(19) HU

MAGYAR NÉPKÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) 196048 B

Nemzetközi osztályjelzet: (51) NSZO,

C 07 C 39/18
C 07 C 33/28
A 61 K 31/05

A bejelentés napja: (22) 1986. V. 21. (21) 2148/86

A bejelentés elsőbbsége: (33) DE
(32) 1985. V. 24.
(31) P 35 18 655.0

A közzététel napja: (41) (42) 1987. XII. 28.

Megjelent: (45) 1989. 09. 04.

Országos Találmányi Hivatal Szabadalmi Tár. TULAJDONA

Feltaláló(k): (72)

dr. Zimmer Oswald, Düren, dr. Vollenberg Werner, Prof. dr. Winter Werner, dr. Kiesewetter Erwin, dr. Loschen Gerriet, Stolberg, dr. Seipp Ulrich, Aachen, DE

Szabadalmas: (71)

Grünenthal GmbH., Stolberg, DE

(54) **Eljárás új fenol-származékok és ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására**

(57)KIVONAT

A találmány (I) általános képletű új fenol-származékok előállítására vonatkozik.

A képletben

A és B azonos vagy különböző lehet és jelentésük -C≡C-, cisz -CH=CH- vagy transz -CH=CH- csoport,

R_1 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, fenilcsoport vagy cikloalkilcsoport,

R_2 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport,

R_3 jelentése hidrogénatom, acetil- vagy propionilcsoport,

R_4 jelentése hidrogénatom, acetil- vagy propionilcsoport vagy alkilcsoport,

R_5 $-COOR_{10}$ általános képletű csoport, ahol

R_{10} hidrogénatomot vagy alkilcsoportot jelent, vagy (B) általános képletű csoport, ahol

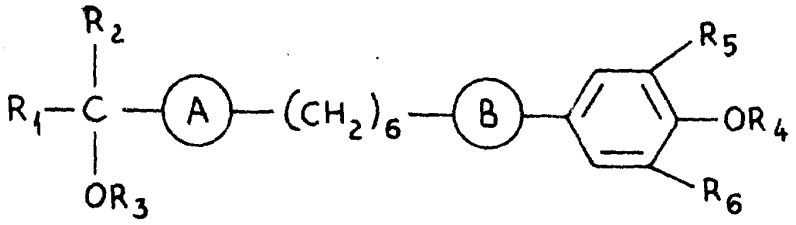
R_{11} és R_{12} azonos vagy különböző lehet és jelentésük hidrogénatom vagy 2-hidroxi-etil-csoport, vagy

R_{11} és R_{12} együtt $-(CH_2)q-$ csoportot képeznek és q értéke 4, 5 vagy 6, vagy hidroxil-, acetoxi- vagy propioniloxicsoport vagy alkoxicsoport vagy R_5 és $-OR_4$ együtt metiléndioxicsoportot képeznek és

R_6 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, acetoxi- vagy propioniloxicsoport vagy alkilcsoport vagy alkoxicsoport.

Az (I) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy az alifás láncot megfelelő acetilén-vegyületekből, illetve azokból leszármaztatható fém-származékokból, valamint pl. alkil- vagy aril-halogenidekből kiindulva, adott esetben réz(I)- és/vagy palládium-katalizátor jelenlétében, vagy Wittig-reakcióval – előnyösen a megfelelő foszforánok és aldehidek reagáltatásával – kialakítjuk. Az R_5 csoportot végül pl. más kívánt karboxil-csoport származékká alakíthatjuk. Az A és B csoportot az eljárás során katalitikus hidrogénezéssel átalakíthatjuk.

Az (I) általános képletű új fenol-származékok specifikus hatású, megfelelő stabilitású 5-lipoxigéngáz-inhibitorok és a gyógyászatban leukotirének közvetítő működésével összefüggő patológiás állapotok kezelésére és megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására alkalmazhatók.



(I)

Találmányunk új fenol-származékok előállítására vonatkozik.

Többszörösen telítetlen magasabb szénatomszámú zsírsavak (pl. arachidonsav) az ember és emlősállatok anyagcseréjében a Slow reacting Substance of Anaphylaxis (SRS-A) néven is ismert vegyület-család, a fiziológiai szempontból fontos eikozanoidok (pl. posztaglandinok és leukotriének) enzimatikusan katalizált képződésénél szubsztrátumként szolgálnak. A prosztaglandinok képződését a ciklo-oxigenéz (más néven prosztaglandin-szintézis), míg a leukotrién-képződést az 5-lipoxigenáz katalizálja.

A prosztaglandinok a szervezetben egy sor kívánatos hatást fejtenek ki. Ezzel szemben ismeretes, hogy a leukotriének, illetve a SRS-A allergiás reakciók, hörggörcsök, gyulladások, asztma és számos más nemkívánatos folyamat kialakulásáért felelősek. Ezért kívánatos olyan, kémiailag és a metabolizmus szempontjából stabil vegyületek előállítása, amelyek a prosztaglandin-képződést nem befolyásolják, ugyanakkor azonban az 5-lipoxigenázt lehetőleg szelektíven, illetve specifikusan gátolják és a nemkívánatos leukotriének képződését megakadályozzák.

Azt találtuk, hogy bizonyos, a 4-helyzetben telítetlen 11-hidroxi-alkil-csoportot tartalmazó fenil-származékok kémiailag és a metabolizmus szempontjából a gyógyászati felhasználás céljainak megfelelően stabilak és az 5-lipoxigenázt specifikusan gátolják.

Találmányunk tárgya eljárás (I) általános képletű fenol-rászmazékok előállítására

– a képletben

A és B azonos vagy különböző lehet és jelentésük -C≡C-, cisz -CH=CH- vagy transz -CH=CH- csoport,

R_1 jelentése hidrogénatom, egyenesláncú 1–6 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport vagy 5–7 szénatomos cikloalkilcsoport,

R_2 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport,

R_3 jelentése hidrogénatom, acetil- vagy propionil-csoport,

R_4 jelentése hidrogénatom, acetil- vagy propionil-csoport vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport,

R_5 jelentése $-COOR_{10}$ általános képletű csoport, ahol R_{10} hidrogénatomot vagy 1–5 szénatomos alkilcsoport jelent, vagy

(B) általános képletű csoport, ahol

R_{11} és R_{12} azonos vagy különböző lehet és jelentésük hidrogénatom vagy 2-hidroxi-etil-csoport, vagy

R_{11} és R_{12} együtt $-(CH_2)_q$ csoportot képeznek és q értéke 4, 5 vagy 6, vagy

hidroxil-, acetoxi- vagy propionilcsoport vagy 1–3 szénatomos alkoxicsoport vagy R_5 és $-OR_4$ együtt metiléndioxicsoportot képeznek és

R_6 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, acetoxi- vagy propioniloxicsoport vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport vagy 1–3 szénatomos alkoxicsoport.

Előnyösen azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben A és B azonos és jelentésük előnyösen -C≡C- vagy cisz -CH=CH- csoport. Amennyiben A és B eltérő jelentésű, B előnyösen -C≡C- csoportot képvisel.

R_4 jelentése előnyösen hidrogénatom.

Az (I) általános képletű vegyületek fenti előnyös csoportjai az alábbi általános képleteknek felelnek meg.

1) Az A és B helyén -C≡C- csoportot tartalmazó vegyületek az (I') általános képlettel jellemezhetők.

2) Az A és B helyén cisz -CH=CH- csoportot tartalmazó vegyületek az (I'') általános képletnek felelnek meg.

3) Az eltérő A és B csoportokat és B helyén -C≡C- csoportot tartalmazó vegyületek az (I''') általános képlettel jellemezhetők.

A fenti képletekben R_1, R_2, R_3, R_5, R_6 és A jelentése a fent megadott.

Különösen előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek azok az (I) illetve (I'), (I'') és (I''') általános képletű vegyületek, amelyekben R_2 és R_3 jelentése hidrogénatom, R_1 jelentése előnyösen hidrogénatom, egyenesláncú 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy fenil- vagy ciklohexilcsoport.

R_5 jelentése előnyösen (B) általános képletű csoport – ahol R_{11} és R_{12} a fent megadott, vagy 1–3 szénatomos alkoxicsoport – előnyösen metoxicsoport – vagy hidroxilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek az 5-lipoxigenáz aktivitását specifikusan gátolják. Ezt a hatást in vitro kísérletekkel igazoljuk.

Az 5-lipoxigenáz gátlásának meghatározása céljából bazofil leukémiás patkány-leukocitákat in vitro tenyésztünk és kb. 16^6 sejt/ml sejtsűrűség elérése után a tápközegtől 400 g mellett centrifugálással elválasztunk. A maradékot 50 millimólos kálium-foszfát-pufferben (pH 7,4) szuszpendáljuk, a sejtszám $1{,}5\ 10^7$ sejt/ml.

A kapott szuszpenzió 1–1 ml-es mennyiségét indometacinnal (10 μmól) és kalcium-kloriddal (2 millimól) elegyítjük és a tesz-vegyület jelenlétében vagy anélkül radioaktív jelzett arachidonsavval és kalcium-Ionofor A 23 187-el szobahőmérsékleten 5 percen át inkubáljuk. Az elegyet pH 5 értékre savanyítjuk, majd az 5-lipoxigenáz hatására képződő arachidonsav-metabolitokat etil-acetáttal extraháljuk és leukotriének számára megfelelő futtató-rendszerrel vékonyréteg-kromatográfiás úton szétválasztjuk (Jakschik és tsai: Biochem. Biophys. Res. Commun. 102, 624 /1981/). A különböző metabolitok közötti radioaktivitás-eloszlást vékonyréteges scanner segítségével mérjük. Az IC_{50}-I értéket (azaz az 5-lipoxigenáz 50%-os gátlásához szükséges koncentrációt) oly módon határozzuk meg, hogy az 5-lipoxigenáz-termékek (5-HETE és LTB_4) százalékos képződési arányát összevetjük a betáplált összradioaktivitás, illetve (I) általános képletű teszt-vegyület mennyiségével, illetve koncentrációjával.

Az (I) általános képletű vegyületeknek a ciklooxigenáz-aktivitásra kifejtett hatását kálium-foszfát-pufferben (50 millimól, pH 7,5) szuszpendált birkaondó-hólyagmikroszómák segítségével határozzuk meg, a teszt-vegyülettel és ^{14}C jelzett arachidonsavval szobahőmérsékleten végzett 10 perces inkubálás útján. Jégecet hozzáadása után etil-acetáttal extraháljuk és az extraktumok bepárlása után kapott maradékot kovasavgél-vékonyréteglemezeken 50:50:1 arányú éter-hexán-jégecet eleggyel szétválasztjuk. A képződő prosztaglandinok, illetve a változatlan arachidonsav radioaktivitás-eloszlását meghatározzuk és az egyes teszt-vegyületek IC_{50}-II értékét kiszámítjuk (ez a ciklooginezáz 50%-os gátlását előidéző dózis).

Az I. táblázatban a találmányunk szerinti eljárással előállítható vegyületek egyes képviselőinek hatását az

$\frac{IC_{50}\ II}{IC_{50}\ I}$

hányados segítségével fejezzük ki.

I. táblázat

A példa sorszáma	IC_{50} (μmól) érték 5-lipoxigenáz (I) gátlása	Ciklooxigenáz (II) gátlása	Hányados
7.	0,15	38	253,3
9.	0,31	28	90,3
13.	0,35	31	88,6
14.	0,21	25	119,1
15.	0,32	>100	>320,0
16.	0,28	37	132,1
18.	0,1	38	380,0
22 c.	2,9	130	44,8
22 d.	2,8	180	64,3

A fenti adatok igazolják, hogy a ciklooxigenáz IC_{50} gátlási értékei legalább 50-szer magasabbak az 5-lipooxogenáz IC_{50} gátlási értékeinél, így tehát az (I) általános képletű vegyületek specifikusan gátolják az 5-lipooxigenázt.

Az (I) általános képletű vegyületek tehát a többszörösen telítetlen zsírsavak metabolizmusára kedvező hatást fejtenek ki és különösen előnyös az 5-lipoxigenáz arachidonsav-metabolitjainak (pl. 5-hidroxi-peroxi-eikozatetraénsav /5-HPETE/, 5-hidroxi-eikozatetraénsav /5-HETE/, illetve SRS-A) képződésére gyakorolt gátló hatás. Az (I) általános képletű új fenol-származékok fenti tulajdonságaik révén ember és emlősök szervezetében számos értékes fiziológiai hatást fejtenek ki, így pl. antiallergiás antianafilaktikus, antiflogisztikus, asztmaellenes, vérnyomáscsökkentő és keringésjavító (koronáris és agyi keringés) hatással rendelkeznek, csökkentik a leukocita-aggregációt, illetve a leukocitatrombózis-képzést stb.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag értékes tulajdonságait az alábbi állatkísérletekkel is igazoljuk:

Sprague-Dawley patkányokon 0,1 ml kaolin-szuszpenzió (100 mg/ml) szubplantáris befecskendezésével ödémát idézünk elő és a mancstérfogatot plethizmometriásan óránként mérjük.

Az ödéma előidézése után 3 órával a kísérleti állatoknak a teszt-vegyület 5 ml 1%-os nátrium-karboxi-metil-cellulóz-oldattal képezett szuszpenzióját (1 kg állattestsúlyra vonatkoztatva) intraperitoneálisan beadjuk. A teszt-vegyület ödémagátló hatását a mancstérfogatnak a tesz-vegyület beadása előtt közvetlenül mért értékhez viszonyított változásával fejezzük ki. Az eredményeket a II. táblázat tartalmazza. (A 100% feletti értékek azt jelentik, hogy az ödématérfogat a kiindulási érték alá csökkent).

II. táblázat

Teszt-vegyület, a példa sorszáma	Dózis (mg/kg)	%-os gátlás (maximális érték)	Teszt-vegyület beadása után eltelt idő (óra)
7.	46,4	65	1
	100,0	164	1
14.	46,4	68	1
	100,0	127	2
15.	100,0	73	2
16.	100,0	54	1

Másik kísérlet szerint a teszt-vegyületet (0,1 ml 1%-os nátrium-karboxi-metil-cellulóz-oldatban oldva) az ödémát kiváltó kaolin-injekcióval (1 mg kaolin, mancsonként) egyidejűleg adjuk be. Az ödémagátlás illetve ödémaképződés maximális értékeit mérjük és az eredményeket a III. táblázatban foglaljuk össze.

III. táblázat

Teszt-vegyület, a példa sorszáma	%-os gátlás (maximális érték)	A teszt-vegyület beadása után eltelt idő (óra)
7.	36	2
5.	61	3
14.	46	2
15.	64	5
16.	45	7

A fenti táblázatból az is látható (különösen a 15. és 16. példa szerinti vegyületeknél az 5. illetve 7. óra után mért maximális értékekből), hogy a találmányunk szerinti eljárással előállítható új vegyületek metabolikus lebontással szemben meglehetősen stabilak és ezért hatásukat hosszú időn át megtartják.

Az (I) általános képletű új vegyületek stabilitása és hatása megfelel a gyógyászati alkalmazhatóság követelményeinek. E vegyületek a gyógyászatban pl. antiallergiás, antianafilaktikus, antiflogisztikus, asztmaellenes, antihipertenzív és trombózisellenes szerek, valamint iskémiás szívinfarktus, a koronária és/vagy agyi artériák zavarainak megelőzésére és kezelésére szolgáló szerek előállítására alkalmazhatók.

A találmányunk szerinti eljárással előállítható új fenol-származékok toxicitása csekély és toxikus tünetek csak a gyógyításhoz, illetve megelőzéshez szükségesnél messze magasabb dózisokban jelentkeznek. Az (I) általános képletű vegyületek a humán- és állatgyógyászatban egyaránt alkalmazhatók, egy vagy több (I) általános képletű vegyületet tartalmazó gyógyászati készítmények alakjában. A betegnek beadandó hatóanyag mennyisége több tényezőtől – pl. a beteg testsúlyától, az adagolás módjától, az indikációs területtől és a betegség súlyosságától – függ. A fenti tényezők figyelembevételével az egyszeri hatóanyag-dózis kb. 0,01–50 mg. Parenterális adagolás esetében a dózis általában kb. 0,01–10 mg, míg orális vagy rektális készítmények esetében általában kb. 0,1–50 mg.

Parenterális adagolás céljaira oldatok vagy szuszpenziók, továbbá az adagolás előtt könnyen elkészíthető szárazkészítmények alkalmazhatók. Intranazális vagy orális adagolás esetén vagy a hörgutakon keresztül történő beadás esetén spray-készítmények is kedvezően alkalmazhatók.

Számos profilaktikus vagy gyógyító felhasználási területen célszerűen orálisan adagolható készítmények jöhetnek tekintetbe, így pl. tabletták, drazsék, kapszulák, granulátumok, cseppek, folyadékok vagy szirupok. A hatóanyag ezenkívül kúpok formájában vagy perkutáns úton (pl. a hatóanyagot depotban oldva, adott esetben a bőrön való áthaladást elősegítő anyagok jelenlétében tartalmazó tapaszok stb.) is a szervezetbe juttatható. A fenti, orális, rektális vagy perkután adagolásra szolgáló gyógyászati készítményeket előnyösen olyan formában állítjuk elő, hogy a hatóanyag hosszabb időn át késleltetve szabaduljon fel (pl 24 órás készítmények) és ily módon egyenletesen kerüljön a beteg szervezetébe.

A fenti gyógyászati készítmény-formák önmagukban ismertek és a gyógyszeripar önmagukban ismert eljárásaival állíthatók elő. Minthogy az (I) általános képletű hatóanyagok kémiailag stabilak, a gyógyászati készítmények előállítása a szakembernek nem okoz nehézséget. A gyógyászati készítmények előállításánál a segédanyagok (pl. hordozóanyagok, színezőanyagok, ízjavító adalékok, kötőanyagok, szétesést elősegítő anyagok stb.) kiválasztása a szakember által megkövetelt szokásos gondossággal történik és különösen a parenterálisan adagolandó készítmények előállítása során ügyelni kell a sterilitásra és – folyékony készítmények esetében – az izotóniára.

Az (I) általános képletű vegyületeket a találmányunk tárgyát képező eljárás szerint oly módon állíthatjuk elő, hogy

a) (II) általános képletű vegyületet – a képletben A, B, R_1 és R_2 jelentése az (I) általános képletnél megadott, R_{14} jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport vagy enyhe körülmények között lehasítható védőcsoport, előnyösen tetrahidro-2-piranil-, tercier butil-dimetil-szilil- vagy tercier butil-difenil-szilil-csoport, R_{15} jelentése $-OR_{14}$ csoport vagy R_5 jelentésével azonos, vagy R_{15} és OR_{14} együtt metiléndioxicsoportot képeznek, R_{16} jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport vagy $-OR_{14}$ csoport és R_{17} jelentése enyhe körülmények között lehasítható védőcsoport, előnyösen tetrahidropiranil- vagy tercier butil-difenil-szilil-csoport – állítunk elő oly módon, hogy

1) valamely (III) általános képletű vegyületet – a képletben R_1, R_2 és R_{17} jelentése a fent megadott és Me jelentése lítium-, nátrium- vagy káliumatom – mintegy -80 °C és minegy +75 °C közötti hőmérsékleten, inert aprotikus oldószerben, adott esetben katalitikus mennyiségű rézsó jelenlétében valamely (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletben B, R_{14}, R_{15} és R_{16} jelentése a fent megadott és R_{18} bróm- vagy jódatomot képvisel, vagy

2) valamely (IV) általános képletű vegyületet – ahol R_{15} jelentése $-OR_{14}$ csoport – folyékony ammóniában, mintegy -80 °C és mintegy -35 °C közötti hőmérsékleten valamely (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletben R_1, R_2, R_{17} és Me jelentése a fent megadott, vagy

3) valamely (V) általános képletű vegyületet – a képletben A, R_1, R_2, R_{17} és R_{18} jelentése a fent megadott – az 1) illetve 2) eljárásnál ismertetett körülmények között valamely (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletben R_{14}, R_{15}, R_{16} és Me jelentése a fent megadott, vagy

4) A helyén -CH=CH- csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (IX) általános képletű vegyületből – a képletben B, R_{14}, R_{15} és R_{16} jelentése a fent megadott és R_{19} klór-, bróm- vagy jódatom – bázissal való kezeléssel, HR_{19} általános képletű molekula lehasítása útján képezett foszforánt valamely (X) általános képletű aldehiddel – a képletben R_1, R_2 és R_{17} jelentése a fent megadott – reagáltatunk, inert oldószerben, mintegy -80 °C és mintegy +30 °C közötti hőmérsékleten, vagy

5) B helyén -CH=CH- csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek előállítása esetén,

i) valamely (XI) általános képletű vegyületből – a képletben A, R_1, R_2, R_{17} és R_{19} jelentése a fent megadott – bázissal történő kezeléssel, HR_{19} általános képletű molekula lehasadása közben képezett foszforánt valamely (XII) általános képletű aldehiddel – a képletben R_{14}, R_{15} és R_{16} jelentése a fent megadott – reagáltatunk, mintegy -80 °C és mintegy +30 °C közötti hőmérsékleten, inert oldószer jelenlétében, vagy

ii) valamely (XIII) általános képletű vegyületből – a képletben R_{14}, R_{15} és R_{19} jelentése a fenti – bázissal történő kezeléssel képezett foszforánt valamely (XIV) általános képletű aldehiddel – a képletben A, R_1, R_2 és R_{17} jelentése a fent megadott – reagáltatunk, mint egy -80 °C és mintegy +30 °C közötti hőmérsékleten, inert oldószerben,

és az ily módon kapott (II) általános képletű vegyületből az R_{14}, R_{15}, R_{16} és R_{17} csoportokban levő védőcsoportokat önmagában ismert módon lehasítjuk és adott esetben – amennyiben olyan vegyületeket kívánunk előállítani, amelyekben R_3 és R_4 illetve R_5 és R_6 közül legalább az egyik acetil- vagy propionilcsoportot jelent, illetve tartalmaz – a molekulába egy vagy több acetil- vagy propionilcsoportot beviszünk, vagy

b) valamely (XV) általános képletű vegyületet – a képletben A, R_1 és R_2 jelentése a fent megadott és R_{20} jelentése hidrogénatom vagy R_{17} jelentésével azonos – mintegy -10 °C és mintegy +80 °C közötti hőmérséklettartományban folyékony szekunder vagy tercier amin és katalitikus mennyiségű komplex palládium-katalizátor és adott esetben katalitikus mennyiségű réz(I)-jodid jelenlétében, mintegy 0 °C és mintegy 75 °C közötti hőmérsékleten valamely (XVI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletben R_{18} jelentése a fent megadott, R_{21} jelentése hidrogénatom, 1–3 szénatomos alkilcsoport vagy enyhe körülmények között lehasítható védőcsoport, előnyösen tetrahidropiranil-, tercier butil-dimetil-szilil- vagy tercier butil-difenil-szilil-csoport, R_{22} jelentése $-OR_{21}$ csoport vagy R_5 jelentésével azonos, és R_{23} jelentése R_{16} jelentésével azonos vagy hidroxilcsoportot képvisel – és a kapott (XVII) általános képletű vegyületből – a képletben R_1, R_2, A, R_{20}, R_{21}, R_{23} és R_{22} jelentése a fent megadott – az R_{20}, R_{21}, R_{22} és R_{23} csoport(ok)ban adott esetben jelenlévő védőcsoportokat lehasítjuk és adott esetben – amennyiben olyan vegyületeket kívánunk előállítani, amelyekben az R_3 és R_4, illetve R_5 és R_6 csoportok legalább egyike acetil- vagy propionilcsoportot jelent, illetve tartalmaz – a molekulába egy vagy több acetil- vagy propionilcsoportot beviszünk, vagy

c) valamely (XVIII) általános képletű vegyületet – a képletben Me, B, R_{14}, R_{15} és R_{16} jelentése a fent megadott – inert oldószer jelenlétében, mintegy -80 °C és mintegy +30 °C közötti hőmérsékleten valamely (XIX) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletben R_1 és R_2 jelentése a fent megadott –, majd a kapott (XX) általános képletű vegyületből – a képletben A, B, R_1, R_2, R_{14}, R_{15} és R_{16} jelentése a fent megadott – az R_{14}, R_{15} és R_{16} csoport(ok)ban adott esetben jelenlevő védőcsoportokat lehasítjuk és – amennyiben olyan vegyületeket kívánunk előállítani, amelyekben az R_3 és R_4, illetve R_5 és R_6 csoportok legalább egyike acetil- vagy propionilcsoportot jelent vagy tartalmaz – a molekulába egy vagy több acetil- vagy propionilcsoportot beviszünk, vagy

d) (XXI) általános képletű vegyületet – a képletben A, B, R_{14}, R_{15} és R_{16} jelentése a fent megadott és R'_1 jelentése a hidrogénatom kivételével R_1 jelentésével azonos – állítunk elő oly módon, hogy

1) valamely (XXII) általános képletű vegyületet – a képletben R'_1 jelentése a fent megadott és p értéke 0, 1, 2 vagy 3 – inert oldószerben vízmentes bázissal kezelünk, majd mintegy -10 °C és mintegy +35 °C közötti hőmérsékleten valamely (VIII) általános képletű vegyülettel (ahol B, R_{14}, R_{15} és R_{16} a fenti jelentésű) reagáltatunk, vagy

2) valamely (XXIII) általános képletű vegyületet – a képletben B, R_{14}, R_{15} és R_{16} jelentése a fent megadott – mintegy +80 °C-nál magasabb forráspontú tercier amin és katalitikus mennyiségű komplex palládium-katalizátor és adott esetben katalitikus mennyiségű réz(I)jodid jelenlétében, mintegy 0 °C és mintegy 75 °C közötti hőmérsékleten valamely (XXIV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – ahol R'_1 és R_{19} jelentése a fent megadott –,

majd az ily módon kapott (XXI) általános képletű vegyületet fém-bór-hidrides redukcióval vagy valamely R'_2-Me általános képletű vegyülettel történő reagáltatással – a képletben Me jelentése a fent megadott és R'_2 jelentése a hidrogénatom kivételével R_2 jelentésével azonos –, majd a jelenlévő R_{14}, R_{15} és R_{16} csoportokban levő védőcsoportok lehasításával és adott esetben – amennyiben olyan vegyületeket kívánunk előállítani, amelyekben az R_3 és R_4, illetve R_5 és R_6 csoportok legalább egyike acetil- vagy propionilcsoportot jelent vagy tartalmaz – a molekulába egy vagy több acetil- vagy propionilcsoport bevitelével a megfelelő (I) általános képletű vegyületté alakítjuk – ahol R_1 és adott esetben R_2 hidrogénatomtól eltérő jelentésű,

majd az a), b), c) vagy d) eljárás szerint előállított (I) általános képletű vegyületben az R_5 illetve R_{15} vagy R_{22} csoportot a kívánt R_5 csoporttá alakítjuk és/vagy adott esetben hármaskötéstkatalitikus hidrigénezéssel kettőskötéssé redukálunk.

A (II) általános képletben R_{14} helyén levő, enyhe körülmények között lehasítható védőcsoport előnyösen pl. tetrahidropiran-2-il- vagy – különösen előnyösen – tercier butil-dimetil-szilil- vagy tercier butil-difenil-szilil-csoport lehet. Az R_{17} helyén levő könnyen lehasítható csoport is előnyösen egy fenti csoport le-

het.

Az a_1) eljárás során a (III) és (IV) általános képletű vegyület reakcióját adott esetben katalitikus mennyiségű réz(I)halogenid, réz(I)cianid vagy más rézsó jelenlétében végezhetjük el. Reakcióközegként inert oldószereket alkalmazhatunk, pl. alifás szénhidrogéneket vagy előnyösen étereket (pl. dietil-étert, diizopropil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt stb.). Különösen Me helyén lítiumatomot tartalmazó (III) általános képletű vegyületek alkalmazása esetén előnyösen járhatunk el oly módon, hogy a (III) általános képletű vegyület egy fenti oldószerrel képezett oldatához a (IV) általános képletű vegyület hexametil-foszforsav-triamiddal, 1,3-dimetil-tetrahidro-2(1H)-pirimidonnal, 1,3-dimetil-2-imidazolidinonnal vagy pl. N,N,N',N'-tetraetil-szulfamiddal, illetve megfelelő dipolaritású ko-oldószerrel képezett oldatát hozzáadjuk.

A reakciót kb. -80 °C és kb. +75 °C közötti hőmérsékleten végezhetjük el. Előnyösen -80 °C és 0 °C közötti hőmérsékleten dolgozhatunk.

Különösen R_{15} helyén $-OR_{14}$ csoportot tartalmazó vegyületek esetében a poláris ko-oldószert el is hagyhatjuk és magasabb hőmérsékleten – pl. az alkalmazott oldószer forráspontján – dolgozhatunk.

Az a_2) eljárás szerint a (II) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy R_{15} helyén $-OR_{14}$ csoportot tartalmazó (IV) általános képletű vegyületet folyékony ammóniában valamely (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletben R_1, R_2, R_{17} és Me jelentése a fent megadott.

Az a_3) eljárást az a_1), illetve a_2) eljárás fentismertetett körülményei között hajthatjuk végre.

Az a_4) eljárás szerint az A helyén -CH=CH- csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy valamely (IX) általános képletű vegyületet oldószer (pl. tetrahidrofurán, n-hexán, benzol, dimetil-formamid) és adott esetben hexametil-foszforsav-triamid vagy pl. dimetil-szulfoxid jelenlétében vízmentes erős bázissal (pl. n-butil-lítium, kálium-tercier butilát vagy nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amid) ragáltatunk. A reakció során HR_{19} általános képletű molekula lehasadása közben a megfelelő foszforán keletkezik, amelyet (X) általános képletű aldehiddel reagáltatunk, mintegy -80 °C és mintegy +30 °C közötti hőmérsékleten.

B helyén -CH=CH- csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket az a_5) eljárás szerint – az a_4) eljárással analóg módon – állíthatunk elő oly módon, hogy valamely (XI) általános képletű vegyületből bázissal képezett foszforánt egy (XII) általános képletű aldehiddel reagáltatunk vagy valamely (XIII) általános képletű vegyületből bázissal képezett foszforánt egy (XIV) általános képletű aldehiddel hozunk reakcióba.

A fenti reakciókat az a_4) eljárás kapcsán ismertetett körülmények között végezhetjük el.

Az ily módon kapott (II) általános képletű vegyületből az R_{14}, R_{15}, R_{16} és R_{17} csoportban levő védőcsoportokat önmagában ismert módon lehasítjuk. A különböző lehasítási módszerek megfelelő megválasztásával a védőcsoportokat szelektíven hasítjuk le. Így pl. a tetrahidropiran-2-il-csoportokat előnyösen metanolos vagy etanolos oldatban, katalitikus mennyiségű piridinium-toluol-4-szulfonát jelenlétében, mintegy 50–60 °C-os hőmérsékleten távolíthatjuk el. A tercier butil-dimetil-szilil- vagy tercier butil-difenil-szilil-csoportot előnyösen tetra-n-butil-ammónium-fluorid segítségével, inert oldószerben (pl. tetrahidrofurán, dioxán, dietil-éter, diklór-metán stb.) vagy metanolos sósavval szobahőmérsékleten hasíthatjuk le.

Amennyiben olyan (I) általános képletű vegyületeket kívánunk előállítani, amelyekben R_3 és R_4 közül legalább az egyik acetil- vagy propionilcsoportot jelent, illetve R_5 és R_6 közül legalább az egyik acetoxi- vagy propionilcsoportot képvisel, a megfelelő acilcsoportokat szokásos módon, pl. ecetsavanhidriddel vagy propionsavanhidriddel piridinben vagy acetil-kloriddal vagy propionil-kloriddal savmegkötőszer jelenlétében vihetjük be a molekulába.

A találmányunk szerinti b) eljárás során valamely (XV) általános képletű vegyületet kb. -10 °C és +80 °C közötti hőmérséklet-tartományban folyékony szekunder vagy tercier amin (előnyösen két vagy három szénatomos alkilcsoportokat tartalmazó dialkil-amin vagy trialkil-amin, pirrolidin vagy piperidin) és katalitikus mennyiségű (azaz 1 mól (XV) általános képletű vegyületre vonatkoztatva kb. 0,01–1%) komplex palládium-katalizátor (előnyösen bisz(trifenil-foszfin)-palládium) és adott esetben katalitikus mennyiségű réz(I)jodid jelenlétében, kb. 0–75 °C-os hőmérsékleten valamely (XVI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk. Az R_{21} helyén lévő könnyen lehasítható védőcsoport pl, valamely, az R_{14} értelmezésénél megadott védőcsoport lehet.

Az ily módon kapott (XVII) általános képletű vegyületből – a (II) általános képletű vegyületeknek (I) általános képletű vegyületekké történő átalakítására megadott módon – az R_{20}, R_{21}, R_{22} és R_{23} csoportokban adott esetben levő védőcsoportokat lehasítjuk, a védőcsoportokat szelektíven is eltávolíthatjuk. Amennyiben olyan vegyületeket kívánunk előállítani, amelyekben R_3 és R_4 közül legalább az egyik acetil- vagy propionilcsoportot jelent, illetve R_5 és R_6 közül legalább az egyik acetoxi- vagy propionil-oxi-csoportot képvisel, ezeket az acilcsoportokat a szokásos módon – pl. az a) eljárásnál megadottak szerint – vihetjük be a molekulába.

A találmányunk szerinti c) eljárás segítségével az (I) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (XVIII) általános képletű vegyületet inert oldószer (pl. tetrahidrofurán, dietil-éter vagy n-hexán) jelenlétében, mintegy -80 °C és mintegy +30 °C közötti hőmérsékleten valamely (XIX) általános képletű vegyülettel reagáltatunk. A kapott (XX) általános képletű vegyületből az R_{14}, R_{15} és R_{16} csoportokban adott esetben jelenlevő védőcsoportokat lehasítjuk. Amennyiben olyan (I) általános képletű vegyületeket kívánunk előállítani, amelyekben R_3 és R_4, illetve R_5 és R_6 közül legalább az egyik acetil- vagy propionilcsoportot képvisel, illetve tartalmaz, ezeket az acilcsoportokat szokásos módon visszük be a molekulába.

A találmányunk szerinti d) eljárás segítségével R_1 helyén hidrogénatomtól eltérő csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő. Az eljárás során előbb (XXI) általános képletű vegyületeket – a képletben A, B, R_{14}, R_{15} és R_{16} jelentése a fent megadott és R'_1 jelentése a hidrogénatom kivételével R_1 jelentésével azonos – állítjuk elő oly módon, hogy

1) valamely (XXII) általános képletű vegyületet – ahol R'_1 jelentése a fent megadott és p értéke 0, 1, 2

vagy 3, előnyösen 0 – vízmentes bázissal – előnyösen nátrium-hidriddel vagy n-butil-lítiummal – inert oldószerben (pl. tetrahidrofuránban, dimetoxi-etánban, n-hexánban vagy toluolban) kezelünk, majd kb. -10 °C és kb. +35 °C közötti hőmérsékleten – előnyösen 0–10 °C-on – valamely (VIII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (ahol B, R_{14}, R_{15} és R_{16} a fenti jelentésű), vagy

2) valamely (XXIII) általános képletű vegyületet kb. +80 °C-nál magasabb forráspontú tercier amin (előnyösen két vagy három szénatomos alkilcsoportokat tartalmazó trialkil-amin) jelenlétében, a b) eljárással a (XV) és (XVI) általános képletű vegyületek reagáltatása kapcsán ismertetett körülmények között (XXIV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk.

Az ily módon kapott (XXI) általános képletű vegyületből redukcióval vagy valamely R'2-Me általános képletű vegyülettel – ahol Me jelentése a fent megadott és R'2 jelentése a hidrogénatom kivételével R_2 jelentésével- azonos – való reagáltatással, majd az R_{14}, R_{15} és R_{16} helyén levő védőcsoportok lehasításával és adott esetben – amennyiben olyan vegyületeket kívánunk előállítani, amelyekben az R_3 és R_4, illetve R_5 és R_6 csoportok közül legalább az egyik acetil- vagy propionilcsoportot képvisel, illetve tartalmaz – acilezéssel a megfelelő (I) általános képletű vegyületeket állítjuk elő – ahol R_1 és adott esetben R_2 hidrogénatomtól eltérő jelentésű. Az acetil- vagy propionilcsoport bevitelét az R_{14}, R_{15} és R_{16} helyén levő védőcsoportok lehasítása előtt vagy után végezhetjük el.

A (XXI) általános képletű vegyületek redukcióját fém-bór-hidridekkel (pl. cink-bór-hidriddel vagy – előnyösen – nátrium-bór-hidriddel), előnyösen cérium(III)klorid jelenlétében, metanolban, etanolban vagy dimetoxi-etánban, víz hozzáadása mellett, kb. -20 °C és kb. +30 °C közötti hőmérsékleten – előnyösen kb. +20 °C-on – hajtjuk végre.

Az a), b), c) és d) eljárással előállított (I) általános képletű vegyületekben A és/vagy B helyén levő hármaskötéseket kettőskötésekké hidrogénezhetjük. A redukciót általában katalitikus hidrogénezéssel normál nyomáson, szobahőmérsékleten, előnyösen palládium-katalizátor (különösen előnyösen Lindlar-katalizátor, pl. ólommal mérgezett, kalcium-karbonátra felvitt palládium) jelenlétében végezhetjük el. Oldószerként önmagában ismert módon pl. n-hexánt, metanolt, etanolt, etil-acetátot, benzolt, toluolt, diizopropil-étert alkalmazhatunk, célszerűen 0,1–2% kinolin illetve piridin vagy tiszta piridin jelenlétében.

Az R_5 helyén -$COOR_{10}$ – ahol R_{10} jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport – tartalmazó (I) általános képletű észtereket önmagában ismert módon pl. szabad savakká alakíthatjuk. Az elszappanosítás után a kapott karbonsavat gyógyászatilag alkalmas bázissal (pl. híg nátrium- vagy kálium-hidroxiddal) történő semlegesítéssel sóvá alakíthatjuk. Az (I) általános képletű észtert továbbá vizes nátrium-, kálium- vagy lítium-hidroxid-oldattal, célszerűen szobahőmérsékleten, vízzel elegyedő szerves oldószer (pl. metanol, etanol vagy tetrahidrofurán) jelenlétében is elszappanosíthatjuk.

Az (I) általános képletű észtereket továbbá (XXX) általános képletű aminokkal – a képletben R_{11} és R_{12} jelentése a fent megadott – való reagáltatással a megfelelő amidokká alakíthatjuk. Ezeket a származékokat továbbá a megfelelő, R_5 helyén karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű szabad karbonsavakból is előállíthatjuk, vízlehasítószer (pl. diciklohexil-karbodiimid, dimetil-formamid/tionil-klorid stb.) segítségével vagy reakcióképes funkcionális karbonsav-származékon (pl. vegyes anhidriden, savhalogeniden stb.) keresztül.

Az R_5 csoport átalakítására szolgáló más módszerek a szakember által jólismertek és kézenfekvők. Így pl. a szabad karboxilcsoportot (különösen ha R_3 és R_4 hidrogénatomból eltérő jelentésű és R_6 nem hidroxilcsoportot jelent) diazometánnal vagy diazoetánnal történő kezeléssel könnyen karboxi-metil- illetve karboxi-etil-csoporttá alakíthatjuk.

A találmányunk szerinti szintézisnél célszerűen olyan kiindulási anyagokat alkalmazhatunk, amelyekben az adott esetben jelenlevő kettőskötések a végtermékben kívánt konfigurációnak felelnek meg. Ily módon az izomerek könnyebben választhatók szét olyan esetekben, amikor a szintézis utolsó lépésében további kettőskötést viszünk be és ekkor nem egységes konfigurációjú terméket kapunk. Az izomerek szétválasztását önmagában ismert módon (pl. oszlopkromatográfiás úton végezhetjük el.

Az (I) általános képletű vegyületek szintézisénél felhasznált kiindulási anyagokat önmagában ismert módszerekkel állíthatjuk elő. A megfelelő eljárást az A illetve B csoport jelentésétől függően választjuk meg.

I. A (VI) általános képletű vegyületeket és ezekből a (IV) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (XII) általános képletű aldehidet (klór-metilén)-trifenil-foszforánnal (ezt a vegyületet (klór-metil)-trifenil-foszfónium-kloridból pl. n-butil-lítium/dimetil-szulfoxid eleggyel, tetrahidrofuránban in situ képezzük) reagáltatunk, majd a képződő vegyületből – pl. n-butil-lítiummal – klór-hidrogént hasítunk le. A kapott fenil-acetilén-származékot pl. butil-lítiummal, nátrium- vagy kálium-hidriddel, etil-magnézium-bromiddal vagy -jodiddal történő kezeléssel (VI) általános képletű vegyületté alakítjuk. Ebből a vegyületből 1,6-dibróm- vagy 1,6-dijód-hexánnal pl. dietil-éterben vagy tetrahidrofuránban, előnyösen aprotikus dipoláris oldószer jelenlétében, kb. -80 °C-on, majd 0 °C-on történő kezeléssel jutunk a (IV) általános képletű vegyülethez.

II. Az A helyén -C≡C- csoportot tartalmazó (V) általános képletű vegyületeket pl. oly módon állíthatjuk elő, hogy (III) általános képletű vegyületet 1,6-dibróm- vagy 1,6-dijód-hexánnal reagáltatunk. A reakciót az I. eljárásnál, a (VI) általános képletű vegyület és a fenti halogén-vegyületek reagáltatása kapcsán megadott körülmények között végezhetjük el.

III. A (VIII) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy (VI) általános képletű vegyületet – az I. eljárásnál ismertetett körülmények között – (XXV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a tetrahidro-piran-2-il-csoportot lehasítjuk és az ily módon kapott (XXVI) általános képletű alkoholt – pl. piridinium-klór-kromáttal diklór-metánban – oxidáljuk.

Az R_{19} helyén brómatomot tartalmazó (IX) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (XXVI) általános képletű vegyület hidroxilcsoportját tetrabróm-metánnal trifenil-foszfin jelenlétében brómatomra cseréljük le, majd a kapott

terméket trifenil-foszfinnal reagáltatjuk (pl. acetonitrilben 12–24 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk).

IV. Az R_{19} helyén brómatomot tartalmazó (XI) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy (III) általános képletű vegyületet az I. eljárásnál ismertetett körülmények között 1,7-dibróm-heptánnal reagáltatunk, majd a kapott (XXVII) általános képletű vegyületet trifenil-foszfinnal reagáltatjuk (pl. acetonitrilben melegítjük).

V. Az A helyén -C≡C- csoportot tartalmazó (XIV) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy előbb egy (III) általános képletű vegyületet – amelyben R_{17} tetrahidropiran-2-il-csoporttól eltérő jelentésű – egy (XXV) általános képletű vegyülettel az I. eljárásnál ismertetett körülmények között reagáltatunk, majd a teatrahidropiran-2-il-csoportot lehasítjuk, végül a kapott (XVIII) általános képletű alkoholt oxidációval (pl. piridinium-dikromáttal dimetil-formamidban vagy diklór-metánban) (XIV) általános képletű vegyületté oxidáljuk.

VI. Az A helyén -C≡C- csoportot és R_{20} helyén hidrogénatomot tartalmazó (XV) általános képletű vegyületeket egy (XXIX) általános képletű vegyület és (XIX) általános képletű vegyület vízmentes éterekben (pl. tetrahidrofuránban) kb. -80 °C és kb. +65 °C közötti hőmérsékleten végzett reakciójával állíthatjuk elő.

VII. A (XVIII) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy (VIII) általános képletű aldehidet előbb (klór-metilén)-trifenil-foszforánnal reagáltatunk, majd a kapott termékből az I. eljárással analóg módon sósavat hasítunk le, végül a kapott (XXIII) általános képletű vegyületet butil-lítiummal, nátrium- vagy kálium-hidroxiddal vagy pl. etil-magnézium-bromiddal vagy -jodiddal reagáltatjuk.

A (XXIII) általános képletű vegyületeket a (IV) általános képletű vegyületekből lítium-acetilid/etilén-diamin komplex-szel, dimetil-szulfoxidban vagy dimetil-formamidban, kb. 5–25 °C-on történő reagáltatással állíthatjuk elő.

Az (I) általános képletű vegyületek készítésénél felhasznált kiindulási anyagok további előállítási eljárásai a technika állása alapján a szakember számára nyilvánvalóak. A kiindulási anyagok egy része továbbá az irodalomból ismert és kereskedelmi forgalomban beszerezhető.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy az oltalmi kört a példákra korlátoznánk. A példákban nem törekedtünk maximális kitermelés elérésére.

Az összes hőmérséklet korrigálatlan érték.

A termékeket olaj alakjában kapjuk-feltéve, hogy mást nem közlünk.

Az $_1$H-NMR-spektrumokat 60 MHz mellett vettük fel. A spektroszkópiai rezonanciaadatok kémiai eltolódását ppm-ben mértük.

A példákban alkalmazott n-butil-lítium-oldat – n-hexánban oldva – 1,6 mól/liter n-butil-lítiumot tartalmaz. E helyett természetesen más koncentrációjú és n-hexántól eltérő oldószerekkel képezett oldatokat is alkalmazhatunk.

A példákban szereplő éter kifejezésen dietil-étert, míg a petroléter kifejezésen 50–70 °C forráspontú petrolétert értünk, feltéve, hogy mást nem közlünk.

A kromatografálásnál, illetve oszlopkromatografálásnál stacionér fázisként Kieselgel 60-t (0,040–0,063 mm, gyártó cég: Macherey-Nagel) alkalmaztunk, feltéve, hogy mást nem közlünk.

A nagyteljesítőképességű folyadékkromatografálásnál (HPLC) stacionér fázisként a Macherey-Nagel cég által Nucleosil C 18 (10 μm) jelzéssel forgalombahozott kovasavgélt alkalmaztuk.

A reakciót vékonyrétegkromatográfiásan az E. Merck (Darmstadt) cég Kiselgel 60 F 254 HPLTC készlemezei segítségével követtük nyomon. A felhasznált futtatószert a példákban (VRK:...) jelzéssel adtuk meg.

A kromatográfiás kísérleteknél használt futtatószerek keverési aránya minden esetben térfogat/térfogat részben értendő.

A példákban kapott enantiomer-elegyeket nem választottuk szét, kivéve ha ezt külön megemlítettük. A közölt adatok ilyen esetekben az enantiomer-keverékekre vonatkoznak.

1. példa

1-(4'-hidroxi-3'-metoxikarbonil-fenil)-11-hidroxi-undeka-1,9-diin

a) Undeka-1,9-diin-11-ol

13,42 deka-1,9-diin és 300 ml vízmentes tetrahidrofurán oldatát -40 °C-on keverés és vízmentes nitrogén bevezetése közben egy óra alatt 59,4 ml n-butil-lítium-oldattal cseppenként elegyítjük. A reakcióelegyet egy órán át keverjük, majd a hőmérsékletet 0 °C-ra hagyjuk emelkedni, 6,0 g paraformaldehidet adunk hozzá és visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk (VRK: 3:2 arányú petroléter-éter elegy). A reakció befejeződése után az elegyet telített ammónium-klorid-oldat hozzáadásával megbontjuk, éterrel többször extraháljuk, az extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatografálással és 3:2 arányú petroléter-éter eleggyel végzett eluálással tisztítjuk. 8,27 g cím szerinti vegyületet kapunk, hűtőszekrényben fokozatosan megdermedő folyadék alakjában.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,27-1,80 (m, 9H), 1,85-2,00 (t, 1H), 2,00-2,40 (m, 4H), 4,10-4,30 (t, 2H).

b) 1-(4'-hidroxi-3'-metoxikarbonil-fenil)-11-hidroxi-undeka-1,9-diin

1,15 g, az 1a) példa szerint előállított vegyületet és 1,95 g 5-jód-szalicilsav-metil-észtert 8 ml, kálium-hidroxiddal desztillált trietil-aminban oldunk és keverés közben 0,066 g réz(I)jodidot és 0,146 g bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)-kloridot adunk hozzá (VRK. 1:1 arányú petroléter-éter elegy). A reakció befejeződése után a reakcióelegyet éterrel hígítjuk, szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás úton tisztítjuk, 3:2 arányú n-hexán/etil-acetát elegy. Hűtőszekrényben lassan fehér kristályokká dermedő olaj alakjában 1,54 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,30-1,93 (m, 8H), 2,05-2,60 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 4,06-4,33 (m, 2H), 6,67-7,93 (m, 3H).

2. példa

1-(3'-karboxi-4'-hidroxi-fenil)-11-hidroxi-undeka-1,9-diin

0,20 g, az 1. példa szerint előállított vegyület 2 ml metanollal és 2 ml tetrahidrofuránnal képezett oldatá-

hoz 3,24 ml vizes lítium-hidroxid-oldatot adunk (1 mól/l) (VRK: 3:6:0,1 arányú petroléter-éter-jégecet elegy). A reakcióelegyet 20 óra elteltével vákuumban bepároljuk, a maradékot 3 ml vízzel hígítjuk és jegesvizes hűtés közben sósavval pH 3 értékre savanyítjuk. Az elegyet éterrel extraháljuk, vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 0,172 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,07-1,93 (m, 8H), 2,00-2,70 (m, 4H), 3,97-4,30 (m, 2H), 6,63-7,93 (m, 3H).

3. példa

1-(3'-karbamoil-4'-hidroxi-fenil)-11-hidroxi-undeka-1,9-diin

0,180 g, az 1. példa szerint előállított észtert 5 ml metanolos ammónia-oldatban (11% NH_3) oldunk (VRK: 3:6:0,1 arányú petroléter/éter/jégecet elegy). A reakció befejeződése után a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatografálásnak vetjük alá (3:6:0,1 arányú petroléter-éter-jégecet elegy). Fehér kristályok alakjában 0,132 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,07-1,97 (m, 8H), 2,01-2,67 (m, 4H), 3,90-4,23 (m, 2H), 6,56-7,77 (m, 3H).

4. példa

1-(4'-acetoxi-3'-metoxikarbonil-fenil)-11-acetoxi-undeka-1,9-diin

0,10 g, az 1. példa szerint előállított észtert 1 ml vízmentes tetrahidrofuránban és 0,255 ml vízmentes piridinben oldunk és jegesvizes hűtés közben 0,268 ml ecetsavandhidridet csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, majd 20 óra elteltével vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatografálásnak vetjük alá (3:2 arányú petroléter/etil-acetát elegy). 0,120 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,20-1,93 (m, 8H), 1,97-2,70 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,47-4,73 (m, 2H), 6,80-8,03 (m, 3H).

5. példa

11-hidroxi-1-(4'-hidroxi-3'-metoxi-fenil)-indeka-1,9-diin

a) 3-metoxi-4-(tetrahidropiranil-2'-oxi)-benzaldehid

20 g vanilin és 14,28 ml 3,4-dihidro-2H-pirán 320 ml diklór-metánnal képezett oldatához keverés közben +2 °C-on három részletben 0,20 g p-toluol-szulfonsav-monohidrátot adunk. A reakcióelegyhez 60 perc múlva 3 g vízmentes kálium-karbonátot adunk. Az elegyet további 30 percen keresztül jegesvizes fürdőn keverjük, majd 20 ml vizet adunk hozzá. A diklór-metános fázist telített nátrium-klorid-oldattal kétszer mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás úton 2:1 arányú petroléter-éter eleggyel tisztítjuk. Olaj alakjában 22,26 g cím szerinti vegyületet kapunk, az olajos termék hűtőszekrényben fokozatosan fehér kristályokká dermed (43 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,33-2,27 (m, 6H), 3,27-4,10 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 5,30-5,56 (m, 1H), 7,02-7,43 (m, 3H), 9,70 (s, 1H).

b) 4-(2'-klór-vinil)-2-metoxi-1-(tetrahidro-piranil-2'-oxi)-benzol

20 g (klór-metil)-trifenil-foszfónium-klorid 70 ml vízmentes tetrahidrofuránnal képezett szuszpenziójához keverés és száraz nitrogén bevezetése közben 20 °C-on részletekben 6,48 g kálium-tercier butilátot adunk. Az elegyhez 30 perces keverés után, 15 perc alatt, 9,01 g, az 5a) példa szerint előállított termék 15 ml vízmentes tetrahidrofuránnal képezett oldatát csepegtetjük, majd további 30 perc múlva etil-acetáttal hígítjuk. Ezután telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal egy-egy-szer mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás úton tisztítjuk (2:1 arányúpetroléter-éter elegy). 8,22 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,33-2,30 (m, 6H), 3,30-4,27 (m, 2H), 3,87-3,90 (s, s 3H), 5,20-5,56 (m, 1H), 5,95-7,43 (m, 5H).

c) 3-metoxi-4-(tetrahidropiranil-2'-oxi)-fenil-acetilén

5,47 g az 5b) példa szerint előállított terméket 28 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldunk és 0 °C-on 27,8 ml n-butil-lítium-oldattal cseppenként elegyítünk. Az elegyet 3 órán át 0 °C-on keverjük, telített ammónium-klorid-oldattal megbontjuk és éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot oszlopkromatografálásnak vetjük alá (2:1 arányú pteroléter-éter elegy). A cím szerinti vegyületet kapjuk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,40-2,20 (m, 6H), 2,95 (s, 1H), 3,37-4,16 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 5,20-5,50 (m, 1H), 6,80-7,10 (m, 3H).

d) 1-[3'-metoxi-4'-(tetrahidropiranil-2''oxi)-fenil]-11-(tetrahidropiranil-2'-oxi)-undeka-1,9-diin

1,31 g, az 5c) példa szerint előállított vegyületet 9,5 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldunk és -78 °C és -70 °C közötti hőmérsékleten keverés és vízmentes nitrogén átvezetése közben 3,51 ml n-butil-lítium-oldattal elegyítjük. Az elegyet további 60 percen át hűtőfürdőn keverjük, majd 1,72 g 1-bróm-9-(tetrahidropiranil-2'-oxi)-non-7-in 5,3 ml vízmentes hexametil-foszforsav-triamiddal képezett oldatát csepegtetjük hozzá. A hűtőfürdőn kb. 4 óra elteltével eltávolítjuk. Mihelyt a reakcióelegy hőmérséklete a 0 °C-ot eléri, telített ammónium-klorid-oldattal megbontjuk és éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített éteres extraktumokat telített ammónium-klorid-oldattal kétszer és vízzel egyszer mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás úton tisztítjuk (2:1 arányú petroléter-éter elegy). 1,72 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,07-2,07 (m, 20H), 2,10-2,60 (m, 4H), 3,27-4,07 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 4,13-4,37 (m, 2H), 4,67-4,91 (m, 1H), 5,33-5,51 (m, 1H), 6,67-7,07 (m, 3H).

e) Az 5d) példában kiindulási anyagként felhasznált 1-bróm-9-(tetrahidropiranil-2'-oxi)-non-7-int a következőképpen állítjuk elő:

5,0 g 3-(tetrahidro-piranil-2'-oxi)-prop-1-int 70

ml vízmentes tetrahidrofuránban oldunk és -78 °C és -70 °C közötti hőmérsékleten keverés és vízmentes nitrogén átvezetése közben 22,31 ml n-butil-lítium-oldattal elegyítjük. Az elegyet 60 percen át hűtőfürdőn keverjük és 5 perc alatt 16,3 ml 1,6-dibróm-hexánt csepegtetünk hozzá, majd 25 perc alatt 30 ml vízmentes hexametil-foszforsav-triamidot adunk hozzá. A hűtőfürdőt 4 óra elteltével eltávolítjuk és az 5d) példában ismertetett eljárással analóg módon dolgozzuk fel, azzaz az eltéréssel, hogy az éteres extraktumot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A nyerstermeket oszlopkromatografálásnak vetjük alá (10:1 arányú n-hexán/éter elegy). 8,23 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,16-2,43 (m, 16H), 3,20-4,05 (m, 4H), 4,10-4,33 (m, 2H), 4,61-4,90 (m, 1H).

f) 11-hidroxi-1-(4'-hidroxi-3'-metoxi-fenil)-undeka-1,9-diin

1,71 g, az 5d) példa szerint előállított vegyületet és 0,88 g piridinium-toluol-4-szulfonátot 34 ml vízmentes etanolban oldunk és vízmentes nitrogén alatt 3 órán át 55–60 °C-os fürdőhőmérsékleten keverjük, majd vákuumban 20–25 °C-on fürdőhőmérsékleten bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás úton tisztítjuk (3:4 arányú petroléter/etil-acetát elegy). 0,726 g cím szerinti vegyületet kapunk, lassan kristályokká (op.: 71 °C) átalakuló termék alakjában.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,16-1,83 (m, 8H), 1,91-2,53 (m, 4H), 3,87 (2, 3H), 4,20-4,37 (m, 2H), 6,60-7,01 (m, 3H).

6. példa

11-acetoxi-1-(4'-acetoxi-3'-metoxi-fenil)-undeka-1,9-diin

0,20 g, az 5. példa szerint előállított vegyületet 2 ml vízmentes tetrahidrofuránban a 4. példában ismertetett eljárással analóg módon 0,60 ml vízmentes piridinnel és 0,63 ml ecetsavanhidriddel reagáltatunk. 0,273 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,20-2,53 (m, 12H), 2,05 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,43-4,60 (m, 2H), 6,60-7,10 (m, 3H).

7. példa

1-(3',4'-dihidroxi-fenil)-11-hidroxi-undeka-1,9-diin

a) 3,4-bisz(tetrahidropiranil-2'-oxi)-benzaldehid

25 g 3,4-dihidroxi-benzaldehid és 125 ml diklór-metán szuszpenzióját katalitikus mennyiségű (0,05 g) p-toluol-szulfonsav-monohidrát jelenlétében, az 5a) példában ismertetett eljárással analóg módon 39,5 ml 3,4-dihidro-2H-piránnal reagáltatjuk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk. Oszlopkromatografálás (3:2 arányú petroléter-éter elegy) után 38,42 g cím szerinti vegyületet kapunk, hűtőszekrényben való állás közben megdermedő anyag alakjában.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,33-2,27 (m, 12H), 3,20-4,23 (m, 4H), 5,23-5,63 (m, 2H), 6,93-7,70 (m, 3H), 9,70 (s, 1H).

b) 1,2-bisz(tetrahidropiranil-2'-oxi)-4-(2"-klór-vinil)-benzol

Az 5b) példában ismertetett eljárással analóg módon 20,0 g (klór-metil)-trifenil-foszfónium-klorid, 6,46 g kálium-tercier butilát és 11,8 g, a 7a) példa szerint előállított termék reagáltatásával, majd oszlopkromatografálással (2:1 arányú petroléter-éter elegy) 10,56 g cím szerinti vegyületet állítunk elő.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,40-2,40 (m, 12H), 3,27-4,27 (m, 4H), 5,20-5,63 (m, 2H), 5,97-7,56 (m, 5H).

c) 3,4-bisz(tetrahidropiranil-2'-oxi)-fenil-acetilén

Az 5c) példában ismertetett eljárással analóg módon 4,0 g, a 7b) példa szerint előállított klór-vinil-vegyület és 16,24 ml n-butil-lítium-oldat reagáltatásával, majd oszlopkromatografálással (5:1 arányú petroléter-éter elegy) 2,96 g cím szerinti vegyületet állítunk elő, fokozatosan 58–70 °C olvadáspont-tartományú fehér kristályos masszává dermedő anyag alakjában.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,37-2,33 (m, 12H), 2,90 (s, 1H), 3,33-4,23 (m, 4H), 5,23-5,56 (m, 2H), 6,83-7,33 (m, 3H).

d) 1-[3',4'-bisz(tetrahidropiranil-2'-oxi)-fenil]-11-(tetrahidrpiranil-2'-oxi)-undeka-1,9-diin

Az 5d) példában ismertetett eljárással analóg módon 5,0 g, a 7c) példában előállított vegyület, 10,3 ml n-butil-lítium-oldat, 4,63 g 1-jód-9-(tetrahidropiranil-2'-oxi)-non-7-in és 15 ml vízmentes hexametil-foszforsav-triamid reakciójával, majd oszlopkromatografálással (7:2 arányú petroléter-éter elegy) 5,14 g cím szerinti vegyületet állítunk elő.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,20-2,55 (m, 30H), 3,27-4,25 (m, 6H), 4,10-4,33 (m, 2H), 4,70-4,87 (m, 1H), 5,27-5,50 (m, 2H), 6,83-7,27 (m, 3H).

e) A 7d) példában kiindulási anyagként felhasznált 1-jód-9-(tetrahidropiranil-2'-oxi)-non-7-int a következőképpen állítjuk elő:

4,20 g 1-bróm-9-(tetrahidropiranil-2'-oxi)-non-7-in és 30 ml vízmentes aceton oldatához szobahőmérsékleten 6,23 g nátrium-jodid 30 ml vízmentes acetonnal képezett oldatát adjuk. A reakcióelegyet nitrogén-atmoszférában egy éjjelen át állni hagyjuk, vákuumban bepároljuk és a maradékot éter-víz elegyben felvesszük. Az éteres fázist elválasztjuk, vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. 4,66 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,20-2,43 (m, 16H), 3,03-3,33 (t, 2H), 3,20-4,05 (m, 2H), 4,13-4,33 (m, 2H), 4,67-4,87 (m, 1H).

f) 1-(3',4'-dihidroxi-fenil)-11-hidroxi-undeka-1,9-diin

Az 5f) példában ismertetett eljárással analóg módon 5,10 g, a 7d) példa szerint előállított vegyületnek 100 ml vízmentes etanolban 0,24 g piridinium-toluol-4szulfonáttal való reagáltatásával, majd oszlopkromatografálással (1:3 arányú petroléter-éter elegy) és n-hexán és etil-acetát elegyből végzett átkristályosítással fehér, 81–83 °C-on olvadó kristályok alakjában 1,91 g cím szerinti vegyületet állítunk elő.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,25-2,00 (m, 9H), 2,03-2,60 (m, 4H), 4,20-4,40 (m, 2H), 6,57-7,00 (m, 3H).

8. példa

11-acetoxi-1-(3',4'-diacetoxi-fenil)-undeka-1,9-diin

A 7. példában előállított terméket a 4. példában ismertetett módon acetilezzük. A cím szerinti vegyületet kapjuk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,20-1,83 (m, 8H), 1,93-2,50 (m, 13H), 4,40-4,60 (m, 2H), 6,73-7,20 (m, 3H).

9. példa

1-(3',4'-dihidroxi-fenil)-11-hidroxi-undeka-1Z,9Z-dién

0,545 g, a 7. példa szerint előállított vegyületet 0,1 ml frissen desztillált kinolint tartalmazó 20 ml vízmentes etanolban oldunk és szobahőmérsékleten, atmoszférikus nyomáson, 0,136 g palládium/kalcium-karbonát katalizátor jelenlétében 5% palládiumtartalom, ólommal mérgezett Lindlar-katalizátor) hidrogénezzük. Az elméleti hidrogén-mennyiség felvétele után a katalizátort leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot nagyteljesítményű folyadékkromatográfiával (HPLC) tisztítjuk, 60:40 arányú metanol-víz elegy. 0,146 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,15-1,75 (m, 8H), 1,70-2,53 (m, 4H), 4,07-4,33 (m, 2H), 5,23-6,37 (m, 4H), 6,47-6,90 (m, 3H).

10. példa

A 9. példában ismertetett eljárással analóg módon az 5. példa szerinti vegyületből 11-hidroxi-1-(4'-hidroxi-3'-metoxi-fenil)-undeka-1Z,9Z, diént állítunk elő.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,10-1,70 (m, 8H), 1,72-2,50 (m, 4H), 3,77 (m, 3H), 3,80-4,13 (m, 2H), 5,13-6,30 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 6,37-6,73 (m, 3H).

11. példa

1-(3',4'-dimetoxi-fenil)-11-hidroxi-undeka-1,9-diin,

a) 1-(3',4'-dimetoxi-fenil)-11-(tetrahidropiranil-2'-oxi)-undeka-1,9-diin

Az 5d) példában ismertetett eljárással analóg módon 0,75 g (3,4-dimetoxi-fenil-acetilén, 2,88 ml n-butil-lítium-oldat, 1,29 g 1-jód-9-(tetrahidropiranil-2'-oxi)-non-7-in és 4 ml vízmentes hexametil-foszforsav-triamid elegyét reagáltatjuk, majd oszlopkromatografálásnak vetjük alá (2:1 arányú petroléter-éter elegy). 1,17 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,25-1,93 (m, 14H), 2,03-2,53 (m, 4H), 3,30-4,00 (m, 2H), 3,83 (s, 6H), 4,13-4,27 (m, 2H), 4,67-4,87 (m, 1H), 6,57-7,00 (m, 3H).

b) 1-(3',4'-dimetoxi-fenil)-11-hidroxi-undeka-1,9-diin

Az 5f) példában ismertetett eljárással analóg módon reagáltatunk 1,15 g, a 11a) példa szerint előállított vegyületet 30 ml vízmentes etanolban 0,075 g piridinium-toluol-4-szulfonáttal. Oszlopkromatografálás és 1:1 arányú n-hexán-éter elegyből végzett eluálás után fehér, 39–41 °C-on olvadó kristályok alakjában 0,78 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,25-1,85 (m, 9H), 2,05-2,55 (m, 4H), 3,83 (s, 6H), 4,07-4,33 (m, 2H), 6,57-7,00 (m, 3H).

12. példa

11-hidroxi-1-(3',4'-metiléndioxi-fenil)-undeka-1,9-diin

a) 1-(3',4'-metiléndioxi-fenil)-11-(tetrahidropiranil-2'-oxi)-undeka-1,9-diin

Az 5d) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,61 g 3,4-dimetiléndioxi-fenil-acetilén, 6,9 ml n-butil-lítium-oldat, 3,08 g 1-jód-9-(tetrahidropiranil-2'-oxi)-non-7-in és 10 ml vízmentes hexametil-foszforsav-triamid elegyét reagáltatjuk, majd oszlopkromatografálásnak (10:1 arányú petroléter-éter elegy) vetjük alá. 2,60 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,20-1,90 (m, 4H), 2,03-2,53 (m, 4H), 3,23-4,00 (m, 2H), 4,13-4,30 (m, 2H), 4,65-4,85 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 6,50-6,93 (m, 3H).

b) 11-hidroxi-1-(3',4'-metiléndioxi-fenil)-undeka-1,9-diin

2,51 g, a 12a) példa szerint előállított vegyületből 70 ml vízmentes etanolban 0,17 g piridinium-toluol-4-szulfonát jelenlétében, az 5f) példában ismertetett eljárással analóg módon végzett reagáltatással, majd oszlopkromatografálással (3:2 arányú n-hexán/éter elegy) 45–46 °C-on olvadó kristályok alakjában 1,41 g cím szerinti vegyületet állítunk elő.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,25-1,80 (m, 9H), 2,03-2,53 (m, 4H), 4,07-4,33 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 6,50-6,93 (m, 3H).

13. példa

1-(3',4'-dihidroxi-fenil)-11-hidroxi-11-metil-dodeka-1,9-diin

a) 1-bróm-9-metil-9-(tetrahidroipiranil-2'-oxi)-dec-7-in

5,05 g 3-metil-3-(tetrahidropiranil-2'-oxi)-but-1-in, 18,8 ml n-butil-lítium-oldat, 13,9 ml 1,6-dibróm-hexán és 10 ml vízmentes hexametil-foszforsav-triamid elegyét az 5e) példában ismertetett eljárással analóg módon reagáltatjuk (VRK: 20:1 arányú petroléter-éter elegy). A hűtőfürdőt 6 óra múlva eltávolítjuk. Mihelyt a reackióelegy a 0 °C-os hőmérsékletet elérte, a hűtőfürdőt eltávolítjuk és a reakcióelegyet az 5e) példa szerint feldolgozzuk. Oszlopkromatografálás (20:1 arányú petroléter-éter elegy) után 6,08 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,20-2,37 (m, 22H), 3,23-4,13 (m, 4H), 4,90-5,10 (m, 1H).

b) 1-[3',4'-bisz(tetrahidropiranil-2'-oxi)-fenil]-11-metil-(tetrahidropiranil-2'-oxi)-dodeka-1,9-diin

1,51 g 3,4-bisz(tetrahidropiranil-2'-oxi)-fenil-acetilén, 3,13 ml n-butil-lítium-oldat, 1,33 g, 13a) példa szerinti vegyület és 4,5 ml vízmentes hexametil-foszforsav-triamid elegyét az 5d) példában ismertetett eljárással analóg módon reagáltatjuk. Oszlopkromatografálás után (5:1 arányú petroléter-éter elegy) 1,81 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,25-2,50 (m, 36H), 3,27-4,17 (m, 6H), 4,90-5,10 (m, 1H), 5,23-5,43 (m, 2H), 6,87-7,13 (m, 3H).

c) 1-(3',4'-dihidroxi-fenil)-11-hidroxi-11-metil-dodeka-1,9-diin

1,75 g, a 13b) példa szerint előállított terméket 30 ml vízmentes etanolban 0,08 g piridinium-toluol-4-szulfonát jelenlétében az 5f) példában ismertetett eljárással analóg módon kezelünk. Oszlopkromatografálás (1:3 arányú petroléter-éter elegy) és n-hexán/etil-acetát elegyből végzett átkristályosítás után 71–73 °C-on olvadó fehér kristályok alakjában 0,69 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,25-1,73 (m, 14H), 1,97-2,50 (m, 5H), 5,40 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 6,60-6,90 (m, 3H).

14. példa

1-(3',4'-dihidroxi-fenil)-11-hidroxi-hexadeka-1,9-diin

a) 1-[3',4'-bisz(tetrahidropiranil-2"-oxi)-fenil]-8--bróm-okt-1-in

3,33 g 3,4-bisz(tetrahidropiranil-2'-oxi)-fenil-acetilén 20 ml vízmentes tetrahidrofuránnal képezett oldatához -78 °C és -70 °C közötti hőmérsékleten vízmentes nitrogén alatt 45 perc alatt 6,9 ml n-butil-lítium--oldatot csepegtetünk, az elegyet egy órán át hűtőfürdőn keverjük, majd előbb 5,1 ml 1,6-dibróm-hexánt és utána 7 ml vízmentes 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidiont csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 20 órán át keverjük, 0 °C-ra hagyjuk felmelegedni és az 5e) példában leírtakkal analóg módon feldolgozzuk. Oszlopkromatografálás után (10:1 arányú toluol(diizopropil-éter elegy) 3,55 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,20-2,56 (m, 22H), 3,23-4,23 (m, 6H), 5,25-5,53 (m, 2H), 6,73-7,20 (m, 3H).

b) 1-[3',4'-bisz(tetrahidropiranil-2"-oxi)-fenil]-11--(tercier butil-difenil-szilil-oxi)-hexadeka-1,9-diin

Az 5d) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,82 g 3-(tercier butil-difenil-szilil-oxi)-okt-1-in, 3,13 ml n-butil-lítium-oldat, 1,86 g, a 14a) példa szerint előállított termék és 4,5 ml hexametil-foszforsav--triamid reagáltatásával, majd oszlopkromatografálással (4:1 arányú petroléter-éter elegy) 2,26 g cím szerint vegyületet állítunk elő.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,67-2,50 (m, 35H), 1,07 (s, 9H), 3,33-4,45 (m, 5H), 5,23-5,43 (m, 2H), 6,85-7,80 (m, 13H).

c) A 14b) példa szerinti eljárásnál kiindulási anyagként felhasznál 3-(tercier butil-difenil-szilil-oxi)-okt-1--int a következőképpen állítjuk elő:

2,03 g okt-1-on-3-ol és 1,32 g imidazol 20 ml vízmentes dimetil-formamiddal képezett oldatához 0 °C-on keverés és vízmentes nitrogén bevezetése közben 5 ml tercier butil-difenil-klór-szilánt csepegtetünk. A reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, 100 ml diklór-metánnal hígítjuk és egymásután vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal egyszer-egyszer mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatografálásnál vetjük alá (8:1 arányú petroléter-toluol elegy). 5,34 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$). 0,63-1,87 (m, 11H), 1,10 (s, 9H), 2,28 (d, 1H), 4,13-4,43 (m, 1H), 7,15-7,80 (m, 10H),

d) 1-[3',4'-bisz(tetrahidropiranil-2'-oxi)-fenil]-11-hidroxi-hexadeka-1,9-diin

2,23 g, a 14b) példa szerint előállított vegyület 30 ml vízmentes tetrahidrofuránnal képezett oldatához 0–5 °C-on keverés és vízmentes nitrogén átvezetése közben 9 ml tetrahidrofurános tetra-n-butil-ammónium-fluorid-oldatot (1 mól/liter) csepegtetünk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni (VRK: 3:2 arányú petroléter-éter elegy). A reakció 4 óra alatt teljesen lejátszódik. Az elegyet telített ammónium-klorid-oldattal kezeljük és az 5e) példában ismertetett eljárással analóg módon dolgozzuk fel. Oszlopkromatografálás után (3:2 arányú n-hexán/éter elegy) 1,42 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,67-2,53 (m, 36H), 3,33-4,43 (m, 5H), 5,20-5,43 (m, 2H), 6,80-7,15 (m, 3H).

e) 1-(3',4'-dihidroxi-fenil)-11-hidroxi-hexadeka--1,9-diin

Az 5f) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,40 g, a 14d) példa szerint előállított vegyületet 30 ml vízmentes etanolban 0,07 g piridinium-toluol--4-szulfonát jelenlétében kezelünk. Oszlopkromatografálás után (1:3 arányú petroléter-éter elegy) 46–48 °C-on olvadó kristályok alakjában0,73 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,67-1,93 (m, 19H), 2,00-2,50 (m, 4H), 4,17-4,57 (m, 3H), 6,50-7,00 (m, 3H).

15. példa

1-(3',4'-dihidroxi-fenil)-1-hidroxi-11-fenil-undeka--1,9-diin

a) 1-[3',4'-bisz(tetrahidropiranil-2"-oxi)-fenil]-deka-1,9-diin

0,237 g lítium-acetilid/etilén-diamin komplex (95%) fölé 2,1 ml vízmentes dimetil-szulfoxidot rétegezünk és vízmentes nitrogén alatt szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük. A +8 °C-ra lehűtött elegyhez 8 -9 °C-os hőmérsékleten 1,0 g 1-[3',4'-bisz(tetrahidropiranil-2'-oxi)-fenil]-8-bróm-okt-1-in 1,5 ml vízmentes dimetil-szulfoxiddal képezett oldatát csepegtetjük óvatosan. A hűtőfürdőt eltávolítjuk és az elegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután telített ammónium-klorid-oldattal megbontjuk és az 5e) példában ismertetett eljárással analóg módon feldolgozunk. Oszlopkromatografálás után (4:1 arányú petroléter-éter elegy) 0,689 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,30-2,55 (m, 25H), 3,33-4,20 (m, 4H), 5,23-5,47 (m, 2H), 6,83-7,15 (m, 3H).

b) 1-[3',4'-bisz(tetrahidropiranil-2"-oxi)-fenil]-11--oxo-11-fenil-undeka-1,9-diin

0,64 g, a 15a) példa szerint előállított vegyületet 10 ml vízmentes trietil-aminban oldunk, majd keverés és vízmentes nitrogén átvezetése közben előbb 0,18 ml benzoil-kloridot, majd 0,032 g bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)kloridot és 0,015 g réz(I)jodidot adunk hozzá. (VRK: 2:1 arányú petroléter-éter elegy). A reakció befejeződése után az elegyet 50 ml éterrel hígítjuk, szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Az olajos maradék oszlopkromatográfiás tisztítása (3:1 arányú petroléter-éter elegy) után 0,66 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,25-2,10 (m, 20H), 2,15-2,67 (m, 4H), 3,30-4,20 (m, 4H), 5,23--5,47 (m, 2H), 6,80-8,17 (m, 2H).

c) 1-[3',4'-bisz(tetrahidropiranil-2"-oxi)-fenil]-11--hidroxi-11-fenil-undeka-1,9-diin

0,64 g, a 15b) példa szerint előállított vegyületet 3 ml metanolos cérium(III)klorid-oldatban (0,4 mól/liter) oldunk és szobahőmérsékleten keverés és vízmentes nitrogén-bór-hidridet adunk hozzá. Harminc perc múlva 1,2 ml 7-es pH-jú puffer-oldat hozzáadásával megbontjuk. Ezután 10 ml diklór-metánt és 1 ml telített kálium-nátrium-tartarát-oldatot adunk hozzá, a szerves fázist elválasztjuk és a vizes réteget kétszer 10 ml diklór-metánnal extraháljuk és a vizes réteget kétszer 10 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-hidrogén-karbonát--oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal egyszer-egyszer mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vá-

kuumban bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás úton tisztítjuk (1:1 arányú petroléter-éter elegy). 0,60 g cím szerinti vegyületet kapunk.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,25-2,53 (m, 25H), 3,33-4,20 (m, 4H), 5,23-5,50 (m, 3H), 6,83-5,57 (m, 8H).

d) 1-(3',4'-dihidroxi-fenil)-11-hidroxi-11-fenil-undeka-1,9-diin

Az 5f) példában ismertetett eljárással analóg módon 0,58 g, a 15c) példa szerint előállított vegyületet 12,5 ml vízmentes etanolban 0,03 g piridinium-toluol-4-szulfonát jelenlétében reagáltatunk. Oszlopkromatografálás (1:2 arányú n-hexán/éter elegy) után 93–95 °C-on olvadó kristályok alakjában 0,283 g cím szerinti vegyületet kapunk.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,23-1,83 (m, 9H), 2,07-2,53 (m, 4H), 5,20-5,70 (m, 3H), 6,50-7,57 (m, 8H).

16. példa

11-ciklohexil-1-(3',4'-dihidroxi-fenil)-1-hidroxi-undeka-1,9-diin

a) 1-[3',4'-bisz(tetrahidropiranil-2''-oxi)-fenil]-11-ciklohexil-11-hidroxi-undeka-1,9-diin

1,09 g, a 15a) példa szerint előállított vegyületet 10 ml vízmentes tetrhidrofuránban oldunk és -70 °C-on keverés és vízmentes nitrogén átvezetése közben, 1,66 ml n-butil-lítium-oldattal cseppenként elegyítünk. Az elegyet 30 percen át keverjük, miközben a hőmérsékletet -10 °C-ra hagyjuk emelkedni és 0,48 ml ciklohexánaldehidet csepegtetünk hozzá. Az elegyet egy órán át -10 °C-on, majd egy órán keresztül szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Ezután 5 ml telített ammónium-klorid-oldattal elegyítjük és az 5e) példában leírtakkal analóg módon feldolgozzuk. A nyersterméket oszlopkromatografálással tiszítjuk (2:1 arányú petroléter-éter elegy). 0,94 g cím szerinti vegyületet kapunk.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,70-2,50 (m, 36H), 3,26-4,20 (m, 5H), 5,23-5,43 (m, 2H), 6,83-7,15 (m, 3H).

b) 11-ciklohexil-1-(3'-4'-dihidorxi-fenil)-1-hidroxi-undeka-1,9-diin

Az 5f) példában ismertetett eljárással analóg módon 0,91 g, a 16a) példa szerint előállított vegyületet 18 ml vízmentes etanolban 0,04 g piridinium-toluol-4-szulfonát jelenlétében reagáltatunk, majd oszlopkromatografálásnak vetünk alá (2:5 arányú n-hexán/éter elegy). 0,44 g cím szerinti vegyületet kapunk.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,70-2,50 (m, 24H), 3,93-4,20 (m, 1H), 5,43 (2, 1H), 5,87 (s, 1H), 6,50-6,90 (m, 3H).

17. példa

11-hidroxi-1-(3',4',5'-trimetoxi-fenil)-undeka-1,9-diin

a) 5-(2'-klór-vinil)-1,2,3-trimetoxi-benzol

11,94 g (klór-metil)-trifenil-foszfónium-kloridnak 85 ml vízmentes dimetil-szulfoxiddal és 170 ml vízmentes tetrahidrofuránnal képezett szuszpenziójához 0 °C-on, keverés és vízmentes nitrogén átvezetése közben, 21,5 ml n-butil-lítium-oldatot csepegtetünk, majd 30 percen át keverjük. A képződő oldathoz 5,48 g 3,4,5-trimetoxi-benzaldehid és 20 ml vízmentes tetrahidrofurán oldatát csepegtetjük, 30 percen át 0 °C-on keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni. A reakcióelegyet kb. 4 óra elteltével az 5e) példában leírtakkal analóg módon dolgozzuk fel. Oszlopkromatografálás (2:1 arányú petroléter-éter elegy) után 4,64 g cím szerinti vegyületet kapunk.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 3,83 (s, 9H), 6,05-6,93 (m, 4H).

b) 3,4,5-trimetoxi-fenil-acetilén

Az 5c) példában ismertetett eljárással analóg módon 4,60 g, a 17a) példa szerint előállított vegyületet 28,2 ml n-butil-lítium-oldattal reagáltatunk. 3,47 g nyersterméket kapunk, amelyet n-hexánból átkristályosítunk. Fehér, 68–70 °C-on olvadó kristályok alakjában 3,09 g cím szerinti vegyületet kapunk.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,97 (s, 1H), 3,77 (s, 9H), 6,60 (s, 2H).

c) 11-(tetrahidropiranil-2'-oxi)-1-(3',4',5'-trimetoxi-fenil)-undeka-1,9-diin

Az 5d) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,73 g, a 17b) példa szerint előállított vegyületet, 5,65 ml n-butil-lítium-oldatot, 2,10 g (1-jód-9-(tetrahidropiranil-2'-oxi)-non-7-int és 7,5 ml vízmentes hexametil-foszforsav-triamidot reagáltatunk. Oszlopkromatografálás (2:1 arányú petroléter-éter elegy) után 1,94 g cím szerinti vegyületet kapunk.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,30-1,93 (m, 14H), 2,05-2,53 (m, 4H), 3,27-4,03 (m, 2H), 3,80 (s, 9H), 4,13-4,27 (m, 2H), 4,67-4,83 (m, 1H), 6,53 (s, 2H).

d) 11-hidroxi-1-(3'-4'-5'-trimetoxi-fenil)-undeka-1,9-diin

Az 5f) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,91 g, a 17c) példa szerint előállított vegyületet 40 ml vízmentes etanolban 0,09 g piridinium-touol-4-szulfonát jelenlétében reagáltatunk. Oszlopkromatografálás (1:1 arányú n-hexán/éter elegy) után 1,38 g cím szerinti vegyületet kapunk.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,33-1,83 (m, 9H), 2,05-2,57 (m, 4H), 3,80 (s, 9H), 4,10-4,30 (m, 2H), 6,53 (s, 2H).

18. példa

1-(3',5'-dimetoxi-4'-hidroxi-fenil)-11-hidroxi-undeka-1,9-diin

a) 4-(tercier butil-dimetil-szililoxi)-3,5-dimetoxi-benzaldehid

2,05 g 3,5-dimetoxi-4-hidroxi-benzaldehid és 0,91 g imidazol 15 ml vízmentes dimetil-formamiddal képezett elegyéhez 2,50 g tercier butil-dimetil-klór-szilánt. adunk. A reakciót a 14c) példában ismertetett körülmények között végezzük el. A nyersterméket kovasavgélen 60-on (-,063-0,200 mm) kromatografáljuk és 1:1 arányú petroléter-éter eleggyel eluáljuk. Fehér, 68 °C-on olvadó kristályok alakjában 2,91 g cím szerinti vegyületet kapunk.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,20 (s, 6H), 1,03 (s, 9H), 3,83 (s,, 6H), 7,00 (s, 2H), 9,67 (s, 1H).

b) 2-(tercier butil-dimetil-szililoxi)-5-(2'-klór-vinil)-1,3-dimetoxi-benzol

A 17a) példában ismertetett eljárással analóg módon 2,90 g, a 18a) példa szerint előállított vegyületet, 4,08 g (klór-metil)-trifenil-foszfónium-kloridot és 7,4 ml n-butil-lítium-oldatot reagáltatunk. Oszlopkromatografálás (3:1 arányú petroléter-éter elegy) után 2,74 g cím szerinti vegyületet kapunk.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,13 (s, 6H), 1,03 (s, 9H), 3,75 (s, 6H), 5,97-6,83 (m, 4H).

c) 4-(tercier butil-dimetil-szililoxi)-3,5-dimetoxi--fenil-acetilén

Az 5c) példában ismertetett eljárással analóg módon 2,72 g, a 18b) példa szerint előállított vegyületet 11,65 ml n-butil-lítium-oldattal reagáltatunk. Kovasavgél 60-on (0,063-0,200 mm) történő kromatografálás és 4:1 arányú petroléter-éter eleggyel végzett eluálás után 35–38 °C-on olvadó kristályok alakjában 1,89 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,15 (s, 6H), 1,03 (s, 9H), 2,95 (s, 1H), 3,75 (s, 6H), 6,63 (s, 2H).

d) 1-[4'-(tercier butil-dimetil-szililoxi)-3',5'-dimetoxi-fenil]-11-(tetrahidropiranil-2'-oxi)-undeka-1,9--diin

1,85 g, a 18c) példa szerint előállított vegyületet, 3,95 ml n-butil-lítium-oldatot, 1,48 g 1-jód-9-(tetrahidropiranil-2'-oxi) -non-7-int- 5,3 ml hexametil-foszforsav-triamidban az 5d) példában ismertetett eljárással analóg módon reagáltatunk, majd oszlopkromatografálásnak vetjük alá (3:1 arányú petroléter-éter elegy). 1,22 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,13 (s, 6H), 1,03 (s, 9H), 1,23--1,97 (m, 14H), 2,00-2,50 (m, 4H), 3,25-3,95 (m, 2H), 3,75 (s, 6H), 4,13-4,30 (m, 2H), 4,67-4,87 (m, 1H), 6,53 (s, 2H).

e) 1-(3',5'-dimetoxi-4'-hidroxi-fenil)-11-hidroxi-undeka-1,9-diin

1,19 g, a 18d) példa szerint előállított vegyület fölé vízmentes nitrogénben 25 ml metanolos sósavat (3%) rétegezünk és szobahőmérsékleten addig keverjük, míg a hozzáadott vegyület fokozatosan oldatba megy (VRK: 3:2 arányú n-hexán/aceton elegy). A reakció befejeződése után a reakcióelegyet óvatosan 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük. Az elegyet 30–30 ml éterrel többször extrahálju k, az extraktumokat telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal egyszer-egyszer mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatografálásnak vetjük alá és 3:2 arányú n-hexán/aceton eleggyel eluáljuk. Nagyteljesítőképességű folyadékkromatografálás (70:30 arányú metanol-víz elegy) után 0,428 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,23-1,83 (m, 9H), 2,00-2,53 (m, 4H), 3,80 (s, 6H), 4,05-4,30 (m, 2H), 5,45 (s, 1H), 6,53 (s, 2H).

19. példa

11-hidroxi-1-(3'-hidroxi-4'-metoxi-fenil)-undeka--1,9-diin

a) 4-metoxi-3-(tetrahidropiranil-2'-oxi)-benzaldehid

20,0 g izovanillin 320 ml diklór-metánnal képezett szuszpenzióját 0,20 g p-toluol-szulfonsav-monohidrát jelenlétében az 5a) példában ismertetett eljárással analóg módon 14,28 ml 3,4-dihidro-2H-piránnal reagáltatjuk. A reakcióelegyet az 5a) példa szerint dolgozzuk fel. A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítása (1:1 arányú petroléter-éter elegy) után 24,85 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,40-2,27 (m, 6H), 3,26-4,10 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 5,20-5,47 (m, 1H), 6,60-7,56 (m, 3H), 9,54 (s, 1H).

b) 4-2'-klór-vinil)-2-(tetrahidrpiranil-2'-oxi)-anizol

20,0 g (klór-metil)-trifenil-foszfónium-kloridot, 6,46 g kálium-tercier butilátot és 9,0 g, a 19a) példa szerint előállított vegyületet az 5b) példában ismertetett eljárással analóg módon reagáltatunk. Oszlopkromatografálás (1:1 arányú petroléter-éter elegy) után 8,43 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,37-2,10 (m, 6H), 3,30-4,13 (m, 2H), 3,82-3,83 (s, s 3H), 5,11--5,37 (m, 1H), 5,80-7,43 (m, 5H).

c) 4-metoxi-3-(tetrahidropiranil-2'-oxi)-fenil-acetilén

Az 5c) példában ismertetett eljárással analóg módon reagáltatunk 2,92 g, a 19b) példa szerint előállított klór-vinil-vegyületet 14,73 ml n-butil-lítium-oldattal. Oszlopkromatografálás után (2:1 arányú petroléter-éter elegy) 2,02 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,37-2,05 (m, 6H), 2,87 (s, 1H), 3,25-4,05 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 5,07-5,33 (m, 1H), 6,40-7,20 (m, 3H).

d) 1-[4'-metoxi-3'-(tetrahidropiranil-2''-oxi)-fenil]--11-(tetrahidropiranil-2'-oxi)-undeka-1,9-diin

1,90 g, a 19c) példa szerint előállított vegyületet, 5,11 ml n-butil-lítium-oldatot, 2,47 g 1-bróm-9-(tetrahidropiranil-2'-oxi)-non-7-int és 5,70 ml 1,3-dimetil--3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinont az 5d) példában ismertetett eljárással analóg módon reagáltatunk. Oszlopkromatografálás (2:1 arányú petroléter-éter elegy) után 3,14 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,20-2,53 (m, 24H), 3,16-4,10 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 4,13-4,27 (m, 2H), 4,56-4,80 (m, 1H), 5,16--5,37 (m, 1H), 6,43-7,07 (m, 3H).

e) 11-hidroxi-1-(3'-hidroxi-4'-metoxi-fenil)-undeka-1,9-diin

3,0 g, a 19d) példa szerint előállított vegyületet 60 ml vízmentes etanolban 0,150 g piridinium-toluol-4--szulfonát jelenlétében az 5f) példában ismertetett eljárással analóg módon reagáltatunk. Oszlopkromatografálás után (4:3 arányú etil-acetát/pteroléter elegy) színtelen, 77–78 °C-on olvadó kristályok alakjában 1,61 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,20-1,87 (m, 8H), 1,98-2,53 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,93-4,23 (m, 2H), 6,50-7,02 (m, 3H).

20 példa

Az 1. példában ismertetett eljárást azzal a változtatással végezzük el, hogy 5-jód-szalixilsav-metil-észter helyett

a) 5-jód-szalicilsav-n-propil-észtert illetve

b) 5-jód-szalicilsav-pirididet

alkalmazunk.

Az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

a) 1-(4'-hidroxi-3'-n-propoxikarbonil-fenil)-11-hidroxi-undeka-1,9-diin,

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,77-2,53 (m, 17H), 3,77-4,37 (m, 4H), 6,40-7,53 (m, 3H), 10,47 (s, 1H),

b) 1-[4'-hidroxi-3'-(N,N-pentametilénkarbamoil)-fenil]-11-hidroxi-undeka-1,9-diin

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,25-1,95 (m, 15H), 1,95-2,50 (m, 4H), 3,35-3,70 (m, 4H), 4,05-4,23 (m, 2H), 6,57-7,23 (m, 3H).

21. példa

A 3. példában ismertetett eljárást azzal a változtatással végezzük el, hogy ammónia helyett 2-amino-etanolt alkalmazunk. Az 1. példa szerint készített észterből 1-[3'-(2''-hidroxietil-karbamoil)-4'-hidroxi-fenil]-11-hidroxi-undeka-1,9-diint állítunk elő.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,16-2,53 (m, 12H), 3,27-4,23 (m, 6H), 6,52-6,83 (m, 1H), 6,84-7,33 (m, 3H), 10,77 (s, 1H).

22. példa

Az 1–21. példában ismertetett eljárással analóg módon, a megfelelő kiindulási anyagok felhasználásával az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

a) 11-ciklohexil-1-(4'-hidroxi-3'-metoxi-fenil)-11-hidroxi-undeka-1,9-diin,

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,71-2,73 (m, 23H), 3,90-4,27 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 5,63 (s, 1H), 6,60-7,07 (m, 3H),

b) 11-ciklohexil-1-(3',5'-dimetoxi-4'-hidroxi-fenil)-11-hidroxi-undeka-1,9-diin,

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,90-1,97 (m, 20H), 1,95-2,47 (m, 4H), 3,80 (s, 6H), 3,80-4,17 (m, 1H), 5,43 (s, 1H), 6,47 (s, 2H),

c) 11-ciklohexil-1-(3',4'-dihidroxi-fenil)-11-hidroxi-undec-9E-én-1-in,

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,85-2,53 (m, 24H), 3,57-3,93 (m, 1H), 5,10-5,80 (m, 3H), 6,13 (s, 1H), 6,47-6,83 (m, 3H)

és e vegyületből a 9. példával analóg módon végzett hidrogénezéssel

d) 11-ciklohexil-1-(3',4'-dihidroxi-fenil)-11-hidroxi-undeka-1Z,9E-dién,

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,85-2,45 (m, 23H), 3,50-3,83 (m, 1H), 5,05-6,80 (m, 7H),

e) 1-(4'-hidroxi-5'-metoxi-3'-metoxikarbonil-fenil)-11-hidroxi-undeka-1,9-diin,

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,23-2,53 (m, 12H), 3,80 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,93-4,23 (m, 2H), 6,60-6,83 (d, 1H), 7,10-7,33 (d, 1H), 10,60 (s, 1H).

állítunk elő.

f) A fenti eljárással analóg módon 11-hidroxi-1-(4'-hidroxi-3'-metoxi-5'-metil-fenil)-undeka-1,9-diint,

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,37-1,65 (m, 9H, CH_2, OH), 2,15-2,42 (m, 4H), CH_2-C=), 2,21 s, 3H, CH_3), 3,86 (s, 3H, OCH_3), 4,20-4,30 (m, 2H, =C-CH_2-O), 5,75 (s, 1H, OH), 6,76-6,84 (m, 2H)

állítunk elő.

23. példa

1-(3',4'-dihidroxi-fenil)-11-hidroxi-indec-1Z-én-9-in

a) 1-(tercier butil-difenil-szililoxi)-prop-2-in

2,9 ml 2-propin-1-ol, 15,6 ml tercier-butil-difenil-klór-szilán és 4,1 g imidazol elegyét a 14c) példában ismertetett eljárással analóg módon reagáltatjuk. A nyersterméket kovasavgél 60-on (0,063-0,200 mm) kromatografáljuk és 20:1 arányú petroléter/diizopropil-éter eleggyel eluáljuk. 13,3 g cím szerinti vegyületet kapunk, 55–58 °C-on olvadó kristályok alakjában.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,07 (s. 9H), 2,30-2,43 (t, 1H), 4,20-4,37 (d, 2H), 7,15-7,75 (m, 10H).

b) 1-bróm-10-(tercier butil-difenil-szililoxi)-den-8-in

7,36 g, a 23a) példa szerint előállított vegyületet, 15,63 ml n-butil-lítium-oldatot, 12,8 ml 1,7-dibróm-heptánt és 22 ml vízmentes hexametil-foszforsav-triamidot az 5e) példában ismertetett eljárással analóg módon reagáltatunk. Oszlopkromatografálás (3:1 arányú n-hexán/toluol elegy) után 6,96 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,07 (s, 9H), 1,10-2,27 (m, 12H), 3,20-3,50 (t, 2H), 4,17-4,35 (m, 2H), 7,17-7,75 (m, 10H).

c) [10-(tercier-butil-difenil-szililoxi)-dec-8-in-1-il]-trifenil-foszfónium-bromid

5,66 g, a 23b) példa szerint előállított vegyület és 3,45 g trifenil-foszfin 36 ml vízmentes acetonitrillel képezett oldatát 6 napon át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot dietil-éterrel ötször kirázzuk és foszfo-pentoxid felett szárítjuk. Higroszkópos szilárd anyag alakjában 7,44 g cím szerinti vegyületet kapunk.

[H-NMR ($CDCl_3$): 1,07 (s, 9H), 1,05-1,83 (m, 10H), 1,85-2,15 (m, 2H), 3,40-3,95 (m, 2H), 4,10-4,30 (m, 2H), 7,00-7,87 (m, 25H).

d) 1-[3',4'-bisz(tercier-butil-dimetil-szililoxi)-fenil]-11-(tercier butil-difenil-szililoxi)-undec-1Z-én-9-in

5,50 g, a 23c) példa szerint előállított vegyület, 40 ml vízmentes dimetil-szulfoxid és 80 ml vízmentes tetrahidrofurán oldatához -10 °C-on keverve és vízmentes nitrogén átvezetése közben 4,7 ml n-butil-lítium-oldatot csepegtetünk. Az elegyet 15 percen át keverjük, majd 1,84 g 3,4-bisz(tercier butil-dimetil-szililoxi)-benzaldehid 5 ml vízmentes tetrahidrofuránnal képezett oldatát csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet egy órán át -10 °C-on keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni és további 4 óra elteltével 20 ml telített ammónium-klorid-oldat hozzáadásával megbontjuk. A reakcióelegyet az 5e) példában ismertetett eljárással analóg módon dolgozzuk fel. A nyersterméket oszlopkromatografálással (8:1 arányú petroléter-toluol elegy) tisztítjuk. 1,94 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,20 (s. 12H), 0,70-1,55 (m, 35H), 1,90-2,45 (m, 4H), 4,13-4,30 (m, 2H), 4,90-6,25 (m, 2H), 6,50-6,80 (m, 3H), 7,05-7,65 (m, 10H).

e) A 23d) példában kiindulási anyagként felhasznált 3,4-bisz(tercier butil-dimetil-szililoxi)-benzaldehidet

oly módon állítjuk elő, hogy 2,14 g 3,4-dihidroxi-benzaldehidet, 5,83 g tercier butil-dimetil-klór-szilánt és 2,58 g imidazolt a 14c) példában ismertetett eljárással analóg módon reagáltatunk. Kromatografálás (6:1 arányú petroléter-éter elegy) után 44-46 °C-on olvadó kristályok alakjában 3,57 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,20 (s, 12H), 0,90 (s, 18H), 6,60-7,20 (m, 3H), 9,47 (s, 1H).

f) 1-(3',4'-dihidroxi-fenil)-11-hidroxi-undec-1Z-én-9-in

A 14d) példában ismertetett eljárással analóg módon 3,52 g, a 23d) példa szerint előállított vegyületet 42,8 ml tetrahidrofurános tetra-n-butil-ammónium-fluorid-oldattal (1 mól/liter) reagáltatunk. Oszlopkromatografálás (1:1 arányú petroléter/etil-acetát elegy) és nagyteljesítőképességű (HPLC) kromatográfiás tisztítás (6:4 arányú metanol-víz elegy) után 1,29 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,10-1,67 (m, 8H), 1,90-2,45 (m, 5H), 4,07-4,30 (m, 2H), 5,15-6,83 (m, 7H).

24. példa

1-(4'-hidroxi-3'-metoxi-fenil)-11-hidroxi-hexadeka-1,9-diin

2,70 g, az 5c) példa szerint előállított vegyület a 13a) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,6-dibróm-hexánnal reagáltatunk, a kapott 8-bróm-1-[3'-metoxi-4'-(tetrahidropiranil-2'-oxi)-fenil]-okt-1-int a 15a) példában ismertetett eljárással analóg módon lítium-acetilid/etilén-diamin komplexszer reagáltatjuk, majd a 16a) példában ismertetett eljárással analóg módon n-hexanállal hozzuk reakcióba, végül a kapott 11-hidroxi-1-[3'-metoxi-4'-(tetrahidropiranil-2'-oxi)-fenil]-hexadeka-1,9-diinből a védőcsoportot az 5f) példában ismertetett eljárással analóg módon lehasítjuk. A nyersterméket oszlopkromatografálással tisztítjuk (1:1 arányú éter-petroléter elegy). Tiszta cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,56-2,55 (m, 23H), 3,77 (s, 3H), 3,97-4,40 (m, 1H0, 5,43 (s, 1H), 6,51-6,77 (m, 3H).

25. példa

11-ciklohexil-1-(3',5'-dimetoxi-4'-hidroxi-fenil)-11-hidroxi-undec-9E-én-1-in

a) 4-(tercier-butil-difenil-szililoxi)-3,5-dimetoxi-fenil-acetilén

3,5-dimetoxi-4-hidroxi-benzaldehid és tercier butil-difenil-klór-szilán, továbbá a 18a-c) példában szereplő kiindulási anyag felhasználásával, az ott ismertetett eljárással analóg módon 83–85 °C-on olvadó kristályok alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,07 (s, 9H), 2,83 (s, 1H), 3,33 (s, 6H), 6,40 (s, 2H), 6,97-7,60 (m, 10H).

b) 1[4'-(tercier butil-difenil-szililoxi)-3,5-dimetoxi-fenil]-9-(tetrahidropiranil-2'-oxi)-non-1-in

Az 5d) példában ismertetett eljárással analóg módon 14,58 g, a 25a) példa szerint előállított vegyületet, 21,9 ml n-butil-lítium-oldatot, 6,98 g 1-bróm-7-(tetrahidropiranil-2'-oxi)-heptánt és 55 ml vízmentes hexametil-foszforsav-triamidot reagáltatunk. Oszlopkromatografálás (5:1 arányú petroléter-éter elegy) után 10,27 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,75-1,90 (m, 16H), 1,07 (s, 9H), 2,10-2,47 (m, 2H), 3,07-3,97 (m, 4H), 3,35 (s, 6H), 4,37-4,57 (m, 1H), 6,30 (s, 2H), 6,97-7,65 (m, 10H).

c) 1-[4'-(tercier butil-difenil-szililoxi)-3',5'-dimetoxi-fenil]-9-hidroxi-non-1-in

10,22 g, a 25b) példa szerint előállított vegyületet 130 ml vízmentes etanolban, 0,38 g piridinium-toluol-4-szulfonáttal kezelünk. A reakcióelegy feldolgozását az 5f) példában ismertetett eljárással analóg módon végezzük el. Oszlopkromatografálás után (1:1 arányú petroléter-etilacetát elegy) 7,98 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,07 (s, 9H), 1,15-1,80 (m, 11H), 2,10-2,50 (m, 2H), 3,33 (s, 6H), 3,35-3,70 (m, 2H), 6,30 (s, 2H), 6,97-7,65 (m, 10H).

d) 1-[4'-(tercier butil-difenil-szililoxi)-3',5'-dimetoxi-fenil]-non-1-in-9-ál

1,20 g, a 25c) példa szerint előállított vegyület 22,5 ml vízmentes diklór-metánnal képezett oldatához szobahőmérsékleten, keverés és vízmentes nitrogén átvezetése közben előbb 0,37 g vízmentes nátrium-acetátot, majd részletekben 0,75 g piridinium-klór-kromátot adunk. A reakció kb. 2 óra alatt végetér. (VRK: 1:1 arányú petroléter-éter elegy). Az elegyet szűrjük, a szűrletet kb. 2 ml-re bepároljuk és kromatografáljuk (3:2 arányú petroléter-éter elegy). 0,87 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,07 (s, 9H), 1,15-1,83 (m, 8H), 2,10-2,57 (m, 4H), 3,33 (s, 6H), 6,30 (s, 2H), 6,97-7,67 (m, 10H), 9,57-9,70 (t, 1H).

e) 1-[4'-(tercier butil-difenil-szililoxi)-3',5'-dimetoxi-fenil]-11-ciklohexil-11-oxo-undec-9E-én-1-in

0,45 g (2-ciklohexil-2-oxo-etil)-foszfonsav-dimetil-észter 15 ml vízmentes tetrahidrofuránnal képezett oldatához keverés és vízmentes nitrogén átvezetése közben 1,15 ml n-butil-lítium-oldatot csepegtetünk olyan ütemben, hogy a belső hőmérséklet 5 °C alatt maradjon. Az elegyet 15 percen át keverjük, majd ugyanezen a hőmérsékleten 0,85 g, a 25d) példa szerint előállított termék és 7,5 ml vízmentes 1,2-dimetoxi-etán oldatát csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet 2 órán át keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk felemelegedni, telített ammónium-klorid-oldat hozzáadásával megbontjuk és az 5e) példában leírt módon feldolgozzuk. A nyersterméket oszlopkromatografáljuk (5:1 arányú petroléter-éter elegy). 0,78 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,90-2,50 (m, 23H), 1,07 (s, 9H), 3,33 (s, 6H), 5,83-6,95 (m, 2H), 6,30 (s, 2H), 7,00-7,67 (m, 10H).

f) 1-(4'-(tercier butil-difenil-szililoxi)-3',5'-dimetoxi-fenil]-11-ciklohexil-11-hidroxi-undec-9E-én-1-in

A 15c) példában ismertetett eljárással analóg módon 0,74 g, a 25e) példa szerint előállított vegyületet 3 ml metanolos cérium(III)klorid-oldatban (0,4 mól/liter) 0,049 g nátrium-bór-hidriddel reagáltatunk. Oszlopkromatografálás után (2:1 arányú petroléter-éter elegy) 0,70 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,80-2,45 (m, 24H), 1,07 (s, 9H), 3,33 (s, 6H), 3,50-3,83 (m, 1H), 5,05-5,60 (m, 2H), 6,30 (s, 2H), 6,97-7,67 (m, 10H).

g) 11-ciklohexil-1-(3',5'-dimetoxi-4'-hidroxi-fenil)-11-hidroxi-undec-9E-én-1-in

A 14d) példában ismertetett eljárással analóg módon járunk el, azonban szobahőmérsékleten dolgo-

zunk. 0,64 g, a 25f) példa szerint előállított vegyületet 3 ml tetrahidrofurános tetra-n-butil-ammónium-fluorid-oldattal kezelünk. Oszlopkromatografálás (3:2 arányú petroléter/etil-acetát elegy) után 0,36 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,75-2,53 (m, 24H), 3,55-3,90 (m, 1H), 3,80 (s, 6H), 5,07-5,70 (m, 3H), 6,47 (s, 2H).

26. példa

1-(3',4'-dimetoxi-fenil)-11-hidroxi-undec-1E-én-9-in és a megfelelő 1Z-izomer

a) 10-(terciet butil-difenil-szililoxi)-dec-8-in-1-ál

8,87 g, a 23a) példában előállított vegyületet, 18,8 ml n-butil-lítium-oldatot, 6,73 g 1-bróm-7-(tetrahidropiranil-2'-oxi)-heptánt és 28,5 ml vízmentes hexametil-foszforsav-triamidot az 5d) példában ismertetett eljárással analóg módon reagáltatunk. 8,92 g 1-(tercier-butil-difenil-szililoxi)-10-(tetrahidropiranil-2'-oxi)-dec-2-int kapunk, amelyből a védőcsoportot az 5f) példában ismertetett eljárással analóg módon lehasítjuk. A kapott 1-(tercier butil-difenil-szililoxi)-10-hidroxi-dec-2-int a 25d) példában ismertetett eljárással analóg módon a cím szerinti vegyületté oxidáljuk. A terméket kromatográfiás úton tisztítjuk (2:1 arányú petroléter-éter elegy).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,07 (s, 9H), 1,10-1,77 (m, 8H), 1,93-2,53 (m, 4H), 4,10-4,27 (t, 2H), 7,05-7,63 (m, 10H), 9,40-9,55 t, 1H).

b) 11-(tercier butil-difenil-szililoxi)-1-(3',4'-dimetoxi-fenil)-undec-1E,Z-én-9-in

1,571 g 3,4-dimetoxi-benzil-trifenil-foszfónium-klorid és 8 ml vízmentes tetrahidrofurán szuszpenziójához 2–5 °C-on keverés és vízmentes nitrogén átvezetése közben részletekben 0,392 g kálium-tercier butilátot adunk. Az elegyet 30 percen át keverjük, majd részletekben 5 perc alatt 0,841 g, a 26a) példa szerint előállított vegyület és 3 ml vízmentes tetrahidrofurán oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 60 perc múlva kb. 15 ml etil-acetáttal hígítjuk, majd telített ammónium-klorid-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal egyszer-egyszer mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (1:10 arányú éter-petroléter elegy). 0,698 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,12-2,43 (m, 21H), 3,77 (s, 6H), 4,03-4,23 (m, 2H), 5,11-6,73 (m, 5H), 6,91-7,67 (m, 10H).

c) 1-(3',4'-dimetoxi-fenil)-11-hidroxi-undec-1E,Z-én-9-in és a megfelelő 1E- illetve 1T-izomer

A 14d) példában ismertetett eljárással analóg módon 0,452 g, a 26b) példa szerint előállított vegyületet 1,26 ml tetrahidrofurános tetra-n-butil-ammónium-fluorid-oldattal kezelünk. Oszlopkromatografálás után (2:1 arányú éter-petroléter elegy) 0,223 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,13-2,51 (m, 12H), 3,80 (s, 6H), 3,94-4,23 (m, 2H), 5,10-6,37 (m, 2H), 6,43-6,73 (m, 3H).

A cím-vegyületnek a szintézis során kapott izomer-elegyét nagy teljesítőképességű folyadékromatográfiás úton (HPLC) 7:3 arányú metanol-víz elegy felhasználásával az 1E- és 1Z-izomerre szétválasztjuk.

1E-izomer:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,10-2,50 (m, 12H), 3,73 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,87-4,27 (m, 2H), 5,53-6,33 (m, 2H), ^{3}J: 15 Hz), 6,40-6,75 (m, 3H).

1Z-izomer:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,10-2,50 (m, 12H), 3,73 (s, 6H), 3,90-4,20 (m, 2H), 5,10-6,30 (m, 2H, ^{3}J: 11Hz), 6,37-6,70 (m, 3H).

27. példa

1-(3',5'-dimetoxi-4'-hidroxi-fenil)-11-hidroxi-undec-9Z-én-1-in

a) 9-bróm-1-[4'-(tercier butil-difenil-szililoxi)-3',5'-dimetoxi-fenil]-non-1-in

6,11 g, a 25c) példa szerint előállított vegyület és 5,33 g trifenil-foszfin 230 ml vízmentes diklór-metánnal képezett oldatához 0 °C-on keverés és vízmentes nitrogén átvezetése közben részletekben 6,74 g tetrabróm-metánt adunk. A reakcióelegyet 2 órán át keverjük, majd vákuumben bepároljuk és a maradékot 240 ml petroléterrel és 12 ml éterrel elegyítjük. Az elegyet szűrjük, a szűrletet bepároljuk és a maradékot oszlopkromatográfiás úton tisztítjuk (20:1 arányú petroléter-éter elegy). 6,47 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,07 (s, 9H), 1,20-2,03 (m, 10H), 2,15-2,50 (m, 2H), 3,17-3,47 (m, 2H), 3,33 (s, 6H), 6,30 (s, 2H), 7,00-7,65 (m, 10H).

b) 2-(tercier butil-difenil-szililoxi)-acetaldehid

5,15 g glikolaldehidet és 26,78 ml tercier butil-difenil-klór-szilánt 7,61 g imidazol jelenlétében 26 ml vízmentes dimetil-foramidban a 14c) példában ismertetett eljárással analóg módon reagáltatunk. Oszlopkromatografálás után (1:2 arányú éter-petroléter elegy) 21,26 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,10 (s, 9H), 4,07 (d, 2H), 6,73-7,56 (m, 10H), 9,30 (t, 1H).

c) 11-(tercier butil-difenil-szililoxi)-1-[4'-(tercier butil-difenil-szililoxi)-3',5'-dimetoxi-fenil]-undec-9Z-én-1-in

6,38 g, a 27a) példa szerint előállított vegyületet és 3,13 g trifenil-foszfint a 23c) példában ismertetett eljárással analóg módon reagáltatunk, majd 3,42 g kapott terméket 2,5 ml n-butil-lítium-oldattal és 0,90 g, a 27b) példa szerint előállított aldehiddel a 23d) példában ismertetett eljárással analóg módon reagáltatunk. Oszlopkromatografálás után (20:1 arányú petroléter-éter elegy) 1,74 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$: 0,75-2,45 (m, 30H), 3,33 (s, 6H), 4,05-4,23 (m, 2H), 5,13-5,63 (m, 2H), 6,30 (s, 2H), 6,97-7,67 (m, 20H).

d) 1-(3',5'-dimetoxi-4'-hidroxi-fenil)-11-hidroxi-9Z-én-1-in

1,71 g, a 27c) példa szerint előállított vegyületből a védőcsoportot 12,9 ml tetrahidrofurános tetra-n-butil-ammónium-fluorid-oldattal (1 mól/liter) történő kezeléssel lehasítjuk. A reakciót a 14d) példában ismertetett eljárással analóg módon végezzük el. Osz-

lopkromatografálás (1:1 arányú petroléter-aceton elegy) után 0,625 g cím szerinti vegyületet kapunk. Op.: 74–76 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,95-2,50 (m, 13H), 3,80 (s, 6H), 3,93-4,23 (m, 2H), 5,15-5,70 (m, 3H), 6,50 (s, 2H).

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű új fenol-származékok előállítására – a képletben

A és B azonos vagy különböző lehet és jelentésük -C=C-, cisz -CH=CH- vagy transz -CH=CH- csoport,

R_1 jelentése hidrogénatom, egyeneslánc 1–6 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport vagy 5–7 szénatomos cikloalkilcsoport,

R_2 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport,

R_3 jelentése hidrogénatom, acetil- vagy propionilcsoport,

R_4 jelentése hidrogénatom, acetil- vagy propionilcsoport vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport,

R_5 jelentése

$-COOR_{10}$ általános képletű csoport, ahol

R_{10} hidrogénatomot vagy 1–5 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy

(B) általános képletű csoport, ahol

R_{11} és R_{12} azonos vagy különböző lehet és jelentésük hidrogénatom vagy 2-hidroxi-etil-csoport, vagy

R_{11} és R_{12} együtt $-(CH_2)_q-$ csoportot képeznek és q értéke 4, 5 vagy 6, vagy

hidroxil-, acetoxi- vagy propioniloxicsoport vagy 1–3 szénatomos alkoxicsoport vagy R_5 és $-OR_4$ metilén-dioxicsoportot képeznek és

R_6 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, acetoxi- vagy propioniloxicsoport vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport vagy 1–3 szénatomos alkoxicsoport – azzal jellemezve, hogy

a) (II) általános képletű vegyületet – a képletben A, B, R_1 és R_2 jelentése az (I) általános képletnél megadott, R_{14} jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport vagy enyhe körülmények között lehasítható védőcsoport, előnyösen tetrahidro-2-piranil-, tercier butil-dimetil-szilil- vagy tercier butil-difenil-szilil-csoport, R_{15} jelentése $-OR_{14}$ csoport vagy R_5 jelentésével azonos vagy R_{15} és OR_{14} együtt metiléndioxicsoportot képeznek, R_{16} jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport vagy $-OR_{14}$ csoport és R_{17} jelentése enyhe körülmények között lehasítható védőcsoport, előnyösen tetrahidropiranil- vagy tercier butil-difenil-szilil-csoport – állítunk elő oly módon, hogy

1) olyan (II) általános képletű vegyületek előállítása esetén, ahol A = -C=C- csoport, R_1, R_2 és R_{17} jelentése a fent megadott és Me jelentése lítium-, nátrium- vagy káliumatom – -80 °C és +75 °C közötti hőmérsékleten, inert aprotikus oldószerben, adott esetben katalitikus mennyiségű rézsó jelenlétében valamely (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletben B, R_{14} és R_{16} jelentése a fent megadott és R_{18} bróm- vagy jódatomot képvisel, vagy

2) olyan (II) általános képletű vegyületek előállítása esetén, ahol A = -C=C- csoport, valamely (IV) általános képletű vegyületet – ahol R_{15} jelentése $-OR_{14}$ csoport – folyékony ammóniában, -80 °C és -35 °C közötti hőmérsékleten valamely (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletben R_1, R_2, R_{17} és Me jelentése a fent megadott, vagy

3) olyan (II) általános képletű vegyületek előállítása, ahol B = -C=C- csoport, valamely (V) általános képletű vegyületet – a képletben A, R_1, R_2, R_{17} és R_{18} jelentése a fent megadott – az 1) illetve 2) eljárásnál ismertetett körülmények között valamely (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletben R_{14}, R_{15}, R_{16} és Me jelentése a fent megadott, vagy

4) A helyén -CH=CH- csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (IX) általános képletű vegyületből – a képletben B, R_{14} R_{15} és R_{16} jelentése a fent megadott és R_{19} klór-, bróm- vagy jódatom – bázissal való kezeléssel, HR_{19} általános képletű molekula lehasítása útján képezett foszforánt valamely (X) általános képletű aldehiddel – a képletben R_1, R_2 és R_{17} jelentése a fent megadott – reagáltatunk, inert oldószerben, -80 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten, vagy

5) B helyén -CH=CH- csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek előállítása esetén,

i) valamely (XI) általános képletű vegyületből – a képletben A, R_1, R_2, R_{17} és R_{19} jelentése a fent megadott – bázissal történő kezelésse, HR_{19} általános képletű molekula lehasadása közben képezett foszforánt valamely (XII) általános képletű aldehiddel – a képletben R_{14}, R_{15} és R_{16} jelentése a fent megadott – reagáltatunk -80 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten, inert oldószer jelenlétében, vagy

ii) valamely (XII) általános képletű vegyületből – a képletben R_{14}, R_{15}, R_{16} és R_{19} jelentése a fenti – bázissal történő kezeléssel képezett foszforánt valamely (XIV) általános képletű aldehiddel – a képletben A, R_1, R_2 és R_{17} jelentése a fent megadott – reagáltatunk, -80 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten, inert oldószerben,

és az ily módon kapott (II) általános képletű vegyületből az R_{14}, R_{15}, R_{16} és R_{17} csoportokban levő védőcsoportokat önmagában ismert módon lehasítjuk és adott esetben – amennyiben olyan vegyületeket kívánunk előállítani, amelyekben R_3 és R_4 illetve R_5 és R_6 közül legalább az egyik acetil- vagy propionilcsoportot jelent illetve tartamaz – a molekulába egy vagy több acetil- vagy propionilcsoportot beviszünk, vagy

b) B helyén -C=C- csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek előállítása valamely (XV) általános képletű vegyületet – a képletben A, R_1 és R_2 jelentése a fent megadott és R_{20} jelentése hidrogénatom vagy R_{17} jelentésével azonos – -10 °C és +80 °C közötti hőmérséklettartományban folyékony szekunder vagy tercier amin és katalitikus mennyiségű komplex palládium-katalizátor és adott esetben katalitikus mennyiségű réz(II)jodid jelenlétében, 0 °C és 75 °C közötti hőmérsékleten valamely (XVI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletben R_{18} jelentése a fent megadott, R_{21} jelentése hidrogénatom 1–3 szénatomos alkilcsoport vagy enyhe körülmények között lehasítható védőcsoport, előnyösen tetrahidropiranil-, tercier butil-dimetil-szilil- vagy tercier butil-difenil-szililcsoport, R_{22} jelentése $-OR_{21}$ csoport vagy R_5 jelentésével azonos, és R_{23} jelentése R_{16} jelentésével azonos vagy hidroxilcsoportot képvisel – és a kapott (XVII) általános képletű vegyületből

– a képletben R_1, R_2, A, R_{23} R_{20}, R_{21} és R_{22} jelentése a fent megadott – az R_{20}, R_{21} R_{22} és R_{23} csoport(ok)ban adott esetben jelenlevő védőcsoportokat kívánunk előállítani, amelyekben az R_3 és R_4 illetve R_5 és R_6 csoportok legalább egyike acetil- vagy propionilcsoportot jelent, illetve tartalmaz – a molekulába egy vagy több acetil- vagy propionilcsoportot beviszünk, vagy

c) A helyén -C≡C- csoportot tartalmazó (α) általános képletű vegyületek előállítása esetén valamely (XVIII) általános képletű vegyületet – a képletben Me, B, R_{14}, R_{15} és R_{16} jelentése a fent megadott – inert oldószer jelenlétében, -80 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten valamely (XIX) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletben R_1 és R_2 jelentése a fent megadott –, majd a kapott (XX) általános képletű vegyületből – a képletben A, B, R_1, R_2, R_{14}, R_{15} és R_{16} jelentése a fent megadott – az R_{14}, R_{15} és R_{16} csoport(ok)ban adott esetben jelenlévő védőcsoportokat lehasítjuk és – amennyiben olyan vegyületeket kívánunk előállítani, amelyekben az R_3 és R_4 illetve R_5 és R_6 csoportok legalább egyike acetil- vagy propionilcsoportot jelent vagy tartalmaz – a molekulába egy vagy több acetil- vagy propionilcsoportot beviszünk, vagy

d) (XXI) általános képletű vegyületet – a képletben A, B, R_{14}, R_{15} és R_{16} jelentése a fent megadott és R'_1 jelentése a hidrogénatom kivételével R_1 jelentésével azonos – állítunk elő oly módon, hogy

1) valamely (XXII) általános képletű vegyületet – a képletben R'_1 jelentése a fent megadott és p értéke 0, 1, 2 vagy 3 – inert oldószerben vízmentes bázissal kezelünk, majd mintegy -10 °C és mintegy +35 °C közötti hőmérsékleten valamely (VIII) általános képletű vegyülettel (ahol B, R_{14}, R_{15} és R_{16} a fenti jelentésű) reagáltatunk, vagy

2) valamely (XXIII) általános képletű vegyületet – a képletben B, R_{14}, R_{15} és R_{16} jelentése a fent megadott – mintegy +80 °C-nál magasabb forráspontú tercier amin és katalitikus mennyiségű komplex palládium-katalizátor és adott esetben katalitikus mennyiségű réz(I)jodid jelenlétében, 0 °C és 75 °C közötti hőmérsékleten valamely (XXIV) általános képletű vegyülettek reagáltatunk – ahol R'_1 és R_{19} jelentése a fent megadott –,

majd az ily módon kapott (XXI) általános képletű vegyületet fém-bór-hidrides redukcióval vagy valamely R'_2-Me általános képletű vegyülettel történő reagáltatással – a képletben Me jelentése a fent megadott és R'_2 jelentése a hidrogénatom kivételével R_2 jelentésével azonos –, majd a jelenlévő R_{14}, R_{15} és R_{16} csoportokban levő védőcsoportok lehasításával és adott esetben – amennyiben olyan vegyületeket kívánunk előállítani, amelyekben az R_3 és R_4 illetve R_5 és R_6 csoportok legalább egyike acetil- vagy propionilcsoportot jelent vagy tartalmaz – a molekulába egy vagy több acetil- vagy propionilcsoport bevitelével a megfelelő (I) általános képletű vegyületté alakítjuk – ahol R_1 és adott esetben R_2 hidrogénatomtól eltérő jelentésű,

majd az a), b), vc) vagy d) eljárás szerint előállított (I) általános képletű vegyületben az R_5 illetve R_{15} vagy R_{22} csoportot – adott esetben a (XXX) általános képletű vegyülettel való reagáltatással (B) általános képletű a kívánt R_5 csoporttá alakítjuk és/vagy adott esetben az A vagy B csoportban lévő hármas kötést katalitikus hidrogénezéssel kettőskötéssé redukálunk.

2. Az 1. igénypont szerinti a1) vagy a3) eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót dipoláros aprotikus oldószer és réz(I)só jelenlétében végezzük el.

3. Az 1. igénypont szerinti a3) vagy a5) eljárás, azzal jellemezve, hogy a HR_{19} általános képletű molekula lehasítása mellett lejátszódó foszforán-képzésnél vízmentes bázisként n-butil-lítiumot, kálium-tercier butilátot vagy nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amidot alkalmazunk.

4. Az 1. igénypont szerinti b) vagy d2) eljárás, azzal jellemezve, hogy komplex palládium-katalizátorként bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)-kloridot vagy -acetátot tetrakisz-(trifenil-foszfin)-palládiumot alkalmazunk és a reakciót 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoportokat tartalmazó trialkil-amin jelenlétében végezzük el.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót komplex palládium-katalizátor és katalitikus mennyiségű réz(I)-jodid jelenlétében hajtjuk végre.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az A vagy B csoportban levő hármaskötést ólommal mérgezett palládium-katalizátor segítségével, legalább katalitikus mennyiségű piridin vagy kinolin jelenlétében hidrogénezzük kettőskötéssé.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás R_5 jelyén (B) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására – ahol R_{11} és R_{12}, jelentése az 1. igénypontban megadott, azzal jellemezve, hogy valamely (XXX) általános képletű amino-vegyületet – a fenti képletekben R_{11} és R_{12} jelentése a fent megadott –

a) R_5 helyén észterezett karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, vagy

b) R_5 helyén szabad karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyülettel – vízlehasítószer jelenlétében vagy a karboxilcsoport reakcióképes funkcionális származékká történő átalakítása után – hozunk reakcióba.

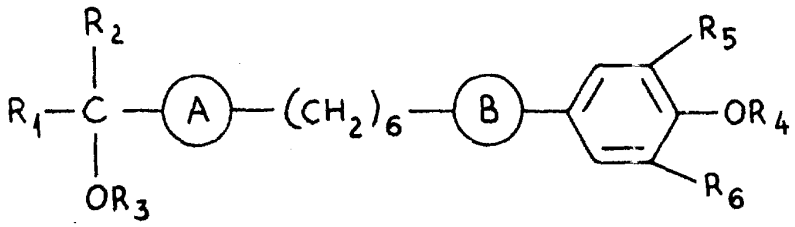
8. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet – a képletben A, B, R_1, R_2, R_4, R_5 és R_6 jelentése az igénypontban megadott – inert szilárd folyékony gyógyászati hordozóanyagokkal összekeverünk és gyógyászati készítménnyé alakítunk.

6 db rajz

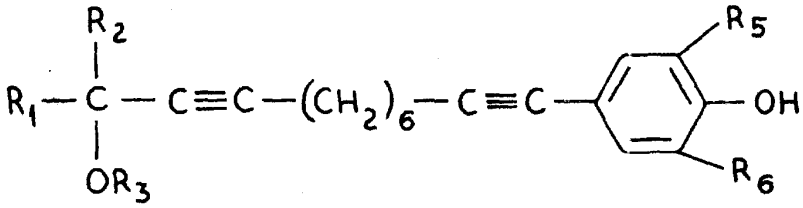
Kiadja: Országos Találmányi Hivatal
Felelős kiadó: Himer Zoltán o.v.

KÓDEX

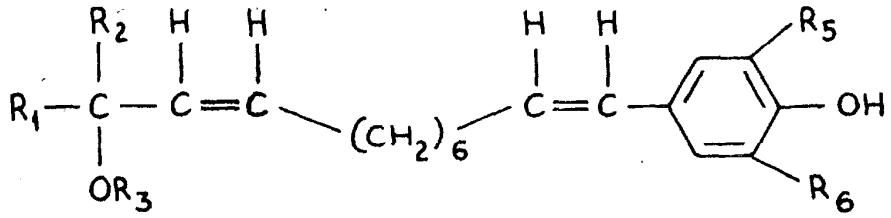
196.048
Nemzetközi osztályozás: C 07 C 39/18
C 07 C 33/28, A 61 K 31/05



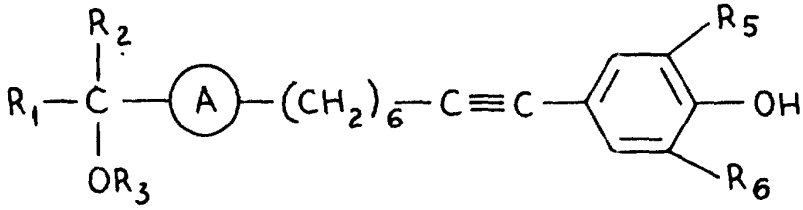
(I)



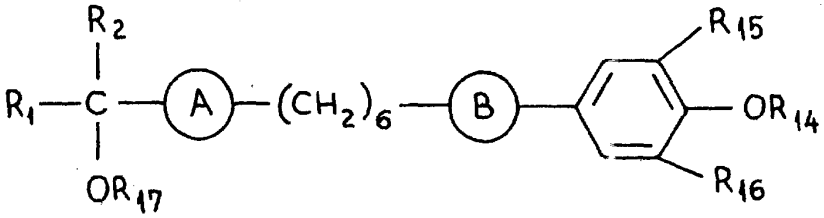
(I')



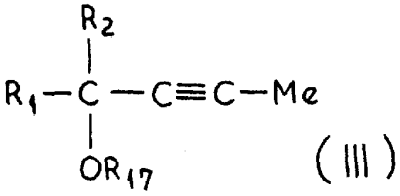
(I'')



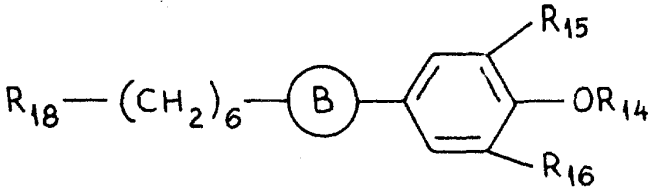
(I''')



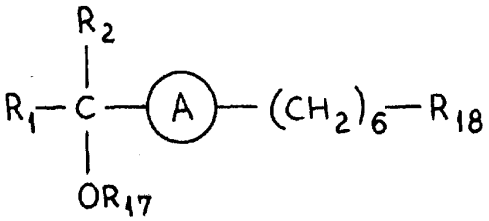
(II)



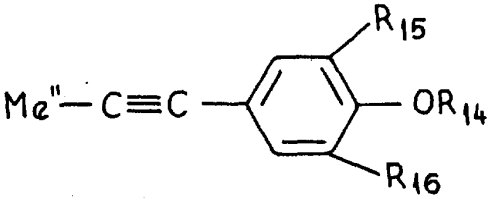
(III)



(IV)

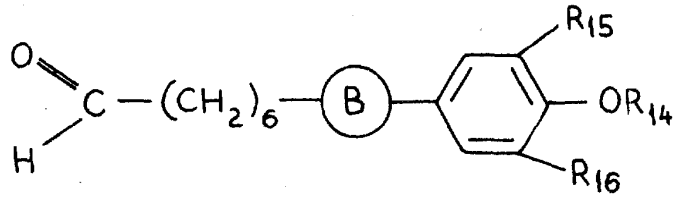


(V)

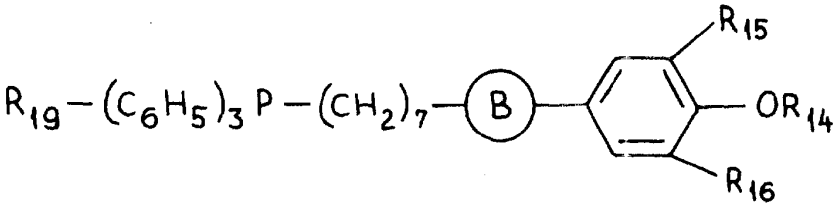


(VI)

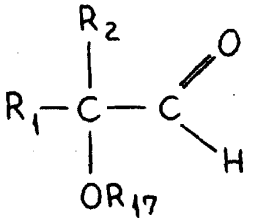
196.048
Nemzetközi osztályozás: C 07 C 39/18
C 07 C 33/28, A 61 K 31/05



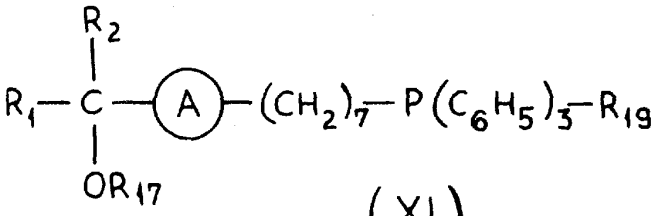
(VIII)



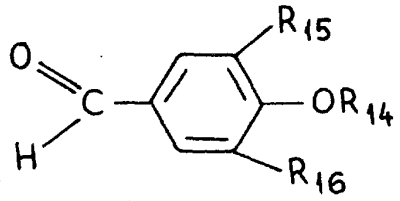
(IX)



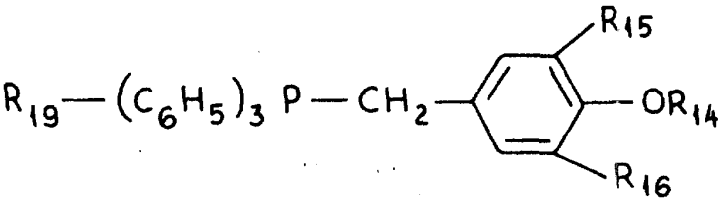
(X)



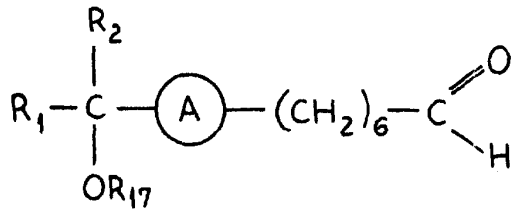
(XI)



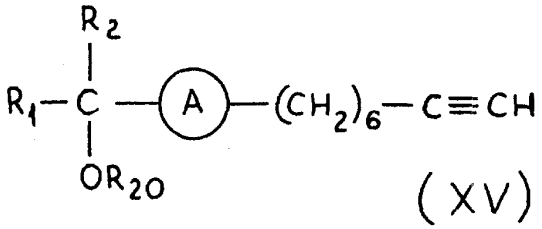
(XII)



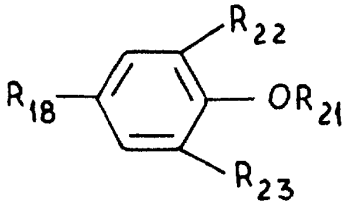
(XIII)



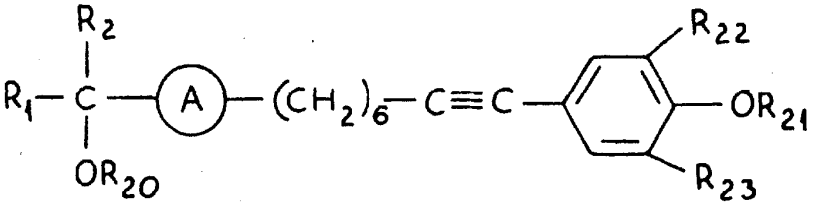
(XIV)



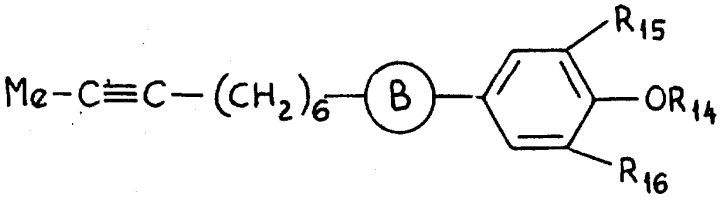
(XV)



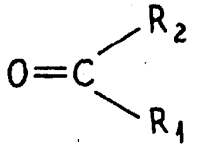
(XVI)



(XVII)

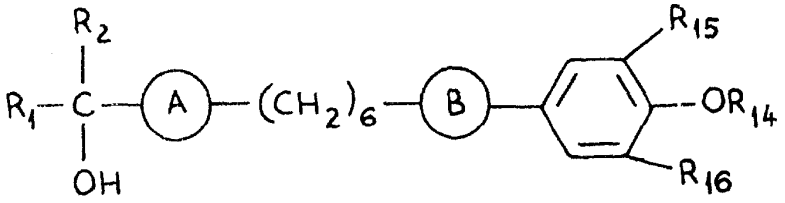


(XVIII)

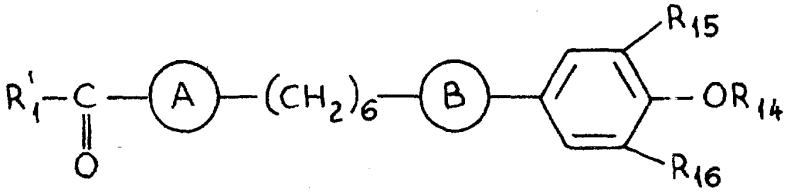


(XIX)

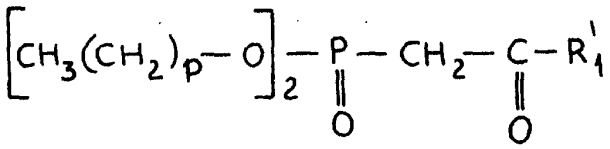
196.048
Nemzetközi osztályozás: C 07 C 3?/18
C 07 C 33/28, A 61 K 31/05



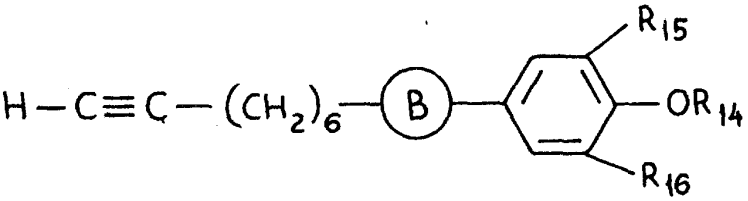
(XX)



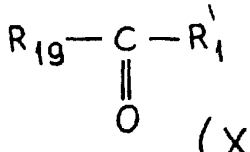
(XXI)



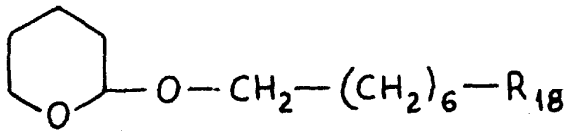
(XXII)



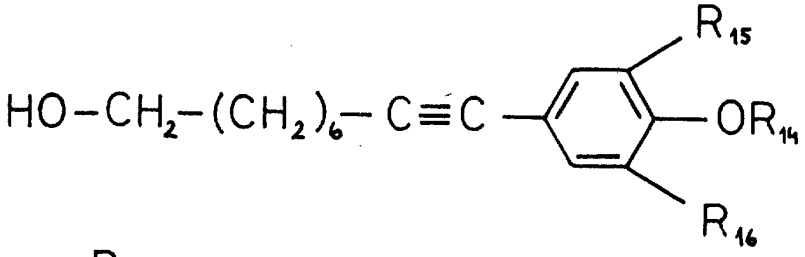
(XXIII)



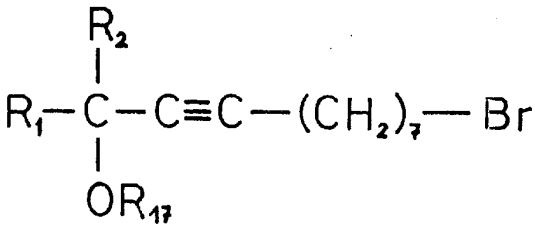
(XXIV)



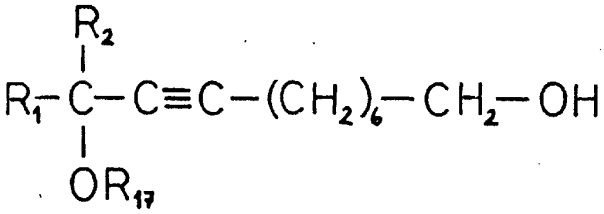
(XXV)



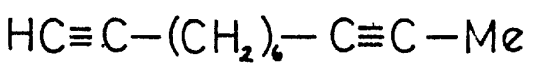
(XXVI)



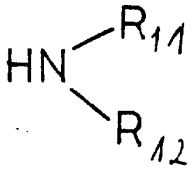
(XXVII)



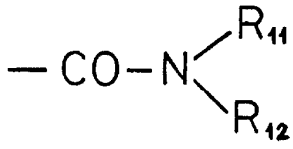
(XXVIII)



(XXIX)



(XXX)



(B)