

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

212 103 B

(21) A bejelentés ügyszáma: 5827/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 09. 07.
(30) Elsőbbségi adatok:
P 39 29 913.9 1989. 09. 08. DE

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 309/30

A 61 K 31/365

C 07 C 53/132

C 07 C 321/28

(40) A közzététel napja: 1991. 07. 29.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1996. 02. 28.

(72) Feltalálók:

dr. Jendralla, Heiner, Frankfurt/Main (DE)
dr. Beck, Gerhard, Frankfurt/Main (DE)
dr. Wess, Günther, Erlensee (DE)
dr. Kessler, Kurt, Bad Soden/Taunus (DE)

(73) Szabadalmaz:

Hoechst Ag., Frankfurt/Main (DE)

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

**Eljárás 4-hidroxi-tetrahidro-pirán-2-on-származékok,
valamint a megfelelő dihidroxi-karbonsav-származékok és
ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány szerint előállított új 4-hidroxi-tetrahidropi-
rán-2-on-származékok (I) általános képletében, valamint
a megfelelő dihidroxi-karbonsav-származékok (II) álta-
lános képletében

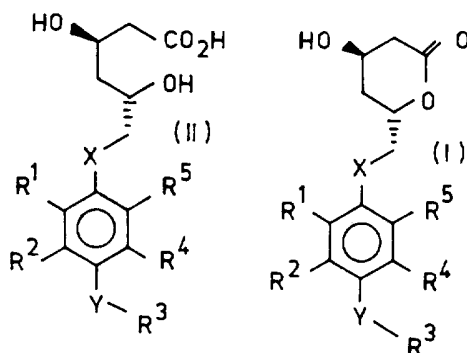
X és Y jelentése egymástól függetlenül oxigénatom vagy
kénatom,

R¹ és R⁵ jelentése izopropilcsoport vagy egymástól füg-

getlenül izopropilcsoport, ciklopropilcsoport vagy
adott esetben szubsztituált fenilcsoport,

R² és R⁴ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, izo-
propilcsoport vagy adott esetben szubsztituált fenilcsoport,

R³ jelentése hidrogénatom, adott esetben szubsztituált 1-8
szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú fenilcso-
port, vagy Y = oxigénatom esetében acetilcsoport.



A találmány tárgya eljárás új 4-hidroxi-tetrahydro-pirán-2-on-származékok, valamint a megfelelő dihidroxi-karbonsav-származékok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzim-A reduktáz (HMG-CoA-reduktáz) központi szerepet játszik a koleszterin bioszintézisében [A. Endo: J. Med. Chem. 28, 401 (1985)]. Az enzim gátlóanyagai, elsősorban a mevinolin, a szinvinolin és az eptasztatin felhasználhatók a hiperkoleszterolémia klinikai kezelésére. Ismertek ezen hatóanyagoknak egyszerűsített szerkezetű és teljesen szintetizált analógjai is. [T. J. Lee: TIPS 8, 442, (1987)].

Ismert, hogy az arteroszklerotikus bántalmak kialakulásában részt vesznek a lipidperoxidációs folyamatok is. Így például megfigyelték, hogy az alacsony sűrűségű lipoprotein (low-density-lipoprotein, LDL) oxidációs úton módosított változatai makrofágokban feldúsítják a koleszterin észtereket [M. A. Fogelman és munkatársai: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77, 2214 (1980)], és ezenkívül fokozzák egy sor lizozóm enzim és patogén közvetítőanyag felszabadulását.

A probukol alkalmazásával kapcsolatban az utóbbi időkben kimutatták, hogy az LDL oxidáció visszaszorítása fontosabb az arteroszklerotikus folyamatok elkerülése érdekében, mint a szérum koleszterinszintre gyakorolt hatás vonatkozásában [D. Steinberg és munkatársai: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84, 7725 (1987)].

A humángyógyászatban a (C) képletű probukolt a hiperproteinémia kezelésére alkalmazzák.

A teljes egészében még fel nem tárt hatásmechanizmus szerint a probukol mind az LDL, mind a HDL mennyiségét csökkenti. Ehhez fokozza az LDL katabolizmusának sebességét [P. J. Nestel és T. Billington: Atherosclerosis 38, 203 (1981)], és fokozza a biliális koleszterinleválást. Egy potenciális koleszterin bioszintézisgátlóval, így a mevinolinnal összehasonlítva a probukol plazmakoleszterint csökkentő hatása azonban nem túl kifejezett. A probukol terápiás hasznát lényegében arra vezetik vissza, hogy a probukol in vivo gátolja az LDL oxidatív megváltoztatását [híradás a New Developments in the Treatment of Hypercholesterolemia című szimpóziumról: Am. J. Cardiol. 57, 1H-54H (1986)].

A probukol antioxidációs és gyökmegfogó tulajdonságai arra vezethetők vissza, hogy a probukol szabad, gyökös láncreakcióban továbbvezethető gyököket („chain propagating radicals”) ad le a hidroxilcsoportján lévő hidrogénatom lehasadásával. A probukol ennek során oxi gyökké alakul, amit a para-helyzetű kénatommal kialakuló rezonancia elektronikusan stabilizál, és amely a sztérikus árnyékolást eredményező orto-terc-butil-csoport miatt nem képes a gyökös lánc továbbvitelére [W. A. Pryor és munkatársai: J. Am. Chem. Soc. 110, 2224 (1988)].

Az arteroszklerózis patogenézisével kapcsolatban kialakult kép az alábbiak szerint foglalható össze:

A hiperkoleszterolémia többek között a hibás LDL receptor szabályozás és/vagy szerkezet miatt kialakuló patológiásan lelassult LDL lebontás követ-

kezménye. Az LDL részecskék meghosszabbított fel-
ezési ideje a plazmában megnöveli az oxidatív módo-
sítás valószínűségét. Az oxidált LDL károsítja az en-
dotéliumot citotoxikus hatásai miatt, és a makrofágot
speciális scavenger-receptorokon keresztül visszacsatol-
tató szabályozás nélkül felveszi, amelynek hatására,
lipidekkel túltöltött „habsejtek” formájában elhal-
nak, endotéliumot károsító lizozóm enzimeket szabadítanak fel, és más patogén mechanizmusokat (például SMC proliferáció, ahol az SMC simaizomsejtek angol megnevezésének rövidítése). A habsejtképződés és az SMC proliferáció a klinikailag még ki nem mutatható arteroszklerózis anatómiás-patológias elő-
folyamatainak számítanak.

Ennek következtében kívánatos lenne olyan ható-
anyagok kidolgozása, amelyek orális adagolás és meg-
felelő felszívódás után a HMR-CoA-reduktáz gátlásán
keresztül jelentős mértékben lecsökkentik a plazma
koleszterin szintjét, és ezzel egyidejűleg probukol-jel-
legű antioxidatív gyökmegkötő tulajdonságokkal ren-
delkeznek. Az eddig ismert, lipidcsökkentő hatóanya-
gok [D. R. Illingworth: Drugs 33, 259 (1987)] azonban
nem rendelkeznek a fenti tulajdonságok együttesével.

Probukol-jellegű tulajdonságokkal csak azok a
HMG-CoA-reduktáz inhibitorok rendelkezhetnek,
amelyek kielégítik azt a feltételt, hogy egy X hetero-
atomon keresztül megfelelően szubsztituált aromás
rész kapcsolódik a HMG-CoA-reduktáz gátláshoz lé-
nyeges (A) általános képletű 4(R)-hidroxi-6(S)-meti-
lén-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pirán-2-on-csoporthoz vagy
ennek (B) általános képletű nyitottgyűrűs dihidroxi-
karbonsav változatához. Az X helyén oxigénatomot
vagy kénatomot tartalmazó (A) és (B) általános képletű
vegyületek ismertek [A-0 216 127 számú európai sza-
badalmi bejelentés, 3 632 893 számú NSZK-beli köz-
rebocsátási irat, 3 819 999 számú NSZK-beli közrebo-
csátási irat, valamint az ennek megfelelő 341 681 szá-
mú európai szabadalmi leírás és 350 428 számú USA-
beli szabadalmi bejelentés, továbbá C. E. Stokker és
munkatársai: J. Med. Chem. 28, 347 (1985)].

A 3 819 999 számú NSZK-beli közrebocsátási irat
szerint potenciális HMG-CoA-reduktáz inhibitorokról
elsősorban akkor beszélhetünk, ha az (A), illetve (B)
képletre R¹ helyén izopropilcsoport vagy ciklopropil-
csoport és R⁵ helyén szubsztituált fenilcsoport, elő-
nyösen p-fluor-fenil-csoport található. Az ilyen vegyü-
letek in vitro és in vivo körülmények között nagyobb
hatást mutatnak, mint a mevinolin.

Bár ezek az orto-szubsztituensek szterikus szem-
pontból megközelítik a probukol terc-butil-csoportját,
a fent említett vegyületek nem rendelkeznek probukol-
jellegű tulajdonságokkal.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a para-helyzetű
R³ szubsztituensnek Y-R³ szubsztituensre történő cse-
relésével, ahol Y jelentése kénatom vagy oxigénatom,
és R³ jelentése probukol analóg csoport, például (C')
általános képletű csoport, olyan (I) általános képletű
vegyületeket kapunk, amelyek rendelkeznek egyrészt a
probukol antioxidatív tulajdonságaival, másrészt rész-
ben igen erős HMG-CoA-reduktáz inhibitorok.

Azt találtuk, hogy az (I) és (II) általános képletű vegyületek, valamint ezek bázissal képzett farmakológiai alkalmazható sói, és észterei

a) HMG-CoA-reduktáz enzimek a mevinolinnál erősebben és a 3 819 999 számú NSZK-beli közrebo-csátási irat 8a) példában ismertetett (C) vegyülettel [3(R),5(S)-dihidrox-6-{2-(4-fluor-fenil)-4,6-diizo-propil-fenoxi}-hexánsav-nátriumsól] azonos mértékben gátolják;

b) sejt kultúrában a koleszterin bioszintézist, illetve a koleszterintartalmat a mevinolinnál erősebben és a (C) vegyületnél hatékonyabban csökkentik, ahol ez a hatás lényegesen erősebb annál, mint ezt a HMG-CoA-reduktázra gyakorolt gátló hatás alapján feltételezni lehetne;

c) p. o. adagolás esetén nyulaknál (5 mg/kg/nap) a plazma koleszterinszintet lényegesen erősebben csökkentik, mint a mevinolin azonos dózisa, ahol ez a plazma koleszterinszint-csökkentő hatás lényegesen erősebb, mint a HMG-CoA-reduktáz gátló hatás alapján feltételezhető lenne [lásd a 4. táblázatot, valamint a (C) vegyület adatait];

d) p. o. adagolás esetén Wistar típusú patkányoknál (100 mg/kg/nap) VLDL-csökkentő és erős LDL csökkentő hatást mutatnak anélkül, hogy (a klorofibrátal és a probukollal ellentétben) csökkentenék a HDL-t; a patkány kísérletekben tapasztalt plazma koleszterin csökkentés kétségkívül nem vezethető vissza a HMG-CoA-reduktáz gátlásra, mivel az enzimrendszer gyors és erős ellenszabályozása miatt a HMG-CoA-reduktáz gátlók patkányban nem váltanak ki plazma koleszterin csökkenést [például Y. Tsujita és munkatársai: Biochim. Biophys. Acta 877, 50 (1986)];

e) in vitro körülmények között gátolják a mikroszomális lipidperoxidációt, és így gyök inhibitor/antioxidáns tulajdonsággal rendelkeznek; azoknál az (I) vagy (II) általános képletű vegyületeknél, amelyek a tulajdonsággal nem vagy csak kismértékben rendelkeznek, (III) általános képletű fenol építőegység található, amely az (I) vagy (II) általános képletű vegyületek és máj homogenizátum reakció során lényeges metabolitként keletkeznek, vagyis feltételezhetően az (I) vagy (II) általános képletű vegyületek in vivo metabolitjai.

A találmány tárgya tehát eljárás (I) általános képletű vegyületek, a képletben

X és Y jelentése azonos vagy különböző, és lehet oxigénatom vagy kénatom,

R¹ és R⁵ jelentése azonosan izopropilcsoport vagy különböző és lehet izopropilcsoport, ciklopropilcsoport vagy fenilcsoport, amely utóbbi fluor-, klór- vagy brómatommal, trifluor-metil-csoporttal és/vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva lehet,

R² és R⁴ jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, izopropilcsoport vagy fenilcsoport, amely utóbbi egy-három fluor-, klór- vagy brómatommal vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituálva lehet,

R³ jelentése

a) hidrogénatom,

b) 1-8 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben (a) általános képletű csoporttal szubsztituálva lehet, ahol X, R¹, R², R⁴ és R⁵ jelentése a fenti,

Z jelentése hidrogénatom, farmakológiai alkalmazható kation vagy (b) képletű 4(R)-hidrox-6(S)-metilén-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on-csoport, vagy a megfelelő (c) képletű 3(R),5(S)-dihidrox-6-hexánsav-6-il-csoport, valamint ezek bázissal képzett farmakológiai alkalmazható sói vagy farmakológiai alkalmazható észterei,

c) fenilcsoport, amely adott esetben egy-három halogénatommal vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituálva lehet,

vagy

d) acetilcsoport, azzal a megszorítással, hogy Y jelentése oxigénatom,

valamint a megfelelő nyítláncú (II) általános képletű dihidrox-karbonsavak, ezek bázissal képzett, farmakológiai alkalmazható sói és farmakológiai alkalmazható észterei előállítására.

Előnyösek azok a vegyületek, amelyekben R¹ és R⁵ jelentése nem lehet egyidejűleg fenilcsoport, szubsztituált fenilcsoport, vagy legfeljebb különbözőképpen szubsztituált fenilcsoportot jelentenek.

Előnyösek azok az (I) és (II) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

X jelentése oxigénatom,

Y jelentése oxigénatom vagy kénatom,

R¹ jelentése izopropilcsoport vagy ciklopropilcsoport,

R² jelentése hidrogénatom, izopropilcsoport vagy p-fluor-fenilcsoport,

R³ jelentése hidrogénatom, acetilcsoport, izopropilcsoport, p-fluor-fenil-csoport, (a1), (a2) vagy (a3) általános képletű csoport, ahol

M jelentése hidrogénatom vagy nátrium,

R⁴ jelentése hidrogénatom, izopropilcsoport vagy p-fluor-fenil-csoport,

R⁵ jelentése izopropilcsoport vagy p-fluor-fenil-csoport.

Különösen előnyösek az (I-1) általános képletű vegyületek, ahol

R³ jelentése p-fluor-fenil-csoport, p-fluor-m-metil-fenil-csoport vagy izopropilcsoport,

az (I-2) általános képletű vegyületek, ahol

R³ jelentése hidrogénatom vagy acetilcsoport,

valamint (I-3) képletű vegyület, valamint a megfelelő nyítláncú (II) általános képletű dihidrox-karbonsavak, ezek bázissal képzett farmakológiai alkalmazható sói vagy farmakológiai alkalmazható észterei.

A találmány értelmében az (I) általános képletű vegyületek, a megfelelő nyítláncú (II) általános képletű dihidrox-karbonsavak, ezek bázissal képzett farmakológiai alkalmazható sói és farmakológiai alkalmazható észterei előállíthatók, ha

i) valamely (III) általános képletű szubsztituált fenolt vagy tiofenolt, a képletben

X, Y, R¹, R², R³, R⁴ és R⁵ jelentése a fenti,

optikailag aktív (IV) képletű meziláttal (VI) általános képletű acetoniddá alakítunk, a képletben X, Y, R¹, R², R³, R⁴ és R⁵ jelentése a fenti,

ii) az (V) általános képletű vegyületet a védőcsoport lehasításával (II/1) általános képletű β , δ -dihidroxikarbonsav-*tec*-butil-észterre alakítjuk, a képletben X, Y, R¹, R², R³, R⁴ és R⁵ jelentése a fenti,

iii) kívánt esetben a (II/1) általános képletű *terc*-butil-észtert (II/2) általános képletű sóvá szappanosítjuk, a képletben

X, Y, R¹, R², R³, R⁴ és R⁵ jelentése a fenti,

M jelentése egy bázis farmakológiailag alkalmazható kationja, előnyösen nátrium-kation,

és az Y = oxigénatom és R³ = acetilcsoport esetben jelenlevő észtercsoportot lehasítjuk,

iv) kívánt esetben a (II/1) általános képletű *terc*-butil-észtert vagy a (II/2) általános képletű só (I) általános képletű β -hidroxilaktonná ciklizáljuk,

v) kívánt esetben az (I) általános képletű hidroxilaktont a megfelelő nyíltláncú (II) általános képletű dihidroxikarbonsavvá, farmakológiailag alkalmazható sóvá vagy farmakológiailag alkalmazható észterre alakítjuk, kívánt esetben a só vagy észtert szabad (II) általános képletű dihidroxikarbonsavvá alakítjuk, vagy kívánt esetben a (II) általános képletű dihidroxikarbonsavat farmakológiailag alkalmazható sóvá vagy farmakológiailag alkalmazható észterre alakítjuk.

Mint az eljárásból látható, az (I) és (II) általános képletű vegyületeket, ezek sóját vagy észterét az adott abszolút konfigurációval rendelkező optikailag tiszta formában kapjuk. Ez az abszolút konfiguráció különösen előnyös a felhasználás szempontjából. Mivel a (IV) képletű mezilát előállítására alkalmazott *almasav* a fordított abszolút konfigurációban (D(+)-*almasav*) vagy racemát (DL-*almasav*) formájában is előfordul, ugyanúgy előállíthatók az (I) és (II) általános képletű vegyületek, ezek sói és észterei ellenkező antipódja, illetve racemátjai is. Emellett, az (I) és (II) általános képletű vegyületek, ezek sója és észtere racemátjából a racemát szétválasztás klasszikus módszereivel a két abszolút konfigurációjú származék többé vagy kevésbé tiszta formában kinyerhető. Az (I) és (II) általános képletű vegyületek, ezek sói és észterei antipódjai, racemátjai, valamint az optikailag tiszta vegyületek az optikai körhöz tartoznak.

i) eljárás

A (IV) képletű mezilát az optikailag tiszta (VI) képletű hidroxil vegyület mezilezésével állítható elő. A (VI) képletű vegyület előállítását a kereskedelmi forgalomban kapható L(-)-*almasav*ból a 319 847 számú európai szabadalmi leírás ismerteti. A (VI) képletű hidroxil vegyület (IV) képletű meziláttá történő átalakítását például metán-szulfonsav-kloriddal végezzük gyenge bázis jelenlétében. A metán-szulfonsav-kloridot előnyösen enyhe feleslegben (1,05–1,5 mólekvalens) alkalmazzuk. Az eljárást előnyösen metilén-klorid/piridin oldószerkelegyen végezzük. A mezilátok gyenge termikus stabilitása miatt a reakciót előnyösen hűtés közben végezzük. A reakcióelegy hőmérsékletét jéges

hűtéssel 0 °C környékén tartjuk. A feldolgozás (lásd a 26. példát) során a (IV) képletű mezilát spontán kristályosodik, és szűrőssel és mosással nagy kitermeléssel és tisztasággal izolálható.

5 A (III) általános képletű vegyület és (IV) képletű vegyület reakcióját előnyösen bázis jelenlétében aprotikus poláros oldószerben végezzük. Bázisként előnyösen alkalmazható a kálium-karbonát, míg oldószerként a dimetil-szulfoxid és HMPT. Kéntartalmú (III) általános képletű vegyület alkalmazása esetén oldószerként előnyösen alkalmazható a HMPT. A reakció bizonyos esetekben katalitikus mennyiségű 18-korona-6 hozzáadásával gyorsítható, ami fokozza az (V) általános képletű vegyület kitermelését is. A (IV) képletű mezilátot előnyösen csekély feleslegben (mintegy 1,1 mólekvalens) alkalmazzuk. A kapcsolást 40–90 °C közötti hőmérsékleten végezzük. Ennél nagyobb hőmérsékleten romlik a nyers termék tisztasága. Az optimális hőmérséklet és hozzátartozó reakcióidő a szubsztituensek típusától függ, elsősorban (III) általános képletű vegyületben található nukleofil XH csoport szterikus gátlásától. Az előnyös vegyületek előállításához 60–70 °C reakcióhőmérsékletet és 12–18 óra reakcióidőt alkalmazunk. Az acetonidcsoport mellett a (IV) képletű mezilát két hidroxilcsoportja természetesen más védőcsoportokat is hordozhat, amelyek a lúgos reakciókörülmények között stabilak, példaként említhető a *terc*-butil-difenil-szilil-csoport.

30 ii) eljárás

A (II/1) általános képletű vegyület előállításához elvileg bármely ismert, kétalok hasítására alkalmas eljárás felhasználható. Előnyösen úgy járunk el, hogy katalizátorként 2n vizes sósavat használunk homogén szerves oldószerben, például THF/etanol elegyen szobahőmérsékleten.

iii) eljárás

Ebben az eljárásban bázikus észter elszappanosítást végzünk. Ez megvalósítható egy sor farmakológiailag alkalmazható bázissal vizes vagy vizes-szerves vagy – ha bázisként fém-hidroxidot alkalmazzuk – szerves aprotikus oldószerben. Előnyösen pont 1,0 mólekvalens vizes 1n nátrium-hidroxid és etanol 1:1 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk szobahőmérsékleten. A nátrium-hidroxid feleslegét előnyösebb elkerülni, mivel a nátrium-hidroxid és a (II/2) általános képletű nátriumsó vízben viszonylag jól oldódik, és ezért csak nehezen választható szét. Az elszappanosítás lefolyását vékonyrétegekromatográfián Kiesel-gélen kloroform/etanol 5:1 eleggyel követjük. A legtöbb, de nem valamennyi, (II/1) általános képletű észternél az elszappanosítás lefolyása az adott körülmények között arról is felismerhető, hogy a kezdeti szuszpenzió tiszta, homogén oldattá alakul.

iv) eljárás

A (II/1) általános képletű *terc*-butil-észterek (I) általános képletű hidroxilaktonná történő közvetlen átalakítása megvalósítható egy sor erős sav feleslegével.

Savként előnyösen szerves savat alkalmazhatunk. Az eljárást valamely szerves oldószerben végezzük, amely a (II/1) általános képletű terc-butil-észtert megfelelő mértékben oldjuk, és erős savval szemben inert. Előnyösen trifluor-ecetsavat alkalmazunk etilénkloridos oldatban szobahőmérsékleten. A reakcióidő általában 1–5 óra. A mellékreakciók elkerülése érdekében a reakció lefutását vékonyrétegekromatográfiásan követjük. Előnyös, ha a reakcióelegyet nátrium-hidrogén-karbonáttal hűtés közben kezeljük, majd nátrium-karbonáttal semlegesre állítjuk. Ennek során el kell kerülni a nátrium-karbonát felesleget, mivel az (I) általános képletű lakton enyhén bázikus körülmények között is nagyon könnyen (II/2) általános képletű sóvá alakul. Az (I) általános képletű lakton extrakcióval nagy kitermeléssel és tisztasággal kinyerhető.

A (II/2) általános képletű savból az (I) általános képletű laktonok különböző eljárásokkal előállíthatók. Minden esetben (II) általános képletű szabad dihidroxikarbonsavvá alakítjuk a (II/2) általános képletű söt óvatos savanyítással, és ezt követő etil-acetátos extrakcióval. Az utóbbi 1–1,5 mólekvalens vízlehasító reagens, például N,N'-dikiklohexil-karbodiimid vagy előnyösen vízben oldható karbodiimid, például N-ciklohexil-N'-[2'-(N''-metil-morfolinium)-etil]-karbodiimid-para-toluol-szulfonát (M. Fieser: Reagents for Organic Synthesis, I, 181 és II, 151) segítségével inert szerves oldószerben, például metilén-kloridban 10–30 °C közötti, előnyösen szobahőmérsékleten (I) általános képletű laktonná ciklizálható. Jobb kitermelést és tisztaságot kapunk, ha ehelyett a szabad (II) általános képletű dihidroxikarbonsav karboxilcsoportját közti-termékként valamilyen származékká alakítjuk, amely intramolekuláris nukleofil hatás alapján a δ -hidroxilcsoportot aktiválja. Az irodalomból nagy számú módszer ismert a karboxil aktiválásra. Igen elterjedt a sav-halogenid, savimidazolidin, aktív észter vagy vegyes anhidrid képzése. Előnyösen a (II) általános képletű karbonsavat 0 és –10 °C közötti hőmérsékleten abszolút tetrahidrofuranban 1,1 mólekvalens trietaliáminnal és 1,0 mólekvalens klór-hangyasav-etil-észterrel reagáltatjuk. A reakcióidő 1–2 óra, amely alatt az (I) általános képletű lakton közel kvantitatív kitermeléssel nyerhető.

v) eljárás

Ez az átalakítás közismert és a technika állása szerint megvalósítható, például sóképzés esetén bázis segítségével.

Az i) lépésben kiindulási anyagként (III) általános képletű szubsztituált fenolt vagy tiofenolt alkalmazunk. Azok a (III) általános képletű vegyületek, amelyek képletében X, Y, R¹, R², R³, R⁴ és R⁵ jelentése az (I) általános képlet értelmezésénél megadott, újak.

A 3 819 999 NSZK-beli közrebocsátási irat szerint fenolok arilezése során a fenolt először elektrofil aromás halogénezésnek vetjük alá, ahol a halogénatom bróm- vagy jódatom, és a monohalogén-fenolt ezután palládium-(O)-katalízis mellett aril-grignard-reagenssel kezelik, amelynek során helyspecifikus halogén/aril

kicszerélődés játszódik le. Ennek során az arilcsoport csak arra a helyre lép be, ahol korábban a halogénatom kötődött. A (III) általános képletű vegyületeket a fenti eljárással építjük fel. A fenolokból a tiofenolok a 3 632 893 számú NSZK-beli szabadalmi leírás szerint állíthatók elő.

Az eljárást az A reakcióvázlat mutatja.

Ennek értelmében a (III) általános képletű vegyületek előállításához kiindulási anyagként (VII) általános képletű fenolt vagy tiofenolt alkalmazunk. Eljárhatunk a C reakcióvázlat szerint is, ahol kiindulási anyagként (XIII) általános képletű benzolt alkalmazunk. A (VII) általános képletű vegyületek a kereskedelembe kaphatók, vagy az irodalomból ismertek, amennyiben R² vagy R⁴ jelentése (szubsztituált) fenilcsoporttól eltérő. Ha R² vagy R⁴ a (III) általános képletben valamely (szubsztituált) fenilcsoportot jelent, akkor a (VII) általános képletű vegyületek a fent ismertetett reakcióval analóg módon vagy a C reakcióvázlat szerint állíthatók elő.

Az irodalom szerint N-halogénaminokkal a fenolnál helyspecifikus orto-halogénezés érhető el [E. Schmitz, I. Pagenkopf: J. Prakt. Chem. 327, 998 (1985)]. A felhasználási lehetőségeket és változatokat az idézett irodalom részletesen ismerteti. Előnyösen 1,1 mólekvalens, kereskedelmbe kaphatók 40 tömeg%-os vizes dimetilamin oldatot mintegy –10 °C hőmérsékleten 3,2 mólekvalens nátrium-hidroxidból és 1,02 mólekvalens brómból előállított vizes nátrium-hipobromid oldattal N-bróm-dimetilaminná alakítunk, ezt széntetrakloriddal extraháljuk, majd szárítjuk. Az oldatot ezután mintegy –10 °C hőmérsékleten 1 mólekvalens (VII) általános képletű vegyület széntetrakloridban felvett oldatához csepegtetjük. Az orto-brómozott dimetil-ammonium só kicsapódik, ezt le-szűrjük és 2n kénsavval forralva szabad (VIII) általános képletű vegyületté alakítjuk. Mivel az A reakcióvázlatban az R⁵ szubsztituens helyére fenilcsoportot vagy szubsztituált fenilcsoportot viszünk be, a (VIII) általános képletű vegyületet palládium-katalízis mellett R⁵-MgBr általános képletű fenil-grignard reagenssel (IX) általános képletű vegyületté alakítjuk. A kapcsolási reakció megvalósítását és a palládium helyettesítőit a 3 819 999 számú NSZK-beli közrebocsátási irat ismerteti.

A (VIII) általános képletű vegyületeknek (IX) általános képletű vegyületté történő átalakításához 3 mólekvalens grignard-reagenst állítunk elő R⁵-Br általános képletű vegyületből és csekély feleslegű magnézium-forgácsból tetrahidrofuran jelenlétében, és az oldatot 60 °C hőmérsékleten 1 mólekvalens (VIII) általános képletű vegyület és 3–5 mól% tetrakis(trifenilfoszfín)-palládium(O) katalizátor tetrahidrofuranban felvett oldatához adagoljuk. A teljes reakció az R¹, R², R⁴ és R⁵ szubsztituensek típusától függően 1–12 óra alatt játszódik le 60 °C hőmérsékleten. A para-helyzetben kéntartalmú funkció csoportot rodánózással visz-szük be, amelynek során (X) általános képletű vegyület keletkezik. Az eljárás több változatban megvalósítható, amelyek részleteiben ismertek [például J. R. Wood: Org. React 3, 240–266 (1946); J. H. Clark és munkatársai: J. Chem. Soc. Chem. Commun. 81 (1989)]. Előnyösen 1 mólekvalens (IX) általános képletű vegyü-

letet és 5 mólekivivalens nátrium-tiocianátot metanolban szuszpendálunk, és mintegy 15 °C hőmérsékleten 1,5 mólekivivalens bróm metanolban felvett oldatát csepegtetjük lassan hozzá. A reakció dirodán (SCN)₂ képződésén és in situ átalakulásán alapszik.

Ha egy (X) általános képletű tiocianát oldatát előnyösen 25–50 °C hőmérsékleten előnyösen 6 mólekivivalens R³-MgBr általános képletű alkil- vagy aril-grignard-reagens előnyösen tetrahidrofuranban felvett oldatához csepegtetjük, akkor (III/1) általános képletű tioétert kapunk. Ha R³ helyén alifás csoportot tartalmazó vegyületet alkalmazunk, akkor a (III/1) általános képletű tioéter előállításához (X) általános képletű tiocianát és feleslegben alkalmazott, előnyösen mintegy 2 mólekivivalens R³-ONa általános képletű nátrium-alkoholát R³OH általános képletű alkoholban felvett oldatát visszafolyatás közben forraljuk. A (III/1) általános képletű tioéterek a (III) általános képletnek felelnek meg, azzal a megszorítással, hogy Y jelentése kénatom.

Egy sor eljárás ismert tiocianátoknak a megfelelő tiollá történő átalakításához. Ezek áttekintését adja K. D. Gundermann, K. Hümke: Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl) E 11 kötet, Szerves kénvegyületek, 1. rész, Thieme Verlag, Stuttgart, 1985 59. oldal. A (X) általános képletű tiocianátok (III/2) általános képletű tiollá történő redukzív hasítást előnyösen mintegy 1,7 mólekivivalens lítium-alumínium-hidriddel végezzük tetrahidrofuranban visszafolyatás közben. A kitermelés ennél az eljárásnál igen magas, több mint 90%. A levegő oxigénjének jelenlétében a (III/2) általános képletű tiolok oxidációs úton gyorsan a megfelelő diszulfidokká dimerizálódnak. Az előállításukhoz ezért a reakcióelegyet megfelelő inert gázzal gondosan átöblítjük. A (III/2) általános képletű tiolok a (III) általános képletnek felelnek meg, azzal a megszorítással, hogy Y jelentése kénatom és R³ jelentése hidrogénatom.

A (IX) általános képletű aromás vegyületeknél a tiolcsoport bevitelére több eljárás alkalmazható. Ezek áttekintését adja K. D. Gundermann és J. Hümke: Methoden der organischen Chemie (Houben Weyl), E 11 kötet, „Szerves kénvegyületek” 1. rész, Thieme Verlag (Stuttgart, 1985) 32–63. oldal. Az egyik szintézisutat az A reakcióvázlat részletesen ismerteti.

A (III/2) általános képletű tioloknak (III/3) általános képletű acetón-ditioketállá történő átalakítása elvileg acetonnal savas katalizátor jelenlétében a probukolnál ismertetett módszerrel analóg módon megvalósítható [M. B. Neuworth és munkatársai: J. med. Chem. 13, 722 (1970)].

A (III/3) általános képletű vegyületeket a 85–100%-os kitermeléssel kapjuk, ha a (III/2) általános képletű tiolt inert oldószerben, előnyösen benzolban 1,25–1,50 mólekivivalens 2,2-dimetoxi-propánnal katalitikus mennyiségű p-toluol-szulfonsav jelenlétében mintegy 80 °C hőmérsékletre melegítjük. A reakcióidő az R¹, R², R⁴ és R⁵ szubsztituensek típusától függ, értéke általában 2–12 óra. A reakció során köztermékként (XI) általános képletű poláros, vegyes oxigén/kén ketál keletkezik, amely szobahőmérsékleten eljárva (1–

2 óra) a reakció fő termékét képezi. Ez a reakcióelegyen szobahőmérsékleten lassan, mintegy 80 °C hőmérsékleten gyorsan a kevésbé poláros (III/3) általános képletű terméké alakul át. A (III/3) általános képletű tioketálok a (III) általános képletnek felelnek meg, azzal a megszorítással, hogy Y jelentése kénatom és R³ jelentése (a4) általános képletű csoport.

A (III/3) általános képletű vegyületeknek (I) általános képletű vegyületekké történő találmány szerinti átalakítását a B reakcióvázlat szemlélteti. A (III/3) általános képletű tioketálnak (IV) képletű meziláttal történő reakciójával az a) lépésben két különböző terméket kapunk, nevezetesen (V/1) általános képletű egyszeresen kapcsolt és (XII) általános képletű kétszeresen kapcsolt terméket. Ezek oszlopkromatográfiásan problémamentesen szétválaszthatók. Bár a kapcsolás során mindkét vegyület keletkezik, ezek aránya a reakciókörülményekkel befolyásolható. Ha például csak 1,2 mól (IV) képletű meziláttal alkalmazunk 1 mól (III/3) általános képletű tioketálra vonatkoztatva, akkor az (V/1) és a (XII) általános képletű vegyületek aránya 2:1 (az össz kitermelés mintegy 70%). Ha azonban 2,5 mól (IV) képletű meziláttal alkalmazunk 1 mól (III/3) általános képletű tioketálra vonatkoztatva, és a reakcióidőt meghosszabbítjuk, akkor az (V/1) és a (XII) általános képletű vegyületek aránya kisebb, mint 1:3.

A szétválasztott (V/1) és (XII) általános képletű vegyületek a ii), iii), iv) és adott esetben v) lépések szerint (I/1) általános képletű monohidroxilaktonná, (I/2) általános képletű biszidroxilaktonná [mindkettő az (I) általános képletű vegyületek speciális esetét jelent], ezek nyíltláncú (II) általános képletű dihidroxikarbonsav-származékává, ezek sójává vagy észterévé alakítható. A (III/4), (III/5) és (III/6) általános képletű szubsztituált hidrokinon-származékok, vagyis az olyan (III) általános képletű fenolok, ahol X és Y jelentése oxigénatom, a C reakcióvázlat szerint állíthatók elő. Az eljárás különlegessége, hogy mindkét hidroxilcsoportot a (XIX) általános képletű aromás szénhidrogén lánc végére építjük be. Emellett (III/4) általános képletű vegyületek két hidroxilcsoportja komplementer eljárás keretén belül megkülönböztethető úgy, hogy a (IV) képletű meziláttal történő kapcsolás specifikusan, akár egyik, akár másik hidroxilcsoporttal játszódjon le. A (III/5) általános képletű monoacetátban például a (III/4) általános képletű hidrokinon „felső” hidroxilcsoportja védve van, csak az „alsó” hidroxilcsoport marad reakcióképes az (I) képletű vegyülettel szemben, és így X helyén oxigénatomot tartalmazó (III) általános képletű vegyületet kapunk. A (III/5) általános képletű vegyület izopropilcsoportja és R⁷ szubsztituense ezért az (I)–(III) általános képlet R¹ és R⁵ szubsztituensének felel meg, míg a (III/5) általános képlet R⁶ és R⁸ szubsztituense az (I)–(III) általános képlet R² és R⁴ szubsztituensének felel meg.

A (III/6) általános képletű monoacetátban ezzel szemben a (III/4) általános képletű hidrokinon „alsó” hidroxilcsoportja van védve. Ezért a (III/6) általános képletű vegyületben a „felső” hidroxilcsoport felel meg a (III) általános képletű vegyület X helyén oxigén-

atomot tartalmazó XH csoportjának. A (III/6) általános képletű vegyület izopropilcsoportja és R^7 szubsztituense ezért a (I)–(III) képlet R^2 és R^4 szubsztituensének, míg a (III/6) általános képlet R^6 és R^8 szubsztituense az (I)–(III) általános képlet R^1 és R^5 szubsztituensének felel meg.

Belátható, hogy a komplementer monoacetilezési eljárás kiválasztásával az R^6/R^8 és izopropilcsoport/ R^7 szubsztituenspároknak az (I) és (II) általános képletű végtermékben lévő R^1/R^5 orto-szubsztituensek vagy R^2/R^4 meta-szubsztituensek jelentése kölcsönözhető. A közvetlen kemoszelektív észterezés a (III/4) általános képletű vegyületeknél mindig komplementer a kétlépcsős biacetilezéssel és az ezt követő kemoszelektív elszappanosítással. Az izopropilcsoport/ R^7 szubsztituenspár vagy nagyobb vagy kisebb szterikus gátlást jelent, mint az R^6/R^8 szubsztituenspár.

Enyhe körülmények között a monoacetilezés sokkal gyorsabb a szterikusan kevésbé gátolt (III/4) általános képletű két hidroxilcsoporton. Ha azonban erőlyes reakciókörülményekkel és az acetilezőszer feleslegével (XXI) általános képletű vegyületre történő diacetilezést kényszerítünk ki, akkor az ezt követő elszappanosításnál a szterikusan kevésbé gátolt hidroxilcsoport sokkal gyorsabban felszabadul, mint a gátolt hidroxilcsoport. Így a közvetlen monoacetilezéssel összehasonlítva az ellentétes terméket kapjuk.

A (III/4) általános képletű hidrokinon-származékok, illetve a komplementer, védett (III/5) és (III/6) általános képletű hidrokinon-származékok előállításához kiindulási anyagként az irodalomból ismert és nagyrészt a kereskedelmi forgalomban is kapható (XIII) általános képletű szubsztituált benzol-származékokat alkalmazzuk. Attól függően, hogy a két komplementer acetilezés közül melyiket végezzük később, az R^6 szubsztituens jelentése valamely, az (I) általános képletben szereplő R^1 , illetve R^5 jelentésében megadott csoport, míg az R^7 szubsztituens jelentése valamely, az (I) általános képletben szereplő R^2 , illetve R^4 jelentésében megadott csoport, vagy fordítva.

A (XIV) általános képletű vegyületek előállíthatók a (XIII) általános képletű benzol-származékok Friedel-Crafts acetilezésével. A reakciót csekély mólfelesleg, előnyösen mintegy 1,05 mólfelesleg alkalmazásával acetyl-kloriddal végezzük megfelelő mennyiségű, előnyösen mintegy 1,2 mól-ekvivalens Lewis-sav, előnyösen alumínium-klorid jelenlétében inert, száraz oldószerben, előnyösen szén-diszulfidban végezzük. Az optimális reakcióhőmérséklet és reakcióidő az R^6 és R^7 szubsztituens típusától függ. Általában -10°C körüli hőmérsékletet és mintegy 1–6 óra reakcióidőt alkalmazunk. Az acetilezés szinte kizárólag az R^6 , illetve R^7 szubsztituenshez képest orto-helyzetben következik be. Ha az R^6 és R^7 szubsztituens azonos, akkor csak egy termék képződik. Az az R^6 és R^7 szubsztituens egymástól eltér, akkor két termék keletkezik, amelyet szét kell választani. A (XIV) általános képletű metil-ke-ton tisztítása, illetve szétválasztása általában magas vákuumban végzett desztillálással megvalósítható.

A (XV) általános képletű alkoholok gyakorlatilag

kvantitatív kitermeléssel nyerhetők, ha feleslegben alkalmazott, előnyösen mintegy 1,4 mól-ekvivalens ismert éteres metil-magnézium-halogenid oldatot, például valamely éteres metil-magnézium-jodid oldatot valamely (XIV) általános képletű metil-ke-ton éteres oldatához csepegtetünk, amelynek során visszafolyatást tartunk fenn. A reakcióelegy gyakorlatilag extrakcióval feldolgozható, és a (XV) általános képletű alkoholok kristályosítással tisztíthatók. Előnyös azonban, ha a (XV) általános képletű nyers alkoholból a vizet közvetlenül lehasítjuk, amelynek során a vízválasztóban katalitikus mennyiségű erős sav, előnyösen para-toluol-szulfonsav jelenlétében oldószerben, amely vízzel alacsony forráspontú azeotrópot képez, de azzal csak kevésbé elegyedik, előnyösen benzolban vagy toluolban visszafolyatás közben forralunk.

A nyers (XVI) általános képletű olefin katalitikus hidrogénezéssel (XVII) általános képletű vegyületre alakítható. Az irodalomban nagyszámú katalizátort ismertetnek, amelyek az ilyen típusú reakciókhoz alkalmazhatók. A biztonság és a könnyű megvalósíthatóság érdekében a hidrogénezést előnyösen szobahőmérsékleten 1 atm nyomású hidrogénnel végezzük. Ehhez 1–2 tömeg% mennyiségben 10 tömeg%-os palládium/szén katalizátort, és oldószerként n-hexánt alkalmazunk. A (XVII) általános képletű vegyületek általában vákuum desztillációval tisztíthatók, de más fizikai szétválasztási módszerek is alkalmazhatók, így az átkristályosítás vagy kromatográfia.

Az elektromos és szterikus faktorok kombinációja miatt az elektrofil aromás bromozás enyhe körülmények között nagy helyspecifikusság mellett (XVIII) általános képletű vegyületek képződéséhez vezet. A többszörös bromozás elkerülése érdekében kerüljük a brómfelesleg alkalmazását. Inert oldószerként előnyösen széntetrakloridot, katalizátorként előnyösen spatulahegynyi vasport alkalmazunk. A reakciót a szelektivitás biztosítása érdekében előnyösen -10°C vagy ennél kisebb hőmérsékleten végezzük.

A (XVIII) általános képletű vegyület brómatomjának az R^8 jelentésébe eső (szubsztituált) arilcsoportra történő lecserélését előnyösen úgy végezzük, hogy a (XVIII) általános képletű vegyületet mól-ekvivalens magnézium-forgáccsal THF-ben visszafolyatás közben a megfelelő grignard-reagenssé alakítjuk. Ezt a grignard-oldatot inert gázatmoszférában mintegy 1,05 mól-ekvivalens R^8 -Hal általános képletű (szubsztituált) aril-bromid vagy aril-jodid és mintegy 0,01 mól-ekvivalens palládium(O)-katalizátor, előnyösen tetrakis(trimetil-fenil-foszfin)-palládium(O) THF-ben felvett oldatához adagoljuk, és a reakcióelegyet visszafolyatás közben forraljuk. A reakció gyakran úgy is megvalósítható, hogy R^8 -MgHal általános képletű grignard-vegyületet állítunk elő, és ezt adagoljuk a (XVIII) általános képletű aril-bromid és katalitikus mennyiségű Pd(PPh₃)₄ THF-ben felvett oldatához. A kapcsolási reakció megvalósítását és a palládium helyettesítőit a 3 819 999 számú NSZK-beli közrebocsátási irat ismerteti. A (XIX) általános képletű vegyület általában vízsugár-vákuumos desztillációval tisztítható.

A (XIX) általános képletű szénhidrogén-származéknak a (XX) általános képletű kinon-származékká történő átalakítását egy sor oxidációs szerrel megvalósíthatjuk. A reakció kitermelése a kiindulási anyag fokozódó szubsztituálásával általában növekszik.

A (XIX) általános képletű szénhidrogén-származékok általában nagy feleslegű trifluor-ecetsav/70 tömeg%-os vizes hidrogén-peroxid 5:1 térfogatarányú elegyével reagáltatjuk mintegy -20°C hőmérsékleten. Ezen a hőmérsékleten melegedés vagy reakció nem figyelhető meg. Ha a hűtőfürdőt eltávolítjuk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékletre történő melegedés közben kevertetjük, akkor mintegy $10-20^{\circ}\text{C}$ között egy gyors, erősen exoterm reakció indul be. A reakció kézbentartásához a reakcióedényt és a visszafolyó hűtőt erősen hűteni kell. A nyers reakciótermékből oszlopkromatográfiásan vagy egyszerű átkristályosítással tiszta, intenzív sárga színű (XX) általános képletű kinon-származék nyerhető. Ezt különböző reagensekkel (III/4) általános képletű hidrokinon-származékká redukáljuk. Megfelelő áttekintést ad H. Ulrich és R. Richter: *Methoden der organischen Chemie* (Houben-Weyl), VII/3a kötet, 1. rész, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1977, 648–653. oldal. Előnyösen úgy járunk el, hogy mintegy 5 mólekvalens nátrium-borohidridet inert gázatmoszférában a (XX) általános képletű kinon-származék etanolban felvett oldatához adagolunk. A reakció lefutását az eredetileg sárga színű oldall elszíntelenedéséből követhetjük. Ezután az etanolt vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot intenzív hűtés közben gázmentesített sósavval elegyítjük. A vizes fázist azonnal gázmentesített dietil-éterrel extraháljuk, és az étert vákuumban eltávolítjuk. A (III/4) általános képletű hidrokinon-származék szintelen por formájában marad vissza, amelyet például n-pentánnal mosunk, és inert gáz alatt szűrünk. Ez a hidrokinon-származék, elsősorban oldatban, nagyon könnyen oxidálódik, amelynek során a sárga színű (XX) általános képletű kinon-származékká alakul vissza. A (III/4) általános képletű vegyület előállítása során ezért minden oldószert oxigénmentesíteni kell. Előnyös, ha a (III/4) általános képletű hidrokinon-származékot közvetlenül, ugyancsak oxigénmentes körülmények között (III/5) vagy (III/6) általános képletű monoacetáttá alakítjuk, amely az oxidációra alig érzékeny.

A (III/5) és/vagy (III/6) általános képletű monoacetátok helyspecifikus előállításához előnyösen úgy járunk el, hogy például 0°C hőmérsékleten a (III/4) általános képletű hidrokinon-származékot 1,1–1,5 mólekvalens ecetsav-anhidriddel bázis jelenlétében előnyösen vízmentes piridin oldószerekben reagáltatjuk. A reakcióidő 1–3 nap az R^6 , R^7 és R^8 szubsztituensek típusától függően. Kevés (III/4) általános képletű kiindulási anyag és (XXI) általános képletű diacetát mellett a (III/5) és (III/6) általános képletű monoacetátokat kapjuk az R^6 , R^7 és R^8 szubsztituensek típusától függően 4:1–20:1 szelektivitással.

A két monoacetát Kiesel-gélen oszlopkromatográfiásan egymástól, valamint a (XX) általános képletű kinon-származéktól és a (XXI) általános képletű diace-

táttól elválasztható. A ciklohexán/etil-acetát 9:1 futtatószerben a sztérikusan jobban gátolt (kis mennyiségben képződött) monoacetát valamivel nagyobb R_f értéke mutat, mint a sztérikusan kevésbé gátolt (nagyobb mennyiségben képződött) monoacetát, amely a fő terméket képezi. A (XXI) általános képletű diacetát sokkal polárosabb. A (III/5), (III/6) és (XXI) általános képletű mono- és diacetátok szilárd termékek, amely szükség esetén átkristályosítással tovább tisztíthatók.

A (XXI) általános képletű diacetátok célzott előállításához a (III/4) általános képletű hidrokinont feleslegben, előnyösen 3–4 mólekvalens mennyiségben alkalmazott ecetsav-anhidriddel reagáltatjuk bázis jelenlétében, oldószerként előnyösen vízmentes piridinben. A reakcióhőmérséklet az R^6 , R^7 és R^8 szubsztituensek típusától függően mintegy $0-40^{\circ}\text{C}$, a reakcióidő 1 óra és több nap közötti.

Mind a mono-, mind a diacetilezés megvalósítható ecetsav-anhidrid helyett más acetilező szerrel, például acetyl-kloriddal, az ecetsav vegyes anhidridjével és ecetsav-imidazollal.

A mono- vagy diacetilezés kitermelése bizonyos esetekben jelentős mértékben növelhető, ha katalizátorként 4-dimetil-amino-piridint (DMAP-t, előnyösen 5–10 mól%), bázisként trietilamint és acetilező szerként ecetsav-anhidridet alkalmazunk [G. Höfle, W. Steglich és H. Vorbrüggen: *Angew. Chem. Int. Ed.* 17, 569 (1978)]. A kemoszelektív elszappanosításhoz a (XXI) általános képletű diacetátot enyhe körülmények között hasítjuk. Ezek a körülmények a technika állásából ismertek. Lényeges, hogy a bázis mennyiségében csak kevéssel lépjük túl az 1 mólekvalenst (mindkét acetylcsoport elszappanosításának elkerülése érdekében), és hogy a reakcióhőmérsékletet olyan alacsony értéken tartjuk, hogy az elszappanosítás több napig tartson (maximális szelektivitás). Előnyösen 1,1, mólekvalens lítium-hidroxidot alkalmazunk 1,2-dimetoxi-etán/víz 3:1 térfogatarányú elegyében. Az optimális reakcióhőmérséklet és reakcióidő az R^6 , R^7 és R^8 szubsztituensek típusától függ. Az elszappanosítást általában szobahőmérsékleten 1–5 napon keresztül végezzük.

A magas koleszterinszint, valamint az LDL oxidatív módosítása és a „habsejtek” ebből eredő képzése patogén következményként egy sor betegséggel kapcsolható, amelyeket az arterioszklerózis következményének tekintenek. Ilyen például a koronáriás szívbetegség és a szívinfarktus. A magas koleszterinszint csökkentése és az LDL oxidálódásának elkerülése ezért az ilyen betegségek megelőzésében és kezelésében fontos terápiás cél. Ebből a szempontból lehetőségként kínálkozik az endogén koleszterinszintézis gátlása, illetve megakadályozása. A HMG-CoA-reduktáz gátló anyagai korai lépcsőben blokkolják a koleszterin bioszintézisét. Ezért felhasználhatók a magas koleszterinszinttel összefüggő betegségek megelőzésében és kezelésében. Az endogén szintézis redukciója, illetve megakadályozása következtében megnő a koleszterinnek a plazmából a sejtekbe történő felvétele. Egy további hatás érhető el galluszsav kötőanyagok, így

anioncserélők egyidejű adagolásával. Az okozott galluszsav kiválás erősíti a bioszintézist, és így fokozza a koleszterin leépítését is (M. S. Brown, P. T. Kovanen, J. L. Goldstein: Science 212, 628 (1981); M. S. Brown, J. L. Goldstein: Spektrum der Wissenschaft 1985, 96). Az új hatóanyagok gátolják a HMG-CoA-reduktázt. Ezért felhasználhatók a koleszterin bioszintézis gátlására, illetve megakadályozására, és így a magas koleszterinszinttel összefüggésbe hozható betegségek, elsősorban a koronáriás szívbetegségek, az arterioszklerózis és hasonló betegségek megelőzésére és kezelésére. Bizonyos adatok szerint (lásd az 1–4. táblázatot) az új hatóanyagok emellett egy más mechanizmusú plazmakoleszterin-csökkentő hatással is rendelkeznek, ami a HMG-CoA-reduktáz gátlásán alapuló plazmakoleszterin-csökkentést erősíti. Az új hatóanyagok és/vagy ezek (III) általános képletű kiindulási anyagai emellett antioxidatív gyökös inhibitor hatással is rendelkeznek. A (III) általános képletű vegyületek tehát az új hatóanyagok metabolitjai.

Az alkalmazáshoz az (I) általános képletű vegyületeket, illetve a megfelelő (II) általános képletű dihidroxi-karbonsavakat, ezek sóit vagy észterét gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

A hatóanyagokat különböző dózisformában alkalmazhatjuk, előnyösen orális adagolással, tablettá, kapszula vagy folyadék formájában. A napi dózis a beteg testsúlyától és állapotától függően 1–2 500 mg, előnyösen 10–100 mg.

Az új hatóanyagok az (I) általános képletű lakton, a (II) általános képletű szabad sav, valamint farmakológiaiilag alkalmazható só vagy észter formájában alkalmazhatók, és pedig oldott vagy szuszpendált formában, ehhez előnyösen farmakológiaiilag alkalmazható szerves oldószert, így egy vagy többértékű alkoholt, például etanolt vagy glicerint, triacetint, olajat, például napraforgóolajat vagy csukamájolajat, étert, például dietilén-glikol-dimetil-étert vagy poliétert, például polietilén-glikolt alkalmazunk. Alkalmazhatók továbbá egyéb, farmakológiaiilag felhasználható polimert hordozók, például polivinil-pirrolidon vagy más, gyógyszerészeti segédanyagok, így keményítő, ciklodextrin vagy poliszacharid. A találmány szerint előállított készítmények más hatóanyagokkal kombinálhatók, amelyek például megkötik a galluszsavat, ilyenek például a nemtoxikus, bázikus anioncserélő gyanták, amelyek a galluszsavat a gasztrointesztinális traktusban nem reszorbeálható formában megkötik. A dihidroxi-karbonsavak sói vizes oldatban is adagolhatók.

A koleszterin bioszintézis gátlását, illetve a plazma koleszterincsökkentését az (I) és (II) általános képletű hatóanyagok segítségével különböző in vitro és in vivo vizsgálatokban tudjuk kimutatni.

1) A HMG-CoA-reduktáz aktivitás gátlása patkánymáj mikroszómákból előállított szolubilizált enzimkészítményeken

A HMG-CoA-reduktáz aktivitást patkánymáj mikroszómából előállított szolubilizált enzimkészítményen mérjük, amely a nap-éjszaka ritmusnak kolesztiraminnal

(Cuemid) történő átállítása után indukálható. Szubsztrátként alkalmazható az (S,R)- ^{14}C -HMG-CoA, és az NADPH koncentrációját az inkubálás alatt egy regeneráló rendszerrel tartjuk fenn. A ^{14}C -mevalonátot a szubsztrátumtól és más termékektől (például ^{14}C -HMG) oszlopkromatográfiásan választjuk el, amelynek során minden egyes mintánál elúciós profilt határozzunk meg. A ^3H -mevalonát egyidejű vizsgálatától el lehet tekinteni, mivel a gátlás relatív adatait határozzuk meg. Egy kísérleti sorozatban azonban enzimmentes kontrollt, enzimatlanul normál mintát (100%) és a készítményhez alkalmazott adalékanyagokkal ellátott mintát kezelünk. Hatóanyagként a (II) általános képletű dihidroxi-karbonsav nátrium-sóját alkalmazzuk. A meghatározott értékek három párhuzamos érték átlagát jelentik. Az átlagértékek közötti különbségek szignifikanciáját a hatóanyagmentes és hatóanyagtartalmú mintákon t-tesztel határozzuk meg. A fenti vizsgálattal IC_{50} (mól/l) értéket határozzunk meg, amely az 50%-os gátláshoz szükséges moláris koncentrációt adja meg 1 literre vonatkoztatva.

1. táblázat

	IC_{50} (mól/l)
standard mevinolin-nátrium-só	$8 \cdot 10^{-9}$
C vegyület (3 819 999 számú NSZK-beli közrebocsátási irat 8a példa)	$2,3 \cdot 10^{-9}$
Példaszám	IC_{50} (mól/l)
1.	$6 \cdot 10^{-9}$
2.	$2 \cdot 10^{-9}$
3.	$4 \cdot 10^{-9}$
4.	$8 \cdot 10^{-9}$
5.	$8 \cdot 10^{-9}$
6.	$3 \cdot 10^{-8}$
7.	$1 \cdot 10^{-8}$
8.	$2 \cdot 10^{-8}$
9.	$4 \cdot 10^{-9}$

2) A koleszterin bioszintézis sejtkultúrában (HEP G2 sejtek) történő gátlása

A vizsgálat során a ^{14}C -nátrium-acetátnak a koleszterinbe történő beépülésének gátlását határozzuk meg. Lipoproteinmentes közegben felvett egyrétegű HEP G2 sejteket 1 órán keresztül különböző koncentrációjú (II) általános képletű dihidroxi-karbonsavak nátrium-sójával előinkubálunk. A ^{14}C jelzésű nátrium-acetát hozzáadása után az inkubálást 3 órán keresztül folytatjuk. Belső standardként tríciummal jelölt koleszterint adagolunk, és egy alikvot részsejtet lúgosan elszappanosítunk. A lipideket kloroform/metanol 2:1 eleggyel extraháljuk. A hordozó koleszterin hozzáadása után a lipid elegyet preparatív vékonyrétegekromatográfiásan kloroform/aceton 9:1 eleggyel szétválasztjuk. A koleszterin sávot jódgézzel megszínezve láthatóvá tesszük, ezenkívül vékonyrétegekromatográfiás radio-

számlálóval detektáljuk, majd eltávolítjuk. A képződött ^{14}C koleszterinszintet szcintigráfiásan határozzuk meg a sejtféhrje tömegére vonatkoztatva. Ugyanezt a folyamatot elvégezzük olyan sejt kultúrával is, amelyet hatóanyaggal előzetesen nem inkubáltunk (úgynevezett oldószer kontroll). A hatékonyság meghatározásában összehasonlítjuk a vizsgált mintában bioszintetizált ^{14}C koleszterin mennyiségét az oldószer kontrollban mérhető mennyiséggel. Belső standardként mevinolin-nátriumsót alkalmazunk. A vizsgálat során IC_{50} , illetve IC_{70} értéket határozzuk meg (az 50, illetve 70%-os gátláshoz szükséges mól/l koncentráció). A mevinolin-nátriumsó vonatkozásában a következő átlagértéket kapjuk: $\text{IC}_{50} = 5 \cdot 10^{-8}$ mól/l, $\text{IC}_{70} = 1,5 \cdot 10^{-7}$ mól/l. A vizsgált hatóanyagra [a (II) általános képletű dihidroxi-karbonsav nátriumsója] mért IC adatokat a mevinolin-nátrium adataihoz viszonyítottuk, ahol az utóbbi 100%-ot jelent.

2. táblázat

	IC_{50} (mól/l)	IC_{70} (mól/l)	relatív hatás (%)
standard mevinolin nátriumsó	$5,0 \cdot 10^{-8}$	$1,5 \cdot 10^{-7}$	100
C vegyület	$2,7 \cdot 10^{-8}$	$7 \cdot 10^{-8}$	185 (214)
Példaszám			
1.	$4,3 \cdot 10^{-9}$	$\approx 8 \cdot 10^{-10}$	1163 (18 750)
2.	$2,2 \cdot 10^{-9}$		2273
3.	$3,8 \cdot 10^{-9}$		1316
4.	$8,0 \cdot 10^{-9}$		625
5.	$9,2 \cdot 10^{-9}$		543
6.	$1,7 \cdot 10^{-6}$		3
7.	$9,2 \cdot 10^{-7}$		5
8.	$4,0 \cdot 10^{-9}$		1250
9.	$7,5 \cdot 10^{-9}$	$1,2 \cdot 10^{-8}$	667 (1250)

3) Hím patkányok szérumból lipoproteinjére és más anyagcsereparaméterére gyakorolt hatás szubkrónikus vizsgálatában

HOE: WISKf (SPF 71) típusú hím patkányok egy csoportját (testtömeg 180 g alatt) naponta reggelként torokszondán keresztül polietilén-glikol 400-ban felvett vizsgált hatóanyaggal [(II) általános képletű dihidroxi-karbonsav nátriumsója] kezelünk. A kontrollcsoport csak hordozóanyagot kap. Az utolsó (hetedik) adagolást 24 órával a vérvétel és az állatok megölése előtt alkalmazzuk. A vizsgálat során az állatok takarmányt és vizet tetszés szerint kaptak. 24 órával a vérvétel előtt a táplálékot megvonjuk. A vérvételt a kezelési periódus előtt és után (vagyis az első és nyolcadik napon) enyhe éteres narkózisban retroorbitálisan végezzük. Az állatok szérumból meghatározzuk a teljes koleszterint (nagyteljesítményű CHODPAP módszer, Boehringer Mannheim), és az egyik csoport állatainál meghatározzuk a triglice-

rid és össz glicerint is (nagyteljesítményű GPO-PAP módszer, Boehringer Mannheim).

Közvetlenül a vérvétel után az állatokat gerinctöréssel megöljük, és a relatív májtömeget, testtömegváltozást és táplálékfelvételt mérjük.

A szérumból lipoprotein analíziséhez összegyűjtjük az egy csoportba tartozó állatoktól vett szérumot. A szérumból lipoproteint preparatív ultracentrifugával elválasztjuk, amelynek során a VLDL, LDL és HDL frakciók elválasztásához az alábbi körülményeket alkalmazzuk:

VLDL 1,006 alatti sűrűség
LDL 1,006–1,04 közötti sűrűség
HDL 1,04–1,21 közötti sűrűség
felülúszó 1,21 feletti sűrűség.

A fehérjék meghatározását Lowry és munkatársai módszerével [O. H. Lowry, N. J. Rosenborough, A. L. Farr és R. J. Randell: J. Biol. Chem. 193, 265 (1951)] végezzük.

3. táblázat

		Változás a kontrollhoz viszonyítva (%)					
Példaszám	Dózis	Össz koleszterin			Fehérje		Glicerid
	mg/kg	VLDLVL DL	LDL	HDL	VLDLBET	LDL	VLDLVL DL
7.	100	-23	-52	+9	-15	-8	-3
6.	100	+13	-16	-3	-2	+3	-8
6.	30	+12	-26	+13	-4	-24	+8
Standard klobifrá	100	-40	-19	-29	-16	-9	+4
Standard Probucol	30	+4	-24	-11	-6	-23	+24
Kontroll	-	-	-	-	-	-	-

(folytatás)

Példaszám	átlagérték változása (%)			Koleszterin
	kontrollra vonatkoztatva		eredeti értékre vonatkoztatva	
	májtömeg	táplálékfelvétel	testtömeg	
7.	-1	± 0	+5	2,25
6.	+1	-1	+5	1,15
6.	+3	-1	+5	1,27
standard klobifrá	+15	+1	+8	0,88
standard probucol	+5	± 0	+5	0,97
kontroll	-	-	+4	1,00*

* = kontroll 1,00 értékre állítva

4) Hipokoleszterolémias aktivitás nyulaknál p. o. adagolással

3–3,5 kg testtömegű normolipémiás hím, fehér újzélandi nyulakat 5 állatból álló csoportokra osztjuk. A csoportok reggelként torokszondán keresztül 1 tömeg%-os fehér metil-cellulózban (Tylose MH 300) szuszpendált hatóanyagot [(II) általános képletű vegyület nátriumsója] kapnak 5, 10 vagy 20 mg/kg/nap dózisban. A kontrollcsoport állatai csak Tylose MH 300 hordozóanyagot kapnak. Az állatokból minden 3–4 napban 2 órával az orális adagolás után vénás vérmin-tát veszünk. A mintában az össz szérumszterin-szintet enzimatikusan nagyteljesítményű CHOD-PAP

módszerrel (Boehringer Mannheim) határozzuk meg. A kezelt állatok szérumszterin szintjét a kontrollcsoport azonos szintjéhez viszonyítjuk. A 20 napos kezelési fázishoz egy pihentetési fázis kapcsolódik, amelyben tovább követjük a szérumszterinszint változását.

A kezelési fázis előtt, valamint a kezelési fázis során háromszor és a pihentetési fázisban mérjük a biztonsági paramétereket is (SGOT, SGPT, aP, bilirubin és kreatinin). Ezek szignifikáns változást nem mutatnak.

A kezelési fázis előtt, a kezelési fázis alatt hatszor és a pihentetési fázisban mérjük az állatok testtömegét is. Szignifikáns változás a kezdeti értékhez viszonyítva nem volt kimutatható ($\pm 1\%$).

4. táblázat

Példaszám	Dózis (mg/kg/ nap)	Szérum össz koleszterin változás a kontrollhoz képest viszonyítva (%)								
		Az adagolások száma					Pihentető fázis			
		3	10	14	17	20	3	6	11	22
1.	5 mg	-44	-46	-43	-42	-48	-22	-17	-6	-
	(állandó)									
9.	5 mg	-8	-12	-15	-	-	-4	-4	+6	-
	(állandó)									
C vegyület (1-10. nap)	10 mg	+7	-32							
(11. nap után)	20 mg			-31	-37	-36	-13	-23	-16	+18
mevino (1-10. nap)	10 mg	-12	-30							
(11. nap után)	20 mg			-27	-24	-26	+14	-1	+2	0

A 4. táblázatból látható, hogy az 1. példa szerinti hatóanyag alacsony dózisa ellenére erős plazma szterin csökkentést eredményez mind a mevinolinhoz, mind a C vegyülethez viszonyítva. Látható továbbá, hogy az 1. példa szerinti hatóanyag nagyon gyorsan hat, gyakorlatilag már a harmadik napon mért első adatnál elérte a maximális értéket.

5) Mikroszomális lipidperoxidációs in vitro gátlása

A lipidperoxidáció gátlását H. Wefers és H. Sies módszerével [Eur. J. Biochem. 174, 353–357 (1988)] mérjük. A mikroszómákat az ott leírt módon nyerjük. A vizsgálat során IC_{50} értéket (az 50%-os gátláshoz szükséges mól/l koncentrációt) határozzuk meg.

Eljárási példaszám/	példaszám	IC_{50}	Gátlás (10^{-5} mól/l)
25		$4,8 \cdot 10^{-6}$	83%
	1	-	<10%
	2	-	<10%
	5	-	0%
	6	$2,7 \cdot 10^{-6}$	98%
	7	-	<10%
	8	-	27%
	9	-	<10%

5. táblázat

Eljárási példaszám/	példaszám	IC_{50}	Gátlás (10^{-5} mól/l)
4		$4,4 \cdot 10^{-6}$	90%
5		-	11%
6		$3,0 \cdot 10^{-6}$	95%
7		$4,0 \cdot 10^{-6}$	92%
8		-	1%
12		$1,5 \cdot 10^{-6}$	99%
22		$1,6 \cdot 10^{-6}$	99%
23		$2,8 \cdot 10^{-6}$	98%

6) Cu^{2+} -katalizált LDL-oxidációs in vitro gátlása

1 mg/kg EDTA-t tartalmazó sertéspazmából NaCl/NaBr sóoldatban 1,019 és 1,063 g/ml sűrűség között végzett ultracentrifugálással LDL-t izolálunk [R. J. Havel és munkatársai: J. Clin. Invest. 43, 1345 (1955)]. Az LDL-t ezután foszfát pufferolt sóoldatban (160 mmól/l nátrium-klorid, 10 mmól/l NaH_2PO_4) $p = 7,4$ értékben dializáljuk, és nitrogén atmoszféra alatt $4^\circ C$ hőmérsékleten tároljuk. Az oxidációs folyamat előtt az LDL-frakciót foszfáttal pufferolt sóoldattal 0,1 mg/ml fehérje koncentrációra hígítjuk, és ennek 2,5 ml alikvot részét 25 μ l etanolos hatóanyag-oldattal 1 órán keresztül $37^\circ C$ hőmérsékleten nitrogén atmoszférában előinbukáljuk (Mc. Lean és munkatársai: Biochemistry

1989, 28, 321). Az LDL Cu²⁺-katalizált oxidálását úgy határozzuk meg, hogy minden mintához 12,5 µl mennyiségben 1 mmól/l koncentrációjú CuSO₄ oldatot adunk, amely 5 µmól/l Cu²⁺ koncentrációnak felel meg. A mintát 2 órán keresztül levegőn 37 °C hőmérsékleten inkubáljuk. A fluoreszcens intenzitást 430 nm-en (terjesztési hullámhossz 365 nm) mérjük (U. P. Steinbecher: J. Biol. Chem. 1987, 262, 3603). Az IC₅₀ értéket (az LDL oxidálódásának 50%-os gátlásához szükséges mól/l koncentráció) a relatív fluoreszcens intenzitás (LDL_{OX} = 100) csökkenése alapján határozzuk meg.

6. táblázat

Eljárási példaszám	Példaszám	IC ₅₀ (µmól/l)	Gátlás (10 ⁻⁵ mól/l)
6		1,0	
25		0,15	
	1	>10	41%
	8	1,1	
	9	6,0	
	10	>10	23%
Standard Probucol		0,50	

A következő eljárási példákban a kiindulási anyagok szintézisét mutatjuk be, amely az (I) és (II) általános képletű vegyületek előállításához szükséges. A példákban az (I) és (II) általános képletű vegyületek, ezek észterei és sói előállítását mutatjuk be. Az eljárás példák és a példák nem jelentik az oltalmi kör korlátozását.

Általános előírás

A reakciót üvegedényben nitrogén atmoszféra alatt végezzük. Ellenkező értelmű megjelölés hiányában a technikai oldószereket további tisztítás vagy szárítás nélkül alkalmazzuk a reakciókhoz és a kromatográfiás vizsgálatokhoz. A reagensek tisztasága legalább 97%, általában legalább 99%. Az extraktumok szárítását ellenkező értelmű megjelölés hiányában magnézium-szulfáttal végezzük. A vékonyrétegekromatográfiás analízishez (VFA) F₂₅₄ fluoreszcens indikátort tartalmazó Kieselgel 60 készlemezen (Merck) végezzük. A termékfoltokat UV fényvel vagy reagenssel színezve mutatjuk ki.

Az oszlopkromatográfiás szétválasztás üvegoszlopban a flash kromatográfiás előírásai [W. C. Still és munkatársai: J. Org. Chem. 43, 2923 (1978)] szerint végezzük. Töltésként Kieselgelt alkalmazunk, szemcseméret 35–70 µm, pórusátmérő 60 Å, illetve 70–20 µm, pórusátmérő 60 Å, Amicon).

Az ¹H-NMR spektrumot Bruker WP60 vagy WM270 spektrométeren vesszük fel. Ellenkező értelmű megjelölés hiányában oldószerként CDCl₃ szolgál. A kémiai eltolást ppm értékben belső standardként tetrametil-szilánra vonatkoztatva adjuk meg.

A tömegspektrumot Kratos MS9 (FAB) vagy MS80 CI-spektrométeren vesszük fel.

Az olvadáspontot Büchi kapilláris olvadáspontmérő berendezésben határozzuk meg és korrekció nélkül adjuk meg.

5

1. eljárási példa

2-Bróm-E-izopropil-fenol [A reakcióvázlat, (VIII) képletű vegyület]

198,1 ml (3,85 mól) brómot –5 és 0 °C közötti hőmérsékleten 470 g nátrium-hidroxid 2 liter vízben felvett oldatához csepegtetünk. A reakcióelegyet 10 percen keresztül ezen a hőmérsékleten kevertetjük, majd a keletkezett nátrium-hipobromid oldatot –5 és 0 °C közötti hőmérsékleten 464 g 40 tömeg%-os vizes dimetilamint oldat (4,11 mól) 50 ml vízben felvett elegyéhez csepegtetjük. A reakcióelegyet 30 percen keresztül kevertetjük, majd a szerves fázist elválasztjuk és a vizes fázist kétszer 750 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton rövid ideig szárítjuk, majd szűrjük. A szűrletet –10 °C hőmérsékleten 500 g (3,67 mól) orto-izopropil-fenol 900 ml metilén-kloridban felvett oldatához csepegtetjük. A szűrlet mintegy kétharmad részének hozzáadása után szilárd anyag képződik, és a reakcióelegy erősen viszkózussá és nehezen keverhetővé válik. –10 °C hőmérsékleten 500 ml metilén-kloridot adunk hozzá, és további 1 órán keresztül kevertetjük. A szilárd anyagot leszűrjük, kevés hideg metilén-kloriddal mossuk, 1,5 liter 2n kénsavban szuszpendáljuk, és szobahőmérsékleten addig kevertetjük, míg a szilárd anyag nagy része olajjá alakul. A szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat konyhasó oldattal mossuk, szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot vízszugár vákuumban 30 cm-es Vigreux-kolonnon desztilláljuk. Így 391,7 g (1,82 mól) szinte teljesen olajat kapunk, forráspont: 122–124 °C/21 torr; ki-termelés 49,6%.

NMR (60 MHz): δ = 1,20 (d, 6H, CH₃), 3,23 (szept., 1H, CH), 5,42 (s, 1H, OH), 6,4–7,2 (m, 3H, aromás H).

40

2. eljárási példa

2-(p-Fluor-fenil)-6-izopropil-fenol [A reakcióvázlat, (IX) általános képlet]

a) 18,7 g (0,77 mól) magnézium-forgácshoz három jód-kristályt adunk, és az adagolási pontot forró levegővel melegítjük addig, míg a lombikban láthatóvá válik a jódgőz. Ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, 20 ml abszolút tetrahidrofuránnal hígítjuk, majd 500 ml-es csepegtetőlécsérbe 131,3 g (0,75 mól) p-bróm-fluorbenzolt töltünk és ebből mintegy 2 ml-t a lombikba engedünk. A reakcióelegy barna színe gyorsan eltűnik, és ezután intenzív hőfejlődés közben felforr. A reakcióelegyhez azonnal további 50 ml abszolút tetrahidrofuránt adunk, és a csepegtetőlécsérben lévő p-bróm-fluorbenzolt 200 ml tetrahidrofuránnal hígítjuk. Ezt az oldatot olyan sebességgel csepegtetjük, hogy enyhe forrást tartsunk fenn. A reakcióelegyet ezután 1 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk, majd 50 °C-ra lehűtjük.

60

b) Egy másik lombikban 52,0 g (0,24 mól) 2-bróm-

6-izopropil-fenol 150 ml abszolút tetrahidrofuranban felvett oldatából nitrogén 20 percen keresztül történő bevezetésével kihajtjuk az oxigént. Az oxigénnel történő kontaktus minimalizálása mellett 1,7 g (1,5 mmól) tetrakis(trifenil-foszfín)-palládium(O) katalizátort adunk hozzá.

Az a) lépés grignard-oldatát egy kettős fecskendő (Flex-Needle, Aldrich) segítségével nitrogén atmosféra alatt ebbe az oldatba adagoljuk, amelynek során hőfejlődés észlelhető. Az adagolás sebességét úgy állítjuk be, hogy enyhe forrást tartsunk fenn. Ezután a reakcióelegyet további 6 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk, majd lehűtjük, és 500 g jég és 100 ml koncentrált sósav elegyére öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist háromszor 100 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 100 ml telített konyhasó oldattal mossuk, szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. A maradékot vákuumban 30 cm-es Vigreux-kolonnán desztilláljuk. Egy előtermék (30–65 °C/0,2 torr) után a tiszta termék (107–109 °C/0,5 torr) színtelen olaj formájában desztillál át, amely a szedőedényben és részben már a hűtőben kristályosodik (olvadáspont: 44–46 °C). A hűtő eldugulásának elkerülése érdekében mintegy 50 °C hőmérsékletet állítunk be. Kitermelés: 35,8 g (164 mmól), 68,4%. Gázkromatográfiás vizsgálat (30 m töltött szilikagél oszlop, DB-5 polifetilén-dimetil-sziloxén, rétegvastagság 0,25 µm, belső átmérő 0,32 mm, 180 °C, adagolási hőmérséklet 240 °C, 1 bar H₂), t_{ret} = 4,46 perc, tisztaság 99,9% alatt.

NMR (270 MHz): δ = 1,28 (d, 6H, CH₃); 3,32 (szept., 1H, CH); 5,08 (s, 1H, OH); 5,9–7,5 (m, 7H, aromás H).

MS (DCI, izobután): m/e = 231 (M+H⁺); 239 (M⁺), 215 (M⁺-CH₃)

3. eljárási példa

2-(p-Fluor-fenil)-4-tiocianát-5-izopropil-fenol

[A reakcióvázlat, (X) általános képlet]

70,9 g (838 mmól, 5,0 mólekvalens) nátrium-tiocianát 200 ml metanolban felvett szuszpenzióját 20 percen keresztül kevertetjük. Ezután hozzáadunk 40,0 g (173,8 mmól, 1,0 mólekvalens) 2-(p-fluor-fenil)-6-izopropil-fenolt, és a reakcióelegyet 20 percen keresztül kevertetjük. 14,32 ml (277,8 mmól, 1,6 mólekvalens) brómot 50 ml metanolban oldunk (exoterm), és az oldatot 15–20 °C hőmérsékleten 20 perc alatt a fenti reakcióelegyhez csepegtetjük. Az elegy sárga színűre színeződik, és a fenol teljes egészében feloldódik. A reakcióelegyet 30 percen keresztül kevertetjük. A kiindulási anyag teljes átalakulását vékonyrétegkromatográfián toluol/ciklohexán 1:1 eleggyel eluálva követjük (R_f = 0,54). A cím szerinti vegyület (R_f = 0,32) mellett szennyezőanyagként csak csekély mennyiségű para-bróm-vegyület keletkezik, amely a kiindulási anyaggal együtt eluálódik (R_f = 0,54), de eltérő színeződése miatt megkülönböztethető. A reakcióelegyet 400 g jég és 400 ml 2n sósav elegyére öntjük, és négyszer 200 ml toluóval extraháljuk. Az extraktumot vizes nátrium-szulfát oldattal mossuk, szűrjük és telít-

tett konyhasó oldattal mossuk, majd szárítjuk, és vákuumban bepároljuk.

A visszamaradó sárga anyagot 500 ml forró ciklohexánban oldjuk, és 5 g aktív szénrel elegyítjük. Ezután 5 percen keresztül visszafolyatás közben forraljuk, majd a forró szuszpenziót vákuumban szűrjük. A leszűrt aktív szenet 20 ml forró ciklohexánnal mossuk. A szinte színtelen szűrlet lassan lehül, majd ezután 12 órán keresztül 10 °C hőmérsékleten állni hagyjuk. A színtelen kristályokat szűrjük, és vákuumban szárítjuk. Így 47,6 g (165,7 mmól) cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés: 95,3%, olvadáspont 94,5–96 °C.

NMR (60 MHz): δ = 1,26 (d, 6H, CH₃); 3,32 (szept., 1H, CH); 5,46 (s, 1H, OH); 7,0–7,6 (m, 6H, aromás H).

MS (DCI, izobután) m/e = 288 (M+H⁺); 272 (M⁺-CH₃); 261 (M⁺-CN).

4. eljárási példa

2-(p-Fluor-fenil)-4-merkaptó-6-izopropil-fenol

[A reakcióvázlat, (III/2) általános képlet]

7,5 g (198 mmól) lítium-alumínium-hidrid 20 ml abszolút tetrahidrofuranban felvett szuszpenziójához 32,5 g (113 mmól) 2-(p-fluor-fenil)-4-tiocianát-6-izopropil-fenol 150 ml abszolút tetrahidrofuranban felvett oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 90 percen keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Vékonyrétegkromatográfiás vizsgálat szerint (CH/EE 9:1, tiocianát R_f = 0,16, merkaptán R_f = 0,26) a reakció kvitatív. A reakcióelegyhez száraz jeges hűtés közben óvatosan 100 ml koncentrált sósavat csepegtetünk. Eközben az alumíniumsó oldatba megy. A reakcióelegyet éterrel többször extraháljuk, majd az egyesített extraktumokat telített konyhasó oldattal mossuk, szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot nitrogén atmoszférában a fenti futtatószerrel Kieségéllel töltött oszlopon szűrjük. Így 27,3 g (104 mmól) tiszta cím szerinti vegyületet kapunk színtelen olaj formájában, kitermelés 92,1%.

NMR (60 MHz): δ = 1,27 (d, 5H, CH₃); 3,30 (szept., 1H, CH); 3,40 (s, 1H, SH); 5,06 (s, 1H, OH); 6,93–7,63 (m, 6H, aromás H).

MS (DCI, izobután): m/e = 262 (M⁺); 247 (M⁺-CH₃).

IR (CHCl₃): 3555 (OH), 2560 (gyenge, SH), 1510, 1455, 1223, 840 cm⁻¹.

A termék oxidációra érzékeny, ezért az oxigén teljes körű kizárása mellett kell kezelni.

5. eljárási példa

4,4-(Izopropilidén-ditio)-bisz[(2-izopropil-6-p-fluor-fenil)-fenol]

[A reakcióvázlat, (III/3) általános képlet]

27,3 g (104 mmól) 2-(p-fluor-fenil)-4-merkaptó-6-izopropil-fenolt 100 ml benzolban oldunk, amelyet előzetesen nitrogén átfuvasásával oxigénmentesítünk. Hozzáadunk 13,5 g (16 ml, 130 mmól) 2,2-dimetoxipropánt, majd mintegy 100 mg (mintegy 0,5 mmól) p-toluol-szulfonsav-monohidrátot. A reakcióelegyet 30 percen keresztül szobahőmérsékleten, majd 8 órán keresztül visszafolyatás közben kevertetjük. Ezután vizes

nátrium-acetát oldattal, majd telített konyhasó oldattal mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat (29,0 g) ciklohexán/toluol 1:1 eleggyel, amely 1 tömeg% trietilamint tartalmaz, Kieselgelen kromatografáljuk, és így 26,0 g (46,0 mmól) cím szerinti vegyületet kapunk sárgás olaj formájában, amely hűtőszekrényben kristályosodik. Kitermelés: 88,5%, szoba-hőmérséklet környéken megolvad.

NMR (60 MHz): $\delta = 1,28$ [d, 12H, $C(CH_3)_2$]; 1,53 [s, 5H, $-S-C(CH_3)_2-S-$]; 3,32 (szept., 2H, CH); 5,26 (s, 2H, OH); 7,0–7,7 (m, 12H, aromás H).

MS (FAB, 3-NBA/LiI): $m/e = 571$ ($M+Li^+$); 303.

6. eljárási példa

2-(p-Fluor-fenil)-4-(p-fluor-feniltio)-6-izopropil-fenol
[A reakcióvázlat, (III/1) általános képlet]

100 ml tetrahidrofuranos p-fluor-fenil-magnézium-bromid oldatot (3,11 g, 128 mmól magnézium és 22,0 g 13,8 ml, 126 mmól p-bróm-fluor-benzol) állítunk elő a 2. eljárási példában leírt módon. 6,04 g (21 mmól) 2-(p-fluor-fenil)-4-tiocianát-6-izopropil-fenil (3. eljárási példa) 50 ml tetrahidrofuranban felvett oldatát 50 °C hőmérsékleten hozzácsepegtetjük, majd a reakcióelegyet 2 órán keresztül 40–50 °C hőmérsékleten kevertetjük. Ezután lehűtjük, 500 ml jéghideg 2n sósavra öntjük, háromszor 200 ml éterrel extraháljuk, az egyesített extraktumokat konyhasó oldattal mossuk, szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Az olaj formájában visszamaradó cím szerinti vegyület (7,5 g, 21 mmól, kitermelés mintegy 100%) vékonyrétegkromatográfián (ciklohexán/etil-acetát 9:1) és 1H -NMR vizsgálat szerint tiszta.

NMR (60 MHz): $\delta = 1,25$ (d, 5H, CH_3); 3,31 (szept., 1H, CH); 5,22 (s, 1H, OH); 5,8–7,8 (m, 10H, aromás H).

MS (DCI, izobután): $m/e = 357$ ($M+H^+$); 356 (M^+).

7. eljárási példa

2-(p-Fluor-fenil)-4-(feniltio)-6-izopropil-fenol
[A reakcióvázlat, (III/1) általános képlet]

A 6. eljárási példában megadott módon 6 mólekvi-valens fenil-magnézium-bromidból és 2-(p-fluor-fenil)-4-tiocianát-6-izopropil-fenolból (3. eljárási példa) tetrahidrofuranban 40–50 °C hőmérsékleten 95%-os kitermeléssel cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR (60 MHz): $\delta = 1,25$ (d, 6H, CH_3); 3,30 (szept., 1H, CH); 5,20 (s, 1H, OH); 6,9–7,8 (m, 11H, aromás H).

MS (DCI, izobután): $m/e = 339$ ($M+H^+$); 338 (M^+).

8. eljárási példa

2-(p-Fluor-fenil)-4-(izopropiltio)-6-izopropil-fenol
[A reakcióvázlat, (III/1) általános képlet]

20 ml izopropanolhoz 910 mg (39,6 mmól) fém nátriumot adunk, és a fém teljes eltűnéséig kevertetjük. A kapott oldathoz 1 óra alatt 2,5 g (8,7 mmól) 2-(p-fluor-fenil)-4-tiocianát-6-izopropil-fenol (3. eljárási példa) 50 ml izopropanolban felvett oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 30 percen keresztül visszafolyatás közben forraljuk, majd 100 ml 2n kénsavra öntjük, és háromszor 100 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített extraktumot telített konyhasó oldattal mossuk, szárítjuk és vákuumban be-

pároljuk. Az olajos maradékot (2,42 g) ciklohexán/etil-acetát 2:1, majd 1:1 eleggyel eluálva kromatografáljuk. Így 640 mg (2,1 mmól) cím szerinti vegyületet kapunk sűrű, sárgás olaj formájában.

5 Kitermelés: 24,1%.

NMR (60 MHz): $\delta = 0,97$ [d, 6H, $SC(CH_3)_2$]; 1,20 [d, 6H, $C(CH_3)_2$]; 3,00–3,90 (2 $\times$ szept., 2H, CH); 5,20 (s, 1H, OH); 6,9–7,7 (m, 5H, aromás H).

MS (DCI, izobután): $m/e = 305$ ($M+H^+$); 304 (M^+).

9. eljárási példa

2-Bróm-6-ciklopropil-fenol

[A reakcióvázlat, (VIII) általános képlet]

Az 1. eljárási példával analóg módon orto-ciklopropil-fenolból [Y. S. Shaborov, V. K. Potapov, R. Y. Levina: J. Gen. Chem. USSR, 34, 3171 (1964)] szintelen olaj formájában 38%-os kitermeléssel kapjuk a cím szerinti vegyületet.

NMR (60 MHz): $\delta = 0,73$ (m, 4H, CH_2); 1,77 (qui, 1H, CH); 5,42 (s, 1H, OH); 6,4–7,2 (m, 3H, aromás H).

MS (DCI, izobután): $m/e = 213/215$ ($M+H^+$); 212/214 (M^+).

10. eljárási példa

2-(p-Fluor-fenil)-6-ciklopropil-fenol

[A reakcióvázlat, (IX) általános képlet]

A 2. eljárási példával analóg módon 2-bróm-6-ciklopropil-fenolból szintelen szilárd anyag formájában 47%-os kitermeléssel kapjuk a cím szerinti vegyületet.

MS (DCI, izobután): $m/e = 229$ ($M+H^+$); 228 (M^+).

11. eljárási példa

2-(p-Fluor-fenil)-4-tiocianát-6-ciklopropil-fenol

[A reakcióvázlat, (X) általános képlet]

A 3. eljárási példával analóg módon 2-(p-fluor-fenil)-6-ciklopropil-fenolból halvány-sárga szilárd anyag formájában 62%-os kitermeléssel kapjuk a cím szerinti vegyületet, olvadáspont 82–85 °C.

NMR (60 MHz): $\delta = 0,79$ (m, 4H, CH_2); 1,88 (qui, 1H, CH); 5,36 (s, 1H, OH); 6,9–7,6 (m, 6H, aromás H).

MS (DCI, izobután): $m/e = 286$ ($M+H^+$); 259 ($M^+-(N)$).

12. eljárási példa

2-(p-Fluor-fenil)-4-(p-fluor-feniltio)-6-ciklopropil-fenol
[A reakcióvázlat, (III/1) általános képlet]

A 6. eljárási példával analóg módon 2-(p-fluor-fenil)-4-tiocianát-6-ciklopropil-fenolból sűrű, sárgás olaj formájában kapjuk a cím szerinti vegyületet.

NMR (60 MHz): $\delta = 0,78$ (m, 4H, CH_2); 1,87 (qui, 1H, CH); 5,12 (s, 1H, OH); 6,7–7,7 (m, 10H, aromás H).

MS (DCI, izobután): $m/e = 355$ ($M+H^+$); 354 (M^+).

13. eljárási példa

2-(p-Fluor-m-metil-fenil)-5-izopropil-fenol

[A reakcióvázlat, (IX) általános képlet]

A 2. eljárási példával analóg módon 2-bróm-6-izopropil-fenolból (1. eljárási példa) és p-fluor-m-metil-

brúm-benzolból képzett grignard-reagensből szintelen szilárd anyag formájában 68%-os kitermeléssel kapjuk a cím szerinti vegyületet.

NMR (60 MHz): δ = 1,25 (d, 6H, CH₃); 2,35 (s, 3H, CH₃); 3,30 (szept., 1H, CH); 5,00 (s, br, 1H, OH); 6,7–7,5 (m, 6H, aromás H).

MS (DCI, izobután): m/e = 245 (M+H⁺); 244 (M⁺); 229 (M⁺-CH₃).

14. eljárás példája

2-(p-Fluor-m-metil-fenil)-4-tiocianát-5-izopropil-fenol

[A reakcióvázlat, (X) általános képlet]

A 3. eljárás példával analóg módon 2-(p-fluor-m-metil-fenil)-6-izopropil-fenolból halványsárga szilárd anyag formájában 59%-os kitermeléssel kapjuk a cím szerinti vegyületet, olvadáspont 96–98 °C.

NMR (60 MHz): δ = 1,26 (d, 6H, CH₃); 2,35 (s, 3H, CH₃); 3,32 (szept., 1H, OH); 5,47 (s, 1H, OH); 7,0–7,6 (m, 5H, aromás H).

MS (DCI, izobután): m/e = 302 (M+H⁺); 286 (M⁺-CH₃); 275 (M⁺-CN).

15. eljárás példája

2-(p-Fluor-m-metil-fenil)-4-(p-fluor-feniltio)-6-izopropil-fenol

[A reakcióvázlat, (III/1) általános képlet]

A 6. eljárás példával analóg módon 2-(p-fluor-m-metil-fenil)-4-tiocianát-6-izopropil-fenolból sűrű, sárgás olaj formájában kapjuk a cím szerinti vegyületet.

NMR (60 MHz): δ = 1,25 (d, 6H, CH₃); 2,34 (s, 3H, CH₃); 3,31 (szept., 1H, CH); 5,23 (s, 1H, OH); 6,8–7,8 (m, 9H, aromás H).

MS (DCI, izobután): m/e = 371 (M+H⁺); 370 (M⁺).

16. eljárás példája

1-Acetil-2,5-diizopropil-benzol

[C reakcióvázlat, (XIV) általános képlet]

200 g (1,5 mól) alumínium-triklorid 260 ml széndiszulfidban felvett és –10 °C hőmérsékletre lehűtött szuszpenziójához 2 óra alatt 142 ml (157 g, 2,0 mól) acetil-klorid 362 ml (310 g, 1,91 mól) 1,4-diizopropil-benzolban felvett oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 1,5 órán át keresztül –10 °C hőmérsékleten kevertetjük, amelynek során a hidrogén-klorid fejlődés erősen lecsökken, majd további 100 g (0,75 mól) alumínium-trikloridot adunk hozzá részletekben, és további 1 órán keresztül kevertetjük. A reakcióelegyet óvatosan 1 kg jég/100 ml 2n sósav elegyére öntjük (erősen exoterm). Az olajos-szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist éterrel kétszer kirázzuk. Az egyesített szerves fázisokat hígított nátrium-karbonát oldattal, majd vízzel mossuk, nátrium-kloridra szárítjuk. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot vákuumban 30 cm-es Vigreux-kolonnán desztilláljuk. Egy előtermék (70–91 °C/0,6 torr, szintelen olaj, 10,9 g) után kapjuk a cím szerinti vegyületet (92–95 °C/0,6 torr, szintelen olaj, 344,3 g, 1,69 mól), kitermelés 88,4%. Az utótermék (97–104 °C/1,0 torr, 10,25 g) szintelen olaj, amely azonnal megszilárdul. A termék vékonyrétegkromatográfiásan tiszta (ciklohexán/etil-acetát 5:1, R_f = 0,45).

17. eljárás példája

1-(2-Hidroxi-2-propil)-2,5-diizopropil-benzol

[C reakcióvázlat, (XV) általános képlet]

468 ml (1,4 mól) kereskedelmi, 3 mól/l koncentrációjú metil-magnézium-jodid éteres oldatához 197 g (0,97 mól) 1-acetil-2,5-diizopropil-benzolt csepegtetünk olyan sebességgel, hogy enyhe forrást eredményezzen. A reakcióelegyet 1 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk, majd óvatosan 1,5 liter jéggel hűtött vizes ammónium-klorid oldatra öntjük, a szerves fázist elválasztjuk és a maradékot éterrel kétszer kirázzuk. Az egyesített szerves fázisokat telített konyhasó oldattal mossuk, szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Így 213,1 g sűrű olajat kapunk, kitermelés: 100%, vékonyrétegkromatográfia: ciklohexán/etil-acetát 5:1, R_f = 0,26. A nyerstermékből mintegy 400 ml petroléterből átkristályosítva –20 °C hőmérsékleten tiszta 1-(2-hidroxi-2-propil)-2,5-diizopropil-benzolt kapunk. A kristályosodás gyakran több napot igényel.

NMR (60 MHz): δ = 1,25 (d, 12H, CH₃); 1,68 (s, 6H, CH₃); 1,74 (s, 1H, OH); 2,86 (szept., 1H, CH); 3,82 (szept., 1H, CH); 6,96–7,42 (m, 3H, aromás H).

Előnyös, ha a nyers alkoholt közvetlenül tovább reagáltatjuk.

18. eljárás példája

1,2,5-Triizopropil-benzol

[C reakcióvázlat, (XVII) általános képlet]

213,1 g (0,97 mól) 17. eljárás példája szerinti nyers alkoholt 800 ml toluollal és két spatulahegynyi para-toluol-szulfonsav-hidráttal vízleválasztón visszafolyatás közben forralunk. 1 óra alatt 15 ml víz távozik. Vékonyrétegkromatográfiás vizsgálatok (100% toluol) szerint az alkohol (R_f = 0,17) teljesen olefinné (R_f = 0,79) alakul. A toluolt 20 °C fürdőhőmérsékleten vákuumban eltávolítjuk. Az olajos maradékot 160 ml n-hexánban oldjuk, nitrogén atmoszféra alatt 4,7 g 10 tömeg%-os palládium/szén katalizátorral elegyítjük, és szobahőmérsékleten 1 atm hidrogénnyomáson rázzuk. 12 óra alatt 21,2 liter hidrogént vesz fel. A katalizátort kovaföldön (például celiten) szűrjük és n-hexánnal mossuk. A szűrletet vákuumban 20 °C hőmérsékletű fürdőn bepároljuk. Az olajos maradékot vízsugárvákuumban 30 cm-es Vigreux-kolonnán desztilláljuk. A 70–128 °C/1,6·10³ Pa forráspontú desztillátumot (178,5 g) felfogjuk. A felvett frakció vékonyrétegkromatográfiás vizsgálat szerint (100% ciklohexán) cím szerinti vegyületet (R_f = 0,65) tartalmaz poláros szennyező anyag (R_f = 0,05) mellett, amelynek mennyisége a desztilláció előrehaladásával csökken. A szennyezőanyagot oszlop-kromatográfiásan (100% ciklohexán) eltávolítjuk. Így 176,2 g (0,81 mól) cím szerinti vegyületet kapunk szintelen olaj formájában, kitermelés: 83,8%. NMR (60 MHz): δ = 1,18 (d, 18H, CH₃); 2,63–3,60 (3 × szept., 3H, CH); 6,87–7,30 (m, 3H, aromás H).

MS (DCI, izobután): m/e = 205 (M+H⁺); 204 (M⁺); 189 (M⁺-CH₃).

Gázkromatográfia (30 m-es szilikagéllal töltött DB-5 oszlop, polidifenil-dimetil-sziloxén, rétegvastagság 0,25 µm, belső átmérő 0,32 mm, 160 °C, adagolási

hőmérséklet 240 °C, 1 bar hélium): t_{ret} : 4,39 perc, tisztaság 97,1%.

19. eljárási példa

1-Bróm-2,4,5-triizopropil-benzol

[C reakcióvázlat, (XVIII) általános képlet]

301,3 g (1,47 mól) 1,2,5-triizopropil-benzol 600 ml széntetrakloridban felvett oldatához –10 °C hőmérsékleten spatulahegynyi vasport adunk, és fény kizárása mellett 76 ml (236,2 g, 1,48 mól) bróm 600 ml széntetrakloridban felvett oldatát csepegtetjük hozzá. Először jelentős hidrogén-bromid fejlődés nem észlelhető és a bróm-szín megmarad. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet hagyjuk 0 °C hőmérsékletre melegedni, amelynek hatására intenzív hidrogén-bromid fejlődés indul be. A reakcióelegyet 90 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, amelynek során a kiindulási anyag ($R_f = 0,51$) vékonyrétegekromatográfiás vizsgálat szerint (100% ciklohexán) teljesen eltűnik (termék $R_f = 0,57$, melléktermék $R_f = 0,64$).

A reakcióelegyet metilén-klorid és 10 tömeg%-os nátrium-tioszulfát oldat elegyével kirázzuk. A szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajos maradékot vákuumban 20 cm-es Vigreux-kolonnán frakcionáljuk.

- 1) Előtermék 5,3 g színtelen olaj, forráspont 71–103 °C/1,33·10² Pa
- 2) Főtermék 265,4 g (0,94 mól) cím szerinti vegyület, forráspont 105–112 °C/1,33·10² Pa halvány sárga olaj, kitermelés 74,0%.
- 3) Utótermék 35,8 g sárga olaj, forráspont 114–120 °C/1,33·10² Pa, cím szerinti vegyület + melléktermék.

A főtermék gáz-kromatográfiás vizsgálata (oszlop BD-5, körülmények lásd a 18. eljárási példa): t_{ret} = 8,81 perc, tisztaság 98,4%.

NMR (60 MHz): $\delta = 1,24$ (d, 18H, CH₃); 3,19 (sept., 1H, CH); 7,12 (s, 1H, aromás H); 7,33 (s, 1H, aromás H)

MS (DCI, izobután): $m/e = 285/283$ ($M+H^+$); 284/282 (M^+); 269/267 (M^+-CH_3); 243/241 ($M^+-C=C-C$).

20. eljárási példa

1-(p-Fluor-fenil)-2,4,5-triizopropil-benzol

[C reakcióvázlat, (XIX) általános képlet]

22,3 g (0,92 mól) magnézium-forgácshoz néhány jódkristályt adunk, és meleg levegővel lila jódgőzök keletkezéséig melegítjük. Mintegy 50 ml abszolút tetrahydrofuránt adunk hozzá, majd összesen 251 g (0,89 mól) 1-bróm-2,4,5-triizopropil-benzolból mintegy 20 ml részletet adagolunk. A reakció beindulása után (adott esetben fel kell forralni) 150 ml abszolút tetrahydrofuránt adagolunk a visszafolyó hűtőn keresztül, a csepegtető tölcserben levő maradék brómvegyületet mintegy 300 ml tetrahydrofuránnal hígítjuk, és az oldathoz csepegtetjük olyan sebességgel, hogy enyhe forrást tartsunk fenn. Az adagolás befejezése után 30 percen keresztül visszafolyatás közben forraljuk, amelynek

során tiszta, enyhén zöldes oldatot kapunk. Ezt mintegy 40 °C hőmérsékletre hűtjük.

Egy másik berendezésben 162,6 g (0,93 mól) 4-bróm-fluor-benzol 800 ml abszolút tetrahydrofuránban felvett oldatából nitrogén átvezetésével 30 perc alatt kiűzzük az oxigént. 10 g (8,6 mmól) tetrakis(trifenilfoszfin)-palládium(O) katalizátort adunk hozzá, és 10 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A fent előállított grignard oldatot kettős fecskendővel nitrogén atmoszférában mintegy 15 perc alatt a fenti oldathoz adagoljuk. Az elegyet 2 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk, amelynek során a kezdetben tiszta oldatból fehér csapadék válik le. Az elegyet hagyjuk lehűlni és éter és 2n sósav elegyére öntjük, amelynek során a kivált magnézium-bromidot dekantáljuk. A szerves fázist elválasztjuk, 2n sósavval, vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített konyhasó oldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk.

A maradékot vákuumban kolonna nélkül rövid, levegővel hűtött desztillációs feltételeken keresztül desztilláljuk. Egy előtermék (25,5 g, forráspont 25–101 °C/20 Pa) után a cím szerinti vegyület (187,5 g, 628 mmól, forráspont 114 °C/6,6 Pa) desztillál, amely azonnal színtelen szilárd anyaggá kristályosodik, olvadáspont 75–78 °C.

NMR (60 MHz): $\delta = 1,10$ – $1,36$ (3 × d, 18H, CH₃); 2,80–3,56 m, 3H, CH); 6,86–7,40 (m, 6H, aromás H).

MS (DCI, izobután): $m/e = 299$ ($M+H^+$); 298 (M^+); 257 ($M^+-C_3H_5$).

21. eljárási példa

2-(p-Fluor-fenil)-3,5,6-triizopropil-1,4-benzokinon

[C reakcióvázlat, (XX) általános képlet]

60,0 g (201 mmól) 1-(p-fluor-fenil)-2,4,5-triizopropil-benzolt egy kétliteres lombikban, amelyet mechanikus keverővel, nagyteljesítményű visszafolyó hűtővel, csepegtetőtölcsérrel, belső hőmérővel, és buborékszámológóval inerte gázbevezetővel látunk el, –20 °C hőmérsékletre hűtünk, és 68 ml 70 tömeg%-os vizes hidrogén-peroxid 333 ml diklór-ecetsavban felvett oldatát csepegtetjük hozzá. A hűtőfürdőt eltávolítjuk, de az azonnali ismételt felhasználásig készenlétben tartjuk. A reakcióelegyet 30 perc alatt mintegy 20 °C hőmérsékletre melegszik. Itt egy erős exoterm reakció indul be, amelynek szabályozásához száraz jég és hűtőfürdő kombinációjából álló azonnali hűtésre van szükség. A hűtés ellenére a reakcióelegyet forráspontig melegszik. A hűtéssel enyhe visszafolyást tartunk fenn. Mintegy 10–15 perc elteltével az exoterm reakció lejártszódik, és vékonyrétegekromatográfiásan (ciklohexán/toluol 1:1) kimutatható, hogy a kiindulási anyag ($R_f = 0,72$) sárga reakciótermékké ($R_f = 0,45$) és poláros melléktermékké alakul.

A reakcióelegyet óvatosan jéghideg nátrium-hidrogén-karbonát oldatra öntjük, és éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített éteres fázist kétszer nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd konyhasóoldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot Kiesel-

gelen ciklohexán/toluol 2:1 eleggyel kromatografáljuk. Így 14,6 g (44,5 mmól) intenzív sárga színű szilárd anyagot kapunk, kitermelés 22,1%, olvadáspont 122–124 °C.

A kapott cím szerinti vegyület ¹H-NMR és MS vizsgálatok szerint mintegy 10% kromatográfiásan el nem választható szennyezőanyagot (móltömeg 344) tartalmaz.

NMR (270 MHz): δ = 1,15–1,40 (, 18H, CH₃); 1,98 (szept., 1H, CH); 2,63 (szept., 1H, CH); 3,24 (szept., 1H, CH); 7,08 (AA'BB'-rendszer, 4H, aromás H).

MS (CDI, izobután): m/e = 329 (M+H⁺).

22. eljárási példa

2-(p-Fluor-fenil)-3,5,6-triizopropil-1,4-hidrokinon

[C reakcióvázlat, (III/4) általános képlet]

11,1 g (33,8 mmól) 21. eljárási példa szerinti kinon 740 ml etanolban felvett oldatához szobahőmérsékleten nitrogén atmoszféra alatt 6,3 g (166,5 mmól) nátrium-borohidridet adunk. 1 órás kevertetés után a sárga oldat elszíntelenedik. Az etanolt vákuumban eltávolítjuk és a maradékot nitrogénnel átöblítjük (oxigén bekeverése esetén a képződött hidrokinon sárga elszíneződés közben visszaoxidálódik). A maradékot jeges hűtés közben óvatosan 500 ml nitrogénnel átöblített 2n sósavval elegyítjük (erős hidrogénfejlődés, melegedés) és 500 ml éterrel kirázzuk. A lítium-alumínium-hidridet dekantáljuk. Az éteres fázist elválasztjuk, vákuumban bepároljuk és a maradékot nitrogénnel átöblítjük. Ezután magas vákuumban szárítjuk, n-pentánnal elkeverjük, nitrogén atmoszférában szűrjük és n-pentánnal mossuk, majd magas vákuumban szárítjuk. Így 9,65 g (29,2 mmól) színtelen szilárd anyagot kapunk, kitermelés 85,4%, olvadáspont 193–196 °C.

NMR (270 MHz): δ = 1,23 (d, 6H, CH₃); 1,34 (d, 6H, CH₃); 1,42 (d, 6H, CH₃); 2,66 (szept., 1H, CH); 3,40–3,70 (s, nagyon széles, valószínűen gátolt rotációjú izopropilcsoport, 2H, CH); 4,12 (s, 1H, OH); 4,39 (s, 1H, OH); 7,12–7,28 (m, 4H, aromás H).

MS (DCI, izobután): m/e = 330 (M⁺).

23. eljárási példa

2,5,6-Triizopropil-3-(p-fluor-fenil)-4-acetoxi-fenol

[C reakcióvázlat, (III/5) általános képlet]

4,04 g (12,23 mmól) 22. eljárási példa szerinti hidrokinonhoz jeges hűtés közben 1,73 ml (18,34 mól, 1,5 mólekvivalens) ecetsavanhidridet, majd 23 ml gázmentesített, száraz piridint adagolunk. A reakcióelegyet argon atmoszféra alatt, a nedvesség kizárása mellett 3 napon keresztül hűtőszekrényben 0 °C hőmérsékleten állni hagyjuk. Vékonyrétegekromatográfiás vizsgálatok (ciklohexán/diizopropil-éter 4:1) szerint a kiindulási anyag (R_f = 0,60) cím szerinti vegyületté (R_f = 0,36) alakul, amely mellett diacetát [C reakcióvázlat, (XXI) általános képlet] (R_f = 0,21) és regioizomer monoacetát [C reakcióvázlat, (III/6) általános képlet] (R_f = 0,41) található melléktermékként. A reakcióelegyet 200 ml 2n sósavra és 500 ml éterre öntjük, és kirázzuk. Az éteres fázist kétszer 100 ml

2n sósavval, 100 ml nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és 50 ml telített konyhasó oldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk.

A maradékot (4,10 g) melegítés közben kevés toluolban oldjuk, az oldatot Kieségéllel töltött oszlopra visszük, és ciklohexán/diizopropil-éter 5:1 eleggyel eluáljuk. Kevés kiindulási anyag (200 mg, 0,61 mmól) után először 150 mg (0,40 mól) 2,3,5-triizopropil-4-acetoxi-6-(p-fluor-fenil)-fenol [C reakcióvázlat, (III/6) általános képlet] eluálódik, ezt 2,14 g (5,75 mmól) cím szerinti vegyület (kitermelés 47,0%), majd 940 mg (2,27 mmól) 1,4-diacetoxi-2,3,5-triizopropil-6-(p-fluor-fenil)-benzol [C reakcióvázlat, (XXI) általános képlet] követi.

Az acetilezett termékek összkitermeléssel az általános kiindulási anyagra vonatkoztatva 72,5%.

A cím szerinti vegyületet színtelen szilárd anyag formájában kapjuk, olvadáspont 192–195 °C.

NMR (60 MHz): δ = 1,15–1,53 (3 × d, 18H, CH₃); 1,72 (s, 3H, CO–CH₃); 2,3–3,8 (m, 3H, CH); 4,81 (s, 1H, OH); 6,98–7,26 (AA'BB'-rendszer, 4H, aromás H).

MS (DCI, izobután): m/e = 373 (M+H⁺); 372 (M⁺), 330 (M+H⁺–CH₃CO).

24. eljárási példa

1,4-Diacetoxi-2,3,5-triizopropil-6-(p-fluor-fenil)-benzol

[C reakcióvázlat, (XXI) általános képlet]

4,04 g (12,23 mmól) 22. eljárási példa szerinti hidrokinonhoz jeges hűtés közben 3,46 ml (36,7 mmól, 3,0 mólekvivalens) ecetsav-anhidridet, majd 23 ml száraz piridint adagolunk. A reakció lejárásodását, feldolgozását és kromatográfiás szétválasztását a 23. eljárási példa szerint végezzük. Csekély mennyiségű regioselektív monoacetát mellett 3,06 g (8,22 mmól) cím szerinti vegyületet kapunk színtelen szilárd anyag formájában, kitermelés 67,2%, olvadáspont 172–173 °C.

NMR (60 MHz): δ = 0,9–1,6 (m, 18H, CH₃, késleltetett rotáció); 1,70 (s, 3H, CO–CH₃); 2,35 (s, 3H, CO–CH₃); 2,43–3,73 (m, 3H, CH); 6,97–7,20 (AA'BB'-rendszer, 4H, aromás H).

MS (DCI, izobután): m/e = 415 (M+H⁺); 414 (M⁺); 373 (M+H⁺–CH₂=C=O); 372 (M⁺–CH₂=C=O); 331 (M+H⁺–2 CH₂=C=O); 330 (M⁺–2 CH₂=C=O).

25. eljárási példa

2,3,5-Triizopropil-4-acetoxi-5-(p-fluor-fenil)-fenol

[C reakcióvázlat, (III/6) általános képlet]

1,8 g (4,34 mmól) 24. eljárási példa szerinti diacetát 30 ml 1,2-dimetoxi-etánban felvett oldatához 114,2 mg (4,77 mmól, 1,1 mólekvivalens) lítium-hidroxid 9,83 ml vízben felvett oldatát adjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetjük. Rövid idő után színtelen, szilárd anyag válik ki, majd 3 napos kevertetés után tiszta oldatot kapunk. A vékonyrétegekromatográfiás vizsgálatok (lásd a 20. eljárási példát) csak nyomnyi mennyiségű diacetátot mutatnak ki, a főtermék a cím szerinti vegyület melléktermékként regioizomer monoacetát mellett.

A reakcióelegyet 2n sósavra öntjük, és éterrel extraháljuk. Az extraktumot nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd telített konyhasó oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Oszlopkromatográfiásan (lásd a 23. eljárási példát) 980 mg (2,63 mmól) cím szerinti vegyületet kapunk szintelen szilárd anyag formájában, kitermelés 60,6%, olvadáspont 174–177 °C. Emellett 480 mg (1,28 mmól) a 23. eljárási példánál kapottal azonos vegyületet nyerünk, kitermelés 29,7%.

NMR (60 MHz): δ = 0,85–1,53 (m, 18H, CH₃, késleltetett rotáció); 2,32 (s, 3H, CO–CH₃); 2,40–3,65 (m, 3H, CH); 4,40 (s, 1H, OH); 7,0–7,36 (m, 4H, aromás H).

26. eljárási példa

(3R,5S)-6-Metil-szulfonil-oxi-3,5-O-izopropilidén-3,5-dihidroxihexánsav-terc-butil-észter

[(IV) általános képlet]

175,7 g (676 mmól) (3R,5S)-6-hidroxihexánsav-terc-butil-izopropilidén-3,5-dihidroxihexánsav-terc-butil-észter (0 319 847 számú európai szabadalmi leírás) 1,7 l abszolút metilén-kloridban és 1,7 l abszolút piridinben felvett oldatához 0–5 °C hőmérsékleten 116,2 g (1,01 mól, 1,5 mólekvalens) metán-szulfonsav-kloridot csepegtetünk. A reakcióelegyet 90 percen keresztül jeges hűtés közben kevertetjük, majd 30 °C hőmérsékleten vákuumban bepároljuk, és a maradékot piridin fő-tömegét toluolban történő felvétel után vákuumban eltávolítjuk. A maradékot toluolban felvesszük, vízzel kétszer, majd a telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített nátrium-klorid oldattal egyszer mossuk, szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olaj szobahőmérsékleten néhány percen belül gyakorlatilag teljesen kristályosodik. A kristályokat szűrjük, hideg petroléterrel mossuk, és vákuumban szárítjuk. Így 192,0 g (578 mmól) szintelen szilárd anyagot kapunk, olvadáspont 75–76 °C.

A szűrletet bepároljuk, a kristályokat szűrjük és kevés hideg petroléterrel mossuk. Így további 34,8 g (103 mmól) enyhén szennyezett terméket kapunk, olvadáspont 69–73 °C. Össz kitermelés 226,8 g (671 mmól, 99,3%).

NMR (270 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1,18–1,33 (m, 1H, CH₂, axiális); 1,35 (s, 3H, CH₃); 1,42 (s, 9H, terc-Bu); 1,46 (s, 3H, CH₃); 1,56 (dt, 1H, CH₂, ekvat.); 2,36 (ABX-rendszer AB része, 2H, CH₂); 3,03 (s, 3H, CH₃–SO₂); 4,09–4,23 (m, 3H, OCH₂ és O–CH); 4,24–4,37 (m, 1H, OCH).

MS (DCI = izobután): m/e = 283 (M+H⁺ → =).

27. eljárási példa

[2,2-Dimetil-4(S)-[(2-p-fluor-fenil-4-p-fluor-feniltio-6-izopropil)-fenoxi-metil]-6(R)-terc-butoxi-karbonil-metil]-1,3-dioxolán

[(V) általános képlet]

4,0 g (11,2 mmól) 2-(p-fluor-fenil)-4-(p-fluor-feniltio)-6-izopropil-fenol (6. eljárási példa) 25 ml száraz hexametil-foszforsav-triamidban (HMPT) felvett oldatához 2,02 g (11,6 mmól, 1,3 mólekvalens) porított kálium-karbonátot és mintegy 10 mg 18-ko-

rona-6 katalizátort (Aldrich) adunk. A szuszpenziót 20 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 4,55 g (13,8 mmól, 1,2 mólekvalens) (3R,5S)-6-metil-szulfonil-oxi-3,5-O-izopropilidén-3,5-dihid-

5 roxi-hexánsav-terc-butyl-észter (26. eljárási példa) adunk hozzá, és 2 napon keresztül 75–80 °C hőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegy elsötétül, majd sűrűn folyóssá válik. Az elegyet 200 ml vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatra öntjük, és éterrel többször extraháljuk. Az egyesített extraktumot telített konyhasó oldattal mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott barnás olajat (8,64 g) oszlopkromatográfiásan ciklohexán/etil-acetát 10:1 eleggyel, amely 1 tömeg% trietilamint tartalmaz, tisztítva 4,96 g (8,28 mmól) cím szerinti vegyületet kapunk halványárga sűrű olaj formájában, kitermelés 74,0%.

NMR (270 MHz, C₆D₆): δ = 0,98–1,07 (m, 2H, CH₂); 1,19 + 1,20 [2 × d, 6H, CH(CH₃)₂]; 1,38 (s, 9H, terc-Bu); 1,39 + 1,41 [2 × s, 6H, OC(CH₃)₂]; 2,12 (dd, 1H, CH₂CO₂); 2,42 (dd, 1H, CH₂CO₂); 3,27 (dd, 1H, O–CH₂); 3,37 (dd, 1H, O–CH₂); 3,65 [szept., 1H, CH(CH₃)₂]; 3,65–3,76 (m, 1H, O–CH); 4,10–4,21 (m, 1H, O–CH); 6,60 + 6,82 (AA'BB'-rendszer, 4H, aromás H); 7,12–7,18 (m, 2H, aromás H); 7,22–7,29 (m, 3H, aromás H); 7,45 (d, 1H, aromás H).

MS (DCI, izobután): m/e = 5,98 (M⁺); 543 (M+H⁺ → =); 458.

28. eljárási példa

3(R),5(S)-Dihidroxihexánsav-[(2-p-fluor-fenil-4-p-fluor-feniltio-6-izopropil)-fenoxi]-hexánsav-terc-butyl-észter

[(II/1) általános képlet]

4,47 g (7,47 mmól) 27. eljárási példa szerinti acetonid 50 ml tetrahidrofuranban, 50 ml etanolban és 5 ml 2n sósavban felvett oldatát 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Vékonyrétegkromatográfiás vizsgálatok (ciklohexán/etil-acetát 1:1) szerint a kiindulási anyag (R_f = 0,78) szinte kvantitatív mennyiségben terméké (R_f = 0,59) alakult. A reakcióelegyet vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal kirázzuk, majd éterrel többször extraháljuk. Az extraktumot telített konyhasóoldattal mossuk, szárítjuk és vákuummal bepároljuk. A maradékként kapott barnás olajat (4,46 g) oszlopkromatográfiásan ciklohexán/etil-acetát 2:1 eleggyel tisztítjuk. Így 3,37 g (6,03 mmól) cím szerinti vegyületet kapunk szintelen olaj formájában, kitermelés 80,8%.

50 NMR (270 MHz, C₆D₆): δ = 1,1–kb. 1,4 (m, erős szingulett részlegesen elfedve, 2H, CH₂); 1,18 [d, 6H, CH(CH₃)₂]; 1,31 (s, 9H, terc-Bu); 2,00 (dd, 1H, CH₂–CO₂); 2,13 (dd, 1H, CH₂–CO₂); 3,15 (s, széles, 1H, OH); 3,36 (ABX rendszerek AB része, 2H, OCH₂); 3,52 (s, széles, 1H, OH); 3,56 (szept., 1H, CH(CH₃)₂); 3,76–3,96 (m, 2H, 2 × CHOH); 6,61 + 6,79 (AA'BB'-rendszer, 4H, aromás H); 7,14–7,27 (m, 5H, aromás H); 7,45 (d, 1H, aromás H).

MS (FAB, 3-NBA): m/e = 558 (M⁺); 519, 503 (M⁺ → = + H⁺); 356 (M⁺ a fenol részből).

29. eljárás példája

{2,2-Dimetil-4(S)-[(2-p-fluor-fenil-4-p-fluor-feniltio-6-ciklopropil)-fenoxi-metil]-6(R)-terc-butoxi-karbonil-metil}-1,3-dioxolán

[(V) általános képlet]

A 27. eljárás példával analóg módon 2,0 g (5,6 mmól) 2-(p-fluor-fenil)-4-(p-fluor-feniltio)-6-ciklopropil-fenolból (12. eljárás példája) 2,44 g (4,09 mmól) cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga sűrű olaj formájában, kitermelés 73,0%.

NMR (270 MHz, C_6D_6): δ = 0,78 (m, 4H, CH_2); 0,98–1,07 (m, 2H, CH_2); 1,38 (s, 9H, terc-Bu); 1,39 + 1,41 [2 $\times$ s, 6H, $OC(CH_3)_2$]; 1,87 (qui, 1H, CH); 2,13 (dd, 1H, CH_2CO_2); 2,42 (dd, 1H, CH_2CO_2); 3,32 (ABX rendszer AB-része, 2H, OCH_2); 3,64–3,77 (m, 1H, O–CH); 4,10–4,22 (m, 1H, O–CH); 6,61 + 6,83 (AA'BB'-rendszer, 4H, aromás H); 7,10–7,30 (m, 5H, aromás H); 7,46 (d, 1H, aromás H).

MS (DCI, izobután): m/e = 596 (M^+); 541 ($M + H^+ \rightarrow$ =).

30. eljárás példája

3(R),5(S)-Dihidroxi-6-[(2-p-fluor-fenil-4-p-fluor-feniltio-6-ciklopropil)-fenoxi]-hexánsav-terc-butyl-észter

[(II/I) általános képlet]

A 28. eljárás példával analóg módon 2,44 g (4,09 mmól) 29. eljárás példája szerinti acetondból 1,64 g (2,95 mmól, 72,1% kitermelés) cím szerinti vegyületet kapunk, színtelen sűrű olaj formájában.

NMR (270 MHz, C_6D_6): δ = 0,77 (m, 4H, CH_2); 1,10–1,35 (m, részlegesen elfedve, 2H, CH_2); 1,31 (s, 9H, terc-Bu); 1,87 (qui, 1H, CH); 1,95–2,18 (ABX-rendszer AB része, 2H, CH_2CO_2); 3,15 (s, széles, 1H, OH); 3,37 (ABX-rendszer AB része, 2H, OCH_2); 3,53 (s, széles, 1H, OH); 3,75–3,97 (m, 2H, CHOH); 6,61 + 6,80 (AA'BB'-rendszer, 4H, aromás H); 7,13–7,28 (m, 5H, aromás H); 7,45 (d, 1H, aromás H).

MS (FAB, 3-NBA): m/e = 556 (M^+); 354 (fenolos M^+).

31. eljárás példája

{2,2-Dimetil-4(S)-[(2-p-fluor-m-metil-fenil)-4-p-fluor-feniltio-6-izopropil]-fenoxi-metil}-6(R)-terc-butoxi-karbonil-metil}-1,3-dioxolán

[(V) általános képlet]

A 27. eljárás példával analóg módon 4,2 g (11,35 mmól) 2-(p-fluor-m-metil-fenil)-4-(p-fluor-feniltio)-6-izopropil-fenolból (15. eljárás példája) és 4,55 g (13,5 mmól) mezilátból (26. eljárás példája) kromatográfiás tisztítás után 5,15 g (8,41 mmól, 74,1% kitermelés) tiszta cím szerinti vegyületet kapunk színtelen sűrű olaj formájában.

NMR (270 MHz, C_6D_6): δ = 0,97–1,09 (m, 2H, CH_2); 1,20 [d, finoman felhasított, 6H, $CH(CH_3)_2$]; 1,38 (s, 9H, terc-Bu); 1,39–1,41 [2 $\times$ s, 6H, $OC(CH_3)_2$]; 2,13 (dd, 1H, CH_2CO_2); 2,35 (s, 3H, CH_3); 2,43 (dd, 1H, CH_2CO_2); 3,28 (dd, 1H, O–CH₂); 3,38 (dd,

1H, O–CH₂); 3,65 [szept., 1H, $CH(CH_3)_2$]; 3,65–3,76 (m, 1H, O–CH); 4,09–4,22 (m, 1H, O–CH); 6,60–7,44 (m, 9H, aromás H).

MS (DCI, izobután): m/e = 612 (M^+); 557 ($M + H^+ \rightarrow$ =).

32. eljárás példája

3(R),5(S)-Dihidroxi-6-[(2-p-fluor-m-metil-fenil)-4-p-fluor-feniltio-6-izopropil]-fenoxi]-hexánsav-terc-butyl-észter

[(II/I) általános képlet]

A 28. eljárás példával analóg módon 5,10 g (8,33 mmól) 31. eljárás példája szerinti acetondból kromatográfiás elválasztás után 370 g (6,47 mmól, 77,7% kitermelés) színtelen olajat kapunk.

MS (FAB, 3-NBA): m/e = 572 (M^+); 517 ($M^+ \rightarrow$ = + H^+); 370 (fenolos M^+).

33. eljárás példája

{2,2-Dimetil-4(S)-[(2-p-fluor-fenil-4-feniltio-6-izopropil)-fenoxi-metil]-6(R)-terc-butoxi-karbonil-metil}-1,3-dioxolán

[(V) általános képlet]

A 27. eljárás példával analóg módon 4,7 g (13,90 mmól) 2-p-fluor-fenil-4-feniltio-6-izopropil-fenolból (7. eljárás példája) kromatográfiás szétválasztás után 5,4 g (9,31 mmól, 67% kitermelés) színtelen sűrű olajat kapunk.

NMR (270 MHz, C_6D_6): δ = 0,97–1,08 (m, 2H, CH_2); 1,20 [2 $\times$ d, 6H, $CH(CH_3)_2$]; 1,37 (s, 9H, terc-Bu); 1,39 + 1,41 [2 $\times$ s, 6H, $OC(CH_3)_2$]; 2,13 (dd, 1H, CH_2CO_2); 2,42 (dd, 1H, CH_2CO_2); 3,32 (ABX-rendszer AB része, 2H, OCH_2); 3,66 [szept., 1H, $CH(CH_3)_2$]; ~3,65–3,77 (m, 1H, O–CH); 4,09–4,22 (m, 1H, O–CH); 6,62–7,28 (m, 11H, aromás H).

MS (DCI, izobután): m/e = 580 (M^+); 525 ($M + H^+ \rightarrow$ =); 467.

34. eljárás példája

3(R),5(S)-Dihidroxi-6-[(2-p-fluor-fenil-4-feniltio-6-izopropil)-fenoxi]-hexánsav-terc-butyl-észter

[(II/I) általános képlet]

A 28. eljárás példával analóg módon 5,35 g (9,2 mmól) 33. eljárás példája szerinti acetondból kromatográfiás elválasztás után 3,65 g (6,76 mmól, 73,3% kitermelés) színtelen sűrű olajat kapunk.

MS (FAB, 3-NBA): m/e = 540 (M^+), 501, 485 ($M^+ \rightarrow$ = + H^+); 338 (fenolos M^+).

35. eljárás példája

{2,2-Dimetil-4(S)-[(2-p-fluor-fenil-4-izopropiltio-6-izopropil)-fenoxi-metil]-6(R)-terc-butoxi-karbonil-metil}-1,3-dioxolán

[(V) általános képlet]

206 mg (0,68 mmól) 2-(p-fluor-fenil)-4-(izopropiltio)-6-izopropil-fenol (8. eljárás példája), 271 mg (0,80 mmól) (3R,5S)-6-metil-szulfonil-oxi-3,5-O-izopropilidén-3,5-dihidroxi-hexánsav-terc-butyl-észter (26. eljárás példája), 221 mg (1,60 mmól) porított kálium-karbonát és 1 spatulahegynyi (1–2 mg) 18-korona-6 katalizá-

tor 6,8 ml száraz hexametil-foszforsav-triamidban felvett szuszpenzióját 12 órán keresztül 65–70 °C hőmérsékleten, majd 6 órán keresztül 80 °C hőmérsékleten melegítjük. Vékonyrétegekromatográfiás vizsgálatok szerint (ciklohexán/etil-acetát 5:1) a kiindulási fenol teljes egészében átalakul. A reakcióelegyet lehűtjük, nátrium-hidrogén-karbonát oldatra öntjük, és éterrel kétszer extraháljuk. Az egyesített éteres fázisokat kétszer vízzel, majd egyszer telített konyhasó oldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot Kieselgelen toluol/etil-acetát 30:1, majd 20:1 eleggyel kromatografáljuk, amelynek során a következő frakciókat fogjuk fel:

6–8. frakció: 40,1 mg azonosítatlan reakciótermék, $R_f = 0,40$ (toluol/etil-acetát 20:1).

10–15. frakció: 110,3 mg cím szerinti vegyület, $R_f = 0,32$, halványsárga sűrű olaj.

23–27. frakció: 32,5 mg termék, amely az $^1\text{H-NMR}$ és MS vizsgálatok szerint az (1) képletnek felel meg, $R_f = 0,14$, halványsárga sűrű olaj.

30–35. frakció: 40,7 mg termék, amely az $^1\text{H-NMR}$ és MS vizsgálatok szerint a (2) képletnek felel meg, $R_f = 0,08$, halványsárga sűrű olaj.

Cím szerinti vegyület (10–15. frakció):

NMR (270 MHz): $\delta = 0,97$ [d, 6H, $\text{SC}(\text{CH}_3)_2$]; 1,22 [d, finoman felhasított, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 1,15–1,33 (m, 1H, CH_2); 1,38 (s, 3H, CH_3); 1,42 (s, 3H, CH_3); 1,45 (s, 9H, terc-Bu); 1,82 (dt, 1H, CH_2); 2,37 (ABX-rendszer AB része, 2H, CH_2); 2,87 (dd, 1H, OCH_2); 3,09 (dd, 1H, OCH_2); 3,45 (szept., 1H, CH); 3,64 (szept., 1H, CH); 4,02 (m, 1H, CH); 4,23 (m, 1H, CH); 7,03–7,53 (m, 6H, aromás H).

MS (DCI, izobután): $m/e = 546$ (M^+); 489 (M^+ -terc-Bu); 433.

23–27. frakció:

NMR (270 MHz): $\delta = 1,06$ (AB-rendszer, 4H, CH_2); 1,20 + 1,21 [2 × d, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 1,32 [s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$]; 1,40 [s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$]; 1,43 (s, 18H, terc-Bu); 2,33 (ABX-rendszer AB része, 4H, CH_2CO_2); 3,20–3,51 [m, 6H, OCH_2 és $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 3,89 (m, 2H, CH); 4,19 (m, 2H, CH); 7,00–7,51 (m, 12H, aromás H).

MS (FAB): $m/e = 1006$ (M^+), 223.

30–35. frakció:

NMR (270 MHz): $\delta = 1,07$ (~qua, 1H, CH_2); 1,16–1,30 (fedett, 2H, CH_2); 1,24 [2 × d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 1,32 (s, 3H, CH_3); 1,37 (s, 3H, CH_3); 1,39 (s, 3H, CH_3); 1,41 (s, 3H, CH_3); 1,43 + 1,44 (2 × s, 18H, terc-Bu); 1,80 (dt, 1H, CH_2); 2,21–2,48 (2 × ABX-rendszer AB része, 4H, CH_2CO_2); 2,87 (dd, 1H, SCH_2); 3,08 (dd, 1H, SCH_2); 3,26 (dd, 1H, OCH_2); 3,37 (dd, 1H, OCH_2); 3,47 [szept., 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 3,89 (m, 1H, CH); 4,02 (m, 1H, CH); 4,22 (m, 2H, CH); 7,03–7,26 (m, 4H, aromás H); 7,45–7,52 (m, 2H, aromás H).

MS (DCI, izobután): $m/e = 748$ (M^+); 689 (M^+ -terc-Bu); 577, 519.

36. eljárás példája

3(R),5(S)-Dihidroxi-6-[(2-p-fluor-fenil-4-izopropil-tio-6-izopropil)-fenoxi]-hexánsav-terc-butyl-észter [(II/1) általános képlet]

5 A 28. eljárás példával analóg módon 100 m acetondból (35. eljárás példája, 10–15. frakció) kromatográfiás szétválasztás után 74 mg szintelen sűrű olajat kapunk.

10 MS (FAB, 3-NBA): $m/e = 506$ (M^+); 451 ($\text{M}^+ \rightarrow = + \text{H}^+$); 304 (fenolos M^+).

37. eljárás példája

15 <2,2-Dimetil-4(S)-[2-izopropil-4-[(3-izopropil-4-hidroxi-5-p-fluor-fenil-1-feniltio)-2-propil-2-tio]-6-p-fluorfenil-fenoxi-metil]-6(R)-terc-butoxi-karbonil-metil>-1,3-dioxolán

[B reakcióvázlat, (V/1) általános képlet szűkebb körét képező (3) képlet, egyszeresen kapcsolt termék] és

20 4,4-(izopropilidén-ditio)-bis[1-[(2S,4R)-2,4-O-izopropilidén-2,4-dihidroxi-5-terc-butoxi-karbonil]-pentoxi-2-izopropil-5-p-fluor-fenil]-benol> [B reakcióvázlat, (XII) általános képlet szűkebb körét képező (4) képlet, kétszeresen kapcsolt termék]

1) Az egyszeresen kapcsolt termék előállítás

30 4,30 g (7,61 mmól) 4,4-(izopropilidén-ditio)-bis[2-(2-izopropil-6-p-fluor-fenil)-fenol] (5. eljárás példája), 2,50 g (18,09 mmól) porított kálium-karbonát és 10 mg 18-korona-6 katalizátor 50 ml száraz HMPT-ben felvett szuszpenzióját 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Hozzáadunk 3,09 g (9,13 mmól, 1,2 mólekvalens) (3R,5S)-6-metil-szulfonil-oxi-3,5-O-izopropilidén-3,5-dihidroxi-hexánsav-terc-butyl-észtert (26. eljárás példája), és a reakcióelegyet 12 órán keresztül 80–85 °C hőmérsékleten kevertetjük. A lehűtött elegyet 25 tömeg%-os vizes nátrium-dihidrogén-foszfát oldatra öntjük, és éterrel kétszer extraháljuk. Az extraktumot telített konyhasó oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradék vékonyrétegekromatográfiás vizsgálat szerint (ciklohexán/toluol/etil-acetát/trietilamin 10:10:1:10⁻³) nyomnyi mennyiségű kiindulási fenol ($R_f = 0,49$) mellett két terméket ($R_f = 0,34$ és 0,26) tartalmaz. Kieselgelen a fenti futtatószerrel végzett oszlopkromatográfiás szétválasztással 2,598 g (3,22 mmól) kevésbé poláros, egyszeresen kapcsolt terméket kapunk szintelen szilárd anyag formájában, kitermelés 42,3%, olvadáspont 47–50 °C, valamint 1,704 g (1,62 mmól) poláros kétszeresen kapcsolt terméket kapunk szintelen szilárd anyag formájában, kitermelés 21,3%, olvadáspont 48–51 °C.

Egyszeresen kapcsolt termék:

55 NMR (270 MHz, C_6D_6): $\delta = 0,98$ –1,07 (m, 2H, CH_2); 1,24/1,28/1,30 [3 × s, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 1,38 (s, 9H, terc-Bu); 1,38/1,39 [2 × s, 6H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$]; 1,67 [s, 6H, $\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{S}$]; 2,12 (dd, 1H, CH_2CO_2); 2,42 (dd, 1H, CH_2CO_2); 3,22–3,42 [m, 3H, $\text{OCH}_2 + \text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 3,62–3,68 [m, 2H, CH + $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 4,10–4,22 (m, 1H, CH); 6,62–7,15 (m, 6H, aromás

H); 7,32–7,41 (m, 2H, aromás H); 7,51/7,67/7,78/7,87 (4 × d, 4 × 1H, aromás H).

MS (FAB, 3-NBA/LiI): m/e = 813 (M + Li⁺); 625, 303.

Kétszeresen kapcsolt termék:

NMR (270 MHz, C₆D₆): δ = 0,90–1,08 (m, 4H, CH₂); 1,28 és 1,32 [d, 12H, CH(CH₃)₂]; 1,39 (s, 18H, terc-Bu); 1,40 [2 × s, 12H, OC(CH₃)₂]; 1,66 [s, 6H, S–C(CH₃)₂–S]; 2,12 (dd, 2H, CH₂CO₂); 2,43 (dd, 2H, CH₂CO₂); 3,27 (dd, 2H, OCH₂); 3,39 (dd, 2H, OCH₂); 3,63–3,78 [m, 4H, CH(CH₃)₂ és CH]; 4,11–4,23 (m, 2H, CH); 6,82–6,91 (m, 4H, aromás H); 7,32–7,42 (m, 4H, aromás H); 7,68 (d, 2H, aromás H); 7,88 (d, 2H, aromás H).

MS (FAB, 3-NBA/LiI): m/e = 1055 (M+Li⁺); 746, 625, 431, 303.

2) A kétszeresen kapcsolt termék előnyös előállítás

26,0 g (46 mmól) fenol-származék (5. eljárás példája), 15,3 g (110,4 mmól, 2,4 mólekvalens) kálium-karbonát és 50 mg 18-korona-6 katalizátor 150 ml száraz HMPT-ben felvett szuszpenzióját 15 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Hozzáadunk 23,3 g (69 mmól, 1,5 mólekvalens) mezilátot (26. eljárás példája), és a reakcióelegyet 15 órán keresztül 85 °C hőmérsékleten kevertetjük. A sűrűn folyó reakcióelegyet további 100 ml HMPT-vel hígítjuk, és további 4 órán keresztül 85 °C hőmérsékleten melegítjük. A lehűtött reakcióelegyet 2n sósav/jég 1:1 elegyére öntjük, éterrel extraháljuk, az extraktumot konyhasó oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Oszlopkromatográfián (ciklohexán/toluol/etil-acetát 30:10:1–10:10:1) 11,84 g egyszerűen kapcsolt terméket (31,9% kitermelés) és 19,80 g kétszeresen kapcsolt terméket (41,0% kitermelés) kapunk.

38. eljárási példa

3(R),5(S)-Dihidroxi-6-{2-izopropil-4-[(3-izopropil-4-hidroxi-5-p-fluor-fenil-1-feniltio)-2-propil-2-tiol]-6-p-fluor-fenil-fenoxi}-hexánsav-terc-butyl-észter

[(III/1) általános képlet]

11,84 g (14,7 mmól) egyszerűen kapcsolt termék (37. eljárás példája, 2. pont) 50 ml tetrahidrofuran, 50 ml etanol és 10 ml 2n sósav elegyében felvett oldatát 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután nátrium-hidrogén-karbonát oldatra öntjük, éterrel háromszor extraháljuk, az extraktumot konyhasó oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot Kieselgelen toluol/etil-acetát 20:1–5:1 eleggyel kromatografálva 7,8 g (10,17 mmól, 69,3% kitermelés) színtelen sűrű olajat kapunk.

NMR (270 MHz, C₆D₆): δ = 1,08–1,22 (m, 2H, CH₂); 1,25/1,27 [2 × d, 12H, CH(CH₃)₂]; 1,32 (s, 9H, terc-Bu); 1,67 [s, 6H, S–C(CH₃)₂–S]; 2,00 (dd, 1H, CH₂CO₂); 2,14 (dd, 1H, CH₂CO₂); 3,08 (d, 1H, OH); 3,28–3,42 [m, 3H, OCH₂ és CH(CH₃)₂]; 3,51 (d, 1H, OH); 3,59 [szept., 1H, CH(CH₃)₂]; 3,77–3,96 (m, 2H, CH); 4,97 (s, 1H, OH); 6,63–6,98 (m, 6H, aromás H); 7,32 (m, 2H, aromás H); 7,51/7,67/7,78/7,87 (4 × d, 4 × 1H, aromás H).

MS (FAB, 3-NBA/LiI): m/e = 773 (M+Li⁺); 415, 303.

39. eljárási példa

4,4-{(izopropilidén-ditio)-bisz<[1-[(2S,4R)-dihidroxi-5-terc-butoxi-karbonil]-pentoxi-2-izopropil-6-p-fluor-fenil]-benzol>

12,2 g (11,3 mmól) kétszeresen kapcsolt termék (37. eljárás példája, 2. pont) 250 ml THF, 250 ml etanol és 20 ml 2n sósav elegyében felvett oldatát 12 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet vizes nátrium-dihidrogén-foszfát oldatra öntjük, éterrel háromszor extraháljuk, és az extraktumot konyhasó oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Kieselgelen toluol/etil-acetát 6:1 eleggyel kromatografálva 798 mg (6,8% kitermelés) színtelen olajat kapunk, amelyenél csak a két acetonid csoport egyike hidrolizálódott és amely az (5) képlettel ábrázolható.

MS (FAB, 3-NBA/LiI): m/e = 1015 (M+Li⁺); 449, 303.

Metilén-klorid/metanol 10:1 eleggyel tovább eluálva 8,67 g (77% kitermelés) cím szerinti vegyületet kapunk sűrű olaj formájában.

NMR (270 MHz, C₆D₆): δ = 1,12–1,23 (m, 2H, CH₂); 1,28 [d, 12H, CH(CH₃)₂]; 1,32 (s, 18H, terc-Bu); 1,35–1,42 (m, 2H, CH₂); 1,66 [s, 6H, S–C(CH₃)₂–S]; 2,01 (dd, 2H, CH₂CO₂); 2,14 (dd, 2H, CH₂CO₂); 3,13 (d, 2H, OH); 3,36 (ABX-rendszer AB része, 4H, OCH₂); 3,53 (d, 2H, OH); 3,60 [2H, szept., CH(CH₃)₂]; 3,78–3,96 (4H, m, CH); 6,82 (m, 4H, aromás H); 7,32 (m, 4H, aromás H); 7,56 (d, 2H, aromás H); 7,87 (d, 2H, aromás H).

MS (FAB, 3-NBA/LiI): m/e = 975 (M+Li⁺); 455, 449, 415.

40. eljárási példa

{2,2-Dimetil-4(S)-[(2,3,5-triizopropil-4-acetoxi-6-p-fluor-fenil)-fenoxi-metil]-6(R)-terc-butoxi-karbonil-metil}-1,3-dioxolán

[(V) általános képlet]

650 mg (1,75 mmól) 2,3,5-triizopropil-4-acetoxi-6-p-fluor-fenil-fenol (25. eljárás példája), 652 mg (1,90 mmól) (3R,5S)-6-metil-szulfonil-oxi-3,5-O-izopropilidén-3,5-dihidroxi-hexánsav-terc-butyl-észter (26. eljárás példája), 518 mg (3,75 mmól) kálium-karbonát por és egy kristály 18-korona-6 katalizátor 9,6 ml abszolút DMSO-ban felvett szuszpenzióját 12 órán keresztül 70 °C hőmérsékleten kevertetjük.

A sűrűn folyó szuszpenzióhoz további 9,6 ml DMSO-t adunk, és a hőmérsékletet 75–80 °C értékre növeljük. 30 perc elteltével további 320 mg (0,95 mmól) mezilátot és 240 mg (1,75 mmól) kálium-karbonát port adunk hozzá. 10 óra elteltével a reakcióelegyet lehűtjük, vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatra öntjük, és éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített éteres fázisokat nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, vízzel, majd nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot 35–70 μm-es Kieselgelen ciklohexán/etil-acetát 10:1 eleggyel, amely 1 tömeg% trietilamint tartalmaz, eluálva kromatografáljuk. Így 770 mg (1,25 mmól, 71,4% kitermelés) színtelen szilárd anyagot kapunk, olvadáspont 145–147 °C.

NMR (270 MHz, C₆D₆): δ = [1,08 (m), 1,22 (d), 1,27 (s), 1,32 (d), 1,41 (s), 1,47 (d), összesen 35 H,

$3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_2 , $\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{O}$, *terc*-Bu, gátolt rotációjú izopropilcsoport]; 1,94 (s, 3H, OAc); 2,17 (dd, 1H, CH_2CO_2); 2,48 (dd, 1H, CH_2CO_2); 3,01 [szept., 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 3,2–4,0 [m, 5H, OCH_2 , CH, $2 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, széles sávú, gátolt rotációjú izopropilcsoport]; 4,16 (m, 1H, CH); 6,71–7,28 (m, 4H, aromás H).

MS (DCI, izobután): $m/e = 614$ (M^+); 599 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$); 572 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2 = \text{C}=\text{O}$); 559, 557 ($\text{M}^+ - \text{terc-Bu}$); 501.

41. eljárás példája

3(R),5(S)-Dihidrox-6-[(2,3,5-triizopropil-4-acetoxi-6-p-fluor-fenil)-fenoxi]-hexánsav-terc-butyl-észter

[(II/1) általános képlet]

765 mg (1,15 mmól) acetonid (40. eljárás példája) 13 ml etanol, 13 ml THF és 1,3 ml 2n sósavban felvett oldatát 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Vékonyrétegekromatográfiás vizsgálatok szerint (ciklohexán/etil-acetát 2:1) az acetonid ($R_f = 0,63$) gyakorlatilag teljesen terméké ($R_f = 0,26$) alakult. A reakcióelegyet kálium-hidrogén-karbonát porral semlegesítjük, éterrel és vízzel elegyítjük és intenzív rázás után az éterfázist leválasztjuk. Ezt konyhasó oldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot Kieselgelen ciklohexán/etil-acetát 2:1 eleggyel, amely 1 tömeg% trietilamint tartalmaz, eluálva kromatografáljuk, és így 632 mg (1,10 mmól, 95,6% kitermelés) szintelen szilárd anyagot kapunk, olvadáspont 119–122 °C.

NMR (270 MHz, C_6D_6): $\delta = 0,9$ – $1,5$ [m, 29H, $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, *terc*-Bu, CH_2 ; gátolt rotációjú izopropilcsoport]; 1,93 (s, 3H, OAc); 2,12 (ABX-rendszer AB része, 2H, CH_2CO_2); [2,99 (m, 2H) és 3,38–4,12 (m, 7H), $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OCH_2 , $2 \times \text{CH}$, $2 \times \text{OH}$, gátolt rotációjú izopropilcsoport]; 6,78 (m, 2H, aromás H); 7,03 (m, 2H, aromás H).

MS (DCI, izobután): $m/e = 575$ ($\text{M} + \text{H}^+$); 574 (M^+); 519 ($\text{M} + \text{H}^+ \rightarrow =$); 330 (hidrokinonos M^+).

42. eljárás példája

[2,2-Dimetil-4(S)-[2,5,6-triizopropil-3-p-fluor-fenil-4-acetoxi-fenoxi-metil]-6(R)-terc-butoxi-karbonil-metil]-1,3-dioxolán

[(V) általános képlet]

1,28 g (3,4 mmól) 2,5,6-triizopropil-3-p-fluor-fenil-4-acetoxi-fenol (23. eljárás példája), 1,28 g (3,8 mmól) (3R,5S)-6-metil-szulfonil-oxi-3,5-O-izopropilidén-3,5-dihidrox-6-hexánsav-terc-butyl-észter (26. eljárás példája), 1,02 g (7,6 mmól) porított kálium-karbonát és egy kristály 18-korona-6 19 ml abszolút DMSO-ban felvett szuszpenzióját 12 órán keresztül 70 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd 75–80 °C hőmérsékletre melegítjük. 30 perc elteltével további 575 mg (1,7 mmól) mezilátot és 470 mg (3,4 mmól) porított kálium-karbonátot adunk hozzá, majd 10 óra elteltével hagyjuk lehűlni.

A 40. eljárás példában leírt módon feldolgozva és kromatografálva 1,23 g (2,0 mmól, 60% kitermelés) szintelen szilárd anyagot kapunk, olvadáspont 151–153 °C. NMR (270 MHz, C_6D_6): $\delta = 1,04$ – $1,55$ [m, 38H,

$3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{O}$, *terc*-Bu, CH_2 , OAc; gátolt rotációjú izopropilcsoport]; 2,22 (dd, 1H, CH_2CO_2); 2,51 (dd, 1H, CH_2CO_2); 3,39 [m, széles 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 3,58 [szept., 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 3,71 (ABX-rendszer AB része, 2H, OCH_2); 4,08–4,37 [m, 3H, CH, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 6,71–7,42 (m, 4H, aromás H).

MS (DCI, izobután): $m/e = 614$ (M^+); 572, 559, 501.

10 43. eljárás példája

3(R),5(S)-Dihidrox-6-[(2,5,6-triizopropil-3-p-fluor-fenil-4-acetoxi)-fenoxi]-hexánsav-terc-butyl-észter

[(II/1) általános képlet]

1,22 g (2,0 mmól) acetonid (42. eljárás példája) 25 ml etanol, 25 ml THF és 2,5 ml 2n sósav elegyében felvett oldatát 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A 41. eljárás példában leírt módon feldolgozva és kromatografálva 1,03 g (1,8 mmól, kitermelés 90%) cím szerinti vegyületet kapunk szintelen szilárd anyag formájában, olvadáspont 61–63 °C. ^1H -NMR vizsgálat szerint a termék mintegy 5 tömeg% szennyezőanyagot tartalmaz.

NMR: 27 °C (C_6D_6) a legtöbb csúcs széles és komplex, ugyanebben az oldószerben 70 °C hőmérsékleten a csúcsok jól definiáltak: $\delta = 1,17$ [$2 \times \text{d}$, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 1,37 (s, 9H, *terc*-Bu); 1,42–1,47 [$2 \times \text{d} + 1 \times \text{s}$, 15H, $2 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{OAc}$]; 1,69 (AB rendszer, 2H, CH_2); 2,25 (ABX-rendszer AB része, 2H, CH_2CO_2); 3,03 (s, 1H, OH); 3,31 (s, 1H, OH); 3,35 [szept., 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 3,56 [szept., 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 3,77 (ABX-rendszer AB része, 2H, OCH_2); 4,02 [szept., 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 4,17 ("qui, 1H, CH); 4,28 ("qui, 1H, CH); 6,83 (m, 2H, aromás H); 6,98–7,17 (m, 2H, aromás H).

MS (DCI, izobután): $m/e = 575$ ($\text{M} + \text{H}^+$); 574 (M^+); 519 ($\text{M} + \text{H}^+ \rightarrow =$); 330 (hidrokinonos M^+).

1. példa

3(R),5(S)-Dihidrox-6-[(2-p-fluor-fenil-4-p-fluor-feniltio-6-izopropil)-fenoxi]-hexánsav-nátriumsó

[(II/2) általános képlet]

3,07 g (5,50 mmól) *terc*-butyl-észter-származék (28. eljárás példája) 30 ml etanolban és 5,56 ml (5,56 mmól, 1,01 mólekvalens) 1n nátrium-hidroxid oldatban felvett szuszpenzióját 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Eközben tiszta oldat keletkezik, amelyen vékonyrétegekromatográfiás vizsgálat szerint (kloroform/metanol 4:1) a *terc*-butyl-észter-származék ($R_f = 0,82$) teljes egészében poláros terméké ($R_f = 0,62$) alakult. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot toluolban felvesszük, és vákuumban bepároljuk. Toluolban ismét felvesszük, majd vákuumos bepárlás után a víznyomokat azeotropikusan eltávolítjuk. A kristályos maradékot ciklohexánnal mossuk, majd magas vákuumban tömegállandóságig szárítjuk. Így 2,67 g (kitermelés 93%) halványsárga szilárd anyagot kapunk, amely 192–195 °C hőmérsékleten bomlás közben (sötétbarna elszíneződés) olvad.

NMR (270 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,18$ [(d, 6H,

CH(CH₃)₂]; 1,29 (t, 2H, CH₂); 1,40 (s, 1H, OH); 1,77 (dd, 1H, CH₂CO₂); ,99 (dd, 1H, CH₂CO₂); 3,21 (ABX-rendszer AB része, 2H, OCH₂); 3,46 [szept., 1H, CH(CH₃)₂]; 3,66 (m, 2H, CH); 4,88 (s, széles, 1H, OH); 7,04 (d, 1H, aromás H); 7,18–7,28 (m, 5H, aromás H); 7,37–7,57 (m, 4H, aromás H).

2. példa

3(R),5(S)-Dihidroxi-6-[(2-p-fluor-fenil-4-p-fluor-feniltio-6-ciklopropil)-fenoxi]-hexánsav-nátriumsó [(II/2) általános képlet]

Az 1. példával analóg módon 1,63 g (2,93 mmól) terc-butil-észter-származékból (30. eljárási példa) 1,25 g szilárd anyagot kapunk, amely 190–197 °C hőmérsékleten bomlás közben olvad.

NMR (270 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,78 (m, 4H, CH₂); 1,29 (t, 2H, CH₂); 1,41 (s, 1H, OH); 1,78 (dd, 1H, CH₂CO₂); 1,88 (qui, 1H, CH); 2,00 (dd, 1H, CH₂CO₂); 3,22 (ABX-rendszer AB része, 2H, OCH₂); 3,67 (m, 2H, CH); 4,89 (s, széles, 1H, OH); 7,05 (d, 1H, aromás H); 7,16–7,29 (m, 5H, aromás H); 7,36–7,58 (m, 4H, aromás H).

3. példa

3(R),5(S)-Dihidroxi-6-[(2-p-fluor-m-metil-fenil-4-p-fluor-feniltio-6-izopropil)-fenoxi]-hexánsav-nátriumsó [(II/2) általános képlet]

Az 1. példával analóg módon 3,69 g (6,45 mmól) terc-butil-észter-származékból (32. eljárási példa) 3,21 g szintelen szilárd anyagot kapunk, amely 197–201 °C hőmérsékleten bomlás közben olvad.

NMR (270 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,19 [d, 6H, CH(CH₃)₂]; 1,29 (t, 2H, CH₂); 1,41 (s, 1H, OH); 1,78 (dd, 1H, CH₂CO₂); 1,98 (dd, 1H, CH₂CO₂); 2,35 (s, 3H, CH₃); 3,22 (ABX-rendszer AB része, 2H, OCH₂); 3,47 [szept., 1H, CH(CH₃)₂]; 3,66 (m, 2H, CH); 4,90 (s, széles, 1H, OH); 7,05 (d, 1H, aromás H); 7,17–7,56 (m, 8H, aromás H).

4. példa

3(R),5(S)-Dihidroxi-6-[(2-p-fluor-fenil-4-p-fluor-feniltio-6-izopropil)-fenoxi]-hexánsav-nátriumsó [(II/2) általános képlet]

Az 1. példával analóg módon 3,64 g (6,74 mmól) terc-butil-észter-származékból (34. eljárási példa) 3,13 g halványsárga szilárd anyagot kapunk, amely 190–193 °C hőmérsékleten bomlás közben olvad.

5. példa

3(R),5(S)-Dihidroxi-5-[(2-p-fluor-fenil-4-izopropil-tio-6-izopropil)-fenoxi]-hexánsav-nátriumsó [(II/2) általános képlet]

Az 1. példával analóg módon 65 mg (0,13 mmól) terc-butil-észter-származékból (36. eljárási példa) 54 mg sárgás szilárd anyagot kapunk.

6. példa

3(R),5(S)-Dihidroxi-6-[(2-izopropil-4-[(3-izopropil-4-nátriumoxi-5-p-fluor-fenil-1-feniltio)-2-propil-2-tiol]-6-p-fluor-fenil-fenoxi]-hexánsav-nátriumsó [(II/2) általános képlet]

7,8 g (10,17 mól) terc-butil-észter-származék (38. eljárási példa) 75 ml etanolban felvett oldatához 20,5 ml (20,5 mmól, 2,02 mólekvalens) 1n nátrium-hidroxidot adunk és 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Vékonyrétegkromatográfiás vizsgálatok szerint (metilén-klorid/metanol 10:1) az észter (R_f = 0,70) teljes egészében poláros terméké (R_f = 0,37) alakult. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot etanolban felvesszük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Az etanolos felvételt és bepárlást még háromszor ismételjük. A maradékot ezután ciklohexánnal mossuk, és nagy-vákuumban tömegállandóságig szárítjuk. Így 7,34 g (9,74 mmól, kitermelés 95,7%) sárgás szilárd anyagot kapunk, amely 185 °C hőmérsékleten bomlás közben olvadni kezd, és 200–210 °C hőmérsékleten fekete olvadékká alakul.

NMR (270 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,14 [d, finoman felbontott, 6H, CH(CH₃)₂]; 1,22 [d, 6H, CH(CH₃)₂]; 1,32 (t, 2H, CH₂); 1,40 [s, 6H, S-C(CH₃)₂-S]; 1,82 (dd, 1H, CH₂CO₂); 2,03 (dd, 1H, CH₂CO₂); 3,15–3,55 [m, 6H, OCH₂, 2 × OH, 2 × CH(CH₃)₂]; 3,68 (qui, 2H, CH); 6,86 (d, 1H, aromás H); 7,00 (AA'BB', 2H, aromás H); 7,07 (d, 1H, aromás H); 7,22 (AA'BB', 2H, aromás H); 7,33 (d, 1H, aromás H); 7,50–7,62 (m, 3H, aromás H).

7. példa

4,4-(Izopropilidén-ditio)-bisz[1-[(2S,4R)-dihidroxi-5-nátrium-karboxi]-pentoxi-2-izopropil-6-p-fluor-fenil]-benzol> [(II/2) általános képlet]

5,5 g (5,65 mmól) terc-butil-észter-származék (39. eljárási példa) 73 ml etanolban felvett oldatához 11,4 ml (11,4 mmól, 2,02 mólekvalens) 1n nátrium-hidroxid oldatot adunk és 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Az oldószert vákuumban felvesszük, a maradékot metanolban felvesszük, és vákuumban szárazra pároljuk. A metanolos felvételt és bepárlást még négyszer ismételjük. A maradékot ciklohexánnal mossuk, és magas vákuumban tömegállandóságig szárítjuk. Így 5,08 g (5,64 mmól, kitermelés 100%) szintelen szilárd anyagot kapunk, amely 225–250 °C hőmérsékleten sötét elszíneződés közben bomlik.

NMR (270 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,21 [d, 12H, CH(CH₃)₂]; 1,32 (t, 2H, CH₂); 1,50 [s, 6H, S-C(CH₃)₂-S]; 1,78 (dd, 1H, CH₂CO₂); 2,01 (dd, 1H, CH₂CO₂); 3,23 (m, 4H, OCH₂); 3,39–3,56 [m, 2H, CH(CH₃)₂]; 3,58–3,74 (m, 4H, CH); 4,90 (s, széles, 2H, OH); 7,12–7,37 és 7,48–7,62 (m, 12H, aromás H).

8. példa

3(R),5(S)-Dihidroxi-6-[(2,3,5-triizopropil-4-hidroxi-6-p-fluor-fenil)-fenoxi]-hexánsav-nátriumsó [(II/2) általános képlet]

363 mg (0,63 mmól) terc-butil-észter-származék

(41. eljárási példa) 3,6 ml abszolút etanolban felvett szuszpenzióját jeges fürdőn lehűtjük és fecskendővel 1,21 ml (1,21 mmól, 2,02 mólekivalens) 1n nátrium-hidroxid oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetjük, amelynek hatására gyorsan tiszta oldattá alakul. Vékonyrétegekromatográfiás vizsgálatok szerint (kloroform/metanol 5:1) 3 óra elteltével a kiindulási anyag ($R_f = 0,97$) gyakorlatilag teljesen terméké ($R_f = 0,28$) alakult. Az oldószert eltávolítjuk, a maradékot toluolban felvesszük, és vákuumban szárazra pároljuk, majd toluolban ismét felvesszük, és szárazra pároljuk. A maradékot diizopropil-éterrel kétszer és éterrel egyszer mossuk. Így 345 mg színtelen finom port kapunk, amely 239–242 °C hőmérsékleten barnás elszíneződés közben bomlik és olvad. Ez a termék 1 mólekivalens nátrium-acetátot tartalmaz. A bruttó képlet tehát $C_{27}H_{36}FO_6Na \times C_2H_3O_2Na = C_{29}H_{39}FO_8Na_2$ (móltömeg 580,60), kitermelés a cím szerinti vegyületre 94%.

9. példa

3(R),5(S)-Dihidroxi-6-[(2,5,6-triizopropil-3-(p-fluor-fenil)-4-hidroxi)-fenoxi]-hexánsav-nátriumsó [(II/2) általános képlet]

549 mg (0,96 mmól) terc-butil-észter-származék (43. eljárási példa) 5,8 ml abszolút etanolban felvett szuszpenzióját jeges fürdőn lehűtjük, és fecskendővel 1,94 ml (1,94 mmól, 2,02 mólekivalens) 1n nátrium-hidroxid oldattal elegyítjük. A 8. példával ellentétben a reakcióelegy szuszpenzió marad. Ennek ellenére vékonyrétegekromatográfiás vizsgálatok szerint az átalakulás 3 óra alatt gyakorlatilag kvantitatív lejárásodik. A 8. példában leírt módon feldolgozva 519 mg színtelen szilárd anyagot kapunk, amely 239–240 °C hőmérsékleten barnás elszíneződés közben bomlik és olvad. A termék 1 mólekivalens nátrium-acetátot tartalmaz. Bruttó képlete $C_{29}H_{39}FO_8Na_2$ (móltömeg 580,60), kitermelés a cím szerinti vegyületre 93,6%.

10. példa

4(R)-Hidroxi-6(S)-[(2-p-fluor-fenil-4-p-fluor-fenil-6-izopropil)-fenoxi-metil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on

[(I) általános képlet]

5,59 g (10,0 mmól) terc-butil-észter-származék (28. eljárási példa) 20 ml metilén-kloridban felvett oldatához 5 ml trifluor-ecetsavat csepegtetünk. A reakcióelegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Vékonyrétegekromatográfiás vizsgálatok szerint (ciklohexán/etil-acetát 1:1) a terc-butil-észter-származék ($R_f = 0,37$) kvantitatíve laktonná ($R_f = 0,12$) alakult, és csak csekély mennyiségű apoláros szennyezőanyag képződött. A reakcióelegyet nátrium-hidrogén-karbonát porral kezeljük, majd nátrium-karbonát porral semlegesre állítjuk. Ezután vízzel kirázzuk és éterrel többször extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd konyhasó oldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot Kieselgelen ciklohexán/etil-

acetát 1:1 eleggyel eluálva kromatografáljuk. Így 3,88 g (8,0 mmól, kitermelés 80%) színtelen szilárd anyagot kapunk, olvadáspont 108–110 °C.

NMR (270 MHz): $\delta = 1,30 + 1,32$ [$2 \times d$, 6H, $CH(CH_3)_2$]; 1,72–1,94 (m, 3H, CH_2 és OH); 2,67 (ABX-rendszer AB része, 2H, CH_2CO_2); 3,47 [szept., 1H, $CH(CH_3)_2$]; 3,59 (ABX-rendszer AB része, 2H, OCH_2); 4,40 (m, 1H, CH–OH); 4,72 (m, 1H, CH–OHO); 6,80–7,55 (m, 10H, aromás H).

MS (DCI, izobután): $m/e = 484$ (M^+); 467 ($M^+ - OH$); 129.

11. példa

3(R),5(S)-Dihidroxi-6-[(2-p-fluor-fenil-4-p-fluor-fenil-6-izopropil)-fenoxi]-hexánsav-nátriumsó [(II/2) általános képlet]

485 mg (1,0 mmól) lakton-származék (10 példa) 10 ml etanolban felvett oldatához jeges hűtés közben 1,0 ml (1,0 mmól) 1n nátrium-hidroxid oldatot adunk, és 20 órán keresztül 0 °C hőmérsékleten kevertetjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot toluolban felvesszük és vákuumban szárazra pároljuk, majd toluolban ismét felvesszük, és bepároljuk. A maradékot n-pentánnal mossuk, és nagy-vákuumban tömegállandóságig szárítjuk. Így 512 mg (0,98 mmól) szilárd anyagot kapunk, amely az 1. példa szerinti vegyülettel azonos. Kitermelés: 97,6%.

12. példa

4(R)-Hidroxi-6(S)-[(2-p-fluor-fenil-4-p-fluor-fenil-6-izopropil)-fenoxi-metil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on
[(I) általános képlet]

1,05 g (2,0 mmól) nátrium-karboxilát származékot (1. példa) 32 ml desztillált vízben feloldunk. Jeges hűtés közben 2 ml 2n sósavat (4,0 mmól, 2 mólekivalens) adunk hozzá. A kristályosan kiváló karbonsav-származékot kétszer 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot telített konyhasó oldattal kétszer mossuk, röviden szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot nagy-vákuumban szárítva 1,00 g (1,99 mmól) színtelen szilárd anyagot kapunk. Ezt a szabad karbonsavat 10 ml abszolút THF-ben oldjuk, és 0–10 °C hőmérsékleten 302 μ l (221,5 mg, 2,19 mmól, 1,1 mólekivalens) trietilamin-t csepegtetünk gyorsan hozzá, majd 10 percen keresztül 0 °C hőmérsékleten kevertetjük. Ezután –10 °C hőmérsékletre hűtjük, és 200 μ l (226,8 mg, 2,09 mmól, 1,05 mólekivalens) klór-hangyasav-etil-észtert csepegtetünk lassan hozzá. A reakcióelegyet 1 órán keresztül –5 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd éter és félig telített konyhasó oldat eleggyel kirázzuk. A fázisokat szétválasztjuk, a vizes fázist éterrel kétszer extraháljuk, és az egyesített extraktumokat konyhasó oldattal ismét mossuk. Az extraktumokat szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot Kieselgelen ciklohexán/etil-acetát 1:1 eleggyel kromatografáljuk. Így 820 mg (1,69 mmól, kitermelés 85%) színtelen szilárd anyagot kapunk, amely azonos a 10. példa szerinti vegyülettel.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű 4-hidroxi-tetrahidropirán-2-on-származékok, a képletben

X és Y jelentése azonos vagy különböző, és lehet oxigénatom vagy kénatom,

R¹ és R⁵ jelentése azonosan izopropilcsoport vagy különböző és lehet izopropilcsoport, ciklopropilcsoport vagy fenilcsoport, amely utóbbi fluor-, klór- vagy brómmal, trifluor-metil-csoporttal és/vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva lehet,

R² és R⁴ jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, izopropilcsoport vagy fenilcsoport, amely utóbbi egy-három fluor-, klór- vagy brómmal vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituálva lehet,

R³ jelentése

a) hidrogénatom,

b) 1-8 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben (a) általános képletű csoporttal szubsztituálva lehet, ahol X, R¹, R², R⁴ és R⁵ jelentése a fenti,

Z jelentése hidrogénatom, farmakológiailag alkalmazható kation vagy (b) képletű 4(R)-hidroxi-6(S)-metilén-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on-csoport, vagy a megfelelő (c) képletű 3(R),5(S)-dihidroxi-hexánsav-6-ile csoport, valamint ezek bázissal képzett farmakológiailag alkalmazható sói vagy farmakológiailag alkalmazható észterei,

c) fenilcsoport, amely adott esetben egy-három halogénatommal vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituálva lehet,

vagy

d) acetilcsoport, azzal a megszorítással, hogy Y jelentése oxigénatom,

valamint a megfelelő nyíltláncú (II) általános képletű dihidroxi-karbonsavak, a képletben

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ és Y jelentése a fenti,

továbbá mindkét forma bázissal képzett, farmakológiailag alkalmazható sói és farmakológiailag alkalmazható észterei előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

i) valamely (III) általános képletű szubsztituált fenolt vagy tiofenolt, a képletben

X, Y, R¹, R², R³, R⁴ és R⁵ jelentése a fenti,

optikailag aktív (IV) képletű meziláttal (VI) általános képletű acetoniddá alakítunk, a képletben

X, Y, R¹, R², R³, R⁴ és R⁵ jelentése a fenti,

ii) majd a kapott (V) általános képletű vegyületet a védőcsoport lehasításával (II/1) általános képletű β,δ-dihidroxi-karbonsav-tec-butil-észterre alakítjuk, a képletben

X, Y, R¹, R², R³, R⁴ és R⁵ jelentése a fenti,

iii) majd a kívánt esetben a kapott (II/1) általános képletű terc-butil-észter (II/2) általános képletű sóvá szappanosítjuk, a képletben

X, Y, R¹, R², R³, R⁴ és R⁵ jelentése a fenti, M jelentése egy bázis farmakológiailag alkalmazható kationja, előnyösen nátrium-kation,

és az Y = oxigénatom és R³ = acetilcsoport esetben jelenlevő észtercsoportot lehasítjuk,

iv) kívánt esetben a (II/1) általános képletű terc-butil-észter vagy a (II/2) általános képletű sót (I) általános képletű β-hidroxi-laktonná ciklizáljuk,

v) kívánt esetben az (I) általános képletű hidroxilaktont a megfelelő nyíltláncú (II) általános képletű dihidroxi-karbonsavvá, farmakológiailag alkalmazható sóvá vagy farmakológiailag alkalmazható észterre alakítjuk, kívánt esetben a sót vagy észter szabad (II) általános képletű dihidroxi-karbonsavvá alakítjuk, vagy kívánt esetben a (II) általános képletű dihidroxi-karbonsavat farmakológiailag alkalmazható sóvá vagy farmakológiailag alkalmazható észterre alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) vagy (II) általános képletű vegyületek, ezek bázissal képzett farmakológiailag alkalmazható sói és farmakológiailag alkalmazható észterei előállítására, amelyek képletében

X jelentése oxigénatom,

Y jelentése oxigénatom vagy kénatom,

R¹ jelentése izopropilcsoport vagy ciklopropilcsoport,

R² jelentése hidrogénatom, izopropilcsoport vagy p-fluor-fenilcsoport,

R³ jelentése hidrogénatom, acetilcsoport, izopropilcsoport, p-fluor-fenil-csoport, (a1), (a2) vagy (a3) általános képletű csoport, ahol

M jelentése hidrogénatom vagy nátrium,

R⁴ jelentése hidrogénatom, izopropilcsoport vagy p-fluor-fenil-csoport,

R⁵ jelentése izopropilcsoport vagy p-fluor-fenil-csoport,

azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás (I-1) általános képletű vegyületek, a képletben

R³ jelentése p-fluor-fenil-csoport vagy izopropilcsoport, (I-2) általános képletű vegyületek, a képletben

R³ jelentése hidrogénatom vagy acetilcsoport, vagy (I-3) képletű vegyület, valamint a megfelelő nyíltláncú (II) általános képletű dihidroxi-karbonsavak, ezek bázissal képzett farmakológiailag alkalmazható sói vagy farmakológiailag alkalmazható észterei előállítására,

azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

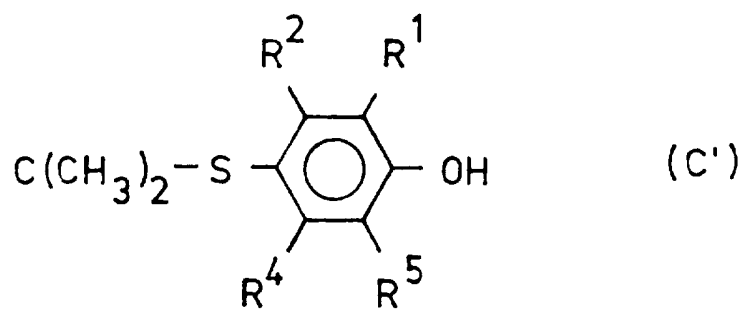
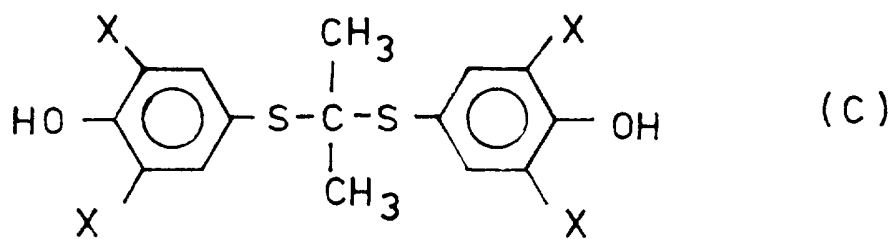
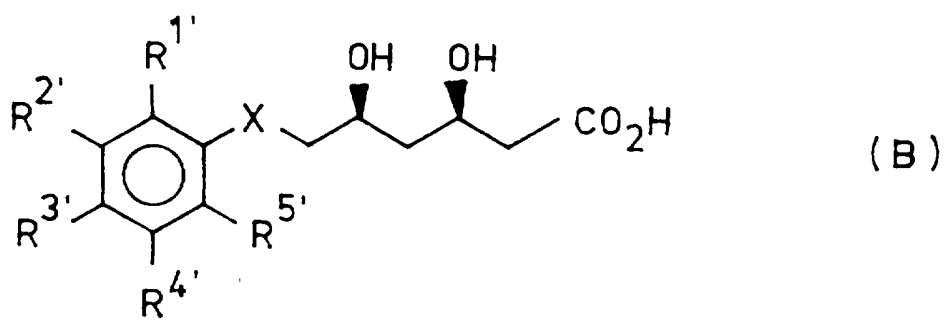
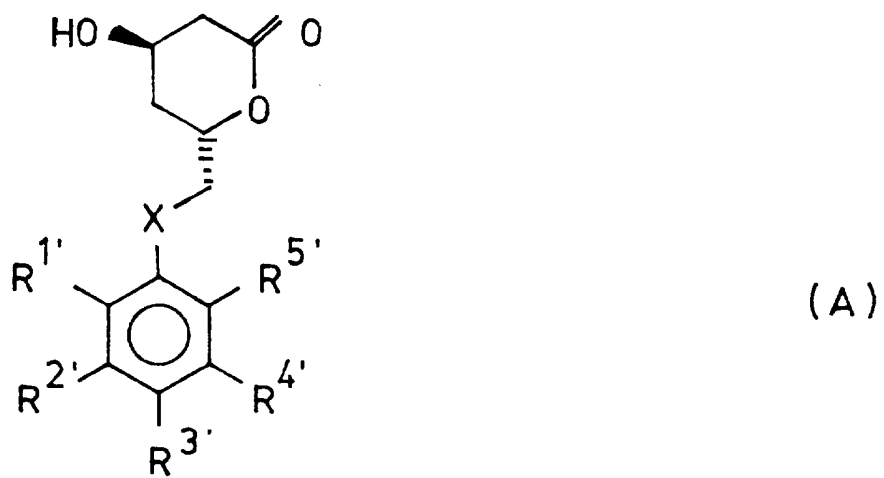
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként egy (X) általános képletű vegyületből, a képletben X, R¹, R², R⁴ és R⁵ az 1. igénypontban megadott jelentésű, R³-MGBr általános képletű Grignard-reagenssel vagy R³-ONa általános képletű nátrium-alkoholáttal, a képletekben R³ jelentése hidrogénatom kivételével az 1. igénypontban megadott, illetve lítium-alumínium-hidriddel előállított (III) általános képletű vegyületet alkalmazzuk.

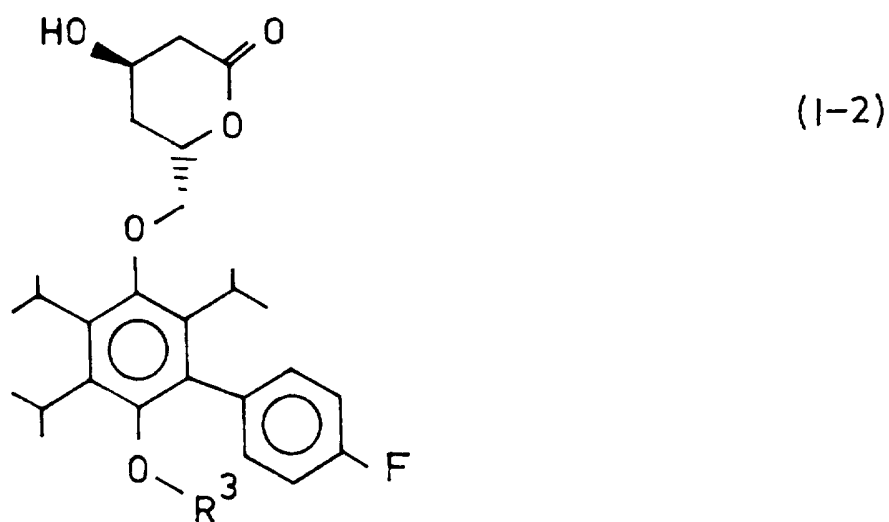
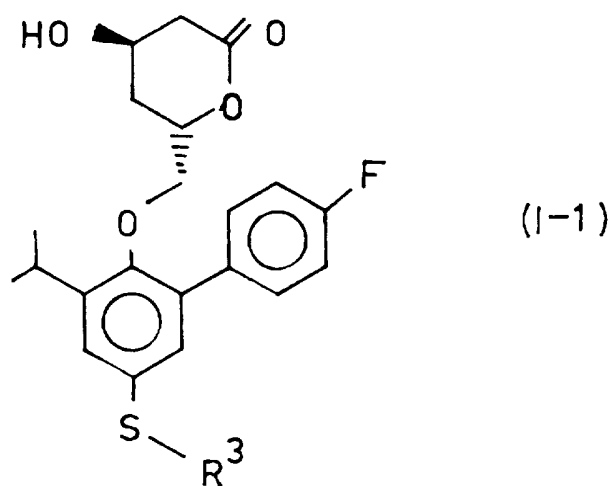
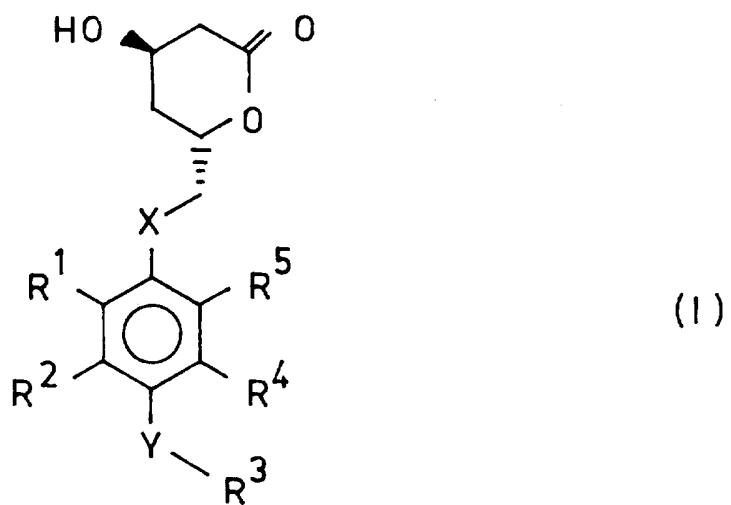
5. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű 4-hidroxi-tetrahidropirán-2-on-származékot, a képletben

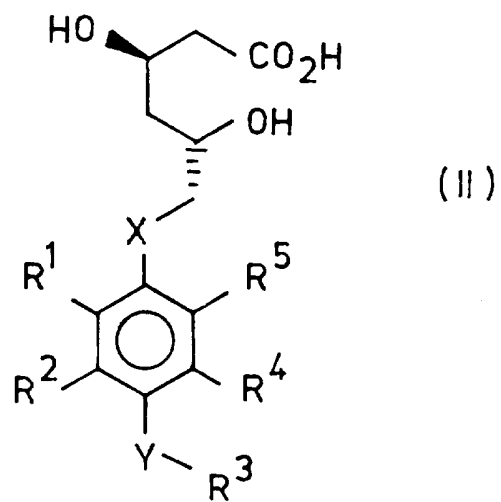
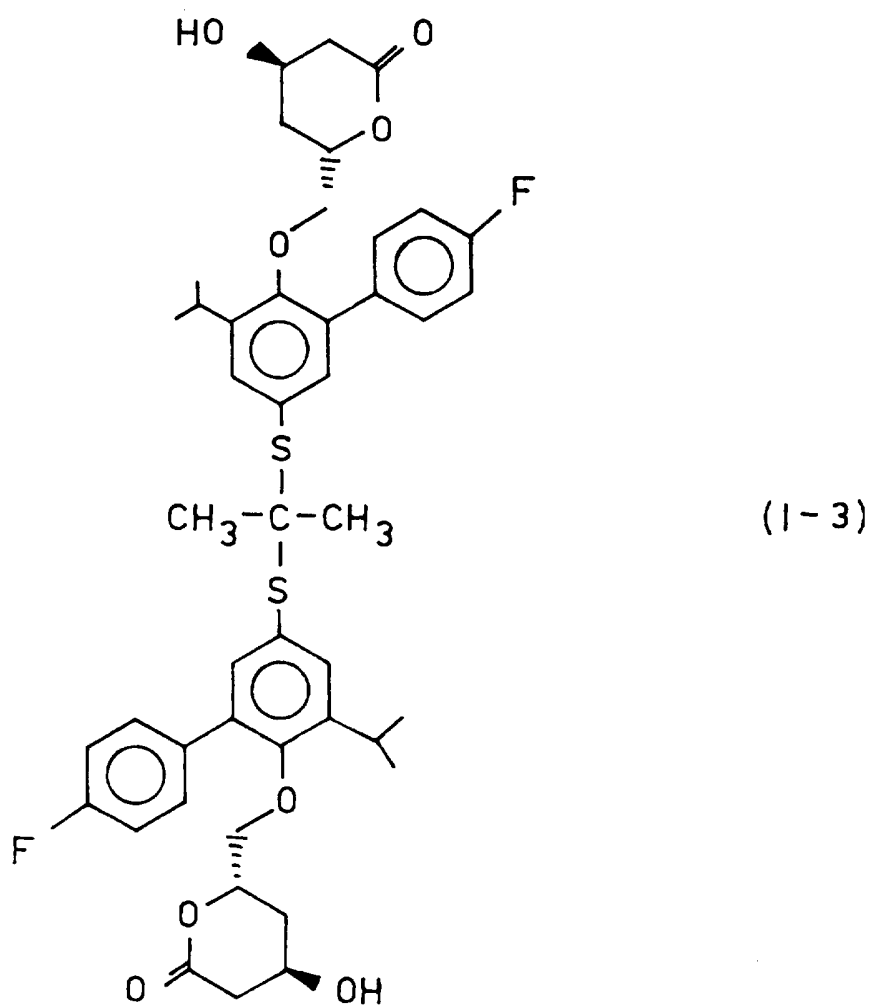
X, Y, R¹, R², R³, R⁴ és R⁵ jelentése az 1. igénypontban megadott,

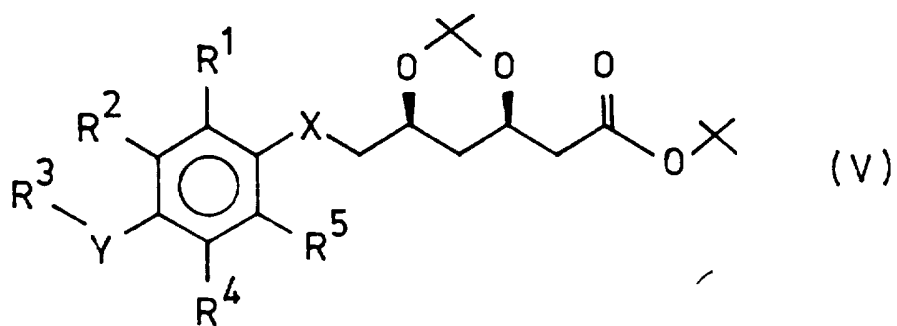
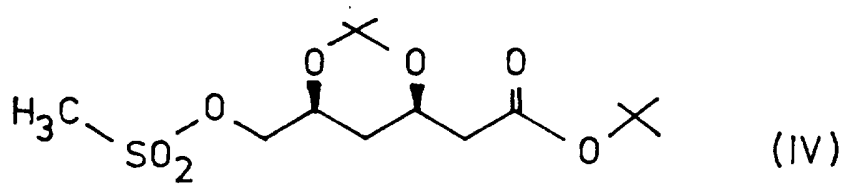
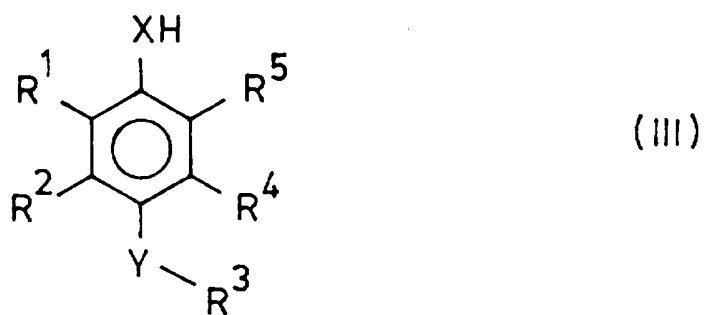
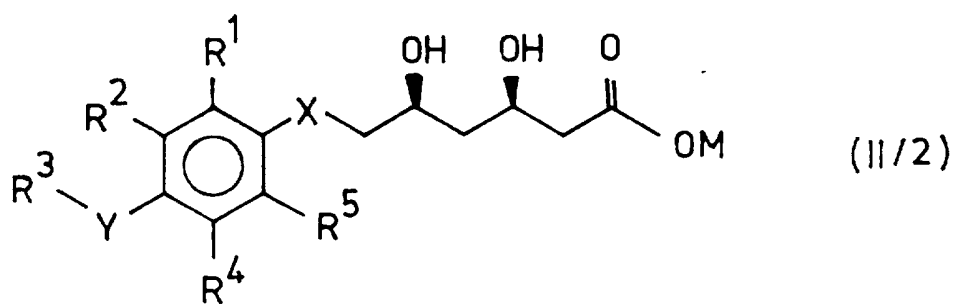
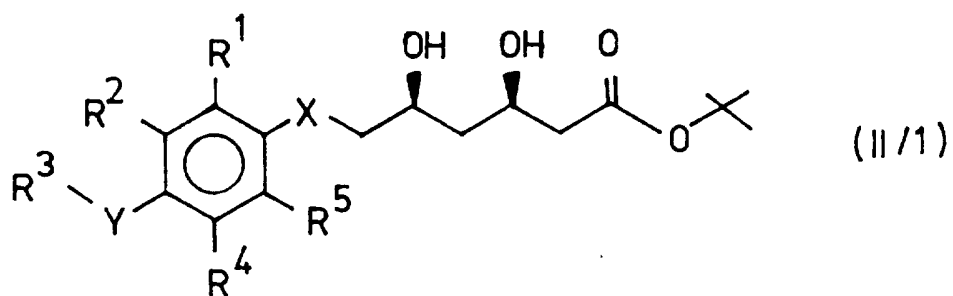
vagy a megfelelő (II) általános képletű dihidroxi-karbonsav-származékot, ezek bázissal képzett farmakológiai-lag alkalmazható sóját vagy farmakológiai-lag alkalmazható

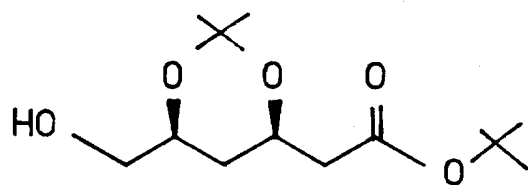
észtérét gyógyszerészeti célra alkalmas hordozóanyaggal és/vagy egyéb gyógyszerészeti segédanyaggal keverjük össze, és a keveréket gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.



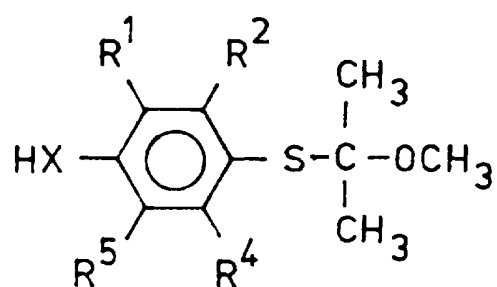




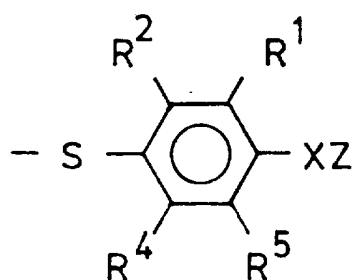




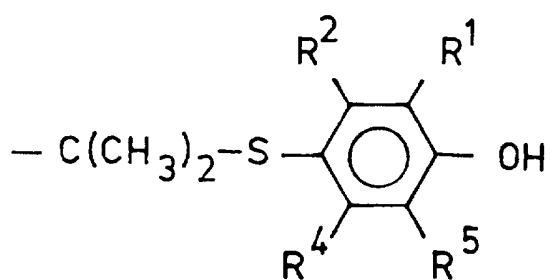
(VI)



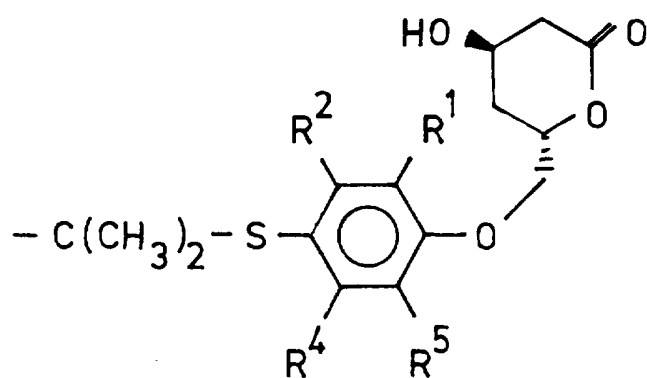
(XI)



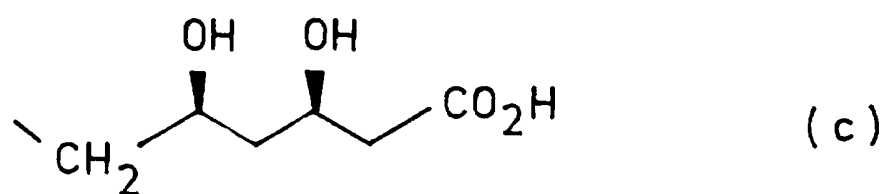
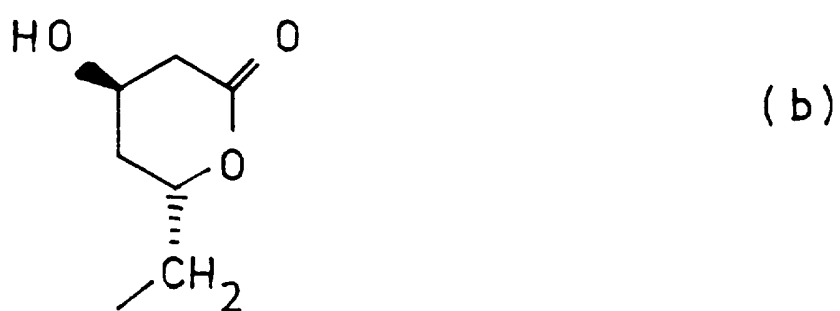
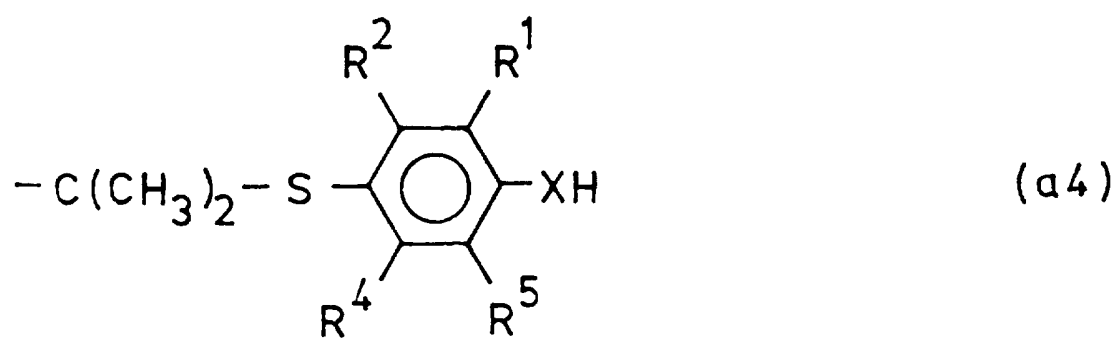
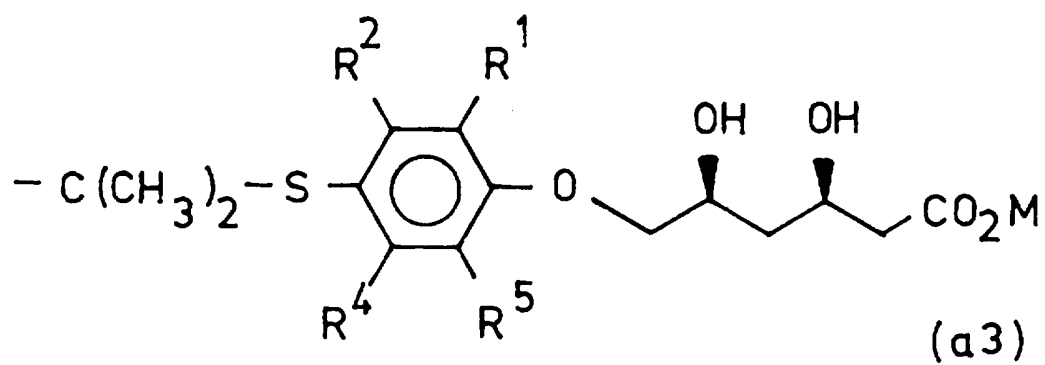
(a)



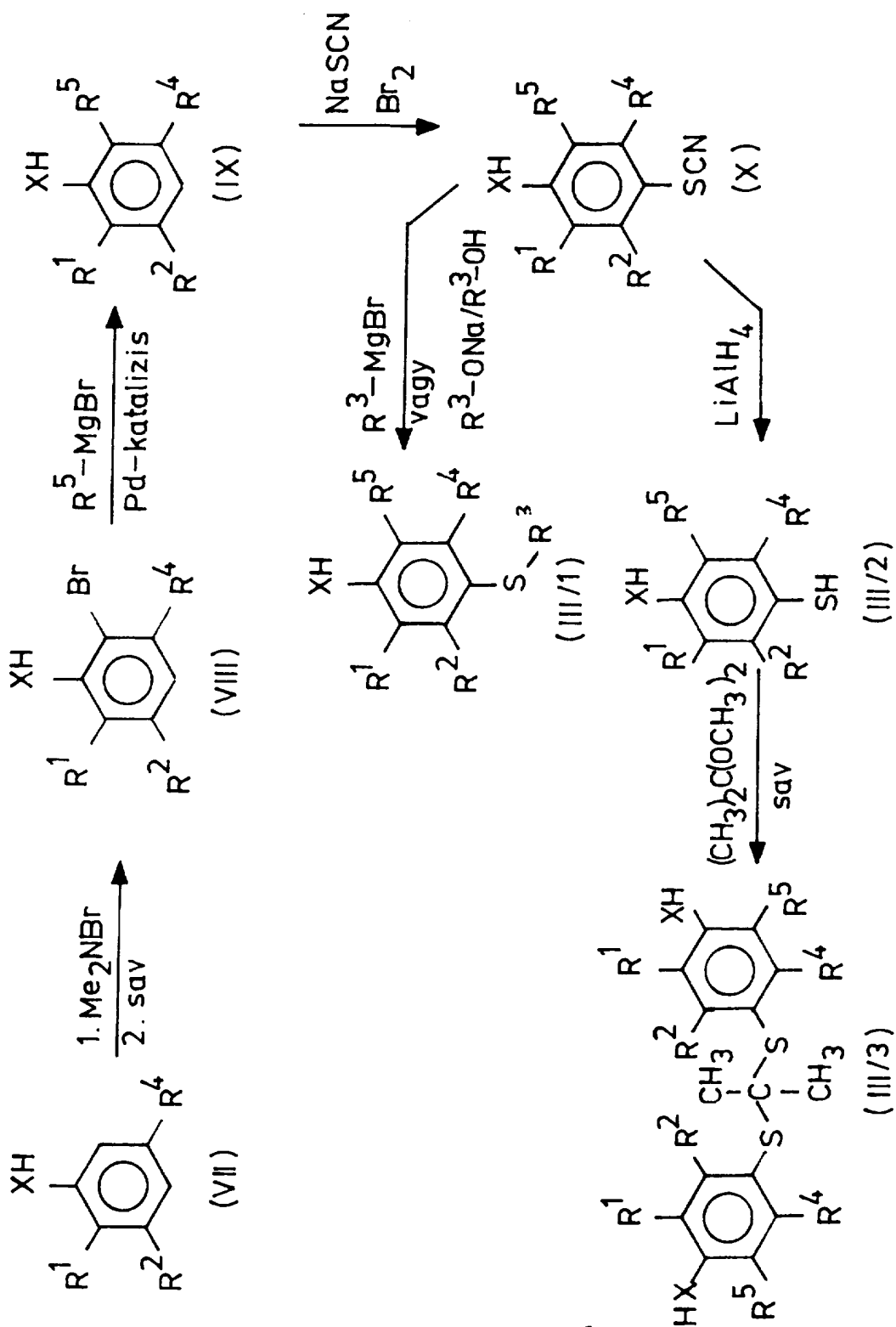
(a1)



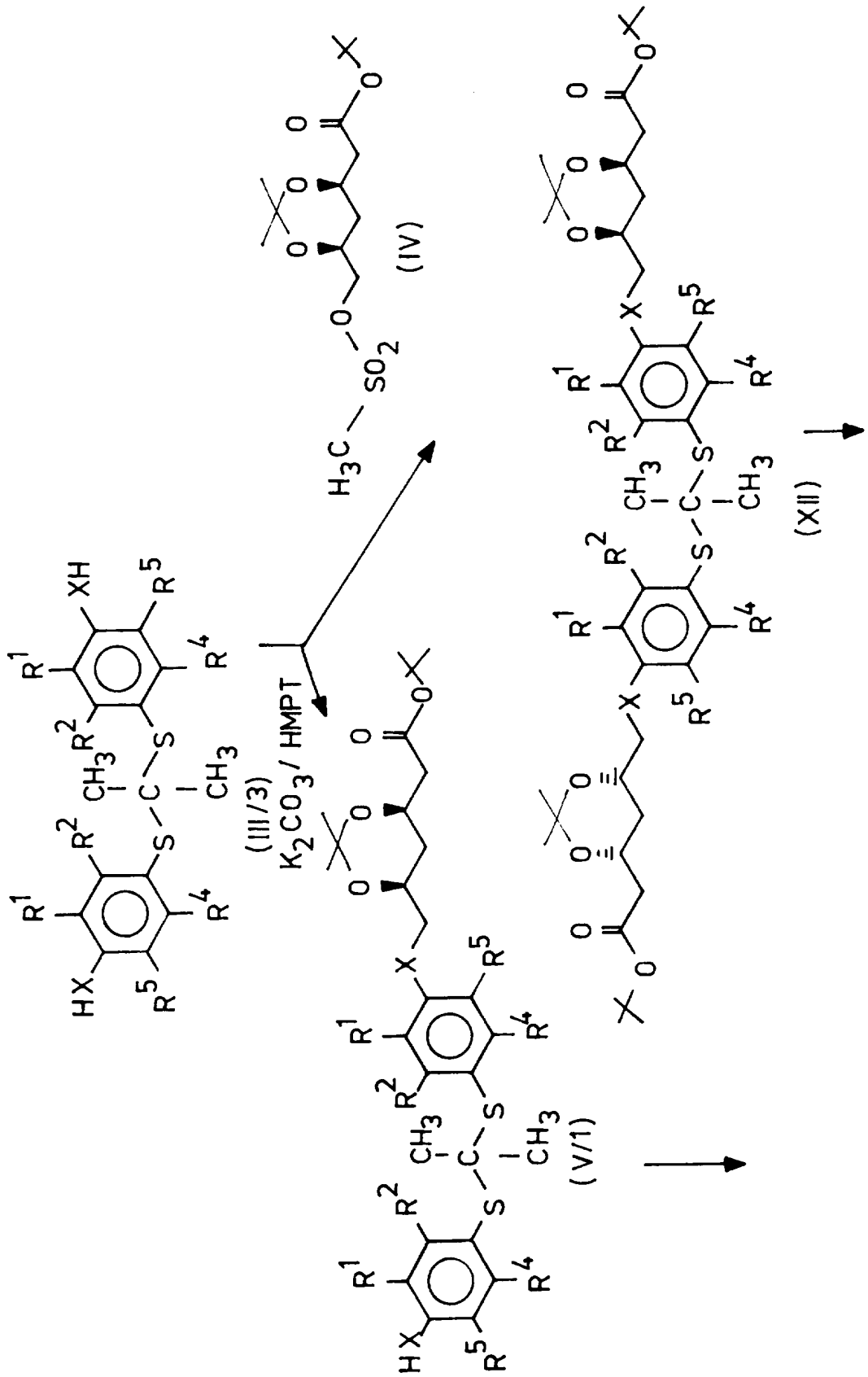
(a2)



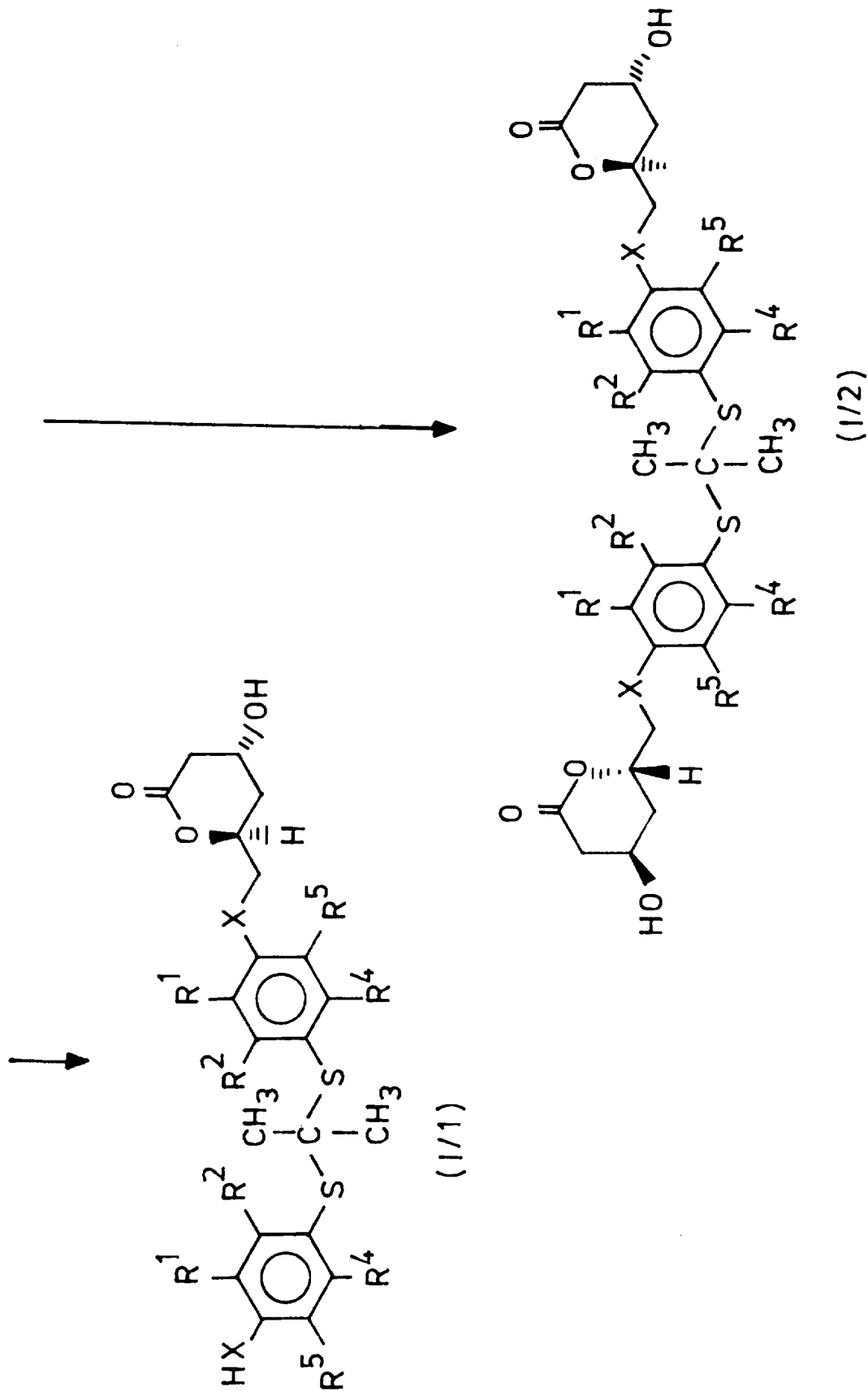
A reakcióvázlat



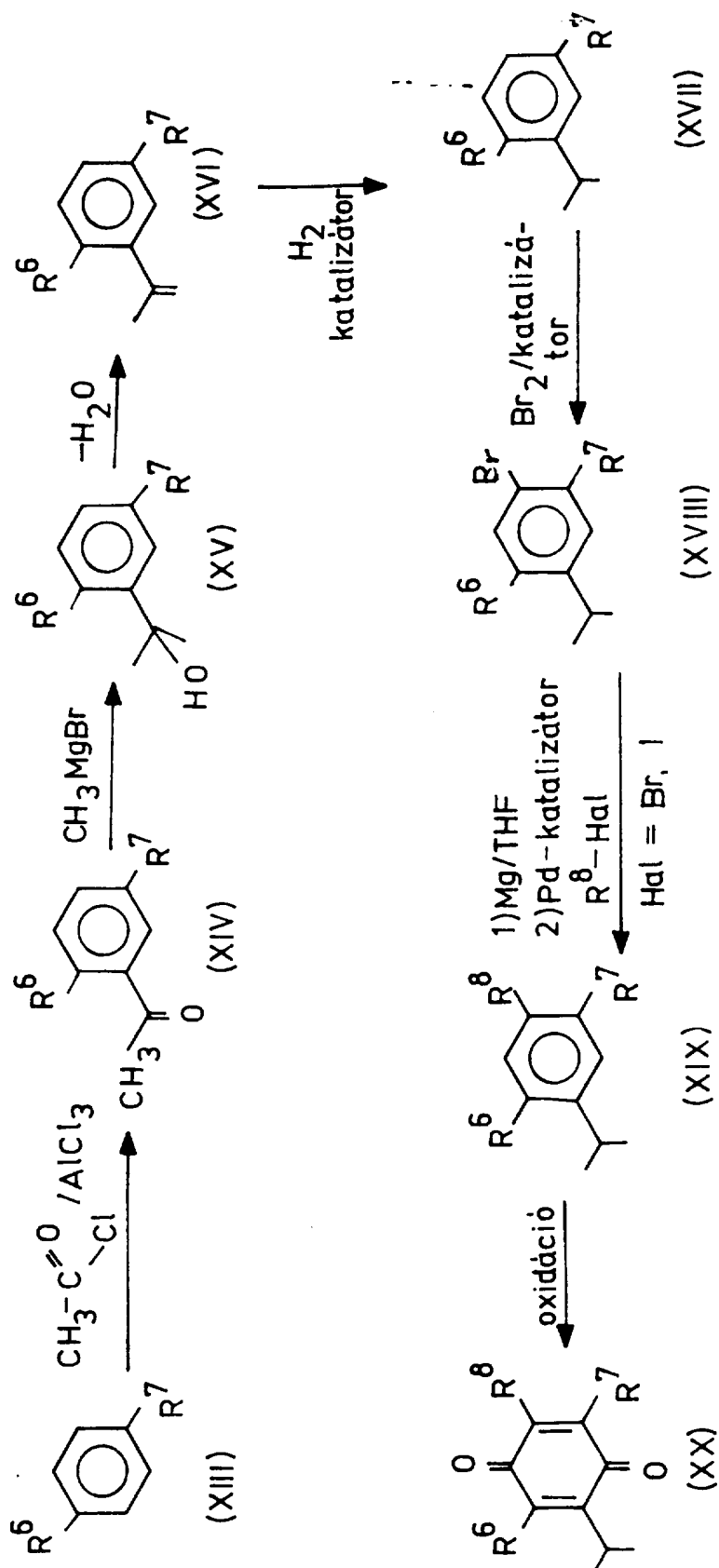
B reakcióvázlat

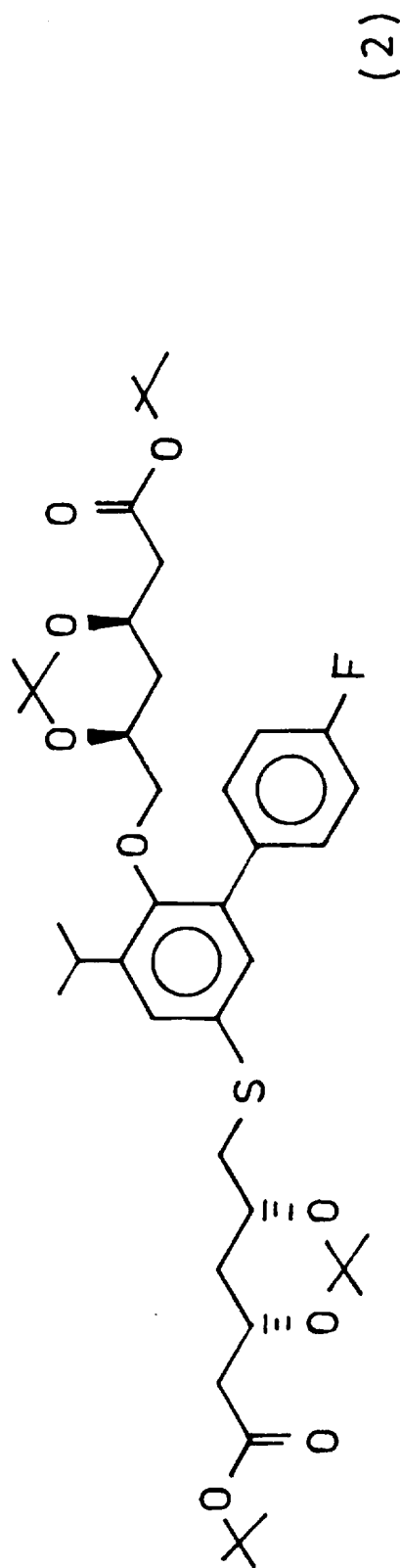
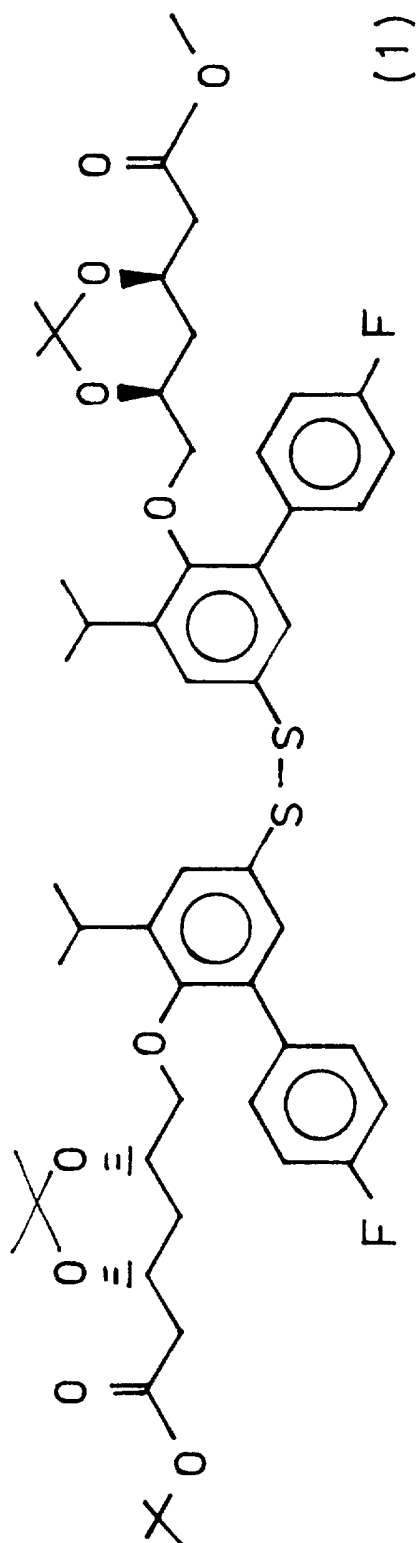


B reakcióvázlat folyt.

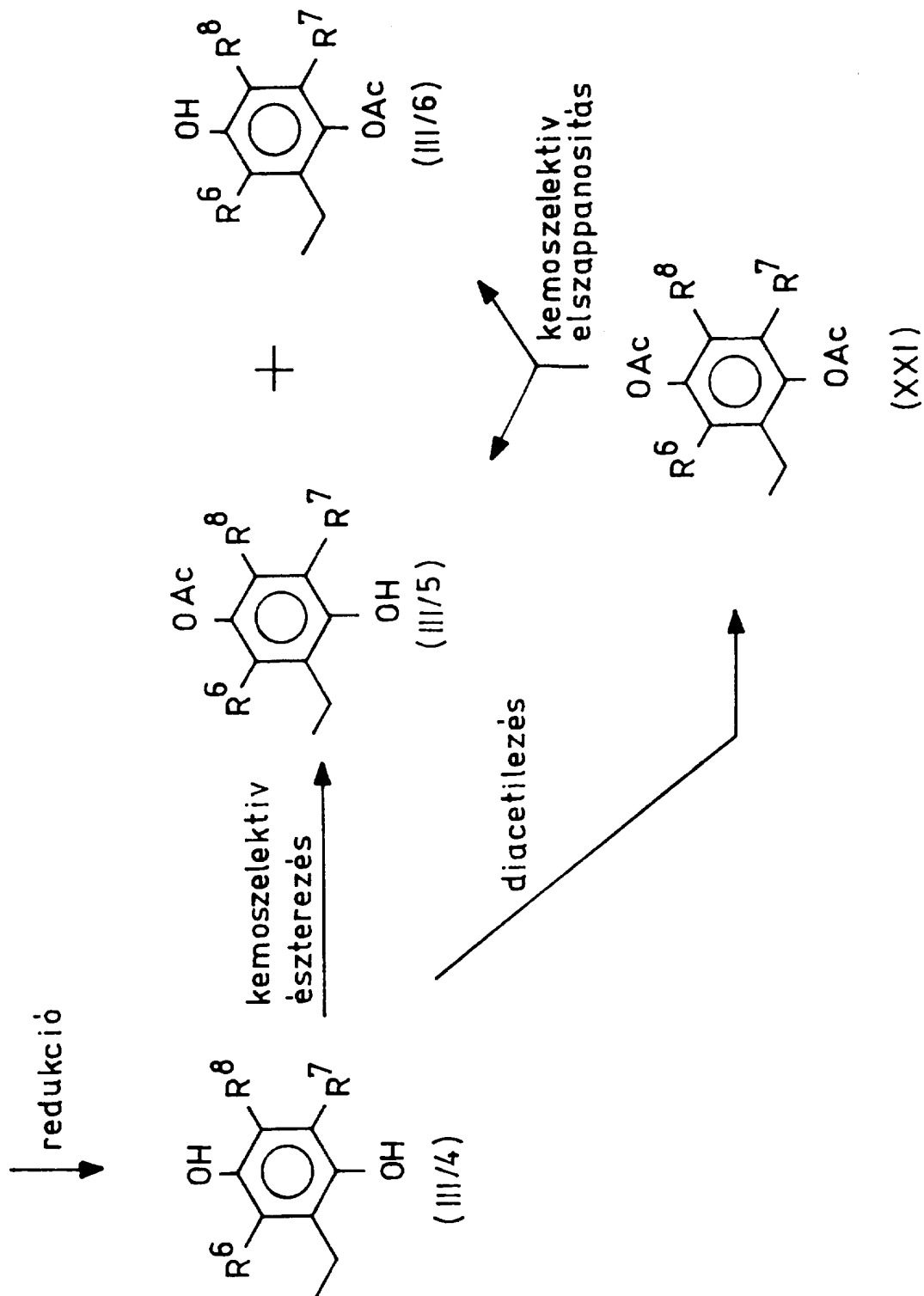


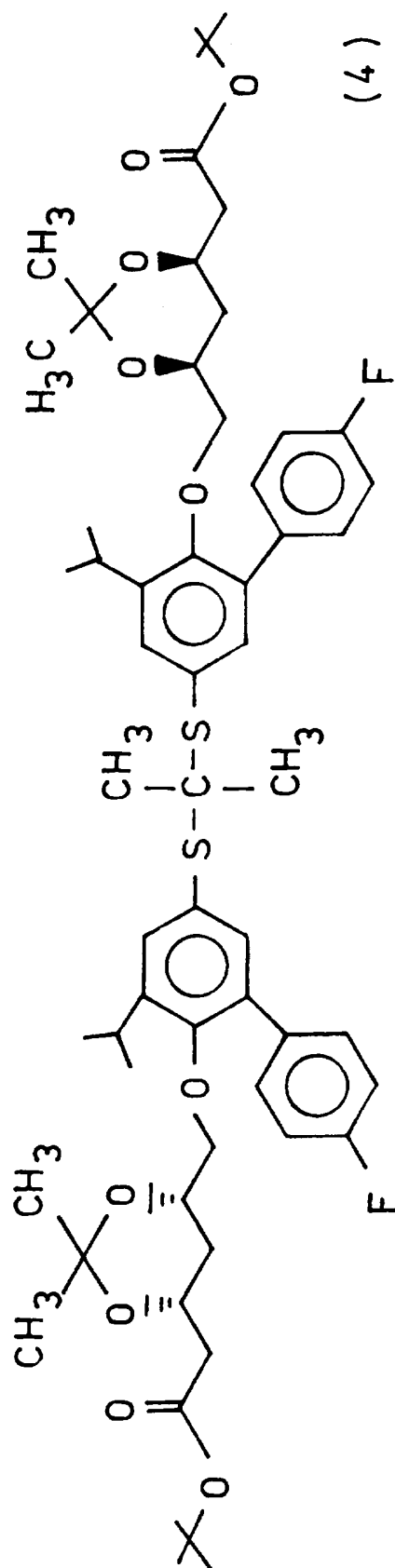
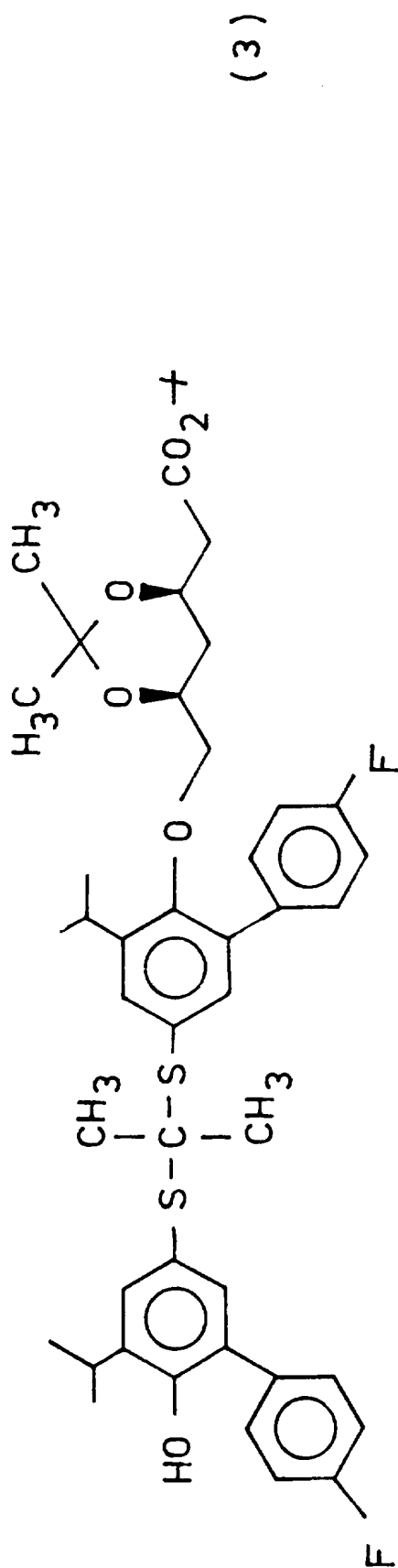
C reakcióvázlat

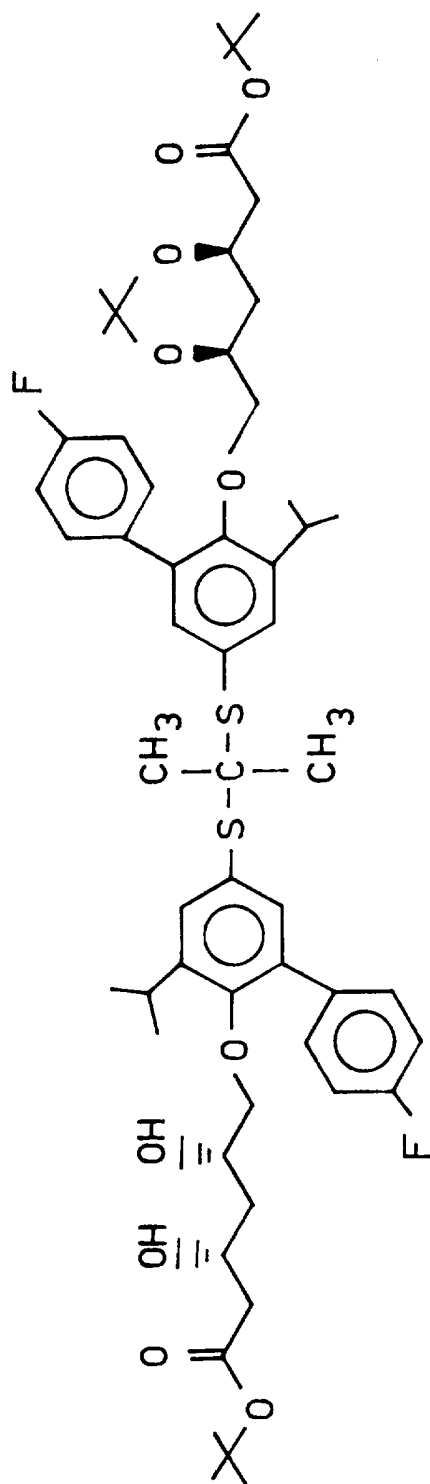




C reakcióvázlat folyt.







(5)