

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

182190

Nemzetközi osztályozás:

(51) NSZO₃

C 07 D 309/38

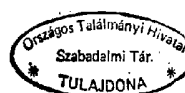
C 07 C 59/42

Bejelentés napja: (22) 1980. VIII. 15. (21) 2042/80

Elsőbbsége: (32) 1979. VIII. 17. (31) 67 574
(33) US

Közzététel napja: (42) 1983. IV. 28.

Megjelent: 1987. VI. 15.



(72)
Willard Alvin K., vegyész, Hoffman William F., vegyész,
Cragoe Edward J. Jr., vegyész, Lansdale, Novello Frederick C.,
vegyész, Brewyn, Pennsylvania, US

(73)
Merck and CO., Inc., Rahway, New Jersey, US

(54) Eljárás új helyettesített benzol-származékok előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű benzol-származékok – a képletben

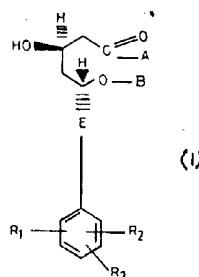
B hidrogénatomot jelent,
A jelentése hidroxil- vagy -OM csoport, vagy
A és B együtt vegyértékkötést alkotnak,
M jelentése gyógyászati lag elfogadható kation,
E vegyértékkötést vagy metilidén-, etilidén-,
propilidén- vagy etinilidén-csoportot jelent,
R₁ R₂ és R₃

egymástól független hidrogén- vagy halogén-atomot vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, halogén-(1–4 szénatomot tartalmazó-alkil-, fenil vagy helyettesített fenilcsoportot jelentenek, és az utóbbi halogénatommal vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkanoil-oxi-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy halogén-(1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal van helyettesítve, vagy továbbá

R₁ R₂ és R₃
egymástól függetlenül -OR csoportot jelen-
tenek, azzal a megkötéssel, hogy R₁ R₂
és R₃ egyidejű jelentése hidrogénatomtól
eltérő, és

R₄
jelentése hidrogénatom vagy fenil-, halogén-
fenil-, fenil-(1–3 szénatomot tartalmazó)
alkil-, 1–9 szénatomot tartalmazó alkil-,
cinnamil-, halogén-(1–4 szénatomot tar-
talmazó) alkil-, allil-, cikloalkil-(1–3 szén-
atomot tartalmazó) alkil-, adamantil-(1–3
szénatomot tartalmazó) alkil- csoport, és

az utóbbi helyettesítőként halogénatomot
vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxi-,
1–4 szénatomot tartalmazó alkil vagy
halogén-(1–4 szénatomot tartalmazó) alkil-
csoportot hordoz, – önmagukban ismert
kémiai módszerekkel történő előállítására.
Az (I) általános képletű vegyületek értékes hipo-
koleszterinémias, hipolipémiás hatásúak.



A találmány tárgya eljárás az új /I/ általános képletű benzol-származékok - a képletben

B hidrogénatomot jelent,

A jelentése hidroxil- vagy -OM csoport, vagy

A és B együtt vegyértékkötést alkotnak,

M jelentése gyógyászatiilag elfogadható kation,

E vegyértékkötést vagy metilidén-, etilidén, propilidén- vagy etenilidén-csoportot jelent,

R_1 , R_2 és R_3 egymástól függetlenül hidrogén - vagy halogénatomot vagy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil-, halogén-/1 - 4 szénatomot tartalmazó/-alkil-, fenil- vagy helyettesített fenilcsoportot jelentenek és az utóbbi halogénatommal vagy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy halogén-/1 - 4 szénatomot tartalmazó/-alkil-csoporttal van helyettesítve, vagy továbbá

R_1 , R_2 és R_3 egymástól függetlenül -OR₄ csoportot jelentenek,

azzal a megkötéssel, hogy R_1 , R_2 és R_3 egyidejű jelentése hidrogénatomtól eltérő, és

R_4 jelentése hidrogénatom vagy fenil-, halogén-fenil-, fenil-/1 - 3 szénatomot tartalmazó/alkil-, 1 - 9 szénatomot tartalmazó alkil-, cinnamil-, halogén-/1 - 4 szénatomot tartalmazó/alkil-, allil-, cikloalkil-/1 - 3 szénatomot tartalmazó/alkil-, adamantil-/1-3 szénatomot tartalmazó/alkil- vagy a gyűrű helyettesített fenil-/1 - 3 szénatomot tartalmazó/-alkilcsoport, és az utóbbi helyettesítésként halogénatomot vagy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy halogén-/1 - 4 szénatomot tartalmazó/alkilcsoportot hordoz, és

előállítására. Az új /I/ általános képletű vegyületek hipokoleszterinémias és hipolipémiás hatásúak.

Az /I/ általános képletű vegyületek közül előnyösnek bizonyulnak azok, amelyekben E jelentése metilidén-, etilidén- vagy propilidén-csoport, R_1 , R_2 és R_3 egymástól függetlenül ha-

logénatomot vagy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil-, halogén-/1 - 4 szénatomot tartalmazó/alkil- vagy adott esetben helyettesített fenilcsoportot jelentenek, a fenilcsoport helyettesítője pedig halogénatom vagy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkoxics csoport lehet, továbbá R_1 , R_2 és R_3 -OR₄ csoportot is jelenthetnek, az utóbbiban pedig

R_4 jelentése adott esetben halogénatommal helyettesített fenil- vagy a gyűrű helyettesített fenil-/1 - 3 szénatomot tartalmazó/-alkilcsoport, és az utóbbi helyettesítő halogénatom vagy halogén-/1 - 4 szénatomot tartalmazó/alkilcsoport, míg A, B és M jelentése az /I/ általános képletnél megadott.

Méginkább előnyösek azok az /I/ általános képletű vegyületek, amelyekben E jelentése etilidén- vagy etenilidén-csoport, R_1 E-hez képest orto-helyzetű és jelentése halogén-fenoxi-, halogén-fenil-alkoxi- vagy halogén-fenilcsoport, különösen, ha a halogénatom fluor- vagy klóratom, továbbá R_2 és R_3

4- és 6-helyzetű halogénatomokat, különösen klóratomot jelentenek, míg A, B és M jelentése az /I/ általános képletnél megadott.

A leginkább előnyösek azok az /I/ általános képletű vegyületek, amelyekben R_1 halogén-fenil-, különösen fluor-fenil- vagy klórfenilcsoportot jelent.

Az /I/ általános képletű vegyületek szűkebb csoportját képező /Ia/ általános képletű vegyületek - a képletben E, R_1 , R_2 és R_3 jelentése az /I/ általános képletnél megadott - tetrahidropiranon-gyűrűjében a 4-helyzetű szénatom térbeli helyzete a Rectus-sorozatnak, vagyis az R-sorozatnak felel meg. Mindegyik előállított vegyületet ugyanakkor jobbraforgatónak találtak.

Eddig is ismeretes volt, hogy a 3,5-dihidroxil-3-metil-pentánsav bizonyos származékai képesek a koleszterin bioszintézisét gátolni /lásd például: Singer, F.M. és munkatársai: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 102. 270 /1959/ vagy Hulcher, F.H.: Arch. Biochem. Biophys., 146. 422 /1971/. Ezeknek az ismert vegyületeknek az aktivitása azonban nem mindig kielégítő gyakorlati alkalmazáshoz.

A közelmúltban Endo és munkatársai a 3 983 140, 4 049 495 és 4 137 322 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásaikban olyan fermentációs termék előállítását ismertetik, amely a koleszterin bioszintézisének gátlásában meglehetősen aktív. Ennek a természetes, a szakirodalomban most már Compactin név alatt említett anyagnak Brown és munkatársai szerint /J. Chem. Soc. Perkin I, 1165 /1976/ a 3,5-dihidroxil-3-metil-pentánsav képezte laktonnak, megfelelő komplex szerkezete van. A vegyületnek fermentációs uton elérhető alacsony hozama azonban felhasználhatóságát korlátozottá teszi.

A 867 421 számú belga szabadalmi leírásban a szintetikus uton előállított /II/ általános képletű vegyületeket ismertetik. A /II/ általános képletben E jelentése vegyértékkötés, 1-3 szénatomot tartalmazó alkilidén- vagy etenilidén-csoport, a különböző R-csoportok pedig különféle helyettesítőket jelentenek. A leírásban közölték szerint e vegyületek hatása a Compactin hatása 1 %-nál is kisebb.

Felismertük tehát, hogy a transz 4 R konfigurációjú /Ia/ általános képletű vegyületek, de különösen a benzolgyűrűn 2-, 4- és 6-helyzetben, mégpedig a 2- és a 4-helyzetben R_1 és R_2 helyén klóratommal és a 6-helyzetben R_3 helyén fenoxi-, fenil-, alkoxi- vagy fenilcsoporttal helyettesítettek nem várt módon hatékony inhibitorai a koleszterin bioszintézisének, hatékonyságuk a Compactin hatásának nagyságrendjét megközelíti, sőt egyes esetekben túl is szárnyalja.

Az /Ia/ és a /II/ általános képletek egybevetéséből látható, hogy a kétféle vegyületcsoport meglehetősen rokon szerkezetű. Az említett belga szabadalmi leírásban azonban a stereochemiai szerkezet fontosságával kapcsolatban semmiféle felismerés nem található, így még csak utalás sem történik arra, hogy a megfelelő cisz-vegyületektől elválasztott transz-vegyületek nem várt módon hatásosak, különösen akkor, ha a benzolgyűrű a 2-, 4- és a 6-helyzetben a fent vázolt módon helyettesített. Ugyanakkor még csak utalás sem található az említett belga szabadalmi leírásban, hogy a korábban említett 4 R abszolút konfigurációnak jelentősége lenne. Kísérleteink során megállapítottuk, hogy az ilyen abszolút konfigurációjú /Ia/ általános képletű vegyületek nagy hatékonysággal specifikusan inhibálják

a 3-hidroxi-3-metil-glutaril koenzim A reduktáz hatását, amelyről ismeretes, hogy a koleszterin bioszintézisében a szintézis sebességét meghatározó enzim.

Az /Ia/ általános képletű vegyületek esetén háromféle izoméria jelensége lép fel. Ha az E helyettesítő jelentése etenilidencsoport, akkor az /i/ ábrán bemutatott izoméria jelentkezik, vagyis a vegyület /E/- vagy /Z/-konfigurációja lehet. A vegyületek azonban mindig /E/-konfigurációja, minthogy ez az energetikailag kedvezőbb konfiguráció. A második izoméria a laktongyűrűben jelentkezik. A 4-helyzetű hidroxilcsoport és a 6-helyzetű fenil-etenilcsoport az /ii/ ábrán bemutatott módon cisz- vagy transz-konfigurációja lehet. Miként a leírásból ki fog tűnni, ha ezeket az izomereket elválasztjuk egymástól, mindig a transz-izomer lesz az aktívabb. A transz-izomereknél /vagy a cisz-izomereknél/ jelentkezik a harmadik izoméria, mégpedig a /iii/ ábrán bemutatott optikai izoméria. Ha egy kiviteli példában a későbbiekben nem utalunk optikai izomerekre, akkor abban a példában a megfelelő racém vegyület képződik.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeknek a koleszterin bioszintézisében kifejtett gátló hatását kétféle módszerrel vizsgáljuk.

A továbbiakban A. módszernek nevezett in vitro vizsgálati módszert a Knauss H.J. és munkatársai által a J. Biol. Chem., 234. 2835 /1959/ szakirodalmi helyen közöltek szerint hajtjuk végre és a hatást IC_{50} /M/ moláris koncentrációban fejezzük ki,

azaz azzal a koncentrációval, amely az enzimatis aktivitás 50 %-os gátlását biztosítja. A továbbiakban B. kísérleti módszernek nevezett módszert Kandusch. A.A. és munkatársai ismertetik a J. Biol. Chem., 248. 8403 /1973/ szakirodalmi helyen. Ennek lévege, hogy egerek L-sejtjeiben 14_C -ecetsavból bioszintézissel képződött 14_C -koleszterin mennyiségét mérjük. Az aktivitást a koleszterin bioszintézisének 50 %-os gátlására fejezzük ki.

Az említett belga szabadalmi leírásban e kétféle módszerrel kimért, 10^{-4} és 10^{-6} közötti IC_{50} -értékeket közölnek.

A leírásban legkisebb 50 %-os hatásos dózisként mintegy $4 \cdot 10^{-6}$ értéket emlitenek, míg ugyanabban a kísérletben az összehasonlításképpen vizsgált Compactinra kapott érték $0,8 \cdot 10^{-8}$. Azt találtuk tehát, hogy a korábban említett izomerszétválasztás, vagyis a transz-izomer elkülönítése nagymértékben növeli az inhibítorkénti hatékonyságot, különösen ha a benzolgyűrűn R_1 , R_2 és R_3 a 2-, 4-, illetve a 6-helyzetben helyezkednek el, továbbá R_1 és R_2 klóratomot és R_3 fenoxi- vagy fenil-alkoxilcsoportot, de méginkább előnyösen fluor-fenoxi- vagy fluor-fenoxi-alkoxilcsoportot jelent. Így például a későbbiekben ismertetésre kerülő 14. példa szerinti vegyület, a 6- 2- 2,4-diklór-6-/fenil-metoxi-fenil -etil-3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on /+/-transz-izomerjének az IC_{50} -értéke az A. módszer szerint vizsgálva $6,8 \cdot 10^{-8}$. Egy még hatásosabb és előnyösebb találmány szerinti vegyület, a későbbiekben ismertetésre kerülő 38. példa szerint előállítható /+/-transz-6- 2- 2,4-diklór-6-/4-fluor-fenil-fenil -etenil -3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on IC_{50} -értéke mintegy $2,8 \cdot 10^{-9}$, vagyis e vegyület hatékonysága nagyobb, mint

a Compactin-é, ha a kétféle vegyületet a megfelelő hidroxisavak nátriumsóinak formájában vizsgáljuk.

E-nak az /I/ általános képletnél megadott jelentései közül előnyös az etilidén-csoport, ha R_1 fenoxi- vagy fenil-alkoxycsoportot jelent, illetve előnyös az etenilidén-csoport, ha R_1 jelentése fenilcsoport.

Az /I/ általános képletű vegyületek előállítását a csatolt rajzokon látható reakcióvázlatokban mutatjuk be.

Igy az A reakcióvázlatban látható az /Ia/ általános képletű vegyületek szűkebb csoportját képező, a lakton- és a benzolgyűrűk között etenilidén-hidat tartalmazó /VIII/ általános képletű transz-vegyületek, illetve a megfelelő /IX/ általános képletű cisz-vegyületek előállítása, továbbá utalás történik arra, hogy a /VIII/ általános képletű transz-vegyületekből a X általános képletű +/-enantiomereket elkülönítjük. E reakciósor végrehajtása során tehát először egy /III/ általános képletű benzaldehid-származékot a megfelelő /IV/ általános képletű cinnamaldehyd-származékká /ez képezi a két gyűrű közötti hidat/ alakítjuk, majd az utóbbit aldol-reakcióba visszük, a láncvégi aldehidcsoportból hidroxiketoészter-csoportot kialakítva. Egy így kapott /V/ általános képletű vegyületet ezután redukálunk, a megfelelő /VI/ általános képletű dihidroxiesztert kapva, amelyet azután laktonizálunk egy /VII/ általános képletű laktonvegyületté. Ezt a vegyületet azután kromatográfiásan a megfelelő /VIII/, illetve /IX/ általános képletű transz- vagy cisz-racemáttá szeparáljuk, az előbbit pedig rezolváljuk, az előállítani kívánt /X/ általános képletű 4 R transz-izomert kapva. Az A reakcióvázlatban egyébként R_1 , R_2 és R_3 jelentése az /I/ általános képletnél megadott.

A B reakcióvázlatban a /X/ általános képletű 4 R transz-laktonok további átalakítását mutatjuk be a megfelelő dihidroxisavakká, illetve az utóbbiak sóivá és észtereivé. A B reakcióvázlatban egyébként R_1 , R_2 , R_3 és M jelentése az /I/ általános képletnél megadott. Bár az ebben a reakcióvázlatban bemutatott reagáltatásokban E helyén etenilidén-csoportot hordozó vegyületeket használunk, szakember számára nyilvánvaló, hogy ugyanígy járhatunk el E egyéb jelentéseinél is.

A C reakcióvázlatban mutatjuk be azt, hogy hogyan állíthatók elő az etenilidén-csoporttól eltérő E helyettesítőt tartalmazó /Ia/ általános képletű vegyületek. A C reakcióvázlatban R_1 , R_2 és R_3 jelentése az /I/ általános képletnél megadott.

A lakton- és a benzolgyűrű között közvetlen vegyértékkötést tartalmazó vegyületek tehát az a/ eljárásnál ismertetett módon, az A reakcióvázlatban ábrázolt eljárással - de annak /2/ lépését elhagyva - állíthatók elő. Ennél a változatnál a kiindulási benzaldehid-vegyületet közvetlenül aldol-reakcióba visszük. E helyén metilidén-csoportot tartalmazó vegyületeket a b/ eljárás szerint, cinnamaldehyd helyett egy megfelelő fenil-acetaldehyd-származékból kiindulva állíthatunk elő. A lakton- és a benzolgyűrű között etilidén-csoportot tartalmazó vegyületeket viszont az A reakcióvázlatban bemutatott reagáltatással előállított, E helyén etenilidén-csoportot hordozó vegyületek redukálásával állíthatunk elő a c/ eljárás szerint. Az E helyén propolidén-csoportot tartalmazó vegyületek pedig a d/ eljárás szerint, egy megfelelő 1-bróm-3-fenil-propán-származékból kiindulva állíthatók elő.

A D reakcióvázlatban bemutatjuk egyrészt, hogy hogyan állítható elő egy, orto-helyzetben fenilcsoportot hordozó benzaldehyd-származék, másrészt, hogy egy ilyen vegyületből kiindulva hogyan hajtható végre az A reakcióvázlatban bemutatott táblamány szerinti eljárás. Ugyanakkor bár az ebben a reakcióvázlatban ismertetett módon előállított benzaldehyd-származékok E helyén etenilidencsoportot tartalmazó végtermékek előállítására használjuk fel, szakember számára belátható, hogy E helyén a korábban megadott jelentésen belül bármely más helyettesítőt tartalmazó végtermékek előállítására is felhasználhatók ezek a benzaldehyd-származékok. Tekintettel arra, hogy a /6-fenil/-fenilcsoportot tartalmazó piranon-származékok rendkívül gyógyászati hatékonyságot mutatnak, a D reakcióvázlat szerint előállított vegyületek a különösen előnyös vegyületek a különösen előnyös vegyületek közé tartoznak. Egyébként a D reakcióvázlatban, R_1 és R_2 jelentése az /I/ általános képletnél megadott, X és Y pedig ha²logénatomot vagy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkoxycsoportot jelentenek. A /IIa/, /IVa/, /VIIIa/ és /Xa/ általános képletű vegyületek pedig az A reakcióvázlatban bemutatott megfelelő vegyületek szűkebb csoportjait képezik.

Az E reakcióvázlatban a /IIa/ általános képletű, a 6-helyzetben fenilcsoporttal helyettesített benzaldehyd-származékok előállítására mutatunk be alternatív módszert. Ennek végrehajtása során egy, anilin és valamelyik benzaldehyd-származék képezte iminvegyületet palládium/II/-acetáttal kezelünk, egy stabil komplexet kapva. Ezt azután egy megfelelő, fenilcsoportot tartalmazó Grignard-vegyülettel kezelve trifenil-foszfín jelenlétében egy megfelelő /IIa/ általános képletű benzaldehyd-származékokat kapunk savas hidrolízis után. Az E reakcióvázlatban R_1 és R_2 jelentése az /I/ általános képletnél, míg X és Y jelentése a D reakcióvázlatnál megadott.

A következőkben az A - E reakcióvázlatokban arab számokkal jelölt lépéseket ismertetjük közelebbről.

/1/ Ha R_1 , R_2 vagy R_3 jelentése hidroxilcsoport vagy ilyen csoportot tartalmazó helyettesítő, akkor a hidroxilcsoportot éterkötésbe visszük egy R_4X általános képletű reagenssel egy alkalmas oldószerben, például dimetil-formamidban egy megfelelő bázis, például egy alkálifém-karbonát, így kálium-karbonát jelenlétében végrehajtott reagáltatás után, megfelelő $-OR_4$ képletű étercsoportokat kialakítva, amelyek azután a szintézis további műveletei során megmaradhatnak. Ha egy későbbi szintézislépésben kívánatos R_4 eltávolítása, akkor R_4 -ként egy könnyen eltávolítható csoportot, például 2-metoxi-étoxi-metilcsoportot /a továbbiakban rövidítve MEM-védőcsoportként fogjuk említeni/ használunk. A MEM-védőcsoport könnyen eltávolítható egy Lewis-savval, például cink-dibromiddal alkalmas oldószerben, például metilén-kloridban végrehajtott kezelés után. Ha a kiindulási anyagban nincs hidroxilcsoport, akkor természetesen az /1/ lépés végrehajtására nem kerül sor.

/2/ Aldol-reakció. Ezt a műveletet többféleképpen hajtjuk végre.

/a/ A klasszikus aldol-szintézis során acetaldehydet kondenzáltatunk a kiindulási benzaldehyd-származékkal, majd a képződött β -hidrox-acetaldehydet ecetsavanhidriddel acetilezzük

és az ecetsavat hőkezeléssel eltávolítjuk, a megfelelő cinnamaldehydet kapva.

/b/ Az ugynevezett irányított aldol-kondenzáció során a kiindulási benzaldehydet egy alkalmas N-szubsztituált etilidenil-iminnek, például etiliden-ciklohexil-iminnek megfelelő aminorral reagáltatjuk szobahőmérsékleten vagy ennél alacsonyabb hőmérsékleten egy alkalmas oldószerben, például tetrahydrofuránban, egy β -hidroxil- α -fenil-propilidenil-imin-származékot kapva, amely azután az ezt a reagáltatást követő dehidratálás és savas közegben végrehajtott imin-hidrolízis eredményeképpen a megfelelő cinnamaldehyd-származékot adja.

/c/ Az acetaldehydnek megfelelő nukleofil reagenst használunk, mégpedig cisz-1-etoxi-2-tri-n-butyl-sztannil-etilénből előállított cisz-2-etoxi-vinil-litiumot reagáltatunk a megfelelő kiindulási benzaldehyd-származékkal, majd a képződött, allilcsoportot tartalmazó alkoholt átrendeződésnek vetjük alá alkalmas savas körülmények között, a megfelelő cinnamaldehyd-származékot kapva.

/3/ Ez az ugynevezett dianion-lépés, amelynek során az ecetsav egy észterének dianionjával végzünk reagáltatást egy alkalmas aprotikus oldószerben, például tetrahydrofuránban vagy dioxánban.

/4/ Nátrium-hidrogén-boriddal NaBH_4 alkalmas oldószerben, például metanolban vagy etanolban szobahőmérsékleten vagy ennél alacsonyabb hőmérsékleten végrehajtott redukálás.

/5/ Laktonizálás, amelynek végrehajtása során először bázissal, például nátrium-hidroxiddal víz és alkohol elegyében elszappanosítást végzünk, majd ezután savanyítást és toluolos közegben végzett hevítéssel ciklodehidratálást hajtunk végre.

Megjegyezzük, hogy a /3/, /4/ és /5/ lépéseket rendszert egymásután, az /V/ és a /VI/ általános képletű köztitermek tisztítása nélkül hajtjuk végre.

/6/ A cisz- és transz-konfigurációjú racém keverékek egymástól való elválasztását szilikagélen végzett kromatográfiával vagy kristályosítással hajtjuk végre.

/7/ A transz-konfigurációjú racémát enantiomerekké való rezolválása során a $\pm$ -transz-laktont D- $\pm$ vagy L- $\pm$ -metil-benzil-aminnal kezeljük, majd a diasztereomer dihidroxiamidokat kromatográfiával vagy kristályosítással választjuk el egymástól. Mindegyik tiszta diasztereomer amid bázikus körülmények között, például etanolos nátrium-hidroxid-oldattal való hidrolizálásakor a megfelelő tiszta enantiomert kapjuk dihidroxisav formájában, amely azután laktonizálást, így például toluolban visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralást követően a tiszta $\pm$ -transz- vagy $\mp$ -transz-enantiomert adja. A kapott lakton sztereokémiája annak a diasztereomer amidnak az abszolút sztereokémiájától függ, amelyből előállítjuk.

/8/ M^+OH^- általános képletű bázissal - a képletben M jelentése az /I/ általános képletnél megadott - végrehajtott elszappanosítás.

/9/ Óvatos savanyítás.

/10/ Enyhe körülmények között végrehajtott hidrolizálás.

/11/ A laktongyűrű nukleofil nyitása valamely R_5OH általános képletű alkohollal - a képletben R_5 jelentése az /I/ általános

lános képletnél megadott - bázikus katalizátor, közelebből a felhasznált alkoholnak megfelelő alkoholát, vagy pedig savas katalizátor, például savas ioncserélő gyanta /így például az Amberlite 120 márkanévű gyanta/ jelenlétében.

/12/ Alkalmas katalizátor, például szénhordozóra felvitt ródiom- vagy palládium jelenlétében végrehajtott katalitikus hidrogénezés.

/13/ Alkalmas oldószerben, például víz és etanol elegyében nátrium-cianiddal végrehajtott reagáltatás.

/14/ DIBAL rövidítéssel redukálószerrel aprotikus oldószerben, például toluolban, dietil-éterben vagy tetrahidrofuranban végrehajtott redukálás, majd vízes savoldattal, például 5 %-os kénsavoldattal végzett feldolgozás.

/15/ Szén-tetrakloridban N-bróm-szuccinimiddal a természetes fényéhez hasonló spektrumú lámpával végzett besugárzás közben végrehajtott reagáltatás /Tetrahedron Letters. 3809 /1979//.

/16/ Két mólekvalens 2-amino-2-metil-propanollal végrehajtott kezelés.

/17/ Tionil-kloriddal végrehajtott reagáltatás /J.Org.Chem., 43, 1372 /1978//.

/18/ Valamely /XXXIII/ általános képletű Grignard-reagenssel végrehajtott reagáltatás.

/19/ Metil-jodiddal alkalmas oldószerben, például acetonban végrehajtott reagáltatás.

/20/ Nátrium-bór-hidriddel alkalmas oldószerben, például metanolban vagy etanolban végrehajtott reagáltatás.

/21/ Savval végzett hevítés /J.Het.Chem. 3. 531 /1966//.

/22/ Palládium/II/-acetáttal ecetsavban visszafolyatós hűtő alkalmasával végrehajtott forralás körüli reagáltatás.

/23/ Valamely /XXXIII/ általános képletű Grignard-reagenssel alkalmas oldószerben, például benzolban vagy toluolban trifenil-foszfín jelenlétében végrehajtott reagáltatás.

/24/ 6 n sósavoldattal szobahőmérsékleten végrehajtott hidrolizálás.

A találmány szerinti eljárással előállítható /I/ általános képletű vegyületek szokásos módon olyan gyógyászati készítményekké alakíthatók, amelyek legalább egy /I/ általános képletű vegyületet tartalmaznak a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokkal összekeverve. A beadási módtól függően ezek a gyógyászati készítmények tartalmazhatnak szilárd vagy folyékony hordozóanyagokat, illetve megfelelő adalékanyagokat. A készítmények beadhatók orálisan, például tabletták, kapszulák, szemcsék vagy porok formájában, vagy továbbá beadhatók parenterálisan injektálható készítmények formájában. A beadandó dózis számos tényezőtől, többek között a szimptomáktól, valamint a kezelendő beteg korától és súlyától függ. Felnőttek esetén a napi dózis előnyösen 200 mg és 2000 mg közötti, és ez a dózis beadható egyszerre vagy napi 2 - 4 alkalomra elosztva.

Orális beadásra alkalmas jellegzetes kapszula például 250 mg hatóanyagot, 75 mg laktózt és 15 mg magnézium-sztearátot tartalmaz. A keveréket átöcséjtjük 60 mesh lyukméretű szitán, majd 1. számú zselatinkapszulába töltjük.

Egy jellegzetes injektálható készítményt úgy állítunk elő, hogy aszeptikus körülmények között fiolába 250 mg steril hatóanyagot töltünk, majd ugyancsak aszeptikus körülmények között fagyasztásos szárítást végzünk és a fiolát lezárjuk. Felhasználás során a fiola tartalmát 2 ml fiziológiás sóoldattal keverjük össze, injektálható készítményt kapva.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek antifungális hatásuk is. Így például felhasználhatók a *Penicillium* sp., *Aspergillus niger*, *Cladosporium* sp., *Cochliobolus miyabeorus* és *Helminthosporium cynodnotis* specieszekhez tartozó törzsekkel szemben. Ilyen jellegű felhasználás céljából a hatóanyagot alkalmas formulázó-kikészítő segédanyagokkal, például porokkal, emulgeálószerekkel vagy oldószerekkel, mint például víz és etanol elegyével keverjük össze, majd a védendő növényzetre permetezzük vagy porozzuk a kapott keveréket.

A találmányt közelebbről a következő kiviteli példákkal kívánjuk megvilágítani.

1. példa

/E/-6- $\{2-[2,4\text{-Diklór-6-/fenil-metoxi/-fenil-}]$ -etenil $\}$ -3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on előállítása

A. lépés - 2,4-Diklór-6-/fenil-metoxi/-benzaldehyd előállítása

Keverés közben 10,8 g /56,5 millimól/ 4,6-diklór-szalicilaldehyd 80 ml dimetil-formamiddal készült oldatához 9,4 g /67,8 millimól/ kálium-karbonátot adunk, majd az így kapott keveréket 60 °C-on 30 percen át keverjük és ezután 10,6 g /62,1 millimól/ benzil-bromidot adunk hozzá. A kapott reakcióelegyet ezután 60 °C-on 1 órán át keverjük, majd 1000 ml jégheg vízbe öntjük, 15,9 g /100 %/ mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapva, amelynek olvadáspontja hexánból végzett átkristályosítás után 98 - 100 °C.

NMR /CDCl₃/: 5,10 /2H, s/, 7,33 /5H, s/ és 10,40 /H, s/.

Elemzési eredmények a C₁₄H₁₀Cl₂O₂ képlet alapján:

számított: C% = 59,81, H% = 3,58;

talál: C% = 59,98, H% = 3,58.

B. lépés - /E/-2,4-Diklór-6-/fenil-metoxi/-cinnamaldehyd

Keverés közben 15,5 g /55,1 millimól/ 2,4-diklór-6-/fenil-metoxi/-benzaldehyd 30 ml acetaldehiddel készült szuszpenzióját 5 °C-ra lehütjük, majd 1,4 ml /6,24 millimól/ 25 %-os metanolos kálium-hidroxid-oldatot adunk hozzá olyan sebességgel, hogy a belső hőmérséklet 25 - 30 °C maradjon. Az így kapott oldatot 30 percen át jeges fürdőben keverjük, majd 30 ml ecetsavanhidridet adunk hozzá és 100 °C-on 30 percen át hevítjük. Miután 30 °C-ra lehűtöttük, az oldathoz 84 ml vizet és 7 ml 12 n-sósavoldatot adunk. Az így kapott reakcióelegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával 30 percen át forraljuk és ezután jeges fürdőben lehütjük, gyantás csapadékot kapva, amelyet ciklohexánból átkristályosítunk, 5,6 g /33 %/ mennyiségben a 109 - 112 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapva.

NMR-spektrum /CDCl₃/: 5,10 /2H, s/, 7,33 /5H, s/ és 9,68 /H, d/

Elemzési eredmények a C₁₆H₁₂Cl₂O₂ képlet alapján:

számított : C% = 62,56, H% = 3,94;
talált : C% = 62,55, H% = 3,98.

Alternatív B. lépés az /E/-2,4-diklór-6-/fenil-metoxi/-cinnamaldehyd előállítására

Keverés közben 0 °C-on nitrogénatmoszférában 3,0 g /30 millimól/ frissen desztillált diizopropil-amin 200 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához óvatosan hozzáadunk 18,8 ml /30 millimól/ 1,6 mólos hexános n-butyl-litiumoldatot. Az így kapott elegyet ezután 0 °C-on 15 percen át keverjük, majd hozzáadunk 3,85 g /30 millimól/ etilidén-ciklohexil-amin. Az ekkor kapott oldatot 0 °C-on 15 percen át keverjük, majd lehütjük -78 °C-ra és hozzáadjuk 8,4 g /30 millimól/ 2,4-diklór-6-/fenil-metoxi/-benzaldehyd 50 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát. Az ekkor kapott vörös színű oldatot -78 °C-on 15 percen át, majd 25 °C-on 60 percen át keverjük. Ezután az oldathoz 200 ml vizet adunk, majd a vizes elegyet 200 - 200 ml dietil-éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumot 100 - 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal háromszor mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, az előállítani kívánt köztitermék hidroximint kapva 12,5 g mennyiségben barna viszkózus olajként. NMR-spektrum /CDCl₃/: δ 5,10 /2H, s/, 5,50 /H, t/, 7,37 /5H, s/ és 7,70 /H, s/.

Az olajos iminvegyület 12,5 g-jának 110 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához hozzáadjuk 11 g /87,2 millimól/ oxálsav-dihidrát 22 ml vízzel készült oldatát, majd az így kapott elegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával 30 percen át forraljuk, 25 °C-ra lehütjük és 500 ml vízbe öntjük. A kapott vizes elegyet 200 - 200 ml dietil-éterrel háromszor extraháljuk, majd az egyesített extraktumot 50 - 50 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, a cím szerinti vegyületet kapva cserszínű csapadékként. Ezt ezután ciklohexánból végzett átkristályosítás útján tisztítjuk, 4,7 g /51 %/ mennyiségben 109 - 111 °C olvadáspontu sárga tűkristályokat kapva. NMR-spektrum /CDCl₃/: δ 5,11 /2H, s/, 7,33 /5H, s/ és 9,68 /H, d/.

Az alternatív B. lépés egy további változata az /E/-2,4-diklór-6-/fenil-metoxi/-cinnamaldehyd előállítása

Keverés közben -78 °C-on nitrogénatmoszférában 11,9 g /33 millimól/ cisz-1-etoxi-2-tri-n-butyl-sztammil-etilén 75 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához óvatosan hozzáadunk 2,41 ml /33 millimól/ 1,37 mólos hexános n-butyl-litium-oldatot, majd az így kapott elegyet az említett hőmérsékleten 1 órán át keverjük és ezután hozzáadjuk 8,4 g /30 millimól/ 2,4-diklór-6-/fenil-metoxi/-benzaldehyd 50 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát. A kapott barna színű elegyet -78 °C-on 1 órán át keverjük, majd 20 °C-ra felmelegedni hagyjuk. A reakcióelegyet ezután 25 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kvencseljük, 100 ml vízzel hígítjuk és 200 - 200 ml dietil-éterrel kétszer extraháljuk. A szerves extraktumokat összeöntjük, majd 100 - 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal kétszer mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, sárga olajként az előállítani kívánt köztitermék allilalkohol-származékot kapva. Ezt az olajat azután 400 g szilikagélen kromatografál-

juk, ezáltal a köztitermék átrendeződését az előállítani kívánt terméké kiváltva. Az eluálást 200 ml metilén-kloriddal végezve először tetrabutil-ónt tartalmazó eluátumot kapunk, amelyet elöntünk. Az eluálást ezután metilén-klorid és metanol 98 : 2 térfogatarányu elegyből 1500 ml-rel folytatjuk, 6,4 g 70 % mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapva 109 - 111 °C olvadáspontu halványsárga csapadékként az eluátum bepárlása után.

C. lépés /E/-7- $\left[\begin{array}{c} 2,4\text{-Diklór-6-} \\ \text{-5-hidroxi-3-oxo-6-hepténkarbonsav-metilészter} \end{array} \right]$ -fenil-metoxi/-fenil]-előállítás

Keverés közben 0 °C-on nitrogénatmoszférában 3,95 g /82,3 millimól/ nátrium-hidrid /50 %-os ásványolajos diszperzió formájában/ vízmentes tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához cseppenként hozzáadunk 9,56 g /82,3 millimól/ acetecetsav-metilésztert, majd az így kapott oldatot 0 °C-on 15 percen át keverjük és ezután 5 perc leforgása alatt hozzáadunk 51,5 ml /82,3 millimól/ 1,6 mólos hexános n-butil-litium-oldatot. Az így kapott sárga oldatot 0 °C-on 15 percen át keverjük, majd hozzáadjuk 25,3 g /82,3 millimól/ /E/-2,4-diklór-6- $\left[\begin{array}{c} 2,4\text{-Diklór-6-} \\ \text{-5-hidroxi-3-oxo-6-hepténkarbonsav-metilészter} \end{array} \right]$ -fenil-metoxi/-cinnamaldehyd 150 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát. Az ekkor kapott narancs színű oldatot 15 percen át 0 °C-on keverjük, majd közel 20 ml 12 n sósavoldat cseppenkénti adagolása útján kvencseljük. A kapott reakcióelegyet ezután 100 ml vízzel hígítjuk, majd 300 - 300 ml dietil-éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot 100 - 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal háromszor mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és szűrjük. A szűrletet vákuumban bepárolva 34,8 g /100 %/ mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk sárga olajként.

NMR-spektrum /CDCl₃/: δ 2,75 /2H, d/, 3,45 /2H, s/, 3,72 /3H, s/, 4,71 /H, m/, 5,50 /2H, s/ és 7,37 /5H, s/.

D. lépés /E/-7- $\left[\begin{array}{c} 2,4\text{-Diklór-6-} \\ \text{-3,5-dihidroxi-6-hepténkarbonsav-metilészter} \end{array} \right]$ -fenil-metoxi/-fenil]-előállítás

Keverés közben 34,8 g /82,3 millimól/ /E/-7- $\left[\begin{array}{c} 2,4\text{-Diklór-6-} \\ \text{-5-hidroxi-3-oxo-6-hepténkarbonsav-metilészter} \end{array} \right]$ -fenil-metoxi/-fenil]-200 ml etanóllal készült és 5 °C-ra lehűtött oldatához keverés közben 1,55 g /41,1 millimól/ nátrium-hidrogén-boridot /NaBH₄/ adunk olyan adagolási sebességgel, hogy a belső hőmérséklet 15 °C és 20 °C között maradjon. Az így kapott oldatot ezután jeges fürdővel végzett hűtés közben 15 percen át keverjük, majd 6n sósavoldattal megsavanyítjuk. Ezt követően 500 ml vízzel hígítást végzünk, majd a vizes elegyet 250 - 250 ml dietil-éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumot 100 - 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal négyszer mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, 34,8 g /99,5 %/ mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapva sárga olajként.

NMR-spektrum /CDCl₃/: δ 2,45 /2H, d/, 3,65 /3H, s/, 4,18 /H, m/, 4,45 /H, m/, 4,98 /2H, s/ és 7,28 /5H, s/.

E. lépés /E/-7- $\left[\begin{array}{c} 2,4\text{-Diklór-6-} \\ \text{-3,5-dihidroxi-6-hepténkarbonsav} \end{array} \right]$ -fenil-metoxi/-fenil]-előállítás

34,8 g /81,8 millimól/ /E/-7- $\left[\begin{array}{c} 2,4\text{-Diklór-6-} \\ \text{-3,5-dihidroxi-6-hepténkarbonsav-metilészter} \end{array} \right]$ -fenil-metoxi/-fenil]-3,5-dihidroxi-6-hepténkarbonsav-metilészter 82 ml /82 millimól/ 1 n nátrium-hidroxid-oldat és 200 ml etanol elegyével készült oldatát 25 °C-on 15 percen át keverjük, majd 6n sósavoldattal megsavanyítjuk, 400 ml vízzel hígítjuk és 200 -

200 ml dietil-éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumot 100 - 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal háromszor mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, 33,3 g /99 %/ mennyiségben cím szerinti vegyületet kapva narancs színű olajként.

NMR-spektrum /CDCl₃/: δ 2,47 /2H, d/, 4,30 /2H, széles m/, 4,98 /2H, s/ és 7,30 /5H, s/.

F. lépés /E/-6-~~2~~-2,4-Diklór-6-/fenil-metoxi/-fenil]-etenil]-3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on előállítása

Dean-Stark típusú vízelválasztó feltétellel ellátott visszafolyató hűtő alkalmazásával 33,3 g /81,3 millimól/ /E/-7-2,4-diklór-6-/fenil-metoxi/-fenil]-3,5-dihidroxi-6-heptén-karbonsav 300 ml toluollal készült oldatát 2 órán át forraljuk, majd a Dean-Stark feltétet 100 g 3 Å-os molekulaszitát tartalmazó Soxhlet-feltétellel helyettesítjük és a visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralást 4 órán át folytatjuk. Ekkor a toluolt vákuumban eltávolítjuk, 31,7 g mennyiségben sárga olajat kapva, ami a cím szerinti vegyület cisz- és transz-izomerjeinek keveréke. Ezt az olajat ezután 900 g szilikagélből álló oszlopon kromatografáljuk. 4000 ml 9 : 1 térfogatarányú metilén-klorid/aceton eleggyel végzett előeluálás után /az előeluátumot előntjük/ az eluálást ugyanebből az oldószerkelegetől 500 ml-rel folytatjuk, 5,8 g mennyiségben halvány sárga csapadékként a cím szerinti vegyület transz-izomerjét kapva az eluátum bepárlása után.

Az oszlopnak a fenti oldószerkelegetől további 3250 ml-rel való eluálásakor még 8,8 g mennyiségben csereszínű csapadékot kapunk, amely cisz-transz-keverék. Ezt a keveréket a Waters amerikai cég Prep LC500 jelzésű preparatív kromatográfiás rendszerével kromatografáljuk úgy hogy két "prep PAK 500" jelzésű sorba kapcsolt szilícium-dioxid tartalmu töltetet használunk, továbbá az eluálást metilén-klorid és aceton 9 : 1 térfogatarányú eleggyel végezzük. Az ugynevezett takarékos keringtetési módszert használva 4,7 g mennyiségű cisz-izomert és 3,3 g mennyiségű transz-izomert különíthetünk el. A kétféle kromatografálással kapott transz-izomer frakciókat kombináljuk, majd n-butil-kloridból átkristályosítjuk, 7,3 g /23 %/ mennyiségben a cím szerinti vegyület 130 - 131 °C olvadáspontu transz-izomerjét kapva.

NMR-spektrum /CDCl₃/: δ 2,64 /2H, m/, 4,30 /H, m/, 5,07 /2H, s/ 5,30 /H, m/ és 7,42 /5H, s/.

Elemzési eredmények a C₂₀H₁₈Cl₂O₄ képlet alapján:

számított: C % = 61,08, H % = 4,61,

talált: C % = 61,12, H % = 4,60.

A 4,3 g /13 %/ mennyiségben kapott cisz-izomer olvadáspontja n-butil-kloridból végzett átkristályosítás után 130 - 131,5 °C.

NMR-spektrum /CDCl₃/: δ 4,30 /H, m/, 4,83 /H, m/, 5,12 /2H, s/ és 7,47 /5H, s/.

Elemzési eredmények a C₂₀H₁₈Cl₂O₄ képlet alapján;

számított: C % = 61,08, H % = 4,61;

talált : C % = 61,55, H % = 4,63.

2. példa

4,6-Diklór-szalicilaldehidből kiindulva, azonban az

1. példa A. lépésében említett benzil-bromid helyett ekvivalens mennyiségben a következőkben felsorolt alkil-halogenidek vagy -tozilátok valamelyikét használva és az 1. példa A - F. lépéseiben a következő vegyületek állíthatók elő:

Alkil-halogenid vagy tozilat	V é g t e r m é k	Izomer	Olvgáspont °C/	Elemzési számitott %	eredmények talált %
n-pentil-jodid	/E/-6- $\{2-\sqrt{2,4}$ -diklóór-6-/n-pentil- oxi/-fenil $\}$ -etenil $\}$ -3,4,5,6-tet- rahidro-4-hidroxil-2H-pirán-2-on	transz olaj	81 - 83	C 57,92 H 5,94 C 57,92 H 5,94	57,68 6,01 57,54 6,09
3,4-diklóór-benzil- -klorid	/E/-6- $\{2-\sqrt{2,4}$ -diklóór-6-/3,4-dl- klór-fenil-metoxil/-fenil $\}$ -ete- nil $\}$ -3,4,5,6-tetrahidro-4-hidro- xi-2H-pirán-2-on	transz	73 - 75	C 52,27 H 3,73	52,03 3,74
difenil-metil- -bromid	/E/-6- $\{2-\sqrt{2,4}$ -diklóór-6-/difenil- metoxil/-fenil $\}$ -etenil $\}$ -3,4,5,6- -tetrahidro-4-hidroxil-2H-pirán- -2-on	transz	135,5 - 137	C 66,53 H 4,72	66,71 4,63
allil-bromid	/E/-6- $\{2-\sqrt{2,4}$ -diklóór-6-alliloxil- fenil/-etenil $\}$ -3,4,5,6-tetra- hidro-4-hidroxil-2H-pirán-2-on	transz	82 - 84	C 55,99 H 4,70	56,14 4,70
2-metoxil-etoxil- -metil-klorid	/E/-6- $\{2-\sqrt{2,4}$ -diklóór-6-/2-metoxi- etoxil-metoxil/-fenil $\}$ -etenil $\}$ - -3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxil-2H- -pirán-2-on	transz olaj		C 52,19 H 5,15	52,04 5,05
metiltio-metil- -klorid	/E/-6- $\{2-\sqrt{2,4}$ -diklóór-6-/metiltio- metoxil/-fenil $\}$ -etenil $\}$ -3,4,5,6- -tetrahidro-4-hidroxil-2H-pirán- -2-on	transz olaj		C 49,60 H 4,44	49,97 4,74
2-/edament-1- -il/-etil-tolu- ol-p-szulfonát	/E/-6- $\{2-\sqrt{2,4}$ -diklóór-6-/2-adament- -1-il-etoxil/-fenil $\}$ -etenil $\}$ -3,4,5, 6-tetrahidro-4-hidroxil-2H-pirán- -2-on	transz	174 - 6	C 64,52 H 6,52	64,38 6,70

alkil-halogenid vagy tozilat	V é s t e r m é k	Izomer	Olvadáspont / °C /	Elemzési számitott % /	eredmények talált % /
4-klór-benzil- -bromid	/E/-6- $\{2-\sqrt{6-4-klór-fenil-metoxi/-2,4-diklór-fenil-etenil}\}$ -3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on	transz	111,5 - 113	C 56,16 H 4,01	56,08 3,98
1-brom-3-fenil- -propán	/E/-6- $\{2-\sqrt{2,4-diklór-6-/3-fenil-propoxi/-fenil-etenil}\}$ -3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on	transz	93 - 94	C 62,71 H 5,26	62,66 5,25
1-brom-2-fenil	/E/-6- $\sqrt{2,4-diklór-6-fenetil-fenil/-etenil}\}$ -3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on	transz	125 - 126	C 61,93 H 4,95	62,18 5,07
o-nanil-bromid	/E/-6- $\{2-\sqrt{2,4-diklór-6-/3-fenil-2-propenloxi/-fenil-etenil}\}$ -3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on	transz	120 - 122	C 63,02 H 4,81	62,73 4,81
1-brom-3,5,5-tri- metil-hexán	/E/-6- $\{2-\sqrt{2,4-diklór-6-/3,5,5-trimetil-hexiloxi/-fenil-etenil}\}$ -3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on	transz	53 - 66	C 61,54 H 7,04	61,60 7,27
4-metil-benzil- -bromid	/E/-6- $\{2-\sqrt{2,4-diklór-6-/4-metil-fenil-metoxi/-fenil-etenil}\}$ -3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on	transz	113 - 118	C 61,92 H 4,95	62,05 5,05
4-metoxi-benzil- -bromid	/E/-6- $\{2-\sqrt{2,4-diklór-6-/4-metoxi-fenil-metoxi/-fenil-etenil}\}$ -3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on	transz	114 - 115	C 59,58 H 4,76	59,73 4,75

Alkil-halogenid vagy tozidát	V é s t e r m é k	Izomer	Olvadáspont °C/	Elemzési számlított	eredmények talált
4-fluor-benzil- -bromid	/E/-6- $\{2-[2,4\text{-diklórf-6-}/4\text{-fluor-}$ -fenil-metoxi/-fenil]-etenil $\}$ - -3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxil- -2H-pirén-2-on	transz	124 - 6	C 58,41 H 4,17	58,26 4,20
2-fluor-benzil- -klorid	/E/-6- $\{2-[2,4\text{-diklórf-6-}/2\text{-fluor-}$ -fenil-metoxi/-fenil]-etenil $\}$ - -3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxil- -2H-pirén-2-on	transz	140 - 141,5	C 58,41 H 4,17	58,43 4,20
2,4-difluor-ben- zil-bromid	/E/-6- $\{2-[2,4\text{-diklórf-6-}/2,4\text{-di-}$ fluor-fenil-metoxi/-fenil]-etenil $\}$ - -3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxil-2H- -pirén-2-on	transz	138 - 139	C 55,96 H 3,76	56,00 3,82
3-fluor-benzil- -bromid	/E/-6- $\{2-[2,4\text{-diklórf-6-}/3\text{-fluor-}$ -fenil-metoxi/-fenil]-etenil $\}$ - -3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxil- -2H-pirén-2-on	transz	91,5 - 92	C 58,41 H 4,17	58,48 4,22
2,3,4,5,6-penta- fluor-benzil- -klorid	/E/-6- $\{2-[2,4\text{-diklórf-6-}/2,3,4,5,6\text{-}$ pentafluor-fenil-metoxi/- -fenil]-etenil $\}$ -3,4,5,6-tetra- hidro-4-hidroxil-2H-pirén-2-on	transz	72 - 75	C 49,90 H 3,33	49,87 3,35

182.190

3. példa

Az 1. példa A. lépésében említett 4,6-diklór-szalicilaldehyd helyett ekvimoláris mennyiségben 3,5-diklór-szalicilaldehyd és benzil-bromid helyett ekvimoláris mennyiségben n-pentil-jodidot használva, illetve az 1. példa A - F. lépéseiben ismertetett módon eljárva a következő vegyület állítható elő megfelelő mennyiségben:

transz-2-(3,5-diklór-2-pentiloxi-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on sárga olaj formájában.

Elemzési eredmények a $C_{18}H_{22}Cl_2O_4$ képlet alapján;

számított: C % = 57,92, H % = 5,94;

talált : C % = 57,83, H % = 5,91.

A cisz-izomer is sárga olaj.

Elemzési eredmények a $C_{18}H_{22}Cl_2O_4$ képlet alapján;

számított: C % = 57,92, H % = 5,94;

talált: C % = 57,54, H % = 6,09.

4. példa

Az 1. példa B. lépésében említett 2,4-diklór-6-/fenil-metoxi/-benzaldehyd helyett ekvimoláris mennyiségekben a következőkben említett aldehideket használva és az 1. példa B - F. lépéseiben ismertetett módon eljárva megfelelő mennyiségekben a következő vegyületek állíthatók elő:

Aldehyd	V e s t e r m é k	Izomer	Olvadáspont °C/	Elemzési eredmények számított	talált
				%/	%/
2,4-diklór- -benzaldehyd	/E/-6- $\sqrt{2}$ -2,4-diklór-fenil/-ete- nil]-3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi- -2H-pirán-2-on	transz olsz	146 - 148 115 - 117	C 54,37 H 4,21 C 54,37 H 4,21	54,57 4,31 54,24 3,96
2,4-dimetil- -benzaldehyd	/E/-6- $\sqrt{2}$ -2,4-dimetil-fenil/-etenil]- -3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H- -pirán-2-on	transz olsz	111 - 113 110 - 112	C 73,14 H 7,36 C 73,14 H 7,36	73,07 7,46 72,77 7,57
2,6-diklór- -benzaldehyd	/E/-6- $\sqrt{2}$ -2,6-diklór-fenil/-ete- nil]-3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi- -2H-pirán-2-on	transz olsz	102 - 104 118 - 119	C 54,37 H 4,21 C 54,37 H 5,18	54,65 4,21 54,37 5,38
4-fenil- -benzaldehyd	/E/-6- $\sqrt{2}$ -4-bifenil/-etenil]- -3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi- -2H-pirán-2-on	transz	148 - 150	C 77,53 H 6,16	77,74 6,02

182.190

5. példa

Az 1. példa C. lépésében említett /E/-2,4-diklór-6-
-/fenil-metoxi/-cinnamaldehid helyett ekvimoláris mennyiségek-
ben a következőkben említett aldehideket használva és az 1.
példa C - F. lépéseiben ismertetett módon eljárva megfelelő
mennyiségekben a következő vegyületek állíthatók elő:

Aldehid	V é g t e r m é k	izomer	Olvadáspont /°C/	Elemzési, eredet- számlított %/	eredet- talált %/
benzaldehyd	3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-6- -fenil-2H-pirán-2-on	transz	91 - 93	C 68,73 H 6,29	68,56 6,49
benzaldehyd	3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-6- -fenil-2H-pirán-2-on	cisz	91 - 93	C 68,73 H 6,29	68,72 6,41
/E/-cinnamaldehyd	/E/-3,4,5,6-tetrahidro-4-hid- roxi-6-/2-fenil-etenil/-2H-pi- rán-2-on	transz	96 - 98,5	C 71,54 H 6,46	71,41 6,59
/E/-cinnamaldehyd	/E/-3,4,5,6-tetrahidro-4-hid- roxi-6-/2-fenil-etenil/-2H-pi- rán-2-on	cisz	91 - 92,5	C 71,54 H 6,46	71,79 6,53
4-fenil-benzaldehyd	6-/4-bifenil/-3,4,5,6-tetrahid- ro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on	transz	135 - 137	C 76,10 H 6,01	76,28 5,68
4-fenil-benzaldehyd	6-/4-bifenil/-3,4,5,6-tetrahid- ro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on	cisz	146 - 148	C 76,10 H 6,01	76,11 5,67
2,4-diklór-benzaldehyd	6-/2,4-diklór-fenil/-3,4,5,6- -tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán- -2-on	transz	133 - 136	C 50,60 H 3,86	50,88 3,87
2,4-diklór-fenoxi-acetaldehyd	6-/2,4-diklór-fenoxi-metil/- -3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi- -2H-pirán-2-on	transz	olaj	C 49,51 H 4,15	49,24 4,10

6. példa
 /E/-6-[-2-/2,3-Diklór-fenil/-etenil]-3,4,5,6-tetrahidro-4-
 -hidroxil-2H-pirán-2-on előállítás

A. lépés /E/-2,3-Diklór-cinnamaldehyd előállítása

Keverés közben 0°C-on 14,4 g/68,7 millimól/ 2,3-diklór-
 -benzoi-klorid és 12,8 g /75,1 millimól/ bisz-trimetil-szilil-
 -acetilén vízmentes metilén-kloriddal készült oldatához lassan
 10,5 g /78,8 millimól/ vízmentes alumínium-kloridot adunk. A
 kapott sötétbarna reakcióelegyet 5 percen 0°C-on, majd 2 órán
 át 25°C-on keverjük, ezután pedig jéghideg vízbe öntjük. Ezt
 követően 200 - 200 ml dietil-éterrel négyszer extrahálást vég-
 zünk, majd az egyesített extraktumot 100 - 100 ml telített ná-
 trium-klorid-oldattal háromszor mossuk, magnézium-szulfát fö-
 lött szárítjuk és szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk,
 az előállítani kívánt közttitermék trimetil-szilil-acetil-ketont
 kapva 18,4 g /98 %/ mennyiségben barna színű olaj formájában.
 NMR-spektrum /CDCl₃/: δ 0,30 /9H, s/ és 7,47 /3H, m/.

Az említett közttitermék 18,4 g-jának /67,8 millimól/
 200 ml metanolal készült és jeges fürdővel 0°C-on tartott
 oldatát a keverés közben 0,81 g/15,0 millimól/ nátrium-metilá-
 tot adunk, majd 5 perc elteltével a jeges fürdőt eltávolítjuk
 és a reakcióelegyet 25°C-on 30 percen át keverjük. Az így ka-
 pott oldatot 0°C-ra lehűtjük, majd lassan hozzáadunk 0,9 g
 /23,8 millimól/ nátrium-bór-hidridet. A kapott reakcióelegyet
 25°C-on 30 percen át keverjük, majd jéghideg vízbe öntjük.
 A vizes elegyet 150 - 150 ml dietil-éterrel négyszer extrahál-
 juk, az egyesített extraktumot 100 - 100 ml telített nátrium-
 klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és
 szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, barna olajként az
 előállítani kívánt β -hidroxil-dimetil-acetált kapva. Ennek 100
 ml dioxánnal készült oldatához ezt követően 50 ml 6 n sósavol-
 datot adunk, majd az így kapott elegyet vízfürdőn 30 percen át
 melegítjük és ezután 1000 ml jéghideg vízben öntjük. Ekkor
 12,7 g mennyiségben a cím szerinti vegyület válik ki barna csa-
 padék formájában. Ezt a csapadékot 700 g szilikagélből álló
 oszlopon kromatografálásnak vetjük alá. Először az etil-acetát
 és hexán 2 : 8 térfogatarányu elegyből 1250 ml-rel kapott elő-
 eluátumot elöntjük, majd az eluálást ugyanebből az oldószere-
 legyből 1125 ml-rel folytatjuk. Így bepárlás után 10,6 g /78 %/
 mennyiségben a 94 - 95°C olvadáspontu cím szerinti vegyületet
 kapjuk.

NMR-spektrum /CDCl₃/: δ 6,70 /H, dd/, 7,98 /H, d/ és 9,86 /H, d/.
 Elemzési eredmények a C₉H₆Cl₂O képlet alapján:

számított: C % = 53,76, H % = 3,01;
 talált : C % = 53,52, H % = 2,86.

B. lépés

/E/-6-[-2-/2,3-Diklór-fenil/-etenil]-3,4,5,6-tetrahidro-
 -4-hidroxil-2H-pirán-2-on előállítása

Az 1. példa C. lépésében említett /E/-2,4-diklór-6-/fenil-
 -metoxil-/cinnamaldehyd helyett ekvimoláris mennyiségekben /E/-
 -2,3-diklór-cinnamaldehyd használva és az 1. példa C - F.
 lépéseiben ismertetett módon eljárva megfelelő mennyiségben a
 cím szerinti vegyület állítható elő.
 Transz-izomerjének olvadáspontja 122 - 123 °C.

Elemzési eredmények a $C_{13}H_{12}Cl_2O_3$ képlet alapján;

számított: C % = 54,37, H % = 4,21;

talált: C % = 54,31, H % = 4,25.

Cisz-izomerjének olvadáspontja 131 - 132 °C.

Elemzési eredmények a $C_{13}H_{12}Cl_2O_3$ képlet alapján;

számított: C % = 54,37, H % = 4,21;

talált: C % = 54,52, H % = 4,25.

7. példa

/E/-6- [2-2-Bifenil/-etenil] -3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on előállítása

A 6. példa A. lépésében említett 2,3-diklór-benzoil-klorid helyett ekvimoláris mennyiségben 2-bifenil-karbonil-kloridot használva és az ott említett A. és B. lépések szerint eljárva megfelelő mennyiségben a cím szerinti vegyület állítható elő. Transz-izomerjének olvadáspontja 89 - 91 °C.

Elemzési eredmények a $C_{19}H_{18}O_3$ képlet alapján:

számított: C % = 77,53, H % = 6,16;

talált : C % = 77,51, H % = 6,17.

Cisz-izomerje sárga üveges csapadék.

Elemzési eredmények a $C_{19}H_{18}O_3$ képlet alapján:

számított: C % = 77,53, H % = 6,16;

talált : C % = 77,26, H % = 6,07.

8. példa

transz-6- {2- [2,4-Diklór-6-/fenil-metoxi-/fenil] -etil} -3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on előállítása

Szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson mágneses keverővel végzett keverés közben 110 mg 5 % fémtartalmu szénhordozós ródiumpatalizátor jelenlétében addig vezetünk át 1,1 g /28 millimól/ transz-/E/-6- {2- [2,4-diklór-6-/fenil-metoxi-/fenil] -etenil} -3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on 50 ml tetrahidrofuránnal készült oldatán hidrogéngázt, míg 1,5 mólekvalens hidrogén abszorbeálódik. Ezután a katalizátort kiszűrjük, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk, halványsárga olajként a cím szerinti vegyületet kapva. Az olajat 200 g szilikagélből álló oszlopon kromatografáljuk, az acetone és metilén-klorid 1 : 9 térfogatarányu elegyéből 560 ml-rel először kapott előeluátumot előntve. Az ugyanebből az oldószerelegyből 240 ml-rel kapott eluátumot bepároljuk, szintelen olajat kapva, amely azután dietil-éterrel eldörzsölve megszilárdul. Dietil-éter és hexán 1 : 1 térfogatarányu elegyéből 20 ml-rel végrehajtott átkristályosítás után 0,67 g /61 %/ mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 99 - 101 °C olvadáspontu szintelen tükristályok alakjában.

NMR-spektrum /CDCl₃/: δ 1,83 /4H, m/, 2,60 /2H, m/, 2,90 /H, m/, 4,30 /H, m/, 4,62 /H, m/, 5,05 /2H, s/ és 7,42 /5H, s/.

Elemzési eredmények a $C_{20}H_{20}Cl_2O_4$ képlet alapján:

számított: C % = 60,77, H % = 5,10;

talált: C % = 60,96, H % = 4,85.

9. példa

A 8. példában említett transz-/E/-6- {2- [2,4-diklór-6-

-/fenil-metoxi/-fenil]-etilidén]-3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-
-2H-pirán-2-on helyett ekvimoláris mennyiségekben a következők-
ben felsorolt 2H-pirán-2-on-származékokat használva és a 8. pél-
dában ismertetett módon eljárva a következő végtermékeket kap-
juk megfelelő mennyiségekben:

2H-Pirén-2-on	Végtermék	Olvasdás- pont °C/	Előzetési számlított %/	eredmények talált %/
transz-/E/-6-2-2-fenil- -etenil/-3,4,5,6-tetra- hidro-4-hidroxil-	transz-6-2-2-fenil-etil/- -3,4,5,6-tetrahidro-4-hid- roxil-2H-pirén-2-on	76-77	C 70,88 H 7,32	71,02 7,41
transz-/E/-6-2-2,4- -diklór-fenil/-etenil -3,4,5,6-tetrahidro-4- -hidroxil-	transz-6-2-2,4-diklór- -fenil/-etil/-3,4,5,6- -tetrahidro-4-hidroxil-2H- pirén-2-on	95-97	C 54,00 H 4,88	53,80 4,71
cisz-/B/-6-2-2,4-di- klór-fenil/-etenil - -3,4,5,6-tetrahidro- -4-hidroxil-	cisz-6-2-2,4-diklór-fe- nil/-etil/-3,4,5,6-tetra- hidro-4-hidroxil-2H-pirén- -2-on	olaj	C 54,00 H 4,88	54,89 4,90
transz-/E/-6-2-2-bi- fenil/-etenil -3,4,5,6- -tetrahidro-4-hidroxil-	transz-6-2-2-bifenil/-e- tenil/-3,4,5,6-tetrahid- ro-4-hidroxil-2H-pirén-2-on	olaj	C 77,00 H 6,80	77,17 6,85
cisz-/B/-6-2-2,4- -diklór-6-fenil-metoxil/ -fenil -etenil -3,4,5, 6-tetrahidro-4-hidroxil-	cisz-6-2-2,4-diklór- -6-fenil-metoxil/-fenil] -etenil/-3,4,5,6-tetra- hidro-4-hidroxil-2H-pirén- -2-on	96-98	C 60,77 H 5,10	60,73 5,24
transz-/E/-t-2-2,4- -diklór-6-olkihexil- -metoxil/-fenil -etenil -3,4,5,6-tetrahidro-4- hidroxil-	transz-6-2-2,4-diklór- -6-olkihexil-metoxil/-fe- nil -etil/-3,4,5,6-tetra- hidro-4-hidroxil-2H-pirén- -2-on	154-155	C 59,85 H 6,53	59,87 6,44
transz-/B/-6-2-2,4- -diklór-6-fenoxil-fenil/- -etenil -3,4,5,6-tetra- hidro-4-hidroxil-	transz-6-2-2,4-diklór- -6-fenoxil-fenil/-etil]- -3,4,5,6-tetrahidro-4-hid- roxil-2H-pirén-2-on	olaj	C 59,85 H 4,76	59,84 5,10

2H-Pirán-2-on	V é t e r m é k	Olvasás- pont /°C/	Elemzési számlított %/	eredmények talált %/
transz-6- $\sqrt{2}$ -2,4-di- klór-6- $\sqrt{4}$ -fluor-fenil- metoxi/-fenil -etenil - -3,4,5,6-tetrahidro-4- -hidroxi	transz-6- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$,4-diklór-6- - $\sqrt{4}$ -fluor-fenil-metoxi/-fenil] -etil]-3,4,5,6-tetrahidro-4- -hidroxi-2H-pirán-2-on	151-152	C 58,12 H 4,63	58,13 4,68
transz-6- $\sqrt{2}$ -2-2,4-di- klór-6- $\sqrt{2}$ -fluor-fenil-me- toxi/-fenil -etenil - -3,4,5,6-tetrahidro-4-hid- roxi-	transz-6- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$,4-diklór-6- - $\sqrt{2}$ -fluor-fenil-metoxi/-fenil] -etil]-3,4,5,6-tetrahidro-4- -hidroxi-2H-pirán-2-on	98-100	C 58,12 H 4,63	58,24 4,63
transz-6- $\sqrt{2}$ -2-2,4-di- klór-6- $\sqrt{3}$ -fluor-fenil- metoxi/-fenil -etenil - -3,4,5,6-tetrahidro-4-hid- roxi-	transz-6- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$,4-diklór-6- - $\sqrt{3}$ -fluor-fenil-metoxi/-fenil] -etil]-3,4,5,6-tetrahidro-4- -hidroxi-2H-pirán-2-on	106-115	C 58,12 H 4,63	58,20 4,72

10. példa
 $\text{E/-6-} \left[\text{2-/3,4-Diklór-fenil/-etenil} \right] \text{-3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxil-2H-pirán-2-on előállítása}$

A. lépés $\text{E/-3,4-Diklór-cinnamaldehyd}$ előállítása-diborát, 3,7 g /12,6 millimól/ kadmium-klorid-2,5 mól dimetil-formamid komplex és 5 ml hexametil-foszforsav-amid 100 ml acetonitrilrel készült keverékét mágneses keverő segítségével 5 percen át keverjük, majd a reakcióelegyhez keverés közben gyors ütemben hozzáadjuk 4,7 g /20 millimól/ $\text{E/-3-fenil-2-propenóil-klorid}$ 25 ml acetonitrilrel készült oldatát. A keverést 5 percen át folytatjuk, majd a reakcióelegyet 6 n sósavoldattal kvencseljük és 500 ml vízbe öntjük. A kapott vizes elgyet 200-200 ml dietil-éterrel háromszor extraháljuk, majd az egyesített extraktumot 100 - 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal háromszor mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Ekkor sárga csapadékként a cím szerinti vegyületet kapjuk. Ezt a sárga csapadékot 200 g szilikagél tartalmazó oszlopon kromatografáljuk. Először 500 ml metilén-kloriddal eluálunk, majd az így kapott eluátumot elöntjük. Az ugyanebből az oldószerből további 550 ml-rel végzett eluálás, majd az eluátum bepárlása eredményeképpen 2,2 g /54 %/ mennyiségben 92 - 94 °C olvadáspontu halványsárga csapadék formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum / CDCl_3 /: δ 6,6 /H, dd/ és 9,72 /H, d/

B. lépés $\text{E/-6-} \left[\text{2-/3,4-Diklór-fenil/-etenil} \right] \text{-3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on előállítása}$

Az első példa C. lépésében említett $\text{E/-2,4-diklór-6-/-fenil-metoxil/-cinnamaldehyd}$ helyett ekvimoláris mennyiségben $\text{E/-3,4-diklór-cinnamaldehyd}$ et használva és az 1. példa C - F. lépéseiben ismertetett módon eljárva megfelelő mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk. Transz-izomerjének olvadáspontja 116 - 118 °C.

Elemzési eredmények a $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_3$ képlet alapján:

számított: C % = 54,37, H % = 4,21;

talált : C % = 54,60, H % = 3,96.

11. példa
 $\text{transz-E/-6-} \left[\text{2-/2,4-Diklór-6-fenoxi-fenil/-etenil} \right] \text{-3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on előállítása}$

A. lépés 2,4-Diklór-6-fenoxi-benzaldehyd előállítása
 Keverés közben 1,9 g /10 millimól/ 4,6-diklór-szalicilaldehyd 15 ml metanollal készült oldatához 0,54 g /10 millimól/ nátrium-metilátot adunk, majd az így kapott reakcióelegyet 25

C-on 15 percen át keverjük. Ezután a reakcióelegyhez egyszerre hozzáadjuk 3,16 g /10 millimól/ difenil-jódonium-kloridot, majd az így kapott keveréket visszafolyatós hűtő alkalmazásával 30 órára át forraljuk és ezután vákuumban bepároljuk. A maradékot 100 ml vízben szuszpendáljuk, majd a vizes szuszpenziót 50 - 50 ml dietil-éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumot 50 - 50 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és szűrjük. A szűrletet vákuumban bepárolva a cím szerinti vegyületet kapjuk barna olaj formájában, amely hexánnal végzett eldörzsölés hatására megszilárdul. Az így kapott csapadékot hexánból átkristályosítva 0,8 g /30 %/ mennyiségben 99 - 101 °C olvadáspontu halványsárga tűkristályokat

kapunk.

NMR-spektrum /CDCl₃/: δ 6,68 /H, d/, 7,28 /6H, m/ és 10,58 /H, s/.

Elemzési eredmények a C₁₃H₈Cl₂O₂ képlet alapján:

számított: C % = 58,45, H % = 3,02,
talált: C % = 58,26, H % = 3,01.

D. lépés transz-/E/-6-[2-/2,4-Diklór-6-fenoxi-fenil/-etenil]-3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on előállítás.

Az első példa B. lépésben említett 2,4-diklór-6-/fenil-metoxi/-benzaldehyd helyett ekvimoláris mennyiségben 2,4-diklór-6-fenoxi-benzaldehydet használva és az 1. példa B. - F. lépéseiben ismertetett módon eljárva megfelelő mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk. Transz-izomerjének olvadáspontja 124 - 126 °C.

Elemzési eredmények a C₁₉H₁₆Cl₂O₄ képlet alapján:

számított: C % = 60,17, H % = 4,25,
talált: C % = 60,33, H % = 4,30.

12. példa

A 11. példa A. lépésében említett difenil-jódonium-klorid helyett ekvimoláris mennyiségekben megfelelően helyettesített difenil-jódonium-kloridokat a difenil-jódonium-klorid képlete /C₆H₅/₂I⁺Cl⁻, előállítható a "Reagents for Organic Synthesis" c. könyv 341. oldalán ismertetett módon - a könyv a John Wiley and Sons, Inc. New York-London-Sidney, kiadó gondozásában jelent meg használva és lényegében a 11. példa A. és B. lépésében ismertetett módon eljárva megfelelő mennyiségekben a következő végtermékek állíthatók elő:

A difenil-jódonium-klorid helyettesítője

V é g t e r m é k

4,4'-difluor	transz-/E/-6-[2,4-diklór-6-/4-fluor-fenoxi/-fenil]-etenil]-3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on
2,2'-metoxi	transz-/E/-6-[2- 2,4-diklór-6-/2-metoxi-fenoxi/-fenil]-etenil]-3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on
4,4'-dimetil	transz-/E/-6-[2- 2,4-diklór-6-/4-metil-fenoxi/-fenil]-etenil]-3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on

13. példa

/±/-transz-/E/-6-[2-/2,4-Diklór-fenil/-etenil]-3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on optikai izomereinek rezolválása

A. lépés A diasztereomer amidok /A és B diasztereomerek/ előállítása és szeparálása

2,87 g /10 millimól/ /±/-transz-/E/-6-[2-/2,4-diklór-fenil/-etenil]-3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on 15

ml D-4/- α -metil-benzilaminnal készült oldatát 25 °C-on 18 órán át keverjük, majd 100 ml vízbe öntjük. Az ekkor kapott vizes elegyet 6 n sósavoldattal megsavanyítjuk, majd 100 - 100 ml dietil-éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumot 75 - 75 ml telített nátrium-klorid-oldattal négyszer mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Ekkor 4,1 g mennyiségben csereszínű viszkózus olaj formájában a köztitermék diasztereomer amidok keverékét kapjuk.

A csereszínű viszkózus olaj 3,1 g-ját /7,6 millimól/ 200 g szilikagél tartalmazó oszlopon kromatografáljuk. Először acetont és metilén-klorid 1 : 4 térfogatarányú elegyéből 1200 ml-rel eluálunk, majd az így kapott előeluátumot elöntjük. Ugyanebből az oldószerkelegyből további 1000 ml-rel folytatódólagosan végzett eluálás eredményeképpen kapott eluátumot bepárolva 3,0 g mennyiségben viszkózus olaj formájában a tisztított diasztereomer amidok keverékét kapjuk.

A diasztereomer amidokat egymástól a Waters cég által szállított Prep LC500 típusú oszlopon választjuk el. Az elválasztáshoz két sorbakapcsolt Prep PAK-500 jelzésű szilícium-dioxid elemet használunk, az eluálást acetont és metilén-klorid 1 : 4 térfogatarányú elegyével végezve. Keringtetéses technikát alkalmazva 1,36 g mennyiségben az A diasztereomer és 1,2 g mennyiségben a B diasztereomer különíthető el.

Az A diasztereomer n-butyl-kloridból végzett átkristályosításakor 1,0 g mennyiségben 106 - 108 °C olvadáspontu színtelen darabos kristályokat kapunk.

NMR-spektrum /CDCl₃/: δ 1,47 /3H, d/, 2,33 /2H, d/, 4,30 /H, m/, 5,17 /H, q/ és 7,33 /8H, m/.

Elemzési eredmények a C₂₁H₂₃Cl₂NO₃ képlet alapján

számított: C % = 61,77, H % = 6,68, N % = 3,43;

talált: C % = 61,78, H % = 5,78, N % = 3,50.

A B diasztereomer n-butyl-klorid és petroléter elegyéből végzett átkristályosításakor 55 - 60 °C olvadáspontu halványsárga csapadékot kapunk.

NMR spektrum /CDCl₃/: δ 1,47 /3H, d/, 2,33 /2H, d/, 4,30 /H, m/, 5,17 /H, q/ és 7,33 /8H, m/.

Elemzési eredmények a C₂₁H₂₃Cl₂NO₃ képlet alapján:

számított: C % = 61,77, H % = 5,68, N % = 3,43;

talált: C % = 61,41, H % = 5,87, N % = 3,30.

B. lépés /+/-transz-/E/-6- /2-/2,4-Diklór-fenil/-etenil]-3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on előállítás

Az A. lépésben kapott A diasztereomerből 0,74 g-ot /1,8 millimól/ feloldunk 25 ml, 3,6 ml /3,6 millimól/ n nátrium-hidroxid-oldatot tartalmazó 95 %-os etanolban, majd az így kapott oldatot visszafolyatós hűtő alkalmazásával 54 órán át forraljuk. Ezt követően az oldószeret vákuumban eltávolítjuk, majd a maradékot 100 ml vízben szuszpendáljuk. A vizes szuszpenziót 6 n sósavoldattal megsavanyítjuk, majd 75 - 75 ml dietil-éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumot 50 - 50 ml telített nátrium-klorid-oldattal kétszer mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk, 0,54 g mennyiségben halványsárga olajként a köztitermék savat kapva.

A sárga olaj 150 ml toluollal készült oldatát 3 Å méretű molekulaszitát tartalmazó Soxhlet-berendezésben 5 órán át forraljuk, majd az oldatot vákuumban bepároljuk, sárga csapadék-ként a cím szerinti vegyületet kapva. Ezt azután először dietil-éterből, majd n-butil-kloridból végzett átkristályosítás útján tisztítjuk, 0,11 g /20 %/ mennyiségben 114 - 115 °C olvadáspontu tükrisztályokat kapva.

NMR-spektrum /CDCl₃/: δ 2,03 /2H, m/, 2,73 /2H, m/, 4,46 /H, m/, 5,41 /H, m/, 6,19 /H, dd/, 7,01 /H, d/ és 7,14 - 7,50 /3H, m/.

Elemzési eredmények a C₁₃H₁₂Cl₂O₃ képlet alapján:

számított: C % = 54,37, H % = 4,21;

talált : C % = 54,51, H % = 4,32.

Pajlagos forgatóképesség $[\alpha]_D^{25} = +5,9^\circ /c = 0,425$, kloroform/.

C. lépés /-/-transz-/E/-6- $\left[2\text{-}/2,4\text{-Diklór-fenil/-etenil}\right]\text{-}3,4,5,6\text{-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on}$ előállítása.

Az A. lépésben kapott B diasztereomerből 1,1 g-ot /2,7 millimól/ feloldunk 25 ml, 5,4 ml /5,4 millimól/ n nátrium-hidroxid-oldatot tartalmazó 95 %-os etanolban, majd a kapott oldatot visszafolyató hűtő alkalmazásával 18 órán át forraljuk. Ezt követően az etanolt vákuumban eltávolítjuk, majd a maradékot 100 ml vízben szuszpendáljuk. A vizes szuszpenziót 6 n sósavoldattal megsavanyítjuk, majd 100-100 ml dietil-éterrel kétszer extraháljuk. Az egyesített extraktumot 50 - 50 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölötte szárítjuk, szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk.

A kapott 0,85 g súlyú sárga olaj 150 ml toluollal készült oldatát 3 Å méretű molekulaszitát tartalmazó Soxhlet-berendezésben 5 órán át forraljuk, majd ezután az oldatot vákuumban bepároljuk, a cím szerinti vegyületet kapva sárga csapadék formájában. Az utóbbit n-butil-kloridból kétszer átkristályosítva 0,34 g /44 %/ mennyiségben 114 - 115 °C olvadáspontu fehér tükrisztályokat kapunk.

NMR-spektrum /CDCl₃/: δ 2,03 /2H, m/, 2,73 /2H, m/, 4,46 /H, m/, 5,41 /H, m/, 6,19 /H, dd/, 7,01 /H, d/ és 7,14 - 7,50 /3H, m/.

Elemzési eredmények a C₁₃H₁₂Cl₂O₃ képlet alapján:

számított: C % = 54,37, H % = 4,21

talált : C % = 54,31, H % = 4,26.

Pajlagos forgatóképesség $[\alpha]_D^{25} = -6,6^\circ /c = 0,555$, kloroform/.

14. példa

/+/-transz-6- $\left[2\text{-}\left[2,4\text{-Diklór-6-/fenil-metoxi/-fenil}\right]\text{-etil}\right]\text{-}3,4,5,6\text{-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on}$ optikai izomereinek rezolválása.

A. lépés Diasztereomer amidok /A és B diasztereomerek/ előállítása és elválasztása

A 13. példa A. lépésében említett /+/-transz-/E/-6- $\left[2\text{-}/2,4\text{-diklór-fenil/-etenil}\right]\text{-}3,4,5,6\text{-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on}$ helyett ekvimoláris mennyiségben /+/-transz-6- $\left[2\text{-}\left[2,4\text{-diklór-6-/fenil-metoxi/-fenil}\right]\text{-etil}\right]\text{-}3,4,5,6\text{-tetra}$

hidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-ont, ill. D-/+/- α -metil-benzilamin helyett a megfelelő L-/-/-izomert használva és a 13. példa A. lépésében ismertetett módon eljárva megfelelő mennyiségekben a következő diasztereomer amidokat kapjuk:

A diasztereomer: olvadáspontja 177 - 179 °C

NMR-spektrum /CDCl₃/: δ 1,45 /3H, d/, 2,22 /2H, d/, 2,83 /2H, m/, 3,74 /H, m/, 4,13 /H, m/, 5,04 /2H, s/, 6,86 /H, d/, 7,05 /H, d/, 7,33 /5H, s/ és 7,82 /5H, s/.

Elemzési eredmények a C₂₈H₃₁Cl₂NO₄ képlet alapján:

számított: C % = 65,11, H % = 6,05, N % = 2,71;

talált: C % = 65,28, H % = 6,34, N % = 2,95.

B diasztereomer: olvadáspontja 130 - 132 °C.

NMR-spektrum /CDCl₃/: δ 1,45 /3H, d/, 2,22 /2H, d/, 2,83 /2H, m/, 3,74 /H, m/, 4,13 /H, m/, 5,04 /2H, s/, 6,86 /H, d/, 7,05 /H, d/, 7,33 /5H, s/ és 7,82 /5H, s/.

Elemzési eredmények a C₂₈H₃₁Cl₂NO₄ képlet alapján:

számított: C % = 65,11, H % = 6,05, N % = 2,71;

talált: C % = 65,24, H % = 6,27, N % = 2,88.

B. lépés A /+/-transz-6-{2-[2,4-diklór-6-/fenil-metoxi-/fenil]-etil}-3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on 0,1 mól n-butyl-kloriddal alkotott szolvátjának előállítása

A 13. példa B. lépésében ismertetett módon eljárva, de az ott használt A diasztereomer helyett az előző lépésben ismertetett módon előállított A diasztereomert használva megfelelő mennyiségben a 108 - 112 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum /CDCl₃/: δ 1,91 /4H, m/, 2,61 /2H, m/, 2,93 /2H, m/, 4,30 /H, m/, 4,70 /H, m/, 5,06 /2H, s/, 6,33 /H, d/, 7,02 /H, d/ és 7,43 /5H, s/.

Elemzési eredmények a C₂₀H₂₀Cl₂O₄ · 0,1 C₄H₉Cl képlet alapján:

számított: C % = 60,56, H % = 5,21;

talált : C % = 60,62 H % = 5,46.

Fajlagos forgatóképesség / α _D²⁵ = -17,7 ° /c = 0,1, kloroform/.

15. példa

6-[2-/2,4-Diklór-6-hidroxi-fenil/-etil]-3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on előállítása

A. lépés 6-[2-[2,4-Diklór-6-/2-metoxi-etoxi-metoxi-/fenil]-etil]-3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on előállítása

/E/-6-[2-[2,4-Diklór-6-/2-metoxi-etoxi-metoxi-/fenil]-etenil]-3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-onból kiindulva és a 8. példában ismertetett módon eljárva a lépés cím-adó vegyületét állíthatjuk elő viszkózus aranyszínű olaj formájában.

NMR-spektrum /CDCl₃/: δ 2,63 /2H, d/, 3,36 /3H, s/, 3,55 /2H, m/, 3,8 /2H, m/, 4,35 /H, m/, 4,73 /H, m/, 5,27 /2H, s/ és 7,6 /2H, dd/.

B. lépés 6-[2-/2,4-Diklór-6-hidroxi-fenil/-etil]-3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on előállítása

780 mg /2 millimól/ 6-[2-[2,4-diklór-6-/2-metoxi-

-etoxi-metoxi/-fenil]-etil}-3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on 12 ml metilén-kloriddal készült oldatához 2,4 g /10 millimól/ cink-bromidot adunk, majd az így kapott reakcióelegyet 20 °C-on 2 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal átöblítjük, majd 200 ml dietil-éterrel hígítjuk. Az éteres fázist elválasztása után telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölért szárítjuk, szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot 50 mm átmérőjű, kis nyomású oszlopban közel 150 mm 230 - 400 mesh szemcseméretű szilikagélből álló rétegen kromatografáljuk. Az oszlopot metilén-klorid és acetone 4 : 1 térfogatarányú elegyből 470 ml-rel előzetes eluálásnak vetjük alá, majd ugyanebből az oldószerkelegetből 330 ml-rel eluáljuk. Az eluátum bepárlásakor 100 mg /16 %/ mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk arany színű üveges csapadék formájában. NMR-spektrum /CDCl₃/: δ 2,62 /2H, d/, 4,29 /H, m/, 4,78 /H, m/ és 6,87 /2H, s/

16. példa

6-{2-[2,4-Diklór-6-/4-trifluor-metil-fenil-metoxi/-fenil]-etil}-3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on előállítása

Az 1. példa A. lépésében ismertetett módon eljárva, de az abban használt 4,6-diklór-szalicilaldehid és benzil-bromid helyett 6-[2-/2,4-diklór-6-hidroxi-fenil/-etil]-3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on, ill. 4-trifluor-metil-benzil-bromidot használva a 104-105 °C olvadáspontú cím szerinti vegyület állítható elő.

17. példa

/E/-transz-6-{2-[3,5-Diklór-4'-fluor-2-/1,1'-bifenil/-il]-etenil}-3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on előállítása

A lépés 2,4-Diklór-6-metoxi-benzaldehid előállítása

Az 1. példa A. lépésében ismertetett módon eljárva, de benzil-bromid helyett ekvimoláris mennyiségben metil-jodidot használva a lépés című vegyülete állítható elő 110-111 °C olvadáspontú fehér por formájában.

B. lépés N-/2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil/-2,4-diklór-6-metoxi-benzamid előállítása

Nitrogénatmoszférában intenzív keverés közben vízfürdőn 3 g /15 millimól/ 2,4-diklór-6-metoxi-benzaldehid és 3,6 g /20 millimól/ N-bróm-szukcinimid 30 ml szén-tetrakloriddal készült szuszpenzióját 7 percen át besugározzuk egy 150 Wattos lámpával, majd a kapott zavaros reakcióelegyet 0 °C-ra lehütjük, 30 ml metilén-kloriddal hígítjuk és cseppenként hozzáadjuk 3 ml /30 millimól/ 2-amino-2-metil-propanol 30 ml metilén-kloriddal készült oldatát. Ezután a jeges fürdőt eltávolítjuk, majd a reakcióelegyet 20 °C-on 20 órán át keverjük.

Ezt követően a reakcióelegyet szűrjük, majd a kiszűrt csapadékot további 50 ml metilén-kloriddal mossuk. Az egyesített szűrletet, illetve mosófolyadékot 100 ml vízzel, 100 ml 5 %-os sósavoldattal, 100 ml 5 %-os nátrium-hidroxid-oldattal, 100 ml vízzel és végül telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölért szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepá-

roljuk, a lépés cimdó vegyületét kapva 3,6 g /82 %/ mennyiségben 130 - 132 °C olvadáspontu fehér por formájában. Hexán és toluol 10 : 8 térfogatarányu elegyből végzett kristályosítással analitikailag tiszta, 131 - 132 °C olvadáspontu termék kapható. Elemzési eredmények a $C_{12}H_{15}Cl_2NO_3$ képlet alapján:

számított: C % = 49,33, H % = 5,18, N % = 4,79;
talált: C % = 49,51, H % = 5,27, N % = 4,62.

C. lépés 2-/2,4-Diklór-6-metoxi-fenil/-4,4-dimetil-2-oxazolin előállítás

5,5 g /18,8 millimól/ N-/2-hidroxi-1,1-dimetil-2-oxazolin-2,4-diklór-6-metoxi-benzamidhoz cseppenként hozzáadunk 5,5 ml tionil-kloridot, majd az így kapott keveréket 20 °C-on magnészes keverővel 30 percen át keverjük. Ezt követően 100 ml vízmentes dietil-étert adagolunk, a kapott elegyet további egy óráan át keverjük és a kivált oxazolin-hidrokloridot kiszűrjük. A sötét után 20 %-os nátrium-hidroxid-oldattal kezeljük, majd a kapott bázikus keveréket dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumot magnézium-szulfát fölött szűrjük és bepároljuk, 3,6 g /70 %/ mennyiségben olajat kapva, amely állás közben 47 - 50 °C olvadáspontu kristályokká változik.

Elemzési eredmények a $C_{12}H_{13}Cl_2NO_2$ képlet alapján:

számított: C % = 52,57, H % = 4,78, N % = 5,11;
talált: C % = 52,60, H % = 4,98, N % = 4,99.

D. lépés 2-/3,5-Diklór-4'-fluor-1,1'-bifenil-2-il/-4,4-dimetil-2-oxazolin előállítás

Nitrogénatmoszférában 20 °C-on keverés közben 27,2 g /100 millimól/ 2-/2,4-diklór-6-metoxi-fenil/-4,4-dimetil-2-oxazolin 150 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készült oldathoz cseppenként hozzáadjuk 15,5 g /120 millimól/ 4-fluor-anizolból és 2,9 g /120 millimól/ magnéziumból előállított 4-fluor-fenil-magnézium-bromid 75 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készült oldatát, majd az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 20 óráan át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet telített ammónium-klorid-oldat adagolása után hirtelen lehűtjük, majd 500 - 500 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumot magnézium-szulfát fölött szűrjük, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetát és hexán elegyet használva. Így 85 %-os hozammal a lépés cimdó vegyületét kapjuk, amelynek olvadáspontja 93 - 95 °C. Elemzési eredmények a $C_{17}H_{14}Cl_2FNO$ képlet alapján:

számított: C % = 60,37, H % = 4,17, N % = 4,14;
talált: C % = 60,72, H % = 4,17, N % = 3,89.

E lépés 2-/3,5-Diklór-4'-fluor-1,1'-bifenil-2-il/-3,4,4-trimetil-2-oxazolin-jodid előállítás

Vizfürdőn 4,6 g /13,6 millimól/ 2-/3,5-diklór-4'-fluor-1,1'-bifenil-2-il/-4,4-dimetil-2-oxazolin és 7 ml metil-jodid 30 ml nitro-metánnal készült oldatát 16 óráan át keverjük, majd lehűtése után 200 ml vízmentes dietil-éterrel hígítjuk. Jeges fürdővel végzett újabb hűtést követően a kivált kristályos terméket elkülönítjük, 6 g /92 %/ mennyiségben a lépés cimdó vegyületét kapva, amelynek olvadáspontja 214-216 °C /bomlik/. Acetonitril és dietil-éter 1 : 3 térfogatarányu elegyével végzett

kristályosítás eredményeképpen analitikailag tiszta, 218 - 219,5 °C olvadáspontu /bomlik/ minta nyerhető.

Elemzési eredmények a $C_{18}H_{17}Cl_2FNO$ képlet alapján:

számított: C % = 45,03, H % = 3,57, N % = 2,92;
talált: C % = 44,94, H % = 3,47, N % = 2,83.

F. lépés 3,5-Diklór-4'-fluor-1,1'-bifenil-2-karboxaldehid előállítás

5,9 g /12,3 millimól/ 2-/3,5-diklór-4'-fluor-1,1'-bifenil-2-yl/-3,4,4-trimetil-2-oxazolium-jodid 50 ml etanollal készült és intenzíven kevert szuszpenziójához kis adagokban hozzáadunk 550 mg /18 millimól/ nátrium-bór-hidridet, majd a környezet hőmérsékletén 2 órán át végzett keverést követően a kapott tiszta oldatot 100 ml 3 n sósavoldattal hígítjuk. Az így kapott vizes elegyet vízfürdőn 2 órán át keverjük, majd lehűtjük, 200 ml vízzel hígítjuk és 300 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumot 200 - 200 ml vízzel és ezután telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölötte szárítjuk, szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk, 2,72 g /82 %/ mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapva. Olvadáspontja 66 - 68 °C. Petróléterből végzett kristályosítással analitikailag tiszta, 73 - 74 °C olvadáspontu minta nyerhető.

Elemzési eredmények a $C_{13}H_7Cl_2FO$ képlet alapján:

talált: C % = 58,15, H % = 2,52;
számított: C % = 58,02, H % = 2,62.

G. lépés A példa címadó vegyületének előállítása

Az 1. példa B. lépésének egy további változatánál említett 2,4-diklór-6-/fenil-metoxi/-benzaldehyd helyett ekvimoláris mennyiségben 3,5-diklór-4'-fluor-1,1'-bifenil-2-karboxaldehidet használva és az 1. példa B - F. lépéseiben ismertetett módon eljárva a 121 - 122 °C olvadáspontu cím szerinti vegyület állítható elő.

Elemzési eredmények a $C_{19}H_{15}Cl_2FO_3$ képlet alapján:

számított: C % = 59,86, H % = 3,97;
talált: C % = 59,70, H % = 3,97.

A cím szerinti vegyület cisz-izomerje nagyságrendileg azonos hozammal állítható elő n-butil-kloridból végzett kristályosítással. Olvadáspontja 107 - 108 °C.

18. példa

2-/2,4-Diklór-6-metoxi-fenil/-4,4-dimetil-2-oxazolinból kiindulva, azonban a 17. példa D. lépésében említett 4-fluor-fenil-magnézium-bromid helyett ekvimoláris mennyiségekben a következőkben ismertetett Grignard-reagenseket használva, illetve a 17. példa D. - G. lépéseiben ismertetett módon a következőkben felsorolt végtermékek állíthatók elő:

Grignard-reagens: fenil-magnézium-bromid
végtermék: 113 - 115 °C olvadáspontu /E/-transz-6-[2-/3,5-diklór-1,1'-bifenil-2-yl/-etenil]-3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on

Elemzési eredmények:

számított: C % = 62,83, H % = 4,44;
talált: C % = 62,47, H % = 4,64.

Grignard-reagens: 4- klór-fenil-magnézium-bromid
 végtermék: 116,5 - 118 °C olvadáspontu /E/-transz-6-[2-/3,4',5-triklór-1,1'-bifenil-2-il/-etenil]-3,4,5,6-tetrahid-ro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on

Elemzési eredmények:

számított: C % = 57,48, H % = 3,80;
 talált: C % = 57,07, H % = 3,85.

19. példa

A 3,5-diklór-4'-fluor-1,1'-bifenil-2-karboxaldehid előállítására szolgáló alternatív módszer

A. lépés Bisz-[μ-acetato-0:0']-bisz-[3,5-diklór-2-fenil-imino-metil-fenil-C,N]-dipalládium

Keverés közben 2,5 g /10 millimól/ N-/2,4-diklór-fenil-metilén/-fenilamin és 2,24 g /10 millimól/ palládium/II/-acetát 50 ml ecetsavval készült keverékét visszafolyatós hűtő alkalmazásával egy órán át forraljuk, majd a zavaros oldatot szűrjük és a szűrletet 300 ml vízzel hígítjuk. Így a cím szerinti vegyületet kapjuk 3,9 g /94 %/ mennyiségben vörös csapadék formájában. Ecetsav és víz 7 : 1 térfogatarányu elegyből végzett kristályosítás analitikailag tiszta, 203 - 205 °C olvadáspontu mintát ad.

NMR-spektrum /CDCl₃/: δ 1,73 /3H, s/, 6,50 /H, d, J=1,5 Hz/, 6,97 /2H, m/, 7,12 /H, d, J=1,5 Hz/, 7,33 /3H, m/ és 8,03 /H, s/.

Elemzési eredmények a C₃₀H₂₂Cl₂N₄O₄Pd₂ képlet alapján:

számított: C % = 43,42, H % = 2,67, N % = 3,38;
 talált: C % = 43,54, H % = 2,59, N % = 3,13.

B. lépés 3,5-Fiklór-4'-fluor-1,1'-bifenil-2-karboxaldehid előállítása

Nitrogénatomoszférában szobahőmérsékleten a feni A. lépésben kapott vegyületből 8,29 g /10 millimól/ és 21 g /80 millimól/ trifenil-foszfín 150 ml vízmentes benzollal készült keverékét 30 percen át keverjük. Ezután ugyanilyen körülmények között a kapott oldathoz egyetlen adagban hozzáadjuk 15,4 g /88 millimól/ 4-bróm-fluor-benzolból és 1,94 g /80 millimól/ magnéziumból előállított 4-fluor-fenil-magnézium-bromid 100 ml vízmentes dietil-éterrel készült oldatát. Az így kapott reakcióelegyet ezt követően szobahőmérsékleten egy órán át keverjük, majd hozzáadunk 50 ml 6 n sósavoldatot és a keverést további egy órán át folytatjuk. A reakcióelegyet szűrésekor kapott szűrletet 300 ml dietil-éterrel hígítjuk, majd az így kapott elegyet 100 - 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist ezután újból szűrjük a kivált sárga csapadék eltávolítására, majd a szűrletet ismét 100 - 100 ml telített nátrium-klorid-oldatban kétszer mossuk, magnézium-szulfát fölötte szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot 1000 g szilícium-dioxidot tartalmazó oszlopon kromatografáljuk. Először dietil-éter és hexán 1 : 39 térfogatarányu elegyből 5500 ml-rel előzetes eluálást végzünk, az ekkor kapott eluátumot elöntve. Ezután az eluálást dietil-éter és hexán 1 : 9 térfogatarányu elegyből 5700 ml-rel folytatjuk, az eluátum bepárlásakor 4,5 g /84 %/ mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapva 73 - 74 °C olvadáspontu sárga csapadék formájában.

NMR-spektrum /CDCl₃/: 7,03 - 7,40 /5H, m /, 7,53 /H, d, J=1,5 Hz/ és 10,13 /H, s/

20. példa

A 19. példa A. lépésének címében említett vegyületből kiindulva és ezután a 19. példa B. lépésében ismertetett módon eljárva, de 4-fluor-fenil-magnézium-bromid helyett a következőkben említett Grignard-reagenseket használva a következőkben említett Grignard-reagenseket használva a következőkben felsorolt vegyületek állíthatók elő:

Grignard-reagens: 4-metil-fenil-magnézium-bromid
termék: 3,5-diklór-4'-metil-1,1'-bifenil-2-karboxaldehid
NMR-spektrum: δ 2,40 /3H, s/, 7,13 - 7,40 /5H, m/, 7,50 /H, d, J=1,5 Hz/ és 10,06 /H, s/.

Grignard-reagens: 4-metoxi-fenil-magnézium-bromid
termék: 3,5-diklór-4'-metoxi-1,1'-bifenil-2-karboxaldehid
NMR-spektrum: δ 3,85 /3H, s/, 6,93 - 7,50 /6H, m/ és 10,03 /H, s/.

Grignard-reagens: 3-fluor-fenil-magnézium-bromid
termék: 3,5-diklór-3'-fluor-1,1'-bifenil-2-karboxaldehid
NMR-spektrum: δ 6,93 - 7,60 /6H, m/, és 10,16 /H, s/.

21. példa

Az első példa B. lépésének egyik további változatánál említett 2,4-diklór-6-/fenil-metoxi/-benzaldehyd helyett ekvimoláris mennyiségekben a következőkben említett aldehideket használva, illetve az 1. példa C - F. lépéseiben ismertetett módon eljárva a következőkben felsorolt pirán-2-on-származékok állíthatók elő.

Kiindulási aldehid: 3,5-diklór-4'-metil-1,1'-bifenil-2-karboxaldehid

végtermék: 119 - 119,5 °C olvadáspontu /E/-transz-6- 2-/3,5-diklór-4'-metil-1,1'-bifenil-2-il/-etenil -3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on

Elemzési eredmények:

számított: C % = 63,67, H % = 4,81;

talált : C % = 63,69, H % = 4,88.

Kiindulási aldehid: 3,5-diklór-4'-metoxi-1,1'-bifenil-2-karboxaldehid

végtermék: /E/-transz-6- [2-/3,5-diklór-4'-metoxi-1,1'-bifenil-2-il/-etenil]-3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on

Kiindulási aldehid: 3,5-diklór-3'-fluor-1,1'-bifenil-2-karboxaldehid

végtermék: 130 - 132 °C olvadáspontu /E/-transz-6- 2-/3,5-diklór-3'-fluor-1,1'-bifenil-2-il/-etenil -3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on

Elemzési eredmények:

számított: C % = 59,86, H % = 3,97;

talált : C % = 59,75, H % = 3,94.

22. példa

/±/-transz-6- [2- [2,4-diklór-6-/4-fluor-fenil-metoxi/-fenil] -etil]-3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on optikai izomereinek rezolválása

A. lépés A diasztereomer amidok /A és B sztereomerek/ előállítására és elválasztására

28,3 g /68 millimól/ $\pm$ -transz-6- $\{2-[2,4\text{-diklór-6-/4-fluor-fenil-metoxi/-fenil}]\text{-etil}\}$ -3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on és 16,5 g /136 millimól/ L- α -metil-benzilamin 350 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát visszafolyató hűtő alkalmazásával 20 órán át forraljuk, majd a tetrahidrofuránt vákuumban ledesztilláljuk. A kapott maradékot 500 ml dietil-éterrel keverjük, majd a kivált csapadékot elkülönítjük. Az így kapott A diasztereomert még kétszer 15 - 15 percen át 500 ml, visszafolyató hűtő alkalmazásával forrásban tartott dietil-éterben keverjük, 13,0 g /36 %/ mennyiségben 185 - 188 °C olvadáspontu szintelen csapadékot kapva.

B. lépés $\pm$ -transz-6- $\{2-[2,4\text{-diklór-6-/4-fluor-fenil-metoxi/-fenil}]\text{-etil}\}$ -3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on előállítása

A 13. példa B. lépésében ismertetett módon eljárva, de az ott említett A diasztereomer helyett az előző lépésben kapott A diasztereomert használva a lépés címadó vegyülete állítható elő, amelynek olvadáspontja n-butyl-klorid és petroleter 4 : 3 térfogatarányu elegyből végzett átkristályosítás után 133 - 135 °C.

Elemzési eredmények a $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{FO}_4$ képlet alapján:

számított: C % = 58,12; H % = 4,63;

talált: C % = 58,25; H % = 4,71.

NMR-spektrum / CDCl_3 /: δ 1,53 - 2,20 /5H, m/, 2,66 /2H, m/, 2,93 /2H, m/, 4,36 /H, m/, 4,73 /H, m/, 5,04 /2H, s/, 6,85 /H, d/ és 7,03 - 7,53 /5 H, m/.

Fajlagos forgatóképesség $[\alpha]_D^{25} = +17,8^\circ /c = 1,0, \text{ kloroform/}$.

23. példa

$\pm$ -E/-3R,5S/-7-/3,5-Diklór-4'-fluor-1,1'-bifenil-2-il/-3,5-dihidroxi-6-hepténkarbonsav-ammóniumsó

A. lépés A diasztereomer amidok előállítása és elkülönítése

24. példa A. lépésében említett $\pm$ -transz-6- $\{2-[2,4\text{-diklór-6-/4-fluor-fenil-metoxi/-fenil}]\text{-etil}\}$ -3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on helyett ekvivaláris mennyiségben vett $\pm$ -transz-/E/-6- $\{2-[3,5\text{-diklór-4'-fluor-1,1'-bifenil-2-il/-etenil}]\}$ -3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-onból indulunk ki és az ott ismertetett módon járunk el, akkor a megfelelő A diasztereomert kapjuk 128,5 - 129 °C olvadáspontu szintelen kristályok alakjában.

B. lépés $\pm$ -E/-3R,5S/-7-/3,5-Diklór-4'-fluor-1,1'-bifenil-2-il/-3,5-dihidroxi-6-hepténkarbonsav-ammóniumsó előállítása

A fenti A. lépésében kapott diasztereomerből 6,2 g-ot /12,3 millimól/ feloldunk 600 ml, 60 ml n nátrium-hidroxid-oldatot /60 millimól/ tartalmazó 95 %-os etanolban, majd az így kapott oldatot visszafolyató hűtő alkalmazásával 16 órán át forraljuk. Ezt követően az oldószert vákuumban eltávolítjuk, majd a maradékot 200 ml jéghideg víz és 500 ml dietil-éter elegyében szuszpendáljuk. A szuszpenziót 50 ml 3 n sósavoldattal megsavanyítjuk, majd fázisaira szétválasztjuk. Az éteres fázist egymás után 200 ml jéghideg n sósavoldatban, majd 200 - 200 ml telített nátrium-klorid-oldattal kétszer mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és szűrjük. A hideges éteres szűrleten víz-

mentes ammóniát buborékoltatunk át 2 percen keresztül, majd az így kapott reakcióelegyet 20 °C-on egy órán át intenzíven keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet lassan közel 5 °C-ra lehütjük. Az ekkor végzett szűrés a cím szerinti vegyületet adja 4,3 g /84 %/ mennyiségben, olyan kis méretű szígtelen tükristályok alakjában, amelyek olvadáspontja 105 - 108 °C /bomlik/.

NMR-spektrum /D₆-DMSO/: δ 1,15 /H, m/, 1,41 /H, m/, 1,99 /H, dd/, 2,14 /H, dd/, 3,66 /H, m/, 4,11 /H, dd/, 5,52 /H, dd/, 6,38 /H, d/, 7,23 - 7,42 /5H, m/ és 7,69 /H, d/.

Elemzési eredmények a C₁₉H₂₀Cl₂FNO₄ képlet alapján:

számított: C % = 54,82, H % = 4,84, N % = 3,36;

talált: C % = 55,13, H % = 4,98, N % = 3,07.

Fajlagos forgatóképesség $[\alpha]_D^{27} = +10,75^\circ$ /c = 1,6, viz/.

25. példa

/+/-/4R, 6S/-/E/-6- $\left[\begin{array}{c} 2 \\ 4 \end{array} \right]$ -Fluor-3,3',5-trimetil- $\left[\begin{array}{c} 1,1' \\ 2 \end{array} \right]$ -bifenil-2-il/-etenil- $\left[\begin{array}{c} 3,4,5,6 \\ 4 \end{array} \right]$ -tetrahidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on előállítás

A. lépés N- $\left[\begin{array}{c} 2,4 \\ 4 \end{array} \right]$ -Dimetil-fenil/-metilén]-fenil-amin

53,7 g /0,4 mól/ 2,4-dimetil-benzaldehid, 37,5 g /0,4 mól/ frissen desztillált anilin és 150 ml toluol keverékét Dean-Stark típusú vízszeparátorral ellátott visszafolyató hűtő alkalmazásával 2 órán át forraljuk, majd lehütjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradék 0,2 mmHg nyomáson végzett desztillálásakor a lépés című vegyületét kapjuk 81,3 g /97 %/ mennyiségben 122 - 130 °C-on forró és lehűtésekor megszilárduló sárga olaj formájában.

B. lépés Bisz- $\left[\begin{array}{c} \mu \\ \mu \end{array} \right]$ -acetato-0:0]-bisz- $\left[\begin{array}{c} 3,5 \\ 3,5 \end{array} \right]$ -dimetil-2/-fenil-imino-metil/-fenil-C,N]-dipalládium

Keverés közben 58,7 g /0,28 mól/ N- $\left[\begin{array}{c} 2,4 \\ 4 \end{array} \right]$ -dimetil-fenil/-metilén]-fenilamin és 62,9 g /0,28 mól/ palládium /II/-acetát 1 liter ecetsavval készült keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 1 órán át forraljuk, majd 50 °C-ra lehütjük, szűrjük és a szűrletet 4 liter vízbe öntjük. A vizes elegyet egy éjszakán át keverjük, majd szűrjük. Az így elkülönített csapadékot több adag hideg vízzel mossuk, több órás vákuumszűréssel levegőn és ezután 45 °C-os vákuumkamrában 2 napon át szárítjuk, 101,3 g /97 %/ mennyiségben a lépés című vegyületét kapva narancssárga színű csapadék formájában.

C. lépés 4'-Fluor-3,3',5-trimetil-1,1'-bifenil-2-karboxaldehid

Mágneses keverőruddal, nitrogéngáz bevezetésére szolgáló csővel, 250 ml-es csepegtető tölcserrel és szárítófeltéttel befedett visszafolyató hűtővel felszerelt 1 literes háromnyakú gömblombikba bemértünk 4,5 g /0,185 mól/ magnéziumforgácsot. Ezután nitrogénpárna alatt a lombikot hőpuskával hevítjük, majd szobahőmérsékletre visszahűlni hagyjuk. 35,0 g /0,185 mól/ 5-bróm-2-fluor-toluolt feloldunk 300 ml dietil-éterben, majd az így kapott oldatból 40 ml-t hozzáadunk a magnéziumforgácshoz. A reakció beindítása céljából hőpuskával végzett enyhe melegítés után az éteres oldat megmaradt részét olyan sebességgel adagoljuk a lombikba, hogy a reakcióelegy forrásban maradjon. Így a

beadagolás 1 órát vesz igénybe. A reakcióelegyet ezután a visszafolyatós hűtő alkalmazásával fenntartott forralás közben további 30 percen át keverjük, majd szobahőmérsékletre visszahűtjük.

Eközben egy másik, 3 literes háromnyaku lombikban 1 liter toluolhoz hozzáadunk a B. lépésben ismertetett módon előállított palládiumtartalmú komplexből 45,2 g-ot /0,06 mól/, majd az így kapott keveréket a víznyomok eltávolítása céljából Dean-Stark típusú vízszeparátorral felszerelt visszafolyatós hűtő alkalmazásával 1 órán át forraljuk. A keveréket ezután szobahőmérsékletre hűtjük és nitrogénpárna alatt hozzáadunk 64,0 g /0,24 mól/ trifenil-foszfint. A kapott keveréket 30 percen át keverjük, majd hozzáadjuk az előző bekezdésben ismertetett módon előállított Grignard-reagenst egy csepegtető tölcser segítségével lassú, egyenletes iramban. Az így kapott reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd hozzáadunk 200 ml 6 n sósavoldatot és a keverést további 1 órán át folytatjuk. Az ezt követő szűréskor elkülönített csapadékot több adag toluollal átmoszuk, majd a szűrletet és a mosófolyadékot összeöntjük. Az így kapott toluol-éteres oldatot 200 - 200 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal kétszer mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. Az így kapott 70 g-nyi fekete színű olajat 120 mm-es "Still" oszlopon /1,5 kg 0,038 - 0,043 mm szemcseméretű szilikagéllal van töltve/ kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként 40 térfogat% metilén-kloridból és 60 térfogat% hexánból álló elegyet használva. Két 1000 ml-es és husz 500 ml-es frakciót gyűjtünk. A tiszta termék az 5 - 14. frakciókban található. A 14-17. frakciók a tiszta aldehiden kívül 2,4-dimetil-benzaldehidet tartalmaznak. Így összesen 19 - 21 g mennyiségben /70 %/ halványsárga, 75 - 78 °C olvadáspontú terméket kapunk, amely Silica Gel GF jelzésű lemezen 40 térfogat% metilén-klorid és 60 térfogat% hexán elegyével mint futtatószerrel végzett vékonyrétegkromatográfiás vizsgálatban egyetlen foltot ad. A tiszta szublimált termék olvadáspontja 78 - 80 °C.

D. lépés 3-/4'-Fluor-3,3',5-trimetil-[1,1'-bifenil]-2-il/-2-propenál

Mágneses keverőruddal, nitrogéngáz bevezetésére szolgáló csővel, hőmérővel, szárítófeltétellel lezárt csepegtető tölcserrel és válaszfallal ellátott száraz 1 literes négynyaku gömblombikba bemérjük 68,5 g /0,19 mól/ /Z/-1-etoxi-2-/tributil-sztannil/-etilén 200 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát, majd száraz jeges-acetonos fürdőben lehűtjük. Ezután 25 perc leforgása alatt egy fecskendő segítségével beadagolunk 130 ml 1,48 mólos hexános n-butillitium-oldatot /0,19 mól/, majd az így kapott keveréket nitrogénpárna alatt -75 °C-on 1 órán át keverjük. Ezt követően -75 °C-on a reakcióelegyhez cseppenként, 1 óra leforgása alatt hozzáadjuk 40,7 g /0,168 mól/ 4'-fluor-3,3',5-trimetil-1,1'-bifenil-2-karboxaldehid 150 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát. 10 percen át tartó keverést követően a hűtő fürdőt eltávolítjuk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1,5 órán át keverjük. Ezt követően lassú egyenletes sugárban 150 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk a reakcióelegyhez, majd 500 ml dietil-éter és 500 ml víz között megosztjuk. A fázisok elválasztását követően a vizes fázist kétszer dietil-éterrel extraháljuk, majd az éteres extraktumot összeöntjük, hideg vízzel és ezután telített vizes nátri-

um-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk.

A visszamaradó olajat 200 ml tetrahidrofuránnal felvesszük, majd a kapott oldathoz 25 ml 6 n sósavoldatot adunk és az így kapott elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Az elegyet ezután hideg vízzel higitjuk, majd háromszor dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumokat összeöntjük, hideg vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Az ekkor kapott 120 g-nyi sárgásbarna olajat 140 mm-es "Still" oszlopon, 2,6 kg 0,038 - 0,045 mm szemcseméretű szilikagélt használva kromatográfiásan tisztítjuk. Metilén-klorid és hexán 3 : 1 térfogatarányú elegyével eluálva huszonegy 1 literes frakciót szedünk. A termék legnagyobb része a 11 - 19. frakcióban található. Bepárlás után a kapott olajat 60 ml meleg hexánnal felvesszük, majd az így kapott oldatot beoltjuk és szobahőmérsékletre hűtjük. Ekkor 20,6 g mennyiségben 82 - 85 °C olvadáspontu fehér kristályos anyagot kapunk. A 9. és a 10. frakciót külön kezeljük. Ezek hexánból végzett átkristályosítás után további 3,6 g mennyiségű terméket adnak, így az összhozam 24,2 g /54 %/.

E. lépés /E/-7-/4'-Fluor-3,3',5-trimetil-[1,1'-bifenil]-2-il/-5-hidroxi-3-oxo-6-hepténkarbonsav-metilészter

Keverés közben 5,09 g /0,106 mól/, 50 %-os ásványolajos diszperzió formájú nátrium-hidrid 180 ml vizmentes tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához 0 °C-on /belső hőmérséklet, amelyet 10 °C-os külső hőmérséklettel tartunk fenn/ nitrogénpárna alatt cseppenként hozzáadunk 12,31 g /0,106 mól/ acetecetsav-metilésztert, majd az így kapott oldatot 0 °C-on 15 percen át keverjük és ezután fecskendő segítségével 20 perc leforgása alatt cseppenként hozzáadunk 78,7 ml 0,106 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot /1,40 mól/. 0 °C-on 20 percen át végzett keverést követően a fürdőt jeges-acetonos fürdővel helyettesítjük, majd további 5 percen át keverjük. Ezt követően a D. lépésben ismertetett módon előállított vegyületből 26,5 g /0,099 mól/ 150 ml vizmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát adagoljuk cseppenként 15 perc leforgása alatt olyan sebességgel, hogy a reakcióelegy hőmérséklete 10 °C alatt legyen tartható. Ezután a reakcióelegyet 0 °C-on 30 percen át keverjük, majd 45 ml 6 n sósavoldat lassu adagolásával átöblítjük. A reakcióelegyet ezt követően 300 ml vízzel higitjuk, majd háromszor dietil-éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumokat összeöntjük, majd hideg vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, 38 g mennyiségben olyan sárga olajat kapva, amely Silica Gel GF jelzésű lemezen 5 térfogat% acetontól és 95 térfogat% metilén-kloridból álló futatószerrel végzett vékonyrétegkromatográfiás vizsgálatban egyetlen nagyobb foltot ad $R_f = 0,49$ értékkel.

F. lépés /E/-7-/4'-Fluor-3,3',5-trimetil-[1,1'-bifenil]-2-il/-3,5-dihidroxi-6-hepténkarbonsav-metilészter

Keverés közben 37,5 g /E/-7-/4'-fluor-3,3',5-trimetil-[1,1'-bifenil]-2-il/-5-hidroxi-3-oxo-6-hepténkarbonsav-metilészter 400 ml metanollal készült és 0 °C-ra lehűtött oldatához kis adagokban 10 perc leforgása alatt 1,92 g /0,0507 mól/ nátrium-bór-hidridet adunk. A kapott áttetsző reakcióelegyet 0 °C-on 15 percen át keverjük, majd 300 ml vízzel higitjuk. A reak-

cióelegyet ezután 22 ml 12 n sósavoldattal megsavanyítjuk, miközben hőmérsékletét jeges fürdővel 10 °C alatt tartjuk. 250 - 250 ml dietil-éterrel háromszor végzett extrahálást követően az egyesített extraktumot hideg vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk, 38 g mennyiségben viszkózus olajat kapva. Silica Gel GF jelzésű lemezen 10 térfogat% metilén-kloridból álló futtatószerrel a termék egyetlen nagyobb foltot ad $R_f = 0,21$ értékkel vékonyrétegkromatográfiás vizsgálatban.

G.lépés $\left[\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix} \right]$ -transz- $\left[\begin{smallmatrix} E \\ - \end{smallmatrix} \right]$ -6- $\left[\begin{smallmatrix} - \\ - \end{smallmatrix} \right]$ -4'-Fluor-3,3',5-trimetil- $\left[\begin{smallmatrix} 1,1' \\ - \end{smallmatrix} \right]$ -bifenil]-2-il/-etenil]-3,4,5,6-tetrahidro-4-hidroxil-2H-pirán-2-on

Szobahőmérsékleten 37,7 g / 0,0976 mól / $\left[\begin{smallmatrix} E \\ - \end{smallmatrix} \right]$ -7-4'-fluor-3,3',5-trimetil- $\left[\begin{smallmatrix} 1,1' \\ - \end{smallmatrix} \right]$ -bifenil]-2-il/-3,5-dihidroxil-6-hepténkarbonsav-metilészter és 100 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldat / 0,1 mól / 150 ml metanolal készült oldatát 15 percen át keverjük, majd a metanolt 30 °C-on elpárologtatjuk és a maradékot 600 ml vízzel hígítjuk. A kapott vizes elegyet tömény sósavoldattal megsavanyítjuk, majd 300 - 300 ml dietil-éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumot hideg vízzel és tömény nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, 37 g mennyiségben narancssárga olajat kapva.

Az így kapott nyers olajos diol-sav 300 ml toluollal készült oldatát Dean-Stark típusú vízszeparátorral ellátott visszafolyatós hűtő alkalmazásával felforraljuk. Az ekkor végzett bepárlás eredményeképpen 37 g mennyiségben sárga olajat kapunk, amely a cisz- és transz-laktonok elegye. Ezt a nyers terméket ezután 140 mm-es "Still" oszlopon / amely 0,038 - 0,043 mm szemcseméretű szilikagél tartalmaz / kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként 10 térfogat% acetont és 90 térfogat% metilén-klorid elegyét használva. Miután három 1 literes és huszonöt 500 ml-es frakciót gyűjtöttünk, az eluálást 20 térfogat% acetont és 80 térfogat% metilén-klorid elegyével folytatjuk, hat 1 literes frakciót gyűjtve. Az utóbbiak tartalmazzák a cisz-racemát tulajdonos részét / 84 % /. Az 500 ml-es frakciók közül a 12 - 15. frakciókat összeöntjük, majd bepároljuk, a transz-racemátot kapva halványsárga olaj formájában / nagynyomású folyadékkromatográfiás vizsgálat szerint 90 %-os tisztaságú /. Ezt az olajat azután dietil-éter és hexán elegyből kristályosítjuk, 5 g mennyiségben 115 - 117 °C olvadáspontu csapadékot kapva. Az 500 ml-es frakciókból a 16 - 25. frakciókat is összeöntjük, majd bepároljuk, 12 g mennyiségben halványsárga olajat kapva, amely a transz- és a cisz-racemátok 6 : 4 súlyarányú elegye.

Az így kapott elegyet / 12 g / ujrakromatografáljuk két részletben a Waters cég által szállított "Waters Prep LC500" jelzésű oszlopon, két darab "Prep PAK-500" jelzésű, szilícium-dioxidot tartalmazó töltetű egymásután alkalmazva, illetve eluálószerként acetont és kloroform 1 : 9 térfogatarányú elegyét használva. Így 5 g transz-izomer és 4 g cisz-izomer / mindkettő racemát / különíthető el. A két részletben végrehajtott kromatografálással kapott kapott transz-racemátokat egymással kombinálva 10 g mennyiségben 115 - 117 °C olvadáspontu fehér kristályos csapadékot kapunk. A kromatografáláskor kapott összes cisz-frakciót is egyesítjük, majd állni hagyjuk, amikor 9 g mennyiségű kristályos anyagot kapunk.

H. lépés /3R,5S/-N- $\sqrt{\text{S/-alfa-Metil-benzil}}$ -7-
-/4'-fluor-3,3',5-trimetil- $\sqrt{1,1'$ -bifenil]-2-il/-3,5-dihidroxil-
-6-hepténamid

Nitrogénpárna alatt keverés közben 10 g /28,2 móll/
/+/-transz-/E/-6- $\sqrt{2}$ -/4'-fluor-3,3',5-trimetil- $\sqrt{1,1'$ -bifenil]-
-2-il/-etenil]-3,4,5,6-tetrahidroxil-4-hidroxil-2H-pirán-2-on
és 36,35 ml /34,17 g, 282 millimóll/ /S/-/-/-alfa,metil-benzil-
amin 35 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát enyhe forrásban
tartjuk 16 órán át, majd lehűtjük, 400 ml dietil-éterrel hígít-
juk és egymásután 200 - 200 ml vízzel kétszer, 300 - 300 ml 3 n
sósavoldattal kétszer és 200 - 200 ml telített nátrium-klorid-
oldattal kétszer mossuk. Magnézium-szulfát fölött végzett szá-
rítás és szűrés után a szűrletet bepároljuk, halvány borostyán-
kőszárga színű gyanta formájában a köztitermék diasztereomer ami-
dok elegyét kapva.

A gyantát ezután 100 ml dietil-éterben digeráljuk,
majd a kapott oldathoz addig adunk hexánt, míg az zavarossá vá-
lik. Ekkor beoltjuk, majd 0 °C-ra lehűtjük. Ezt követően szűrés-
sel 1,5 g mennyiségben 110 - 112 °C olvadáspontu csapadék külö-
nithető el. A szűrletet bepároljuk, 12 g gyantát kapva.

A diasztereomer amidek elegyét a Waters cég által
szállított, "Waters Prep LC500" jelzésű oszlopon kromatografál-
juk, két egymásután elhelyezett "Prep PAK-500" jelzésű, szili-
cium-dioxidot tartalmazó töltetet és eluálószerként 80 térfogat%
metilén-klorid és 20 térfogat% acetone elegyét használva. A szét-
választandó elegyet két részre osztjuk és külön-külön kromatog-
rafáljuk. Így két diasztereomert, mégpedig 4,5 g mennyiségben a
110 - 112 °C olvadáspontu /1/ diasztereomert és 3,5 g /52,6 %/
mennyiségben a 86 - 89 °C olvadáspontu /2/ diasztereomert külö-
nithetjük el. A nagynyomású folyadékkromatográfiás vizsgálatban
99 %-os tisztaságúnak bizonyuló /2/ diasztereomer az előállítani
kívánt diasztereomer. A /2/ diasztereomer átkristályosításánál
kapott anyalugokból további 1,9 g /2/ diasztereomer különithető
el.

I. lépés /+/-/4R,6S/-/E/-6- $\sqrt{2}$ -/4'-Fluor-3,3',5-
-trimetil $\sqrt{1,1'$ -bifenil]-2-il/-etenil]-3,4,5,6-tetrahidro-4-
-hidroxil-2H-pirán-2-on

Nitrogénpárna alatt az előző H. lépésben ismerte-
tett módon előállított /2/ diasztereomerekből 3,5 g /7,35 milli-
móll/, 254 ml etanol, 44 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldat
/44 millimóll/ és 44 ml víz elegyével készült oldatát visszafo-
lyató hűtő alkalmazásával 14 órán át forraljuk, majd az oldószert
vákuumban 40 °C-on eltávolítjuk. A maradékot 300 ml jéghideg víz
és 500 ml dietil-éter elegyében feloldjuk, majd a kapott oldatot
lehűtjük és 0 °C-on keverés közben 50 ml 3 n sósavoldatot adunk
lassan hozzá. Az oldószert vákuumban végzett elpárologtatását
követően a visszamaradt anyagot 500 ml toluolban oldjuk, majd
az így kapott oldatot Dean-Stark típusú vízszeparátorral ellá-
tott visszafolyató hűtő alkalmazásával 2 órán át forraljuk. Be-
párláskor sárga olajat kapunk, amelyet 50 mm-es "Still" oszlo-
pon /amely 0,038-0,043 mm szemcseméretű szilícium-dioxidot tar-
talmaz/ kromatográfiásan tisztítunk, az eluáláshoz 10 térfogat%
acetone és 90 térfogat% metilén-klorid elegyét használva és 10
ml-es frakciókat szedve. A 19 - 31. frakciókban található az elő-
állítani kívánt termék, az ezután következő frakciók már a cisz-

laktonnal enyhén szennyezettek. A tiszta frakciókat összeöntjük, majd bepároljuk és a kapott maradékot dietil-éter és hexán elegyből átkristályosítjuk. Így összesen 1,6 g /61 %/ mennyiségben kapjuk a nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés szerint 99,99 %-os tisztaságú, 87 - 89 °C olvadáspontú terméket, amelynek fajlagos forgatóképessége $\alpha_D^{25} = + 40,56^\circ /c = 1,075 \%$, oldószer kloroform/.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az /I/ általános képletű benzol-származékok - a képletben
 - B hidrogénatomot jelent,
 - A jelentése hidroxil-, vagy -OM csoport, vagy
 - A és B együtt vegyértékkötést alkotnak,
 - M jelentése gyógyászatilag elfogadható kation,
 - E vegyértékkötést vagy metilidén-, etilidén, propilidén- vagy etenilidén-csoportot jelent,
 - R₁, R₂ és R₃ egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil-, halogén-/1 - 4 szénatomot tartalmazó/- alkil-, fenil- vagy helyettesített fenilcsoportot jelentenek, és az utóbbi halogénatommal vagy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy halogén-/1 - 4 szénatomot tartalmazó/alkilcsoporttal van helyettesítve, vagy továbbá
 - R₁, R₂ és R₃ egymástól függetlenül -OR₄ csoportot jelentenek,
 - azzal a megkötéssel, hogy R₁, R₂ és R₃ egyidejű jelentése hidrogénatomtól eltérő, és
 - R₄ jelentése hidrogénatom vagy fenil-, halogén-fenil-, fenil-/1 - 3 szénatomot tartalmazó/- alkil-, 1 - 9 szénatomot tartalmazó alkil-, cinnamil-, halogén-/1 - 4 szénatomot tartalmazó/- alkil-, allil-, cikloalkil-/1 - 3 szénatomot tartalmazó/alkil-, adamantil-/1 - 3 szénatomot tartalmazó/alkil- vagy a gyűrűn helyettesített fenil-/1 - 3 szénatomot tartalmazó/alkilcsoport, és az utóbbi helyettesítőként halogénatomot vagy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy halogén-/1 - 4 szénatomot tartalmazó/alkilcsoportot hordoz,
- előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy valamely /XXXIV/ általános képletű aldehid-származékot - a képletben E, R₁, R₂ és R₃ jelentése az /I/ általános képletnél megadott - aldol-kondenzációnak vetünk alá erős bázis jelenlétében egy aceticétsav-/1 - 4 szénatomos/alkilészterrel, a kapott /XLI/ általános képletű vegyület - a képletben R₁, R₂, R₃ és E jelentése az /I/ általános képletnél megadott, míg Alkil 1 - 4 szénatomos alkilcsoportot jelent - 3-oxocsoportját hidroxilcsoporttá redukáljuk, az ekkor kapott /XLII/ általános képletű észterből - a képletben R₁, R₂, R₃ és E jelentése az /I/ általános

képletnél megadott - a szabad savat elszappanosítással felszabadítjuk, a kapott /XLIII/ általános képletű sav - a képletben R_1 , R_2 , R_3 és E jelentése az /I/ általános képletnél megadott - karboxilcsoportját 6-helyzetű hidroxilcsoportjával laktonizáljuk, kivánt esetben a kapott /XLIV/ általános képletű lakton - a képletben R_1 , R_2 , R_3 és E jelentése az /I/ általános képletnél megadott E helyettesítőjében lévő kettőskötést redukáljuk, ezután a cisz- és a transz-racémátokat elválasztjuk egymástól, a racémákból a 4 R transz-enantiomert elkülönítjük, kivánt esetben az így kapott, A és B helyén vegyértékkötést tartalmazó /I/ általános képletű vegyület laktongyűrűjét hidrolitikus hasításnak vetjük alá és egy így kapott, B helyén hidrogénatomot és A helyén hidroxilcsoportot hordozó /I/ általános képletű vegyületet A helyén -OM csoportot hordozó sóvá alakítunk ismert módon.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy olyan /XXXIV/ általános képletű kiindulási vegyületet használunk, amelyben E etilidén- vagy etenilidén-csoportot jelent, R_1 jelentése 2-helyzetű halogénatom, R_2 4-helyzetű halogénatomot jelent és R_3 jelentése 6-helyzetű halogén-fenil-, halogén-fenoxi- vagy halogén-fenil-/1 - 3 szénatomot tartalmazó/alkoxycsoport.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy /XXXIV/ általános képletű kiindulási vegyületet használunk, amelyben R_1 és R_2 klóratomot jelentenek, míg R_3 és E jelentése a 2. igénypontban megadott.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy olyan /XXXIV/ általános képletű kiindulási vegyületet használunk, amelyben E etinilidén- és R_3 4-fluor-fenilcsoportot jelent, míg R_1 és R_2 jelentése a 3. igénypontban megadott.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy olyan /XXXIV/ általános képletű kiindulási vegyületet használunk, amelyben E etilidén- vagy etenilidén-csoportot, R_1 2-helyzetű 1 - 4 szénatomos alkilcsoportot vagy halogénatomot és R_3 6-helyzetű halogén-fenil-/1 - 3 szénatomos/-alkoxi-, halogén-fenoxi- vagy halogén- és/vagy 1 - 4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoportot jelent.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy olyan /XXXIV/ általános képletű kiindulási vegyületet használunk, amelyben R_1 és R_2 klóratomot vagy metilcsoportot jelentenek, míg R_3 és E jelentése az 5. igénypontban megadott.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy olyan /XXXIV/ általános képletű kiindulási vegyületet használunk, amelyben R_3 4-fluor-fenil- vagy 3-metil-4-fluor-fenilcsoportot és E etilidén-csoportot jelent, míg R_1 és R_2 jelentése a 6. igénypontban megadott.

8. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy egy, az 1. igénypont

szerinti eljárással előállított /I/ általános képletű vegyület - a képletben

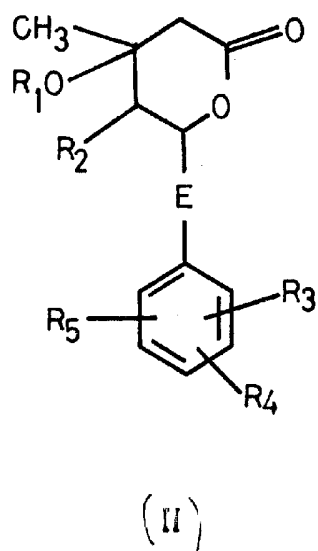
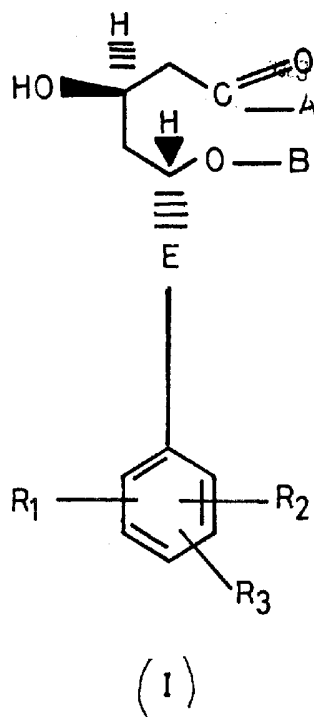
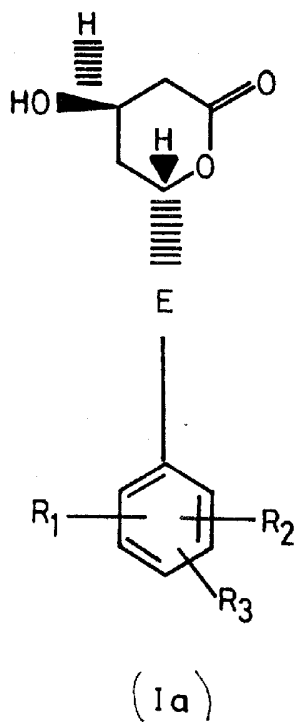
- B hidrogénatomot jelent,
 A jelentése hidroxil-, vagy -OM csoport, vagy
 és B együtt vegyértékkötést alkotnak,
 M jelentése gyógyászatiilag elfogadható kation,
 E vegyértékkötést vagy metilidén-, etilidén-, propilidén- vagy etenilidén-csoportot jelent,
 R_1 , R_2 és R_3 egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil-, halogén-/1 - 4 szénatomot tartalmazó/alkil-, fenil- vagy helyettesített fenilcsoportot jelentenek, és az utóbbi halogénatommal vagy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy halogén-/1 - 4 szénatomot tartalmazó/alkilcsoporttal van helyettesítve, vagy továbbá
 R_1 , R_2 és R_3 egymástól függetlenül -OR₄ csoportot jelentenek,
 azzal a megkötéssel, hogy R_1 , R_2 és R_3 egyidejű jelentése hidrogénatomtól eltérő, és
 R_4 jelentése hidrogénatom vagy fenil-, halogén-fenil-, fenil-/1 - 3 szénatomot tartalmazó/alkil-, 1 - 9 szénatomot tartalmazó alkil-, cinnamil-, halogén-/1 - 4 szénatomot tartalmazó/alkil-, allil-, cikloalkil-/1 - 3 szénatomot tartalmazó/alkil-, adamantil-/1 - 3 szénatomot tartalmazó/alkil- vagy a gyűrűn helyettesített fenil-/1 - 3 szénatomot tartalmazó/alkilcsoport, és az utóbbi helyettesítőként halogénatomot vagy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy halogén-/1 - 4 szénatomot tartalmazó/alkilcsoportot hordoz,

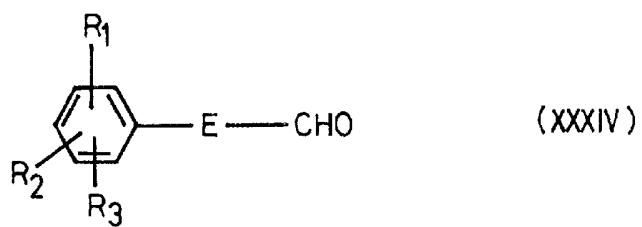
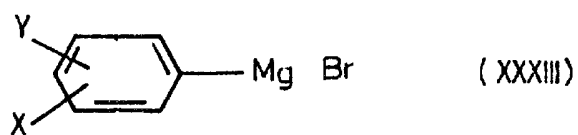
a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokkal összekeverve ismert módon gyógyászati készítménnyé alakítunk.

 11 db rajz

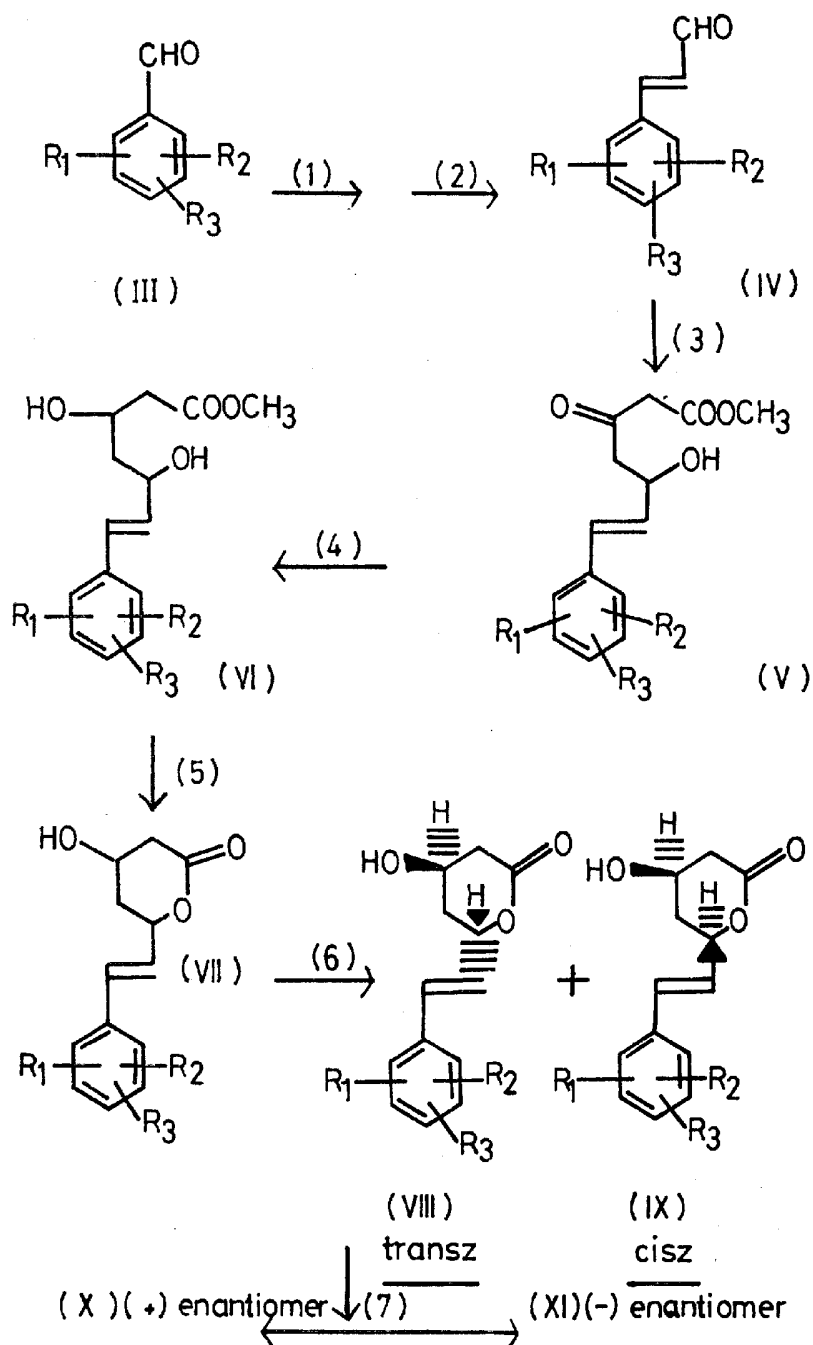
F.k.: Himer Zoltán
 Országos Találmányi Hivatal

 KÓDEX

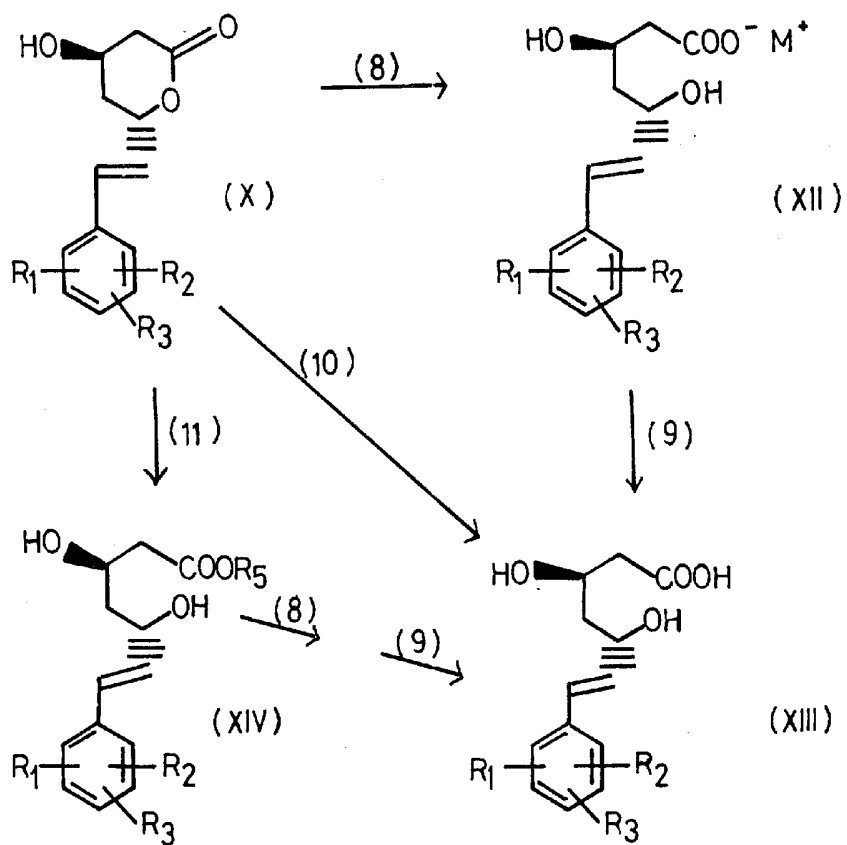




A reakcióvázlat

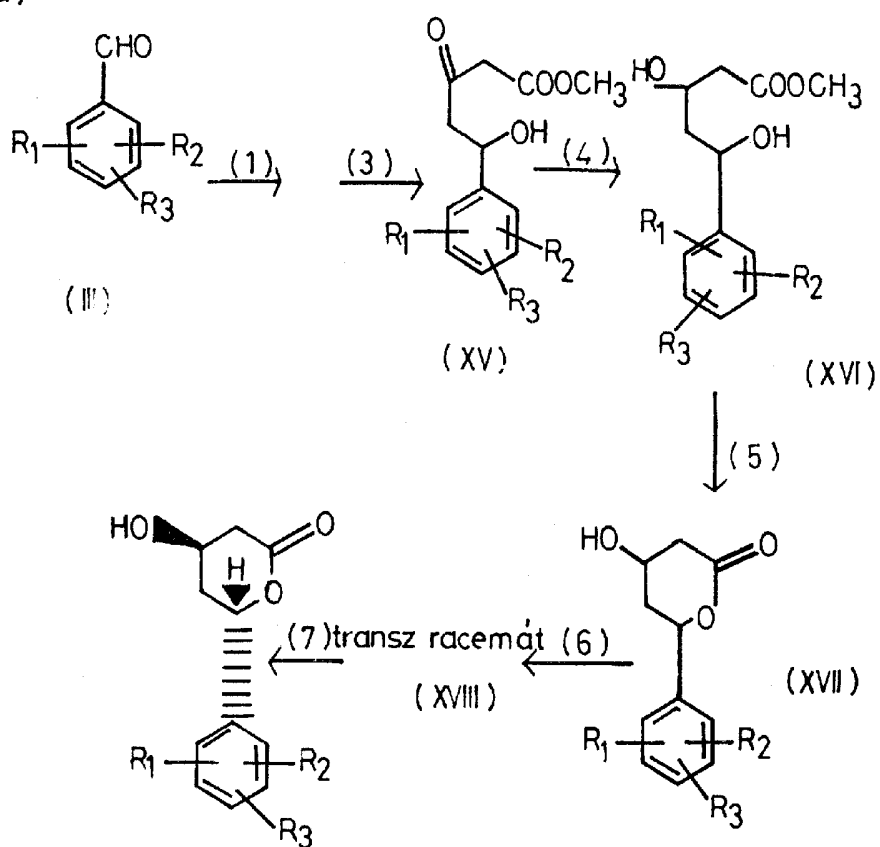


B reakcióvázlat



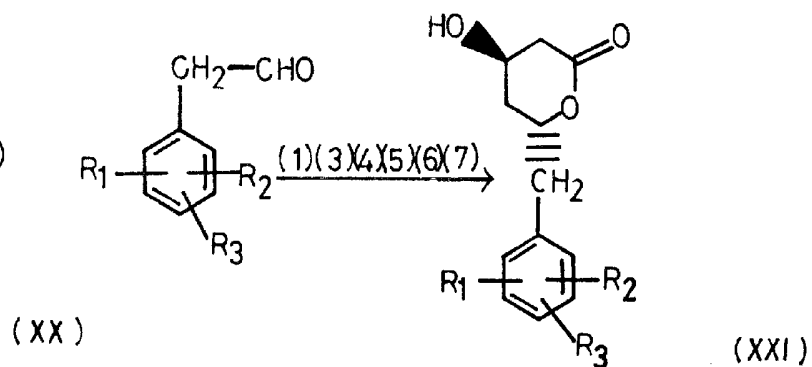
C reakcióvázlat

a)

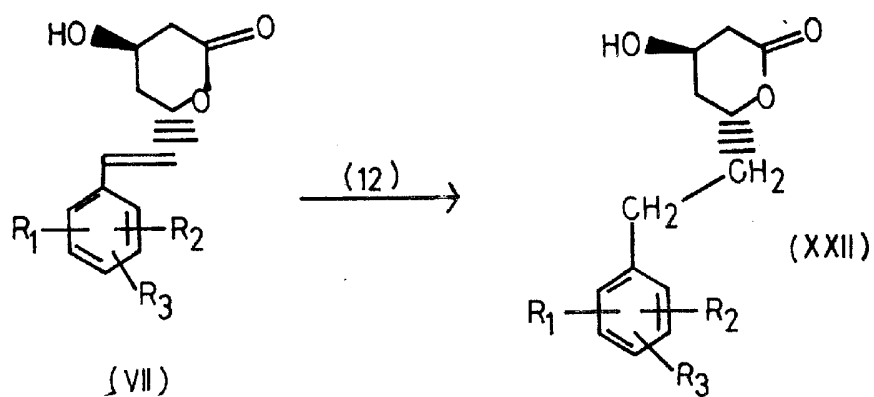


(XIX) 4 R transz enantiomer

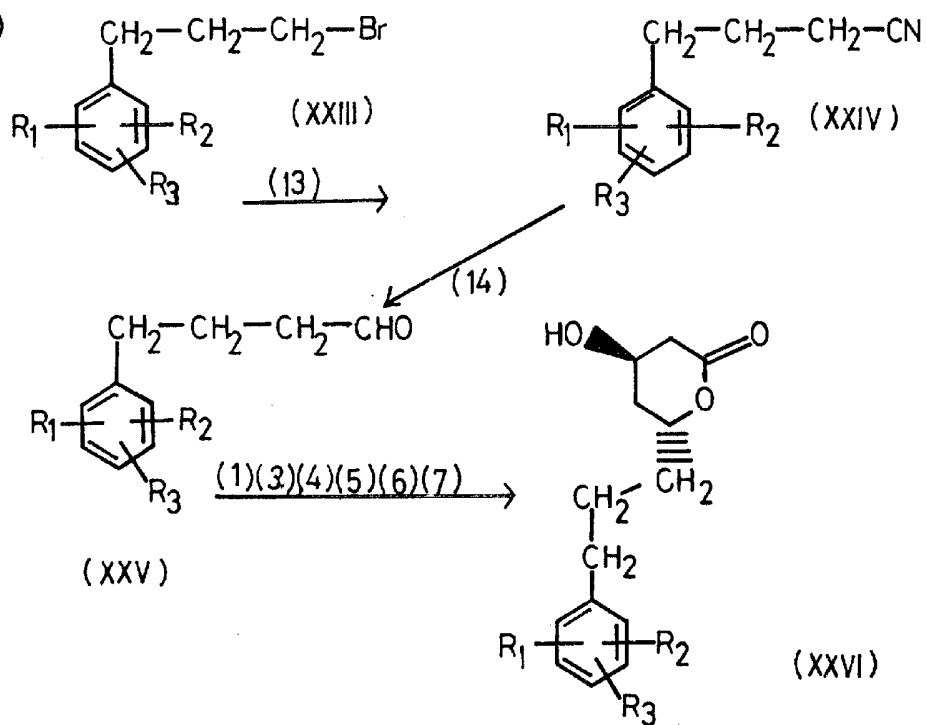
b)



c)

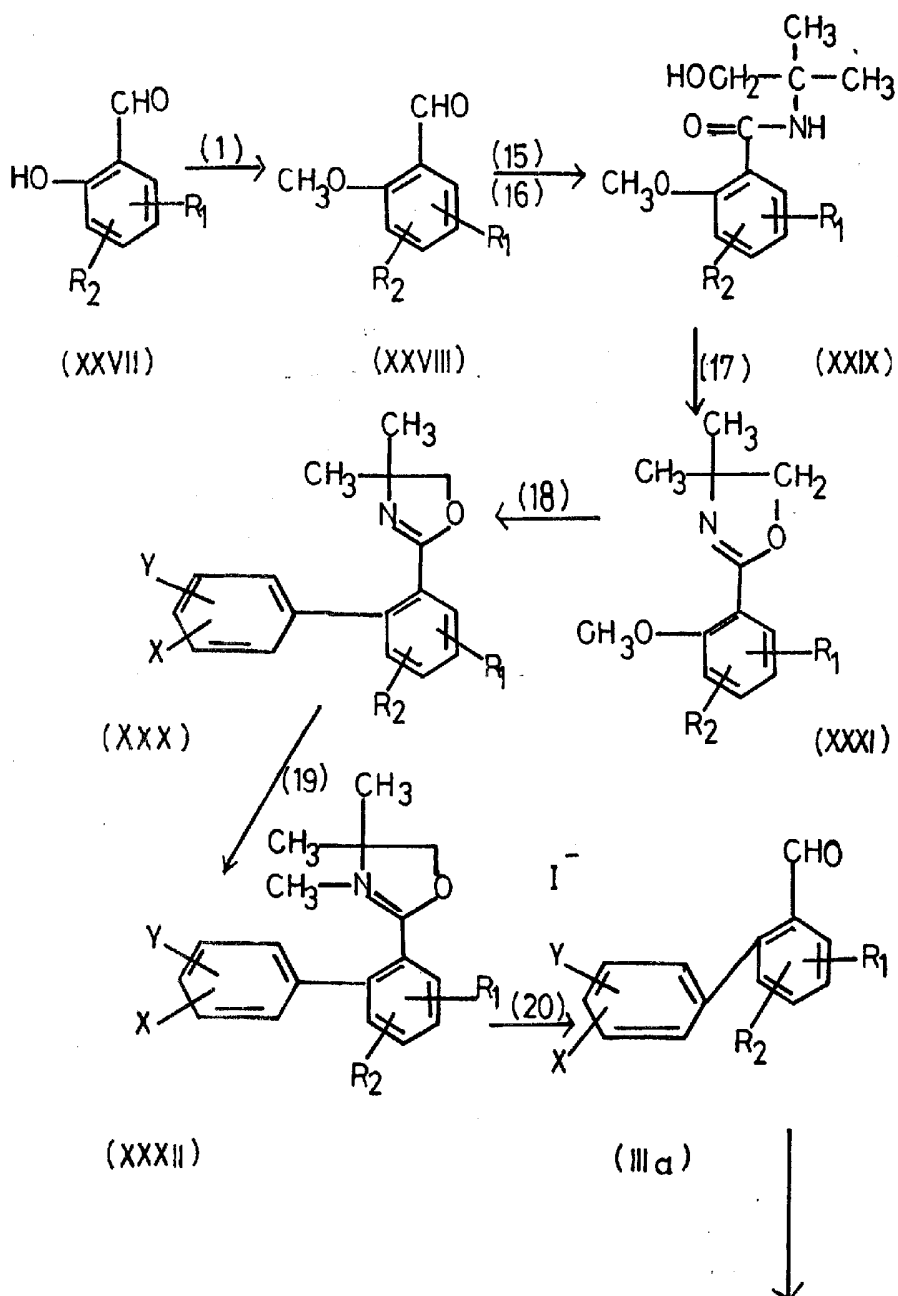


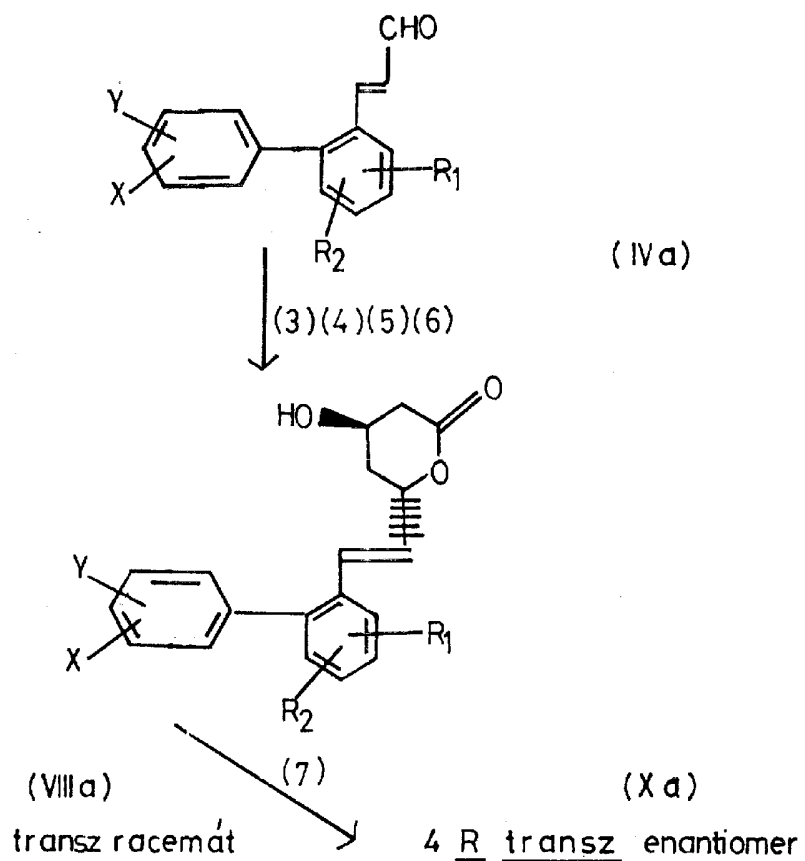
d)



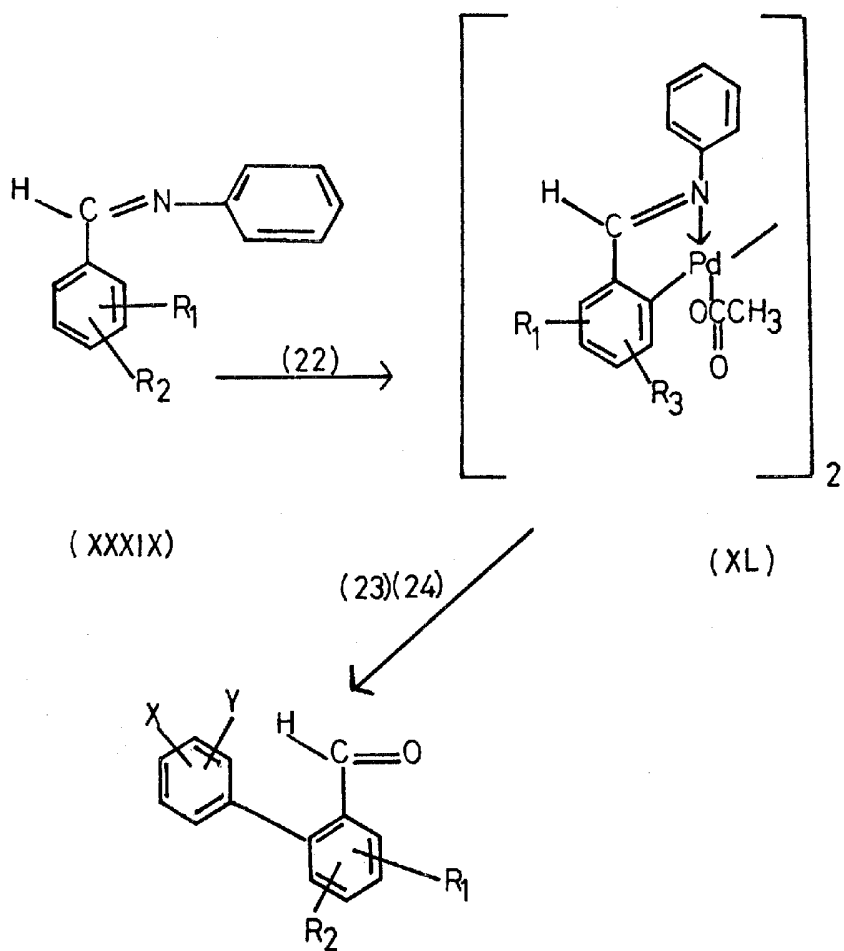
D reakcióvázlat

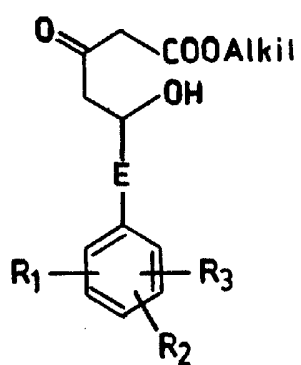
11/7



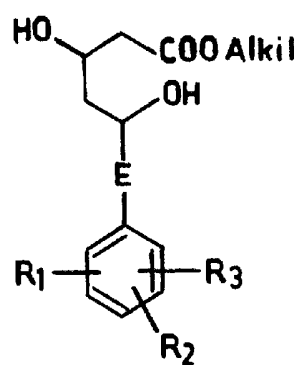


E reakcióvázlat

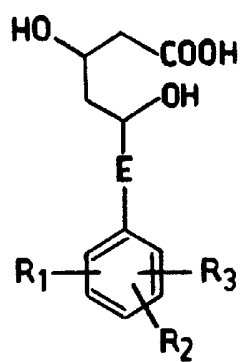




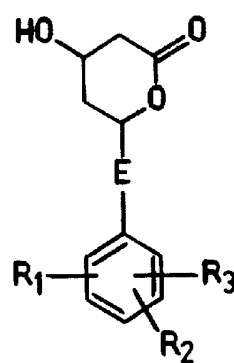
(XLI)



(XLII)

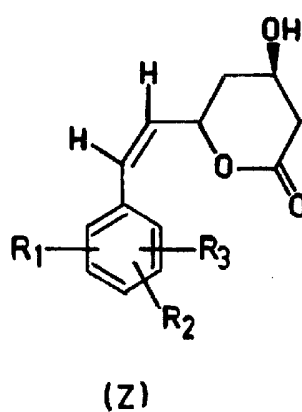
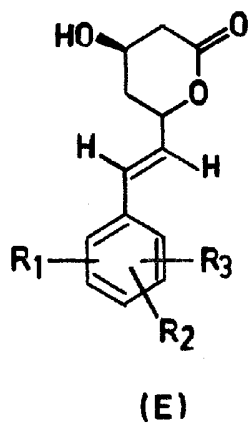


(XLIII)

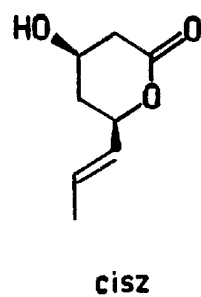
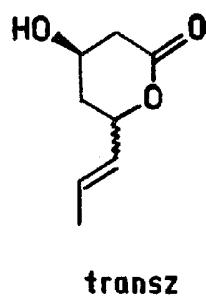


(XLIV)

(i) ábra



(ii) ábra



(iii) ábra

