5 gegebenenfalls vorhandenen basischen Gruppen nicht in Salzform vorliegen können, oder R_{22} zusammengekommen mit der Gruppe OR_{21} für eine Methylendioxygruppe steht und R_{23} die gleiche Bedeutung wie R_{16} hat oder für eine Hydroxylgruppe steht, zur Reaktion. Man erhält so eine Verbindung der Formel



aus der in der für die Überführung der Verbindung der Formel II in die Verbindung der Formel I beschriebenen Weise die gegebenenfalls in R_{20} bis R_{23} enthaltenen Schutzgruppen abgespalten werden, wobei dies auch hier gegebenenfalls selektiv erfolgen kann. Anschließend wird, wenn wenigstens einer der Reste R_3 oder R_4 für den Acetyl- oder Propionylrest bzw. wenigstens einer der Reste R_5 und R_6 für den Acetyloxy- oder den Propionyloxyrest stehen soll, dieser Rest in üblicher Weise, beispielsweise wie oben bei A) beschrieben, eingeführt.

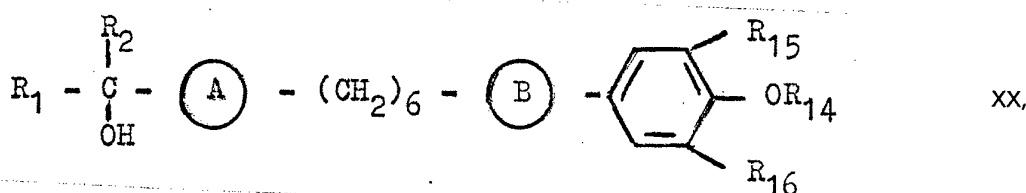
c) Verbindungen der Formel I kann man weiterhin dadurch erhalten, daß man eine Verbindung der Formel



worin Me, B und R_{14} bis R_{16} die gleiche Bedeutung wie oben haben, in Gegenwart eines indifferenten Lösungsmittels, wie Tetrahydrofuran, Diethylether oder z. B. n-Hexan, bei etwa -80°C bis $+30^\circ\text{C}$ mit einer Verbindung der Formel

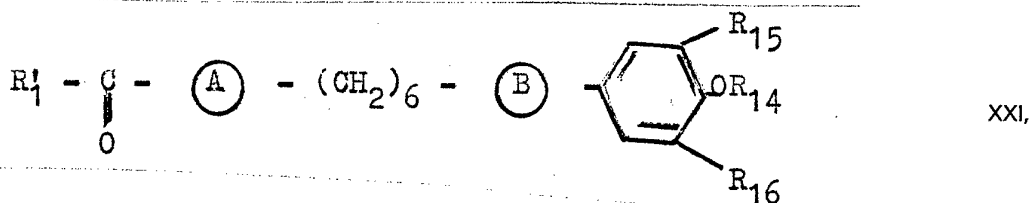


in der R_1 und R_2 die gleiche Bedeutung wie oben haben zu einer Verbindung der Formel



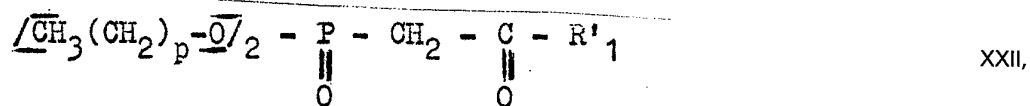
worin A, B, R_1 , R_2 und R_{14} bis R_{16} die gleiche Bedeutung wie oben haben umsetzt und in der oben beschriebenen Weise die gegebenenfalls in R_{14} bis R_{16} enthaltenen Schutzgruppen abspaltet. Wenn in der Verbindung der Formel I wenigstens einer der Reste R_3 und R_4 bzw. R_5 und R_6 einen Acetyl- oder Propionylrest darstellen bzw. enthalten soll, wird dieser anschließend in üblicher Weise eingeführt.

d) Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R_1 von Wasserstoff verschieden ist, kann man so vorgehen, daß man zunächst eine Verbindung der Formel



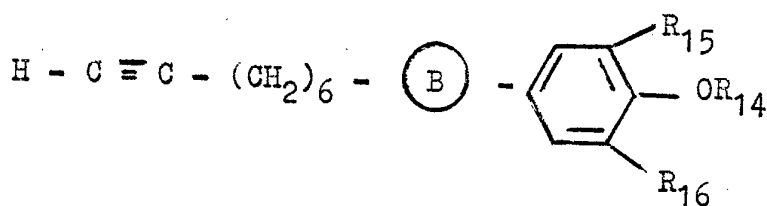
in der A, B und R_{14} bis R_{16} die gleiche Bedeutung wie oben haben und R'_1 mit Ausnahme von Wasserstoff die gleiche Bedeutung wie R_1 hat, dadurch herstellt, daß man

1. eine Verbindung der Formel



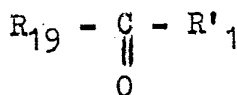
worin p und R'_1 die gleiche Bedeutung wie oben haben, wobei p vorzugsweise für Null steht, mit einer wasserfreien Base, wie Natriumhydrid oder n-Butyllithium, in einem inerten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan, n-Hexan oder Toluol, behandelt und dann bei Temperaturen von etwa -10°C bis $+35^\circ\text{C}$, vorzugsweise 0°C bis 10°C , mit einer Verbindung der Formel VIII umsetzt oder

2. eine Verbindung der Formel



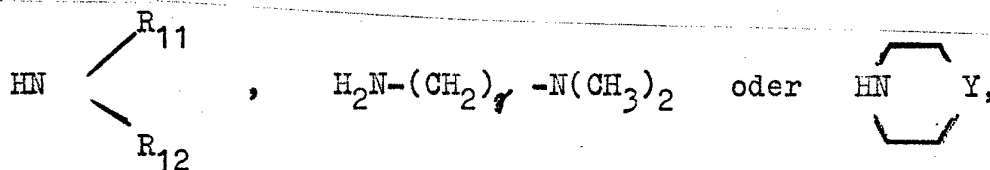
XXIII,

in der B und R₁₄ bis R₁₆ die gleiche Bedeutung wie oben haben,
in Gegenwart eines oberhalb etwa 80°C siedenden tertiären Amins, insbesondere eines Trialkylamins mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen in jedem der Alkylreste unter den bei B für die Reaktion zwischen den Verbindungen der Formel XV und XVI beschriebenen Bedingungen mit einer Verbindung der Formel

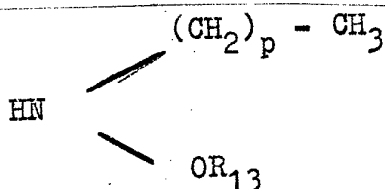


XXIV,

worin R'₁ und R₁₉ die gleiche Bedeutung wie oben haben,
umsetzt. Aus der auf einem dieser Wege hergestellten Verbindung der Formel XXI erhält man durch Reduktion oder durch Reaktion mit einer Verbindung der Formel R'₂-Me, worin Me die gleiche Bedeutung wie oben hat und R'₂ mit Ausnahme von Wasserstoff die gleiche Bedeutung wie R₂ hat, anschließende Abspaltung von in R₁₄ bis R₁₆ vorliegenden Schutzgruppen und gegebenenfalls — wenn wenigstens einer der Reste R₃ und R₄ bzw. R₅ und R₆ einen Acetyl- oder Propionylrest darstellen bzw. enthalten soll — Acylierung, die vor oder nach Abspaltung der Schutzgruppen aus R₁₄–R₁₆ erfolgen kann, die entsprechende Verbindung der Formel I (in der R₁ und gegebenenfalls R₂ nicht für Wasserstoff stehen können).
Die Reduktion der Verbindung der Formel XXI erfolgt mit Metallborhydriden, wie Zinkborhydrid oder insbesondere Natriumborhydrid, vorzugsweise unter Zusatz von Cer(III)-chlorid in Methanol, Ethanol oder durch Dimethoxyethan unter Zusatz von Wasser bei Temperaturen von etwa –20°C bis +30°C, bevorzugt bei etwa +20°C.
Gewünschtenfalls kann man in den nach A, B, C oder D erhaltenen Verbindungen der Formel I vorhandene Dreifachbindungen (in A und/oder B) zu Doppelbindungen hydrieren. Diese Hydrierung erfolgt im allgemeinen mit katalytisch angeregtem Wasserstoff unter Normaldruck bei Raumtemperatur unter Verwendung insbesondere von Palladiumkatalysatoren, vorzugsweise „Lindlar-Katalysatoren“ wie z. B. mit Blei vergiftetem Palladium auf Calciumcarbonat. Dabei werden als Lösungsmittel in an sich bekannter Weise z. B. n-Hexan, Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Benzol, Toluol, Diisopropylether, zweckmäßig unter Zusatz von 0,1 bis 2% Chinolin bzw. Pyridin oder reines Pyridin verwendet.
Steht in der gewonnenen Verbindung der Formel I der Rest R₅ für die Gruppe COOR₁₀, wobei R₁₀ der Alkylrest R₉ oder die Gruppe –(CH₂)₂–N[(CH₂)_p–CH₃]₂ ist, so kann diese Estergruppierung anschließend noch in an sich bekannter Weise z. B. zur freien Säure (gegebenenfalls gefolgt von einer Salzbildung durch Neutralisation mit einer in Salzform pharmazeutisch verträglichen Base, wie z. B. verdünnter Natron- oder Kalilauge) verseift werden, wobei dieser Ester mit einer wässrigen Lösung von z. B. Natrium-, Kalium- oder Lithiumhydroxid, zweckmäßig bei Raumtemperatur in Gegenwart eines mit Wasser mischbaren Lösungsmittels wie Methanol, Ethanol oder Tetrahydrofuran behandelt werden.
Andererseits lassen sich aus den zunächst erhaltenen Estern durch Umsetzung mit Aminen der Formeln



worin R₁₁, R₁₂, und Y die gleiche Bedeutung wie oben haben,
bzw. mit Hydroxylaminabkömmlingen der Formel



worin p und R₁₃ die gleiche Bedeutung wie oben haben,
die entsprechenden Amine bzw. Hydroxamsäuren gewinnen, die andererseits natürlich in an sich bekannter Weise auch aus den freien Carbonsäuren (R₅ = COOH) unter Zuhilfenahme wasserabspaltender Mittel wie Dicyclohexylcarbodiimid, Dimethylformamid/Thionylchlorid und dergleichen oder durch intermediäre Bildung reaktiver funktioneller Derivate des Carbonsäurerestes, wie z. B. gemischter Anhydride, Säurehalogenide usw., zugänglich sind.
Enthält in einer auf einem der obigen Wege gewonnenen Verbindung der Formel I der Rest R₅ eine basische Gruppe, so läßt sich diese leicht durch Neutralisation mit einer geeigneten Säure in an sich bekannter Weise in ein pharmazeutisch verträgliches Salz mit dieser Säure überführen. Erfolgte diese Salzbildung in einem Lösungsmittel, in dem das entstehende Salz löslich ist, so erfolgt dessen Isolierung zweckmäßig durch Gefriertrocknung, obwohl natürlich auch das Ausfällen durch Zugabe von geeigneten, mit dem Lösungsmittel mischbaren Flüssigkeiten, in denen das Salz unlöslich ist, zur Isolierung des Salzes dienen kann. Vorzugsweise löst man aber die freie Base in einem wasserfreien, wenig polaren Mittel, wie z. B.

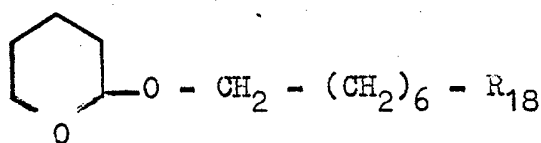
Diethylether, gibt eine etherische Lösung der Säure zu und versetzt gegebenenfalls zur Einleitung der Kristallisation beispielsweise mit n-Hexan oder Petrolether. Auch in diesem Falle ist andererseits selbstverständlich die Isolierung des Salzes durch Eindampfen, vorzugsweise im Vakuum, möglich. Geeignete Säuren für diese Salzbildung sind z. B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, Benzolsulfonsäure und weitere zur Herstellung pharmazeutisch anwendbarer Salze gebräuchliche Säuren. Weitere Umwandlungsmöglichkeiten des Restes R_5 liegen für den Fachmann auf der Hand. Beispielsweise kann die freie Carboxylgruppe (insbesondere wenn R_3 und R_4 von Wasserstoff verschieden sind und R_6 nicht für eine Hydroxygruppe steht) leicht durch Behandlung mit Diazomethan oder Diazoethan in die Carboxymethyl- bzw. Carboxyethylgruppe übergeführt werden.

Zweckmäßig geht man bei den im Rahmen dieser Anmeldung beschriebenen Syntheseverfahren von jeweils solchen Ausgangsmaterialien aus, in denen gegebenenfalls vorhandene Doppelbindungen bereits in der im Endprodukt gewünschten Konfiguration vorliegen. Dadurch wird die Isomerentrennung in den Fällen, in denen in der letzten Stufe eine weitere Doppelbindung eingeführt wird, diese aber nicht mit einheitlicher Konfiguration anfällt, erleichtert. Die Isomerentrennung kann in an sich bekannter Weise, z. B. durch Säulenchromatographie, erfolgen.

Sind R_1 und R_2 voneinander verschieden, so läßt sich eine gegebenenfalls gewünschte Razemattrennung in üblicher Weise durchführen. Zum Beispiel kann man diese, wenn R_5 eine basische Gruppe enthält bzw. für eine freie Carboxylgruppe steht, durch Salzbildung mit optisch aktiven Säuren bzw. Basen an an sich bekannter Weise erreichen.

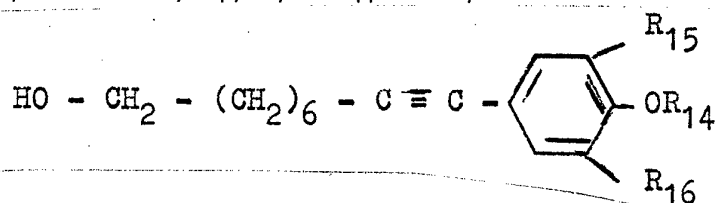
Die Darstellung der Ausgangsverbindungen für die oben beschriebenen Vorgehensweisen zur Herstellung der Verbindungen der Formel I erfolgt durchweg in an sich bekannter Weise. Die dafür in Betracht zu ziehenden Wege werden insbesondere auch unter Berücksichtigung der verschiedenen Bedeutungen von A bzw. B gewählt.

- I Zum Beispiel können die Verbindungen der Formel VI und daraus die der Formel IV dadurch gewonnen werden, daß man auf einen Aldehyd der Formel XII Chlormethyltriphenyl-phosphoran (in situ erzeugt aus Chlormethyltriphenylphosphoniumchlorid durch Einwirkung von z. B. n-Butyllithium/Dimethylsulfoxid in Tetrahydrofuran) einwirken läßt und dann aus der entstandenen Verbindung z. B. mit n-Butyllithium Chlorwasserstoff abspaltet. Das erhaltene Phenylacetylenderivat wird dann durch Umsetzung z. B. mit Butyllithium, Natrium- oder Kaliumhydrid, Ethylmagnesiumbromid oder -jodid in die Verbindung der Formel VI übergeführt. Durch deren Umsetzung mit 1,6-Dibrom- oder 1,6-Dijodhexan z. B. in Diethylether oder Tetrahydrofuran, vorzugsweise in Anwesenheit eines aprotischen, dipolaren Lösungsmittels, bei etwa -80°C , später bei 0°C , erhält man dann die Verbindung der Formel IV.
- II Eine Verbindung der Formel V, in der A für $-\text{C}\equiv\text{C}-$ steht, erhält man z. B. durch Umsetzung einer Verbindung der Formel III mit 1,6-Dibrom- oder 1,6-Dijodhexan unter den vorstehend bei I für die Umsetzung der Verbindung der Formel VI mit einer dieser Halogenverbindungen beschriebenen Bedingungen.
- III Durch Umsetzung einer Verbindung der Formel VI unter den oben bei I beschriebenen Bedingungen mit einer Verbindung der Formel



XXV

Abspalten der Tetrahydropyran-2-Gruppe und Oxydation des so erhaltenen Alkohols der Formel

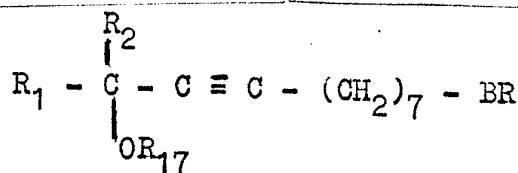


XXVI

mit z. B. Pyridiumchlorochromat in Dichlormethan erhält man die Verbindung der Formel VIII.

Wird in der Verbindung der Formel XXVI die Hydroxylgruppe z. B. durch Umsetzung mit Tetrabrommethan in Gegenwart von Triphenylphosphin gegen ein Bromatom ausgetauscht und das Produkt anschließend mit Triphenylphosphin zur Reaktion gebracht (beispielsweise durch 12- bis 24stündiges Kochen in Acetonitril unter Rückfluß), so erhält man eine Verbindung der Formel IX, in der R_{19} für Brom steht.

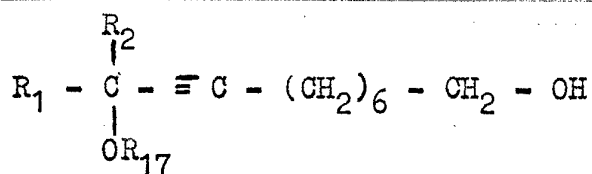
- IV Setzt man eine Verbindung der Formel III mit 1,7-Dibromheptan unter den bei I genannten Bedingungen um und behandelt die entstandene Verbindung der Formel



XXVII

mit Triphenylphosphin (z. B. Erhitzen in Acetonitril), so erhält man die entsprechende Verbindung der Formel XI, in der R_{19} für Brom steht.

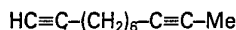
- V Zur Herstellung einer Verbindung der Formel XIV, in der A für $-\text{C}\equiv\text{C}-$ steht, setzt man zunächst eine Verbindung der Formel III, in der R_{17} nicht für die Tetrahydropyran-2-Gruppe stehen sollte, mit einer Verbindung der Formel XXV unter den bei I beschriebenen Bedingungen um und spaltet die Tetrahydropyran-2-Gruppe ab, wobei man einen Alkohol der Formel



XXVIII

erhält. Dieser liefert bei Oxydation (z. B. mit Pyridiniumdichromat in Dimethylformamid oder Dichlormethan) die Verbindung der Formel XIV.

- VI Eine Verbindung der Formel XV, in der A für $-\text{C}\equiv\text{C}-$ und R_{20} für Wasserstoff steht, läßt sich durch Umsetzung einer Verbindung der Formel



XXIX

mit einer Verbindung der Formel XIX in wasserfreien Ethern wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen von etwa -80°C bis $+65^\circ\text{C}$ erhalten.

- VII Zur Herstellung von Verbindungen der Formel XVIII geht man von dem Aldehyd der Formel VIII aus und erhält daraus durch Umsetzung mit Chlormethylen-triphenylphosphoran, gefolgt von Chlorwasserstoffabspaltung aus dem erhaltenen Produkt entsprechend der bei I beschriebenen Methodik und schließliche Behandlung der so erhaltenen Verbindung der Formel XXIII mit Butyllithium, Natrium- oder Kaliumhydrid oder z. B. Ethylmagnesiumbromid oder -jodid die gewünschte Verbindung der Formel XVIII. Die Verbindung der Formel XXIII ist andererseits auch aus der Verbindung der Formel IV durch Umsetzung mit Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplex in Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid bei etwa 5°C bis 25°C zugänglich. Weitere Wege zur Herstellung von Ausgangsverbindungen für das erfindungsgemäße Verfahren ergeben sich für den Fachmann in naheliegender Weise. Darüber hinaus sind die Ausgangsmaterialien zum Teil auch literaturbekannt oder im Handel zugänglich.

Ausführungsbeispiel

Die folgenden Beispiele erläutern das erfindungsgemäße Verfahren sowie die Herstellung von neuen Ausgangsmaterialien und Zwischenprodukten weiter. Bei ihrer Durchführung wurde auf die Erzielung weiter. Bei ihrer Durchführung wurde auf die Erzielung maximaler Ausbeuten kein Wert gelegt. Alle Temperaturangaben sind unkorrigiert.

Die Produkte liegen in Form von Ölen vor, soweit im Einzelfall keine anderen Angaben gemacht wurden.

Die ^1H -NMR-Spektren wurden bei 60 MHz aufgenommen. Die chemische Verschiebung der spektroskopischen Resonanzdaten wurde in ppm gemessen.

Die in den Beispielen verwendete n-Butyllithiumlösung enthielt — gelöst in n-Hexan — 1,6 Mol n-Butyllithium/Liter. Es können aber selbstverständlich auch Lösungen anderer Konzentrationen und/oder mit anderen Lösungsmitteln als n-Hexan eingesetzt werden.

Soweit nicht anders angegeben, handelt es sich bei dem in den Beispielen benutzten Ether um den Diethylether, bei dem Petrolether um denjenigen mit einem Siedebereich von 50°C bis 70°C .

Für die Chromatographie bzw. Säulenchromatographie wurde als stationäre Phase — sofern nicht anders erwähnt — Kieselgel 60 (0,040–0,063 mm) der Firma Macherey-Nagel benutzt. Für die HPLC wurde ein von der gleichen Firma unter der Bezeichnung „Nucleosil c 18 (10 μm)“ vertriebenes Kieselgel als stationäre Phase eingesetzt.

Die dünnschichtchromatographische Verfolgung des Reaktionsverlaufs wurde mit „HPTLC Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254“ der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt. Das benutzte Fließmittel wird in den Beispielen jeweils mit „DC: ...“ angegeben.

Die Mischungsverhältnisse der Laufmittel für alle chromatographischen Untersuchungen sind stets in Volumen/Volumen angegeben.

In den Beispielen anfallende Enantiomeregemische wurden — soweit nicht anders erwähnt — nicht aufgetrennt. Die angegebenen Daten beziehen sich in solchen Fällen also auf die Enantiomeregemische.

Beispiel 1

1-(4'-Hydroxy-3'-methoxycarbonylphenyl)-11-hydroxy-undeca-1,9-diin

a) Undeca-2-10-diin-1-ol

13,42 g Deca-1,9-diin in 300 ml absolutem Tetrahydrofuran werden bei -40°C unter Rühren und Überleiten von trockenem Stickstoff innerhalb einer Stunde tropfenweise mit 59,4 ml n-Butyllithiumlösung versetzt. Man rührt eine Stunde nach und läßt dabei die Temperatur auf 0°C ansteigen, versetzt dann mit 6,0 g Paraformaldehyd und erhitzt zum Rückfluß. (DC: Petrolether/Ether — 3:2).

Nach Reaktionsende wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung zersetzt, mehrmals mit Ether extrahiert, der Extrakt über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Durch Säulenchromatographie des Rückstandes mit Petrolether/Ether (3:2) erhält man 8,27 g der Titelverbindung als eine im Kühlschrank allmählich erstarrende Flüssigkeit.

^1H -NMR (CDCl_3):

1,27–1,80 (m, 9H); 1,85–2,00 (t, 1H); 2,00–2,40 (m, 4H); 4,10–4,30 (t, 2H).

b) 1-(4'-Hydroxy-3'-methoxycarbonylphenyl)-11-hydroxyundeca-1,9-diin

1,15 g des Produktes aus Beispiel 1 a und 1,95 g 5-Jodsalicylsäuremethylester werden in 8 ml über Kaliumhydroxid destilliertem Triethylamin gelöst und unter Rühren mit 0,066 g Kupfer(I)-jodid und 0,146 g Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid versetzt.

(DC: Petrolether/Ether — 1:1). Nach Reaktionsende wird mit Ether verdünnt, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Durch Säulenchromatographie des Rückstandes mit n-Hexan/Essigsäureethylester (3:2) werden 1,54 g der Titelverbindung als im Kühlschrank langsam zu weißen Kristallen erstarrendes Öl erhalten.

^1H -NMR (CDCl_3):

1,30–1,93 (m, 8H); 2,05–2,60 (m, 4H); 3,93 (s, 3H); 4,06–4,33 (m, 2H); 6,67–7,93 (m, 3H).

Beispiel 2**1-(3'-Carboxy-4'-hydroxyphenyl)-11-hydroxy-undeca-1,9-diin**

Zu 0,20 g des Produktes aus Beispiel 1, in 2 ml Methanol und 2 ml Tetrahydrofuran gelöst, gibt man 3,24 ml einer wäßrigen Lösung von Lithiumhydroxid (1 Mol/l).

(DC: Petrolether/Ether/Eisessig:3:6:0,1). Nach 20 Stunden wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 3 ml Wasser verdünnt und unter Eiswasserkühlung mit Salzsäure auf pH 3 angesäuert. Man extrahiert dreimal mit Ether, wäscht mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und dampft ein, wobei man 0,172 g der Titelverbindung erhält.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,07–1,93 (m, 8H); 2,00–2,70 (m, 4H); 3,97–4,30 (m, 2H); 6,63–7,93 (m, 3H).

Beispiel 3**1-(3'-carbamoyl-4'-hydroxyphenyl)-11-hydroxy-undeca-1,9-diin**

0,180 g des in Beispiel 1 erhaltenen Esters werden in 5 ml einer methanolischen Lösung von Ammoniak (11% NH₃) gelöst. (DC: Petrolether/Ether/Eisessig — 3:6:0,1). Nach Reaktionsende wird im Vakuum eingedampft. Durch Säulenchromatographie des Rückstandes mit Petrolether/Ether/Eisessig (3:6:0,1) erhält man 0,132 g der Titelverbindung in Form weißer Kristalle.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,07–1,97 (m, 8H); 2,01–2,67 (m, 4H); 3,90–4,23 (m, 2H); 6,56–7,77 (m, 3H).

Beispiel 4**1-(4'-Acetoxy-3'-methoxycarbonylphenyl)-11-acetoxy-undeca-1,9-diin**

0,10 g des in Beispiel 1 erhaltenen Esters werden in 1 ml absolutem Tetrahydrofuran und 0,255 ml absolutem Pyridin gelöst und unter Eiswasserkühlung tropfenweise mit 0,268 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Man läßt auf Raumtemperatur erwärmen und dampft nach 20 Stunden im Vakuum ein. Durch Säulenchromatographie des Rückstandes mit Petrolether/Essigsäureethylester (3:2) erhält man 0,120 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,20–1,93 (m, 8H); 1,97–2,70 (m, 4H); 2,10 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 4,47–4,73 (m, 2H); 6,80–8,03 (m, 3H).

Beispiel 5**11-Hydroxy-1-(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)-undeca-1,9-diin****a) 3-Methoxy-4-(tetrahydropyranyl-2'-oxy)-benzaldehyd**

Zu einer Lösung von 20 g Vanillin und 14,28 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran in 320 ml Dichlormethan gibt man unter Rühren bei +2°C in 3 Portionen 0,20 g p-Toluolsulfonsäure-monohydrat. Nach 60 Minuten wird das Reaktionsgemisch mit 3 g wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt, 30 Minuten im Eiswasserbad verrührt, dann werden 20 ml Wasser hinzugefügt. Die Dichlormethanphase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung zweimal gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie mit Petrolether/Ether (2:1) gereinigt. Man erhält 22,26 g der Titelverbindung als Öl, das im Kühlschrank allmählich zu weißen Kristallen erstarrt, die bei 43°C schmelzen.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,33–2,27 (m, 6H); 3,27–4,10 (m, 2H); 3,90 (s, 3H); 5,30–5,56 (m, 1H); 7,02–7,43 (m, 3H); 9,70 (s, 1H).

b) 4-(2'-Chlorvinyl)-2-methoxy-1-(tetrahydropyranyl-2'-oxy)-benzol

Zu einer Suspension von 20 g Chlormethyl-triphenylphosphoniumchlorid in 70 ml absolutem Tetrahydrofuran werden unter Rühren und Überleiten von trockenem Stickstoff bei 20°C portionsweise 6,48 g Kaliumtert-butylat gegeben. Nach 30minütigem Rühren gibt man innerhalb von 15 Minuten eine Lösung von 9,01 g des Produktes aus Beispiel 5a in 15 ml absolutem Tetrahydrofuran hinzu und verdünnt nach weiteren 30 Minuten mit Essigsäureethylester. Dann wird je einmal mit gesättigter Lösung von Natriumhydrogencarbonat bzw. Natriumchlorid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Säulenchromatographie des Rohproduktes mit Petrolether/Ether (2:1) erhält man 8,22 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,33–2,30 (m, 6H); 3,30–4,27 (m, 2H); 3,87–3,90 (s, 3H); 5,20–5,56 (m, 1H); 5,95–7,43 (m, 5H).

c) 3-Methoxy-4-(tetrahydropyranyl-2'-oxy)-phenylacetylen

5,47 g des in Beispiel 5b erhaltenen Produktes werden in 28 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C tropfenweise mit 27,8 ml n-Butyllithiumlösung versetzt. Man rührt noch 3 Stunden bei 0°C, zersetzt dann mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und extrahiert mit Ether. Der Extrakt wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Säulenchromatographie des Rückstandes mit Petrolether/Ether (2:1) liefert 3,81 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,40–2,20 (m, 6H); 2,95 (s, 1H); 3,37–4,16 (m, 2H); 3,87 (s, 3H); 5,20–5,50 (m, 1H); 6,80–7,10 (m, 3H).

d) 1-[3'-Methoxy-4'-(tetrahydropyranyl-2'-oxy)-phenyl]-11-(tetrahydropyranyl-2'-oxy)-undeca-1,9-diin

1,31 g des Produktes aus Beispiel 5c werden in 9,5 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und bei –78°C bis –70°C unter Rühren und Überleiten von trockenem Stickstoff tropfenweise mit 3,51 ml n-Butyllithiumlösung versetzt. Man rührt noch 60 Minuten im Kältebad und gibt dann tropfenweise eine Lösung von 1,72 g 1-Brom-9-(tetrahydropyranyl-2'-oxy)-non-7-in in 5,3 ml absolutem Hexamethylphosphorsäuretriäthyläther zu. Nach etwa 4 Stunden wird das Kältebad entfernt. Sobald das Reaktionsgemisch 0°C erreicht hat, wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung zersetzt und dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten ätherischen Extrakte werden zweimal mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und dann im Vakuum eingedampft. Durch Säulenchromatographie des Rückstandes mit Petrolether/Ether (2:1) erhält man 1,72 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,07–2,07 (m, 20H); 2,10–2,60 (m, 4H); 3,27–4,07 (m, 4H); 3,86 (s, 3H); 4,13–4,37 (m, 2H); 4,67–4,91 (m, 1H); 5,33–5,51 (m, 1H); 6,67–7,07 (m, 3H).

e) Das in Beispiel 5d eine der Ausgangsverbindungen verwendete 1-Brom-9-(tetrahydropyranyl-2'-oxy)-non-7-in wird wie folgt erhalten:

5,0g 3-(Tetrahydropyranyl-2'-oxy)-prop-1-in werden in 70 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und bei –78°C bis 70°C unter Rühren und Überleiten von trockenem Stickstoff tropfenweise mit 22,31 ml n-Butyllithiumlösung versetzt. Man rührt noch 60 Minuten im Kältebad und gibt dann tropfenweise innerhalb von 5 Minuten 16,3 ml 1,6-Dibromhexan, anschließend innerhalb von 25 Minuten 30 ml absolutes Hexamethylphosphorsäuretriamid zu. Nach 4 Stunden wird das Kältebad entfernt und analog Beispiel 5d aufbereitet, wobei aber die Etherextrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen werden. Das Rohprodukt liefert durch Säulenchromatographie mit n-Hexan/Ether (10:1) 8,23g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,16–2,43 (m, 16H); 3,20–4,05 (m, 4H); 4,10–4,33 (m, 2H); 4,61–4,90 (m, 1H).

f) 11-Hydroxy-(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)-undeca-1,9-diin

1,71 g des in Beispiel 5d erhaltenen Produktes und 0,08g Pyridinium-toluol-4-sulfonat werden in 34 ml absolutem Ethanol gelöst und unter trockenem Stickstoff 3 Stunden bei 55°C bis 60°C Badtemperatur gerührt und dann im Vakuum bei 20°C bis 25°C Badtemperatur eingedampft. Der Rückstand liefert durch Säulenchromatographie mit Petrolether/Essigsäureethylester (3:4) 0,726g der Titelverbindung, die langsam in bei 71°C schmelzende Kristalle übergeht.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,16–1,83 (m, 8H); 1,91–2,53 (m, 4H); 3,87 (s, 3H); 4,20–4,37 (m, 2H); 6,60–7,01 (m, 3H).

Beispiel 6

11-Acetoxy-1-(4'-acetoxy-3'-methoxyphenyl)-undeca-1,9-diin

0,20g des Produktes aus Beispiel 5 werden in 2 ml absolutem Tetrahydrofuran mit 0,60 ml absolutem Pyridin und 0,63 ml Essigsäureanhydrid analog Beispiel 4 umgesetzt, wobei man 0,273g der Titelverbindung erhält.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,20–2,53 (m, 12H); 2,05 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 4,43–4,60 (m, 2H); 6,60–7,10 (m, 3H).

Beispiel 7

1-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-11-hydroxy-undeca-1,9-diin

a) 3,4-Bis-(tetrahydropyranyl-2'-oxy)-benzaldehyd

Eine Suspension von 25g 3,4-Dihydroxybenzaldehyd in 125 ml Dichlormethan wird unter der katalytischen Wirkung von 0,05g p-Polysulfonsäure-monohydrat analog Beispiel 5a mit 39,5 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran umgesetzt und anschließend aufgearbeitet. Nach Säulenchromatographie mit Petrolether/Ether (3:2) erhält man 38,42g der Titelverbindung, die im Kühlschrank nach einiger Zeit zum Teil erstarrt.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,33–2,27 (m, 12H); 3,20–4,23 (m, 4H); 5,23–5,63 (m, 2H); 6,93–7,70 (m, 3H); 9,70 (s, 1H).

b) 1,2-Bis-(tetrahydropyranyl-2'-oxy)-4-(2'-chlorvinyl)-benzol

Man verfährt analog Beispiel 5b und erhält aus 20,0g Chlormethyltriphenylphosphoniumchlorid, 6,46g Kaliumtert-butylat und 11,8g des Produktes aus Beispiel 7a nach Säulenchromatographie mit Petrolether/Ether (2:1) 10,56g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,40–2,40 (m, 12H); 3,27–4,27 (m, 4H); 5,20–5,63 (m, 2H); 5,97–7,56 (m, 5H).

c) 3,4-Bis-(tetrahydropyranyl-2'-oxy)-phenylacetylen

Man verfährt analog Beispiel 5c und erhält aus 4,0g der in Beispiel 7b hergestellten Chlorvinylverbindung und 16,24 ml n-Butyllithiumlösung nach Säulenchromatographie mit Petrolether/Ether (5:1) 2,96g der Titelverbindung, die allmählich zu einer weißen kristallinen Masse mit einem Schmelzbereich von 58°C bis 70°C erstarrt.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,37–2,33 (m, 12H); 2,90 (s, 1H); 3,33–4,23 (m, 4H); 5,23–5,56 (m, 2H); 6,83–7,33 (m, 3H).

d) 1-[3',4'-Bis-(tetrahydropyranyl-2'-oxy)-phenyl]-11-(tetrahydropyranyl-2'-oxy)-undeca-1,9-diin

Man verfährt analog Beispiel 5d und erhält aus 5,0g des Produktes aus Beispiel 7c, 10,3 ml n-Butyllithiumlösung, 4,63g 1-Jod-9-(tetrahydropyranyl-2'-oxy)-non-7-in und 15 ml absolutem Hexamethylphosphorsäuretriamid nach Säulenchromatographie mit Petrolether/Ether (7:2) 5,14g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,20–2,55 (m, 30H); 3,27–4,25 (m, 6H); 4,10–4,33 (m, 2H); 4,70–4,87 (m, 1H); 5,27–5,50 (m, 2H); 6,83–7,27 (m, 3H).

e) Das im Beispiel 7d verwendete 1-Jod-9-(tetrahydropyranyl-2'-oxy)-non-7-in ist wie folgt zugänglich:

4,20g 1-Brom-9-(tetrahydropyranyl-2'-oxy)-non-7-in, gelöst in 30 ml absolutem Aceton, versetzt man bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 6,23g Natriumjodid in 30 ml absolutem Aceton, läßt die Mischung unter einer Stickstoffatmosphäre über Nacht stehen, dampft im Vakuum ein und nimmt den Rückstand in Ether/Wasser auf. Die Etherphase wird abgetrennt, mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei man 4,66g der Titelverbindung erhält.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,20–2,43 (m, 16H); 3,03–3,33 (t, 2H); 3,20–4,05 (m, 2H); 4,13–4,33 (m, 2H); 4,67–4,87 (m, 1H).

f) 1-[3',4'-Dihydroxyphenyl]-11-hydroxy-undeca-1,9-diin

Man verfährt analog Beispiel 5f und erhält aus 5,10g des Produktes aus Beispiel 7d, 100 ml absolutem Ethanol und 0,24g Pyridinium-toluol-4-sulfonat nach Säulenchromatographie mit Petrolether/Ether (1:3) und Umkristallisation aus n-Hexan/Essigsäureethylester 1,91g der Titelverbindung in Form weißer Kristalle, die bei 81°C bis 83°C schmelzen.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,25–2,00 (m, 9H); 2,03–2,60 (m, 4H); 4,20–4,40 (m, 2H); 6,57–7,00 (m, 3H).

Beispiel 8

11-Acetoxy-1-(3',4'-diacetoxyphenyl)-undeca-1,9-diin

Durch Acetylierung des in Beispiel 7 erhaltenen Produktes unter Anwendung der in Beispiel 4 beschriebenen Arbeitsweise erhält man die Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,20–1,83 (m, 8H); 1,93–2,50 (m, 13H); 4,40–4,60 (m, 2H); 6,73–7,20 (m, 3H).

Beispiel 9**1-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-11-hydroxy-undeca-1Z,9Z-dien**

0,545 g des in Beispiel 7 erhaltenen Produktes, gelöst in 20 ml absolutem Ethanol, der 0,1 ml frisch destilliertes Chinolin enthält, werden bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck über 0,136 g Palladium auf Calciumcarbonat (5% Pd; mit Blei vergifteter „Lindler-Katalysator“) hydriert. Nach Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird durch HPLC mit Methanol/Wasser (60:40) gereinigt, wobei man 0,416 g der Titelverbindung erhält.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,15–1,75 (m, 8H); 1,70–2,53 (m, 4H); 4,07–4,33 (m, 2H); 5,23–6,37 (m, 4H); 6,47–6,90 (m, 3H).

Beispiel 10

Man verfährt wie in Beispiel 9 und erhält so aus dem Produkt des Beispiels 5 das 11-Hydroxy-1-(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)-undeca-1Z,9Z-dien.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,10–1,70 (m, 8H); 1,72–2,50 (m, 4H); 3,77 (m, 3H); 3,80–4,13 (m, 2H); 5,13–6,30 (m, 4H); 5,53 (s, 1H); 6,37–6,73 (m, 3H).

Beispiel 11**1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-11-hydroxy-undeca-1,9-diin****a) 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-11-(tetrahydropyranyl-2'-oxy)-undeca-1,9-diin**

Man verfährt analog Beispiel 5d und erhält aus 0,75 g 3,4-Dimethoxy-phenylacetylen, 2,88 ml n-Butyllithiumlösung, 1,29 g 1-Jod-9-(tetrahydropyranyl-2'-oxy)-non-7-in sowie 4 ml absolutem Hexamethylphosphorsäuretriämid nach Säulenchromatographie mit Petrolether/Ether (2:1) 1,17 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,25–1,93 (m, 14H); 2,03–2,53 (m, 4H); 3,30–4,00 (m, 2H); 3,83 (s, 6H); 4,13–4,27 (m, 2H); 4,67–4,87 (m, 1H); 6,57–7,00 (m, 3H).

b) 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-11-hydroxy-undeca-1,9-diin

Man arbeitet analog Beispiel 5f und erhält aus 1,15 g des Produktes aus Beispiel 11a, 30 ml absolutem Ethanol und 0,075 g Pyridiniumtoluol-4-sulfonat nach Säulenchromatographie mit n-Hexan/Ether (1:1) 0,78 g der Titelverbindung in Form weißer Kristalle, die bei 39°C bis 41°C schmelzen.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,25–1,85 (m, 9H); 2,05–2,55 (m, 4H); 3,83 (s, 6H); 4,07–4,33 (m, 2H); 6,57–7,00 (m, 3H).

Beispiel 12**11-Hydroxy-1-(3',4'-methylendioxyphenyl)-undeca-1,9-diin****a) 1-(3',4'-Methylendioxyphenyl)-11-(tetrahydropyranyl-2'-oxy)-undeca-1,9-diin**

Man verfährt analog Beispiel 5d und erhält aus 1,61 g 3,4-Methylendioxyphenylacetylen, 6,9 ml n-Butyllithiumlösung, 3,08 g 1-Jod-9-(tetrahydropyranyl-2'-oxy)-non-7-in sowie 10 ml absolutem Hexamethylphosphorsäuretriämid nach Säulenchromatographie mit Petrolether/Ether (10:1) 2,60 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,20–1,90 (m, 14H); 2,03–2,53 (m, 4H); 3,23–4,00 (m, 2H); 4,13–4,30 (m, 2H); 4,65–4,85 (m, 1H); 5,85 (s, 2H); 6,50–6,93 (m, 3H).

b) 11-Hydroxy-1-(3',4'-methylendioxyphenyl)-undeca-1,9-diin

Man arbeitet analog Beispiel 5f und erhält aus 2,51 g des in Beispiel 12a angefallenen Produktes, 70 ml absolutem Ethanol und 0,17 g Pyridinium-toluol-4-sulfonat nach Säulenchromatographie mit n-Hexan/Ether (3:2) 1,41 g der Titelverbindung in Form weißer Kristalle, die bei 45°C bis 46°C schmelzen.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,25–1,80 (m, 9H); 2,03–2,53 (m, 4H); 4,07–4,33 (m, 2H); 5,85 (s, 2H); 6,50–6,93 (m, 3H).

Beispiel 13**1-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-11-hydroxy-11-methyl-dodeca-1,9-diin****a) 1-Brom-9-methyl-9-(tetrahydropyranyl-2'-oxy)-dec-7-in**

5,05 g 3-Methyl-3-(tetrahydropyranyl-2'-oxy)-but-1-in, 18,8 ml n-Butyllithium-Lösung, 13,9 ml 1,6 Dibromhexan und 10 ml absolutes Hexamethyl-phosphorsäuretriämid werden analog Beispiel 5e zur Reaktion gebracht. (DC: Petrolether/Ether — 20:1). Nach 6 Stunden wird das Kältebad entfernt. Sobald das Reaktionsgemisch 0°C erreicht hat, wird analog Beispiel 5e aufgearbeitet. Säulenchromatographie mit Petrolether/Ether (20:1) liefert 6,08 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,20–2,37 (m, 22H); 3,23–4,13 (m, 4H); 4,90–5,10 (m, 1H).

b) 1-/3',4'-Bis-(tetrahydropyranyl-2'-oxy)-phenyl/-11-methyl-11-(tetrahydropyranyl-2'-oxy)-dodeca-1,9-diin

Man verfährt analog Beispiel 5d und erhält aus 1,51 g 3,4-Bis-(tetrahydropyranyl-2'-oxy)-phenylacetylen, 3,13 ml n-Butyllithiumlösung, 1,33 g des in Beispiel 13a angefallenen Produktes sowie 4,5 ml absolutem Hexamethylphosphorsäuretriämid nach Säulenchromatographie mit Petrolether/Ether (5:1) 1,81 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,25–2,50 (m, 36H); 3,27–4,17 (m, 6H); 4,90–5,10 (m, 1H); 5,23–5,43 (m, 2H); 6,87–7,13 (m, 3H).

c) 1-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-11-hydroxy-11-methyl-dodeca-1,9-diin

Man arbeitet analog Beispiel 5f und erhält aus 1,75 g des Produktes aus Beispiel 13b, 30 ml absolutem Ethanol und 0,08 g Pyridinium-toluol-4-sulfonat nach Säulenchromatographie mit Petrolether/Ether (1:3) und Umkristallisation aus n-Hexan/Essigsäureethylester 0,69 g der Titelverbindung in Form weißer Kristalle, die bei 71°C bis 73°C schmelzen.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,25–1,73 (m, 14H); 1,97–2,50 (m, 5H); 5,40 (s, 1H); 5,90 (s, 1H); 6,60–6,90 (m, 3H).

Beispiel 14**1-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-11-hydroxy-hexadeca-1,9-diin****a) 1-[3',4'-Bis-(tetrahydropyranyl-2"-oxy)-phenyl]-8-bromooct-1-in**

In eine Lösung von 3,33 g 3,4-Bis-(tetrahydropyranyl-2"-oxy)-phenylacetylen in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran gibt man tropfenweise bei -78°C bis -70°C unter trockenem Stickstoff innerhalb von 45 Minuten 6,9 ml n-Butyllithiumlösung, rührt noch 1 Stunde im Kältebad und versetzt dann mit 5,1 ml 1,6-Dibromhexan, anschließend tropfenweise mit 7 ml absolutem 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon. Man rührt 20 Stunden, läßt auf 0°C erwärmen und arbeitet analog Beispiel 5e auf. Durch Säulenchromatographie mit Toluol/Diisopropylether (10:1) erhält man 3,55 g der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

1,20–2,56 (m, 22H); 3,23–4,23 (m, 6H); 5,25–5,53 (m, 2H); 6,73–7,20 (m, 3H).

b) 1-[3',4'-Bis-(tetrahydropyranyl-2"-oxy)-phenyl]-11-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-hexadeca-1,9-diin

Man arbeitet nach dem im Beispiel 5d beschriebenen Verfahren und erhält aus 1,82 g 3-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-oct-1-in, 3,13 ml n-Butyllithiumlösung, 1,86 g des Produktes aus Beispiel 14a sowie 4,5 ml absolutem Hexamethylphosphorsäuretriäthylamid nach Säulenchromatographie mit Petrolether/Ether (4:1) 2,26 g der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

0,67–2,50 (m, 35H); 1,07 (s, 9H); 3,33–4,45 (m, 5H); 5,23–5,43 (m, 2H); 6,85–7,80 (m, 13H).

c) Zur Darstellung des in Beispiel 14b als eine der Ausgangsverbindungen verwendeten 3-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-oct-1-in
gibt man bei 0°C zu einer Lösung von 2,03 g Oct-1-in-3-ol und 1,32 g Imidazol in 20 ml absolutem Dimethylformamid unter Rühren und Überleiten von trockenem Stickstoff tropfenweise 5 ml tert-Butyldiphenylchlorosilan, rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur nach, verdünnt mit 100 ml Dichlormethan und wäscht nacheinander je einmal mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie gesättigter Nachtriumchloridlösung. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Durch Säulenchromatographie des Rückstandes mit Petrolether/Toluol (8:1) erhält man 5,34 g der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

0,63–1,87 (m, 11H); 1,10 (s, 9H); 2,28 (d, 1H); 4,13–4,43 (m, 1H); 7,15–7,80 (m, 10H).

d) 1-[3',4'-Bis-(tetrahydropyranyl-2"-oxy)-phenyl]-11-hydroxy-hexadeca-1,9-diin

Man versetzt bei 0°C bis 5°C eine Lösung von 2,23 g des in Beispiel 14b erhaltenen Produktes in 30 ml absolutem Tetrahydrofuran unter Rühren und Überleiten von trockenem Stickstoff tropfenweise mit 9 ml einer Lösung von Tetra-n-butylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran (1 Mol/l) und läßt dann auf Raumtemperatur erwärmen. (DC: Petrolether/Ether — 3:2). Nach vier Stunden ist die Umsetzung vollständig. Man versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und arbeitet analog Beispiel 5e auf. Durch Säulenchromatographie des Rohproduktes mit n-Hexan/Ether (3:2) erhält man 1,42 g der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

0,67–2,53 (m, 36H); 3,33–4,43 (m, 5H); 5,20–5,43 (m, 2H); 6,80–7,15 (m, 3H).

e) 1-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-11-hydroxy-hexadeca-1,9-diin

Man verfäht analog Beispiel 5f und erhält aus 1,40 g des Produktes aus Beispiel 14d, 30 ml absolutem Ethanol und 0,07 g Pyridinium-toluol-4-sulfonat nach Säulenchromatographie mit Petrolether/Ether (1:3) 0,73 g der Titelverbindung in Form von Kristallen, die bei 46°C bis 48°C schmelzen.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

0,67–1,93 (m, 19H); 2,00–2,50 (m, 4H); 4,17–4,57 (m, 3H); 6,50–7,00 (m, 3H).

Beispiel 15**1-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-11-hydroxy-11-phenyl-undeca-1,9-diin****a) 1-[3',4'-Bis-(tetrahydropyranyl-2"-oxy)-phenyl]-deca-1,9-diin**

0,237 g Lithiumacetylid-Ethylendiaminkomplex (95%) werden mit 2,1 ml absolutem Dimethylsulfoxid übergossen und unter trockenem Stickstoff 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. In das auf $+8^{\circ}\text{C}$ abgekühlte Gemisch gibt man vorsichtig bei einer Temperatur von 8°C bis 9°C tropfenweise eine Lösung von 1,0 g 1-[3',4'-Bis-(tetrahydropyranyl-2"-oxy)-phenyl]-8-bromooct-1-in in 1,5 ml absolutem Dimethylsulfoxid. Man entfernt das Kühlbad und rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur nach. Dann wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung zersetzt und analog Beispiel 5e aufgearbeitet. Nach Säulenchromatographie des Rohproduktes mit Petrolether/Ether (4:1) erhält man 0,689 g der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

1,30–2,55 (m, 25H); 3,33–4,20 (m, 4H); 5,23–5,47 (m, 2H); 6,83–7,15 (m, 3H).

b) 1-[3',4'-Bis-(tetrahydropyranyl-2"-oxy)-phenyl]-11-oxo-11-phenyl-undeca-1,9-diin

0,64 g des Produktes aus Beispiel 15a werden in 10 ml absolutem Triethylamin gelöst und unter Rühren und Überleiten von trockenem Stickstoff zunächst mit 0,18 ml Benzoylchlorid, dann mit 0,032 g Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid sowie 0,015 g Kupfer-(I)-jodid versetzt. (DC: Petrolether/Ether — 2:1). Nach beendeter Umsetzung wird mit 50 ml Ether verdünnt, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand liefert durch Säulenchromatographie mit Petrolether/Ether (3:1) 0,66 g Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

1,25–2,10 (m, 20H); 2,15–2,67 (m, 4H); 3,30–4,20 (m, 4H); 5,23–5,47 (m, 2H); 6,80–8,17 (m, 8H).

c) 3',4'-Bis-(tetrahydropyranyl-2"-oxy)-phenyl]-11-hydroxy-11-phenyl-undeca-1,9-diin

0,64 g der in Beispiel 15 b erhaltenen Verbindung werden in 3 ml einer Lösung von Cer(III)-chlorid in Methanol (0,4 Mol/l) gelöst und bei Raumtemperatur unter Rühren und Überleiten von trockenem Stickstoff in drei Portionen mit insgesamt 0,047 g Natriumborhydrid versetzt. Nach 30 Minuten wird durch tropfenweise Zugabe von 1,2 ml Pufferlösung-pH 7 zersetzt. Man gibt 10 ml Dichlormethan und 1 ml gesättigte Kaliumnatriumtartratlösung zu, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige Schicht zweimal mit je 10 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- bzw. gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Aus dem durch Eindampfen im Vakuum erhaltenen Rohprodukt gewinnt man durch Säulenchromatographie mit Petrolether/Ether (1:1) 0,60 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,25–2,53 (m, 25 H); 3,33–4,20 (m, 4 H); 5,23–5,50 (m, 3 H); 6,83–7,57 (m, 8 H).

d) 1-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-11-hydroxy-11-phenyl-undeca-1,9-diin

Nach dem im Beispiel 5 f beschriebenen Verfahren erhält man aus 0,58 g des Produktes aus Beispiel 15 c, 12,5 ml absolutem Ethanol und 0,03 g Pyridinium-toluol-4-sulfonat nach Säulenchromatographie mit n-Hexan/Ether (1:2) 0,283 g der Titelverbindung in Form von bei 93°C bis 95°C schmelzenden Kristallen.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,23–1,83 (m, 9 H); 2,07–2,53 (m, 4 H); 5,20–5,70 (m, 3 H); 6,50–7,57 (m, 8 H).

Beispiel 16**11-Cyclohexyl-1-(3',4'-dihydroxyphenyl)-11-hydroxy-undeca-1,9-diin****a) 1-(3',4'-Bis-(tetrahydropyranyl-2"-oxy)-phenyl)-11-cyclohexyl-11-hydroxy-undeca-1,9-diin**

Eine Lösung von 1,09 g des in Beispiel 15 a erhaltenen Produktes in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran wird bei –70°C unter Rühren und Überleiten von trockenem Stickstoff tropfenweise mit 1,66 ml n-Butyllithiumlösung versetzt. Man rührt 30 Minuten nach, wobei man die Temperatur auf –10°C ansteigen läßt und gibt dann tropfenweise 0,48 ml Cyclohexanaldehyd zu. Man erhält noch je eine Stunde bei –10°C, dann bei Raumtemperatur. Anschließend wird mit 5 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung zersetzt und analog Beispiel 5 e aufgearbeitet. Nach Säulenchromatographie des Rohproduktes mit Petrolether/Ether (2:1) erhält man 0,94 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

0,70–2,50 (m, 35 H); 3,26–4,20 (m, 5 H); 5,23–5,43 (m, 2 H); 6,83–7,15 (m, 3 H).

b) 11-Cyclohexyl-1-(3',4'-dihydroxyphenyl)-11-hydroxy-undeca-1,9-diin

Nach der im Beispiel 5 f beschriebenen Verfahrensweise erhält man aus 0,91 g des in Beispiel 16 a angefallenen Produktes 18 ml absolutem Ethanol und 0,04 g Pyridiniumtoluol-4-sulfonat nach Säulenchromatographie mit n-Hexan/Ether (2:5) 0,44 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

0,70–2,50 (m, 24 H); 3,93–4,20 (m, 1 H); 5,43 (s, 1 H); 5,87 (s, 1 H); 6,50–6,90 (m, 3 H).

Beispiel 17**11-Hydroxy-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-undeca-1,9-diin****a) 5-(2'-Chlorvinyl)-1,2,3-trimethoxy-benzol**

In eine Suspension von 11,94 g Chlormethyl-triphenylphosphoniumchlorid in 85 ml absolutem Dimethylsulfoxid und 170 ml absolutem Tetrahydrofuran läßt man bei 0°C unter Rühren und Überleiten von trockenem Stickstoff 21,5 ml n-Butyllithiumlösung eintropfen, rührt 30 Minuten nach, versetzt die entstandene Lösung tropfenweise mit 5,48 g 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd, gelöst in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran, rührt noch 30 Minuten bei 0°C und läßt dann auf Raumtemperatur erwärmen. Nach etwa 4 Stunden wird analog Beispiel 5 e aufgearbeitet. Durch Säulenchromatographie des Rohproduktes mit Petrolether/Ether (2:1) erhält man 4,64 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

3,83 (s, 9 H); 6,05–6,93 (m, 4 H).

b) 3,4,5-Trimethoxyphenylacetylen

Unter Anwendung der in Beispiel 5 c beschriebenen Verfahrensweise erhält man aus 4,60 g des Produktes aus Beispiel 17 a und 28,2 ml n-Butyllithiumlösung 3,47 g Rohprodukt. Umkristallisation aus n-Hexan liefert 3,09 g der Titelverbindung in Form weißer Kristalle, die bei 68°C bis 70°C schmelzen.

¹H-NMR (CDCl₃):

2,97 (s, 1 H); 3,77 (s, 9 H); 6,60 (s, 2 H).

c) 11-(Tetrahydropyranyl-2'-oxy)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-undeca-1,9-diin

Man verfährt analog Beispiel 5 d und erhält aus 1,73 g des Produktes aus Beispiel 17 b, 5,65 ml n-Butyllithiumlösung, 2,10 g 1-Jod-9-(tetrahydropyranyl-2'-oxy)-non-7-in sowie 7,5 ml absolutem Hexamethylphosphorsäuretriäthylamid nach Säulenchromatographie mit Petrolether/Ether (2:1) 1,94 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,30–1,93 (m, 14 H); 2,05–2,53 (m, 4 H); 3,27–4,03 (m, 2 H); 3,80 (s, 9 H); 4,13–4,27 (m, 2 H); 4,67–4,83 (m, 1 H); 6,53 (s, 2 H).

d) 11-Hydroxy-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-undeca-1,9-diin

Man verfährt analog Beispiel 5 f und erhält aus 1,91 g des in Beispiel 17 c angefallenen Produktes, 40 ml absoluten Ethanol und 0,09 g Pyridinium-toluol-4-sulfonat nach Säulenchromatographie mit n-Hexan/Ether (1:1) 1,38 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,33–1,83 (m, 9H); 2,05–2,57 (m, 4H); 3,80 (s, 9H); 4,10–4,30 (m, 2H); 6,53 (s, 2H).

Beispiel 18

1-(3',5'-Dimethoxy-4'-hydroxyphenyl)-11-hydroxy-undeca-1,9-diin

a) 4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3,5-dimethoxy-benzaldehyd

Unter den in Beispiel 14c beschriebenen Bedingungen setzt man 2,05 g 3,5-Dimethoxy-4-hydroxybenzaldehyd und 0,91 g Imidazol in 15 ml absolutem Dimethylformamid mit 2,05 g tert-Butyldimethylchlorsilan um. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel 60 (0,063–0,200 mm) mit Petrolether/Ether (1:1) gereinigt, wobei man 2,91 g der Titelverbindung in Form von Kristallen, die bei 68°C schmelzen, erhält.

¹H-NMR (CDCl₃):

0,20 (s, 6H); 1,03 (s, 9H); 3,83 (s, 6H); 7,00 (s, 2H); 9,67 (s, 1H).

b) 2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-(2'-chlorvinyl)-1,3-dimethoxy-benzol

Man verfährt analog Beispiel 17a und erhält aus 2,90 g des in Beispiel 18a angefallenen Produktes, 4,08 g Chlormethyltriphenylphosphoniumchlorid sowie 7,4 ml n-Butyllithiumlösung nach Säulenchromatographie mit Petrolether/Ether (3:1) 2,74 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

0,13 (s, 6H); 1,03 (s, 9H); 3,75 (s, 6H); 5,97–6,83 (m, 4H).

c) 4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3,5-dimethoxy-phenylacetylen

Man verfährt analog Beispiel 5c und erhält aus 2,72 g des Produktes aus Beispiel 18b und 11,65 ml n-Butyllithiumlösung nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel 60 (0,063–0,200 mm) mit Petrolether/Ether (4:1) 1,89 g der Titelverbindung in Form von Kristallen, die bei 35°C bis 38°C schmelzen.

¹H-NMR (CDCl₃):

0,15 (s, 6H); 1,03 (s, 9H); 2,95 (s, 1H); 3,75 (s, 6H); 6,63 (s, 2H).

d) 1-[4'-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3'5'-dimethoxyphenyl]-11-(tetrahydropyranal-2'-oxy)-undeca-1,9-diin

Man verfährt analog Beispiel 5d und erhält aus 1,85 g des in Beispiel 18c angefallenen Produktes, 3,95 ml n-Butyllithiumlösung, 1,48 g 1-Jod-9-(tetrahydropyranal-2'-oxy)-non-7-in sowie 5,3 ml absolutem Hexamethylphosphorsäuretriäthylamid nach Säulenchromatographie mit Petrolether/Ether (3:1) 1,22 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

0,13 (m, 6H); 1,03 (s, 9H); 1,23–1,97 (m, 14H); 2,00–2,50 (m, 4H); 3,25–3,95 (m, 2H); 3,75 (s, 6H); 4,13–4,30 (m, 2H); 4,67–4,87 (m, 1H); 6,53 (s, 2H).

e) 1-(3',5'-Dimethoxy-4'-hydroxyphenyl)-11-hydroxy-undeca-1,9-diin

1,19 g des in Beispiel 18d erhaltenen Produktes werden unter trockenem Stickstoff mit 25 ml einer methanolischen Lösung von Chlorwasserstoff (3%) übergossen und bei Raumtemperatur gerührt, wobei die eingesetzte Verbindung allmählich in Lösung geht. (DC: n-Hexan/Aceton — 3:2).

Nach Ende der Umsetzung wird das Reaktionsgemisch vorsichtig in 50 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mehrfach mit je 30 ml Ether, wäscht die Extrakte je einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- bzw. Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Das durch Eindampfen im Vakuum erhaltene Rohprodukt wird zunächst durch Säulenchromatographie mit n-Hexan/Aceton (3:2) vorgereinigt. Durch HPLC mit Methanol/Wasser (70:30) erhält man dann 0,428 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,23–1,83 (m, 9H); 2,00–2,53 (m, 4H); 3,80 (s, 6H); 4,05–4,30 (m, 2H); 5,45 (s, 1H); 6,53 (s, 2H).

Beispiel 19

11-Hydroxy-1-(3'-hydroxy-4'-methoxyphenyl)-undeca-1,9-diin

a) 4-Methoxy-3-(tetrahydropyranal-2'-oxy)-benzaldehyd

20,0 g Isovanillin, suspendiert in 320 ml Dichlormethan, werden in Gegenwart von 0,20 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat analog Beispiel 5a mit 14,28 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran umgesetzt und anschließend aufgearbeitet. Durch Säulenchromatographie des Rohproduktes mit Petrolether/Ether (1:1) erhält man 24,85 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,40–2,27 (m, 6H); 3,26–4,10 (m, 2H); 3,87 (s, 3H); 5,20–5,47 (m, 1H); 6,60–7,56 (m, 3H); 9,54 (s, 1H).

b) 4-(2'-Chlorvinyl)-2-(tetrahydropyranal-2'-oxy)-anisol

Man verfährt analog Beispiel 5b und erhält aus 20,0 g Chlormethyltriphenylphosphoniumchlorid, 6,46 g Kaliumtert-butylat und 9,0 g des in Beispiel 19a erhaltenen Produktes nach Säulenchromatographie mit Petrolether/Ether (1:1) 8,43 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,37–2,10 (m, 6H); 3,30–4,13 (m, 2H); 3,82–3,83 (s, 3H); 5,11–5,37 (m, 1H); 5,80–7,43 (m, 5H).

c) 4-Methoxy-3-(tetrahydropyranal-2'-oxy)-phenylacetylen

Man verfährt analog Beispiel 5c und erhält aus 2,92 g der in Beispiel 19b hergestellten Chlorvinylverbindung und 14,73 ml n-Butyllithiumlösung nach Säulenchromatographie mit Petrolether/Essigsäureethylester (2:1) 2,02 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,37–2,05 (m, 6H); 2,87 (s, 1H); 3,25–4,05 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 5,07–5,33 (m, 1H); 6,40–7,20 (m, 3H).

d) 1-[4-methoxy-3'-(tetrahydropyranyl-2"-oxy)-phenyl]-11-(tetrahydropyranyl-2'-oxy)-undeca-1,9-diin

Nach dem im Beispiel 5 d beschriebenen Verfahren erhält man aus 1,90 g des Produktes aus Beispiel 19 c, 5,11 ml n-Nutylolithiumlösung, 2,47 g 1-Brom-9-(tetrahydropyranyl-2'-oxy)-non-7-in sowie 5,70 ml 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2-(1H)-pyrimidinon nach Säulenchromatographie mit Petrolether/Ether (2:1) 3,14 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,20–2,53 (m, 24H); 3,16–4,10 (m, 4H); 3,83 (s, 3H); 4,13–4,27 (m, 2H); 4,56–4,80 (m, 1H); 5,16–5,37 (m, 1H); 6,43–7,07 (m, 3H).

e) 11-Hydroxy-1-(3'-hydroxy-4'-methoxyphenyl)-undeca-1,9-diin

Man verfährt analog Beispiel 5 f und erhält aus 3,0 g des Produktes aus Beispiel 19 d, 60 ml absolutem Ethanol und 0,150 g Pyridinium-toluol-4-sulfonat nach Säulenchromatographie mit Essigsäureethylester/Petrolether (4:3) 1,61 g Titelverbindung in Form farbloser Kristalle, die bei 77°C bis 78°C schmelzen.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,20–1,87 (m, 8H); 1,98–2,53 (m, 4H); 3,80 (s, 3H); 3,93–4,23 (m, 2H); 6,50–7,02 (m, 3H).

Beispiel 20

Man verfährt analog Beispiel 1, verwendet jedoch statt des 5-Jodsalicylsäuremethylesters

a) 5-Jodsalicylsäure-n-propylester bzw.

b) 5-Jodsalicylsäurepiperidid

und erhält so

a) 1-(4'-Hydroxy-3'-n-propoxycarbonyl-phenyl)-11-hydroxy-undeca-1,9-diin

¹H-NMR (CDCl₃):

0,77–2,53 (m, 17H); 3,77–4,37 (m, 4H); 6,40–7,53 (m, 3H); 10,47 (s, 1H).

bzw.

b) 1-[4'-Hydroxy-3'-(N,N-pentamethylencarbomoyl)-phenyl]-11-hydroxy-undeca-1,9-diin

¹H-NMR (CDCl₃):

1,25–1,95 (m, 15H); 1,95–2,50 (m, 4H); 3,35–3,70 (m, 4H); 4,05–4,23 (m, 2H); 6,57–7,23 (m, 3H).

Beispiel 21

Man verfährt wie in Beispiel 3, verwendet aber statt des Ammoniaks 2-Aminoethanol und erhält so aus dem in Beispiel 1 dargestellten Ester des 1-[3'-(2"-Hydroxyethylcarbamoyl)-4'-hydroxyphenyl]-11-hydroxy-undeca-1,9-diin.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,16–2,53 (m, 12H); 3,27–4,23 (m, 6H); 6,52–6,83 (m, 1H); 6,84–7,33 (m, 3H); 10,77 (s, 1H).

Beispiel 22

Unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsmaterialien erhält man nach den beschriebenen, insbesondere den in den Beispielen 1–21 näher erläuterten Verfahrensweisen:

a) 11-Cyclohexyl-1-(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)-11-hydroxy-undeca-1,9-diin;

¹H-NMR (CDCl₃):

0,71–2,73 (m, 23H); 3,90–4,27 (m, 1H); 3,91 (s, 3H); 5,63 (s, 1H); 6,60–7,07 (m, 3H).

b) 11-Cyclohexyl-1-(3',5'-dimethoxy-4'-hydroxyphenyl)-11-hydroxy-undeca-1,9-diin;

¹H-NMR (CDCl₃):

0,90–1,97 (m, 20H); 1,95–2,47 (m, 4H); 3,80 (s, 6H); 3,80–4,17 (m, 1H); 5,43 (s, 1H); 6,47 (s, 2H).

c) 11-Cyclohexyl-1-(3',4'-dihydroxyphenyl)-11-hydroxy-undec-9E-en-1-in

¹H-NMR (CDCl₃):

0,85–2,53 (m, 24H); 3,57–3,93 (m, 1H); 5,10–5,80 (m, 3H); 6,13 (s, 1H); 6,47–6,83 (m, 3H)

und daraus durch Hydrierung analog Beispiel 9

d) 11-cyclohexyl-1-(3',4'-dihydroxyphenyl)-11-hydroxy-undeca-1Z,9%-dien;

¹H-NMR (CDCl₃):

0,85–2,45 (m, 23H); 3,50–3,83 (m, 1H); 5,05–6,80 (m, 7H).

e) 1-(4'-Hydroxy-5'-methoxy-3'-methoxycarbonyl-phenyl)-11-hydroxy-undeca-1,9-diin;

¹H-NMR (CDCl₃):

1,23–2,53 (m, 12H); 3,80 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,93–4,23 (m, 2H); 6,60–6,83 (d, 1H); 7,10–7,33 (d, 1H); 10,60 (s, 1H).

Beispiel 23

1-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-11-hydroxy-undec-1Z-en-9-in

a) 1-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-in

2,9 ml 2 Propin-1-ol, 15,6 ml tert-Butyldiphenylchlorosilan und 4,1 g Imidazol werden analog Beispiel 14 c umgesetzt. Durch Chromatographie des Rohproduktes über Kieselgel 60 (0,063–0,200 mm) mit Petrolether/Diisopropylether (20:1) erhält man 13,3 g der Titelverbindung in Form von bei 55 bis 58°C schmelzenden Kristallen.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,07 (s, 9H); 2,30–2,43 (t, 1H); 4,20–4,37 (d, 2H); 7,15–7,75 (m, 10H).

b) 1-Brom-10-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-dec-8-in

Man verfährt analog Beispiel 5 e und erhält unter Verwendung von 7,36 g des Produktes aus Beispiel 23 a, 15,63 ml n-Butyllithiumlösung, 12,8 ml 1,7-Dibromheptan und 22 ml absolutem Hexamethylphosphorsäuretriämid nach Säulenchromatographie mit n-Hexan/Toluol (3:1) 6,96 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,07 (s, 9H); 1,10–2,27 (m, 12H); 3,20–3,50 (t, 2H); 4,17–4,35 (m, 2H); 7,17–7,75 (m, 10H).

c) [10-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-dec-8-in-1-yl]-triphenylphosphoniumbromid

Eine Lösung von 5,66 g des Produktes aus Beispiel 23 b und 3,45 g Triphenylphosphin in 36 ml absolutem Acetonitril wird 6 Tage zum Rückfluß erhitzt. Dann dampft man im Vakuum ein, schüttelt den Rückstand fünfmal mit Diethylether aus und trocknet über Phosphorpentoxid. Es fallen 7,44 g der Titelverbindung in Form eines hygroskopischen Feststoffes an.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,07 (s, 9H); 1,05–1,83 (m, 10H); 1,85–2,15 (m, 2H); 3,40–3,95 (m, 2H); 4,10–4,30 (m, 2H); 7,00–7,87 (m, 25H).

d) 1-[3',4'-Bis-(tert-butyldimethylsilyloxy)-phenyl]-11-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-undec-1Z-en-9-in

Zu einer Lösung von 5,50 g des Produktes aus Beispiel 23 c in 40 ml absolutem Dimethylsulfoxid und 80 ml absolutem Tetrahydrofuran gibt man bei –10°C unter Rühren und Überleiten von trockenem Stickstoff tropfenweise 4,7 ml n-Butyllithiumlösung. Man rührt 15 Minuten nach und tropft dann eine Lösung von 1,84 g 3,4-Bis-(tert-butyldimethylsilyloxy)-benzaldehyd in 5 ml absolutem Tetrahydrofuran hinzu. Nach einstündigem Rühren bei –10°C läßt man auf Raumtemperatur erwärmen und zersetzt nach weiteren 4 Stunden mit 20 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung. Das bei der Aufarbeitung (analog Beispiel 5e) erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie mit Petrolether/Toluol (8:1) gereinigt, wobei man 1,94 g der Titelverbindung erhält.

¹H-NMR (CDCl₃):

0,20 (s, 12H); 0,70–1,55 (m, 35H); 1,90–2,45 (m, 4H); 4,13–4,30 (m, 2H); 4,90–6,25 (m, 2H); 6,50–6,80 (m, 3H); 7,05–7,65 (m, 10H).

e) Zur Darstellung des im Beispiel 23 d verwendeten 3,4-Bis-(tert-butyldimethylsilyloxy)-benzaldehyds setzt man analog Beispiel 14 c 2,14 g 3,4-Dihydroxybenzaldehyd, 5,83 g tert-Butyldimethylchlorosilan und 2,58 g Imidazol um und erhält nach Chromatographie mit Petrolether/Ether (6:1) 3,57 g der Titelverbindung in Form von Kristallen, die bei 44°C bis 46°C schmelzen.

¹H-NMR (CDCl₃):

0,20 (s, 12H); 0,90 (s, 18H); 6,60–7,20 (m, 3H); 9,47 (s, 1H).

f) 1-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-11-hydroxy-undec-1Z-en-9-in

Man verfährt analog Beispiel 14 d und erhält so aus 3,52 g des Produktes aus Beispiel 23 d und 42,8 ml einer Lösung von Tetra-n-butylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran (1 Mol/l) nach Säulenchromatographie mit Petrolether/Essigsäureethylester (1:1) und HPLC-Reinigung mit Methanol/Wasser (6:4) 1,29 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,10–1,67 (m, 8H); 1,90–2,45 (m, 5H); 4,07–4,30 (m, 2H); 5,15–6,83 (m, 7H).

Beispiel 24

1-(4'-Hydroxy-3'-methoxyphenyl)-11-hydroxy-hexadeca-1,9-diin

2,70 g des Produktes aus Beispiel 5 c setzt man analog Beispiel 13 a mit 1,6 Dibromhexan um, läßt das erhaltene 8-Brom-1-[3'-methoxy-4'-(tetrahydropyranyl-2"-oxy)-phenyl]-oct-1-in analog Beispiel 15 a mit Lithiumacetylid-Ethylen-diaminkomplex reagieren, setzt anschließend analog Beispiel 16 a mit n-Hexanal um und spaltet schließlich aus dem so gewonnenen 11-Hydroxy-1-[3'-methoxy-4'-(tetrahydropyranyl-2"-oxy)-phenyl]-hexadeca-1,9-diin analog Beispiel 5 f die Schutzgruppe ab. Durch Säulenchromatographie des Rohproduktes mit Ether/Petrolether (1:1) erhält man die reine Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

0,56–2,55 (m, 23H); 3,77 (s, 3H); 3,97–4,40 (m, 1H); 5,43 (s, 1H); 6,51–6,77 (m, 3H).

Beispiel 25

11-Cyclohexyl-1-(3',5'-dimethoxy-4'-hydroxyphenyl)-11-hydroxy-undec-9E-en-1-in

a) 4-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-3,5-dimethoxy-phenylacetylen

Unter Verwendung von 3,5-Dimethoxy-4-hydroxybenzaldehyd und tert-Butyldiphenylchlorosilan sowie den übrigen in Beispielen 18 a–c genannten Ausgangsmaterialien und den dort beschriebenen Vorgehensweisen erhält man die Titelverbindung in Form von bei 83°C–85°C schmelzenden Kristallen.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,07 (s, 9H); 2,83 (s, 1H); 3,33 (s, 6H); 6,40 (s, 2H); 6,97–7,60 (m, 10H).

b) 1-[4'-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-3',5'-dimethoxy-phenyl]-9-(tetrahydropyranyl-2'-oxy)-non-1-in

Man verfährt analog Beispiel 5 d und erhält aus 14,58 g des Produktes aus Beispiel 25 a, 21,9 ml n-Butyllithiumlösung, 6,98 g 1-Brom-7-(tetrahydropyranyl-2'-oxy)-heptan sowie 55 ml absolutem Hexamethyl-phosphorsäuretriäthylamid nach Säulenchromatographie mit Petrolether/Ether (5:1) 10,27 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

0,75–1,90 (m, 16H); 1,07 (s, 9H); 2,10–2,47 (m, 2H); 3,07–3,97 (m, 4H); 3,35 (s, 6H); 4,37–4,57 (m, 1H); 6,30 (s, 2H); 6,97–7,65 (m, 10H).

c) 1[4'-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-3',5'-dimethoxy-phenyl]-9-hydroxy-non-1-in

Aus 10,22 g des in Beispiel 25 b angefallenen Produktes, 130 ml absolutem Ethanol und 0,38 g Pyridinium-toluol-4-sulfonat erhält man analog Beispiel 5 f nach Säulenchromatographie mit Petrolether/Essigsäureethylester (1:1) 7,98 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,70 (s, 9H); 1,15–1,80 (m, 11H); 2,10–2,50 (m, 2H); 3,33 (s, 6H); 3,35–3,70 (m, 2H); 6,30 (s, 2H); 6,97–7,65 (m, 10H).

d) 1-[4'-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-3',5'-dimethoxyphenyl]-non-1-in-9-al

Eine Lösung von 1,20 g des in Beispiel 25 c erhaltenen Produktes in 22,5 ml absolutem Dichlormethan wird bei Raumtemperatur unter Rühren und Überleiten von trockenem Stickstoff mit 0,37 g wasserfreiem Natriumacetat, danach portionsweise mit 0,75 g Pyridinium-chlorochromat versetzt. Die Reaktion ist nach ca. 2 Stunden beendet. (DC: Petrolether/Ether — 1:1). Man filtriert, engt das Filtrat auf ein Volumen von etwa 2 ml ein und chromatographiert mit Petrolether/Ether (3:2), wobei 0,87 g der Titelverbindung erhalten werden.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,07 (s, 9H); 1,15–1,83 (m, 8H); 2,10–2,57 (m, 4H); 3,33 (s, 6H); 6,30 (s, 2H); 6,97–7,67 (m, 10H); 9,57–9,70 (t, 1H).

e) 1[4'-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-3',5'-dimethoxyphenyl]-11-cyclohexyl-11-oxo-undec-9E-en-1-in

Eine Lösung von 0,45 g (2-Cyclohexyl-1-oxoethyl)-phosphonsäuredimethylester in 15 ml absolutem Tetrahydrofuran wird tropfenweise unter Rühren und Überleiten von trockenem Stickstoff so mit 1,15 ml n-Butyllithiumlösung versetzt, daß die Innentemperatur unter 5°C bleibt. Man rührt 15 Minuten nach und gibt dann tropfenweise bei derselben Temperatur eine Lösung von 0,85 g des Produktes aus Beispiel 25 d in 7,5 ml absolutem 1,2-Dimethoxyethan zu. Man rührt das

Reaktionsgemisch noch 2 Stunden, wobei man auf Raumtemperatur erwärmen läßt, zersetzt anschließend mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und arbeitet analog Beispiel 5e auf. Durch Säulenchromatographie des Rohproduktes mit Petrolether/ether (5:1) erhält man 0,78 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

0,90–2,50 (m, 23H); 1,07 (s, 9H); 3,33 (s, 6H); 5,83–6,95 (m, 2H); 6,30 (s, 2H); 7,00–7,67 (m, 10H).

f) 1-[4'-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-3'-5'-dimethoxyphenyl]-11-cyclohexyl-11-hydroxy-undec-9E-en-1-in

Man verfährt analog Beispiel 15c und erhält aus 0,74 g des Produktes aus Beispiel 25e in 3 ml einer Lösung von Cer(III)-chlorid in Methanol (0,4 Mol/l) mit 0,049 g Natriumborhydrid nach Säulenchromatographie mit Petrolether/Ether (2:1) 0,70 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

0,80–2,45 (m, 24H); 1,07 (s, 9H); 3,33 (s, 6H); 3,50–3,83 (m, 1H); 5,05–5,60 (m, 2H); 6,30 (s, 2H); 6,97–7,67 (m, 10H).

g) 11-Cyclohexyl-1-(3',5'-dimethoxy-4'-hydroxyphenyl)-11-hydroxy-undec-9E-en-1-in

Man verfährt analog Beispiel 14d, arbeitet aber bei Raumtemperatur und erhält so aus 0,64 g des Produktes aus Beispiel 25f mit 3 ml einer Lösung von Tetra-n-butyl-ammoniumfluorid in Tetrahydrofuran nach Säulenchromatographie mit Petrolether/Essigsäureethylester (3:2) 0,36 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

0,75–2,53 (m, 24H); 3,55–3,90 (m, 1H); 3,80 (s, 6H); 5,07–5,70 (m, 3H); 6,47 (s, 2H).

Beispiel 26

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-11-hydroxy-undec-1E-en-9-in und das entsprechende 1Z-Isomer

a) 10-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-dec-8-in-1-al

Unter Verwendung von 8,87 g des Produktes aus Beispiel 23a, 18,8 ml n-Butyllithiumlösung, 6,73 g 1-Brom-7-(tetrahydrofuran-2'-oxy)-heptan und 28,5 ml absolutem Hexamethylphosphorsäuretriäthyläther erhält man analog Beispiel 5d 8,92 g 1-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-10-(tetrahydrofuran-2'-oxy)-dec-2-in aus dem analog Beispiel 5f die Schutzgruppe abgespalten wird. Das so gewonnene 1-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-10-hydroxy-dec-2-in wird dann analog Beispiel 25d zur Titelverbindung oxydiert, die durch Chromatographie mit Petrolether/Ether (2:1) gereinigt wird.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,07 (s, 9H); 1,10–1,77 (m, 8H); 1,93–2,53 (m, 4H); 4,10–4,27 (t, 2H); 7,05–7,63 (m, 10H); 9,40–9,55 (t, 1H).

b) 11-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-1-(3',4'-dimethoxyphenyl)-undec-1E,Z-en-9-in

Zu einer Suspension von 1,571 g 3,4-Dimethoxybenzyltriphenylphosphoniumchlorid in 8 ml absolutem Tetrahydrofuran gibt man bei 2 bis 5 °C unter Rühren und Überleiten von trockenem Stickstoff portionsweise 0,392 g Kalium-tert.-butylat. Man rührt 30 Minuten und gibt dann tropfenweise innerhalb von 5 Minuten eine Lösung von 0,841 g des Produktes aus Beispiel 26a in 3 ml absolutem Tetrahydrofuran zu und verdünnt nach weiteren 60 Minuten mit etwa 15 ml Essigsäureethylester. Das Gemisch wird je einmal mit gesättigten Lösungen von Ammoniumchlorid bzw. Natriumchlorid gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach Säulenchromatographie mit Ether/Petrolether (1:10) erhält man 0,698 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

0,12–2,43 (m, 21H); 3,77 (s, 6H); 4,03–4,23 (m, 2H); 5,11–6,73 (m, 5H); 6,91–7,67 (m, 10H).

c) 1-(33',4'-Dimethoxyphenyl)-11-hydroxy-undec-1E,Z-en-9-in und die entsprechenden 1E- bzw. 1Z-Isomeren

Man arbeitet analog Beispiel 14d und erhält so aus 0,452 g des Produktes aus Beispiel 26b mit 1,26 ml einer Lösung von Tetra-n-butylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran nach Säulenchromatographie mit Ether/Petrolether (2:1) 0,223 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,13–2,51 (m, 12H); 3,80 (s, 6H); 3,94–4,23 (m, 2H); 5,10–6,37 (m, 2H); 6,43–6,73 (m, 3H).

Das bei der Synthese der Titelverbindung anfallende Isomerengemisch läßt sich durch HPLC mit Methanol/Wasser (7:3) unter Gewinnung des 1E- bzw. des 1Z-Isomeren auftrennen:

1E-Isomer:

¹H-NMR (CDCl₃):

1,10–2,50 (m, 12H); 3,73 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 3,87–4,27 (m, 2H); 5,53–6,33 (m, 2H, ³J: 15 Hz); 6,40–6,75 (m, 3H).

1Z-Isomer:

¹H-NMR (CDCl₃):

1,10–2,50 (m, 12H); 3,73 (s, 6H); 3,90–4,20 (m, 2H); 5,10–6,30 (m, 2H; ³J: 11 Hz); 6,37–6,70 (m, 3H).

Beispiel 27

1-(3'-5'-Dimethoxy-4'-hydroxyphenyl)-11-hydroxy-undec-9Z-en-1-in

a) 9-Brom-1-[4'-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-3',5'-dimethoxyphenyl]-non-1-in

Zu einer Lösung von 6,11 g des Produktes aus Beispiel 25c und 5,33 g Triphenylphosphin in 230 ml absolutem Dichlormethan gibt man bei 0 °C unter Rühren und Überleiten von trockenem Stickstoff portionsweise 6,74 g Tetrabrommethan. Nach zweistündigem Rühren wird das Gemisch im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit 240 ml Petrolether und 12 ml Ether versetzt. Man filtriert, dampft das Filtrat ein und reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie mit Petrolether/Ether (20:1), wobei man 6,47 g der Titelverbindung erhält.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,07 (s, 9H); 1,20–2,03 (m, 10H); 2,15–2,50 (m, 2H); 3,17–3,47 (m, 2H); 3,33 (s, 6H); 6,30 (s, 2H); 7,00–7,65 (m, 10H).

b) 2-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-acetaldehyd

Man setzt unter den in Beispiel 14c beschriebenen Bedingungen 5,15 g Glykolaldehyd und 26,78 ml tert.-Butyldiphenylchlorosilan in Gegenwart von 7,61 g Imidazol und 26 ml absolutem Dimethylformamid um und erhält nach Säulenchromatographie mit Ether/Petrolether (1:2) 21,26 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

1,10 (s, 9H); 4,07 (d, 2H); 6,73–7,56 (m, 10H); 9,30 (t, 1H).

c) 11-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-1-[4'-tert.-butyldiphenylsilyloxy]-3',5'-dimethoxyphenyl]-undec-9Z-en-1-in

6,38 g des Produktes aus Beispiel 27 a und 3,13 g Triphenylphosphin setzt man analog Beispiel 23 c und bringt dann 3,42 g des erhaltenen Produktes mit 2,5 ml n-Butyllithiumlösung und 0,90 g des in Beispiel 27 b dargestellten Aldehyds analog Beispiel 23 d zur Reaktion. Nach Säulenchromatographie mit Petrolether/Ether (20:1) erhält man 1,74 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

0,75–2,45 (m, 30H); 3,33 (s, 6H); 4,05–4,23 (m, 2H); 5,13–5,63 (m, 2H); 6,30 (s, 2H); 6,97–7,67 (m, 20H).

d) 1-(3'-5'-Dimethoxy-4'-hydroxyphenyl)-11-hydroxy-undec-9Z-en-1-in

Durch Abspalten der Schutzgruppe aus 1,71 g des in Beispiel 27 c erhaltenen Produktes mit 12,9 ml einer Lösung von Tetra-n-butylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran (1 Mol/l) analog Beispiel 14 d erhält man nach Säulenchromatographie mit Petrolether/Aceton (1:1) 0,625 g der bei 74°C bis 76°C schmelzenden Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃):

0,95–2,50 (m, 13H); 3,80 (s, 6H); 3,93–4,23 (m, 2H); 5,15–5,70 (m, 3H); 6,50 (s, 2H).