



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 208 601** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 C 39/21, 39/15, 33/26,**
33/28, 43/166, 217/86, A 61 K
31/05, 31/045, 31/075, 31/085, 7/48

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

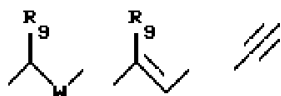
(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 2001115100/04, 28.10.1999
(24) Дата начала действия патента: 28.10.1999
(30) Приоритет: 02.11.1998 FR 98/13747
(46) Дата публикации: 20.07.2003
(56) Ссылки: EP 776881 A1, 04.06.1997. EP 850909 A1, 01.07.1998. EP 410742 A1, 30.01.1991. RU 2060731 C, 27.05.1996.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 04.06.2001
(86) Заявка РСТ: FR 99/02637 (28.10.1999)
(87) Публикация РСТ: WO 00/26167 (11.05.2000)
(98) Адрес для переписки: 129010, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", пат.пов. Н.Г.Лебедевой, рег.№ 112

(71) Заявитель: ГАЛДЕРМА РЕСЕРЧ ЭНД ДЕВЕЛОПМЕНТ, С.Н.С. (FR)
(72) Изобретатель: БЕРНАРДОН Жан-Мишель (FR)
(73) Патентообладатель: ГАЛДЕРМА РЕСЕРЧ ЭНД ДЕВЕЛОПМЕНТ, С.Н.С. (FR)
(74) Патентный поверенный: Лебедева Наталья Георгиевна

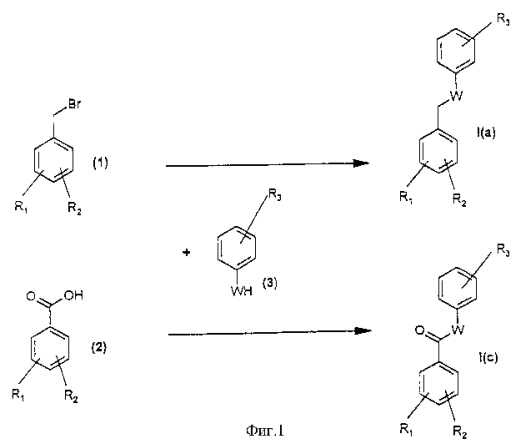
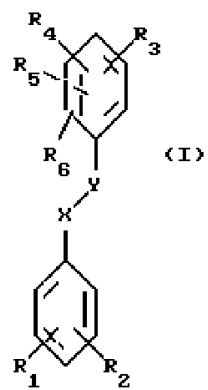
(54) **БИАРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ И КОСМЕТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИИ**

(57) Описываются биароматические соединения общей формулы I, где R₁ - атом водорода или радикал -(CH₂)_n-OR₇, R₂ - радикал-(CH₂)_n-OR₈, -X-Y - связь, выбранная из связей



могут быть связаны как слева направо, так и справа налево, R₃ - цепь, имеющая 4-8 атомов углерода, замещенная одной или несколькими гидроксильными группами, причем гидроксильные группы могут быть защищены в форме группы метокси, и возможно, кроме того, могут быть замещены одной или несколькими группами низшего алкила и/или в которой один или несколько атомов углерода цепи могут быть заменены одним или несколькими атомами кислорода или азота, при этом атомы азота могут быть при необходимости замещены радикалами низшего алкила, и/или в которой одна или несколько ординарных связей цепи заменены одной или несколькими двойными связями или двойной связью и тройной связью,

R₃ находится на бензольном цикле в пара- или метаположении к связи X-Y, R₄, R₅, R₆, одинаковые или различные, означают атом водорода, низший алкил, радикал -OR₁₀, n равно 0 или 1, R₇ и R₈ - водород, R₉ - водород или низший алкил, W - атом кислорода, серы, радикал -CH₂- или радикал NH-, замещенный низшим алкилом, R₁₀ - низший алкил, и оптические или геометрические изомеры указанных соединений. Описываются также фармацевтическая композиция, обладающая агонистической активностью в отношении рецепторов витамина D, и косметическая композиция для ухода за телом или волосами на основе указанных соединений. Технический результат - разработка новых соединений, которые проявляют селективную активность в отношении пролиферации и дифференцировки клеток. 3 с. и 6 з.п. ф-лы, 4 ил., 2 табл.





RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 208 601** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 C 39/21, 39/15, 33/26, 33/28, 43/166, 217/86, A 61 K 31/05, 31/045, 31/075, 31/085, 7/48**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

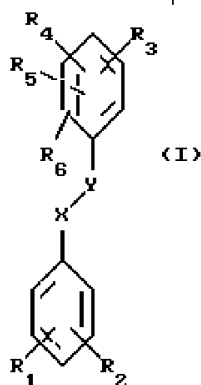
(21), (22) Application: 2001115100/04, 28.10.1999
(24) Effective date for property rights: 28.10.1999
(30) Priority: 02.11.1998 FR 98/13747
(46) Date of publication: 20.07.2003
(85) Commencement of national phase: 04.06.2001
(86) PCT application: FR 99/02637 (28.10.1999)
(87) PCT publication: WO 00/26167 (11.05.2000)
(98) Mail address: 129010, Moskva, ul.B.Spaskaja, 25, str.3, OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery", pat.pov. N.G.Lebedevoj, reg.№ 112

(71) Applicant: GALDERMA RESERCh EhND DEVELOPMENT, S.N.S. (FR)
(72) Inventor: BERNARDON Zhan-Mishel' (FR)
(73) Proprietor: GALDERMA RESERCh EhND DEVELOPMENT, S.N.S. (FR)
(74) Representative: Lebedeva Natal'ja Georgievna

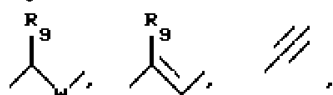
(54) **BIAROMATIC COMPOUNDS, PHARMACEUTICAL AND COSMETIC COMPOSITIONS**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, cosmetics, pharmacy. SUBSTANCE: invention describes biaromatic compounds of the general formula (I) where R_1 means hydrogen



atom or radical $-(CH_2)_n-OR_7$, R_2 means radical $-(CH_2)_n-OR_8$, $-X-Y$ means a bond taken among linkages

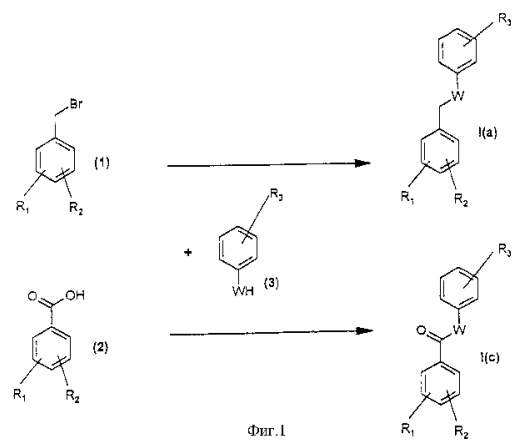


can be bound both from the left to the right and from to the right to the left; R_3 means chain comprising 4-8 carbon atoms substituted with one or some hydroxyl groups being hydroxyl

groups can be protected as methoxy-group and, possibly and except for, they can be substituted with one or some groups of lower alkyl and/or where one or some carbon atoms in chain can be replaced with one or some oxygen or nitrogen atoms. If necessary, nitrogen atoms can be substituted with radicals of lower alkyl and/or where one or some single bonds in chain are replaced with one or some double bonds or with double and triple bond; R_3 is in benzene cycle at para- or meta-position to the bond $X-Y$; R_4 , R_5 , R_6 , are similar or different and mean hydrogen atom, lower alkyl, radical $-OR_{10}$, $n = 0$ or 1 ; R_7 and R_8 mean hydrogen atom; R_9 means hydrogen atom or lower alkyl; W means oxygen, sulfur atom, radical $-CH_2-$ or radical NH substituted with lower alkyl; R_{10} - means lower alkyl, and optical or geometrical isomers of indicated compounds. Invention describes also pharmaceutical composition eliciting agonistic activity with respect to receptors of vitamin D and cosmetic composition used for care body or hair based on indicated compounds. Invention provides the development of novel compounds that elicit selective activity with respect to proliferation and differentiation of cells. EFFECT: valuable properties of composition. 9 cl, 4 dwg, 2 tbl

RU 2 208 601 C2

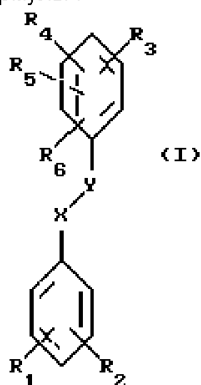
RU 2 208 601 C2



Текст описания в факсимильном виде (см. графическую часть).

Формула изобретения:

1. Биароматические соединения общей формулы I

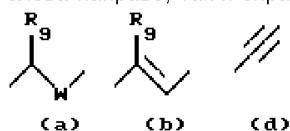


в которой R₁ означает атом водорода или радикал $-(CH_2)_n-OR_7$;

R₂ означает радикал $-(CH_2)_n-OR_8$;

n, R₇ и R₈ имеют значение, указанное ниже;

-X-Y означает связь, выбранную из связей формул (a)-(d), которые могут быть связаны как слева направо, так и справа налево:



где R₉ и W имеют значение, указанное ниже;

R₃ означает цепь, имеющую 4-8 атомов углерода, замещенную одной или несколькими гидроксильными группами, причем гидроксильные группы могут быть защищены в форме группы метокси и, возможно, кроме того, может быть замещена одной или несколькими группами низшего алкила и/или в которой один или несколько атомов углерода цепи могут быть заменены одним или несколькими атомами кислорода или азота, при этом атомы азота могут быть при необходимости замещены радикалами низшего алкила, и/или в которой одна или несколько ординарных связей цепи заменены одной или несколькими двойными связями или двойной связью и тройной связью;

R₃ находится на бензольном цикле в пара- или метоположении к связи X-Y;

R₄, R₅ и R₆, одинаковые или различные, означают атом водорода, низший алкил, радикал $-OR_{10}$, где R₁₀ имеет значение, указанное ниже;

n равно 0 или 1;

R₇ и R₈ означают атом водорода;

R₉ означает атом водорода или радикал низший алкил;

W означает атом кислорода, серы, радикал $-CH_2-$ или радикал $NH-$, замещенный низшим алкилом;

R₁₀ означает низший алкил, и оптические или геометрические изомеры указанных соединений.

2. Соединения по п.1, отличающиеся тем, что низшие алкильные радикалы выбирают из метила, этила, третбутила и гексила.

3. Соединения по п.1, отличающиеся тем, что они выбраны из группы, состоящей из:

3-гидроксиметил-5-{2-[3-(5-гидрокси-5-мети

лгексил)-фенил]винил}фенола;

3-гидроксиметил-5-(2-[3-(6-гидрокси-6-метилгептил)-фенил]винил)фенола;

3-[3-(5-гидрокси-1,5-диметилгексил)феноксиметил]-5-гидроксиметилфенола;

6-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-2-метил-гепта-3,5-диен-2-ола;

6-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-2-метил-гексан-2-ола;

6-[3-(3,4-бисгидроксиметилфеноксиметил)фенил]-2-метил-гептан-2-ола;

1-[3-(3,4-бисгидроксиметилфеноксиметил)фенил]-3-этилоктан-3-ола;

5-(2-[4-(5-гидрокси-5-метилгексил)фенил]винил)бензол-1,3-диола;

5-(2-[4-(5-гидрокси-5-метилгексил)фенил]этил)бензол-1,3-диола;

5-(2-(4-(6-гидрокси-6-метилгептил)фенил)винил)бензол-1,3-диола;

5-{2-[3-(6-гидрокси-6-метилгептил)фенил]винил}бензол-1,3-диола;

5-{2-[4-(6-гидрокси-6-метилгептил)фенил]этил}бензол-1,3-диола;

5-(2-[3-(6-гидрокси-6-метилгептил)фенил]этил)бензол-1,3-диола;

2-гидроксиметил-4-{2-[3-(5-гидрокси-5-метилгексил)-фенил]винил}фенола;

2-гидроксиметил-4-(2-[4-(5-гидрокси-5-метилгексил)-фенил]винил)фенола;

2-гидроксиметил-4-{2-[3-(6-гидрокси-6-метилгептил)-фенил]винил}фенола;

2-гидроксиметил-4-(2-[4-(6-гидрокси-6-метилгептил)-фенил]винил)фенола;

2-гидроксиметил-4-{2-[3-(5-гидрокси-5-метилгептил)-фенил]этил}фенола;

2-гидроксиметил-4-(2-[4-(5-гидрокси-5-метилгексил)-фенил]этил)фенола;

2-гидроксиметил-4-{2-[3-(6-гидрокси-6-метилгептил)-фенил]этил}фенола;

2-гидроксиметил-4-(2-[4-(6-гидрокси-6-метилгептил)-фенил]этил)фенола;

2-гидроксиметил-5-(2-[4-(5-гидрокси-5-метилгексил)-фенил]винил)фенола;

6-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-2-метилгептан-2-ола;

4-[3-(5-гидрокси-1,5-диметилгексил)феноксиметил]-2-гидроксиметилфенола;

6-{3-[2-(3,4-бисгидроксиметилфенил)винил]фенил}-2-метилгексан-2-ола;

7-(4-[2-(3,4-бисгидроксиметилфенил)винил]фенил)-2-метилгептан-2-ола;

6-{4-[2-(3,4-бисгидроксиметилфенил)винил]фенил}-2-метилгексан-2-ола;

5-{2-[3-(6-гидрокси-6-метилгептил)фенил]-1-метилвинил}бензол-1,3-диола;

5-(2-[3-(5-гидрокси-5-метилгексил)фенил]винил)бензол-1,3-диола;

5-[3-(6-гидрокси-6-метилгептил)феноксиметил]бензол-1,3-диола;

5-{2-[3-(7-гидрокси-7-метилокт-1-енил)фенил]винил}бензол-1,3-диола;

5-(2-[3-(7-гидрокси-7-метилоктил)фенил]винил)бензол-1,3-диола;

4-(2-[3-(6-гидрокси-6-метилгептил)фенил]винил)бензол-1,2-диола;

3-{2-[3-(6-гидрокси-6-метилгептил)фенил]винил}фенола;

6-{3-[2-(3,5-бисгидроксиметилфенил)винил]фенил}-2-метилгексан-2-ола;

3-{2-[3-(7-гидрокси-7-метилоктил)фенил]винил}фенола;

7-(3-[2-(3,5-бисгидроксиметилфенил)винил]фенил)-2-метилгептан-2-ола;

7-(3-[2-(3,4-бисгидроксиметилфенил)винил]фенил)-2-метилгептан-2-ола;

7-{3-[2-(4-гидроксиметилфенил)винил]фенил}-2-метилгептан-2-ола;
 4-{2-[3-(7-гидрокси-7-метилокт-1-енил)фенил]винил}-бензол-1,2-диола;
 7-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенилэтинил)фенил]-2-метилгептан-2-ола;
 5-(2-[3-(6-гидрокси-6-метилгепт-1-енил)фенил]-винил)бензол-1,3-диола;
 5-{2-[3-(7-этил-7-гидроксинон-1-енил)фенил]-винил}бензол-1,3-диола;
 5-{2-[3-(7-гидрокси-1-метокси-1,7-диметилоктил)фенил]-винил}бензол-1,3-диола;
 5-{2-[3-(6-гидрокси-1-метокси-1,6-диметилгептил)фенил]-винил}бензол-1,3-диола;
 5-{2-[3-(5-гидроксипентил)фенил]винил}бензол-1,3-диола;
 5-(2-[3-(5-гидрокси-6-метилгептил)фенил]винил)бензол-1,3-диола;
 5-{2-[3-(6-гидрокси-7-метилоктил)фенил]винил}бензол-1,3-диола;
 5-(2-[3-(5-гидрокси-6-метилгепт-1-енил)фенил]винил)бензол-1,3-диола;
 5-(2-[3-(6-гидрокси-7-метилокт-1-енил)фенил]винил)-бензол-1,3-диола;
 5-{2-[3-(1,6-дигидрокси-1,6-диметилгептил)фенил]-винил}бензол-1,3-диола;
 5-{2-[3-(6-гидрокси-1,6-диметилгепт-1-енил)фенил]-винил}бензол-1,3-диола;
 6-{3-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]метиламино}-2-метилгексан-2-ола;
 5-{3-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]метиламино}-2-метилпентан-2-ола;
 6-{3-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]метиламино}-3-этилгексан-3-ола;
 7-{3-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]метиламино}-3-этилгептан-3-ола;
 5-{3-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]этиламино}-2-метилпентан-2-ола;
 6-{3-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]амино}-3-этилгексан-3-ола;
 7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этил-3-октанола;
 (4E, 6E)-7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилокта-4,6-диен-3-ола;
 (4E, 6Z)-7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилокта-4,6-диен-3-ола;
 7-[4-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этил-3-октанола;
 (4E, 6E)-7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилнона-4,6-диен-3-ола;
 (4E, 6Z)-7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилнона-4,6-диен-3-ола;
 (E)-6-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-2-метилгепт-3-ен-2-ола;
 (E)-7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилокт-4-ен-3-ола;
 (E)-7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилокт-6-ен-3-ола;
 (Z)-7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилокт-6-ен-3-ола;
 (E)-8-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-2-метилнон-7-ен-2-ола;
 (Z)-8-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-2-метилнон-7-ен-2-ола;

фенил]-2-метилнон-7-ен-2-ола;
 (E)-9-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилдец-8-ен-3-ола;
 (Z)-9-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилдец-8-ен-3-ола;
 8-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-2-метилнонан-2-ола;
 9-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилдекан-3-ола;
 (E)-7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилокт-6-ен-4-ин-3-ола;
 (3E, 5E)-7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-2,7-диметилakta-3,5-диен-2-ола;
 (4E, 6E)-7-[3-(3,4-бисгидроксиметилфеноксиметил)фенил]-3-этилокта-4,6-диен-3-ола;
 (3E, 5E)-6-[3-(3,4-бисгидроксиметилфеноксиметил)фенил]-2-метилгепта-3,5-диен-2-ола;
 (Z)-7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилнон-6-ен-3-ола;
 (Z)-6-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-2-метилокт-5-ен-2-ола;
 (Z)-7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилдец-6-ен-3-ола;
 (Z)-6-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-2-метилнон-5-ен-2-ола;
 (Z)-8-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилнон-7-ен-3-ола;
 (E)-8-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилнон-7-ен-3-ола;
 8-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилнонан-3-ола;
 7-[5-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)-2-метоксифенил]-3-этилнона-4,6-диен-3-ола;
 1-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]этанон-0-(2-гидрокси-2-метилпропил)оксима;
 1-{1-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]прокси}-3-этилпентан-3-ола;
 (E)-7-[3-(3,4-бисгидроксиметилфеноксиметил)фенил]-3-этилнон-6-ен-3-ола;
 (E)-7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилсульфанил)фенил]-3-этилокт-6-ен-3-ола;
 (E)-7-{3-[(3,4-бисгидроксиметилбензил)метиламино]фенил}-3-этилокт-6-ен-3-ола;
 (E)-6-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этил-6-метилгепт-4-ен-3-ола;
 7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этил-7-метилоктан-3-ола;
 (E)-3-этил-7-[3-(4-гидроксиметилфеноксиметил)фенил]нон-6-ен-3-ола;
 (E)-3-этил-7-[(E)-3-(3-гидроксиметил-4-метилфеноксиметил)фенил]нон-6-ен-3-ола;
 (E)-7-[3-(3,4-бисгидроксиметилфеноксиметил)фенил]-3-этилокт-6-ен-3-ола;
 (E)-3-этил-7-[3-(3-гидроксиметилфеноксиметил)фенил]нон-6-ен-3-ола;
 (E)-3-этил-7-[3-(4-гидроксиметилфеноксиметил)фенил]нон-6-ен-3-ола.
 4. Соединения по п.1, отличающиеся тем, что они имеют по меньшей мере одну, предпочтительно все следующие характеристики: R₁ означает радикал -(CH₂)_nOH; R₂ означает радикал -(CH₂)_nOH; X-Y означает связывающий фрагмент формулы (а); R₃ означает цепь с 4-8 атомами углерода, замещенную по меньшей мере одним гидроксильной и низшим алкилом.
 5. Соединения по любому из пп.1-4 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения нарушений

пролиферации и/или дифференцировки кератиноцитов и раковых заболеваний.

6. Фармацевтическая композиция, обладающая агонистической активностью в отношении рецепторов витамина Д, отличающаяся тем, что она содержит в фармацевтически приемлемом носителе, по меньшей мере, одно из соединений, определенных в любом из пп.1-5.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что концентрация соединения (соединений) по любому из пп.1-5

составляет 0,001-5 мас.% от общей массы композиции.

8. Косметическая композиция для ухода за телом или волосами, отличающаяся тем, что она содержит в косметически приемлемом носителе, по меньшей мере, одно из соединений, определенных в любом из пп.1-5.

9. Косметическая композиция по п.8, отличающаяся тем, что концентрация соединения (соединений) составляет 0,001-3 мас.% от общей массы композиции.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

-7-

Изобретение относится к биароматическим соединениям, являющимся аналогами витамина Д и представляющим собой ценные промышленные продукты. Изобретение относится к способу их получения, к применению их в фармацевтических композициях, предназначенных для использования в медицине или ветеринарии, а также в косметических композициях.

Соединения согласно изобретению обладают активностью в отношении пролиферации и дифференцировки клеток и могут найти применение при локальном или системном лечении дерматологических (или других) заболеваний, связанных с нарушением кератинизации, заболеваний, в которых присутствует воспалительная и/или иммуноаллергическая компонента и при лечении гиперпролиферации тканей эктодермального происхождения (кожа, эпителий...), имеющей как доброкачественный характер, так и злокачественный. Эти соединения, кроме того, могут быть использованы для борьбы со старением кожи, вызванным воздействием солнца или в связи с возрастом, и для заживления рубцов.

Соединения согласно изобретению можно также использовать в косметических композициях для ухода за телом или волосами.

Витамин Д является основным витамином для профилактики и лечения дефектной минерализации хряща (рахитизм) дефектов кости (остеомалация), а также некоторых форм остеопороза у больных пожилого возраста. Однако, в настоящее время установлено, что функции витамина Д идут гораздо дальше

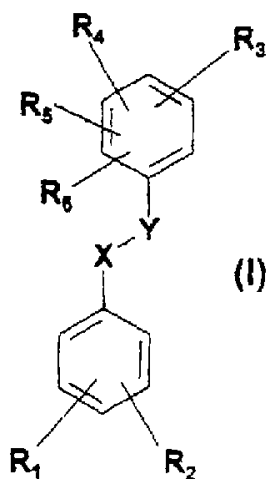
регуляции костного метаболизма и кальциевого гомеостаза. Среди таких функций можно назвать его воздействие на пролиферацию и на дифференцировку клеток и регулирование иммунной защиты. Такие функции позволяют разрабатывать новые терапевтические подходы в области дерматологии, онкологии, а также в области аутоиммунных заболеваний и области трансплантации органов или тканей.

Эффективное терапевтическое лечение наталкивается на проблемы, связанные с токсичностью этого витамина (гиперкальцемия, приводящая иногда к смерти). Некоторые из синтезированных в недавнее время структурных аналогов витамина Д сохраняют только дифференцирующие свойства и не оказывают никакого воздействия на кальциевый метаболизм.

Одной из целей настоящего изобретения является разработка новых соединений - структурных аналогов витамина Д, которые проявляют селективную активность в отношении пролиферации и дифференцировки клеток, но не имеют гиперкальцемирующего характера.

Другой целью настоящего изобретения является разработка новых соединений, являющихся аналогами витамина Д, которые можно было бы синтезировать более легким и, следовательно, более экономичным путем по отношению к тому, что было известно ранее.

Таким образом, настоящее изобретение относится к соединениям, которые могут быть представлены следующей общей формулой (I):

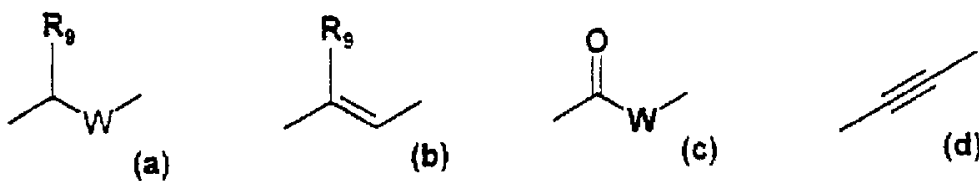


в которой:

R_1 означает атом водорода, метил или радикал $-(CH_2)_n-$ OR₇;

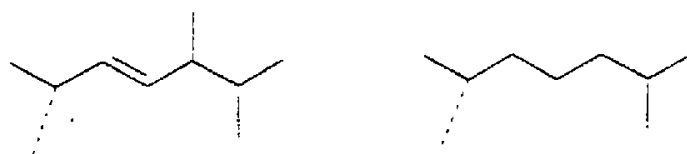
R_2 означает радикал $-(CH_2)_n-OR_8$; причем n , R_7 и R_8 имеют нижеуказанные значения;

X-Y означает связывающий фрагмент, выбираемый из фрагментов следующих формул (a)-(d), которые могут связываться как левым, так и правым концом:



в котором R_9 и W имеют нижеуказанные значения;

R_9 означает цепь витамина D₂ или витамина D₃:



где пунктирные линии означают связь цепи с бензольным

циклом, представленным на фигуре (I),

или

R_3 означает цепь с 4-8 атомами углерода, замещенную одной или несколькими гидроксильными группами, причем гидроксильные группы могут быть защищены в форме ацетокси-, метокси- или этокси-, триметилсилилокси-, трет.-бутил-диметилсилилокси-, тетрагидропиранилоксигруппы, и, кроме того, возможно:

- замещенную одной или несколькими низшими алкильными или циклоалкильными группами; и/или

- замещенную одним или несколькими атомами галогена; и/или

- замещенную одной или несколькими группами CF_3 ; и/или

- в которой один или несколько атомов углерода цепи заменены одним или несколькими атомами кислорода, серы или азота, причем атомы азота, в случае необходимости, могут быть замещены низшими алкильными радикалами; и/или

- в которой одна или несколько ординарных связей цепи заменены одной или несколькими двойными и/или тройными связями;

причем R_3 может находиться в бензольном цикле в пара- или мета-положении к связывающему фрагменту X-Y;

R_4 , R_5 и R_6 , одинаковые или разные, означают атом водорода, низший алкильный радикал, атом галогена, радикал $-OR_{10}$, простой полиэфирный радикал,

причем R_{10} имеет нижеуказанное значение;

причем

n означает 0, 1 или 2;

R₇ и R₈, одинаковые или разные, означают атом водорода, ацетил, триметилсилил, трет.-бутилдиметилсилил, тетрагидропиранил;

R₉ означает атом водорода или низший алкильный радикал;

W означает атом кислорода, серы, радикал -CH₂- или радикал -NH-, который, в случае необходимости, может быть замещен низшим алкильным радикалом;

R₁₀ означает атом водорода или низший алкильный радикал.

Изобретение относится также к оптическим и геометрическим изомерам вышеуказанных соединений формулы (I), а также к их солям в случае, когда X-Y означают связывающий фрагмент формулы (a) и W означает радикал -NH-, возможно замещенный низшим алкильным радикалом.

Если соединения согласно изобретению находятся в форме солей, получаемых путем присоединения кислоты, то речь идет о фармацевтически или косметически приемлемых солях, получаемых путем присоединения неорганической или органической кислоты, в частности, соляной, серной, уксусной, фумаровой, гемиянтарной, малеиновой и миндальной кислоты.

Согласно настоящему изобретению, под низшим алкильным радикалом понимают линейный или разветвленный радикал с 1-6 атомами углерода и предпочтительно метил, этил, изопропил, трет.-бутил и гексил.

Под циклоалкильным радикалом понимают циклический или полициклический алкановый радикал с 3-10 атомами углерода.

Циклоалкил предпочтительно выбирают из адамантила или 1-метилциклогексила.

Под атомом галогена предпочтительно понимают атом фтора, хлора или брома.

Под простым полиэфирным радикалом понимают радикал с 2-5 атомами углерода, прерываемый по меньшей мере двумя атомами кислорода, например, метоксиметокси-, метоксиэтокси- и метоксиэтоксиметокси-радикал.

Из соединений формулы (I), входящих в рамки настоящего изобретения, можно назвать следующие:

3-гидроксиметил-5-{2-[3-(5-гидрокси-5-метилгексил)фенил]винил}фенол;

3-гидроксиметил-5-{2-[3-(6-гидрокси-6-метилгептил)фенил]винил}фенол;

3-[3-(5-гидрокси-1,5-диметилгексил)феноксиметил]-5-гидроксиметилфенол;

6-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-2-метил-гепта-3,5-диен-2-ол;

6-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-2-метил-гексан-2-ол;

6-[3-(3,4-бисгидроксиметилфеноксиметил)фенил]-2-метил-гептан-2-ол;

7-[3-(3,4-бисгидроксиметилфеноксиметил)фенил]-3-этил-октан-3-ол;

5-{2-[4-(5-гидрокси-5-метилгексил)фенил]винил}бензол-1,3-диол;

5-{2-[4-(5-гидрокси-5-метилгексил)фенил]этил}бензол-1,3-диол;

5-{2-[4-(6-гидрокси-6-метилгептил) фенил] винил} бензол-1,3-диол;

5-{2-[3-(6-гидрокси-6-метилгептил) фенил] винил} бензол-1,3-диол;

5-{2-[4-(6-гидрокси-6-метилгептил) фенил] этил} бензол-1,3-диол;

5-{2-[3-(6-гидрокси-6-метилгептил) фенил] этил} бензол-1,3-диол;

2-гидроксиметил-4-{2-[3-(5-гидрокси-5-метилгексил) - фенил] винил} фенол;

2-гидроксиметил-4-{2-[4-(5-гидрокси-5-метилгексил) - фенил] винил} фенол;

2-гидроксиметил-4-{2-[3-(6-гидрокси-6-метилгептил) - фенил] винил} фенол;

2-гидроксиметил-4-{2-[4-(6-гидрокси-6-метилгептил) - фенил] винил} фенол;

2-гидроксиметил-4-{2-[3-(5-гидрокси-5-метилгептил) - фенил] этил} фенол;

2-гидроксиметил-4-{2-[4-(5-гидрокси-5-метилгексил) - фенил] этил} фенол;

2-гидроксиметил-4-{2-[3-(6-гидрокси-6-метилгептил) - фенил] этил} фенол;

2-гидроксиметил-4-{2-[4-(6-гидрокси-6-метилгептил) - фенил] этил} фенол;

2-гидроксиметил-5-{2-[4-(5-гидрокси-5-метилгексил) - фенил] винил} фенол;

6-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси) фенил]-2-метилгептан-2-ол;

4- [3- (5-гидрокси-1, 5-диметилгексил) феноксиметил] -2-
гидроксиметилфенол;

6- {3- [2- (3, 4-бисгидроксиметилфенил) винил] фенил} -2-
метилгексан-2-ол;

7- {4- [2- (3, 4-бисгидроксиметилфенил) винил] фенил} -2-
метилгептан-2-ол;

6- {4- [2- (3, 4-бисгидроксиметилфенил) винил] фенил} -2-
метилгексан-2-ол;

5- {2- [3- (6-гидрокси-6-метилгептил) фенил] -1-метилвинил} -
бензол-1, 3-диол;

5- {2- [3- (5-гидрокси-5-метилгексил) фенил] винил} бензол-
1, 3-диол;

5- [3- (6-гидрокси-6-метилгептил) феноксиметил] бензол-1, 3-
диол;

5- {2- [3- (7-гидрокси-7-метилокт-1-енил) фенил] винил} -
бензол-1, 3-диол;

5- {2- [3- (7-гидрокси-7-метилоктил) фенил] винил} бензол-1, 3-
диол;

4- {2- [3- (6-гидрокси-6-метилгептил) фенил] винил} бензол-
1, 2-диол;

3- {2- [3- (6-гидрокси-6-метилгептил) фенил] винил} фенол;

6- {3- [2- (3, 5-бисгидроксиметилфенил) винил] фенил} -2-
метилгексан-2-ол;

3- {2- [3- (7-гидрокси-7-метилоктил) фенил] винил} фенол;

7- {3- [2- (3, 5-бисгидроксиметилфенил) винил] фенил} -2-
метилгептан-2-ол;

7- {3- [2- (3, 4-бисгидроксиметилфенил) винил] фенил} -2-
метилгептан-2-ол;

7-{3-[2-(4-гидроксиметилфенил)винил]фенил}-2-метил-
гептан-2-ол;

4-{2-[3-(7-гидрокси-7-метилокт-1-енил)фенил]винил}-
бензол-1,2-диол;

7-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенилэтинил)фенил]-2-метил-
гептан-2-ол;

5-{2-[3-(6-гидрокси-6-метилгеп-1-енил)фенил]винил}-
бензол-1,3-диол;

5-{2-[3-(7-этил-7-гидроксинон-1-енил)фенил]винил}бензол-
1,3-диол;

5-{2-[3-(7-гидрокси-1-метокси-1,7-диметилоктил)фенил]-
винил}бензол-1,3-диол;

5-{2-[3-(6-гидрокси-1-метокси-1,6-диметилгептил)фенил]-
винил}бензол-1,3-диол;

5-{2-[3-(5-гидроксипентил)фенил]винил}бензол-1,3-диол;

5-{2-[3-(5-гидрокси-6-метилгептил)фенил]винил}бензол-
1,3-диол;

5-{2-[3-(6-гидрокси-7-метилоктил)фенил]винил}бензол-1,3-
диол;

5-{2-[3-(5-гидрокси-6-метилгепт-1-енил)фенил]винил}-
бензол-1,3-диол;

5-{2-[3-(6-гидрокси-7-метилокт-1-енил)фенил]винил}-
бензол-1,3-диол;

5-{2-[3-(1,6-дигидрокси-1,6-диметилгептил)фенил]винил}-
бензол-1,3-диол;

5-{2-[3-(6-гидрокси-1,6-диметилгепт-1-енил)фенил]винил}-
бензол-1,3-диол;

6-{[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]метиламино}-

2-метилгексан-2-ол;

5-{ [3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси) фенил] метиламино} -

2-метилпентан-2-ол;

6-{ [3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси) фенил] метиламино} -

3-этилгексан-3-ол;

7-{ [3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси) фенил] метиламино} -

3-этилгептан-3-ол;

5-{ [3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси) фенил] этиламино} -

2-метилпентан-2-ол;

6-{ [3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси) фенил] бензил-
амино} -3-этилгексан-3-ол;

7-{ 3-[2-(3,4-бисгидроксиметилфенил) этил] фенил} -3-
этилокта-4,6-диен-3-ол;

6-{ 3-[2-(3,4-бисгидроксиметилфенил) этил] фенил} -2-
метилгепта-3,5-диен-2-ол;

7-{ 3-[2-(3,4-бисгидроксиметилфенил) винил] фенил} -3-
этилокта-4,6-диен-3-ол;

6-{ 3-[2-(3,4-бисгидроксиметилфенил) винил] фенил} -2-
метилгепта-3,5-диен-2-ол;

7-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенилэтинил) фенил] -3-этилокта-
4,6-диен-3-ол;

7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси) фенил] -3-этил-3-
октанол;

(4E, 6E) -7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси) фенил] -3-
этилокта-4,6-диен-3-ол;

(4E, 6Z) -7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси) фенил] -3-
этилокта-4,6-диен-3-ол;

7-[4-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси) фенил] -3-этил-3-

октанол;

(4E, 6E) -7- [3- (3, 4-бисгидроксиметилбензилокси) фенил] -3-
этилнона-4, 6-диен-3-ол;

(4E, 6Z) -7- [3- (3, 4-бисгидроксиметилбензилокси) фенил] -3-
этилнона-4, 6-диен-3-ол;

(E) -6- [3- (3, 4-бисгидроксиметилбензилокси) фенил] -2-метил-
пепт-3-ен-2-ол;

(E) -7- [3- (3, 4-бисгидроксиметилбензилокси) фенил] -3-
этилокт-4-ен-3-ол;

(E) -7- [3- (3, 4-бисгидроксиметилбензилокси) фенил] -3-
этилокт-6-ен-3-ол;

(Z) -7- [3- (3, 4-бисгидроксиметилбензилокси) фенил] -3-
этилокт-6-ен-3-ол;

(E) -8- [3- (3, 4-бисгидроксиметилбензилокси) фенил] -2-
метилнон-7-ен-2-ол;

(Z) -8- [3- (3, 4-бисгидроксиметилбензилокси) фенил] -2-
метилнон-7-ен-2-ол;

(E) -9- [3- (3, 4-бисгидроксиметилбензилокси) фенил] -3-
этилдец-8-ен-3-ол;

(Z) -9- [3- (3, 4-бисгидроксиметилбензилокси) фенил] -3-
этилдец-8-ен-3-ол;

8- [3- (3, 4-бисгидроксиметилбензилокси) фенил] -2-метил-
нонан-2-ол;

9- [3- (3, 4-бисгидроксиметилбензилокси) фенил] -3-этилдекан-
3-ол;

(E) -7- [3- (3, 4-бисгидроксиметилбензилокси) фенил] -3-
этилокт-6-ен-4-ин-3-ол;

(3E, 5E) -7- [3- (3, 4-бисгидроксиметилбензилокси) фенил] -2, 7-

диметилокта-3,5-диен-2-ол;

(4E,6E)-7-[3-(3,4-бисгидроксиметилфеноксиметил)фенил]-3-этилокта-4,6-диен-3-ол;

(3E,5E)-6-[3-(3,4-бисгидроксиметилфеноксиметил)фенил]-2-метилгепта-3,5-диен-2-ол;

(Z)-7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилнон-6-ен-3-ол;

(Z)-6-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-2-метилокт-5-ен-2-ол;

(Z)-7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилдец-6-ен-3-ол;

(Z)-6-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-2-метилнон-5-ен-2-ол;

(Z)-8-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилнон-7-ен-3-ол;

(E)-8-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилнон-7-ен-3-ол;

8-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилнонан-3-ол;

7-[5-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)-2-метоксифенил]-3-этилнона-4,6-диен-3-ол;

7-[5-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)-2-метилфенил]-3-этилнона-4,6-диен-3-ол;

7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)-5-метоксифенил]-3-этилнона-4,6-диен-3-ол;

7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)-2-метоксифенил]-3-этилнона-4,6-диен-3-ол;

7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)-4-метилфенил]-3-

этилнона-4,6-диен-3-ол;

1-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]этанон-О-(2-гидрокси-2-метилпропил)оксим;

1-{1-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]пропокси}-3-этилпентан-3-ол;

(Е)-7-[3-(3,4-бисгидроксиметилфеноксиметил)фенил]-3-этилнон-6-ен-3-ол;

(Е)-7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилсульфанил)фенил]-3-этилокт-6-ен-3-ол;

(Е)-7-{3-[(3,4-бисгидроксиметилбензил) метиламино] фенил}-3-этилокт-6-ен-3-ол;

(Е)-6-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этил-6-метилгепт-4-ен-3-ол;

7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этил-7-метилоктан-3-ол;

7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3,7-диэтилнонан-3-ол;

(Е)-6-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-1,1,1-трифтор-2-трифторметилокт-5-ен-2-ол;

2-{4-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]гексил}-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

(Е)-7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этил-4,4-дифторнон-6-ен-3-ол;

7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этил-4,4-дифтор-7-метилоктан-3-ол;

(Е)-6-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-2-метилокт-5-ен-3-ол;

(Е)-4-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-1-

циклопропилгекс-3-ен-1-ол;

(E)-7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этил-4-метилнон-6-ен-3-ол;

(E)-7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этил-4-метилдец-6-ен-3-ол;

(4E,6E)-7-[3-(3,4-бисгидроксиметилфеноксиметил)фенил]-3-этилнона-4,6-диен-3-ол;

(4E,6E)-7-{3-[2-(3,4-бисгидроксиметилфенил)этил]фенил}-3-этилнона-4,6-диен-3-ол;

(E)-7-{3-[2-(3,4-бисгидроксиметилфенил)этил]фенил}-3-этилнон-6-ен-3-ол;

(E)-3-этил-7-[3-(3-гидроксиметилфеноксиметил)фенил]нон-6-ен-3-ол;

(E)-3-этил-7-[3-(4-гидроксиметилфеноксиметил)фенил]нон-6-ен-3-ол;

(E)-3-этил-7-[(E)-3-(3-гидроксиметил-4-метилфеноксиметил)фенил]нон-6-ен-3-ол;

(E)-3-этил-7-[(E)-3-(4-гидроксиметил-3-метилфеноксиметил)фенил]нон-6-ен-3-ол;

2-{4-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-4-метилпентил}-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

7-{3-[2-(3,4-бисгидроксиметилфенил)этил]фенил}-3,7-диэтилнонан-3-ол;

7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этил-7-метилоктан-3,4-диол;

7-{3-[2-(3,4-бисгидроксиметилфенил)этил]фенил}-3,7-диэтилнонан-3,4-диол;

7-{3-[2-(3,4-бисгидроксиметилфенил)этил]фенил}-3-этил-7-

метилоктан-3,4-диол;

(E)-4-{3-[2-(3,4-бисгидроксиметилфенил)этил]фенил}-1-циклопропилгекс-3-ен-1-ол;

(4E,6E)-7-{3-[2-(3,4-бисгидроксиметилфенил)этил]фенил}-3-этил-4-метилнона-4,6-диен-3-ол;

(4E,6E)-7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этил-4-метилнона-4,6-диен-3-ол;

(E)-3-этил-7-[3-(4-гидроксиметил-3-метилфеноксиметил)-фенил]нон-6-ен-3-ол;

(E)-3-этил-7-[3-(3-гидроксиметил-4-метилфеноксиметил)-фенил]нон-6-ен-3-ол;

(E)-7-[3-(3,4-бисгидроксиметилфеноксиметил)фенил]-3-этилокт-6-ен-3-ол;

(E)-3-этил-7-[3-(3-гидроксиметилфеноксиметил)фенил]нон-6-ен-3-ол;

(E)-3-этил-7-[3-(4-гидроксиметилфеноксиметил)фенил]нон-6-ен-3-ол.

Согласно настоящему изобретению, предпочтительными соединениями формулы (I) являются такие, в которых соблюдаются по меньшей мере одно, предпочтительно, все нижеуказанные условия:

R₁ означает радикал -(CH₂)_nOH;

R₂ означает радикал -(CH₂)_nOH;

X-Y означает связывающий фрагмент формулы (a) или (c);

R₃ означает цепь с 4-8 атомами углерода, замещенную по меньшей мере одним гидроксилем и/или низшим алкилом.

Объектом настоящего изобретения являются также способы получения соединений формулы (I). На фигурах 1-4 представлены

реакционные схемы, которые могут быть использованы для получения соединений согласно изобретению.

Так, соединения формулы **I(a)** могут быть получены (**фигура 1**) путем взаимодействия галогенсодержащего, предпочтительно бромсодержащего, соединения **(1)** с фенольным ($W=OH$), тиофенольным ($W=SH$), анилиновым ($W=NH-COO$ -трет.-бутил) производным **(3)** в присутствии основания, такого, как K_2CO_3 , в растворителе, таком, как ацетон или метилэтилкетон.

Соединения формулы **I(a)** также могут быть получены (**фигура 1**) путем взаимодействия галогенсодержащего, предпочтительно бромсодержащего, соединения **(1)** с натриевой или калиевой солью фенольного ($W=OH$), тиофенольного ($W=SH$), анилинового ($W=NH-COO$ -трет.-бутил) производного **(3)** в растворителе, таком, как диметилформамид (ДМФА).

Соединения формулы **I(c)** могут быть получены (**фигура 1**) путем взаимодействия производного бензойной кислоты **(2)** с фенольным ($W=OH$), тиофенольным ($W=SH$), анилиновым ($W=NH_2$) производным **(3)** в присутствии карбонилдиимидазола или дициклотексилкарбодиимида в растворителе, таком, как дихлорметан или тетрагидрофуран (ТГФ).

Соединения формулы **I(c)** также могут быть получены (**фигура 1**) путем взаимодействия бензоилхлорида (полученного путем реакции производного бензойной кислоты **(2)** с тионилхлоридом или оксалилхлоридом) с фенольным ($W=OH$), тиофенольным ($W=SH$), анилиновым ($W=NH_2$) производным **(3)** в присутствии основания, такого, как триэтиламин, в растворителе, таком, как дихлорметан или тетрагидрофуран

(ТГФ).

Соединения формулы **I(b)** могут быть получены (**фигура 2**) по реакции типа реакции Хорнер-Эммонса между фосфонатным производным **(4)** (полученным из соответствующего бензилбромида по реакции типа реакции Арбузова) и бензальдегидом **(5)**.

Соединения формулы **I(a)** могут быть получены из соединений формулы **I(b)** путем гидрирования в присутствии палладия-на-угле.

Соединения формулы **I(b)** также могут быть получены (**фигура 3**) по реакции типа реакции Неск между этиленовым производным **(7)** (полученным путем взаимодействия бензальдегида **(5)** с метилтрифенилфосфинбромидом) и производным трифторметансульфокислоты **(9)** в присутствии катализатора на основе переходного металла, такого, как $\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2$, в растворителе, таком, как триэтиламин.

Соединения формулы **I(d)** могут быть получены (**фигура 3**) путем реакции между ацетиленовым производным **(8)** (полученным из бензальдегида **(5)** по реакции типа реакции Corey-Fuchs) и производным трифторметансульфокислоты **(9)** в присутствии катализатора на основе переходного металла, такого, как $\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2$, и CuI в растворителе, таком, как триэтиламин.

Цепь R_3 может быть введена путем использования, например, методов, описанных Т. КАМЕТАНИ и Н. ФУРУЯМА, Medicinal Research Reviews, 7, № 2, 147-171 (1987); D.M. PIATAK и J. WICHA, Chem. Rev., 78, № 3, 199-241 (1978); или G. ZHU и W.H. OKAMURA, Chem. Rev., 95, № 6, 1877-1952 (1995).

На **фигуре 4** приведены в качестве примеров несколько

таких кратко изложенных методов: метод (a) означает реакцию с $\text{MgBr-CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{O-тетрагидропираном}$ в растворителе, таком, как тетрагидрофуран; метод (b) означает реакцию в присутствии п-толуолсульфокислоты или серной кислоты; метод (c) означает реакцию гидрирования в присутствии палладия-на-угле в качестве катализатора; метод (d) означает реакцию восстановления натрийборгидридом в растворителе метанол-тетрагидрофуран; метод (e) означает реакцию с $\text{Br-CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{COOR}$ в присутствии гидрида калия в диметилформамиде в качестве растворителя; метод (f) означает реакцию с MgX-алкилом , где X означает атом галогена, в тетрагидрофуране в качестве растворителя; метод (g) означает реакцию с $\text{NC-CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ в присутствии гидрида натрия в тетрагидрофуране в качестве растворителя; метод (h) означает реакцию с диизобутилалюминийгидридом в тетрагидрофуране в качестве растворителя; метод (i) означает реакцию с тетрабромидом углерода в присутствии трифенилфосфина в смеси с тетрагидрофураном с последующей реакцией с н-бутиллитием; метод (j) означает реакцию с н-бутиллитием в тетрагидрофуране; метод (k) означает реакцию с алкилхлорформиатом Cl-COOR ; метод (l) означает реакцию с MgX-алкилом , где X означает атом галогена, в тетрагидрофуране в качестве растворителя; метод (m) означает реакцию с н-бутиллитием в тетрагидрофуране; метод (n) означает реакцию с $\text{CF}_3-\text{CO}-\text{CF}_3$; метод (o) означает реакцию с $\text{ROOC-CH=CH-CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ в присутствии диизопропиламида лития в тетрагидрофуране; метод (p) означает реакцию с MgX-алкилом , где X означает атом галогена, в тетрагидрофуране в качестве растворителя.

Соединения общей формулы (I) обладают биологическими свойствами, аналогичными свойствам витамина Д, в частности, свойствами трансактивации элементов ответа на витамин Д (VDRE), такими, как агонистическая или антагонистическая активность по отношению к рецепторам витамина Д или его производным. Под витаминами Д или их производными понимают, например, производные витамина Д₂ или Д₃, в частности, 1,25-дигидроксивитамин Д₃ (кальцитриол).

Эта агонистическая активность по отношению к рецепторам витамина Д или его производным может быть обнаружена в тесте "in vitro" методами, признанными в области генной транскрипции (Hansen и др., The Society For Investigative Dermatologie, 1, № 1, апрель 1996 г.).

Например, агонистическая активность VDR может быть тестирована на клеточной линии HeLa путем котрансфекции экспрессирующего вектора человеческого рецептора VDR и плазмиды, несущей p240Hase-CAT, которая содержит область от -1399 до +76 промотора 24-гидроксилазы крысы, клонированную выше фазы, кодирующей ген хлорамфениколацетилтрансферазы (CAT). После котрансфекции в течение 18 часов в среду добавляют тестируемый продукт. Спустя 18 часов после обработки путем твердофазного иммуноферментного анализа осуществляли количественное определение активности CAT в клеточных лизатах. Результаты выражали в процентах от эффекта, обычно наблюдаемого при использовании 10⁻⁷ моль кальцитриола.

Агонистическая активность также может быть охарактеризована в этой системе котрансфекции путем определения дозы,

необходимой для достижения 50 % максимальной активности продукта (AC50).

Биологические свойства, аналогичные витамину Д, также могут быть определены по способности продукта ингибировать пролиферацию нормальных человеческих кератиноцитов (KHN в культуре). Продукт добавляют к KHN, культивируемым в условиях, благоприятствующих состоянию пролиферации. Продукт оставляют в контакте с клетками в течение пяти дней. Число пролиферативных клеток определяют путем встраивания бромдезоксисуридина (BRdU) в ДНК.

Агонистическая активность по отношению к рецепторам витамина Д соединений согласно изобретению также может быть оценена в тесте "in vivo" путем индукции 24-гидроксилазы у мыши SKH. (Voorhees и др., 108, 513-518 (1997)). Протокол используемого теста описан в примере 109 настоящей заявки.

Объектом настоящего изобретения также являются соединения формулы (I), описанной выше, в качестве лекарственного средства.

Соединения согласно изобретению особенно хорошо пригодны в следующих областях:

1) для лечения дерматологических заболеваний, связанных с нарушением дифференцировки или пролиферации кератиноцитов или себоцитов, в частности, для лечения обыкновенных, черных, полиморфных, розовых угрей; узелковокистозных угрей, шаровидных угрей, старческих угрей, вторичных угрей, таких, как солнечные, медикаментозные или профессиональные угри;

2) для лечения других типов нарушения кератинизации, в частности, ихтиозов, ихтиозоподобных состояний, болезни

Дарье, ладонно-подошвенных кератодермий, лейкоплазий и лейкоплазиоподобных состояний, кожного или слизистого (ротового) лишая;

3) для лечения других дерматологических заболеваний, связанных с нарушением кератинизации, в котором присутствует воспалительная и/или иммуноаллергическая компонента, в частности, всех форм псориаза, кожного, слизистого или ногтевого, и псориатического ревматизма, а также кожной атопии, такой, как экзема или респираторная атопия или десневая гипертрофия; соединения могут быть использованы при некоторых воспалительных заболеваниях, не связанных с нарушением кератинизации;

4) для лечения всех дермальных или эпидермальных пролифераций, как доброкачественных, так и злокачественных, вирусного или невирусного происхождения, таких, как обыкновенные простые бородавки, плоские бородавки и напоминающая бородавки эпидермодисплазия, оральные или флоридные папилломатозы, и пролифераций, которые могут быть вызваны ультрафиолетовыми лучами, особенно базальноклеточных или спинноклеточных эпителиом;

5) для лечения таких дерматологических нарушений, как пузырьчатые дерматозы или коллагенозы;

6) для восстановления кожи или для борьбы с ее старением, вызванным солнечным воздействием или связанным с возрастом, или для уменьшения пигментации и актинических кератозов, или любых патологий, ассоциированных с возрастным или актиническим старением;

7) для профилактики или лечения нарушений заживления

ран или для профилактики или восстановления рубцов на коже при ее растяжении;

8) для борьбы против нарушений жировой функции, таких, как угревая гиперсеборея или простая себорея или себорейная экзема;

9) для лечения некоторых офтальмологических нарушений, в частности, корнеопатий;

10) для лечения или профилактики карциноматозных или предкарциноматозных состояний злокачественных опухолей, которые имеются или которые могут быть вызваны присутствием рецепторов витамина Д, таких, как, например, рак молочной железы, лейкоз, миелодисплазические синдромы и лимфомы, карциномы мальпигийных эпителиальных клеток и желудочно-кишечные раковые заболевания, меланомы и остеосаркома;

11) при лечении воспалительных заболеваний, таких, как артрит или ревматоидный полиартрит;

12) при лечении любого кожного или общего заболевания вирусного происхождения;

13) для профилактики или лечения алопеции различных происхождений, в частности, алопеции, вызванной химиотерапией или облучениями;

14) при лечении дерматологических или общих заболеваний с иммунологической компонентой;

15) при лечении иммунных заболеваний, таких, как аутоиммунные заболевания (например, сахарный диабет типа 1, рассеянный склероз, волчанка или заболевания типа волчанки, астма, гломерулонефрит, и т.д.), селективных дисфункций иммунной системы (например, СПИД), и для предупреждения

иммунного отторжения [как отторжения трансплантатов (например, почки, сердца, костного мозга, печени, панкреатических островков или всей поджелудочной железы, кожи, и т.д.) или предупреждения болезни "трансплантат против хозяина"];

16) при лечении эндокринных заболеваний, поскольку аналоги витамина Д могут модулировать гормональную секрецию, такую, как увеличение секреции инсулина, или селективную супрессию секреции паратиреоидного гормона (например, при хронической почечной недостаточности и вторичном гиперпаратиреозе);

17) при лечении заболеваний, характеризующихся аномальным повышением внутриклеточного кальция;

18) при лечении и/или предупреждении дефицита витамина Д и других нарушений гомеостаза минералов в плазме и в костях, таких, как рахитизм, остеомалация, остеопороз, особенно в случае менопауз у женщин, почечная остеодистрофия, нарушения функции паращитовидной железы.

В вышеуказанных областях медицины соединения согласно изобретению преимущественно используют в сочетании с ретиноидами, кортикостероидами или эстрогенами, вместе с антиоксидантами, α -гидрокси- или α -кетокислотами или их производными, с блокаторами калиевых каналов, или же в сочетании с другими известными лекарственными средствами, взаимодействующими с иммунной системой (например, с циклоспорином, FK 506, с глюкокортикоидами, моноклональными антителами, цитокинами или факторами роста...).

Под ретиноидами понимают лиганды рецепторов RAR или RXR,

природные или синтезированные.

Под антиоксидантами понимают, например, α -токоферол, супероксиддисмутазу, убихинол или некоторые соединения, образующие хелаты с металлами.

Под α -гидрокси- или α -кетокислотами или их производными понимают, например, молочную, яблочную, лимонную, гликолевую, миндальную, винную, глицериновую, аскорбиновую кислоты, производные салициловой кислоты, а также их соли, амиды или эфиры.

Под блокаторами калиевых каналов понимают, например, миноксидил (2,4-диамино-6-пиперидинопиримидин-3-оксид) и его производные.

Объектом настоящего изобретения также является фармацевтическая композиция, включающая по меньшей мере одно соединение формулы (I), определенной выше.

Объектом настоящего изобретения, следовательно, является фармацевтическая композиция, предназначенная, в частности, для лечения вышеуказанных заболеваний.

Введение соединений согласно изобретению может быть осуществлено энтеральным, парентеральным, локальным или окулярным путем.

Фармацевтические композиции для введения энтеральным путем могут находиться в форме таблеток, желатиновых капсул, драже, сиропов, суспензий, растворов, порошков, гранул, эмульсий, микросфер или наносфер или липидных или полимерных визикул, позволяющих регулировать высвобождение лекарственного средства. Для введения парентеральным путем композиции могут находиться в форме растворов или суспензий

для перфузии или для инъекции. Соединения согласно изобретению обычно вводят в суточной дозе примерно от 0,001 мкг/кг до 1000 мкг/кг и предпочтительно примерно 0,01-100 мкг/кг массы тела в 1-3 приема.

Фармацевтические композиции на основе соединений согласно изобретению для введения локальным путем предназначены для обработки кожи и слизистых оболочек и находятся в форме мазей, кремов, молочка, помад, пудр, впитывающихся буферов, растворов, гелей, спреев, лосьонов или суспензий. Они могут также находиться в форме микросфер или наносфер или липидных или полимерных везикул или полимерных липких пластырей и гидрогелей, позволяющих осуществлять контролируемое высвобождение лекарственного средства. Эти композиции для введения локальным путем могут находиться либо в безводной форме, либо в водной форме, в зависимости от клинического показания.

Композиции для введения окулярным путем представляют собой, в частности, глазные капли.

Эти композиции для введения локальным или окулярным путем содержат по меньшей мере одно соединение формулы (I), определенной выше, в концентрации, предпочтительно составляющей 0,0001-5 % и предпочтительно 0,001-1 %, по отношению к общей массе композиции.

Соединения формулы (I) согласно изобретению также можно применять в области косметики, в особенности, для ухода за телом и волосами и, в частности, для обработки кожи, имеющей тенденцию к акне, для отращивания волос, против выпадения волос, для борьбы против жирного вида кожи или волос, для

защиты против пагубных воздействий солнца или для обработки физиологически сухих кож, для профилактики и/или борьбы со старением, либо возрастным, либо вызванным солнечным воздействием.

В области косметики соединения согласно изобретению преимущественно могут быть использованы в сочетании с ретиноидами, кортикостероидами, вместе с агентами против свободных радикалов, α -гидрокси- или α -кетокислотами или их производными или же с блокаторами ионных каналов.

Различными продуктами, используемыми в сочетании с соединениями согласно настоящему изобретению, являются те, которые указаны выше.

Настоящее изобретение, следовательно, также относится к косметической композиции, содержащей, в косметически приемлемом носителе, по меньшей мере одно соединение формулы (I), определенной выше. Эта косметическая композиция может находиться, в частности, в форме крема, молочка, лосьона, геля, микросфер или наносфер или липидных или полимерных визикул, мыла или шампуня.

Концентрация соединения формулы (I) в косметических композициях может составлять 0,001-3 масс. %, по отношению к общей массе композиции.

Фармацевтические и косметические композиции согласно изобретению, кроме того, могут содержать инертные или даже фармакодинамически или косметически активные добавки или комбинации этих добавок, и, в частности: смачиватели; депигментирующие агенты, такие, как гидрохинон, азелаиновая кислота, кофейная кислота или койевая кислота; смягчители;

увлажняющие агенты, например, глицерин, ПЭГ 400, тиаморфолинон и его производные или мочевины; противосеборейные или противогрибковые компоненты, такие, как S-карбоксиметилцистеин, S-бензилцистеамин, их соли и их производные, или бензоилпероксид; антибиотики, например, эритромицин и его сложные эфиры, неомицин, клиндамицин и его сложные эфиры, тетрациклины; противогрибковые компоненты, такие, как кетоконазол или полиметилен-4,5-изотиазолиноны-3; агенты, благоприятствующие росту волос, например, Миноксидил (2,4-диамино-6-пиперидинопиримидин-3-оксид), и его производные, Диазоксид (7-хлор-3-метил-1,2,4-бензотиадiazин-1,1-диоксид) и Фенитоин (5,4-дифенилимидазолидин-2,4-дион); нестероидные противовоспалительные агенты; каротиноиды и, в частности, β -каротин; антипсориазные агенты, такие, как антралин и его производные; и, наконец, эйкоза-5,8,11,14-тетраеновая или эйкоза-5,8,11-триеновая кислоты, их эфиры и амиды.

Композиции согласно изобретению также могут содержать агенты для улучшения вкуса, консерванты, такие, как сложные эфиры п-гидроксibenзойной кислоты, стабилизаторы, регуляторы влажности, регуляторы pH, модификаторы осмотического давления, эмульгаторы, фильтры УФ-А и УФ-В, антиоксиданты, такие, как α -токоферол, бутилгидроксianизол или бутилгидрокситолуол.

Ниже приводятся, в качестве пояснения и без всякого ограничительного характера, несколько примеров получения активных соединений формулы (I) согласно изобретению, а также различные конкретные лекарственные формы на основе таких

соединений, также как пример теста оценки биологической активности соединений формулы (I) согласно изобретению.

Пример 1

3-Гидроксиметил-5-{2-[3-(5-гидрокси-5-метилгексил)фенил]
винил}фенол

а) Метил-5-гидроксиизофталат

30 мл концентрированной серной кислоты добавляют по каплям к раствору 54,6 г (0,3 моль) 5-гидроксиизофталевой кислоты в 500 мл метанола. Реакционную среду кипятят с обратным холодильником в течение 24 часов. Остаток после выпаривания обрабатывают этилацетатом, экстрагируют водой. Органическую фазу сушат над безводным сульфатом магния, затем концентрируют. Остаток порошокуют в гептане.

Твердое белое вещество; масса = 59,8 г; выход = 95 %; т.пл. = 162-164°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 3,91 (с, 6H); 7,71 (д, 2H); 8,15-8,16 (т, 1H).

б) Монометилловый эфир 5-гидроксиизофталевой кислоты

119 г (2,8 моль) моногидрата гидроксида лития добавляют к раствору 59,7 г (0,28 моль) метил-5-гидроксиизофталата в 500 мл тетрагидрофурана. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 24 часов. При комнатной температуре медленно выливают в концентрированную соляную кислоту, экстрагируют этилацетатом и промывают водой. После декантации органическую фазу сушат над сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан/гептан = 93/7).

Кристаллы белого цвета; масса = 40 г; выход = 78 %;
т.пл. = 238-240°C.

¹H-ЯМР (ДМСО) δ (м.д.): 3,87 (с, 3H); 7,54-7,58 (м, 2H);
7,95-7,96 (т, 1H).

с) Метил-3-гидрокси-5-гидроксиметилбензоат

375 мл 1М раствора гидрида бора в тетрагидрофуране (ТГФ) добавляют по каплям, при температуре 0°C, к раствору 37 г (0,19 моль) монометилового эфира 5-гидроксиизофталевой кислоты в 200 мл ТГФ. По окончании добавления среду нагревают при температуре 40°C в течение 12 часов. Очень медленно добавляют 200 мл смеси (1/1) ТГФ с водой. Оставшуюся после выпаривания ТГФ водную фазу экстрагируют дихлорметаном, затем добавляют карбонат калия. После декантации органическую фазу промывают водой, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют. Остаток фильтруют через диоксид кремния при использовании этилацетата.

Кристаллы белого цвета; масса = 27 г; выход = 78 %.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 3,87 (с, 3H); 4,62-4,64 (д, 2H); 7,09 (с, 1H); 7,39-7,41 (т, 1H); 7,51 (с, 1H); 8,96 (с, 1H).

d) Метил-3-этоксиметокси-5-этоксиметоксиметилбензоат

26 г (143 ммоль) метил-3-гидрокси-5-гидроксиметилбензоата в 200 мл диметилформамида добавляют по каплям к раствору 11 г (344 ммоль) гидрида натрия (75 %) в 100 мл диметилформамида (ДМФА). Среду перемешивают в течение 1 часа, затем медленно добавляют 29,1 мл (314 ммоль) метоксиметилхлорида. Перемешивание продолжают в течение всей ночи.

Среду после этого выливают в воду со льдом и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, затем концентрируют. Остаток очищают на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан/гептан = 90/10).

Желтое масло; масса = 26,5 г; выход = 63 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.д.): 1,19-1,26 (м, 6H); 3,61-3,77 (м, 4H); 3,91 (с, 3H); 4,61 (с, 2H); 4,77 (с, 2H); 5,26 (с, 2H); 7,23 (с, 1H); 7,61-7,62 (с, 1H); 7,67 (с, 1H).

е) (3-Этоксиметокси-5-этоксиметоксиметилфенил)метанол

203 мл 1М раствора диизобутилалюминийгидрида в толуоле добавляют по каплям, при температуре -78°C , к раствору 20 г (68 ммоль) метил-3-этоксиметокси-5-этоксиметоксиметилбензоата в 150 мл толуола. Раствор перемешивают в течение двух часов при температуре -78°C . После этого добавляют раствор 32 г тартрата натрия в 300 мл воды. Образовавшееся твердое вещество белого цвета отфильтровывают и фильтрат выпаривают. Остаток обрабатывают этилацетатом и выливают на лед. Органическую фазу промывают несколько раз водой, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 30/70).

Масло желтого цвета; масса = 14,5 г; выход = 79 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.д.): 1,19-1,26 (м, 6H); 1,94-1,98 (т, 1H, OH); 3,59-3,76 (м, 4H); 4,56 (с, 2H); 4,64-4,66 (д, 2H); 4,75 (с, 2H); 5,22 (с, 2H); 6,96-6,99 (м, 3H).

ф) 3-Этоксиметокси-5-этоксиметоксиметилбензальдегид

4,9 мл уксусной кислоты добавляют по каплям, при температуре 10°C , к раствору 13,5 г (0,05 моль) (3-

этоксиметокси-5-этоксиметоксиметилфенил)метанола, 28,2 г (0,075 моль) пиридинийдихромата и 30 г измельченного молекулярного сита в 250 мл безводного дихлорметана. После перемешивания в течение 15 минут при комнатной температуре добавляют 300 мл диэтилового эфира. Выпавший осадок фильтруют через диоксид кремния, промывают диэтиловым эфиром, затем фильтрат выпаривают. Остаток очищают на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан/гептан = 20/80).

Масло желтого цвета; масса = 10 г; выход = 75 %.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,19-1,27 (м, 6H); 3,62-3,78 (м, 4H); 4,65 (с, 2H); 4,79 (с, 2H); 5,28 (с, 2H); 7,29 (с, 1H); 7,47 (с, 1H); 7,52 (с, 1H); 9,97 (с, 1H).

г) 3-Бром-[2-(3-этоксиметокси-5-этоксиметоксиметилфенил)винил]фенил

290 мг (8,9 ммоль) 75%-ного гидрида натрия добавляют маленькими порциями к раствору 2 г (7,4 ммоль) 3-этоксиметокси-5-этоксиметоксиметилбензальдегида и 2,7 г (8,8 ммоль) этил-(3-бромбензил)фосфоната в 60 мл ТГФ с одной каплей 15-Краун-5. Смесь перемешивают в течение всей ночи при комнатной температуре. После этого концентрируют, обрабатывают диэтиловым эфиром и промывают несколько раз водой. После декантации органическую фазу сушат над сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 10/90).

Масло желтого цвета; масса = 2,8 г; выход = 89 %.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,18-1,28 (м, 6H); 3,63-3,79 (м, 4H); 4,60 (с, 2H); 4,79 (с, 2H); 5,26 (с, 2H); 6,96 (с,

1H); 7,03-7,04 (д, 2H); 7,11-7,16 (д, J = 12,1 Гц, 1H); 7,22-7,25 (д, J = 7,8 Гц, 1H); 7,36-7,42 (м, 2H); 7,65-7,66 (т, 1H).

h) Метил-5-{3-[2-(3-этоксиметокси-5-этоксиметоксиметилфенил)винил]фенил}пентаноат

Раствор 1,4 г (5,7 ммоль) 9-борбицикло[3,3,1]нонана в 15 мл ТГФ добавляют по каплям, при температуре 0°C, к 420 мг (3,7 ммоль) метилпент-4-еноата. Раствор перемешивают в течение 5 часов при комнатной температуре. После этого добавляют 1,25 г (3 ммоль) 3-бром-[2-(3-этоксиметокси-5-этоксиметоксиметилфенил)винил]фенила в 10 мл диметилформамида, 850 мг (6 ммоль) карбоната калия и 150 мг (0,18 ммоль) [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]палладийдихлорида. Смесь перемешивают при температуре 50°C в течение всей ночи. Добавляют дихлорметан, органическую фазу тогда промывают несколько раз водой. После декантации органическую фазу сушат над сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 8/92).

Масло желтого цвета; масса = 830 мг; выход = 61 %.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,21-1,28 (м, 6H); 1,69 (м, 4H); 2,35 (м, 2H); 2,65 (т, 2H); 3,67 (с, 3H); 3,63-3,79 (м, 4H); 4,60 (с, 2H); 4,79 (с, 2H); 5,26 (с, 2H); 7,07-7,16 (м, 5H); 7,25-7,32 (м, 3H),

i) 6-{3-[2-(3-Этоксиметокси-5-этоксиметоксиметилфенил)винил]фенил}-2-метилгексан-2-ол

3,6 мл (10,8 ммоль) 3М раствора метилмагнийбромиды в

диэтиловом эфире добавляют по каплям к 820 мг (1,8 ммоль) метил-5-{3-[2-(3-этоксиметокси-5-этоксиметоксиметилфенил)-винил]фенил}пентаноата в 20 мл диэтилового эфира. Смесь перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре. После этого очень медленно добавляют водный насыщенный раствор хлорида аммония, а также диэтиловый эфир. Органическую фазу промывают несколько раз водой и, после декантации, ее сушат над сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 25/75).

Масло желтого цвета; масса = 600 мг; выход = 73 %.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,22 (с, 6H); 1,18-1,25 (м, 6H); 1,50-1,60 (м, 6H); 2,58-2,66 (м, 2H); 3,57-3,86 (м, 4H); 4,60 (с, 2H); 4,79 (с, 2H); 5,27 (с, 2H); 6,94 (с, 1H); 7,08-7,17 (м, 6H); 7,33 (с, 2H).

ж) 3-Гидроксиметил-5-{2-[3-(5-гидрокси-5-метилгексил)

фенил]винил}фенол

Раствор 0,3 мл концентрированной серной кислоты в 5 мл метанола добавляют к 600 мг (1,3 ммоль) 6-{3-[2-(3-этоксиметокси-5-этоксиметоксиметилфенил)винил]фенил}-2-метилгексан-2-ола в 5 мл метанола и 5 мл ТГФ. После выдерживания в течение 4 часов при комнатной температуре добавляют воду и этилацетат. Органическую фазу промывают несколько раз водой, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 50/50).

Кристаллы белого цвета; масса = 300 мг; выход = 67 %;

т.пл. = 108-110°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,20 (с, 6H); 1,38-1,54 (м, 4H); 1,59-1,71 (м, 2H); 2,61-2,67 (т, 2H); 4,61 (с, 2H); 6,80 (с, 1H); 6,90 (с, 1H); 7,04-7,08 (м, 4H); 7,21-7,29 (м, 3H); 8,74 (с, 1H, OH).

Пример 2

3-Гидроксиметил-5-{2-[3-(6-гидрокси-6-метилгептил)фенил]винил}фенол

а) Метил-6-{3-[2-(3-этоксиметокси-5-этоксиметоксиметил-фенил)винил]фенил}гексаноат

Согласно методике примера 1(h), путем взаимодействия, при температуре 0°C, 1,3 г (3 ммоль) 3-бром-[2-(3-этоксиметокси-5-этоксиметоксиметилфенил)винил]фенила в 10 мл диметилформамида с раствором 1,4 г (5,7 ммоль) 9-борбицикло[3,3,1]нонана и 475 мг (3,7 ммоль) метил-гекс-5-еноата в 15 мл ТГФ получают, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 8/92), масло желтого цвета (масса = 1,08 г; выход = 74 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,21-1,28 (м, 6H); 1,64-1,67 (м, 2H); 1,85 (м, 4H); 2,29-2,35 (т, 2H); 2,60-2,66 (т, 2H); 3,66 (с, 3H); 3,63-3,79 (м, 4H); 4,60 (с, 2H); 4,79 (с, 2H); 5,26 (с, 2H); 6,94 (с, 1H); 7,08-7,16 (м, 5H); 7,23-7,32 (м, 3H).

б) 7-{3-[2-(3-Этоксиметокси-5-этоксиметоксиметилфенил)-винил]фенил}-2-метилгептан-2-ол

Согласно методике примера 1(i), путем взаимодействия 3,8

мл 3М раствора метилмагнийбромида (11,4 ммоль) в диэтиловом эфире с 1,08 г (2,3 ммоль) метил-6-{3-[2-(3-этоксиметокси-5-этоксиметоксиметилфенил)винил]фенил}гексаноата в 20 мл диэтилового эфира получают, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 30/70), масло желтого цвета (масса = 480 мг; выход = 44 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.д.): 1,21 (с, 6H); 1,22-1,28 (м, 6H); 1,40-1,66 (м, 8H); 2,60-2,66 (т, 2H); 3,63-3,79 (м, 4H); 4,60 (с, 2H); 4,79 (с, 2H); 5,26 (с, 2H); 6,93 (с, 1H); 7,07-7,16 (м, 5H); 7,29-7,32 (м, 3H).

с) 3-Гидроксиметил-5-{2-[3-(6-гидрокси-6-метилгептил)фенил]винил}фенол

Согласно методике примера 1(j), путем взаимодействия 0,3 мл концентрированной серной кислоты в 5 мл метанола с 470 мг (1,0 ммоль) 7-{3-[2-(3-этоксиметокси-5-этоксиметоксиметилфенил)винил]фенил}-2-метилгептан-2-ола в 5 мл метанола и 5 мл ТГФ получают, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 40/60), бесцветное масло (масса = 109 мг; выход = 31 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.д.): 1,21 (с, 6H); 1,39-1,66 (м, 8H); 2,59-2,65 (т, 2H); 4,66 (с, 2H), 6,76 (с, 1H); 6,90 (с, 1H); 7,03-7,09 (м, 4H); 7,26-7,30 (м, 3H).

Пример 3

3-[3-(5-Гидрокси-1,5-диметилгексил)феноксиметил]-5-гидроксиметилфенол

а) (3-Этоксиметокси-5-этоксиметоксиметилфенил)метанол

135 мг (3,55 ммоль) боргидрида натрия добавляют маленькими порциями к раствору 1,9 г (7,1 ммоль) 3-этоксиметокси-5-этоксиметоксиметилбензальдегида в 30 мл метанола и 20 мл ТГФ. После перемешивания в течение 15 минут при комнатной температуре среду выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. После декантации органическую фазу сушат над сульфатом магния и концентрируют.

Масло желтого цвета; масса = 1,9 г; выход = 100 %.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,19-1,26 (м, 6H); 3,61-3,77 (м, 4H); 4,57 (с, 2H); 4,66 (с, 2H); 4,85 (с, 2H); 5,23 (с, 2H); 6,96-7,00 (м, 3H).

б) 1-Бромметил-3-этоксиметокси-5-этоксиметоксиметил-
бензол

При температуре 0°C, 6,9 мл (15,4 ммоль) триоктилфосфина добавляют к раствору 1,9 г (7 ммоль) (3-этоксиметокси-5-этоксиметоксиметилфенил)метанола и 5,1 г (15,4 ммоль) тетрабромид углерода в 50 мл диэтилового эфира. После выдерживания в течение 15 минут при температуре 0°C добавляют диэтиловый эфир и среду промывают несколько раз водой. После декантации органическую фазу сушат над сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 8/92).

Масло желтого цвета; масса = 1,5 г; выход = 64 %.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,19-1,26 (с, 6H); 3,61-3,77 (м, 4H); 4,45 (с, 2H); 4,54-4,57 (м, 2H); 4,76 (с, 2H); 5,22 (с, 2H); 6,97-7,02 (м, 3H).

с) 1-[3-(трет.-Бутилдиметилсиланилокси)фенил]этанон

45,2 г (0,3 моль) трет.-бутилдиметилсиланхлорида в 250 мл диметилформамида добавляют по каплям к раствору 34 г (0,25 моль) 3-гидроксиацетофенона в 200 мл ДМФА с 38,2 мл (0,27 моль) триэтиламина и 1,2 г (9,8 ммоль) диметиламинопиридина. Смесь перемешивают в течение 2,5 часов при комнатной температуре. Затем ее выливают в смесь воды со льдом и экстрагируют эфиром. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан/гептан = 40/60).

Масло оранжевого цвета; масса = 57 г; выход = 91 %.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,01 (с, 6H); 0,79 (с, 9H); 2,38 (с, 3H); 6,82-6,85 (дд, 1H); 7,06-7,15 (м, 1H); 7,20-7,22 (т, 1H); 7,33-7,36 (д, J = 7,6 Гц, 1H).

d) 3-[3-(трет.-Бутилдиметилсиланилокси)фенил]бут-2-
еннитрил

62 мл (0,38 моль) диэтилцианометилфосфоната в 200 мл ТГФ добавляют по каплям, при температуре 0°C, к раствору 12,2 г (0,38 моль) гидрида натрия в 50 мл ТГФ. Смесь перемешивают в течение двух часов при комнатной температуре. Затем добавляют, при температуре 0°C, 57 г (0,23 моль) 1-[3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]этанона в 200 мл ТГФ. Оставляют стоять для повышения температуры до комнатной и перемешивают в течение 4 часов. После выпаривания ТГФ продукт обрабатывают диэтиловым эфиром. Эфирную фазу промывают несколько раз водой. После декантации органическую фазу сушат над сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают на колонке с диоксидом кремния (гептан).

Масло желтого цвета; масса = 58,3 г; выход = 94 %.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,01 (с, 6H); 0,79 (с, 9H); 2,24 (д, $J = 1$ Гц, 3H); 5,38-5,39 (д, $J = 1$ Гц, 1H); 6,67-6,70 (м, 2H); 6,83-6,87 (дд, 1H); 7,02-7,08 (м, 1H).

е) 3-[3-(трет.-Бутилдиметилсиланилокси)фенил]бут-2-еналь

Согласно методике примера 1(е), путем взаимодействия 280 мл 1М раствора диизобутилалюминийгидрида в толуоле, при температуре -78°C , с 58,2 г (0,21 моль) 3-[3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]бут-2-еннитрила получают, после очистки на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан/гептан = 50/50), масло оранжевого цвета (масса = 28,5 г; выход = 48 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,01 (с, 6H); 0,79 (с, 9H); 2,34 (д, $J = 1,1$ Гц, 3H); 6,14-6,18 (д, $J = 6,7$ Гц, 1H); 6,67-6,71 (дд, 1H); 6,79-6,80 (т, 1H); 6,92-6,95 (д, 1H); 7,03-7,10 (м, 1H); 9,96-9,99 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H).

ф) Этил-5-[3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]гекса-2,4-диеноат.

62 мл (154 ммоль) 2,5 М раствора н-бутиллития в гексане добавляют по каплям, при температуре 0°C , к 150 мл ТГФ и 150 мл гексаметилфосфортриамида (ГМФА). При температуре -30°C быстро добавляют 21,5 мл (154 ммоль) диизопропиламина, затем, при температуре -60°C , добавляют по каплям 28,5 мл (144 ммоль) триэтилфосфоацетата. Смесь перемешивают в течение 1 часа при температуре -60°C , затем добавляют по каплям раствор 28,4 г (103 ммоль) 3-[3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)-фенил]бут-2-енала в 60 мл ТГФ. Оставляют стоять для повышения

температуры до комнатной. Растворители выпаривают и остаток обрабатывают диэтиловым эфиром. Органическую фазу экстрагируют водным насыщенным раствором хлорида аммония, затем промывают несколько раз водой. После декантации органическую фазу сушат над сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают на колонке с диоксидом кремния (гептан).

Масло оранжевого цвета; масса = 24 г; выход = 67 %.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,21 (с, 6H); 0,99 (с, 9H); 1,29-1,34 (т, 3H); 2,26-2,27 (д, 3H); 4,19-4,27 (к, 2H); 5,95-6,01 (д, J = 15 Гц, 1H); 6,79-6,81 (м, 1H); 6,93-6,94 (т, 1H); 7,06-7,10 (дд, 1H); 7,18-7,21 (д, 1H); 7,68-7,79 (к, 1H).

г) Этил-5-[3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]-гексаноат

В реакторе 15 г (43,3 ммоль) этил-5-[3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]гекса-2,4-диеноата растворяют в 200 мл этилацетата и добавляют 800 мг 5%-ного палладия-на-угле. Раствор затем перемешивают при комнатной температуре и при давлении водорода 4 бар. Спустя 2 часа его фильтруют через целит и выпаривают. Остаток очищают на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 3/97).

Масло желтого цвета; масса = 11,7 г; выход = 77 %.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,08 (с, 6H); 0,79 (с, 9H); 1,01-1,07 (т, 6H); 1,32-1,39 (м, 4H); 2,03-2,08 (м, 2H); 2,40-2,45 (м, 1H); 3,86-3,95 (к, 2H); 6,45-6,48 (м, 2H); 6,56-6,59 (д, J = 7,6 Гц, 1H); 6,90-6,97 (т, 1H).

h) 6-[3-(трет.-Бутилдиметилсиланилокси)фенил]-2-
метилгептан-2-ол

Согласно методике примера 1(i), путем взаимодействия 55 мл 3М раствора метилмагнийбромида (165 ммоль) в диэтиловом эфире с 11,6 г (33 ммоль) этил-5-[3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]гексаноата в 100 мл диэтилового эфира, получают масло желтого цвета (масса = 10,65 г; выход = 96 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,00 (с, 6H); 0,79 (с, 9H); 1,01 (с, 3H); 1,03-1,08 (д, 3H); 1,20-1,39 (м, 6H); 2,40-2,48 (м, 1H); 6,45-6,47 (м, 2H); 6,56-6,59 (д, J = 7,6 Гц, 1H); 6,90-6,97 (т, 1H).

i) 3-(5-Гидрокси-1,5-диметилгексил)фенол

38 мл 1М раствора тетрабутиламмонийфторида в ТГФ добавляют к 10,6 г (31,5 ммоль) 6-[3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]-2-метилгептан-2-ола в 100 мл ТГФ. Раствор перемешивают при комнатной температуре. Спустя 2 часа растворитель выпаривают. Остаток обрабатывают диэтиловым эфиром, промывают водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и концентрируют. Продукт очищают на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 25/75).

Масло желтого цвета; масса = 6 г; выход = 85 %.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,17 (с, 6H); 1,20-1,23 (д, 3H); 1,40-1,66 (м, 6H); 2,60-2,69 (м, 1H); 5,19 (с, 1H, OH); 6,62-6,66 (м, 2H); 6,73-6,76 (д, J = 7,7 Гц, 1H); 7,11-7,17 (т, 1H).

ж) 6-[3-(3-Этоксиметокси-5-этоксиметоксиметил-
бензилокси)фенил]-2-метилгептан-2-ол

Раствор 514 мг (2,3 ммоль) 3-(5-гидрокси-1,5-диметилгексил)фенола, 81 мг (2,5 ммоль) 75%-ного гидрида натрия в 10 мл диметилформамида перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем добавляют 700 мг (2,1 ммоль) 1-бромметил-3-этоксиметокси-5-этоксиметоксиметилбензола в 5 мл диметилформамида. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. После этого ее выливают в воду и экстрагируют диэтиловым эфиром. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и концентрируют. Продукт очищают на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 25/75).

Масло желтого цвета; масса = 871 мг; выход = 87 %.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 1,15 (с, 6H); 1,19-1,24 (м, 6H); 1,39-1,55 (м, 4H); 2,62-2,71 (м, 2H); 3,61-3,77 (м, 4H); 4,59 (с, 2H); 4,76 (с, 2H); 5,00 (с, 2H); 5,23 (с, 2H); 6,77-6,80 (м, 3H); 6,99 (с, 1H); 7,05-7,-8 (д, 2H); 7,17-7,23 (т, 1H).

к) 3-[3-(5-Гидрокси-1,5-диметилгексил)феноксиметил]-5-гидроксиметилфенол

Согласно методике примера 1(j), путем взаимодействия 0,4 мл концентрированной серной кислоты в 5 мл метанола с 860 мг (1,8 ммоль) 6-[3-(3-этоксиметокси-5-этоксиметоксиметилбензилокси)фенил]-2-метилгептан-2-ола в 5 мл метанола и 5 мл ТГФ, получают, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 60/40), бесцветное масло (масса = 510 мг; выход = 79 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 1,14 (с, 6H); 1,20-1,23 (д, 3H); 1,34-1,57 (м, 6H); 2,30 (с, 1H, OH); 2,61-2,69 (м, 1H);

4,60 (с, 2H); 5,02 (с, 2H); 6,73-6,78 (м, 5H); 6,91 (с, 1H);
7,14-7,20 (т, 1H).

Пример 4

6-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-2-
метилгепта-3,5-диен-2-ол

а) (2-Гидроксиметил-5-иодфенил)метанол

Раствор 2,55 г (37 ммоль) нитрита натрия в 10 мл воды добавляют по каплям, при температуре 0°C, к 5 г (27,6 ммоль) 4-аминофталевой кислоты в 30 мл 20%-ной серной кислоты. Этот раствор добавляют к 7,26 г (43,7 ммоль) иодида калия, 7,35 г (38,6 ммоль) иодида меди в 30 мл 20%-ной серной кислоты. Перемешивание продолжают в течение двух часов при комнатной температуре, затем в течение трех часов при температуре 50°C. Среду затем выливают в этилацетат. Экстрагируют с помощью водного насыщенного раствора тиосульфата натрия, затем с помощью водного насыщенного раствора гидрокарбоната натрия. Водную фазу затем подкисляют с помощью соляной кислоты до pH = 1 и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и концентрируют.

Полученный продукт растворяют в безводном ТГФ и охлаждают до температуры 0°C. По каплям добавляют 110 мл 1M раствора гидрида бора в ТГФ. Спустя 3 часа очень медленно добавляют 250 мл смеси ТГФ с водой (1/1). После декантации водную фазу экстрагируют диэтиловым эфиром. Органическую фазу промывают несколько раз водой, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 80/20).

Бесцветное масло; масса = 4,9 г; выход = 69 %.

¹H-ЯМР (ДМСО) δ (м.д.): 4,56-4,61 (м, 4H); 5,25-5,35 (м, 2H, OH); 7,28-7,31 (д, J = 8 Гц, 1H); 7,68-7,72 (дд, J = 6,5 Гц, J' = 1,5 Гц, 1H); 7,84 (с, 1H).

б) 4-Иод-1-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)-3-(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)фенил

Согласно методике примера 3(с), путем взаимодействия 3,86 г (14,6 ммоль) (2-гидроксиметил-5-иодфенил)метанола с 5,08 мл триэтиламина, 4,63 г (30,7 ммоль) трет.-бутилдиметилсиланхлорида и 95 мг (0,78 ммоль) диметиламинопиридина в 30 мл диметилформаида получают бесцветное масло (масса = 7 г; выход = 98 %).

с) 4-(трет.-Бутилдиметилсиланилокси)-3-(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)бензальдегид

6,3 мл 2,5 М раствора н-бутиллития (15,75 ммоль) в гексане добавляют по каплям, при температуре -78°C, к 7 г (14,2 ммоль) 4-иод-1-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)-3-(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)фенила в 50 мл ТГФ. Спустя 10 минут добавляют 1,2 мл (15,6 ммоль) безводного диметилформаида. Оставляют стоять в течение 1 часа для повышения температуры до комнатной. После этого добавляют воду и диэтиловый эфир. После декантации эфирную фазу экстрагируют водным насыщенным раствором хлорида аммония, затем водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан/гептан = 50/50).

Твердое вещество желтоватого цвета; масса = 3,07 г;

выход = 55 %.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,00 (с, 12H); 0,83 (с, 18H); 4,64 (с, 2H); 4,69 (с, 2H); 7,52-7,56 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H); 7,66-7,70 (дд, $J = 7,8$ Гц, $J' = 1,4$ Гц, 1H); 7,80 (с, 1H); 9,89 (с, 1H).

d) [4-(трет.-Бутилдиметилсиланилокси)-3-(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)фенил]метанол

Согласно методике примера 3(a), путем взаимодействия 290 мг (7,6 ммоль) боргидрида натрия с 3 г (7,6 ммоль) 4-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)-3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси-метил)бензальдегида в 30 мл метанола и 20 мл ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 20/80), получают масло желтого цвета (масса = 2,6 г; выход = 87 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,00 (с, 6H); 0,01 (с, 6H); 0,843 (с, 9H); 0,849 (с, 9H); 4,58-4,60 (д, $J = 5,8$ Гц, 2H); 4,651 (с, 2H); 4,659 (с, 2H); 7,15-7,18 (м, 1H); 7,31-7,33 (м, 2H).

e) 4-Бромметил-1-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)-2-(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)бензол

Согласно методике примера 3(b), путем взаимодействия 4,2 мл (9,4 ммоль) триоктилфосфина, 3,1 г (9,4 ммоль) тетрабромида углерода с 1,7 г (4,3 ммоль) [4-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)-3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси-метил)фенил]метанола в 30 мл диэтилового эфира, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 10/90), получают масло желтого цвета (масса = 1,7 г; выход = 86 %).

f) 6-[3-(трет.-Бутилдиметилсиланилокси)фенил]-2-
метилгепта-3,5-диен-2-ол

Согласно методике примера 1(i), путем взаимодействия 31 мл 3М раствора метилмагнийбромид (93 ммоль) в диэтиловом эфире с 8 г (23 ммоль) этил-5-[3-(трет.-бутилдиметил-силанилокси)фенил]гекса-2,4-диеноата в 100 мл диэтилового эфира, после очистки на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан/гептан = 70/30), получают мало желтого цвета (масса = 4,6 г; выход = 60 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,20 (с, 6H); 0,99 (с, 9H); 1,39 (с, 6H); 2,15 (с, 3H); 5,92-5,98 (д, J = 15,1 Гц, 1H); 6,38-6,42 (д, J = 10,9 Гц, 1H); 6,58-6,68 (к, 1H); 6,73-6,74 (дд, 1H); 6,89-6,90 (т, 1H); 7,01-7,04 (дд, 1H); 7,14-7,20 (т, 1H).

g) 3-(5-Гидрокси-1,5-диметилгекса-1,3-диенил)фенол

Согласно методике примера 3(i), путем взаимодействия 16 мл 1М раствора тетрабутиламмонийфторида в ТГФ с 4,5 г (13,5 ммоль) 6-[3-(трет.-бутилдиметил-силанилокси)фенил]-2-метилгепта-3,5-диен-2-ола в 50 мл ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 30/70), получают масло желтого цвета (масса = 2,2 г; выход = 74 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,38 (с, 6H); 2,32 (с, 3H); 5,90-5,96 (д, J = 15 Гц, 1H); 6,39-6,44 (д, J = 11,5 Гц, 1H); 6,57-6,68 (к, 1H); 6,73-6,76 (дд, 1H); 6,91-6,94 (м, 2H); 7,11-7,17 (т, 1H); 8,36 (с, 1H).

h) 6-{3-[3,4-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси-
метил)бензилокси]фенил}-2-метилгепта-3,5-диен-2-ол

Согласно методике примера 3(j), путем взаимодействия 218 мг (1 ммоль) 3-(5-гидрокси-1,5-диметилгекса-1,3-диенил)-фенола, 39 мг (1,2 ммоль) 75%-ного гидрида натрия в 5 мл диметилформаида с 460 мг (1 ммоль) 4-бромметил-1-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)-2-(трет.-бутилдиметилсиланилокси-метил)бензола в 5 мл диметилформаида, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 20/70), получают масло желтого цвета (масса = 440 мг; выход = 74 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): -0,007 (с, 6H); 0,000 (с, 6H); 0,84 (с, 18H); 1,29 (с, 3H); 4,65-4,66 (д, 4H); 4,98 (с, 2H); 5,82-5,88 (д, 1H); 6,31-6,35 (д, 1H); 6,49-6,59 (м, 1H); 6,93-6,96 (м, 2H); 7,10-7,13 (д, 1H); 7,21-7,24 (д, 1H); 7,32-7,36 (д, 1H); 7,41 (с, 1H).

1) 6-[3-(3,4-Висгидроксиметилбензилокси)фенил]-2-метилгепта-3,5-диен-2-ол

Согласно методике примера 3(i), путем взаимодействия 1,6 мл 1М раствора тетрабутиламмонийфторида в ТГФ с 424 мг (0,71 ммоль) 6-{3-[3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)-бензилокси]фенил}-2-метилгепта-3,5-диен-2-ола в 15 мл ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 90/10), получают масло желтого цвета (масса = 206 мг; выход = 79 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,38 (с, 6H); 2,15 (с, 3H); 4,33-4,35 (м, 2H); 4,70-4,74 (м, 2H); 5,07 (с, 2H); 5,92-5,98 (д, J = 15 Гц, 1H); 6,40-6,44 (д, J = 10,9 Гц, 1H); 6,58-6,68 (к, 1H); 6,82-6,85 (д, J = 6,2 Гц, 1H); 7,03-7,05 (м, 2H); 7,19-7,26 (м, 1H); 7,37 (с, 2H); 7,45 (с, 1H).

Пример 5

6-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-2-
метилгексан-2-ол

а) 3-Бром-[3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)-
бензилокси]фенил

Согласно методике примера 3(j), путем взаимодействия 260 мг (1,5 ммоль) 3-бромфенола, 58 мг (1,8 ммоль) 75%-ного гидрида натрия в 5 мл диметилформамида с 690 мг (1,5 ммоль) 4-бромметил-1-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)-2-(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)бензола в 10 мл диметилформамида, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 7/93), получают масло желтого цвета (масса = 790 мг; выход = 95 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,00 (с, 12H); 0,84 (с, 18H); 4,65-4,66 (д, 4H); 4,95 (с, 2H); 6,78-6,81 (дд, 1H); 6,97-7,07 (м, 3H); 7,16-7,18 (д, 1H); 7,33-7,39 (м, 2H).

б) Метил-5-{3-[3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси-
метил)бензилокси]фенил}пентаноат

Согласно методике примера 1(h), путем взаимодействия, при температуре 0°C, 780 мг (1,4 ммоль) 3-бром-[3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)бензилокси]фенила в 10 мл диметилформамида с раствором 750 мг (3 ммоль) 9-борбицикло[3,3,1]нонана и 230 мл (2 ммоль) метил-пент-4-еноата в 20 мл ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилцетат/гептан = 5/95), получают масло желтого цвета (масса = 515 мг; выход = 62 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,000 (с, 6H); 0,006 (с, 6H);

0,84 (с, 18H); 1,55-1,58 (м, 4H); 2,21-2,24 (т, 2H); 2,50-2,53 (т, 2H); 3,57 (с, 3H); 4,65-4,66 (д, 4H); 4,95 (с, 2H); 6,66-6,71 (м, 3H); 7,06-7,12 (т, 1H); 7,21-7,24 (д, 1H); 7,31-7,36 (д, 1H); 7,40 (с, 1H).

с) 6-{3-[3,4-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)-бензилокси]фенил}-2-метилгексан-2-ол

Согласно методике примера 1(i), путем взаимодействия 1,4 мл (4,2 ммоль) 3М раствора метилмагнийбромида в диэтиловом эфире с 509 мг (0,87 ммоль) метил-5-{3-[3,4-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)бензилокси]фенил}пентаноата в 15 мл диэтилового эфира получают масло желтого цвета (масса = 503 мг; выход = 99 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,000 (с, 6H); 0,005 (с, 6H); 0,847 (с, 18H); 1,115 (с, 6H); 1,29-1,56 (м, 6H); 2,47-2,54 (т, 2H); 4,65 (с, 2H); 4,66 (с, 2H); 4,95 (с, 2H); 6,67-6,72 (м, 3H); 7,06-7,12 (т, 1H); 7,21-7,24 (д, 1H); 7,32-7,40 (м, 2H).

д) 6-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-2-метилгексан-2-ол

Согласно методике примера 3(i), путем взаимодействия 2 мл 1М раствора тетрабутиламмонийфторида в ТГФ с 490 мг (0,83 ммоль) 6-{3-[3,4-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)-бензилокси]фенил}-2-метилгексан-2-ола в 15 мл ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 90/10), получают масло желтого цвета (масса = 196 мг; выход = 66 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,17 (с, 6H); 1,31-1,64 (м,

4H); 2,56-2,62 (т, 2H); 3,16-3,18 (м, 2H); 4,71 (с, 2H); 4,72 (с, 2H); 5,05 (с, 2H); 6,77-6,79 (м, 3H); 7,15-7,21 (м, 1H); 7,35-7,41 (м, 3H).

Пример 6

6-[3-(3,4-Бисгидроксиметилфеноксиметил)фенил]-2-метилгептан-2-ол

а) 4-Аминофталева́я кислота

1 г (4,73 ммоль) 4-нитрофталева́ей кислоты растворяют в 10 мл безводного этанола. Раствор перемешивают при комнатной температуре и дегазируют под аргоном. Добавляют за один раз 50 мг 5%-ного палладия-на-угле и в раствор пропускают водород. Спустя 3 часа раствор фильтруют через Целит, затем выпаривают.

Масло оранжевого цвета; масса = 820 мг; выход = 96 %.

¹H-ЯМР (ДМСО) δ (м.д.): 3,32 (с, 1H); 5,95 (с, 1H); 6,49-6,53 (м, 2H); 7,46-7,50 (д, J = 8,8 Гц, 1H); 12,33 (с, 2H, COOH).

б) Диметил-4-гидроксифталат

Раствор 5 г (27,6 ммоль) 4-аминофталева́ей кислоты в 50 мл 1М серной кислоты охлаждают до температуры 0°C, затем медленно добавляют раствор 2,27 г нитрита натрия в 6 мл воды. После выдерживания в течение 15 минут при температуре 0°C добавляют 15 мл концентрированной серной кислоты и смесь доводят до температуры 100°C при сильном перемешивании и выдерживают при этой температуре в течение 1 часа. При комнатной температуре реакционную смесь экстрагируют этилацетатом и промывают водой. После декантации органическую

фазу сушат над сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан/метанол = 80/20). Затем его растворяют в 100 мл метанола и кипятят с обратным холодильником в 2 мл серной кислоты. После исчезновения диокислоты метанол выпаривают и продукт обрабатывают этилацетатом и промывают водой.

Масса = 5,2 г; выход = 90 %.

^1H -ЯМР (DMSO) δ (м.д.): 3,64 (с, 3H); 3,67 (с, 3H); 6,79-6,86 (м, 2H); 7,56-7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H); 10,51 (с, 1H, OH).

с) 1-(3-Хлорметилфенил)этанон

При температуре 0°C, 30 мл метиллития добавляют по каплям к 4 г (23,4 моль) 3-хлорметилбензойной кислоты в 250 мл безводного диэтилового эфира. По окончании добавления раствор перемешивают при температуре 0°C еще в течение 30 минут. После этого медленно добавляют воду, затем подкисляют с помощью соляной кислоты. Органическую фазу промывают несколько раз водой, сушат над сульфатом магния, затем концентрируют. Остаток очищают на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 5/95).

Масса = 2,7 г; выход = 69 %.

^1H -ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 2,62 (с, 3H); 4,63 (с, 2H); 7,44-7,50 (т, 1H); 7,59-7,62 (д, J = 7,6 Гц, 1H); 7,89-7,93 (д, J = 6,5 Гц, 1H); 7,97 (с, 1H).

d) 2-(3-Хлорметилфенил)-2-метил[1,3]диоксолан

В трехгорлой колбе, снабженной системой Дина-Старка, 2,5 г (14,8 ммоль) 1-(3-хлорметилфенил)этанона растворяют в

20 мл толуола. Добавляют 4 мл (74 ммоль) этиленгликоля и 250 мг (1,48 ммоль) п-толуолсульфокислоты. В течение ночи кипятят с обратным холодильником, добавляют 200 мг карбоната калия и среду выливают в воду и экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и концентрируют. Продукт очищают на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 10/90).

Масло; масса = 1,9 г; выход = 59 %.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 1,65 (с, 3H); 3,71-3,84 (м, 2H); 3,97-4,11 (м, 2H); 4,59 (с, 2H); 7,32-7,37 (м, 2H); 7,42-7,46 (м, 1H); 7,50 (с, 1H).

е) Диметил-4-[3-(2-метил[1,3]диоксолан-2-ил)бензилокси]фталат

Раствор 1,83 г (8,6 ммоль) 2-(3-хлорметилфенил)-2-метил[1,3]диоксолана, 1,9 г (9,03 ммоль) диметил-4-гидроксифталата, 1,25 г (9,03 ммоль) карбоната калия и 200 мг иодида калия в 75 мл бутан-2-она кипятят с обратным холодильником. Спустя 3 часа и при комнатной температуре смесь фильтруют, концентрируют и очищают на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 20/80).

Бесцветное масло; масса = 3,2 г; выход = 97 %.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 1,66 (с, 3H); 3,70-3,84 (м, 2H); 3,87 (с, 3H); 3,91 (с, 3H); 4,01-4,11 (м, 2H); 5,12 (с, 2H); 7,04-7,08 (дд, $J = 6$ Гц, $J' = 2,6$ Гц, 1H); 7,16-7,17 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H); 7,35-7,41 (м, 2H); 7,45-7,49 (м, 1H); 7,53 (с, 1H); 7,79-7,82 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H).

f) {2-Гидроксиметил-5-[3-(2-метил[1,3]диоксолан-2-ил)бензилокси]фенил}метанол

3,2 г (8,3 ммоль) диметил-4-[3-(2-метил[1,3]диоксолан-2-ил)бензилокси]фталата растворяют в 10 мл ТГФ и 3 мл толуола. Затем добавляют 460 мг (21 ммоль) боргидрида лития и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1,5 часов. Реакционную среду выпаривают и обрабатывают водой, подкисляют с помощью 1N соляной кислоты, затем экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и концентрируют.

Бесцветное масло; масса = 2,7 г; выход = 99 %.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,66 (с, 3H); 3,74-3,80 (м, 2H); 4,01-4,10 (м, 2H); 5,07 (с, 2H); 6,90 (м, 1H); 6,99 (м, 1H); 7,22 (м, 1H); 7,35-7,37 (м, 2H); 7,45 (м, 1H); 7,54 (с, 1H).

g) 1-[3-(3,4-Бистидроксиметилфеноксиметил)фенил]этанон

2,7 г (8,3 ммоль) {2-гидроксиметил-5-[3-(2-метил-[1,3]-диоксолан-2-ил)бензилокси]фенил}метанола и 200 мг (0,8 ммоль) пиридиний-п-толуолсульфоната в 5 мл воды и 20 мл ацетона кипятят с обратным холодильником в течение 6 часов. При комнатной температуре смесь обрабатывают этилацетатом и промывают водным насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и концентрируют.

h) 1-{3-[3,4-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)-феноксиметил]фенил}этанон

Согласно методике примера 3(с), путем взаимодействия 3 г (20 ммоль) трет.-бутилдиметилсиланхлорида с 2,3 г (8 ммоль)

1-[3-(3,4-бис(гидроксиметил)феноксиметил)фенил]этанона, 50 мг диметиламинопиридина в 3,5 мл (24 ммоль) триэтиламина и 50 мл диметилформамида, получают 3 г бесцветного масла.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.д.): 0,00 (с, 6H); 0,01 (с, 6H); 0,84 (с, 9H); 0,86 (с, 9H); 2,54 (с, 3H); 4,57 (с, 2H); 4,68 (с, 2H); 5,05 (с, 2H); 6,72-6,77 (дд, $J = 5,7$ Гц, $J' = 2,6$ Гц, 1H); 7,06-7,07 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H); 7,17-7,20 (м, 1H); 7,37-7,43 (т, 1H); 7,56-7,59 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H); 7,82-7,85 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H); 7,94 (с, 1H).

i) Этил-5-{3-[3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)феноксиметил]фенил}гекса-2,4-диеноат

При температуре 0°C , 2,48 мл (11 ммоль) этил-4-(диэтоксифосфорил)бут-2-еноата в 5 мл ТГФ добавляют к раствору 360 мг (11,25 ммоль) гидрида натрия в 5 мл ТГФ и 10 мл 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинона. Смесь перемешивают при температуре 0°C в течение 1 часа, затем добавляют по каплям 2,89 г (5,6 ммоль) 1-{3-[3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)феноксиметил]фенил}этанона в 20 мл ТГФ. Перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем добавляют воду и подкисляют с помощью 1N соляной кислоты и экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 5/95).

Масло; масса = 1,2 г; выход = 36 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.д.): 0,00 (с, 6H); 0,01 (с, 6H); 0,84 (с, 9H); 0,86 (с, 9H); 1,19 (с, 3H); 1,21-1,27 (т, 3H);

4,57 (с, 2H); 4,68 (с, 2H); 5,01 (с, 2H); 5,88-5,94 (д, J = 15 Гц, 1H); 6,48-6,53 (д, J = 11,6 Гц, 1H); 6,74-6,77 (дд, J = 8,3 Гц, 1H); 7,08 (д, 1H); 7,17-7,20 (м, 2H); 7,31 (м, 2H); 7,41 (с, 1H), 7,62-7,72 (к, 1H).

ж) Этил-5-{3-[3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси-
метил)феноксиметил]фенил}гексаноат

350 мг 5%-ного Родия на оксиде алюминия добавляют к 750 мг (1,22 ммоль) этил-5-{3-[3,4-бис(трет.-бутилдиметил-силанилоксиметил)феноксиметил]фенил}гекса-2,4-диеноата в 50 мл этилацетата. В среду пропускают водород в течение 1,5 часов. Смесь затем фильтруют через целит и концентрируют.

Бесцветное масло; масса = 665 мг; выход = 88 %.

к) 6-{3-[3,4-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)-
феноксиметил]фенил}-2-метилгептан-2-ол

Согласно методике примера 1(i), путем взаимодействия 0,53 мл (1,6 ммоль) метилмагнийбромида с 320 мг (0,52 ммоль) этил-5-{3-[3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)-феноксиметил]фенил}гексаноата в 10 мл ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 10/90), получают бесцветное масло (масса = 265 мг; выход = 85 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,00 (с, 6H); 0,01 (с, 6H); 0,85 (с, 9H); 0,87 (с, 9H); 1,08 (с, 6H); 1,15-1,18 (д, 3H); 1,15-1,48 (м, 6H); 2,63-2,66 (м, 1H); 4,58 (с, 2H); 4,68 (с, 2H); 4,96 (с, 2H); 6,73-6,77 (дд, J = 5,6 Гц, J' = 2,6 Гц, 1H); 7,05-7,07 (м, 2H); 7,16-7,23 (м, 4H).

л) 6-[3-(3,4-Бисгидроксиметилфеноксиметил)фенил]-2-
метилгептан-2-ол

Согласно методике примера 3(i), путем взаимодействия 1,25 мл тетрабутиламмонийфторида с 250 мг (0,41 ммоль) 6-{3-[3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)феноксиметил]-фенил}-2-метилгептан-2-ола в 7 мл ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 30/70), получают бесцветное масло (масса = 130 мг; выход = 85 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,11 (с, 6H); 1,22-1,25 (д, 3H); 1,16-1,42 (м, 4H); 1,51-1,60 (к, 2H); 2,66-2,74 (м, 1H); 4,63 (с, 2H); 4,65 (с, 2H); 5,07 (с, 2H); 6,83-6,88 (дд, J = 5,6 Гц, J' = 2,6 Гц, 1H); 6,97-6,98 (д, J = 2,5 Гц, 1H); 7,11-7,14 (д, J = 7,26 Гц, 1H); 7,20-7,32 (м, 4H).

Пример 7

7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилфеноксиметил)фенил]-3-этилоктан-3-ол

а) 7-{3-[3,4-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)-феноксиметил]фенил}-3-этил-октан-3-ол

Согласно методике примера 1(i), путем взаимодействия 370 мг (0,6 ммоль) этил-5-{3-[3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)феноксиметил]фенил}гексаноата с 1,8 мл (1,8 ммоль) этилмагнийбромида получают бесцветное масло (масса = 265 мг; выход = 70 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,00 (с, 6H); 0,01 (с, 6H); 0,70-0,76 (т, 6H); 0,84 (с, 9H); 0,87 (с, 9H); 1,15-1,18 (д, 3H); 1,15-1,53 (м, 10H); 2,63-2,66 (м, 1H); 4,58 (с, 2H); 4,69 (с, 2H); 4,96 (с, 2H); 6,74-6,77 (дд, J = 5,6 Гц, J' = 2,6 Гц, 1H); 7,05-7,07 (м, 2H); 7,16-7,22 (м, 4H).

б) 7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилфеноксиметил)фенил]-3-
этилоктан-3-ол

Согласно методике примера 3(i), путем взаимодействия 230 мг (0,36 ммоль) 7-{3-[3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)феноксиметил]фенил}-3-этилоктан-3-ола с 1,2 мл тетрабутиламмонийфторида получают бесцветное масло (масса = 110 мг; выход = 75 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,75-0,81 (т, 6H); 1,22-1,25 (д, 3H); 1,22-1,69 (м, 10H); 2,66-2,75 (м, 1H); 4,64 (с, 2H); 4,66 (с, 2H); 5,07 (с, 2H); 6,84-6,89 (дд, J = 5,6 Гц, J' = 2,6 Гц, 1H); 6,98-6,99 (д, J = 2,5 Гц, 1H); 7,11-7,14 (д, J = 7,3 Гц, 1H); 7,21-7,32 (м, 4H).

Пример 8

5-{2-[4-(5-Гидрокси-5-метилгексил)фенил]винил}бензол-
1,3-диол

а) 6-Бром-2-метилгексан-2-ол

340 мл 1,4 М раствора метилмагнийбромид (476 ммоль) в ТГФ, при температуре -78°C, по каплям добавляют к раствору 25 г (120 ммоль) этил-5-бромвалерата в 150 мл ТГФ. Смесь перемешивают в течение 3 часов при температуре в пределах от -78°C до -30°C. При температуре -30°C медленно добавляют водный насыщенный раствор хлорида аммония. При комнатной температуре среду экстрагируют диэтиловым эфиром. Эфирную фазу промывают водой, сушат над сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан).

Масло желтого цвета; масса = 21,5 г; выход = 92 %.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 1,23 (с, 6H); 1,45-1,59 (м, 4H); 1,82-1,93 (м, 2H); 3,40-3,45 (т, 2H).

б) 2-(5-Бром-1,1-диметилпентилокси)тетрагидропиран

Раствор 21,5 г (0,11 моль) 6-бром-2-метилгексан-2-ола в 150 мл диэтилового эфира вместе с 15 мл (0,16 моль) дигидропирана и 100 мг п-толуолсульфокислоты перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Затем добавляют водный насыщенный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют диэтиловым эфиром. Органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан/гептан = 70/30).

Масло желтого цвета; масса = 29,2 г; выход = 95 %.

с) 7-Бром-2-метилгептан-2-ол

Согласно методике примера 8(а), путем взаимодействия 160 мл (0,48 моль) метилмагнийбромида с 26,8 г (0,12 моль) этил-6-бромгексаноата получают желтоватое масло (масса = 25,2 г; выход = 100 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 1,21 (с, 6H); 1,37-1,50 (м, 6H); 1,82-1,93 (м, 2H); 3,39-3,44 (т, 2H).

д) 2-(6-Бром-1,1-диметилгексилокси)тетрагидропиран

Согласно методике примера 8(б), путем взаимодействия 14,11 г (0,168 моль) дигидропирана с 25,2 г (0,12 моль) 7-бром-2-метилгептан-2-ола получают желтоватое масло (масса = 34,8 г; выход = 90 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 1,18-1,20 (д, 6H); 1,39-1,90

(м, 14Н); 3,38-3,44 (т, 2Н); 3,38-3,48 (м, 1Н); 3,92-3,96 (м, 1Н); 4,69-4,71 (д, 1Н).

е) Этил-(4-бромбензил)фосфонат

Раствор 25 г (0,1 моль) 4-бромбензилбромида и 19 мл (0,11 моль) триэтилфосфита нагревают при температуре 100°C в течение 24 часов. При комнатной температуре остаток очищают на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан, затем этилацетат).

Масло желтого цвета; масса = 31 г; выход = 100 %.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,22-1,28 (т, 6Н); 3,05-3,13 (д, 2Н); 3,96-4,08 (к, 4Н); 7,15-7,19 (дд, J = 6 Гц, J' = 2,4 Гц, 2Н); 7,42-7,45 (д, J = 8 Гц, 2Н).

ф) 3-(Тетрагидропиран-2-ил)-5-(тетрагидропиран-2-илокси)бензальдегид

30,25 мл (0,33 моль) дигидропирана добавляют по каплям к раствору 11,5 г (0,083 моль) 3,5-дигидроксибензальдегида и 1,05 г (4,18 ммоль) пиридиний-п-толуолсульфоната в 250 мл дихлорметана. Смесь перемешивают в течение двух часов при комнатной температуре. Реакционную среду выливают в водный насыщенный раствор гидрокарбоната натрия. Органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан).

Масло желтого цвета; масса = 22,8 г ; выход = 90 %.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,57-1,71 (м, 6Н); 1,83-2,06 (м, 6Н); 3,60-3,65 (м, 2Н); 3,83-3,93 (м, 2Н); 5,46-5,49 (м, 2Н); 7,02 (с, 1Н); 7,20-7,21 (с, 2Н); 9,90 (с, 1Н).

г) Этил-(3-бромбензил)фосфонат

Согласно методике примера 8(е), путем взаимодействия 25,2 г (0,1 моль) 3-бромбензилбромида с 19 мл (0,11 моль) триэтилфосфита получают желтоватое масло (масса = 32,6 г; выход = 100 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 1,26-1,31 (т, 6H); 3,06-3,15 (д, 2H); 3,97-4,09 (к, 4H); 7,14-7,23 (м, 2H); 7,36-7,44 (м, 2H).

h) 4-Бром{2-[3-(тетрагидропиран-2-ил)-5-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]винил}фенил

Согласно методике пример 1(г), путем взаимодействия 157 мг (5,2 ммоль) гидроксида натрия с раствором 1,32 г (4,3 ммоль) 3-(тетрагидропиран-2-ил)-5-(тетрагидропиран-2-илокси)бензальдегида и 1,59 г (5,2 ммоль) этил-(4-бромбензил)фосфоната в 30 мл ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан/гептан = 60/40), получают твердое вещество желтоватого цвета (масса = 1,78 г; выход = 90 %). Т.пл. = 77-79°C.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 1,57-1,76 (м, 6H); 1,83-2,07 (м, 6H); 3,60-3,65 (м, 2H); 3,88-3,97 (м, 2H); 5,44-5,45 (д, 2H); 6,72 (с, 1H); 6,86 (с, 2H); 6,99 (с, 2H); 7,32-7,35 (д, J = 8,5 Гц, 2H); 7,44-7,47 (д, J = 8,4 Гц, 2H).

i) 3-Бром-2-[3-(тетрагидропиран-2-ил)-5-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]винил}фенил

Согласно методике примера 1(г), путем взаимодействия 3,08 г (0,01 моль) 3-(тетрагидропиран-2-ил)-5-(тетрагидропиран-2-илокси)бензальдегида и 3,68 г (0,12 моль) этил-(3-

бромбензил)фосфоната с 362 мг (0,012 моль) гидрида натрия получают желтоватое масло (масса = 4,43 г; выход = 96 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,58-1,77 (м, 6H); 1,83-2,07 (м, 6H); 3,61-3,65 (м, 2H); 3,88-3,97 (м, 2H); 5,44-5,45 (м, 2H); 6,72 (с, 1H); 6,86 (с, 2H); 6,92-7,06 (к, 2H); 7,17-7,23 (м, 1H); 7,34-7,40 (м, 2H); 7,63 (с, 1H).

ж) 2-[5-(4-{2-[3-(Тетрагидропиран-2-ил)-5-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]винил}фенил)-1,1-диметилпентилокси]-тетрагидропиран

2,17 г (7,8 ммоль) 2-(5-бром-1,1-диметилпентилокси)-тетрагидропирана, при температуре 35°C, добавляют к раствору 208 мг (8,6 ммоль) магния в 8 мл безводного ТГФ с кристаллом иода. Магний нагревают в течение 4 часов при температуре 35°C. При комнатной температуре добавляют 1,43 г (3,11 ммоль) 4-бром{2-[3-(тетрагидропиран-2-ил)-5-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]винил}фенила, 63 мг (0,12 ммоль) [1,2-бис-(дифенилфосфин)этан]никельдихлорида и 6 мл безводного диэтилового эфира и в течение ночи нагревают при температуре 35°C. Реакционную среду выливают в водный насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагируют диэтиловым эфиром. Органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом магния и концентрируют. Продукт очищают на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 10/90).

Желтоватое масло; масса = 1,75 г; выход = 97 %.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,18-1,20 (д, 6H); 1,26 (с, 6H); 1,37-2,05 (м, 24H); 2,58-2,64 (т, 2H); 3,40-3,45 (м, 1H); 3,60-3,65 (м, 2H); 3,90-3,97 (м, 3H); 4,68 (м, 1H);

5,44-5,46 (д, 2H); 6,69 (с, 1H); 6,86 (с, 2H); 6,93-7,09 (к, 2H); 7,14-7,17 (д, J = 8 Гц, 2H); 7,38-7,41 (д, J = 8 Гц, 2H).

к) 5-{2-[4-(5-Гидрокси-5-метилгексил)фенил]винил}бензол-1,3-диол

Раствор 1,74 г (3 ммоль) 2-[5-(4-{2-[3-(тетрагидропиран-2-ил)-5-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]винил}фенил)-1,1-диметилпентилокси]тетрагидропирана в 50 мл уксусной кислоты, 25 мл ТГФ и 12 мл воды перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Его затем выпаривают досуха и таким образом полученный остаток порошокуют в смеси диэтилового эфира и гексана. После отфильтровывания продукт высушивают.

Кристаллы белого цвета; масса = 423 мг; выход = 55 %; т.пл. = 177-178°C.

¹H-ЯМР (ДМСО) δ (м.д.): 1,23 (с, 6H); 1,53 (м, 4H); 1,72 (м, 2H); 2,72-2,75 (т, 2H); 4,24 (с, 1H, OH); 6,33 (с, 1H); 6,61 (с, 2H); 7,17 (с, 2H); 7,34-7,37 (д, J = 7,6 Гц, 2H); 7,64-7,67 (д, J = 7,7 Гц, 2H); 9,42 (с, 2H, OH).

Пример 9

5-{2-[4-(5-Гидрокси-5-метилгексил)фенил]этил}бензол-1,3-диол

В реактор вводят 414 мг (1,27 ммоль) 5-{2-[4-(5-гидрокси-5-метилгексил)фенил]винил}бензол-1,3-диола в 40 мл диоксана и 42 мг 10%-ного палладия-на-угле. Выдерживают при давлении водорода 7 бар в течение 4 часов при комнатной температуре. Реакционную среду фильтруют через целит и фильтрат выпаривают. Продукт кристаллизуют из смеси

этилацетата с гексаном.

Беловатый порошок; масса = 227 мг; выход = 69 %; т.пл = 144-145°C.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 1,19 (с, 6H); 1,28-1,66 (м, 6H); 2,55-2,61 (т, 2H); 2,72-2,83 (м, 4H); 6,20-6,24 (м, 3H); 7,07 (с, 4H); 8,12 (с, 2H, OH).

Пример 10

5-{2-[4-(6-Гидрокси-6-метилгептил)фенил]винил}бензол-1,3-диол

а) 2-[6-(4-{2-[3-(Тетрагидропиран-2-ил)-5-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]винил}фенил)-1,1-диметилгексилокси]-тетрагидропиран

Согласно методике примера 8(j), путем взаимодействия 4,33 г (9,42 ммоль) 4-бром-{2-[3-(тетрагидропиран-2-ил)-5-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]винил}фенила в 12 мл диэтилового эфира с раствором 630 мг (26 ммоль) магния, 7 г (23,8 ммоль) 2-(6-бром-1,1-диметилгексилокси)тетрагидропирана в 20 мл ТГФ и катализируемого с помощью 193 мг (0,36 ммоль) [1,2-бис(дифенилфосфин)этан]никельдихлорида, получают желтоватое масло (масса = 5 г; выход = 90 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 1,18-1,20 (д, 6H); 1,26-1,63 (м, 20H); 1,84-1,87 (м, 4H); 1,97-2,01 (м, 2H); 2,57-2,63 (т, 2H); 3,41-3,45 (м, 1H); 3,60-3,65 (м, 2H); 3,90-3,97 (м, 3H); 4,69 (м, 1H); 5,45-5,46 (м, 2H); 6,69 (с, 1H); 6,86 (с, 2H); 6,93-7,09 (к, 2H); 7,13-7,17 (д, $J = 8$ Гц, 2H); 7,38-7,41 (д, $J = 8$ Гц, 2H).

б) 5-{2-[4-(6-Гидрокси-6-метилгептил)фенил]винил}бензол-
1,3-диол

Согласно методике примера 8(к), путем взаимодействия 4,98 г (8,4 ммоль) 2-[6-(4-{2-[3-(тетрагидропиран-2-ил)-5-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]винил}фенил)-1,1-диметилгексилокси]тетрагидропирана с раствором 100 мл уксусной кислоты, 50 мл ТГФ и 25 мл воды, получают беловатые кристаллы (масса = 1,85 г; выход = 65 %). Т.пл. = 158-160°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,19 (с, 6H); 1,35-1,43 (м, 6H); 1,63 (м, 2H); 2,08 (с, 1H, OH); 2,56-2,62 (т, 2H); 6,33 (с, 1H); 6,52-6,53 (д, 2H); 6,86-7,03 (к, 2H); 7,12-7,15 (д, J = 8 Гц, 2H); 7,36-7,39 (д, J = 8 Гц, 2H); 8,40 (с, 2H, OH).

Пример 11

5-(2-[3-(6-Гидрокси-6-метилгептил)фенил]винил)бензол-
1,3-диол

а) 2-[6-(3-{2-[3-(Тетрагидропиран-2-ил)-5-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]винил}фенил)-1,1-диметилгексилокси]-тетрагидропиран

Согласно методике примера 8(ж), путем взаимодействия 4,39 г (9,56 ммоль) 3-бром-2-[3-(тетрагидропиран-2-ил)-5-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]винил}фенила в 12 мл диэтилового эфира с раствором 630 мг (26 ммоль) магния, 7 г (23,8 ммоль) 2-(6-бром-1,1-диметилгексилокси)тетрагидропирана в 20 мл ТГФ и катализируемого с помощью 193 мг (0,36 ммоль) [1,2-бис(дифенилфосфин)этан]никельдихлорида, получают желтоватое масло (масса = 4,5 г; выход = 79 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,18-1,20 (д, 6H); 1,26-1,67

(м, 2H); 1,84-1,87 (м, 4H); 2,01 (м, 2H); 2,58-2,64 (т, 2H); 3,41-3,45 (м, 1H); 3,61-3,65 (м, 2H); 3,90-3,97 (м, 3H); 4,69 (м, 2H); 5,45-5,46 (м, 2H); 6,70 (с, 1H); 6,87 (с, 2H); 6,96-7,08 (м, 3H); 7,21-7,30 (м, 3H).

б) 5-{2-[3-(6-Гидрокси-6-метилгептил)фенил]винил}бензол-1,3-диол

Согласно методике примера 8(к), путем взаимодействия 4,50 г (7,6 ммоль) 2-[6-(3-{2-[3-(тетрагидропиран-2-ил)-5-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]винил}фенил)-1,1-диметилгексилокси]тетрагидропирана с раствором 100 мл уксусной кислоты, 50 мл ТГФ и 25 мл воды и после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 50/50), получают кристаллы бежевого цвета (масса = 1,23 г; выход = 48 %). Т.пл. = 98-100°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,20 (с, 6H); 1,35-1,44 (м, 6H); 1,64-1,67 (м, 2H); 2,57-2,63 (т, 2H); 6,35 (с, 1H); 6,55 (с, 2H); 6,96-6,97 (д, 2H); 7,03-7,06 (д, J = 6,6 Гц, 1H); 7,19-7,29 (м, 3H); 8,22 (с, 2H, OH).

Пример 12

5-{2-[4-(6-Гидрокси-6-метилгептил)фенил]этил}бензол-1,3-диол

Согласно методике примера 9(а), путем взаимодействия 1 г (2,9 ммоль) 5-{2-[4-(6-гидрокси-6-метилгептил)фенил]винил}-бензол-1,3-диола со 100 мг 10%-ного палладия-на-угле получают беловатые кристаллы (масса = 728 мг; выход = 91 %). Т.пл. = 128-130°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,19 (с, 6H); 1,33-1,42 (м,

6H); 1,61-1,63 (м, 2H); 1,99 (с, 1H, OH); 2,53-2,59 (т, 2H); 2,73-2,86 (м, 4H); 6,24 (с, 3H); 7,05-7,12 (дд, J = 8,8 Гц, 4H); 8,08 (с, 2H, OH).

Пример 13

5-{2-[3-(6-Гидрокси-6-метилгептил)фенил]этил}бензол-1,3-диол

Согласно методике примера 9(а), путем взаимодействия 600 мг (1,76 ммоль) 5-{2-[3-(6-гидрокси-6-метилгептил)фенил]-винил}бензол-1,3-диола с 60 мг 10%-ного палладия-на-угле получают розоватые кристаллы (масса = 368 мг; выход = 61 %). Т.пл = 102- 103°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,20 (с, 6H); 1,23-1,56 (м, 8H); 1,99 (с, 1H, OH); 2,46-2,52 (т, 2H); 2,74-2,82 (м, 4H); 6,14-6,18 (м, 3H); 6,47 (с, 2H, OH); 6,79 (с, 1H); 6,92-6,97 (м, 2H); 7,11-7,17 (т, 1H).

Пример 14

2-Гидроксиметил-4-{2-[3-(5-гидрокси-5-метилгексил)-фенил]винил}фенол

а) 4-Бром-2-гидроксиметилфенол

Согласно методике примера 3(а), путем взаимодействия 190 мг (5 ммоль) боргидрида натрия с 1 г (5 ммоль) 5-бромсалицилилальдегида в 10 мл метанола и 15 мл ТГФ, получают кристаллы бежевого цвета (масса = 900 мг; выход = 89 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃ + ДМСО) δ (м.д.): 4,47 (с, 1H, OH); 4,71 (с, 2H); 6,73-6,76 (д, J = 9,2 Гц, 1H); 7,19-7,22 (м, 2H); 8,82 (с, 1H, OH).

б) 6-Бром-2,2-диметил-4Н-бензо[1,3]диоксин

59 мл (0,48 моль) диметоксипропана и 2 г (0,01 моль) п-толуолсульфокислоты добавляют к 42,5 г (0,2 моль) 4-бром-2-гидроксиметилфенола в 400 мл диметилформамида. Реакционную среду перемешивают в течение всей ночи при комнатной температуре. После этого ее выливают в воду со льдом и экстрагируют диэтиловым эфиром. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и концентрируют. Продукт очищают на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан).

Масло желтого цвета; масса = 47,2 г; выход = 93 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.д.): 1,52 (с, 6H); 4,80 (с, 2H); 6,68-6,72 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H); 7,09-7,10 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H); 7,22-7,27 (м, 1H).

с) 2,2-Диметил-4Н-бензо[1,3]диоксин-6-карбальдегид

Согласно методике примера 4(с), путем взаимодействия 49 мл 2,5М раствора н-бутиллития в гексане, при температуре -78°C , с 27 г (111 ммоль) 6-бром-2,2-диметил-4Н-бензо[1,3]диоксина в 200 мл ТГФ и спустя 30 минут с 8,5 мл (111 ммоль) диметилформамида, получают, после очистки на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан/гептан = 70/30), кристаллы белого цвета (масса = 7,7 г; выход = 36 %) (выход незначительный, продукт очень быстро разлагается). Т.пл. = $49-51^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.д.): 1,57 (с, 6H); 4,90 (с, 2H); 6,91-6,94 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H); 7,55 (т, 1H); 7,68-7,72 (дд, $J = 6,5$ Гц, $J' = 1,9$ Гц, 1H).

d) 6-[2-(3-Бромфенил)винил]-2,2-диметил-4Н-бензо[1,3]-
диоксин

Согласно методике примера 1(g), путем взаимодействия 78 мг (2,59 ммоль) гидрида натрия с 410 мг (2,14 ммоль) 2,2-диметил-4Н-бензо[1,3]диоксин-6-карбальдегида и 775 мг (2,52 ммоль) этил-(3-бромбензил)фосфоната в 20 мл ТГФ, получают желтоватые кристаллы (масса = 596 мг; выход = 81 %). Т.пл. = 128-129°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,56 (с, 6H); 4,87 (с, 2H); 6,80-6,89 (м, 2H); 6,98-7,04 (д, J = 16,3 Гц, 1H); 7,11 (с, 1H); 7,16-7,22 (м, 1H); 7,31-7,38 (м, 3H); 7,62 (с, 1H).

е) 2,2-Диметил-6-(2-{3-[5-метил-5-(тетрагидропиран-2-илокси)гексил]фенил}винил)-4Н-бензо[1,3]диоксин

Согласно методике примера 8(j), путем взаимодействия 500 мг (1,45 ммоль) 6-[2-(3-бромфенил)винил]-2,2-диметил-4Н-бензо[1,3]диоксина в 2 мл диэтилового эфира с раствором 97 мг (4 ммоль) магния, 2,02 г (7,24 ммоль) 2-(5-бром-1,1-диметилпентилокси)тетрагидропирана в 7 мл ТГФ, катализируемого с помощью 31 мг (0,058 ммоль) [1,2-бис(дифенилфосфин)этан]-никельдихлорида, получают масло желтого цвета (масса = 323 мг; выход = 48 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,19-1,21 (д, 6H); 1,56 (с, 6H); 1,48-1,82 (м, 12H); 2,60-2,66 (т, 2H); 3,43-3,45 (м, 1H); 3,91 (м, 1H); 4,69 (м, 1H); 4,87 (с, 2H); 6,79-6,83 (д, J = 8,4 Гц, 1H); 6,96-6,99 (д, J = 7,2 Гц, 1H); 7,05-7,07 (д, J = 4,95 Гц, 1H); 7,12 (с, 1H); 7,21-7,35 (м, 4H).

f) 2-Гидроксиметил-4-{2-[3-(5-гидрокси-5-метилгексил)-
фенил]винил}фенол

Согласно методике примера 8(к), путем взаимодействия 313 мг (0,67 ммоль) 2,2-диметил-6-(2-{3-[5-метил-5-(тетрагидропиран-2-илокси)гексил]фенил}винил)-4Н-бензо[1,3]диоксина в 10 мл уксусной кислоты, 5 мл ТГФ и 2,5 мл воды, и после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 40/60), получают кристаллы белого цвета (масса = 91 мг; выход = 40 %). Т.пл. = 130-131°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,01 (с, 6H); 1,32 (м, 4H); 1,51 (м, 2H); 2,50-2,56 (т, 2H); 4,04 (с, 1H, OH); 4,44-4,46 (д, J = 4,4 Гц, 2H); 4,98 (м, 1H, OH); 6,70-6,74 (д, J = 8,3 Гц, 1H); 6,88-7,34 (м, 7H); 7,50 (с, 1H); 9,51 (с, 1H, OH).

Пример 15

2-Гидроксиметил-4-{2-[4-(5-гидрокси-5-метилгексил)-
фенил]винил}фенол

а) 6-[2-(4-Бромфенил)винил]-2,2-диметил-4Н-бензо[1,3]-
диоксин

Согласно методике примера 1(г), путем взаимодействия 188 мг (6,24 ммоль) гидрида натрия с 1 г (5,2 ммоль) 2,2-диметил-4Н-бензо[1,3]диоксин-6-карбальдегида и 1,52 г (5,2 ммоль) этил-(4-бромбензил)фосфоната в 10 мл ТГФ, получают твердое вещество белого цвета (масса = 1,4 г; выход = 78 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,55 (с, 6H); 4,86 (с, 2H); 6,79-6,96 (м, 3H); 7,03 (с, 1H); 7,30-7,33 (м, 3H); 7,43-7,46 (д, J = 8,5 Гц, 2H).

б) 2,2-Диметил-6-(2-{4-[5-метил-5-(тетрагидропиран-2-илокси)гексил]фенил}винил)-4Н-бензо[1,3]диоксин

Согласно методике примера 8(j), путем взаимодействия 500 мг (1,45 ммоль) 6-[2-(4-бромфенил)винил]-2,2-диметил-4Н-бензо[1,3]диоксина в 2 мл диэтилового эфира с раствором 97 мг (4 ммоль) магния, 2,02 г (7,24 ммоль) 2-(5-бром-1,1-диметилпентилокси)тетрагидропирана в 7 мл ТГФ и катализируемого с помощью 31 мг (0,058 ммоль) [1,2-бис(дифенилфосфин)этан]-никельдихлорида, получают желтоватое твердое вещество (масса = 654 мг; выход = 97 %). Т.пл. = 86-87°C.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,18-1,20 (д, 6Н); 1,50-1,83 (м, 18Н); 2,58-2,61 (т, 2Н); 3,45 (м, 1Н); 3,93 (м, 1Н); 4,71 (м, 1Н); 4,87 (м, 2Н); 6,79-6,82 (м, 1Н); 6,96 (м, 2Н); 7,12-7,17 (м, 3Н); 7,31-7,40 (м, 3Н).

с) 2-Гидроксиметил-4-(2-[4-(5-гидрокси-5-метилгексил)-фенил]винил)фенол

Согласно методике примера 8(k), путем взаимодействия 640 мг (1,38 ммоль) 2,2-диметил-6-(2-{4-[5-метил-5-(тетрагидропиран-2-илокси)гексил]фенил}винил)-4Н-бензо[1,3]диоксина в 24 мл раствора из 20 мл уксусной кислоты, 10 мл ТГФ и 5 мл воды, получают белый порошок (масса = 140 мг; выход = 50 %). Т.пл. = 139-140°C.

¹Н-ЯМР (DMSO) δ (м.д.): 1,11 (с, 6Н); 1,42 (м, 4Н); 1,60 (м, 2Н); 2,57-2,63 (т, 2Н); 4,14 (с, 1Н); 4,55-4,57 (д, J = 4,6 Гц, 2Н); 5,09 (м, 1Н, OH); 6,81-6,84 (д, J = 8,3 Гц, 1Н); 6,98-7,14 (м, 2Н); 7,21-7,24 (д, J = 8,1 Гц, 2Н); 7,32-7,35 (д, J = 8,9 Гц, 1Н); 7,50-7,53 (д, J = 7,8 Гц, 2Н); 7,60 (с,

1H); 9,61 (с, 1H).

Пример 16

2-Гидроксиметил-4-{2-[3-(6-гидрокси-6-метилгептил)-
фенил]винил}фенол

а) 2,2-Диметил-6-(2-{3-[6-метил-6-(тетрагидропиран-2-
илокси)гептил]фенил}винил)-4H-бензо[1,3]диоксин

Согласно методике примера 8(j), путем взаимодействия 467 мг (1,35 ммоль) 6-[2-(3-бромфенил)винил]-2,2-диметил-4H-бензо[1,3]диоксина в 2 мл диэтилового эфира с раствором 90 мг (3,71 ммоль) магния, 990 мг (3,37 ммоль) 2-(6-бром-1,1-диметилгексилокси)тетрагидропирана в 3,5 мл ТГФ и катализируемого с помощью 29 мг (0,05 ммоль) [1,2-бис-(дифенилфосфин)этан]никельдихлорида, получают желтоватое масло (масса = 363 мг; выход = 56 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 1,18-1,20 (д, 6H); 1,56 (с, 6H); 1,35-1,83 (м, 14H); 2,58-2,64 (т, 2H); 3,41-3,45 (м, 1H); 3,92-3,96 (м, 1H); 4,69 (м, 1H); 4,87 (с, 2H); 6,79-6,83 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H); 6,90-7,04 (дд, $J = 16,3$ Гц, $J' = 7,4$ Гц, 2H); 7,04-7,07 (м, 1H); 7,13 (с, 1H); 7,21-7,35 (м, 4H).

б) 2-Гидроксиметил-4-{2-[3-(6-гидрокси-6-метилгептил)-
фенил]винил}фенол

Согласно методике примера 8(k), путем взаимодействия 350 мг (0,73 ммоль) 2,2-диметил-6-(2-{3-[6-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)гептил]фенил}винил)-4H-бензо[1,3]диоксина в 15 мл раствора из 20 мл уксусной кислоты, 10 мл ТГФ и 5 мл воды, получают беловатый порошок (масса = 165 мг; выход = 70 %). Т.пл. = 120-122°C.

^1H -ЯМР (ДМСО) δ (м.д.): 0,85 (с, 6H); 1,12 (м, 6H); 1,40 (м, 2H); 2,35-2,41 (т, 2H); 3,87 (с, 1H, OH); 4,29-4,31 (д, $J = 4,8$ Гц, 2H); 4,83 (т, 1H); 6,55-6,59 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H); 6,73-7,18 (м, 7H); 7,35 (с, 1H); 9,36 (с, 1H).

Пример 17

2-Гидроксиметил-4-{2-[4-(6-гидрокси-6-метилгептил)-
фенил]винил}фенол

а) 2,2-Диметил-6-(2-{4-[6-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)гептил]фенил}винил)-4H-бензо[1,3]диоксин

Согласно методике примера 8(j), путем взаимодействия 467 мг (1,35 ммоль) 6-[2-(4-бромфенил)винил]-2,2-диметил-4H-бензо[1,3]диоксина в 2 мл диэтилового эфира с раствором 90 мг (3,71 ммоль) магния, 990 мг (3,37 ммоль) 2-(6-бром-1,1-диметилгексилокси)тетрагидропирана в 3,5 мл ТГФ и катализируемого с помощью 29 мг (0,05 ммоль) [1,2-бис-(дифенилфосфин)этан]никельдихлорида, получают беловатые кристаллы (масса = 563 мг; выход = 87 %). Т.пл. = 72°C.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 1,18-1,20 (д, 6H); 1,55 (с, 6H); 1,25-1,83 (м, 14H); 2,56-2,63 (т, 2H); 3,41-3,45 (м, 1H); 3,92-3,96 (м, 1H); 4,69-4,71 (м, 1H); 4,87 (с, 2H); 6,79-6,82 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H); 6,88-7,02 (дд, $J = 16,4$ Гц, $J' = 2,3$ Гц, 2H); 7,11-7,16 (м, 3H); 7,30-7,33 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H); 7,37-7,40 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H).

б) 2-Гидроксиметил-4-{2-[4-(6-гидрокси-6-метилгептил)-
фенил]винил}фенол

Согласно методике примера 8(k), путем взаимодействия

548 мг (1,14 ммоль) 2,2-диметил-6-(2-{4-[6-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)гептил]фенил}винил)-4Н-бензо[1,3]-диоксина в 20 мл раствора из 20 мл уксусной кислоты, 10 мл ТГФ и 5 мл воды, получают белый порошок (масса = 290 мг; выход = 72 %). Т.пл. = 145-146°C.

¹Н-ЯМР (ДМСО) δ (м.д.): 0,87 (с, 6Н); 1,13 (м, 6Н); 1,39 (м, 2Н); 2,37-2,40 (т, 2Н); 3,88 (с, 1Н, ОН); 4,30-4,32 (д, J = 5,1 Гц, 2Н); 4,83-4,85 (т, 1Н); 6,57-6,6 (д, J = 8,25 Гц, 1Н); 6,74-6,89 (м, 2Н); 6,96-6,99 (д, J = 8,2 Гц, 2Н); 7,07-7,11 (д, J = 8,3 Гц, 1Н); 7,26-7,29 (д, J = 8 Гц, 2Н); 7,35 (с, 1Н); 9,36 (с, 1Н).

Пример 18

2-Гидроксиметил-4-{2-[3-(5-гидрокси-5-метилгептил)-фенил]этил}фенол

Согласно примеру 9(а), путем взаимодействия 50 мг (0,147 ммоль) 2-гидроксиметил-4-{2-[3-(5-гидрокси-5-метилгексил)-фенил]винил}фенола с 10 мг 10%-ного палладия-на-угле получают беловатые кристаллы (масса = 26 мг; выход = 52 %). Т.пл. = 101-104°C.

¹Н-ЯМР (ДМСО) δ (м.д.): 0,93 (с, 6Н); 1,23 (м, 4Н); 1,40 (м, 2Н); 2,39-2,44 (м, 6Н); 3,96 (с, 1Н, ОН); 4,32-4,34 (д, 2Н); 4,78-4,83 (т, 1Н); 6,51-6,55 (д, J = 8,1 Гц, 1Н); 6,74-7,07 (м, 6Н); 8,97 (с, 1Н, ОН).

Пример 19

2-Гидроксиметил-4-{2-[4-(5-гидрокси-5-метилгексил)-фенил]этил}фенол

Согласно примеру 9(а), путем взаимодействия 110 мг (0,32 ммоль) 2-гидроксиметил-4-{2-[4-(5-гидрокси-5-метилгексил)-фенил]винил}фенола с 30 мг 10%-ного палладия-на-угле, получают кристаллы (масса = 81 мг; выход = 74 %). Т.пл. = 124-126°C.

¹H-ЯМР (ДМСО) δ (м.д.): 1,12 (с, 6H); 1,42 (м, 4H); 1,59 (м, 2H); 2,58 (м, 6H); 4,52-4,54 (д, 2H); 4,98-5,03 (т, 1H, OH); 5,84 (с, 1H); 6,71-6,74 (д, J = 8,1 Гц, 1H); 6,94-6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H); 7,14-7,24 (м, 5H); 9,17 (с, 1H, OH).

Пример 20

2-Гидроксиметил-4-{2-[3-(6-гидрокси-6-метилгептил)-фенил]этил}фенол

Согласно примеру 9(а), путем взаимодействия 97 мг (0,27 ммоль) 2-гидроксиметил-4-{2-[3-(6-гидрокси-6-метилгептил)-фенил]винил}фенола с 27 мг 10%-ного палладия-на-угле, получают желтоватые кристаллы (масса = 70 мг; выход = 73 %). Т.пл. = 73-75°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,21 (с, 6H); 1,23-1,61 (м, 8H); 2,51-2,57 (т, 3H); 2,82 (с, 4H); 4,80 (с, 2H); 6,75-7,00 (м, 6H); 7,15-7,21 (т, 1H); 7,36 (с, 1H, OH).

Пример 21

2-Гидроксиметил-4-{2-[4-(6-гидрокси-6-метилгептил)-фенил]этил}фенол

Согласно примеру 9(а), путем взаимодействия 150 мг (0,42 ммоль) 2-гидроксиметил-4-{2-[4-(6-гидрокси-6-метилгептил)-фенил]винил}фенола с 42 мг 10%-ного палладия-на-угле,

получают кристаллы (масса = 65 мг; выход = 43 %). Т.пл. = 110-111°C.

¹H-ЯМР (ДМСО) δ (м.д.): 0,85 (с, 6H); 1,10 (м, 6H); 1,34 (м, 2H); 2,29-2,35 (м, 6H); 3,86 (с, 1H); 4,24-4,26 (д, 2H); 4,70-4,74 (т, 1H); 6,43-6,46 (д, J = 8,09 Гц, 1H); 6,66-6,70 (д, J = 8,1 Гц, 1H); 6,86-6,96 (м, 5H); 8,89 (с, 1H).

Пример 22

2-Гидроксиметил-5-{2-[4-(5-гидрокси-5-метилгексил)-
фенил]винил}фенол

а) 2-Гидрокси-4-иодбензойная кислота

40 г (1 моль) гидроксида натрия добавляют к 55,6 г (0,2 моль) метил-4-иодсалицилата в 600 мл ТГФ, 10 мл метанола и 10 мл воды. Раствор нагревают при температуре 40°C в течение ночи. После этого его выпаривают. Остаток обрабатывают водой. Подкисляют до pH = 1 с помощью концентрированной соляной кислоты и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу промывают несколько раз водой, сушат над сульфатом магния и концентрируют. Продукт порошокуют в смеси дихлорметана с гексаном, затем отфильтровывают.

Порошок оранжевого цвета; масса = 48,53 г; выход = 92 %.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 7,20-7,24 (дд, J = 6,8 Гц, J' = 1,5 Гц, 1H); 7,36-7,37 (д, J = 1,5 Гц, 1H); 7,52-7,56 (д, J = 8,3 Гц, 1H); 11,29 (с, 1H).

б) 5-Гидроксиметил-5-иодфенол

Согласно методике примера 1(с), путем взаимодействия 300 мл 1М раствора гидрида бора в ТГФ с 48,45 г (0,183 моль)

2-гидрокси-4-иодбензойной кислоты в 1 л ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан, затем этилацетат), получают кристаллы бежевого цвета (масса = 26,82; выход = 59 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.д.): 4,69 (с, 2H); 6,80-6,83 (д, J = 7,9 Гц, 1H); 7,12-7,16 (дд, J = 6,3 Гц, J' = 1,6 Гц, 1H); 7,21-7,22 (д, J = 1,6 Гц, 1H); 8,94 (с, 1H).

с) 7-Иод-2,2-диметил-4Н-бензо[1,3]диоксин

Согласно методике примера 14(b), путем взаимодействия 22,7 г (0,218 моль) 2,2-диметоксипропана, 554 мг (2,9 ммоль) п-толуолсульфокислоты с 24,25 г (0,097 моль) 5-гидроксиметил-5-иодфенола в 500 мл ДМФА, после очистки на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан/гептан = 50/50), получают кристаллы белого цвета (масса = 21,88 г; выход = 78 %). Т.пл. = 50-52°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.д.): 1,52 (с, 6H); 4,77 (с, 2H); 6,70 (м, 1H); 7,19-7,22 (м, 2H).

д) 2,2-Диметил-4Н-бензо[1,3]диоксин-7-карбальдегид

Согласно методике примера 4(с), путем взаимодействия 31 мл 2,5 М раствора н-бутиллития в гексане, при температуре -78°C, с 20,4 г (70 ммоль) 7-иод-2,2-диметил-4Н-бензо[1,3]диоксина в 300 мл ТГФ и, спустя 30 минут, с 6 мл (77 ммоль) диметилформамида, после очистки на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан/гептан = 60/40), получают желтоватые кристаллы (масса = 10,38 г; выход = 85 %). Т.пл. = 53-54°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.д.): 1,56 (с, 6H); 4,90 (с, 2H); 7,11-7,14 (д, J = 7,8 Гц, 1H); 7,31-7,32 (д, J = 1,26 Гц,

1H); 7,40-7,44 (дд, J = 6,4 Гц, J' = 1,4 Гц, 1H); 9,91 (с, 1H).

е) 7-[2-(4-Бромфенил)винил]-2,2-диметил-4Н-бензо[1,3]диоксин

Согласно методике примера 1(г), путем взаимодействия 724 мг (24 ммоль) гидрида натрия с 3,84 г (20 ммоль) 2,2-диметил-4Н-бензо[1,3]диоксин-7-карбальдегида и 7,37 г (24 ммоль) этил-(4-бромбензил)фосфоната в 110 мл ТГФ, получают твердое вещество белого цвета (масса = 6,5 г; выход = 94 %). Т.пл. = 137-139°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,55 (с, 6H); 4,85 (с, 2H); 6,93-7,05 (м, 5H); 7,32-7,35 (д, J = 8,5 Гц, 2H); 7,44-7,47 (д, J = 8,5 Гц, 2H).

ф) 2,2-Диметил-7-(2-{4-[5-метил-5-(тетрагидропиран-2-илокси)гексил]фенил}винил)-4Н-бензо[1,3]диоксин

Согласно методике примера 8(j), путем взаимодействия 1,7 г (4,9 ммоль) 7-[2-(4-бромфенил)винил]-2,2-диметил-4Н-бензо[1,3]диоксина в 6 мл диэтилового эфира с раствором 330 мг (13,5 ммоль) магния, 3,43 г (12,3 ммоль) 2-(5-бром-1,1-диметилпентилокси)тетрагидропирана в 12 мл ТГФ и катализируемого с помощью 105 мг (0,199 ммоль) [1,2-бис-(дифенилфосфин)этан]никельдихлорида, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 10/90), получают кристаллы белого цвета (масса = 2,02 г; выход = 89 %). Т.пл. = 70-74°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,11-1,14 (д, 6H); 1,49 (с, 6H); 1,19-1,76 (м, 12H); 2,52-2,58 (т, 2H); 3,34-3,38 (м,

1H); 3,85-3,89 (м, 1H); 4,62-4,64 (м, 1H); 4,78 (с, 2H); 6,85-7,02 (м, 6H); 7,08-7,11 (д, J = 8 Гц, 1H); 7,32-7,35 (д, J = 8 Гц, 2H).

г) 2-Гидроксиметил-5-{2-[4-(5-гидрокси-5-метилгексил)-фенил]винил}фенол

Согласно методике примера 8(k), путем взаимодействия 2 г (4,3 ммоль) 2,2-диметил-7-(2-{4-[5-метил-5-(тетрагидропиран-2-илокси)гексил]фенил}винил)-4H-бензо[1,3]диоксина в растворе из 50 мл уксусной кислоты, 25 мл ТГФ и 12,5 мл воды, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 50/50), получают порошок белого цвета (масса = 44 мг; выход = 3 %). Т.пл. = 163-165°C.

¹H-ЯМР (ДМСО) δ (м.д.): 0,87 (с, 6H); 1,18 (м, 4H); 1,36 (м, 2H); 2,40 (т, 2H); 3,89 (с, 1H); 4,30 (с, 2H); 6,77 (с, 1H); 6,88 (м, 3H); 6,99-7,02 (д, J = 7,6 Гц, 2H); 7,08-7,11 (д, J = 7,9 Гц, 1H); 7,30-7,33 (д, J = 7,8 Гц, 2H); 9,24 (с, 1H).

Пример 23

6-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-2-метилгептан-2-ол

а) 6-{3-[3-(трет.-Бутилдиметилсиланилоксиметил)-4-(1,1,2,2-тетраметилпропоксиметил)бензилокси]фенил}-2-метилгептан-2-ол

Согласно методике примера 3(j), путем взаимодействия 24 мг (0,1 ммоль) 3-(5-гидрокси-1,5-диметилгексил)фенола, 3,4 мг (0,11 ммоль) 80%-ного гидрида натрия в 2 мл диметилформамида с 50 мг (0,1 моль) 4-бромметил-1-(трет.-

бутилдиметилсиланилокси)-2-(трет.-бутилдиметилсиланилокси-метил)бензола в 4 мл диметилформамида, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 20/80), получают масло желтого цвета (масса = 50 мг; выход = 77 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,00 (с, 12H); 0,84 (с, 18H); 1,06 (с, 6H); 1,11-1,14 (д, 3H); 1,19-1,48 (м, 6H); 2,56-2,58 (м, 1H); 4,65 (с, 2H); 4,66 (с, 2H); 4,95 (с, 2H); 6,67-6,71 (м, 3H); 7,07-7,13 (м, 1H); 7,21-7,25 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H); 7,32-7,35 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H); 7,41 (с, 1H).

б) 6-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-2-метилгептан-2-ол

Согласно методике примера 3(i), путем взаимодействия 50 мг (0,08 ммоль) 6-{3-[3-(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)-4-(1,1,2,2-тетраметилпропоксиметил)бензилокси]фенил}-2-метилгептан-2-ола с 0,17 мл 1М раствора тетрабутиламмонийфторида в ТГФ, получают бесцветное масло (масса = 29 мг; выход = 94 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 1,11 (с, 6H); 1,20-1,23 (д, 3H); 1,33-1,56 (м, 6H); 2,60-2,69 (м, 1H); 3,64 (с, 2H, OH); 4,66 (с, 4H); 5,04 (с, 2H); 6,76-6,78 (м, 3H); 7,15-7,38 (м, 4H).

Пример 24

4-[3-(5-Гидрокси-1,5-диметилгексил)феноксиметил]-2-гидроксиметилфенол

а) (2,2-Диметил-4Н-бензо[1,3]диоксин-6-ил)метанол

Согласно методике примера 3(а), путем взаимодействия 115 мг (3 ммоль) боргидрида натрия с 580 мг (3 ммоль) 2,2-

диметил-4Н-бензо[1,3]диоксин-6-карбальдегида в 15 мл метанола и 10 мл ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 30/70), получают твердое вещество белого цвета (масса = 500 мг; выход = 85 %). Т.пл. = 42-44°C.

б) 6-Бромметил-2,2-диметил-4Н-бензо[1,3]диоксин

Согласно методике примера 3(б), путем взаимодействия 2,5 мл (5,6 ммоль) триоктилфосфина, 1,9 г (5,6 ммоль) тетрабромид углерода с 500 мг (2,6 ммоль) (2,2-диметил-4Н-бензо[1,3]диоксин-6-ил)метанола в 20 мл диэтилового эфира, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 8/92), получают бесцветное масло (масса = 445 мг; выход = 67 %).

с) 6-[3-(2,2-Диметил-4Н-бензо[1,3]диоксин-6-илметокси)-фенил]-2-метилгептан-2-ол

Согласно методике примера 3(г), путем взаимодействия 44 мг (0,2 ммоль) 3-(5-гидрокси-1,5-диметилгексил)фенола, 6,2 мг (0,22 ммоль) 80%-ного гидрида натрия в 5 мл диметилформамида с 52 мг (0,2 ммоль) 6-бромметил-2,2-диметил-4Н-бензо[1,3]диоксина в 5 мл диметилформамида, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 20/80), получают бесцветное масло (масса = 43 мг; выход = 55 %).

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,15 (с, 6Н); 1,21-1,23 (д, 3Н); 1,23-1,54 (м, 6Н); 2,65 (м, 1Н); 4,86 (с, 2Н); 4,93 (с, 2Н); 6,78-6,85 (м, 4Н); 7,07 (с, 1Н); 7,20-7,26 (м, 2Н).

д) 4-[3-(5-Гидрокси-1,5-диметилгексил)феноксиметил]-2-гидроксиметилфенол

Согласно методике примера 8(к), путем взаимодействия

43 мг (0,1 ммоль) 6-[3-(2,2-диметил-4Н-бензо[1,3]диоксин-6-илметокси)фенил]-2-метилгептан-2-ола в 2 мл раствора из 5 мл уксусной кислоты, 2,5 мл ТГФ и 1,25 мл воды, получают бесцветное масло (масса = 12 мг; выход = 31 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 1,12 (с, 6H); 1,19-1,22 (д, 3H); 1,32-1,56 (м, 6H); 2,59-2,68 (м, 1H); 4,81 (с, 2H); 4,96 (с, 2H); 6,74-6,79 (м, 3H); 6,85-6,89 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H); 7,07 (с, 1H); 7,15-7,22 (м, 2H); 7,69 (с, 1H, OH).

Пример 25

6-{3-[2-(3,4-Бисгидроксиметилфенил)винил]фенил}-2-метилгексан-2-ол

а) 3-Бром[2-{3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси-метил)фенил}винил]фенил

Согласно методике примера 1(г), путем взаимодействия 53 мг (1,8 ммоль) гидрида натрия с 600 мг (1,5 ммоль) 4-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)-3-(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)бензальдегида и 560 мг (1,8 ммоль) этил-(3-бромбензил)фосфоната в 30 мл ТГФ, получают бесцветное масло (масса = 830 мг; выход = 100 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,00 (с, 6H); 0,02 (с, 6H); 0,84 (с, 9H); 0,86 (с, 9H); 4,64 (с, 2H); 4,66 (с, 2H); 6,86-7,04 (дд, $J = 16,3$ Гц, $J' = 11,6$ Гц, 2H); 7,08-7,14 (м, 1H); 7,24-7,32 (м, 4H); 7,48 (с, 1H); 7,55 (с, 1H).

б) 2-[5-(3-{3,4-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси-метил)фенил}винил)фенил)-1,1-диметилпентилокси]-тетрагидропиран

Согласно методике примера 8(j), путем взаимодействия 236 мг (0,43 ммоль) 3-бром[2-{3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланил)оксиметил}фенил]винил]фенила в 1 мл диэтилового эфира с раствором 29 мг (1,18 ммоль) магния, 300 мг (1,07 ммоль) 2-(5-бром-1,1-диметилпентилокси)тетрагидропирана в 2 мл ТГФ и катализируемого с помощью 10 мг (0,019 ммоль) [1,2-бис-(дифенилфосфин)этан]никельдихлорида, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 3/97), получают желтоватое масло (масса = 34 мг; выход = 12 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): -0,02 (с, 6H); 0,00 (с, 6H); 0,82 (с, 9H); 0,84 (с, 9H); 1,06-1,08 (д, 6H); 1,13-1,70 (м, 12H); 2,48-2,54 (т, 2H); 3,27-3,36 (м, 2H); 3,79 (м, 1H); 4,62 (с, 2H); 4,64 (с, 2H); 6,93-6,97 (м, 3H); 7,10-7,19 (м, 3H); 7,27 (с, 2H); 7,46 (с, 1H).

с) [2-Гидроксиметил-5-(2-{3-[5-метил-5-(тетрагидропиран-2-илокси)гексил]фенил}винил)фенил]метанол

Согласно методике примера 3(j), путем взаимодействия 67 мг (0,1 ммоль) 2-[5-(3-{3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланил)оксиметил}фенил]винил]фенил)-1,1-диметилпентилокси]тетрагидропирана с 0,2 мл 1М раствора тетрабутиламмонийфторида в ТГФ, получают желтоватое масло (масса = 44 мг; выход = 100 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,19-1,20 (д, 6H); 1,43-1,82 (м, 12H); 2,61-2,67 (т, 2H); 3,42 (м, 1H); 3,91 (м, 1H); 4,69 (м, 1H), 4,75 (с, 2H); 4,78 (с, 2H); 7,09 (м, 3H); 7,26 (м, 2H); 7,29-7,35 (м, 2H); 7,42-7,45 (м, 1H); 7,51 (с, 1H).

d) 6-{3-[2-(3,4-Бисгидроксиметилфенил)винил]фенил}-2-метилгексан-2-ол

0,09 мл концентрированной серной кислоты добавляют к 44 мг (0,1 моль) [2-гидроксиметил-5-(2-{3-[5-метил-5-(тетрагидропиран-2-илокси)гексил]фенил}винил)фенил]метанола в 1 мл ТГФ и 1 мл воды. Раствор нагревают при температуре 40°C в течение 48 часов. Добавляют воду и экстрагируют диэтиловым эфиром. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и концентрируют. Продукт порошокуют в смеси диэтилового эфира с гексаном, затем отфильтровывают и высушивают.

Беловатые кристаллы; масса = 15 мг; выход = 42 %; т.пл. = 115-117°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,21 (с, 6H); 1,49-1,66 (м, 6H); 2,62-2,65 (т, 2H); 4,74 (с, 2H); 4,77 (с, 2H); 7,10-7,51 (м, 9H).

Пример 26

7-{4-[2-(3,4-Бисгидроксиметилфенил)винил]фенил}-2-метилгептан-2-ол

а) 4-Бром[2-{3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси)-метил}фенил]винил]фенил

Согласно методике примера 1(г), путем взаимодействия 61 мг (2,03 ммоль) гидрида натрия с 667 мг (1,69 ммоль) 4-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)-3-(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)бензальдегида и 623 мг (2,03 ммоль) этил-(4-бромбензил)фосфоната в 15 мл ТГФ, после очистки на колонке с

диоксидом кремния (дихлорметан/гептан = 10/90), получают кристаллы белого цвета (масса = 790 мг; выход = 85 %). Т.пл. = 80-81°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,00 (с, 6H); 0,02 (с, 6H); 0,84 (с, 9H); 0,86 (с, 9H); 4,64 (с, 2H); 4,66 (с, 2H); 6,88-7,04 (к, 2H); 7,25-7,30 (м, 4H); 7,35-7,38 (д, 2H); 7,48 (с, 1H).

b) 2-[6-(4-{2-[3,4-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси-метил)фенил]винил}фенил)-1,1-диметилгексилокси]-тетрагидропиран

Согласно методике примера 8(j), путем взаимодействия 390 мг (0,71 ммоль) 4-бром[2-{3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)фенил}винил]фенила в 1 мл диэтилового эфира с раствором 48 мг (1,96 ммоль) магния, 520 мг (1,77 ммоль) 2-(6-бром-1,1-диметилгексилокси)тетрагидропирана в 2 мл ТГФ и катализируемого с помощью 15 мг (0,028 ммоль) [1,2-бис-(дифенилфосфин)этан]никельдихлорида, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 3/97), получают желтоватое масло (масса = 347 мг; выход = 72 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,00 (с, 6H); 0,02 (с, 6H); 0,84 (с, 9H); 0,87 (с, 9H); 1,08-1,10 (д, 6H); 1,13-1,74 (м, 14H); 2,48-2,54 (т, 2H); 3,31-3,39 (м, 1H); 3,82 (м, 1H); 4,59 (м, 1H); 4,64 (с, 2H); 4,67 (с, 2H); 6,97 (с, 2H), 7,04-7,08 (д, J = 8 Гц, 2H); 7,29-7,34 (м, 4H); 7,49 (с, 1H).

с) 7-{4-[2-(3,4-Бисгидроксиметилфенил)винил]фенил}-2-
метилгептан-2-ол

Согласно методике примера 25(d), путем взаимодействия 5
капель концентрированной серной кислоты с 335 мг (0,49 ммоль)
2-[6-(4-{2-[3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)фенил]
винил}фенил)-1,1-диметилгексилокси]тетрагидропирана в 5 мл
ТГФ и 5 мл воды, получают кристаллы белого цвета (масса =
94 мг; выход = 52 %). Т.пл. = 112-114°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,20 (с, 6H); 1,38 (м, 6H);
1,64 (м, 2H); 2,61 (т, 2H); 4,72 (с, 2H); 4,75 (с, 2H); 7,06-
7,25 (м, 4H); 7,34-7,49 (м, 5H).

Пример 27

6-{4-[2-(3,4-Бисгидроксиметилфенил)винил]фенил}-2-
метилгексан-2-ол

а) 2-[5-(4-{2-[3,4-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси-
метил)фенил]винил}фенил)-1,1-диметилпентилокси]-
тетрагидропиран

Согласно методике примера 8(j), путем взаимодействия
375 мг (0,68 ммоль) 4-бром[2-{3,4-бис(трет.-бутилдиметил-
силанилоксиметил)фенил}винил]фенила в 1 мл диэтилового эфира
с раствором 46 мг (1,88 ммоль) магния, 478 мг (1,71 ммоль) 2-
(5-бром-1,1-диметилпентилокси)тетрагидропирана в 2 мл ТГФ и
катализируемого с помощью 15 мг (0,028 ммоль) [1,2-бис-
(дифенилфосфин)этан]никельдихлорида, после очистки на колонке
с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 3/97), получают

желтоватое масло (масса = 278 мг; выход = 61 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,00 (с, 6H); 0,02 (с, 6H); 0,84 (с, 9H); 0,86 (с, 9H); 1,08-1,10 (д, 6H); 1,18-1,73 (м, 12H); 2,49-2,55 (т, 2H); 3,36-3,39 (м, 1H); 3,81 (м, 1H); 4,59 (м, 1H); 4,64 (с, 2H); 4,67 (с, 2H); 6,97 (с, 2H); 7,05-7,08 (д, $J = 8$ Гц, 2H); 7,29-7,34 (м, 4H); 7,48 (с, 1H).

б) 6-{4-[2-(3,4-Бисгидроксиметилфенил)винил]фенил}-2-метилгексан-2-ол

Согласно методике примера 25(d), путем взаимодействия 10 капель концентрированной серной кислоты с 265 мг (0,4 ммоль) 2-[5-(4-{2-[3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)-фенил]винил}фенил)-1,1-диметилпентилокси]тетрагидропирана в 5 мл ТГФ и 5 мл воды, получают кристаллы белого цвета (масса = 73 мг; выход = 51 %). Т.пл. = 102-104°C.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 1,20 (с, 6H); 1,47 (м, 4H); 1,63 (м, 2H); 2,63 (т, 2H); 4,72 (с, 2H); 4,74 (с, 2H); 6,99-7,15 (дд, $J = 16,5$ Гц, $J' = 5$ Гц, 2H); 7,15-7,18 (д, $J = 8$ Гц, 2H); 7,31-7,34 (м, 1H); 7,40-7,44 (д, $J = 8$ Гц, 3H); 7,50 (с, 1H).

Пример 28

5-{2-[3-(6-Гидрокси-6-метилгептил)фенил]-1-метилвинил}-бензол-1,3-диол

а) 1-[3,5-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]этанон

Согласно методике примера 3(с), путем взаимодействия 34,7 г (0,22 ммоль) трет.-бутилдиметилсиланхлорида с 15,68 г

(0,1 ммоль) 3,5-дигидроксиацетофенона и 611 мг диметил-аминопиридина в 30,7 мл (0,22 ммоль) триэтиламина и 160 мл диметилформамида, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 10/90), получают масло оранжевого цвета (масса = 33,22 г; выход = 87 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,01 (с, 12H); 0,78 (с, 18H); 2,33 (с, 3H); 6,32-6,33 (т, 1H); 6,82 (с, 1H); 6,83 (с, 1H).

б) 3-Бром{2-[3,5-бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси)-фенил]пропенил}фенил

Согласно методике примера 1(г), путем взаимодействия 362 мг (12 ммоль) гидрида натрия с 3,8 г (10 ммоль) 1-[3,5-бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]этанона и 3,68 г (12 ммоль) этил-(3-бромбензил)фосфоната в 75 мл ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 10/90), получают кристаллы (масса = 2,12 г; выход = 52 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,00 (с, 12H); 0,84 (с, 18H); 2,03 (д, 3H); 6,14 (с, 3H); 6,22 (с, 1H); 6,77-6,89 (м, 2H); 7,00-7,08 (м, 2H).

с) 2-[6-(3-{2-[3,5-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси)-фенил]пропенил}фенил)-1,1-диметилгексилокси]тетрагидропиран

Согласно методике примера 8(ж), путем взаимодействия 1,04 г (2 ммоль) 3-бром{2-[3,5-бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]пропенил}фенила в 2,5 мл диэтилового эфира с раствором 134 мг (5,5 ммоль) магния, 1,47 г (5 ммоль) 2-(6-бром-1,1-диметилгексилокси)тетрагидропирана в 5 мл ТГФ и катализируемого с помощью 43 мг (0,08 ммоль) [1,2-бис-

(дифенилфосфин)этан]никельдихлорида, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 3/97), получают желтоватое масло (масса = 1,08 г; выход = 66 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,00 (с, 12H); 0,85 (с, 18H); 1,10-1,76 (м, 20H); 2,04 (д, 3H); 2,31-2,37 (т, 2H); 3,36 (м, 1H); 3,84 (м, 1H); 4,62 (м, 1H); 6,14-6,31 (м, 4H); 6,67-6,93 (м, 4H).

d) 7-(3-{2-[3,5-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси)-фенил]пропенил}фенил)-2-метил-гептан-2-ол

Согласно методике примера 25(d), путем взаимодействия 0,28 мл концентрированной серной кислоты с 1,06 г (1,1 ммоль) 2-[6-(3-{2-[3,5-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]пропенил}фенил)-1,1-диметилгексилокси]тетрагидропирана в 25 мл ТГФ и 25 мл воды, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 10/90), получают масло желтого цвета (масса = 420 мг; выход = 43 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,00 (с, 12H); 0,85 (с, 18H); 1,12 (с, 6H); 1,19-1,51 (м, 8H); 2,04 (д, 3H); 2,31-2,38 (т, 2H); 6,14-6,19 (м, 3H); 6,31 (с, 1H); 6,68-6,79 (м, 3H); 6,88-6,94 (т, 1H).

e) 5-{2-[3-(6-Гидрокси-6-метилгептил)фенил]-1-метилвинил}бензол-1,3-диол

Согласно методике примера 3(i), путем взаимодействия 402 мг (0,69 ммоль) 7-(3-{2-[3,5-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]пропенил}фенил)-2-метилгептан-2-ола с 1,4 мл 1 М раствора тетрабутиламмонийфторида в ТГФ, после очистки на

колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 40/60), получают кристаллы белого цвета (масса = 176 мг; выход = 72 %). Т.пл. = 113-114°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,20 (с, 6H); 1,20-1,44 (м, 8H); 2,12-2,13 (д, 3H); 2,33-2,39 (т, 2H); 2,89 (с, 1H, OH); 6,19-6,20 (д, J = 2 Гц, 2H); 6,30-6,35 (м, 2H); 6,80-6,90 (м, 3H); 7,01-7,07 (т, 1H); 7,98 (с, 2H, OH).

Пример 29

5-{2-[3-(5-Гидрокси-5-метилгексил)фенил]винил}бензол- 1,3-диол

а) 2-[5-(3-{3,5-Бис(тетрагидропиран-2-илокси)фенил}-винил)фенил)-1,1-диметилпентилокси]тетрагидропиран

Согласно методике примера 8(j), путем взаимодействия 2,59 г (5,64 ммоль) 3-бром-{2-[3-(тетрагидропиран-2-ил)-5-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]винил}фенила в 7 мл диэтилового эфира с раствором 377 мг (15,5 ммоль) магния, 3,94 г (14,1 моль) 2-(5-бром-1,1-диметилпентилокси)тетрагидропирана в 14 мл ТГФ и катализируемого с помощью 121 мг (0,23 ммоль) [1,2-бис(дифенилфосфин)этан]никельдихлорида, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 10/90), получают желтоватое масло (масса = 2,65 г; выход = 81 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,19-1,21 (д, 6H); 1,48-1,63 (м, 18H); 1,87-2,01 (м, 6H); 2,60-2,66 (т, 2H); 3,41-3,45 (м, 1H); 3,61-3,65 (м, 2H); 3,90-3,97 (м, 3H); 4,69 (м, 1H); 5,45-5,46 (д, 2H); 6,70 (с, 1H); 6,87 (с, 2H); 7,03-7,08 (м,

3H); 7,21-7,30 (м, 3H).

b) 5-{2-[3-(5-Гидрокси-5-метилгексил)фенил]винил}бензол-
1,3-диол

Согласно методике примера 25(d), путем взаимодействия 0,75 мл концентрированной серной кислоты с 2,58 г (4,46 ммоль) 2-[5-(3-{3,5-бис(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]винил}фенил)-1,1-диметилпентилокси]тетрагидропирана в 15 мл ТГФ и 15 мл воды, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 40/60), получают кристаллы белого цвета (масса = 680 мг; выход = 47 %). Т.пл. = 145-147°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,20 (с, 6H); 1,31-1,64 (м, 6H); 2,59-2,65 (т, 2H); 2,83 (с, 1H, OH); 6,34 (с, 1H); 6,54 (с, 2H); 6,96 (м, 2H); 7,04-7,06 (д, J = 7 Гц, 1H); 7,20-7,36 (м, 3H); 8,64 (с, 2H, OH).

Пример 30

5-[3-(6-Гидрокси-6-метилгептил)феноксиметил]бензол-1,3-
диол

а) Метил-3,5-дигидроксibenзоат

Согласно методике примера 1(a), путем взаимодействия 44 мл (0,8 моль) концентрированной серной кислоты с 61,65 г (0,4 моль) 3,5-дигидроксibenзойной кислоты в 600 мл метанола, получают порошок белого цвета (масса = 53,86 г; выход = 95 %). Т.пл. = 162-163°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 3,85 (с, 3H); 6,59-6,61 (т, 1H); 7,02-7,03 (д, 2H); 8,67 (с, 2H).

б) Метил-3,5-бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси)бензоат

Согласно методике примера 3(с), путем взаимодействия 126 г (836 ммоль) трет.-бутилдиметилсиланхлорида с 63,86 г (380 ммоль) метил-3,5-дигидроксibenзоата, 2,32 г диметил-аминопиридина в 116,5 мл (836 ммоль) триэтиламина и 600 мл диметилформамида, после очистки на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан/гептан = 30/90), получают масло желтого цвета (масса = 113,46 г; выход = 75 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,00 (с, 12H); 0,78 (с, 18H); 3,68 (с, 3H); 6,31-6,32 (т, 1H); 6,91-6,92 (д, 2H).

с) [3,5-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]метанол

Согласно методике примера 1(е), путем взаимодействия 144 мл 1М раствора диизобутилалюминийгидрида в толуоле, при температуре -78°C , с 18,86 г (47 ммоль) метил-3,5-бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси)бензоата, получают бесцветное масло (масса = 16,97 г; выход = 98 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,00 (с, 12H); 0,78 (с, 18H); 4,36-4,38 (д, 2H); 6,05-6,07 (т, 1H); 6,27-6,28 (д, 2H).

д) 1-Бромметил-3,5-бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси)-
бензол

Согласно методике примера 3(б), путем взаимодействия 45,6 мл (92 ммоль) триоктилфосфина, 33,56 г (101 ммоль) тетрабромида углерода с 16,95 г (46 ммоль) [3,5-бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]метанола в 300 мл диэтилового эфира, после очистки на колонке с диоксидом кремния

(дихлорметан/гептан = 10/90), получают бесцветное масло (масса = 15,61 г; выход = 79 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,00 (с, 12H); 0,78 (с, 18H); 4,16 (с, 2H); 6,05-6,07 (т, 1H); 6,28-6,29 (д, 2H).

е) 3-Бром[3,5-бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси)-
бензилокси]фенил

К раствору 865 мг (5 ммоль) 3-бромфенола и 3,24 г (7,5 ммоль) 1-бромметил-3,5-бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси)-бензола в 80 мл бутан-2-она добавляют 1,04 г (7,5 ммоль) карбоната калия и 166 мг (1 ммоль) иодида калия. Реакционную среду кипятят с обратным холодильником в течение 6 часов, затем перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. После этого ее выливают в водный насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагируют диэтиловым эфиром. Органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан/гептан = 15/85).

Масло желтого цвета; масса = 1,09 г; выход = 42 %.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,00 (с, 12H); 0,78 (с, 18H); 4,76 (с, 2H); 6,09-6,11 (т, 1H); 6,31-6,32 (д, 2H); 6,67-6,71 (м, 1H); 6,87-6,98 (м, 3H).

ф) 2-(6-{3-[3,5-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси)-
бензилокси]фенил}-1,1-диметилгексилокси)тетрагидропиран

Согласно методике примера 8(j), путем взаимодействия 1,06 г (2 ммоль) 3-бром[3,5-бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси)бензилокси]фенила в 2,5 мл диэтилового эфира с раствором

135 мг (5,56 ммоль) магния, 1,47 г (5 ммоль) 2-(6-бром-1,1-диметилгексилокси)тетрагидропирана в 5 мл ТГФ и катализируемого с помощью 45 мг (85 ммоль) [1,2-бис(дифенилфосфин)этан]никельдихлорида, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 3/97), получают масло желтого цвета (масса = 793 мг; выход = 60 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,00 (с, 12H); 0,79 (с, 18H); 1,00-1,02 (д, 6H); 1,08-1,66 (м, 14H); 2,35-2,42 (т, 2H); 3,23-3,28 (м, 1H); 3,74-3,78 (м, 1H); 4,51 (м, 1H); 4,76 (с, 2H); 6,08-6,09 (т, 1H); 6,34-6,35 (д, 2H); 6,57-6,60 (м, 3H); 6,95-7,02 (т, 1H).

г) 5-{3-[6-Метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси) гептил]-феноксиметил}бензол-1,3-диол

Согласно методике примера 3(i), путем взаимодействия 777 мг (1,18 ммоль) 2-(6-{3-[3,5-бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси)бензилокси]фенил}-1,1-диметилгексилокси)тетрагидропирана с 2,4 мл 1М раствора тетрабутиламмонийфторида в ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 30/70), получают масло желтого цвета (масса = 505 мг; выход = 99 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 1,17-1,19 (д, 6H); 1,29-1,84 (м, 14H); 2,51-2,57 (т, 2H); 3,50 (м, 1H); 3,96 (м, 1H); 4,73 (м, 1H); 4,98 (с, 2H); 6,29 (с, 1H); 6,45 (с, 2H); 6,72-6,75 (м, 3H); 7,12-7,18 (т, 1H).

h) 5-[3-(6-Гидрокси-6-метилгептил)феноксиметил]бензол-1,3-диол

Согласно методике примера 25(d), путем взаимодействия 0,07 мл концентрированной серной кислоты с 505 мг (1,18 ммоль) 5-{3-[6-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)гептил]-феноксиметил}бензол-1,3-диола в 4 мл ТГФ и 2 мл воды, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 40/60), получают желтоватую пасту (масса = 342 мг; выход = 84 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.д.): 1,05 (с, 6H); 1,30-1,55 (м, 8H); 2,50 (м, 2H); 4,07 (с, 1H, OH); 4,89 (с, 2H); 6,12 (с, 1H); 6,26 (с, 2H); 6,74-6,78 (м, 3H); 7,13-7,16 (т, 1H).

Пример 31

5-{2-[3-(7-Гидрокси-7-метилокт-1-енил)фенил]винил}-бензол-1,3-диол

а) Метил-гепт-6-еноат

320 мг (2,6 ммоль) диметиламинопиридина и 8 мл (197 ммоль) метанола добавляют к 4 г (31,2 ммоль) гептеновой кислоты в 100 мл дихлорметана. Раствор охлаждают до температуры 0°C и добавляют 7,2 г (34,9 ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодиимида и оставляют стоять для повышения температуры до комнатной. Спустя 5 часов осадок отфильтровывают, фильтрат выпаривают и остаток обрабатывают диэтиловым эфиром. Эфирную фазу промывают 0,5 н соляной кислотой, затем водным насыщенным раствором гидрокарбоната

натрия. После декантации, ее сушат над сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан); продукт является очень летучим.

Бесцветное масло; масса = 4,1 г; выход = 92 %.

¹H-ЯМР δ (м.д.): 1,36-1,47 (м, 2H); 1,58-1,70 (м, 2H); 2,02-2,11 (м, 2H); 2,29-2,34 (т, 2H); 3,67 (с, 3H); 4,93-5,04 (м, 2H); 5,71-5,87 (м, 1H).

б) Метил-7-(3-{2-[3,5-бис(тетрагидропиран-2-илокси)-фенил]винил}фенил)гепт-6-еноат

Согласно методике примера 1(h), путем взаимодействия 1,41 г (3,07 ммоль) 3-бром{2-[3-(тетрагидропиран-2-ил)-5-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]винил}фенила в 15 мл диметилформамида, при температуре 0°C, с 8 мл 0,5 М раствора 9-борбицикло[3,3,1]нонана (4 ммоль) в ТГФ и 567 мг (4 ммоль) метил-гепт-6-еноата в 6 мл ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 10/90), получают масло желтого цвета (масса = 971 мг; выход = 61 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,46-1,93 (м, 20H); 3,67 (с, 3H); 3,61-3,67 (м, 2H); 3,89-3,98 (м, 2H); 5,45-5,46 (д, 2H); 6,18-6,43 (м, 2H); 6,70 (с, 1H); 6,87-6,89 (т, 2H); 6,97-7,04 (м, 2H); 7,20-7,34 (м, 3H); 7,45 (с, 1H).

с) 8-(3-{2-[3,5-Бис(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-винил}фенил)-2-метилокт-7-ен-2-ол

Согласно методике примера 1(i), путем взаимодействия 2,2 мл 3М раствора метилмагнийбромид (6,6 ммоль) в диэтиловом эфире с 859 мг (1,65 ммоль) метил-7-(3-{2-[3,5-

бис(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]винил}фенил)гепт-6-еноата в 10 мл диэтилового эфира, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 20/80), получают масло желтого цвета (масса = 306 мг; выход = 36 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 1,22 (с, 6H); 1,46-1,87 (м, 20H); 3,61-3,67 (м, 2H); 3,89-3,98 (м, 2H); 5,45-5,46 (м, 2H); 6,20-6,43 (м, 2H); 6,70 (с, 1H); 6,87-6,88 (м, 2H); 7,04-7,06 (м, 2H); 7,21-7,34 (м, 3H); 7,45 (с, 1H).

d) 5-{2-[3-(7-Гидрокси-7-метилокт-1-енил)фенил]-винил}бензол-1,3-диол

Согласно методике примера 25(d), путем взаимодействия 0,037 мл концентрированной серной кислоты с 374 мг (0,72 ммоль) 8-(3-{2-[3,5-бис(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]винил}фенил)-2-метилокт-7-ен-2-ола в 4 мл ТГФ и 2 мл воды, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 40/60), получают порошок бежевого цвета (масса = 40 мг; выход = 16 %). Т.пл. = 152-154°C.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 1,21 (с, 6H); 1,48 (м, 6H); 2,24-2,26 (м, 2H); 2,36 (с, 1H, OH); 6,23-6,42 (м, 3H); 6,53-6,54 (д, 2H); 6,97 (д, 2H); 7,23-7,29 (м, 3H); 7,42 (с, 1H); 8,57 (с, 2H, OH).

Пример 32

5-{2-[3-(7-Гидрокси-7-метилоктил)фенил]винил}бензол-1,3-диол

а) Метил-7-(3-{2-[3,5-бис(тетрагидропиран-2-илокси)-
фенил]винил}фенил)гептаноат

Согласно методике примера 1(h), путем взаимодействия 1,51 г (3,28 ммоль) 3-бром-{2-[3-(тетрагидропиран-2-ил)-5-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]винил}фенила в 15 мл диметилформамида, при температуре 0°C, с 9,85 мл 0,5 М раствора 9-борбицикло[3,3,1]нонана (4,92 ммоль) в ТГФ и 520 мг (3,61 ммоль) метил-гепт-6-еноата в 5 мл ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 20/80), получают масло желтого цвета (масса = 1,75 г; выход = 100 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,34-1,92 (м, 22H); 2,57-2,64 (т, 2H); 3,66 (с, 3H); 3,61-3,66 (м, 2H); 3,89-3,98 (м, 2H); 5,45-5,46 (д, 2H); 6,69-6,70 (д, 1H); 6,87-6,88 (т, 2H); 7,03-7,10 (м, 3H); 7,21-7,35 (м, 3H).

б) 8-(3-{2-[3,5-Бис(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-
винил}фенил)-2-метилоктан-2-ол

Согласно методике примера 1(i), путем взаимодействия 4,45 мл 3М раствора метилмагнийбромид (13,3 ммоль) в диэтиловом эфире с 1,73 г (3,31 ммоль) метил-7-(3-{2-[3,5-бис(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]винил}фенил)гептаноата в 20 мл диэтилового эфира, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 20/80), получают масло желтого цвета (масса = 1,2 г; выход = 69%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,20 (с, 6H); 1,28-1,87 (м, 22H); 2,57-2,60 (т, 2H); 3,65 (м, 2H); 3,93 (м, 2H); 5,46 (м, 2H); 6,50-6,78 (м, 2H); 6,88 (с, 1H); 6,98-7,08 (м, 3H);

7,25-7,29 (м, 3H).

с) 5-(2-[3-(7-Гидрокси-7-метилоктил)фенил]винил)бензол-
1,3-диол

Согласно методике примера 25(d), путем взаимодействия 0,06 мл концентрированной серной кислоты с 1,15 г (2,21 ммоль) 8-(3-{2-[3,5-бис(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]винил}фенил)-2-метилоктан-2-ола в 20 мл ТГФ и 10 мл воды, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 40/60), получают розоватые кристаллы (масса = 331 мг; выход = 42 %). Т.пл. = 127-128°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,16 (с, 6H); 1,40 (м, 8H); 1,70 (м, 2H); 2,66-2,69 (т, 2H); 4,16 (с, 1H, OH); 6,27 (с, 1H); 6,55 (с, 2H); 7,13-7,20 (м, 3H); 7,33-7,39 (т, 1H); 7,47-7,51 (м, 2H); 9,37 (с, 2H, OH).

Пример 33

4-{2-[3-(6-Гидрокси-6-метилгептил)фенил]винил}бензол-
1,2-диол

а) 3,4-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси)бензальдегид

Согласно методике примера 3(с), путем взаимодействия 68,36 г (0,44 моль) трибутилдиметилсиланхлорида с 27,62 г (0,2 моль) 3,4-дигидроксибензальдегида, 1,23 г диметил-аминопиридина в 61,5 мл (0,44 ммоль) триэтиламина и 900 мл диметилформаида, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 5/95), получают масло оранжевого цвета (масса = 69,82 г; выход = 95 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,01 (с, 6H); 0,02 (с, 6H); 0,79 (с, 18H); 6,72-6,75 (дд, $J = 5$ Гц, $J' = 1,9$ Гц, 1H); 7,14-7,18 (м, 2H); 9,60 (с, 1H).

б) 3-Бром[2-{3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси)-
фенил}винил]фенил

Согласно методике примера 1(г), путем взаимодействия 543 мг (18 ммоль) гидрида натрия с 5,5 г (15 ммоль) 3,4-бис-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)бензальдегида и 5,53 г (18 ммоль) этил-(3-бромбензил)фосфоната в 120 мл ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан/гептан = 10/90), получают бесцветное масло (масса = 5,38 г; выход = 69 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,20 (с, 6H); 0,21 (с, 6H); 0,99 (с, 9H); 1,01 (с, 9H); 6,76-6,83 (м, 2H); 6,94-7,00 (м, 3H); 7,15-7,25 (м, 1H); 7,32-7,39 (м, 2H); 7,61-7,62 (м, 1H).

с) 2-[6-(3-{2-[3,4-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси)-
фенил}винил}фенил)-1,1-диметилгексилокси]тетрагидропиран

Согласно методике примера 8(ж), путем взаимодействия 1,73 г (3,32 ммоль) 3-Бром[2-{3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил}винил]фенила в 4 мл диэтилового эфира с раствором 222 мг (9,13 ммоль) магния, 2,43 г (8,3 ммоль) 2-(6-бром-1,1-диметилгексилокси)тетрагидропирана в 8 мл ТГФ и катализируемого с помощью 72 мг (0,14 ммоль) [1,2-бис-(дифенилфосфин)этан]никельдихлорида, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 3/97), получают бесцветное масло (масса = 1,4 г; выход = 65 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,21 (с, 6H); 0,23 (с, 6H); 0,99 (с, 9H); 1,01 (с, 9H); 1,18-1,20 (д, 6H); 1,26-1,83 (м, 14H); 2,58-2,64 (т, 2H); 3,38-3,47 (м, 1H); 3,92-3,98 (м, 1H); 4,69-4,71 (м, 1H); 6,78-7,06 (м, 6H); 7,20-7,32 (м, 3H).

д) 4-{2-[3-(6-Гидрокси-6-метилгептил)фенил]винил}бензол-1,2-диол

Согласно методике примера 25(d), путем взаимодействия 0,118 мл концентрированной серной кислоты с 1,38 г (2,11 ммоль) 2-[6-(3-{2-[3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси)-фенил]винил}фенил)-1,1-диметилгексилокси]тетрагидропирана в 20 мл ТГФ и 10 мл воды, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 45/55), получают твердое вещество хлопкообразного вида (масса = 522 мг; выход = 77 %). Т.пл. = 138-139°C.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 1,20 (с, 6H); 1,37-1,44 (м, 6H); 1,62-1,68 (м, 2H); 2,58-2,64 (т, 2H); 6,82-6,95 (м, 4H); 7,01-7,08 (м, 2H); 7,19-7,30 (м, 3H); 7,58 (с, 1H, OH); 7,69 (с, 1H, OH).

Пример 34

3-{2-[3-(6-Гидрокси-6-метилгептил)фенил]винил}фенол

а) 3-(трет.-Бутилдиметилсиланилокси)бензальдегид

Согласно методике примера 3(с), путем взаимодействия 42,72 г (0,275 моль) трет.-бутилдиметилсиланхлорида с 30,53 г (0,2 моль) 3-гидроксибензальдегида, 1,52 г диметиламинопиридина в 38,5 мл (0,275 ммоль) триэтиламина и 300 мл

диметилформамида, после очистки на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан/гептан = 20/80), получают масло желтого цвета (масса = 55,86 г; выход = 95 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,20 (с, 6H); 0,98 (с, 9H); 7,06-7,10 (м, 1H); 7,24-7,48 (м, 3H); 9,93 (с, 1H).

б) {3-[2-(3-Бромфенил)винил]фенокси}трет.-

бутилдиметилсилан

Согласно методике примера 1(г), путем взаимодействия 543 мг (18 ммоль) гидрида натрия с 3,55 г (15 ммоль) 3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)бензальдегида и 5,53 г (18 ммоль) этил-(3-бромбензил)фосфоната в 100 мл ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан/гептан = 10/90), получают бесцветное масло (масса = 3,73 г; выход = 64 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,22 (с, 6H); 1,00 (с, 9H); 6,74-6,78 (дд, $J = 4,7$ Гц, $J' = 1,5$ Гц, 1H); 6,92-7,01 (м, 3H); 7,08-7,25 (м, 3H); 7,35-7,42 (т, 2H); 7,65-7,66 (т, 1H).

с) трет.-Бутилдиметил[3-(2-{3-[6-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)гептил]фенил}винил)фенокси]силан

Согласно методике примера 8(ж), путем взаимодействия 1,30 г (3,32 ммоль) {3-[2-(3-бромфенил)винил]фенокси}трет.-бутилдиметилсилана в 4 мл диэтилового эфира с раствором 222 мг (9,13 ммоль) магния, 2,43 г (8,3 ммоль) 2-(6-бром-1,1-диметилгексилокси)тетрагидропирана в 8 мл ТГФ и катализируемого с помощью 72 мг (0,14 ммоль) [1,2-бис-(дифенилфосфин)этан]никельдихлорида, после очистки на колонке с

диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 3/97), получают бесцветное масло (масса = 1,28 г; выход = 74 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,22 (с, 6H); 1,00 (с, 9H); 1,18-1,20 (д, 6H); 1,25-1,83 (м, 14H); 2,59-2,65 (т, 2H); 3,38-3,47 (м, 1H); 3,92-3,98 (м, 1H); 4,69-4,71 (м, 1H); 6,71-6,76 (дд, 1H); 6,97-6,99 (т, 1H); 7,06-7,34 (м, 6H).

d) 3-{2-[3-(6-Гидрокси-6-метилгептил)фенил]винил}фенол

Согласно методике примера 25(d), путем взаимодействия 0,133 мл концентрированной серной кислоты с 1,25 г (2,39 ммоль) трет.-бутилдиметил[3-(2-{3-[6-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)гептил]фенил}винил)феноксисилана в 20 мл ТГФ и 10 мл воды, после кристаллизации из смеси гептан/этилацетат, получают кристаллы белого цвета (масса = 697 мг; выход = 90 %) Т.пл. = 96-97°C.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 1,22 (с, 6H); 1,31-1,45 (м, 6H); 1,60-1,70 (м, 2H); 2,59-2,65 (т, 2H); 5,46 (с, 1H, OH); 6,71-6,75 (дд, $J = 6,2$ Гц, $J' = 1,7$ Гц, 1H); 6,99-7,08 (м, 5H); 7,18-7,33 (м, 4H).

Пример 35

6-{3-[2-(3,5-Бисгидроксиметилфенил)винил]фенил}-2-метилгексан-2-ол

а) 5-Бромизофталевая кислота

33,23 г (0,2 моль) изофталевой кислоты и 37,42 г (0,12 моль) сульфата серебра растворяют в 330 мл серной кислоты. Затем, в течение 1 часа, добавляют 13,3 мл (0,26 моль) брома.

Раствор нагревают при температуре 55°C в течение 24 часов. Среду после этого выливают на лед, нерастворимую часть отфильтровывают и обрабатывают этилацетатом. Остающееся твердое вещество обрабатывают водой и подщелачивают с помощью водного насыщенного раствора гидрокарбоната натрия. Нерастворимую часть отфильтровывают и фильтрат подкисляют, затем экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу промывают водой, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют.

Порошок белого цвета; масса = 42,1 г; выход = 86 %; т.пл. = 285-287°C.

¹H-ЯМР (ДМСО) δ (м.д.): 8,40 (с, 2H); 8,57 (т, 1H); 13,76 (с, 2H, COOH).

b) (3-Бром-5-гидроксиметилфенил)метанол

Согласно методике примера 1(с), путем взаимодействия 690 мл 1 М раствора гидрида бора в ТГФ с 42,06 г (0,172 моль) 5-бромизофталевой кислоты в 420 мл ТГФ, после порошкования в гептане, получают порошок белого цвета (масса = 28,19 г; выход = 76 %). Т.пл. = 85-88°C.

¹H-ЯМР (ДМСО) δ (м.д.): 4,65 (с, 4H); 5,48 (с, 2H, OH); 7,41 (с, 1H); 7,52 (с, 2H).

с) 1-Бром-3,5-бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил) -
бензол

Согласно методике примера 3(с), путем взаимодействия 44,43 г (0,286 моль) трет.-бутилдиметилсиланхлорида с 28,18 г (0,13 моль) (3-бром-5-гидроксиметилфенил)метанола, 794 мг диметиламинопиридина в 40 мл (0,286 ммоль) триэтиламина и

700 мл диметилформамида, после очистки на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан/гептан = 10/90), получают желтоватое масло (масса = 50,84 г; выход = 98 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,00 (с, 12H); 0,84 (с, 18H); 4,59 (с, 4H); 7,10 (с, 1H); 7,22 (с, 2H).

d) 3,5-Бис(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-
бензальдегид

Согласно методике примера 4(с), путем взаимодействия 13,5 мл 2,5 М раствора н-бутиллития (33,75 ммоль) в гексане, при температуре -78°C , с 13,4 г (30 ммоль) 1-бром-3,5-бис-(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)бензола в 140 мл ТГФ и, спустя 30 минут, с 2,55 мл (33 ммоль) диметилформамида, после очистки на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан/гептан = 60/40), получают желтоватое масло (масса = 9,5 г; выход = 80 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,00 (с, 12H); 0,84 (с, 18H); 4,68 (с, 4H); 7,48 (с, 1H); 7,58 (с, 2H); 9,89 (с, 1H).

е) 3-Бром[2-{3,5-бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси-
метил)фенил}винил}фенил

Согласно методике примера 1(г), путем взаимодействия 362 мг (12 ммоль) гидрида натрия с 3,95 г (10 ммоль) 3,5-бис-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)бензальдегида и 3,61 (12 ммоль) этил-(3-бромбензил)фосфоната в 80 мл ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан/гептан = 10/90), получают желтоватое масло (масса = 4,93 г; выход = 90 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,00 (с, 12H); 0,84 (с, 18H); 4,63 (с, 4H); 6,84-7,01 (к, 2H); 7,05-7,12 (м, 2H); 7,21-7,30 (м, 4H); 7,52-7,53 (т, 1H).

f) Метил-5-(3-{2-[3,5-бис(трет.-бутилдиметилсиланил-оксиметил)фенил]винил}фенил)пентаноат

Согласно методике примера 1(h), путем взаимодействия 1,64 г (3 ммоль) 3-бром[2-{3,5-бис(трет.-бутилдиметилсиланил-оксиметил)фенил]винил}фенила в 20 мл диметилформамида, при температуре 0°C, с раствором из 9 мл (4,5 ммоль) 0,5 М раствора 9-борбицикло[3,3,1]нонана в ТГФ и 397 мг (3,3 ммоль) метил-пент-4-еноата в 5 мл ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан/гептан = 20/80), получают желтоватое масло (масса = 1,14 г; выход = 65 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,00 (с, 12H); 0,84 (с, 18H); 1,37-1,77 (м, 6H); 2,50-2,55 (т, 2H); 3,54 (с, 3H); 4,63 (с, 4H); 6,93-6,96 (м, 3H); 7,08-7,22 (м, 6H).

g) 6-(3-{2-[3,5-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)-фенил]винил}фенил)-2-метилгексан-2-ол

Согласно методике примера 1(i), путем взаимодействия 2,6 мл 3 М раствора метилмагнийбромида (7,73 ммоль) в диэтиловом эфире с 1,13 г (1,93 ммоль) метил-5-(3-{2-[3,5-бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)фенил]винил}пентаноата в 10 мл диэтилового эфира, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 15/85), получают масло желтого цвета (масса = 886 мг; выход = 79 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,00 (с, 12H); 0,84 (с, 18H); 1,09 (с, 6H); 1,14-1,60 (м, 6H); 2,50-2,56 (т, 2H); 4,63 (с, 4H); 6,94-6,96 (м, 3H); 7,08-7,22 (м, 6H).

h) 6-{3-[2-(3,5-Бисгидроксиметилфенил)винил]фенил}-2-метилгексан-2-ол

Согласно методике примера 3(i), путем взаимодействия 858 мг (1,47 ммоль) 6-(3-{2-[3,5-бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)фенил]винил}фенил)-2-метилгексан-2-ола с 3,25 мл 1 М раствора тетрабутиламмонийфторида в ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат), получают пасту белого цвета (масса = 460 мг; выход = 88 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 1,20 (с, 6H); 1,37-1,71 (м, 6H); 2,61-2,67 (т, 2H); 4,69 (с, 4H); 7,03-7,17 (м, 3H); 7,23-7,34 (м, 4H); 7,42 (с, 2H).

Пример 36

3-{2-[7-Гидрокси-7-метилоктил]фенил}винил}фенол

а) Метил-7-(3-{2-[трет.-бутилдиметилсиланилокси]фенил}-винил)фенил)гептаноат

Согласно методике примера 1(h), путем взаимодействия 1,17 г (3 ммоль) 3-[2-(3-бромфенил)винил]фенокси}трет.-бутилдиметилсилана в 12 мл диметилформамида, при температуре 0°C, с раствором из 9 мл 0,5 М раствора 9-борбицикло-[3,3,1]нонана (4,5 ммоль) в ТГФ и 470 мг (3,3 ммоль) метилгекс-5-еноата в 5 мл ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан/гептан = 40/80), получают

желтоватое масло (масса = 270 мг; выход = 20 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.д.): 0,22 (с, 6H); 1,00 (с, 9H); 1,33-1,39 (м, 4H); 1,55-1,63 (м, 4H); 2,27-2,33 (т, 2H); 2,58-2,64 (т, 2H); 3,66 (с, 3H); 6,72-6,76 (м, 1H); 6,97-6,99 (т, 1H); 7,08-7,34 (м, 8H).

б) 8-(3-{2-[3-(трет.-Бутилдиметилсиланилокси)фенил]-винил}фенил)-2-метилоктан-2-ол

Согласно методике примера 1(i), путем взаимодействия 0,77 мл 3 М раствора метилмагнийбромида (2,29 ммоль) в диэтиловом эфире с 259 мг (0,57 ммоль) метил-7-(3-{2-[трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]винил}фенил)гептаноата в 3 мл диэтилового эфира, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 20/80), получают желтоватую пасту (масса = 219 мг; выход = 81 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.д.): 0,21 (с, 6H); 1,00 (с, 9H); 1,20 (с, 6H); 1,28-1,43 (м, 8H); 1,61-1,65 (м, 2H); 2,59-2,65 (т, 2H); 6,72-6,76 (м, 1H); 6,97-6,99 (т, 1H); 7,06-7,35 (м, 8H).

с) 3-{2-[3-(7-Гидрокси-7-метилоктил)фенил]винил}фенол

Согласно методике примера 3(i), путем взаимодействия 207 мг (0,46 ммоль) 8-(3-{2-[3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]винил}фенил)-2-метилоктан-2-ола с 0,5 мл 1 М раствора тетрабутиламмонийфторида в ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 30/70), получают порошок белого цвета (масса = 203 мг; выход = 32 %). Т.пл = 142-143°C.

^1H -ЯМР (ДМСО) δ (м.д.): 1,05 (с, 6H); 1,30 (м, 8H); 1,59 (м, 2H); 2,55-2,61 (т, 2H); 4,03 (с, 1H, OH); 6,66-6,69 (дд, $J = 6,3$ Гц, $J' = 1,6$ Гц, 1H); 6,96-7,28 (м, 7H); 7,36-7,39 (д, $J = 7,7$ Гц, 2H).

Пример 37

7-{3-[2-(3,5-Бисгидроксиметилфенил)винил]фенил}-2-
метилгептан-2-ол

а) 2-[6-(3-{2-[3,5-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси-
метил)фенил]винил}фенил)-1,1-диметилгексилокси]-
тетрагидропиран

Согласно методике примера 8(j), путем взаимодействия 2,40 г (4,38 ммоль) 3-бром[2-{3,5-бис(трет.-бутилдиметил-
силанилоксиметил)фенил]винил}фенила с раствором 293 мг (12
ммоль) магния, 3,12 г (10,6 ммоль) 2-(6-бром-1,1-диметил-
гексилокси)тетрагидропирана в 10 мл ТГФ и катализируемого с
помощью 94 мг (0,178 ммоль) [1,2-бис(дифенилфосфин)этан]-
никельдихлорида, после очистки на колонке с диоксидом кремния
(этилацетат/гептан = 3/97), получают бесцветное масло
(масса = 2,05 г; выход = 69 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,00 (с, 12H); 0,84 (с, 18H);
1,06-1,08 (д, 6H); 1,13-1,71 (м, 14H); 2,47-2,53 (т, 2H);
3,29-3,33 (м, 1H); 3,80-3,84 (м, 1H); 4,57-4,59 (м, 1H); 4,63
(с, 4H); 6,94-6,97 (м, 3H); 7,08-7,22 (м, 6H).

б) 7-{3-[2-(3,5-Бисгидроксиметилфенил)винил]фенил}-2-
метилгептан-2-ол

Согласно методике примера 25(d), путем взаимодействия 0,5 мл концентрированной серной кислоты с 2,04 г (3 ммоль) 2-[6-(3-{2-[3,5-бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)фенил]-винил}фенил)-1,1-диметилгексилокси]тетрагидропирана в 30 мл ТГФ и 10 мл воды, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 80/20), получают кристаллы белого цвета (масса = 646 мг; выход = 58 %). Т.пл. = 108-109°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,18 (с, 6H); 1,37-1,43 (м, 6H); 1,63-1,68 (м, 2H); 2,59-2,65 (т, 2H); 4,29-4,34 (т, 2H, OH); 4,64 (с, 2H); 4,67 (с, 2H); 7,06-7,11 (м, 3H); 7,18-7,30 (м, 4H); 7,42-7,43 (д, 2H).

Пример 38

7-{3-[2-(3,4-Бисгидроксиметилфенил)винил]фенил}-2-
метилгептан-2-ол

а) 2-[6-(3-{2-[3,4-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси-метил)фенил]винил}фенил)-1,1-диметилгексилокси]-
тетрагидропиран

Согласно методике примера 8(j), путем взаимодействия 2,40 г (4,38 ммоль) 3-бром[2-{3,5-бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)фенил]винил}фенила с раствором 293 мг (12 ммоль) магния, 3,12 г (10,6 ммоль) 2-(6-бром-1,1-диметилгексилокси)тетрагидропирана в 10 мл ТГФ и катализируемого с

помощью 94 мг (0,178 ммоль) [1,2-бис(дифенилфосфин)этан]-
никельдихлорида, после очистки на колонке с диоксидом кремния
(этилацетат/гептан = 3/97), получают бесцветное масло (масса
= 2,31 г; выход = 77 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): -0,02 (с, 6H); 0,00 (с, 6H);
0,83 (с, 9H); 0,84 (с, 9H); 1,06-1,08 (д, 6H); 1,13-1,71 (м,
14H); 2,47-2,53 (т, 2H); 3,28-3,33 (м, 1H); 3,80-3,84 (м,
1H); 4,57 (м, 1H); 4,62 (с, 2H); 4,64 (с, 2H); 6,93-6,97 (м,
3H); 7,10-7,27 (м, 5H); 7,46 (с, 1H).

б) 7-{3-[2-(3,4-Бисгидроксиметилфенил)винил]фенил}-2-
метилгептан-2-ол

Согласно методике примера 25(d), путем взаимодействия
0,56 мл концентрированной серной кислоты с 2,30 г (3,37
ммоль) 2-[6-(3-{2-[3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси-
метил)фенил]винил}фенил)-1,1-диметилгексилокси]тетрагидро-
пирана в 30 мл ТГФ и 10 мл воды, после очистки на колонке с
диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 80/20), получают
кристаллы белого цвета (масса = 475 мг; выход = 38 %).
Т.пл. = 93-95°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,19 (с, 6H); 1,28-1,42 (м,
6H); 1,62-1,68 (м, 2H); 2,59-2,65 (т, 2H); 3,50 (с, 2H, OH);
4,66 (с, 2H); 4,70 (с, 2H); 7,00-7,14 (м, 3H); 7,22-7,32 (м,
4H); 7,39-7,44 (дд, J = 6,2 Гц, J' = 1,55 Гц, 1H); 7,47 (с,
1H).

Пример 39

7-{3-[2-(4-Гидроксиметилфенил)винил]фенил}-2-
метилгептан-2-ол

а) (4-Бромбензилокси)-трет.-бутилдиметилсилан

Согласно методике примера 3(с), путем взаимодействия 54,3 г (0,36 моль) трет.-бутилдиметилсиланхлорида с 56,1 г (0,3 моль) (4-бромфенил)метанола, 8,8 г (72 ммоль) диметил-аминопиридина в 100 мл триэтиламина и 150 мл диметил-формамида, после очистки на колонке с диоксидом кремния (гептан), получают желто-зеленое масло (масса = 81 г; выход = 90 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.д.): 0,00 (с, 6H); 0,84 (с, 9H); 4,58 (с, 2H); 7,08-7,11 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H); 7,33-7,37 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H).

б) 4-(трет.-Бутилдиметилсиланилоксиметил)бензальдегид

Согласно методике примера 4(с), путем взаимодействия 13,2 мл 2,5 М раствора н-бутиллития в гексане, при температуре -78°C , с 9,04 г (30 ммоль) (4-бромбензилокси)-трет.-бутилдиметилсилана в 90 мл ТГФ и, спустя 30 минут, с 2,55 мл (33 ммоль) диметилформамида, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 5/60), получают желтоватое масло (масса = 3,64 г; выход = 48 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.д.): 0,00 (с, 6H); 0,83 (с, 9H); 4,69 (с, 2H); 7,35-7,38 (д, $J = 8,07$ Гц, 2H); 7,71-7,75 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H).

с) {4-[2-(3-Бромфенил)винил]бензилокси}-трет.-

бутилдиметилсилан

Согласно методике примера 1(г), путем взаимодействия 513 мг (17 ммоль) гидрида натрия с 3,64 г (14 ммоль) 4-(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)бензальдегида и 5,36 г (17 ммоль) этил-(3-бромбензил)фосфоната в 90 мл ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан/гептан = 5/95), получают кристаллы белого цвета (масса = 4,61 г; выход = 82 %). Т.пл. = 65-67°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,10 (с, 6H); 0,93 (с, 9H); 4,74 (с, 2H); 6,95-7,13 (дд, J = 11,9 Гц, J' = 16,3 Гц, 2H); 7,17-7,25 (м, 1H); 7,30-7,48 (м, 6H); 7,64-7,66 (т, 1H).

д) трет.-Бутилдиметил[4-(2-{3-[6-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)гептил]фенил}винил)бензилокси]силан

Согласно методике примера 8(ж), путем взаимодействия 1,77 г (4,38 ммоль) {4-[2-(3-бромфенил)винил]бензилокси}-трет.-бутилдиметилсилана с раствором 293 (12 ммоль) магния, 3,12 г (10,6 ммоль) 2-(6-бром-1,1-диметилгексилокси)-тетрагидропирана в 10 мл ТГФ и катализируемого с помощью 94 мг (0,178 ммоль) [1,2-бис(дифенилфосфин)этан]никельдихлорида, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 3/97), получают бесцветное масло (масса = 1 г; выход = 43 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,00 (с, 6H); 0,84 (с, 9H); 1,07-1,09 (д, 6H); 1,24-1,53 (м, 14H); 2,48-2,54 (т, 2H); 3,30-3,34 (м, 1H); 3,81-3,85 (м, 1H); 4,58 (м, 1H); 4,63 (с,

2H); 6,94-6,97 (м, 3H); 7,11-7,21 (м, 5H); 7,35-7,38 (д, J = 8,2 Гц, 2H).

е) 7-{3-[2-(4-Гидроксиметилфенил)винил]фенил}-2-метилгептан-2-ол

Согласно методике примера 25(d), путем взаимодействия 0,2 мл концентрированной серной кислоты с 1 г (1,86 ммоль) трет.-бутилдиметил[4-(2-{3-[6-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)гептил]фенил}винил)бензилокси]силана в 20 мл ТГФ и 10 мл воды, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилцетат/гептан = 50/50), получают кристаллы белого цвета (масса = 350 мг; выход = 56 %). Т.пл. = 105-107°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,19 (с, 6H); 1,28-1,43 (м, 6H); 1,63-1,69 (м, 2H); 2,59-2,65 (т, 2H); 4,67 (с, 2H); 7,06-7,09 (м, 3H); 7,23-7,36 (м, 5H); 7,48-7,51 (д, J = 8,2 Гц, 2H).

Пример 40

4-{2-[3-(7-Гидрокси-7-метилокт-1-енил)фенил]винил}-бензол-1,2-диол

а) Метил-7-(3-{2-[3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]винил}фенил)гепт-6-еноат

К раствору 1,33 г (2,56 ммоль) 3-бром[2-{3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]винил}фенила и 444 мг (3,1 ммоль) метил-гепт-6-еноата в 20 мл диметилформамида добавляют 0,43 мл триэтиламина и 72 мг (0,077 ммоль) [1,1'-бис-(дифенилфосфин)ферроцен]палладийдихлорида. Среду нагревают

при температуре 75°C в течение 3 дней. После этого ее выливают в водный насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагируют диэтиловым эфиром. Органическую фазу промывают водным насыщенным раствором хлорида натрия, затем водой. После декантации ее сушат над сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 5/95).

Масло желтого цвета; масса = 318 мг; выход = 21 %.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,21 (с, 6H); 0,23 (с, 6H); 1,00 (с, 9H); 1,03 (с, 9H); 1,48-1,55 (м, 2H); 1,64-1,78 (м, 2H); 2,21-2,29 (м, 2H); 2,32-2,41 (т, 2H); 3,67 (с, 3H); 6,18-6,30 (м, 1H); 6,37-6,44 (д, J = 15,9 Гц, 1H); 6,79-7,02 (м, 6H); 7,14-7,43 (м, 2H); 7,62 (с, 1H).

б) 8-(3-{2-[3,4-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси)-фенил]винил}фенил)-2-метилокт-7-ен-2-ол

Согласно методике примера 1(i), путем взаимодействия 1 мл 3 М раствора метилмагнийбромида (3 ммоль) в диэтиловом эфире с 305 мг (0,52 ммоль) метил-7-(3-{2-[3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]винил}фенил)гепт-6-еноата в 6 мл диэтилового эфира, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 20/80), получают масло желтого цвета (масса = 190 мг; выход = 63 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,21 (с, 6H); 0,23 (с, 6H); 0,99 (с, 9H); 1,01 (с, 9H); 1,23 (с, 6H); 1,38-1,62 (м, 6H); 2,24-2,26 (м, 2H); 6,20-6,32 (м, 1H); 6,37-6,44 (д, J =

15,9 Гц, 1H); 6,79-7,02 (м, 5H); 7,20-7,34 (м, 3H); 7,44 (с, 1H).

с) 4-{2-[3-(7-Гидрокси-7-метилокт-1-енил)фенил]-
винил}бензол-1,2-диол

Согласно методике примера 3(i), путем взаимодействия 166 мг (0,286 ммоль) 8-{3-{2-[3,4-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]винил}фенил}-2-метилокт-7-ен-2-ола с 0,63 мл 1 М раствора тетрабутиламмонийфторида в ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилцетат/гептан = 45/55), получают кристаллы белого цвета (масса = 65 мг; выход = 64 %). Т.пл. = 116-118°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,21 (с, 6H); 1,47-1,54 (м, 6H); 2,23-2,25 (м, 2H); 6,19-6,31 (м, 1H); 6,36-6,42 (д, J = 15,9 Гц, 1H); 6,82-7,33 (м, 8H); 7,41 (с, 1H).

Пример 41

7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилфенилэтинил)фенил]-2-
метилгептан-2-ол

а) 1,2-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)-4-
этинилбензол

7,5 мл (18,4 ммоль) 2,5 М раствора н-бутиллития в гексане, при температуре -78°C, добавляют к 2,62 мл (18,4 ммоль) диизопропиламина в 50 мл ТГФ. Раствор перемешивают в течение 1 часа, затем, все время при температуре -78°C, добавляют по каплям 9,2 мл 2 М раствора (триметилсилил)диазометана (18,4 ммоль) в гексане. Спустя 40 минут

добавляют 3,64 г (9,2 ммоль) 4-(трет.-бутилдиметил-силанилокси)-3-(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)бензаль-дегида в 40 мл ТГФ. Среду перемешивают еще в течение 1 часа при температуре -78°C, затем оставляют стоять для повышения температуры до комнатной в течение 12 часов. После этого ее выливают в водный насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагируют диэтиловым эфиром. Органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом магния, затем концентрируют. Остаток очищают на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан/гептан = 20/80).

Масло желтого цвета; масса = 952 мг; выход = 26 %.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,00 (с, 6H); 0,01 (с, 6H); 0,83 (с, 18H); 2,94 (с, 1H); 4,59 (с, 2H); 4,63 (с, 2H); 7,29-7,30 (д, 2H); 7,44 (с, 1H).

в) 3-Бром[3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)-фенилэтинил]фенил

949 мг (2,42 ммоль) 1,2-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)-4-этинилбензола и 707 мг (2,42 ммоль) 3-иод-1-бромбензола растворяют в 20 мл триэтиламина. Раствор дегазируют азотом в течение 1,5 часов, затем добавляют 136 мг (0,19 ммоль) PdCl₂(PPh₃)₂ и 56 мг (0,29 ммоль) иодида меди. Перемешивают в течение 12 часов при комнатной температуре. После этого триэтиламин выпаривают и остаток очищают на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан/гептан = 20/80).

Масло желтого цвета; масса = 1,27 г; выход = 96 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.д.): 0,00 (с, 6H); 0,01 (с, 6H); 0,84 (с, 18H); 4,61 (с, 2H); 4,65 (с, 2H); 7,07-7,14 (т, 1H); 7,33-7,37 (м, 4H); 7,45 (с, 1H); 7,57-7,58 (т, 1H).

с) Метил-6-{3-[3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси-метил)фенилэтинил]фенил}гексаноат

Согласно методике примера 1(h), путем взаимодействия 663 мг (1,21 ммоль) 3-бром[3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)фенилэтинил]фенила в 12 мл диметилформамида, при температуре 0°C, с раствором из 985 мг (4,04 ммоль) 9-борбицикло[3,3,1]нонана в 10 мл ТГФ и 259 мг (2,02 ммоль) метил-гекс-5-еноата в 5 мл ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 5/95), получают масло желтого цвета (масса = 326 мг; выход = 45 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.д.): -0,01 (с, 6H); 0,00 (с, 6H); 0,83 (с, 18H); 1,21-1,81 (м, 6H); 2,17-2,23 (т, 2H); 2,46-2,52 (т, 2H); 3,55 (с, 3H); 4,61 (с, 2H); 4,65 (с, 2H); 7,00-7,03 (д, 1H); 7,10-7,17 (т, 1H); 7,23-7,24 (т, 2H); 7,31-7,32 (д, 2H); 7,44 (с, 1H).

д) 7-{3-[3,4-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)-фенилэтинил]фенил}-2-метилгептан-2-ол

Согласно методике примера 1(i), путем взаимодействия 0,7 мл 3 М раствора метилмагнийбромида (2,11 ммоль) в диэтиловом эфире с 314 мг (0,53 ммоль) метил-6-{3-[3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)фенилэтинил]фенил}гексаноата в 6 мл диэтилового эфира, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 10/90), получают масло

желтого цвета (масса = 252 мг; выход = 80 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.д.): -0,01 (с, 6H); 0,00 (с, 6H); 0,83 (с, 18H); 1,14-1,66 (м, 8H); 2,46-2,53 (т, 2H); 4,61 (с, 2H); 4,65 (с, 2H); 7,01-7,04 (д, 1H); 7,11-7,17 (м, 1H); 7,23-7,25 (д, 2H); 7,31-7,32 (д, 2H); 7,44 (с, 1H).

е) 7-[3-(3,4-Бистидроксиметилфенилэтинил)фенил]-2-метилгептан-2-ол

Согласно методике примера 3(i), путем взаимодействия 250 мг (0,42 ммоль) 7-{3-[3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)фенилэтинил]фенил}-2-метилгептан-2-ола с 0,93 мл 1 М раствора тетрабутиламмонийфторида в ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 70/30), получают кристаллы белого цвета (масса = 132 мг; выход = 86 %). Т.пл. = 52-55°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.д.): 1,19 (с, 6H); 1,37-1,64 (м, 8H); 2,57-2,63 (т, 2H); 3,18 (с, 2H, OH); 4,71 (с, 4H); 7,13-7,16 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H); 7,22-7,35 (м, 4H); 7,45-7,51 (м, 2H).

Пример 42

5-{2-[3-(6-Гидрокси-6-метилгепт-1-енил)фенил]винил}-бензол-1,3 диол

а) Метил-3,5-бисэтоксиметоксибензоат

Согласно методике примера 1(d), путем взаимодействия 42,04 г (0,25 моль) метил-3,5-дигидроксибензоата в 400 мл диметилформамида с 18,09 г (0,6 моль) гидрида натрия и

51,26 г (0,515 ммоль) метоксиметилхлорида, после очистки на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан), получают масло желтого цвета (масса = 37,72 г; выход = 62 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,19-1,25 (т, 6H); 3,68-3,77 (к, 4H); 3,89 (с, 3H); 5,23 (с, 4H); 6,92-6,94 (т, 1H); 7,35-7,36 (д, 2H).

b) (3,5-Бисэтоксиметоксифенил)метанол

Согласно методике примера 1(e), путем взаимодействия 400 мл 1 М раствора диизобутилалюминийгидрида в толуоле, при температуре -78°C, с 37,7 г (0,133 моль) метил-3,5-бисэтоксиметоксибензоата, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 20/80), получают масло желтого цвета (масса = 38,1 г; выход = 86 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,19-1,24 (т, 6H); 3,67-3,76 (к, 4H); 4,61 (с, 2H); 5,19 (с, 4H); 6,64-6,66 (т, 1H); 6,69-6,70 (д, 2H).

c) 3,5-Бисэтоксиметоксибензальдегид

97 г (1,11 моль) диоксида марганца добавляют к раствору 40,78 г (0,159 моль) (3,5-бисэтоксиметоксифенил)метанола в 400 мл дихлорметана. Среду перемешивают при комнатной температуре в течение 5 дней. После этого ее фильтруют через диоксид кремния и твердое вещество промывают дихлорметаном. Фильтрат выпаривают.

Масло желтого цвета; масса = 36,51 г; выход = 90 %.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,20-1,25 (т, 6H); 3,69-3,78

(к, 4H); 5,25 (с, 4H); 6,98-6,99 (т, 1H); 7,20-7,21 (д, 2H).

д) 3-Бром[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил

Согласно методике примера 1(г), путем взаимодействия 2,05 г (68 ммоль) гидрида натрия с 14,5 г (57 ммоль) 3,5-бисэтоксиметоксибензальдегида и 20,88 г (68 ммоль) этил-3-бромбензилфосфоната в 350 мл ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан/гептан = 30/70), получают масло желтого цвета (масса = 22,83 г; выход = 98 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,21-1,27 (т, 6H); 3,70-3,79 (к, 4H); 5,23 (с, 4H); 6,68-6,69 (т, 1H); 6,85-6,86 (д, 2H); 6,93-7,07 (дд, J = 16,3 Гц, J' = 2,55 Гц, 2H); 7,17-7,24 (т, 1H); 7,35-7,41 (т, 2H); 7,64-7,65 (т, 1H).

е) Метил-6-{3-[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)винил]-фенил}гекс-5-еноат

Согласно методике примера 40(а), путем взаимодействия 4,07 г (0,01 моль) 3-бром[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)-винил]фенила в 50 мл триэтиламина с 1,54 г (0,012 моль) метил-гекс-5-еноата и 112 мг (0,5 ммоль) ацетата палладия в качестве катализатора и 262 мг (1 ммоль) трифенилфосфина, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 10/90), получают масло желтого цвета (масса = 2 г; выход = 44 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,22-1,27 (т, 6H); 1,78-1,89 (м, 2H); 2,23-2,41 (м, 4H); 3,67 (с, 3H); 3,63-3,79 (м, 4H); 5,24 (с, 4H); 6,17-6,28 (м, 1H); 6,38-6,45 (д, J = 15,9 Гц, 1H); 6,67 (с, 1H); 6,87 (д, 2H); 7,05-7,07 (д, 2H); 7,22-7,36

(м, 3H); 7,47 (с, 1H).

f) 7-{3-[2-(3,5-Бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил}-2-метилгепт-6-ен-2-ол

Согласно методике примера 1(i), путем взаимодействия 6,9 мл 3 М раствора метилмагнийбромида (21 ммоль) в диэтиловом эфире с 935 мг (2,06 ммоль) метил-6-{3-[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил}гекс-5-еноата в 20 мл диэтилового эфира, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 30/70), получают масло желтого цвета (масса = 352 мг; выход = 36 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,23 (с, 6H); 1,18-1,28 (м, 6H); 1,51-1,69 (м, 4H); 2,21-2,26 (м, 2H); 3,71-3,79 (к, 4H); 5,24 (с, 4H); 6,21-6,33 (м, 1H); 6,38-6,44 (д, J = 15,9 Гц, 1H); 6,66-6,67 (т, 1H); 6,87-6,88 (д, 2H); 7,04-7,05 (д, 2H); 7,22-7,36 (м, 3H); 7,47 (с, 1H).

g) 5-{2-[3-(6-Гидрокси-6-метилгепт-1-енил)фенил]винил}-бензол-1,3 диол

Согласно методике примера 1(j), путем взаимодействия 0,15 мл концентрированной серной кислоты в 3 мл метанола с 314 мг (0,67 ммоль) 7-{3-[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)-винил]фенил}-2-метилгепт-6-ен-2-ола в 3 мл метанола и 3 мл ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 50/50), получают кристаллы белого цвета (масса = 206 мг; выход = 91 %). Т.пл. = 60-64°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,24 (с, 6H); 1,53-1,61 (м, 4H); 2,17-2,22 (м, 2H); 6,18-6,30 (м, 1H); 6,35-6,36 (д, 2H);

6,57 (д, 2H); 6,89-7,03 (м, 2H); 7,21-7,30 (м, 3H); 7,40 (с, 1H); 7,96 (с, 2H, OH).

Пример 43

5-{2-[3-(7-Этил-7-гидроксинон-1-енил)фенил]винил}бензол-
1,3-диол

а) Метил-{3-[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)винил]-
фенил}гепт-6-еноат

Согласно методике примера 40(а), путем взаимодействия 1,03 г (2,5 ммоль) 3-бром[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)-винил]фенила в 30 мл диметилформамида с 430 мг (3 ммоль) метил-гепт-6-еноата и 700 мл (5 ммоль) карбоната калия и 82 мг (0,1 ммоль) [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]палладий-дихлорида в качестве катализатора, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилцетат/гептан = 10/90), получают желтоватое масло (масса = 843 мг; выход = 72 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,22-1,27 (т, 6H); 1,47-1,85 (м, 4H); 2,21-2,42 (м, 4H); 3,66 (с, 3H); 3,67-3,79 (к, 4H); 5,24 (с, 4H); 6,19-6,30 (м, 1H); 6,37-6,44 (д, J = 15,9 Гц, 1H); 6,66-6,67 (т, 1H); 6,87 (д, 2H); 7,05-7,07 (м, 2H); 7,21-7,41 (м, 3H); 7,47 (с, 1H).

б) 9-{3-[2-(3,5-Бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил}-3-
этилнон-8-ен-3-ол

Согласно методике примера 1(i), путем взаимодействия 7 мл 1 М раствора этилмагнийбромида в ТГФ с 824 мг (1,76 ммоль) метил-7-{3-[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил}-

гепт-6-еноата в 20 мл диэтилового эфира, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 15/85), получают масло желтого цвета (масса = 728 мг; выход = 83 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,81-0,89 (м, 6H); 1,22-1,27 (м, 6H); 1,34-1,51 (м, 10H); 2,17-2,29 (м, 2H); 3,71-3,79 (к, 4H); 5,24 (с, 4H); 6,21-6,32 (м, 1H); 6,37-6,43 (д, J = 15,9 Гц, 1H); 6,66-6,67 (т, 1H); 6,87 (д, 2H); 7,05-7,07 (м, 2H); 7,22-7,36 (м, 3H); 7,47 (с, 1H).

с) 5-{2-[3-(7-Этил-7-гидроксинон-1-енил)фенил]винил}-
бензол-1,3-диол

Согласно методике примера 1(j), путем взаимодействия 0,3 мл концентрированной серной кислоты в 7 мл метанола с 700 мг (1,41 ммоль) 9-{3-[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)-винил]фенил}-3-этилнон-8-ен-3-ола в 7 мл метанола и 7 мл ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 40/60), получают кристаллы бежевого цвета (масса = 477 мг; выход = 77 %). Т.пл. = 98-102°C.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,67-0,73 (м, 6H); 1,25-1,31 (м, 8H); 2,10-2,12 (м, 2H); 2,76-2,79 (м, 2H); (с, 1H, OH); 6,16-6,35 (м, 3H); 6,45 (с, 2H); 6,96 (с, 2H); 7,14-7,15 (м, 2H); 7,27 (м, 1H); 7,45 (с, 1H); 8,16 (с, 1H).

Пример 44

5-{2-[3-(7-Гидрокси-1-метокси-1,7-диметилоктил)фенил]-
винил}бензол-1,3-диол

а) 1,3-Бисэтоксиметокси-5-винилбензол

18 мл 2 М раствора фениллития (36 ммоль) в смеси

циклогексана с диэтиловым эфиром добавляют по каплям, при температуре 0°C, к 14,3 г (0,04 моль) метилтрифенилфосфонийбромид. Раствор перемешивают в течение 4,5 часов при комнатной температуре. Затем его охлаждают до температуры -70°C и добавляют по каплям 5,10 г (0,02 моль) 3,5-бисэтоксиметоксибензальдегида в 50 мл ТГФ. Среду перемешивают в течение двух часов при температуре -70°C, затем в течение 12 часов при комнатной температуре. После этого ее выливают в водный насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагируют диэтиловым эфиром. Органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан/гептан = 30/70).

Масло желтого цвета, масса = 4,4 г; выход = 87 %.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,20-1,25 (т, 6H); 3,68-3,77 (к, 4H); 5,22 (с, 4H); 5,69-5,76 (дд, J = 16,9 Гц, J' = 0,55 Гц, 1H); 6,58-6,69 (м, 2H); 6,75-6,76 (д, 2H).

б) 1-{3-[2-(3,5-Бисэтоксиметоксифенил)винил]-
фенил}этанон

Согласно методике примера 40(а), путем взаимодействия 2,5 г (12,5 ммоль) 3-бромацетофенона в 100 мл диметилформамида с 3,47 г (13,7 ммоль) 1,3-бисэтоксиметокси-5-винилбензола и 3,47 г (25 ммоль) карбоната калия и 408 мг (0,5 ммоль) [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]палладийдихлорида в качестве катализатора, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 15/85), получают масло желтого цвета (масса = 3,88 г; выход = 84 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,22-1,28 (т, 6H); 2,64 (с, 3H); 3,71-3,80 (м, 4H); 5,25 (с, 4H); 6,68-6,70 (т, 1H); 6,88-6,89 (д, 2H); 7,11 (с, 2H); 7,42-7,48 (т, 1H); 7,68-7,71 (д, J = 7,8 Гц, 1H); 7,82-7,85 (д, J = 7,7 Гц, 1H); 8,08 (с, 1H).

с) 2-{3-[2-(3,5-Бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил}-8-метил-8-(тетрагидропиран-2-илокси)нонан-2-ол

Согласно методике примера 8(j), путем взаимодействия 1,85 г (5 ммоль) 1-{3-[2-(3,5-Бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил}этанона с раствором 334 мг (13,7 ммоль) магния, 3,67 г (12,5 ммоль) 2-(6-бром-1,1-диметилгексилокси)тетрагидропирана в 12 мл ТГФ и катализируемого с помощью 107 мг (0,2 ммоль) [1,2-бис(дифенилфосфин)этан]никельдихлорида, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилцетат/гептан = 15/85), получают масло желтого цвета (масса = 1,16 г; выход = 40 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,14-1,16 (д, 6H); 1,22-1,27 (м, 6H); 1,58 (с, 3H); 1,39-1,81 (м, 16H); 3,38-3,43 (м, 1H); 3,71-3,79 (м, 4H); 4,89-4,94 (м, 1H); 4,66 (м, 1H); 5,24 (с, 4H); 6,65-6,67 (т, 1H); 6,87-6,88 (д, 2H); 7,01-7,15 (дд, J = 16,3 Гц, J' = 2,4 Гц, 2H); 7,30-7,39 (м, 3H); 7,58 (с, 1H).

д) 5-{2-[3-(7-Гидрокси-1-метокси-1,7-диметилоктил)-фенил]винил}бензол-1,3-диол

Согласно методике примера 1(j), путем взаимодействия 0,2 мл концентрированной серной кислоты в 3 мл метанола с 350 мг (0,6 ммоль) 2-{3-[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)-винил]фенил}-8-метил-8-(тетрагидропиран-2-илокси)нонан-2-ола

в 3 мл метанола и 3 мл ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 60/40), получают кристаллы белого цвета (масса = 76 мг; выход = 32 %). Т.пл. = 65-75°C.

¹H-ЯМР (ацетон) δ (м.д.): 0,91 (с, 6H); 1,03-1,16 (м, 8H); 1,34 (с, 3H); 1,59 (м, 2H); 2,70 (с, 2H, OH); 2,88 (с, 3H); 6,11 (с, 1H); 6,40-6,41 (д, 2H); 6,93 (с, 2H); 7,12-7,18 (м, 2H); 7,26-7,29 (д, J = 6,8 Гц, 1H); 7,39 (с, 1H); 8,11 (с, 1H).

Пример 45

5-{2-[3-(6-Гидрокси-1-метокси-1,6-диметилгептил)-
фенил]винил}бензол-1,3-диол

а) 2-{3-[2-(3,5-Бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил}-7-метил-7-(тетрагидропиран-2-илокси)октан-2-ол

Согласно методике примера 8(j), путем взаимодействия 1,18 г (3,18 ммоль) 1-{3-[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил}этанона с раствором 213 мг (8,75 ммоль) магния, 2,15 г (7,7 ммоль) 2-(5-бром-1,1-диметилфенилокси)тетрагидропирана в 8 мл ТГФ и катализируемого с помощью 68 мг (0,13 ммоль) [1,2-бис(дифенилфосфин)этан]никельдихлорида, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 25/75), получают масло желтого цвета (масса = 768 мг; выход = 42 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,94-0,96 (д, 6H); 1,02-1,09 (м, 6H); 1,38 (с, 3H); 1,21-1,64 (м, 14H); 3,18-3,25 (м, 1H); 3,51-3,60 (м, 4H); 3,69-3,74 (м, 1H); 4,46-4,48 (м, 1H); 5,04 (с, 4H); 6,46-6,47 (т, 1H); 6,67-6,68 (д, 2H); 6,81-6,95 (дд,

$J = 16,4$ Гц, $J' = 2,4$ Гц, 2H); 7,11-7,19 (м, 3H); 7,38 (с, 1H).

б) 5-{2-[3-(6-Гидрокси-1-метокси-1,6-диметилгептил)-
фенил]винил}бензол-1,3-диол

Согласно методике примера 1(j), путем взаимодействия 0,2 мл концентрированной серной кислоты в 3 мл метанола с 340 мг (0,6 ммоль) 2-{3-[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)-винил]фенил}-7-метил-7-(тетрагидропиран-2-илокси)октан-2-ола в 3 мл метанола и 3 мл ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 60/40), получают кристаллы белого цвета (масса = 72 мг; выход = 32 %). Т.пл. = 65-75°C.

$^1\text{H-ЯМР}$ (CDCl_3) δ (м.д.): 1,17 (с, 6H); 1,26-1,40 (м, 6H); 1,55 (с, 3H); 1,76-1,82 (т, 2H); 3,10 (с, 3H); 6,35 (т, 1H); 6,60-6,61 (д, 2H); 6,93-7,09 (дд, $J = 16,3$ Гц, $J' = 5$ Гц, 2H); 7,20-7,39 (м, 5H); 7,47 (с, 1H).

Пример 46

5-{2-[3-(5-Гидроксипентил)фенил]винил}бензол-1,3-диол

а) Метил-5-{3-[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)винил]-
фенил}пентаноат

Согласно методике примера 1(h), путем взаимодействия 1,54 г (3,77 ммоль) 3-бром[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)-винил]фенила в 15 мл диметилформамида, при температуре 0°C, с раствором из 1,61 г (6,6 ммоль) 9-борбицикло[3,3,1]нонана в 40 мл ТГФ и 502 мг (4,4 ммоль) метил-пент-4-еноата в 10 мл

ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 15/85), получают масло желтого цвета (масса = 1,19 г; выход = 71 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,21-1,27 (т, 6H); 1,33-1,87 (м, 4H); 2,32-2,38 (т, 2H); 2,64 (т, 2H); 3,66 (с, 3H); 3,70-3,84 (м, 4H); 5,24 (с, 4H); 6,65-6,67 (т, 1H); 6,86-6,87 (д, 2H); 7,03-7,09 (м, 3H); 7,23-7,24 (м, 3H).

b) 5-{3-[2-(3,5-Бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил}-
пентан-1-ол

Согласно методике примера 1(e), путем взаимодействия 5 мл 1 М раствора диизобутилалюминийгидрида в толуоле, при температуре -78°C, с 738 мг (1,67 ммоль) метил-5-{3-[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил}пентаноата, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 40/60), получают масло желтого цвета (масса = 259 мг; выход = 37 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,21-1,27 (т, 6H); 1,38-1,84 (м, 6H); 2,61-2,67 (т, 2H); 3,62-3,67 (т, 2H); 3,70-3,85 (м, 4H); 5,24 (с, 4H); 6,65-6,67 (т, 1H); 6,86-6,87 (д, 2H); 7,03-7,09 (м, 3H), 7,22-7,31 (м, 3H).

c) 5-{2-[3-(5-Гидроксипентил)фенил]винил}бензол-1,3-диол

Согласно методике примера 1(j), путем взаимодействия 0,1 мл концентрированной серной кислоты в 1 мл метанола с 90 мг (0,2 ммоль) 5-{3-[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил}-пентан-1-ола в 1 мл метанола и 1 мл ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 60/40), получают порошок белого цвета (масса = 33 мг; выход = 55 %).

Т.пл. = 144-146°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,46-1,80 (м, 6H); 2,68-2,74 (т, 2H); 3,58-3,63 (м, 2H); 6,38-6,39 (т, 1H); 6,66 (д, 2H); 7,16 (с, 3H); 7,30-7,36 (т, 1H); 7,44-7,50 (м, 2H); 8,37 (с, 1H, OH).

Пример 47

5-{2-[3-(5-Гидрокси-6-метилгептил)фенил]винил}бензол-
1,3-диол

а) 5-{3-[2-(3,5-Бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил}-
пентаналь

586 мг (1,55 ммоль) пиридинийдихромата добавляют к раствору 162 мг (0,39 ммоль) 5-{3-[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил}пентан-1-ола в 2 мл дихлорметана. Реакционную среду перемешивают в течение всей ночи при комнатной температуре. Остаток после выпаривания очищают на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан).

Желтоватое масло; масса = 76 мг; выход = 47 %.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,21-1,27 (т, 6H); 1,66-1,72 (м, 4H); 2,47 (м, 2H); 2,65 (м, 2H); 3,71-3,79 (м, 4H); 5,24 (с, 4H); 6,65-6,67 (т, 1H); 6,86-6,87 (д, 2H); 7,04-7,08 (м, 3H); 7,20-7,35 (м, 3H); 9,76-9,77 (т, 1H).

б) 7-{3-[2-(3,5-Бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил}-2-
метилгептан-3-ол

0,18 мл 2 М раствора изопропилмагнийхлорида (0,38 ммоль) добавляют к 74 мг (0,18 ммоль) 5-{3-[2-(3,5-бисэтокси-

метоксифенил)винил]фенил}пентанала в 1,5 мл диэтилового эфира. Среду нагревают при температуре 30-35°C в течение ночи. После этого ее выливают в смесь диэтилового эфира с водой. После декантации органическую фазу промывают 1н раствором соляной кислоты, затем водой. Затем ее сушат над сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 20/80).

Желтоватое масло; масса = 62 мг; выход = 75 %.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,89-0,93 (дд, 6H); 1,22-1,27 (т, 6H); 1,39-1,69 (м, 6H); 2,61-2,67 (т, 2H); 3,37 (м, 1H); 3,71-3,79 (м, 4H); 5,24 (с, 4H); 6,66-6,67 (т, 1H); 6,86-6,87 (д, 2H); 6,97-7,09 (м, 3H); 7,23-7,31 (м, 3H).

с) 5-{2-[3-(5-Гидрокси-6-метилгептил)фенил]винил}бензол-1,3-диол

Согласно методике примера 1(j), путем взаимодействия 0,1 мл концентрированной серной кислоты в 1 мл метанола с 60 мг (0,13 ммоль) 7-{3-[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)винил]-фенил}-2-метилгептан-3-ола в 1 мл метанола и 1 мл ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 40/60), получают желтоватое масло (масса = 7 мг; выход = 16 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,90-0,93 (д, 6H); 1,43-1,81 (м, 6H); 2,60-2,66 (т, 2H); 3,38 (м, 1H); 6,32-6,38 (м, 3H); 6,58 (с, 2H); 6,90-7,05 (дд, $J = 16,3$ Гц, $J' = 4,8$ Гц, 2H); 7,05-7,08 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H); 7,21-7,27 (м, 3H).

Пример 48

5-{2-[3-(6-Гидрокси-7-метилоктил)фенил]винил}бензол-1,3-
диол

а) Метил-6-{3-[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)винил]-
фенил}гексаноат

Согласно методике примера 1(h), путем взаимодействия 1,50 г (3,68 ммоль) 3-бром[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)-винил]-фенила в 30 мл диметилформамида, при температуре 0°C, с раствором из 1,61 г (6,6 ммоль) 9-бромбицикло[3,3,1]нонана в 30 мл ТГФ и 564 мг (4,4 ммоль) метил-гекс-5-еноата в 10 мл ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 10/90), получают желтоватое масло (масса = 430 мг; выход = 26 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,22-1,27 (т, 6H); 1,34-1,87 (м, 6H); 2,29-2,35 (т, 2H); 2,59-2,65 (т, 2H); 3,66 (с, 3H); 3,71-3,81 (м, 4H); 5,24 (с, 4H); 6,65-6,67 (т, 1H); 6,86-6,87 (д, 2H); 6,97-7,11 (м, 3H); 7,23-7,34 (м, 3H).

б) 6-{3-[2-(3,5-Бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил}-
гексан-1-ол

Согласно методике примера 1(e), путем взаимодействия 2,1 мл 1 М раствора диизобутилалюминийгидрида в толуоле, при температуре -78°C, с 315 мг (0,69 ммоль) метил-6-{3-[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил}гексаноата, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 40/60), получают пасту желтого цвета (масса = 198 мг; выход = 66 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,21-1,27 (т, 6H); 1,38-1,40 (м, 4H); 1,52-1,68 (м, 4H); 2,59-2,65 (т, 2H); 3,61-3,66 (т, 2H); 3,70-3,85 (м, 4H); 5,24 (с, 4H); 6,65-6,67 (т, 1H); 6,86-6,87 (д, 2H); 6,97-7,11 (м, 3H); 7,22-7,33 (м, 3H).

с) 6-{3-[2-(3,5-Бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил}-
гексаналь

Согласно методике примера 47(а), путем взаимодействия 692 мг (1,83 ммоль) пиридинийдихромата со 197 мг (0,46 ммоль) 6-{3-[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил}гексан-1-ола в 3 мл дихлорметана, после очистки на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан), получают пасту желтого цвета (масса = 76 мг; выход = 75 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,22-1,27 (т, 6H); 1,39-1,45 (м, 2H); 1,62-1,73 (м, 4H); 2,40-2,46 (м, 2H); 2,60-2,66 (т, 2H); 3,71-3,80 (м, 4H); 5,24 (с, 4H); 6,65-6,67 (т, 1H); 6,86-6,87 (д, 2H); 6,97-7,12 (м, 3H); 7,20-7,34 (м, 3H); 9,76 (т, 1H).

д) 8-{3-[2-(3,5-Бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил}-2-
метилоктан-3-ол

Согласно методике примера 47(б), путем взаимодействия 0,35 мл 2 М раствора изопропилмагнийхлорида (0,7 ммоль) в диэтиловом эфире со 148 мг (0,35 ммоль) 6-{3-[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил}гексаналя в 2 мл диэтилового эфира, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 15/85), получают масло желтого цвета (масса = 130 мг; выход = 79 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,88-0,92 (дд, 6H); 1,22-1,27 (т, 6H); 1,37-1,68 (м, 8H); 2,60-2,66 (т, 2H); 3,35 (м, 1H); 3,71-3,79 (м, 4H); 5,24 (с, 4H); 6,66-6,67 (т, 1H); 6,86-6,87 (д, 2H); 6,97-7,09 (м, 3H); 7,23-7,31 (м, 3H).

е) 5-{2-[3-(6-Гидрокси-7-метилоктил)фенил]винил}бензол-1,3-диол

Согласно методике примера 1(j), путем взаимодействия 0,2 мл концентрированной серной кислоты в 1 мл метанола со 130 мг (0,27 ммоль) 8-{3-[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)-винил]фенил}-2-метилоктан-3-ола в 1 мл метанола и 1 мл ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 40/60), получают желтоватое масло (масса = 12 мг; выход = 13 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,90-0,93 (д, 6H); 1,36-2,17 (м, 8H); 2,57-2,63 (т, 2H); 3,38 (м, 1H); 6,34-6,38 (т, 1H); 6,58-6,59 (д, 2H); 6,89-7,04 (дд, J = 16,3 Гц, J' = 3,6 Гц, 2H); 7,04-7,06 (д, J = 6,9 Гц, 1H); 7,14-7,29 (м, 3H).

Пример 49

5-{2-[3-(5-Гидрокси-6-метилгепт-1-енил)фенил]винил}-бензол-1,3-диол

а) Метил-5-{3-[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)винил]-фенил}пент-4-еноат

Согласно методике примера 40(a), путем взаимодействия 1,5 г (3,68 ммоль) 3-бром[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)-винил]фенила в 30 мл диметилформамида с 502 мг (4,4 ммоль)

метил-пент-4-еноата и 1,02 г (7,36 ммоль) карбоната калия и 120 мг (0,15 ммоль) [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]-палладийдихлорида в качестве катализатора, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 10/90), получают пасту желтого цвета (масса = 883 мг; выход = 54 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 1,22-1,27 (т, 6H); 2,47-2,59 (м, 4H); 3,70 (с, 3H); 3,67-3,79 (к, 4H); 5,24 (с, 4H); 6,19-6,30 (м, 1H); 6,42-6,48 (д, $J = 15,9$ Гц, 1H); 6,66-6,67 (т, 1H); 6,86-6,87 (д, $J = 2,1$ Гц, 2H); 7,04 (с, 2H); 7,21-7,37 (м, 3H); 7,46 (с, 1H).

б) 5-{3-[2-(3,5-Бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил}пент-4-ен-1-ол

Согласно методике примера 1(е), путем взаимодействия 6 мл 1 М раствора диизобутилалюминийгидрида в толуоле, при температуре -78°C , с 869 мг (1,97 ммоль) метил-5-{3-[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил}пент-4-еноата в 20 мл толуола, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 30/70), получают пасту желтого цвета (масса = 381 мг; выход = 47 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 1,22-1,27 (т, 6H); 1,72-1,83 (м, 2H); 2,29-2,38 (м, 2H); 3,71-3,79 (м, 6H); 5,24 (с, 4H); 6,22-6,34 (м, 1H); 6,41-6,47 (д, $J = 15,9$ Гц, 1H); 6,66-6,67 (т, 1H); 6,86-6,87 (д, $J = 1,94$ Гц, 2H); 7,05 (с, 2H); 7,22-7,36 (м, 3H); 7,47 (с, 1H).

с) 5-{3-[2-(3,5-Бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил}пент-4-еналь

Согласно методике примера 47(а), путем взаимодействия 1,38 г (3,68 ммоль) пиридинийдихромата с 380 мг (0,92 ммоль) 5-{3-[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил}пент-4-ен-1-ола в 10 мл дихлорметана, после очистки на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан), получают пасту желтого цвета (масса = 245 мг; выход = 65 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.д.): 1,22-1,27 (т, 6H); 2,56-2,66 (м, 4H); 3,71-3,79 (к, 4H); 5,24 (с, 4H); 6,19-6,31 (м, 1H); 6,42-6,48 (д, $J = 15,9$ Гц, 1H); 6,66-6,68 (т, 1H); 6,86-6,87 (д, $J = 2,1$ Гц, 2H); 7,04 (с, 2H); 7,20-7,37 (м, 3H); 7,46 (с, 1H); 9,84 (с, 1H).

д) 7-{3-[2-(3,5-Бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил}-2-метилгепт-6-ен-3-ол

Согласно методике примера 47(б), путем взаимодействия 0,58 мл 2 М раствора изопропилмагнийхлорида (1,16 ммоль) в диэтиловом эфире с 239 мг (0,58 ммоль) 5-{3-[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил}пент-4-ен-1-ола в 2,5 мл диэтилового эфира, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 15/85), получают масло желтого цвета (масса = 137 мг; выход = 52 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.д.): 0,92-0,94 (м, 6H); 1,25 (с, 6H); 1,62-1,73 (м, 2H); 2,26-2,45 (м, 2H); 3,44 (м, 1H); 3,71-3,79 (к, 4H); 5,24 (с, 4H); 6,24-6,35 (м, 1H); 6,42-6,48 (д, $J = 15,9$ Гц, 1H); 6,66-6,67 (т, 1H); 6,86-6,87 (д, $J =$

2,08 Гц, 2H); 7,05 (с, 2H); 7,22-7,36 (м, 3H); 7,47 (с, 1H).

е) 5-{2-[3-(5-Гидрокси-6-метилгепт-1-енил)фенил]-
винил}бензол-1,3-диол

Согласно методике примера 1(j), путем взаимодействия 0,3 мл концентрированной серной кислоты в 2,8 мл метанола со 140 мг (0,31 ммоль) 7-{3-[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)-винил]фенил}-2-метилгепт-6-ен-3-ола в 2,8 мл ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 40/60), получают порошок белого цвета (масса = 80 мг; выход = 77 %). Т.пл. = 51-60°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,85-0,88 (д, 6H); 1,58-1,63 (м, 2H); 2,23-2,37 (м, 2H); 3,37-3,46 (м, 1H); 6,16-6,37 (м, 3H); 6,52 (с, 2H); 6,88 (м, 2H); 7,13-7,22 (м, 3H); 7,31 (с, 2H).

Пример 50

5-{2-[3-(6-Гидрокси-7-метилокт-1-енил)фенил]винил}-
бензол-1,3-диол

а) 6-{3-[2-(3,5-Бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил}гекс-
5-ен-1-ол

Согласно методике примера 1(e), путем взаимодействия 3,9 мл 1 М раствора диизобутилалюминийгидрида в толуоле, при температуре -78°C, с 581 мг (1,28 ммоль) метил-6-{3-[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил}гекс-5-еноата в 15 мл толуола, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 30/70), получают масло желтого цвета

(масса = 290 мг; выход = 53 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.д.): 1,22-1,27 (т, 6H); 1,57-1,68 (м, 4H); 2,23-2,31 (м, 2H); 3,71-3,79 (м, 6H); 5,24 (с, 4H); 6,20-6,32 (м, 1H); 6,38-6,45 (д, $J = 15,9$ Гц, 1H); 6,66-6,67 (т, 1H); 6,86-6,87 (д, $J = 2$ Гц, 2H); 7,05 (с, 2H); 7,22-7,36 (м, 3H); 7,47 (с, 1H).

б) 6-{3-[2-(3,5-Бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил}гекс-5-еналь

Согласно методике примера 47(а), путем взаимодействия 1,02 г (2,7 ммоль) пиридинийдихромата с 290 мг (0,68 ммоль) 6-{3-[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил}гекс-5-ен-1-ола в 10 мл дихлорметана, после очистки на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан), получают желтоватую пасту (масса = 202 мг; выход = 70 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.д.): 1,22-1,27 (т, 6H); 1,78-1,90 (м, 2H); 2,24-2,33 (м, 2H); 2,49-2,54 (м, 2H); 3,71-3,79 (к, 4H); 5,24 (с, 4H); 6,16-6,28 (м, 1H); 6,39-6,45 (д, $J = 15,9$ Гц, 1H); 6,66-6,68 (т, 1H); 6,87 (д, $J = 2,1$ Гц, 2H); 7,05 (с, 2H); 7,20-7,37 (м, 3H); 7,47 (с, 1H); 9,80 (с, 1H).

с) 8-{3-[2-(3,5-Бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил}-2-метилокт-7-ен-3-ол

Согласно методике примера 47(б), путем взаимодействия 0,47 мл 2 М раствора изопропилмагнийхлорида (0,94 ммоль) в диэтиловом эфире со 198 мг (0,47 ммоль) 6-{3-[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)винил]фенил}гекс-5-енала в 2 мл диэтилового эфира, после очистки на колонке с диоксидом кремния

(этилацетат/гептан = 15/85), получают масло желтого цвета (масса = 107 мг; выход = 49 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,90-0,94 (дд, 6H); 1,22-1,27 (т, 6H); 1,42-1,74 (м, 4H); 2,23-2,28 (м, 2H); 3,40 (с, 1H); 3,71-3,79 (к, 4H); 5,24 (с, 4H); 6,21-6,33 (м, 1H); 6,38-6,44 (д, J = 15,9 Гц, 1H); 6,66-6,67 (т, 1H); 6,86-6,87 (д, J = 2,1 Гц, 2H); 7,05 (с, 2H); 7,22-7,36 (м, 3H); 7,47 (с, 1H).

d) 5-{2-[3-(6-Гидрокси-7-метилокт-1-енил)фенил]винил}-
бензол-1,3-диол

Согласно методике примера 1(j), путем взаимодействия 0,3 мл концентрированной серной кислоты в 2,5 мл метанола со 126 мг (0,27 ммоль) 8-{3-[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)-винил]фенил}-2-метилокт-7-ен-3-ола в 2,5 мл ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 40/60), получают порошок бежевого цвета (масса = 60 мг; выход = 63 %). Т.пл. = 115-120°C.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,91-0,94 (д, 6H); 1,50-1,69 (м, 4H); 2,24 (м, 2H); 3,43-3,54 (м, 1H); 6,17-6,40 (м, 3H); 6,59 (с, 2H); 6,95 (с, 2H); 7,20-7,31 (м, 3H); 7,38 (с, 1H); 7,59 (с, 2H).

Пример 51

5-{2-[3-(1,6-Дигидрокси-1,6-диметилгептил)фенил]винил}-
бензол-1,3-диол

Согласно методике примера 1(j), путем взаимодействия 0,6 мл концентрированной серной кислоты в 7,5 мл метанола с

369 мг (0,65 ммоль) 2-{3-[2-(3,5-бисэтоксиметоксифенил)-винил]фенил}-7-метил-7-(тетрагидропиран-2-илокси)октан-2-ола в 7,4 мл ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 70/30), получают желтоватую пасту (масса = 220 мг; выход = 92 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.д.): 1,16 (с, 6H); 1,28-1,39 (м, 6H); 1,57 (с, 3H); 1,77-1,84 (м, 2H); 6,35-6,37 (т, 1H); 6,58-6,59 (д, 2H); 6,92-7,06 (дд, $J = 16,4$ Гц, $J' = 2,4$ Гц, 2H); 7,27-7,38 (м, 3H); 7,59 (с, 1H); 7,83 (с, 2H, OH).

Пример 52

5-{2-[3-(6-Гидрокси-1,6-диметилгепт-1-енил)фенил]винил}-бензол-1,3-диол

Согласно методике примера 1(j), путем взаимодействия 0,09 мл концентрированной серной кислоты в 3 мл ТГФ со 152 мг (0,41 ммоль) 5-{2-[3-(1,6-дигидрокси-1,6-диметилгептил)-фенил]винил}бензол-1,3-диола в 1,5 мл ТГФ, после очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 50/50), получают порошок желтого цвета (масса = 65 мг; выход = 45 %). Т.пл. = 55-60°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.д.): 1,21 (с, 3H); 1,24 (с, 6H); 1,45-1,55 (м, 4H); 2,23 (м, 1H); 2,54 (м, 1H); 5,80 (т, 1H); 6,34 (с, 1H); 6,59 (с, 2H); 6,92-7,08 (дд, $J = 16,3$ Гц, $J' = 6$ Гц, 2H); 7,28-7,33 (м, 3H); 7,45 (м, 1H).

Пример 53

6-{{3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил}метиламино}-

2-метилгексан-2-ол

а) Этил-6-{{3-(п-толуолсульфонилокси)фенил}-
карбометоксиамино}пентаноат

1 г (3,1 ммоль) 3-п-Толуолсульфонилокси-N-карбометокси-анилина и 1,9 мл (12 ммоль) этил-5-бромвалерата растворяют в 25 мл безводного диметилформамида. После этого добавляют 140 мг (4,5 ммоль) 75%-ного гидрида натрия и реакционную смесь перемешивают в течение 6 часов. После обработки насыщенным раствором хлорида аммония и экстракции дихлорметаном, затем высушивания и выпаривания растворителей органической фазы, остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают бесцветное масло (масса = 1,35 г; выход = 97 %).

б) 6-{{3-(п-Толуолсульфонилокси)фенил}карбометокси-
амино}-2-метилгексан-2-ол

500 мг (1,2 ммоль) этил-6-{{3-(п-толуолсульфонил-окси)фенил}карбометоксиамино}пентаноата растворяют в 20 мл ТГФ. После этого добавляют 1 мл 3,0 М раствора метил-магнийбромид (3,0 ммоль) и реакционную среду перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре. После обработки насыщенным раствором хлорида аммония, высушивания и выпаривания растворителей органической фазы, затем очистки путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния, получают бесцветное масло (масса = 480 мг; выход = 92 %).

с) 6-[(3-Гидроксифенил)метиламино]-2-метилгексан-2-ол

300 мг (0,69 ммоль) 6-{[3-(п-Толуолсульфонилокси)-фенил]карбометоксиамино}-2-метилгексан-2-ола растворяют в 10 мл безводного ТГФ. После этого добавляют 80 мг (2,1 ммоль) литийалюминийгидрида, затем реакционную среду кипятят с обратным холодильником в течение двух часов. После охлаждения последовательно добавляют 80 мл воды, затем 80 мл 15%-ного раствора NaOH, затем 240 мл воды; после перемешивания в течение 1 часа реакционную среду отфильтровывают, затем растворитель выпаривают. Полученный остаток затем растворяют в смеси из 5 мл воды, 5 мл этанола, и добавляют 200 мг КОН. Реакционную среду после этого нагревают в течение 12 часов при температуре 70°C, затем охлаждают и обрабатывают смесью 1н соляной кислоты и дихлорметана. После разделения органическую фазу сушат и растворители выпаривают. После очистки путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния получают бесцветное масло (масса = 125 мг; выход = 79 %).

д) 6-{[3-(3,4-Бискарбоксиметилбензилокси)фенил]-метиламино}-2-метилгексан-2-ол

90 мг (0,38 ммоль) 6-[(3-Гидроксифенил)метиламино]-2-метилгексан-2-ола добавляют к раствору 132 мг (0,46 ммоль) 3-(3,4-дикарбоксиметил)бензилбромида в бутан-2-оне. После этого, перед кипячением с обратным холодильником реакционной среды в течение 6 часов, добавляют 64 мг (0,46 ммоль) карбоната калия. После фильтрации и выпаривания растворителя и очистки путем хроматографии на силикагеле (гептан/

этилацетат = 60/40) получают масло желтого цвета (масса = 67 мг; выход = 40 %).

е) 6-{[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-
метиламино}-2-метилгексан-2-ол

30 мг (0,07 ммоль) 6-{[3-(3,4-бискарбоксиметилбензилокси)фенил]метиламино}-2-метилгексан-2-ола растворяют в 3 мл безводного ТГФ, затем, перед кипячением с обратным холодильником реакционной среды в течение 3 часов, добавляют 20 мг (1 ммоль) боргидрида лития. После обработки реакционной среды насыщенным раствором хлорида аммония, затем высушивания, выпаривания и очистки путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния (гептан/этилацетат = 30/70), получают прозрачное масло (масса = 19 мг; выход = 72 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,19 (с, 6H); 1,26-1,59 (м, 6H); 2,89 (с, 3H); 3,27 (т, J = 7,2 Гц, 2H); 4,70 (с, 4H); 5,04 (с, 2H); 6,28-6,34 (м, 3H); 7,11 (т, J = 7,9 Гц, 1H); 7,34 (с, 2H); 7,40 (с, 1H).

Пример 54

5-{[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]метиламино}-
2-метилпентан-2-ол

Согласно методике примера 53(е), путем взаимодействия 80 мг (0,18 ммоль) 5-{[3-(3,4-бискарбоксиметилбензилокси)-фенил]метиламино}-2-метилпентан-2-ола (получают согласно методикам примера 53 (a-d)) с 16 мг (0,75 ммоль) боргидрида лития и после очистки на колонке с диоксидом кремния,

получают бесцветное масло (масса = 50 мг; выход = 76 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 1,18 (с, 6H); 1,37-1,43 (м, 2H); 1,54-1,63 (м, 2H); 1,70 (уш. с, 1H); 2,89 (с, 3H); 3,25 (т, $J = 7,4$ Гц, 2H); 3,38 (уш. с, 2H); 4,69 (с, 4H); 5,05 (с, 2H); 6,28-6,34 (м, 3H); 7,11 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H); 7,35 (с, 2H); 7,39 (с, 1H).

Пример 55

6-{[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]метиламино}-
3-этилгексан-3-ол

Согласно методике примера 53(е), путем взаимодействия 250 мг (0,45 ммоль) 6-{[3-(3,4-бискарбоксиметилбензилокси)-фенил]метиламино}-3-этилгексан-3-ола (получают согласно методикам примера 53 (а-d)) с 40 мг (1,8 ммоль) боргидрида лития и после очистки на колонке с диоксидом кремния, получают бесцветное масло (масса = 160 мг; выход = 88 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,82 (т, $J = 7,6$ Гц, 6H); 1,26-1,56 (м, 8H); 2,89 (с, 3H); 3,25 (т, $J = 6,9$ Гц, 2H); 3,46 (уш. с, 2H); 4,67 (с, 4H); 5,04 (с, 2H); 6,27-6,33 (м, 3H); 7,11 (т, $J = 8,1$ Гц, 1H); 7,33 (м, 2H); 7,38 (с, 1H).

Пример 56

7-{[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]метиламино}-
3-этилгептан-3-ол

Согласно методике примера 53(е), путем взаимодействия 370 мг (0,8 ммоль) 7-{[3-(3,4-бискарбоксиметилбензилокси)-фенил]метиламино}-3-этилгептан-3-ола (получают согласно

методикам примера 53 (a-d)) с 80 мг (3,5 ммоль) боргидрида лития и после очистки на колонке с диоксидом кремния, получают бесцветное масло (масса = 266 мг; выход = 80 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,84 (т, J = 7,6 Гц, 6H); 1,23-1,55 (м, 10H); 1,7 (уш. с, 1H); 2,89 (с, 3H); 3,26 (т, J = 7,6 Гц, 2H); 3,35 (уш. с, 2H); 4,69 (с, 2H); 5,04 (с, 2H); 6,29-6,34 (м, 3H); 7,11 (т, J = 8,0 Гц, 1H); 7,34 (м, 2H); 7,39 (с, 1H).

Пример 57

5-{[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]этиламино}-
2-метилпентан-2-ол

а) 5-[(3-трет.-Бутилдиметилсилилоксифенил)этиламино]-5-
оксолентан-2-он

1 г (4 ммоль) (3-трет.-Бутилдиметилсилилокси)-N-этил-анилина растворяют в 40 мл дихлорметана при температуре 0°C, затем к реакционной среде добавляют 511 мг (4,4 ммоль) левулиновой кислоты и 595 мг (4,4 ммоль) 1-гидрокси-бензотриазола. После этого порциями добавляют 908 мг (4,4 ммоль) дициклогексилкарбодиимида. Реакционную среду нагревают до комнатной температуры, перемешивают в течение 1 часа, затем отфильтровывают. Фильтрат затем перемешивают в течение 12 часов, после чего обрабатывают насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагируют дихлорметаном. После высушивания и очистки на колонке с диоксидом кремния получают бесцветное масло (масса = 1,27 г; выход = 91 %).

b) 5-[(3-трет.-Бутилдиметилсилилоксифенил)этиламино]-5-оксо-2-метилпентан-2-ол

700 мг (2 ммоль) 5-[(3-трет.-бутилдиметилсилилокси-фенил)этиламино]-5-оксопентан-2-она растворяют в 20 мл безводного ТГФ и реакционную среду охлаждают до температуры 0°C. После этого медленно добавляют 0,66 мл (2 ммоль) раствора метилмагнийбромида и реакционную среду перемешивают в течение 4 часов при этой температуре. После обработки водным насыщенным раствором хлорида аммония, экстракции этилацетатом, высушивания, затем выпаривания, остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния, получая бесцветное масло (масса = 610 мг; выход = 86 %).

с) 5-[[3-(3,4-Вискарбоксиметилбензилокси)фенил]-этиламино]-5-оксо-2-метилпентан-2-ол

710 мг (2 ммоль) 5-[(3-трет.-бутилдиметилсилилоксифенил)этиламино]-5-оксо-2-метилпентан-2-ола растворяют в 20 мл ТГФ, затем добавляют по каплям 2,4 мл 1 М раствора тетрабутиламмонийфторида в ТГФ. После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре, реакционную среду обрабатывают раствором хлорида аммония, затем экстрагируют этилацетатом. После концентрирования при пониженном давлении, полученный остаток добавляют к раствору 750 мг (2,6 ммоль) 3-(3,4-дикарбоксиметил)бензилбромида в 25 мл бутан-2-она. После этого, перед кипячением реакционной среды с обратным холодильником в течение 6 часов, добавляют 305 мг (2,2 ммоль) карбоната калия. После отфильтровывания, выпаривания

растворителя и очистки путем хроматографии на силикагеле (гептан/этилацетат = 60/40), получают масло желтого цвета (масса = 760 мг; выход = 83 %).

д) 5-{[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-
этиламино}-2-метилпентан-2-ол

350 мг (0,76 ммоль) 5-{[3-(3,4-бискарбоксиметилбензил-
окси)фенил]этиламино}-5-оксо-2-метилпентан-2-ола растворяют в
10 мл безводного ТГФ, затем в виде двух равных порций
добавляют 120 мг (3,1 ммоль) литийалюминийгидрида. После
кипячения с обратным холодильником в течение 4 часов
реакционную среду охлаждают, потом обрабатывают
последовательно с помощью 120 мл воды, 120 мл 15%-ного
раствора NaOH, затем 360 мл воды. После перемешивания в
течение 1 часа реакционную среду отфильтровывают,
концентрируют, затем очищают путем хроматографии на
силикагеле. Получают бесцветное масло (масса = 280 мг;
выход = 95 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,12 (т, J = 7,0 Гц, 3H); 1,18
(с, 6H); 1,38-1,45 (м, 2H); 1,56-1,63 (м, 3H); 3,20 (т, J =
7,5 Гц, 2H); 3,31 (к, J = 7,0 Гц, 2H); 4,69 (с, 2H); 4,70 (с,
2H); 5,05 (с, 2H); 6,24-6,32 (м, 3H); 7,10 (т, J = 8,1 Гц,
1H); 7,34 (м, 2H); 7,40 (с, 1H).

Пример 58

6-{[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]амино}-3-
этилгексан-3-ол

а) 6-{{3-{{3,4-Бискарбоксиметилбензилокси)фенил}-N-бензоиламино}-3-этилгексан-3-ол

Согласно методике примера 53(d), путем взаимодействия 130 мг (0,38 ммоль) 6-{{3-гидроксифенил}-N-бензоиламино}-3-этилгексан-3-ола (получают согласно методикам примера 53 (а-с)) с раствором 133 мг (0,46 ммоль) 3-{{3,4-дикарбоксиметил)бензилбромид в 5 мл бутан-2-она и 60 мг (0,42 ммоль) карбоната калия. После фильтрации и выпаривания, очистки путем хроматографии на силикагеле (гептан/этилацетат = 60/40), получают масло желтого цвета (масса = 104 мг; выход = 50 %).

б) 6-{{3-{{3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил}амино}-3-этилгексан-3-ол

Согласно методике примера 57(d), путем обработки 100 мг (0,18 ммоль) 6-{{3-{{3,4-бискарбоксиметилбензилокси)фенил}-N-бензоиламино}-3-этилгексан-3-ола с помощью 40 мг (1 ммоль) литийалюминийгидрида и после очистки на колонке с диоксидом кремния, получают бесцветное масло (масса = 75 мг; выход = 87 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,86 (т, J = 7,5 Гц, 6H); 1,43-1,70 (м, 9H); 3,1 (уш. с, 1H); 3,2 (уш. с, 1H); 3,90 (т, J = 6,3 Гц, 2H); 4,31 (с, 2H); 4,70 (с, 2H); 6,14-6,28 (м, 3H); 7,04 (т, J = 8,1 Гц, 1H); 7,30 (с, 2H); 7,34 (с, 1H).

Пример 59

(4E, 6E)-7-{3-[2-(3,4-Бисгидроксиметилфенил)этил]фенил}-
3-этилокта-4,6-диен-3-ол

а) 3-(2-Метил[1,3]диоксолан-2-ил)бензальдегид

5 г (25 ммоль) 3-бромацетофенона растворяют в 40 мл толуола, затем добавляют 15 мл этиленгликоля и 500 мг п-толуолсульфокислоты. Реакционную среду после этого кипятят с обратным холодильником при использовании устройства для перегонки Дина-Старка. Спустя 12 часов среду охлаждают, затем обрабатывают водой и экстрагируют дихлорметаном. После высушивания и концентрирования остаток очищают на колонке с диоксидом кремния, получая желательный 3-(2-метил-[1,3]диоксолан-2-ил)-1-бромбензол (выход = 85 %). Этот продукт в количестве 4 г (16,4 ммоль) тогда растворяют в безводном ТГФ и смесь охлаждают до температуры -78°C . После этого добавляют по каплям 7,2 мл 2,5 М раствора бутиллития (18 ммоль). После перемешивания в течение 1 часа при той же температуре добавляют 1,9 мл (18 ммоль) диметилформамида. Смесь выдерживают при температуре -78°C в течение 30 минут, затем доводят до комнатной температуры. Реакционную среду тогда обрабатывают водным насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагируют дихлорметаном. После очистки путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 10/90) получают бесцветное масло (масса = 3,09 г; выход = 98 %).

b) Диметил-4-{(Е)-2-[3-(2-метил[1,3]диоксолан-2-ил)фенил]винил}фталат

2 г (5,8 ммоль) 4-(диэтоксифосфорилметил)фталата растворяют в 30 мл безводного ТГФ, затем охлаждают до температуры 0°C. Тогда добавляют по каплям 2,8 мл 2 М раствора диизопропиламида лития (5,6 ммоль), затем реакционную среду перемешивают при этой температуре в течение 30 минут. После этого с помощью канюли добавляют раствор 1,02 г (5,3 ммоль) 3-(2-метил[1,3]диоксолан-2-ил)-бензальдегида в 10 мл ТГФ. Среду тогда доводят до комнатной температуры, затем перемешивают в течение 12 часов. После обработки насыщенным раствором хлорида аммония и экстракции этилацетатом органическую фазу сушат, затем растворители выпаривают. После очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 30/70) получают бесцветное масло (масса = 1,68 г; выход = 83 %).

с) Диметил-4-{2-[3-(2-метил[1,3]диоксолан-2-ил)фенил]-этил}фталат

1,8 г (4,7 ммоль) диметил-4-{(Е)-2-[3-(2-метил[1,3]диоксолан-2-ил)фенил]винил}фталата растворяют в 50 мл этилацетата. Раствор дегазируют в течение 30 минут, затем добавляют 200 мг 5%-ного Pd/C. Баллон с водородом (1 бар) тогда фиксируют на установке и реакционную среду перемешивают в течение 4 часов. Потеря флуоресценции во время анализов с помощью тонкослойной хроматографии ($\lambda = 254$ нм) указывает на окончание реакции: реакционную среду тогда фильтруют, затем

концентрируют при пониженном давлении, получая бесцветное масло (масса = 1,78 г; выход = 98 %).

д) 1-{3-[2-(3,4-Бисгидроксиметилфенил)этил]фенил}этанон

1,78 г (4,6 ммоль) диметил-4-{2-[3-(2-метил[1,3]-диоксолан-2-ил)фенил]этил}фталата растворяют в 20 мл безводного ТГФ. Тогда в виде трех равных порций добавляют 530 мг (14 ммоль) литийалюминийгидрида, затем реакционную среду кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов. Среду после этого охлаждают, затем обрабатывают последовательно с помощью 530 мл воды, 530 мл 15%-ного раствора NaOH, затем 1,6 мл воды. После перемешивания в течение 1 часа смесь фильтруют, затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток тогда растворяют в 10 мл ацетона, к которому добавлены 5 мл воды и 100 мг п-толуолсульфокислоты. Реакционную среду перемешивают в течение 12 часов при температуре 70°C, затем выливают в 50 мл этилацетата. После отделения и высушивания органической фазы растворители выпаривают, затем остаток очищают путем хроматографии на силикагеле (этилацетат/гептан = 50/50), получая полутвердое белое вещество (масса = 1,18 г; выход = 90 %).

е) 1-(3-{2-[3,4-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)-фенил]этил}фенил)этанон

1,15 г (4,04 ммоль) 1-{3-[2-(3,4-Бисгидроксиметилфенил)-этил]фенил}этанола растворяют в 20 мл диметилформамида и 20 мл дихлорметана. Смесь охлаждают до температуры 0°C, затем добавляют 1,7 мл (12 ммоль) триэтиламина и после этого

1,35 г (8,9 ммоль) трет.-бутилдиметилсиланхлорида. Среду перемешивают при комнатной температуре в течение 12 часов, затем обрабатывают насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагируют диэтиловым эфиром. Органическую фазу промывают водой, затем сушат и концентрируют при пониженном давлении, получая бесцветное масло (масса = 2,07 г; выход = 100 %).

f) Этил-(2E,4E)-5-(3-{2-[3,4-бис(трет.-бутилдиметил-
силанилоксиметил)фенил]этил}фенил)гекса-2,4-диеноат

850 мл (3,9 ммоль) этил-4-диэтилфосфонокротоната растворяют в 5 мл ТГФ. К этой смеси добавляют 10 мл DMPU (1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинон), затем, после охлаждения до температуры 0°C, 1,85 мл 2 М раствора диизопропиламида лития (3,7 ммоль). Смесь перемешивают в течение 30 минут при этой же температуре, затем добавляют по каплям раствор 1 г (1,95 ммоль) 1-(3-{2-[3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)фенил]этил}фенил)этанона в 5 мл ТГФ. Смесь тогда доводят до комнатной температуры, затем перемешивают в течение 48 часов. После обработки раствором хлорида аммония и экстракции этилацетатом органическую фазу сушат и концентрируют при пониженном давлении. После хроматографии на колонке с диоксидом кремния получают прозрачное желтое масло (масса = 1,46 г; выход = 81 %).

g) (4E,6E)-7-(3-{2-[3,4-Бис(трет.-бутилдиметилсиланил-
оксиметил)фенил]этил}фенил)-3-этилокта-4,6-диен-3-ол

500 мг (0,82 ммоль) этил-(2E,4E)-5-(3-{2-[3,4-бис(трет.-
бутилдиметилсиланилоксиметил)фенил]этил}фенил)гекса-2,4-дие-

ноата растворяют в 10 мл безводного ТГФ и смесь охлаждают до температуры -78°C . Тогда добавляют по каплям 5,4 мл 0,75 М свежеприготовленного раствора этиллития (4 ммоль), затем смесь доводят до температуры 0°C . После перемешивания в течение 1 часа реакционную среду обрабатывают насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. После очистки путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 5/95) получают чистый, полностью транс-конфигурации изомер в виде бесцветного масла (масса = 350 мг; выход = 70 %).

h) (4E,6E)-7-{3-[2-(3,4-Бисгидроксиметилфенил)этил]-фенил}-3-этилокта-4,6-диен-3-ол

340 мг (0,5 ммоль) (4E,6E)-7-(3-{2-[3,4-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)фенил]этил}фенил)-3-этилокта-4,6-диен-3-ола растворяют в 10 мл ТГФ и добавляют по каплям 1,5 мл 1 М раствора тетрабутиламмонийфторида (1,5 ммоль) в ТГФ. Спустя 30 минут добавляют 10 мл метанола и смесь концентрируют при пониженном давлении. После очистки остатка путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния получают бесцветное масло (масса = 163 мг; выход = 88 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.д.): 0,90 (т, J = 7,4 Гц, 6H); 1,61 (к, J = 7,5 Гц, 4H); 2,17 (с, 3H); 2,92 (уш. с, 2H); 2,92 (с, 4H); 4,71 (с, 4H); 5,77 (д, J = 15,1 Гц, 1H); 6,42 (д, J = 11 Гц, 1H); 6,63 (дд, $J_1 = 15,1$ Гц, $J_2 = 11$ Гц, 1H); 7,08-7,29 (м, 7H).

Пример 60

(3E, 5E)-6-{3-[2-(3,4-Бисгидроксиметилфенил)этил]фенил}-
2-метилгепта-3,5-диен-2-ол

Согласно методике примера 59(h), путем взаимодействия 410 мг (0,7 ммоль) (3E, 5E)-6-{3-[2-(3,4-бис(трет.-бутил-диметилсиланилоксиметил)фенил)этил]фенил}-2-метилгепта-3,5-диен-2-ола (получают согласно методикам примера 53 (a-g)) с 2 мл 1 М раствора тетрабутиламмонийфторида (2 ммоль) в ТГФ, получают бесцветное масло (масса = 230 мг; выход = 96 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,39 (с, 6H); 2,15 (с, 3H); 2,91 (с, 4H); 2,92 (уш. с, 2H); 4,69 (с, 2H); 4,70 (с, 2H); 5,94 (д, J = 15,1 Гц, 1H); 6,36 (д, J = 10,9 Гц, 1H); 6,62 (дд, J₁ = 15,1 Гц, J₂ = 10,9 Гц, 1H); 7,06-7,28 (м, 7H).

Пример 61

(4E, 6E)-7-{3-[2-(3,4-Бисгидроксиметилфенил)винил]фенил}-
3-этилокта-4,6-диен-3-ол

Согласно методике примера 59(h), путем взаимодействия 320 мг (0,5 ммоль) (4E, 6E)-7-(3-{2-[3,4-бис(трет.-бутил-диметилсиланилоксиметил)фенил]винил}фенил)-3-этилокта-4,6-диен-3-ола (получают согласно методикам примера 53 (a-b, d-g)) с 1,5 мл 1 М раствора тетрабутиламмонийфторида (1,5 ммоль), получают бесцветное масло (масса = 184 мг; выход = 100 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,91 (т, J = 7,4 Гц, 6H); 1,62 (к, J = 7,4 Гц, 4H); 2,22 (с, 3H); 4,13 (уш. с, 1H); 4,21

(уш. с, 1H); 4,72 (с, 2H); 4,75 (с, 2H); 5,82 (д, J = 14,9 Гц, 1H); 6,52 (д, J = 11 Гц, 1H); 6,65 (дд, J₁ = 14,9 Гц, J₂ = 11 Гц, 1H); 7,13 (с, 2H); 7,29-7,57 (м, 7H).

Пример 62

(3E,5E)-6-{3-[2-(3,4-Бисгидроксиметилфенил)винил]фенил}-
2-метилгепта-3,5-диен-2-ол

Согласно методике примера 59(h), путем взаимодействия 450 мг (0,75 ммоль) (3E,5E)-6-{3-[2-(3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)фенил)винил]фенил}-2-метилгепта-3,5-диен-2-ола (получают согласно методикам примера 53 (a-b, d-g)) с 2 мл 1 М раствора тетрабутиламмонийфторида (2 ммоль) в ТГФ, получают бесцветное масло (масса = 270 мг; выход = 99 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,40 (с, 6H); 2,21 (с, 3H); 2,35 (уш. с, 1H); 4,20-4,40 (уш. с, 2H); 4,71 (с, 2H); 4,74 (с, 2H); 5,98 (д, J = 15 Гц, 1H); 6,47 (д, J = 10,9 Гц, 1H); 6,67 (дд, J₁ = 15,0 Гц, J₂ = 10,9 Гц, 1H); 7,13 (с, 2H); 7,31-7,55 (м, 7H).

Пример 63

(4E,6E)-7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилфенилэтинил)фенил]-3-
этилокта-4,6-диен-3-ол

а) 1-(3-Этинилфенил)этанол

4 г (20 ммоль) 3-бромацетофенона и 4,23 мл (30 ммоль) триметилсилилацетилена растворяют в 50 мл триэтиламина. Добавляют 760 мг (4 ммоль) CuI и реакционную смесь дегазируют

в течение 10 минут током аргона. После этого добавляют за один раз 1,4 г (2 ммоль) тетракистрифенилфосфинпалладия и реакционную среду перемешивают в течение 12 часов при комнатной температуре. Среду затем обрабатывают водой и экстрагируют дихлорметаном. После высушивания и концентрирования при пониженном давлении, остаток растворяют в 100 мл ТГФ, к которому добавляют 100 мл этанола и 10 мл воды. С интервалом в 9 часов добавляют две порции по 1,4 г (24 ммоль) фторида калия, затем реакционную среду перемешивают в течение 24 часов до концентрирования при пониженном давлении. Остаток тогда обрабатывают смесью дихлорметана и насыщенного раствора хлорида аммония. Органическую фазу сушат, затем концентрируют. После хроматографии на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 10/90) получают прозрачное масло (масса = 2,68 г; выход = 93 %).

б) 1-{3-[3,4-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)-фенилэтинил]фенил}этанон

К 850 мг (1,7 ммоль) 1,2-бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)-4-иодбензола в 6 мл пирролидина последовательно добавляют 100 мг (0,1 ммоль) тетракистрифенилфосфинпалладия, 35 мг (0,2 ммоль) CuI и 250 мг (1,7 ммоль) 1-(3-этинил-фенил)этанона. После выдерживания в течение 30 минут при комнатной температуре реакционную среду фильтруют, затем фильтрат обрабатывают дихлорметаном и промывают водой. Получают масло желтого цвета (масса = 770 мг; выход = 89 %).

с) Этил-(2Е,4Е)-5-{3-[3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланил-оксиметил)фенилэтинил]фенил}гекса-2,4-диеноат

0,6 мл (2,7 ммоль) этил-4-диэтилфосфонокротоната растворяют в 20 мл безводного ТГФ и смесь охлаждают до температуры 0°C. Добавляют по каплям 1,27 мл 2 М раствора диизопропиламида лития (2,54 ммоль). После перемешивания в течение 1 часа при той же температуре с помощью канюли медленно добавляют раствор 680 мг (1,34 ммоль) 1-{3-[3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)фенилэтинил]фенил}-этанона в 5 мл ТГФ. Реакционную среду доводят до комнатной температуры, затем перемешивают в течение 18 часов. После обработки насыщенным раствором хлорида аммония и экстракции этилацетатом, органическую фазу сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния: получают масло желтого цвета (масса = 480 мг; выход = 60 %).

d) (4Е,6Е)-7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилфенилэтинил)фенил]-3-этилокта-4,6-диен-3-ол

470 мг (0,77 ммоль) этил-(2Е,4Е)-5-{3-[3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)фенилэтинил]фенил}гекса-2,4-диеноата растворяют в 10 мл безводного ТГФ. Добавляют по каплям 0,8 мл 3 М раствора этилмагнийбромид (2,4 ммоль). После выдерживания в течение 30 минут при комнатной температуре реакционную среду обрабатывают раствором хлорида аммония, затем экстрагируют этилацетатом. Полученный после высушивания и концентрирования органической фазы остаток

тогда растворяют в 10 мл ТГФ и добавляют 3 мл 1 М раствора тетрабутиламмонийфторида (3 ммоль) в ТГФ. Спустя 15 минут реакционную среду разбавляют с помощью 10 мл этанола, затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают путем хроматографии на силикагеле (этилацетат/гептан = 40/60). Получают бесцветное масло (масса = 55 мг; выход = 18 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,93 (т, J = 6,7 Гц, 6H); 1,58 (к, J = 6,7 Гц, 4H); 2,07 (с, 3H); 2,92 (уш.с, 2H); 4,75 (с, 4H); 5,81 (д, J = 14,8 Гц, 1H); 6,51 (д, J = 10,9 Гц, 1H); 6,65 (дд, J₁ = 14,8 Гц, J₂ = 10,9 Гц, 1H); 7,26-7,62 (м, 7H).

Пример 64

7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилоктан-3-ол

а) Этил-5-[3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]гекса-2,4-диеноат

4,3 г этил-4-диэтилфосфонокротоната добавляют по каплям к раствору 19 ммоль диизопропиламида лития в 150 мл безводного ТГФ, охлажденному до температуры 0°C. После перемешивания в течение 1 часа при этой температуре добавляют по каплям с помощью канюли раствор 2 г (8 ммоль) 3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)ацетофенона в 20 мл ТГФ. Реакционную среду доводят до комнатной температуры и перемешивают в течение 15 часов. После обработки насыщенным раствором хлорида аммония и экстракции дихлорметаном органическую фазу

сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают масло желтого цвета (масса = 1,39 г; выход = 50 %).

b) Этил-5-[3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]-
гексаноат

600 мг (1,7 ммоль) этил-5-[3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]гекса-2,4-диеноата растворяют в 40 мл этилацетата и раствор дегазируют током аргона в течение 10 минут. После этого добавляют 100 мг 5%-ного Pd/C и в реакционную среду пропускают водород из присоединенного баллона водорода (1 бар). После выдерживания в течение 6 часов при комнатной температуре, реакционную среду фильтруют через слой целита, затем фильтрат концентрируют при пониженном давлении, получая бесцветное масло (масса = 580 мг; выход = 97 %).

c) 3-(5-Этил-5-гидрокси-1-метилгептил)фенол

580 мг (1,66 ммоль) этил-5-[3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]гексаноата растворяют в 25 мл диэтилового эфира и смесь охлаждают до температуры 0°C. Тогда добавляют по каплям 1,9 мл 3 М раствора этилмагнийбромида (5,8 ммоль) и среду перемешивают в течение 3 часов. После обработки насыщенным раствором хлорида аммония и экстракции диэтиловым эфиром органическую фазу сушат, затем концентрируют при пониженном давлении. Реакционную среду после этого растворяют в 20 мл ТГФ, затем за один раз добавляют 2,5 мл 1 М раствора тетрабутиламмонийфторида (2,5 ммоль) в ТГФ и реакционную среду перемешивают в течение 1 часа при комнатной

температуре. Реакционную среду после этого концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают бесцветное масло (масса = 400 мг; выход = 96 %).

d) Диметил-4-[3-(5-этил-5-гидрокси-1-метилгептил)-
феноксиметил]фталат

450 мг (1,8 ммоль) 3-(5-этил-5-гидрокси-1-метилгептил)-фенола и 620 мг (2,16 ммоль) диметил-4-бромметилфталата растворяют в 20 мл бутан-2-она. Добавляют каталитическое количество 18-краун-6, затем 300 мг (2,16 ммоль) карбоната калия. Реакционную среду кипятят с обратным холодильником в течение 15 часов, затем охлаждают и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, затем остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают масло желтого цвета (масса = 220 мг; выход = 27 %).

e) 7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-
этилоктан-3-ол

220 мг (0,48 ммоль) диметил-4-[3-(5-этил-5-гидрокси-1-метилгептил)феноксиметил]фталата растворяют в 15 мл безводного ТГФ. После этого добавляют 42 мг (1,9 ммоль) боргидрида лития и реакционную среду кипятят с обратным холодильником в течение 12 часов. После охлаждения, обработки насыщенным раствором хлорида аммония и экстракции этилацетатом органическую фазу сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток затем очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают бесцветное масло

(масса = 132 мг; выход = 75 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,79 (т, J = 7,5 Гц, 6H); 1,13-1,57 (м, 13H); 1,72 (уш.с, 1H); 1,65 (м, 1H); 3,44 (уш.с, 2H); 4,69 (с, 2H); 4,70 (с, 2H); 5,06 (с, 2H); 6,77-6,79 (м, 3H); 7,19 (т, J = 8,5 Гц, 1H); 7,31-7,35 (м, 2H); 7,40 (с, 1H).

Пример 65

(4E,6E)-7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилокта-4,6-диен-3-ол

а) 7-[3-(трет.-Бутилдиметилсиланилокси)фенил]-3-этилокта-4,6-диен-3-ол

Согласно методике примера 63(d), путем взаимодействия 700 мг (2 ммоль) этил-5-[3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)-фенил]гекса-2,4-диеноата (получен в примере 64(a)) с 2,7 мл 3 М раствора этилмагнийбромида (8 ммоль), после очистки на колонке с диоксидом кремния (пентан/этилацетат = 90/10), получают 121 мг (17 %) (Z)-7-[3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]-3-этилокта-4,6-диен-3-ола и 146 мг (20 %) (E)-7-[3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]-3-этилокта-4,6-диен-3-ола.

б) (4E,6E)-7-[3-Гидроксифенил]-3-этилокта-4,6-диен-3-ол

Согласно методике примера 59(h), из 205 мг (0,57 ммоль) (E)-7-[3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]-3-этилокта-4,6-диен-3-ола, получают 140 мг (100 %) ожидаемого продукта в виде масла.

с) Диметил-4-[3-((1E,3E)-5-этил-5-гидрокси-1-метилгепта-1,3-диенил)феноксиметил]фталат

Согласно методике примера 64(d), путем взаимодействия 140 мг (0,57 ммоль) предыдущего продукта со 196 мг (0,68 ммоль) диметил-4-бромметилфталата, получают 154 мг (60 %) ожидаемого продукта в виде масла.

d) (4E,6E)-7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилокта-4,6-диен-3-ол

Согласно методике примера 53(e), путем взаимодействия 150 мг (0,34 ммоль) диметил-4-[3-((1E,3E)-5-этил-5-гидрокси-1-метилгепта-1,3-диенил)феноксиметил]фталата с 30 мг (1,35 ммоль) боргидрида лития, получают бесцветное масло (масса = 56 мг; выход = 42 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,89 (т, J = 7,5 Гц, 6H); 1,59 (к, J = 7,5 Гц, 4H); 2,15 (с, 3H); 3,57 (уш.с, 2H); 4,66 (с, 2H); 4,67 (с, 2H); 5,03 (с, 2H); 5,76 (д, J = 14,9 Гц, 1H); 6,46 (д, J = 10,9 Гц, 1H); 6,62 (дд, J₁ = 14,9 Гц, J₂ = 10,9 Гц, 1H); 6,82 (дд, J₁ = 1,9 Гц, J₂ = 7,6 Гц, 1H); 7,05 (м, 2H), 7,22 (т, J = 8,2 Гц, 1H); 7,30-7,38 (м, 3H).

Пример 66

(4E,6Z)-7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилокта-4,6-диен-3-ол

а) (4E,6Z)-7-[3-Гидроксифенил]-3-этилокта-4,6-диен-3-ол

Согласно методике примера 59(h), из 202 мг (0,56 ммоль) (Z)-7-[3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]-3-этилокта-

4,6-диен-3-ола (получен согласно примеру 66(a)), получают 138 мг (100 %) ожидаемого продукта в виде масла.

б) Диметил-4-[3-((1Z,3E)-5-этил-5-гидрокси-1-метилгепта-1,3-диенил)феноксиметил]фталат

Согласно методике примера 64(d), путем взаимодействия 138 мг (0,56 ммоль) предыдущего продукта со 196 мг (0,68 ммоль) диметил-4-бромметилфталата, получают 152 мг (60 %) ожидаемого продукта в виде масла.

с) (4E,6Z)-7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилокта-4,6-диен-3-ол

Согласно методике примера 53(e), путем взаимодействия 106 мг (0,23 ммоль) диметил-4-[3-((1Z,3E)-5-этил-5-гидрокси-1-метилгепта-1,3-диенил)феноксиметил]фталата с 20 мг (0,94 ммоль) боргидрида лития, получают бесцветное масло (масса = 50 мг; выход = 55 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,80 (т, $J = 7,5$ Гц, 6H); 1,49 (к, $J = 7,5$ Гц, 4H); 2,10 (с, 3H); 3,21 (уш.с, 1H); 4,73 (с, 4H); 5,10 (с, 2H); 5,61 (д, $J = 14,9$ Гц, 1H); 6,12 (д, $J = 10,9$ Гц, 1H); 6,24 (дд, $J_1 = 14,9$ Гц, $J_2 = 10,9$ Гц, 1H); 6,83-6,98 (м, 3H); 7,18-7,42 (м, 4H).

Пример 67

7-[4-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилоктан-3-ол

Согласно методике примера 53(e), путем взаимодействия 607 мг (1,33 ммоль) диметил-4-[4-(5-этил-5-гидрокси-1-метил-

гептил)феноксиметил]фталата (получают согласно методикам примера 64 (a-d)) со 116 мг (5,32 ммоль) боргидрида лития, получают бесцветное масло (масса = 421 мг; выход = 79 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,73 (т, J = 7,5 Гц, 6H); 1,09-1,47 (м, 13H); 2,56 (м, 1H); 3,2 (уш.с, 1H); 4,62 (с, 4H); 4,94 (с, 2H); 6,80 (д, J = 8,6 Гц, 2H); 7,01 (д, J = 8,6 Гц, 2H); 7,24-7,30 (м, 3H).

Пример 68

(4E,6E)-7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилнона-4,6-диен-3-ол

Согласно методике примера 53(e), путем взаимодействия 122 мг (0,26 ммоль) диметил-4-[3-((1E,3E)-5-этил-5-гидрокси-1-этилгепта-1,3-диенил)феноксиметил]фталата (получают согласно методикам примера 65(a-c)) с 17 мг (0,78 ммоль) боргидрида лития, получают бесцветное масло (масса = 91 мг; выход = 85 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,81 (т, J = 7,6 Гц, 6H); 0,96 (т, J = 7,5 Гц, 3H); 1,52 (к, J = 7,6 Гц, 4H); 2,56 (к, J = 7,5 Гц, 2H); 3,21 (уш.с, 2H); 4,57 (с, 2H); 4,58 (с, 2H); 4,95 (с, 2H); 5,67 (д, J = 15,1 Гц, 1H); 6,25 (д, J = 11 Гц, 1H); 6,53 (дд, J₁ = 15,1 Гц, J₂ = 11 Гц, 1H); 6,75 (дд, J₁ = 1,7 Гц, J₂ = 8,0 Гц, 1H); 6,94-6,96 (м, 2H); 7,14 (т, J = 8,1 Гц, 1H); 7,26-7,30 (м, 3H).

Пример 69

(4E, 6Z)-7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилнона-4,6-диен-3-ол

Согласно методике примера 53(е), путем взаимодействия 72 мг (0,15 ммоль) диметил-4-[3-((1Z,3E)-5-этил-5-гидрокси-1-этилгепта-1,3-диенил)феноксиметил]фталата (получают согласно методикам примера 66(а-б)) с 10 мг (0,46 ммоль) боргидрида лития, получают бесцветное масло (масса = 62 мг; выход = 100 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,80 (т, J = 7,6 Гц, 6H); 0,99 (т, J = 7,5 Гц, 3H); 1,48 (к, J = 7,6 Гц, 4H); 2,41 (к, J = 7,5 Гц, 2H); 3,71 (уш.с, 2H); 4,64 (с, 4H); 5,06 (с, 2H); 5,63 (д, J = 14,7 Гц, 1H); 6,08 (д, J = 10,8 Гц, 1H); 6,19 (дд, J₁ = 14,7 Гц, J₂ = 10,8 Гц, 1H); 6,78-6,88 (м, 3H); 7,23 (т, J = 8,2 Гц, 1H); 7,29-7,37 (м, 3H).

Пример 70

(E)-6-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-2-метилгепт-3-ен-2-ол

а) Этил-3-[3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]-

бутират

3 г (12 ммоль) 3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)-ацетофенона в 20 мл, при температуре 0°C, добавляют по каплям к раствору 5 г (26,4 ммоль) этил-диэтилфосфоацетата и 24 ммоль диизопропиламида лития в 100 мл ТГФ. Реакционную среду перемешивают в течение 15 часов

при комнатной температуре, затем обрабатывают раствором хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат, затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток затем растворяют в 100 мл этилацетата. Смесь дегазируют током аргона, затем добавляют 300 мг 5%-ного Pd/C. Установку тогда соединяют с баллоном водорода (1 бар) и реакционную среду перемешивают в течение 4 часов. После фильтрации и концентрирования, остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают бесцветное масло (масса = 3,15 г; выход = 82 %).

б) Метил-(Е)-5-[3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]-
гекс-2-еноат

3,15 г (9,8 ммоль) этил-3-[3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]бутирата растворяют в 150 мл безводного диэтилового эфира. Смесь охлаждают до температуры 0°C, затем добавляют в виде 4 равных порций 1,12 г (29,4 ммоль) литийалюминийгидрида. Реакционную среду кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов, затем доводят до комнатной температуры. После обработки с помощью 1,12 мл воды, 1,12 мл 15%-ного раствора NaOH, затем 3,4 мл воды, среду перемешивают в течение 1 часа, после чего фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток затем растворяют в 50 мл дихлорметана.

В колбе емкостью 500 мл, 2,28 г (18 ммоль) оксалилхлорида растворяют в 100 мл дихлорметана и смесь охлаждают до температуры -78°C. Тогда добавляют 2,6 мл (36

ммоль) диметилсульфоксида в 10 мл дихлорметана, затем смесь перемешивают в течение 15 минут при температуре -78°C . Тогда с помощью канюли медленно добавляют раствор полученного выше спирта, затем реакционную смесь перемешивают еще в течение 30 минут. После этого добавляют 10 мл (72 ммоль) триэтиламина и реакционную среду доводят до комнатной температуры. После перемешивания в течение 1 часа среду обрабатывают насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагируют диэтиловым эфиром. Органическую фазу промывают водой, затем сушат и концентрируют при пониженном давлении. Полученный альдегид немедленно используют таким, какой есть.

Остаток растворяют в 120 мл безводного ТГФ, затем добавляют 6,4 г (19 ммоль) метил-(трифенилфосфанилиден)-ацетата. Реакционную смесь перемешивают в течение 12 часов при температуре кипения с обратным холодильником, затем обрабатывают насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. После очистки путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния получают масло желтого цвета (масса = 2,67 г; выход = 82 %).

с) 3-((E)-5-Гидрокси-1,5-диметилгекс-3-енил)фенол

800 мг (2,4 ммоль) метил-(E)-5-[3-(трет.-бутилдиметил-силанилокси)фенил]гекс-2-еноата растворяют в 50 мл безводного ТГФ. Смесь охлаждают до температуры 0°C , затем добавляют по каплям 4,5 мл (7,2 ммоль) 1,6 М раствора метиллития. Реакционную среду перемешивают в течение двух часов при температуре 0°C , затем обрабатывают насыщенным раствором

хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. После высушивания и концентрирования при пониженном давлении органической фазы остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Полученный спирт в количестве 600 мг (1,8 ммоль) затем растворяют в 10 мл ТГФ и добавляют 2 мл 1 М раствора тетрабутиламмонийфторида (2 ммоль) в ТГФ. Спустя 15 минут реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают масло желтого цвета (масса = 358 мг; выход = 68 %).

d) (E)-6-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-2-метилгепт-3-ен-2-ол

Согласно методике примера 53(e), путем взаимодействия 517 мг (1,2 ммоль) диметил-4-[3-((E)-5-гидрокси-1,5-диметилгекс-3-енил)феноксиметил]фталата (получают путем взаимодействия предыдущего продукта с диметил-4-бромметилфталатом, согласно методике примера 64(d)), с 80 мг (3,6 ммоль) боргидрида лития, получают бесцветное масло (масса = 430 мг; выход = 97 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,18 (с, 6H); 1,22 (д, J = 3,7 Гц, 3H); 2,19-2,25 (м, 2H); 2,69 (м, 1H); 4,55 (с, 2H); 4,56 (с, 2H); 4,97 (с, 2H); 5,43-5,46 (м, 2H); 6,71-6,77 (м, 3H); 7,14 (т, J = 7,8 Гц, 1H); 7,28-7,34 (м, 3H).

Пример 71

(E)-7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилокт-4-ен-3-ол

Согласно методике примера 53(е), путем обработки 63 мг (0,14 ммоль) диметил-4-[3-((Е)-5-этил-5-гидрокси-1-метилгепт-3-енил)феноксиметил]фталата (получают согласно методике примера 70) с помощью 10 мг (0,4 ммоль) боргидрида лития, получают бесцветное масло (масса = 54 мг; выход = 97 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,70 (т, J = 7,5 Гц, 3H); 0,73 (т, J = 7,5 Гц, 3H); 1,25 (д, J = 3,7 Гц, 3H); 1,42 (м, 4H); 2,29 (т, J = 7 Гц, 2H); 2,74 (м, 1H); 3,8 (уш.с, 2H); 4,65 (с, 2H); 4,66 (с, 2H); 5,03 (с, 2H); 5,23-5,47 (м, 2H); 6,74-6,78 (м, 3H); 7,17 (т, J = 7,8 Гц, 1H); 7,30-7,38 (м, 3H).

Пример 72

(Е)-7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилокт-6-ен-3-ол

а) Метил-5-(3-гидроксифенил)гекс-4-еноат

3,54 г (8,25 ммоль) (3-карбоксипропил)трифенилфосфоний-бромид добавляют к раствору 400 мг (16,5 ммоль) гидрида натрия в 15 мл диметилсульфоксида. Спустя 20 минут с помощью канюли добавляют 1 г (5,5 ммоль) 1-(3-метоксиметоксифенил)-этанона в 5 мл диметилсульфоксида, затем реакционную среду перемешивают в течение 15 часов при комнатной температуре. После обработки с помощью 50 мл воды и 50 мл толуола водную фазу отделяют, затем подкисляют 2 М соляной кислотой и, наконец, экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу тогда сушат, затем концентрируют при пониженном давлении. После этого полученный остаток растворяют в 50 мл этанола, затем смесь, после добавления 1 мл серной кислоты, кипятят с

обратным холодильником. После перемешивания в течение 2 часов реакционную среду выливают в смесь воды и дихлорметана, и фазы разделяют. Органическую фазу сушат и концентрируют при пониженном давлении, и остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают бесцветное масло (масса = 260 мг; выход = 22 %).

б) 3-Этил-7-(3-гидроксифенил)окт-6-ен-3-ол

Согласно методике примера 65(а), из 443 мг (2 ммоль) предыдущего продукта получают 237 мг (48 %) (Z)-3-этил-7-(3-гидроксифенил)окт-6-ен-3-ола и 112 мг (23 %) (E)-3-этил-7-(3-гидроксифенил)окт-6-ен-3-ола.

с) Диметил-4-[3-((E)-5-этил-5-гидрокси-1-метилгепт-1-енил)феноксиметил]фталат

Согласно методике примера 64(d), путем взаимодействия 112 мг (0,39 ммоль) (E)-3-этил-7-(3-гидроксифенил)окт-6-ен-3-ола со 145 мг (0,51 ммоль) диметил-4-бромметилфталата, получают 131 мг (74 %) ожидаемого продукта в виде масла.

д) (E)-7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилокт-6-ен-3-ол

Согласно методике примера 53(e), путем взаимодействия 131 мг (0,29 ммоль) диметил-4-[3-((E)-5-этил-5-гидрокси-1-метилгепт-1-енил)феноксиметил]фталата с 25 мг (1,15 ммоль) боргидрида лития, получают бесцветное масло (масса = 89 мг; выход = 78 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.д.): 0,88 (т, J = 7,5 Гц, 6H); 1,45-

1,57 (м, 4H); 1,98 (с, 3H); 2,03-2,20 (м, 2H); 3,78 (уш.с, 2H); 4,63 (с, 2H); 4,64 (с, 2H); 5,02 (с, 2H); 5,76 (т, J = 7,1 Гц, 1H); 6,79 (м, 1H); 6,95-6,98 (м, 2H); 7,15-7,36 (м, 4H).

Пример 73

(Z)-7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилокт-6-ен-3-ол

а) Диметил-4-[3-((Z)-5-этил-5-гидрокси-1-метилгепт-1-енил)феноксиметил]фталат

Согласно методике примера 64(d), путем взаимодействия 234 мг (0,95 ммоль) (Z)-3-этил-7-(3-гидроксифенил)окт-6-ен-3-ола с 356 мг (1,24 ммоль) диметил-4-бромметилфталата, получают 398 мг (92 %) ожидаемого продукта в виде масла.

б) (Z)-7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилокт-6-ен-3-ол

Согласно методике примера 53(e), путем взаимодействия 431 мг (0,95 ммоль) диметил-4-[3-((Z)-5-этил-5-гидрокси-1-метилгепт-1-енил)феноксиметил]фталата с 83 мг (3,8 ммоль) боргидрида лития, получают бесцветное масло (масса = 286 мг; выход = 76 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,74 (т, J = 7,5 Гц, 6H); 1,22-1,42 (м, 6H); 1,84-1,94 (м, 2H); 1,99 (с, 3H); 4 (уш.с, 2H); 4,59 (с, 2H); 4,60 (с, 2H); 5,01 (с, 2H); 5,41 (т, J = 7,1 Гц, 1H); 6,75-6,84 (м, 3H); 7,17-7,35 (м, 4H).

Пример 74

(Е)-8-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-2-метилнон-7-ен-2-ол

Согласно методике примера 53(е), путем взаимодействия 204 мг (0,46 ммоль) диметил-4-[3-((Е)-7-гидрокси-1,7-диметилокт-1-енил)феноксиметил]фталата (получают согласно методикам примера 72(а-с)) с 30 мг (1,4 ммоль) боргидрида лития, получают бесцветное масло (масса = 146 мг; выход = 82 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.д.): 1,18 (с, 6H); 1,18-1,51 (м, 6H); 1,99 (с, 3H); 2,16-2,22 (м, 2H); 3,7 (уш.с, 2H); 4,61 (с, 2H); 4,62 (с, 2H); 5,01 (с, 2H); 5,76 (т, 1H); 6,77-6,81 (м, 1H); 6,96-6,99 (м, 2H); 7,15-7,35 (м, 4H).

Пример 75

(Z)-8-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-2-метилнон-7-ен-2-ол

Согласно методике примера 53(е), путем взаимодействия 790 мг (1,8 ммоль) диметил-4-[3-((Z)-7-гидрокси-1,7-диметилокт-1-енил)феноксиметил]фталата (получают согласно методике примера 72(а)) со 118 мг (5,4 ммоль) боргидрида лития, получают бесцветное масло (масса = 621 мг; выход = 86 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.д.): 1,11 (с, 6H); 1,17-1,36 (м, 6H); 1,98 (с, 3H); 1,90-1,99 (м, 2H); 4,56 (с, 2H); 4,57 (с, 2H); 4,98 (с, 2H); 5,41 (т, 1H); 6,75-6,82 (м, 3H); 7,17-7,35 (м, 4H).

Пример 76

(Е)-9-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-
этилдец-8-ен-3-ол

Согласно методике примера 53(е), путем взаимодействия 397 мг (0,85 ммоль) диметил-4-[3-((Е)-7-этил-7-гидрокси-1-метилнон-1-енил)феноксиметил]фталата (получают согласно методикам примера 72(а-с)) с 55 мг (2,5 ммоль) боргидрида лития, получают бесцветное масло (масса = 323 мг; выход = 92 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,78 (т, $J = 7,5$ Гц, 6H); 1,20-1,42 (м, 10H); 1,99 (с, 3H); 1,91-1,99 (м, 2H); 4,38 (уш.с, 2H); 4,57 (с, 2H); 4,58 (с, 2H); 4,99 (с, 2H); 5,42 (т, $J = 6,9$ Гц, 1H); 6,76-6,82 (м, 3H); 7,17-7,35 (м, 4H).

Пример 77

(Z)-9-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-
этилдец-8-ен-3-ол

Согласно методике примера 53(е), путем взаимодействия 1,21 г (2,58 ммоль) диметил-4-[3-((Z)-7-этил-7-гидрокси-1-метилнон-1-енил)феноксиметил]фталата (получают согласно методике примера 73(а)) со 170 мг (7,76 ммоль) боргидрида лития, получают бесцветное масло (масса = 865 мг; выход = 81 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,84 (т, $J = 7,5$ Гц, 6H); 1,30-1,48 (м, 10H); 1,99 (с, 3H); 2,16-2,23 (м, 2H); 4,1 (уш.с, 2H); 4,60 (с, 2H); 4,61 (с, 2H); 5,00 (с, 2H); 5,76 (т, $J =$

6,2 Гц, 1H); 6,76-6,82 (м, 2H); 6,95-6,99 (м, 1H); 7,15-7,35 (м, 4H).

Пример 78

8-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-2-
метилнонан-2-ол

а) 3-(7-Гидрокси-1,7-диметилоктил)фенол

125 мг (0,32 ммоль) (Z)-8-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-2-метилнон-7-ен-2-ола (получен в примере 75) растворяют в 25 мл метанола. После этого к раствору добавляют 620 мг (9 ммоль) NaNO_2 , затем 50 мг 5%-ного Pd/C. Установку затем соединяют с баллоном водорода (1 бар) и реакционную среду перемешивают в течение 5 часов. Реакционную среду после этого фильтруют, затем фильтрат добавляют к 50 мл воды, после чего экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу затем сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 20/80, затем этилацетат/гептан = 50/50). Получают бесцветное масло (масса = 50 мг; выход = 95 %).

б) 8-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-2-
метилнонан-2-ол

Согласно методике примера 53(е), путем взаимодействия 97 мг (0,21 ммоль) диметил-4-[3-(7-гидрокси-1,7-диметилоктил)феноксиметил]фталата (получают из предыдущего продукта согласно методике примера 64(d)) с 14 мг (0,63 ммоль)

боргидрида лития, получают бесцветное масло (масса = 83 мг; выход = 99 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 1,09 (с, 6H); 1,10-1,18 (м, 9H); 1,26-1,31 (м, 2H); 1,40-1,48 (м, 2H); 2,51-2,58 (м, 1H); 3,0 (уш.с, 2H); 4,60 (с, 2H); 4,61 (с, 2H); 4,96 (с, 2H); 6,68-6,73 (м, 3H); 7,08-7,32 (м, 4H).

Пример 79

9-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилдекан-

3-ол

Согласно методике примера 78, из (Z)-9-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилдец-8-ен-3-ола (получен в примере 77) получают 9-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилдекан-3-ол в виде масла.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,74 (т, J = 7,6 Гц, 6H); 1,12-1,38 (м, 15H); 1,44-1,47 (м, 2H); 2,50-2,60 (м, 1H); 4,70 (уш.с, 2H); 4,56 (с, 2H); 4,57 (с, 2H); 4,93 (с, 2H); 6,66-6,72 (м, 3H); 7,07-7,29 (м, 4H).

Пример 80

(E)-7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-

этилокт-6-ен-4-ин-3-ол

а) 1-Метоксиметокси-3-((E)-1-метилбут-1-ен-3-инил)бензол

2,47 г (9,9 ммоль) диэтил-(3-триметилсиланилпроп-2-инил)фосфоната растворяют в 20 мл безводного ТГФ, затем раствор охлаждают до температуры -78°C . Добавляют по каплям раствор 1,94 г (10,6 ммоль) бистриметилсилиламида лития в

10 мл ТГФ. После перемешивания в течение 30 минут при температуре -78°C добавляют по каплям с помощью канюли раствор 1,2 г (6,6 ммоль) 3-метоксиметоксиацетофенона в 10 мл ТГФ. Реакционную среду перемешивают в течение 30 минут при температуре -78°C , затем доводят температуру до комнатной и перемешивают 24 часа. Реакционную среду тогда обрабатывают водой, затем экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат, затем концентрируют при пониженном давлении, после чего остаток фильтруют через слой диоксида кремния. Полученный остаток тогда растворяют в 25 мл ТГФ и добавляют 8 мл (8 ммоль) 1 М раствора тетрабутиламмонийфторида в ТГФ. После выдерживания в течение 15 минут при комнатной температуре реакционную среду концентрируют и остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 5/95). Получают масло желтого цвета (масса = 1,11 г; выход = 83 %).

b) Этил-(Е)-5-(3-метоксиметоксифенил)гекс-4-ен-2-иноат

764 мг (3,78 ммоль) 1-метоксиметокси-3-((Е)-1-метилбут-1-ен-3-инил)бензола растворяют в 20 мл безводного ТГФ и раствор охлаждают до температуры -78°C . Тогда добавляют по каплям 1,8 мл 2,5 М раствора бутиллития (4,5 ммоль) и реакционную среду перемешивают в течение 30 минут при этой температуре. Тогда добавляют по каплям 0,43 мл (4,5 ммоль) этилхлорформиата, затем реакционную среду доводят до комнатной температуры и перемешивают в течение двух часов. После обработки насыщенным раствором хлорида аммония и

экстракции этилацетатом, органическую фазу сушат, затем концентрируют при пониженном давлении. После очистки путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 10/90) получают масло желтого цвета (масса = 836 мг; выход = 81 %).

с) Этил-(Е)-5-(3-гидроксифенил)гекс-4-ен-2-иноат

800 мг (2,9 ммоль) этил-(Е)-5-(3-метоксиметоксифенил)-гекс-4-ен-2-иноата растворяют в 50 мл этанола, затем к раствору добавляют 1 мл серной кислоты. Реакционную смесь перемешивают в течение 14 часов, обрабатывают водой и экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу сушат, концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают путем хроматографии (этилацетат/гептан = 10/90, затем этилацетат/гептан = 20/80). Получают масло желтого цвета (масса = 676 мг; выход = 100 %).

д) (Е)-7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилокт-6-ен-4-ин-3-ол

Согласно методике примера 53(е), путем взаимодействия 390 мг (0,87 ммоль) диметил-4-[3-((Е)-5-этил-5-гидрокси-1-метилгепт-1-ен-3-инил)феноксиметил]фталата (получают из предыдущего продукта согласно методике примера 64(д)) с 56 мг (2,6 ммоль) боргидрида лития, получают бесцветное масло (масса = 248 мг; выход = 72 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,09 (т, J = 7,6 Гц, 6H); 1,70-1,79 (м, 4H); 2,27 (д, J = 1 Гц, 3H); 3,14 (уш.с, 2H); 4,72 (с, 2H); 4,73 (с, 2H); 5,05 (с, 2H); 5,89 (д, J = 1 Гц, 1H);

6,86-6,91 (м, 1H); 7,01-7,05 (м, 2H); 7,21-7,41 (м, 4H).

Пример 81

(3E,5E)-7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-2,7-
диметиллокта-3,5-диен-2-ол

а) Метил-2-[3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]-2-
метилпропиноат

2 г (7,1 ммоль) метил-[3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]ацетата добавляют к раствору 20,6 ммоль диизо-пропиламида лития в 100 мл ТГФ при температуре 0°C, затем среду перемешивают в течение 30 минут. После этого добавляют по каплям 2,2 мл (35,5 ммоль) метилиодида и реакционную среду доводят до комнатной температуры и перемешивают в течение 18 часов. Реакционную среду обрабатывают насыщенным раствором хлорида аммония, затем экстрагируют диэтиловым эфиром. Полученный остаток подвергают тем же условиям, что и описанные выше. Спустя 12 часов реакционную среду обрабатывают насыщенным раствором хлорида аммония, затем экстрагируют диэтиловым эфиром. Органическую фазу сушат, затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток тогда очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния, получая бесцветное масло (масса = 1,526 г; выход = 70 %).

б) 2-[3-(трет.-Бутилдиметилсиланилокси)фенил]-2-
метилпропиональдегид

1,53 г (4,9 ммоль) метил-2-[3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]-2-метилпропиноата растворяют в 100 мл

безводного диэтилового эфира. Смесь охлаждают до температуры 0°C, затем в виде двух равных порций добавляют 760 мг (20 ммоль) литийалюминийгидрида. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов, затем доводят до комнатной температуры. После обработки с помощью 0,76 мл воды, 0,76 мл 15%-ного раствора NaOH, затем 2,3 мл воды, среду перемешивают в течение 1 часа, потом фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток затем растворяют в 20 мл дихлорметана.

В колбе емкостью 100 мл, 0,95 г (7,5 ммоль) оксалилхлорида растворяют в 20 мл дихлорметана и смесь охлаждают до температуры -78°C. Тогда добавляют 1,06 мл (15 ммоль) диметилсульфоксида в 5 мл дихлорметана, затем смесь перемешивают в течение 15 минут при температуре -78°C. После этого с помощью канюли медленно добавляют полученный выше спирт, затем реакционную среду перемешивают еще в течение 30 минут. После этого добавляют 4,2 мл (30 ммоль) триэтиламина и реакционную среду доводят до комнатной температуры. После перемешивания в течение 1 часа среду обрабатывают насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагируют диэтиловым эфиром. Органическую фазу промывают водой, затем сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 5/95). Получают бесцветное масло (масса = 1,08 г; выход = 75 %).

с) Этил-(2Е,4Е)-6-[3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)-
фенил]-6-метилгепта-2,4-диеноат

1,7 мл (7,5 ммоль) этил-4-диэтилфосфонкротоната растворяют в 50 мл ТГФ, затем смесь охлаждают до температуры 0°C. Добавляют по каплям 3,4 мл 2 М раствора диизопропиламида лития (6,8 ммоль) и реакционную среду перемешивают в течение 30 минут. После этого с помощью канюли медленно добавляют 1 г (3,4 ммоль) 2-[3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]-2-метилпропиональдегида в 10 мл ТГФ. Реакционную среду доводят до комнатной температуры, затем перемешивают в течение 4 часов. После обработки насыщенным раствором хлорида аммония органическую фазу сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток фильтруют через слой диоксида кремния. Получают масло желтого цвета (масса = 1,26 г; выход = 99 %).

д) Этил-(2Е,4Е)-6-[3-гидроксифенил]-6-метилгепта-2,4-
диеноат

Согласно методике примера 59(h), из 568 мг (1,5 ммоль) предыдущего продукта получают 284 мг (75 %) ожидаемого продукта в виде масла.

е) (3Е,5Е)-7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-
2,7-диметил окта-3,5-диен-2-ол

Согласно методике примера 53(e), путем взаимодействия 360 мг (0,8 ммоль) диметил-4-[3-((2Е,4Е)-6-гидрокси-1,1,6-триметилгепта-2,4-диенил)феноксиметил]фталата (получают из предыдущего продукта согласно методике примера 64(d)) с

70 мг (3,2 ммоль) боргидрида лития, получают бесцветное масло (масса = 220 мг; выход = 70 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 1,33 (с, 6H); 1,40 (с, 6H); 2,27 (уш.с, 2H); 4,35 (уш.с, 1H); 4,71 (с, 4H); 5,04 (с, 2H); 5,75-5,87 (м, 2H); 6,02 (дд, $J_1 = 15,3$ Гц, $J_2 = 10$ Гц, 1H); 6,22 (дд, $J_1 = 15,3$ Гц, $J_2 = 10$ Гц, 1H); 6,78 (дд, $J_1 = 1,6$ Гц, $J_2 = 8,2$ Гц, 1H); 6,92-6,95 (м, 2H); 7,21 (т, $J = 8,2$ Гц, 1H); 7,37 (с, 2H); 7,44 (с, 1H).

Пример 82

(4E, 6E)-7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилфеноксиметил)фенил]-3-этилокта-4,6-диен-3-ол

а) (4E, 6E)-7-[3-(3,4-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)феноксиметил)фенил]-3-этилокта-4,6-диен-3-ол

800 мг (1,3 ммоль) этил-5-{3-[3,4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)феноксиметил]фенил}гекса-2,4-диеноата (получен в примере 6(i)) растворяют в 10 мл ТГФ и охлаждают до температуры 0°C. Медленно добавляют 9 мл 1,5 М раствора этиллития (13 ммоль), затем перемешивание продолжают в течение 3 часов. После обработки насыщенным раствором хлорида аммония, затем экстракции диэтиловым эфиром, органические фазы объединяют, сушат, затем концентрируют при пониженном давлении. После очистки путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния (гептан в качестве элюирующего средства) получают ожидаемый продукт в виде бесцветного масла (масса = 410 мг; выход = 50 %).

б) (4Е, 6Е)-7-[3-(3, 4-Бисгидроксиметилфеноксиметил)-
фенил]-3-этилокта-4, 6-диен-3-ол

Согласно методике примера 57(с), путем взаимодействия 520 мг (0,83 ммоль) (4Е, 6Е)-7-[3-(3, 4-бис(трет.-бутилдиметил-силанилоксиметил)феноксиметил)фенил]-3-этилокта-4, 6-диен-3-ола с 2,5 мл 1 н раствора тетрабутиламмонийфторида в ТГФ, получают бесцветное масло (масса = 164 мг; выход = 50 %).

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,90 (т, J = 7,4 Гц, 6Н); 1,57 (к, J = 7,4 Гц, 4Н); 2,19 (с, 3Н); 2,6 (уш.с, 2Н); 4,69 (с, 2Н); 4,71 (с, 2Н); 5,08 (с, 2Н); 5,79 (д, J = 14,9 Гц, 1Н); 6,49 (д, J = 10,9 Гц, 1Н); 6,65 (дд, J₁ = 14,9 Гц, J₂ = 10,9 Гц, 1Н); 6,90 (дд, J₁ = 2,6 Гц, J₂ = 8,2 Гц, 1Н); 7,03 (м, 1Н); 7,25-7,50 (м, 5Н).

Пример 83

(3Е, 5Е)-6-[3-(3, 4-Бисгидроксиметилфеноксиметил)фенил]-2-метилгепта-3, 5-диен-2-ол

а) (3Е, 5Е)-6-{3-[3, 4-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)феноксиметил]фенил}-2-метилгепта-3, 5-диен-2-ол

417 мг (0,7 ммоль) этил-5-{3-[3, 4-бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)феноксиметил]фенил}гекса-2, 4-диеноата (получен в примере 6(i)) растворяют в 6 мл ТГФ и охлаждают до температуры 0°C. Медленно добавляют 2 мл 1,4 М раствора метиллития (2,8 ммоль), затем перемешивание продолжают в течение 3 часов. После обработки насыщенным раствором хлорида аммония, затем экстракции диэтиловым эфиром, органические

фазы объединяют, сушат, затем концентрируют при пониженном давлении. После очистки путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния (гептан в качестве элюирующего средства) получают ожидаемый продукт в виде бесцветного масла (масса = 120 мг; выход = 30 %).

b) (3E,5E)-6-[3-(3,4-Бисгидроксиметилфеноксиметил)-
фенил]-2-метилгепта-3,5-диен-2-ол

Согласно методике примера 57(с), путем взаимодействия 120 мг (0,2 ммоль) (3E,5E)-6-{3-[3,4-бис(трет.-бутилдиметил-силанилоксиметил)феноксиметил]фенил}-2-метилгепта-3,5-диен-2-ола с 0,6 мл 1 н раствора тетрабутиламмонийфторида в ТГФ, получают бесцветное масло (масса = 30 мг; выход = 41 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 1,39 (с, 6H); 2,19 (с, 3H); 2,9 (уш.с, 2H); 4,67 (с, 2H); 4,69 (с, 2H); 5,07 (с, 2H); 5,96 (д, J = 15 Гц, 1H); 6,44 (д, J = 10,9 Гц, 1H); 6,64 (дд, J₁ = 15 Гц, J₂ = 10,9 Гц, 1H); 6,89 (дд, J₁ = 2,7 Гц, J₂ = 8,2 Гц, 1H); 7,02 (м, 1H); 7,24-7,49 (м, 5H).

Пример 84

(Z)-7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-
этилнон-6-ен-3-ол

а) Этил-(Z)-5-(3-гидроксифенил)гекс-4-еноат

5,3 г (12,4 ммоль) (3-карбоксипропил)трифенилфосфоний-бромид сушат в вакууме в течение 1 часа при нагревании при температуре 130°C, затем доводят до комнатной температуры и растворяют в 100 мл безводного ТГФ. Тогда медленно добавляют

2,75 г (25 ммоль) трет.-бутилата калия в 50 мл ТГФ, затем смесь красно-оранжевого цвета перемешивают в течение 15 минут. После этого добавляют по каплям раствор 1,2 г (6,2 ммоль) 1-(3-метоксиметоксифенил)-1-пропанона в 50 мл ТГФ и реакционную среду перемешивают в течение 15 часов. После обработки насыщенным раствором хлорида аммония и экстракции этилацетатом, затем высушивания и выпаривания растворителей органической фазы остаток тогда растворяют в 50 мл этанола, затем добавляют 1 мл серной кислоты. Реакционную среду доводят до температуры кипения с обратным холодильником и перемешивают в течение двух часов. После обработки водой среду экстрагируют этилацетатом, затем органические фазы объединяют, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния (элюирующее средство: гептан/этилацетат = 95/5), получая масло желтого цвета (масса = 670 мг; выход = 43 %).

b) Этил-(Z)-5-{3-[3,4-Бис(1-фенилметаноилоксиметил)]-фенил}гепт-4-еноат

670 мг (2,7 ммоль) этил-(Z)-5-(3-гидроксифенил)гекс-4-еноата, 1,42 г (3,2 ммоль) (3,4-бисбензоилоксиметил)-бензилбромида и 450 мг (3,2 ммоль) карбоната калия растворяют в 20 мл бутан-2-она. Смесь доводят до температуры кипения с обратным холодильником (80°C), затем перемешивают в течение 4 часов. После охлаждения реакционную среду фильтруют, затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния (масса = 1,18 г;

выход = 73 %).

с) (Z)-7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-
этилнон-6-ен-3-ол

800 мг (1,32 ммоль) этил-(Z)-5-{3-[3,4-бис(1-фенил-метаноилоксиметил)]фенил}гепт-4-еноата растворяют в 30 мл безводного ТГФ, затем смесь охлаждают до температуры 0°C. Тогда добавляют 4,4 мл 3 М раствора этилмагнийбромида (13 ммоль), затем реакционную смесь доводят до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 часа. После обработки насыщенным раствором хлорида аммония, затем экстракции этилацетатом, органические фазы объединяют, сушат и концентрируют при пониженном давлении. После очистки путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния получают бесцветное масло (масса = 309 мг; выход = 57 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,74 (т, J = 7,5 Гц, 6H); 0,95 (т, J = 7,4 Гц, 3H); 1,25-1,40 (м, 6H); 1,78-1,90 (м, 2H); 2,29 (к, J = 7,4 Гц, 2H); 3,5 (уш.с, 2H); 4,68 (с, 4H); 5,07 (с, 2H); 5,38 (т, J = 7,3 Гц, 1H); 6,70-6,85 (м, 2H); 7,18-7,39 (м, 5H).

Пример 85

(Z)-6-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-2-
метилокт-5-ен-2-ол

Согласно методике примера 84(с), путем взаимодействия 380 мг (0,63 ммоль) этил-(Z)-5-{3-[3,4-бис(1-фенил-метаноилоксиметил)]фенил}гепт-4-еноата (получают согласно

методикам примера 84(а-б)) с 2,1 мл 3,0 М раствора метилмагнийбромида (6,3 ммоль), получают бесцветное масло (масса = 178 мг; выход = 74 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,87 (т, J = 7,4 Гц, 3H); 0,98 (с, 6H); 1,32-1,39 (м, 2H); 1,78-1,85 (м, 2H); 2,17-2,24 (м, 2H); 3,7 (уш.с, 2H); 4,58 (с, 4H); 4,60 (с, 2H); 4,99 (с, 2H); 5,28 (т, 1H); 6,63-6,78 (м, 2H); 7,11-7,30 (м, 5H).

Пример 86

(Z)-7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилдец-6-ен-3-ол

Согласно методике примера 84(с), путем взаимодействия 1 г (1,6 ммоль) этил-(Z)-5-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]окт-4-еноата (получают согласно методикам примера 84(а-б)) с 5,4 мл 3,0 М раствора этилмагнийбромида (16 ммоль), получают бесцветное масло (масса = 480 мг; выход = 70 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,70 (т, J = 7,5 Гц, 6H); 0,81-0,91 (м, 5H); 1,25-1,37 (м, 6H); 1,45-1,54 (м, 2H); 1,70-1,90 (м, 2H); 2,40-2,45 (м, 2H); 3,5 (уш.с, 1H); 3,69 (уш.с, 1H); 4,66 (с, 4H); 5,06 (с, 2H); 5,39 (т, J = 7,3 Гц, 1H); 6,70-6,85 (м, 2H); 7,18-7,39 (м, 5H).

Пример 87

(Z)-6-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-2-метилнон-5-ен-2-ол

Согласно методике примера 84(с), путем взаимодействия

1 г (1,6 ммоль) этил-(Z)-5-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензил-окси)фенил]окт-4-еноата (получают согласно методикам примера 84(a-b)) с 5,4 мл 3,0 М раствора метилмагнийбромида (16 ммоль), получают бесцветное масло (масса = 516 мг; выход = 81 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,84 (т, J = 7,4 Гц, 3H); 1,06 (с, 6H); 1,28-1,47 (м, 4H); 1,84-1,90 (м, 2H); 2,26 (т, J = 6,7 Гц, 2H); 3,5 (уш.с, 2H); 4,69 (с, 4H); 5,08 (с, 2H); 5,38 (т, 1H); 6,70-6,85 (м, 2H); 7,18-7,40 (м, 5H).

Пример 88

(Z)-8-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилнон-7-ен-3-ол

а) Этил-6-(3-гидроксифенил)гепт-5-еноат

21,6 г (48,7 ммоль) (4-карбоксибутил)трифенилфосфоний-бромида сушат в вакууме в течение 1 часа при нагревании при температуре 130°C, затем доводят до комнатной температуры и растворяют в 300 мл безводного ТГФ. Тогда медленно добавляют 10,9 г (97 ммоль) трет.-бутилата калия в 100 мл ТГФ, затем смесь красно-оранжевого цвета перемешивают в течение 15 минут. После этого добавляют по каплям раствор 6,3 г (32,5 ммоль) 1-(3-метоксиметоксифенил)-1-этанона в 50 мл ТГФ и реакционную среду перемешивают в течение 15 часов. После обработки насыщенным раствором хлорида аммония и экстракции этилацетатом, затем высушивания и выпаривания растворителей органической фазы остаток растворяют в 50 мл этанола, затем добавляют 1 мл серной кислоты. Реакционную среду доводят до

температуры кипения с обратным холодильником и перемешивают в течение двух часов. После обработки водой среду экстрагируют этилацетатом, затем органические фазы объединяют, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния (элюирующее средство: гептан/этилацетат = 80/20), получая 1 г (12 %) этил-(Z)-6-(3-гидроксифенил)гепт-5-еноата и 1,3 г (16 %) этил-(E)-6-(3-гидроксифенил)гепт-5-еноата.

b) Этил-(Z)-6-{3-[3,4-бис(1-фенилметаноилоксиметил)]-фенил}гепт-5-еноат

1 г (4 ммоль) этил-(Z)-6-(3-гидроксифенил)гепт-5-еноата растворяют в 20 мл диметилформамида и добавляют 180 мг NaN (60%-ный в масле). Реакционную среду перемешивают вплоть до прекращения выделения газа, затем добавляют раствор 1,9 г (4,4 ммоль) (3,4-бисбензоилоксиметил)бензилбромида в 100 мл диметилформамида. Смесь перемешивают в течение 14 часов, экстрагируют водой с этилацетатом, декантируют. Органические фазы сушат над сульфатом магния, выпаривают. Полученный остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния (гептан/этилацетат = 80/20) (масса = 2,2 г; выход = 90 %).

c) (Z)-8-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилнон-7-ен-3-ол

Согласно методике примера 84(c), путем взаимодействия 2,2 г (3,6 ммоль) этил-(Z)-6-{3-[3,4-бис(1-фенилметаноилоксиметил)]фенил}гепт-5-еноата с 9,7 мл 3М раствора этилмагний-

бромид (29 ммоль), получают бесцветное масло (масса = 1,1 г; выход = 74 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,82 (т, $J = 7,5$ Гц, 6H); 1,23-1,28 (м, 4H); 1,41 (к, $J = 7,5$ Гц, 4H); 1,87-1,90 (м, 2H); 2,00 (с, 3H); 3,1 (уш.с, 2H); 4,75 (с, 4H); 4,76 (с, 2H); 5,09 (с, 2H); 5,42 (т, $J = 5,9$ Гц, 1H); 6,76-6,88 (м, 3H); 7,22-7,43 (м, 4H).

Пример 89

(E)-8-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилнон-7-ен-3-ол

а) Диметил-4-гидроксиметилфталат

50 г (260 ммоль) 1,2,4-Бензолтрикарбоксиангидрида растворяют, при комнатной температуре, в 800 мл безводного диоксана. После этого, с помощью капельной воронки в течение примерно 1,5 часов добавляют по каплям $\text{BN}_3\cdot\text{TGF}$ (260 ммоль, 1 эквивалент). Перемешивают в течение 12 часов, затем реакционную среду выливают в смесь, содержащую 600 мл насыщенного раствора NH_4Cl и 2 л дихлорметана. После разделения органическую фазу сушат, растворители выпаривают при пониженном давлении. Полученный остаток затем растворяют в 1 л метанола и, после добавления 5 мл серной кислоты, кипятят с обратным холодильником. После кипячения с обратным холодильником в течение 18 часов реакционную среду охлаждают до комнатной температуры и прямо выливают в смесь воды с диэтиловым эфиром (1 л / 2 л). После разделения водную фазу снова экстрагируют двумя порциями диэтилового эфира (примерно

700 мл), затем органические фазы объединяют и сушат, после чего концентрируют при пониженном давлении. Смесь сложный триэфир-сложный диэфир/спирт получают с выходом 80 %, где содержатся 65 % желательного продукта.

б) Диметил-4-(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)фталат

Вышеполученную смесь, содержащую примерно 135 ммоль желательного продукта, растворяют в 400 мл безводного диметилформамида. Тогда в виде одной порции добавляют 22,5 г (150 ммоль) трет.-бутилдиметилсиланхлорида. Затем в виде трех порций (слегка экзотермическая реакция) добавляют в целом 13,5 г (195 ммоль) имидазола. Реакционную среду перемешивают в течение 36 часов, затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 500 мл диэтилового эфира, затем фильтруют для удаления образовавшегося имидазол-гидрохлорида. Соль промывают двумя порциями по 150 мл диэтилового эфира, затем органические фазы сушат и концентрируют при пониженном давлении. После этого остаток очищают путем хроматографии: первым собранным продуктом (элюирующее средство: этилацетат/гептан = 10/90) является желательный диметил-4-(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)-фталат. Выход составляет 87 %; общий выход, начиная с исходной кислоты: 45 %.

с) [5-(трет.-Бутилдиметилсиланилоксиметил)-2-
гидроксиметилфенил]метанол

75 г (220 ммоль) вышеполученного сложного диэфира растворяют в 1 л диэтилового эфира и охлаждают до температуры

0°C при повышенном давлении азота. Осторожно добавляют 4 порции по 5 г (527 ммоль) LiAlH_4 , затем смесь нагревают при 50°C. После перемешивания в течение 1,5 часов реакционную среду снова охлаждают до температуры 0°C, затем последовательно обрабатывают с помощью 20 мл воды, 20 мл 15%-ного раствора NaOH , затем 60 мл воды. Реакционную среду перемешивают в течение 30 минут, пока не произойдет полное исчезновение солей алюминия серого цвета и их осаждение в виде белых хлопьев. Среду тогда фильтруют и после промывки солей тремя порциями этилацетата (200 мл) органические фазы объединяют, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Выход полученного продукта составляет 97 %.

д) 2-Бензоилоксиметил-4-(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)бензилбензоат

60 г (212 ммоль) вышеполученного сырого диола растворяют в 600 мл безводного ТГФ и охлаждают до температуры 0°C. Тогда добавляют 74 мл (530 ммоль) триэтиламина, затем 52 мл (448 ммоль) бензоилхлорида. Затем, в виде одной порции, добавляют 500 мг DMAP и смесь перемешивают в течение 30 минут при температуре 0°C, затем в течение 12 часов при комнатной температуре. Реакционную среду после этого фильтруют для удаления выпавших в осадок солей триэтиламмония, соли промывают двумя порциями по 200 мл этилацетата, затем смесь органических фаз концентрируют при пониженном давлении, обрабатывают дихлорметаном, промывают насыщенным раствором NH_4Cl и, наконец, порцией воды. После высушивания

органическую фазу концентрируют при пониженном давлении, получая остаток темно-желтого цвета, который используют таким, какой есть, в следующей стадии.

е) 2-Бензоилоксиметил-4-гидроксиметилбензилбензоат

Вышеполученный остаток растворяют в 600 мл этилацетата и в виде одной порции добавляют 220 мл 1 М раствора тетрабутиламмонийфторида в ТГФ. После перемешивания в течение 30 минут при комнатной температуре реакционную среду выливают в делительную воронку, содержащую 1 л насыщенного раствора хлорида аммония. После разделения водную фазу снова экстрагируют с помощью 500 мл этилацетата, затем органические фазы объединяют, сушат и выпаривают. Продукт затем очищают путем хроматографии (этилацетат/гептан = 30/70). Получают твердое вещество белого цвета (т.пл. = 91-93°C).

ф) (3,4-Бисбензоилоксиметил)бензилбромид

65 г (172 ммоль) предыдущего спирта растворяют в 350 мл дихлорметана и добавляют 67,7 г (202 ммоль) тетрабромид углерода. Среду охлаждают до температуры 0°C, затем добавляют по каплям раствор 53 г (202 ммоль) трифенилфосфина в 250 мл дихлорметана. Реакционную среду тогда нагревают до комнатной температуры, затем перемешивают 2 часа. После этого среду обрабатывают с помощью 500 мл воды, затем экстрагируют дихлорметаном. После высушивания и концентрирования органических фаз продукт очищают путем хроматографии (элжирующее средство: дихлорметан/этилацетат), получая твердое вещество белого цвета (т.пл. = 83°C) с выходом 93 %.

г) Этил-(Е)-6-{3-[3,4-бис(1-фенилметаноилоксиметил)]-фенил}гепт-5-еноат

500 мг (2 ммоль) этил-(Е)-6-(3-гидроксифенил)гепт-5-еноата (получен в примере 88(а)) растворяют в 20 мл диметилформамида и добавляют 90 мг NaN (60%-ный в масле). Реакционную среду перемешивают вплоть до прекращения выделения газа, затем добавляют раствор 950 мг (2,2 ммоль) (3,4-бисбензоилоксиметил)бензилбромаида (получен выше) в 50 мл диметилформамида. Смесь перемешивают в течение 14 часов, экстрагируют водой с этилацетатом, декантируют. Органические фазы сушат над сульфатом магния, выпаривают. Полученный остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния (гептан/этилацетат = 80/20) (масса = 1,1 г; выход = 90 %).

h) (Е)-8-[3-(3,4-Бистгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилнон-7-ен-3-ол

Согласно методике примера 84(с), путем взаимодействия 1,1 г (1,8 ммоль) этил-(Е)-6-{3-[3,4-бис(1-фенилметаноилоксиметил)]фенил}гепт-5-еноата с 4,8 мл (14,5 ммоль) 3 М раствора этилмагнийбромаида, получают бесцветное масло (масса = 470 мг; выход = 64 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,86 (т, J = 7,5 Гц, 6H); 1,38-1,57 (м, 8H); 2,00 (с, 3H); 2,16-2,22 (м, 2H); 2,8 (уш.с, 2H); 4,76 (с, 2H); 4,77 (с, 2H); 5,08 (с, 2H); 5,76 (т, J = 7,2 Гц, 1H); 6,81-6,85 (м, 1H); 6,97-7,00 (м, 2H); 7,22 (т, J = 8,2 Гц, 1H); 7,39 (с, 2H); 7,45 (с, 1H).

Пример 90

8-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилнонан-

3-ол

а) Этил-6-(3-гидроксифенил)гептаноат

Согласно методике примера 64(б), из этил-6-(3-гидрокси-фенил)гепт-5-еноата получают этил-6-(3-гидроксифенил)-гептаноат в виде масла.

б) Этил-6-{3-[3,4-бис(1-фенилметаноилокси-метил)]фенил}гептаноат

Согласно методике примера 89(а), путем взаимодействия этил-6-(3-гидроксифенил)гептаноата с (3,4-бисбензоилокси-метил)бензилбромидом, получают этил-6-{3-[3,4-бис(1-фенил-метаноилоксиметил)]фенил}гептаноат в виде масла.

с) 8-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этилнонан-3-ол

Продукт получают согласно методике примера 84(с) путем добавления 4,5 мл 3,0 М раствора этилмагнийбромида к 1 г (1,6 ммоль) этил-6-{3-[3,4-бис(1-фенилметаноилоксиметил)]фенил}-гептаноата. Получают бесцветное масло (масса = 490 мг; выход = 66 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,82 (т, $J = 7,5$ Гц, 6H); 1,14-1,33 (м, 9H); 1,42 (к, $J = 7,5$ Гц, 4H); 1,46-1,62 (м, 2H); 2,64 (м, 1H); 3,08 (уш.с, 2H); 4,73 (с, 2H); 4,74 (с, 2H); 5,30 (с, 2H); 6,77-6,80 (м, 3H); 7,20 (т, $J = 8,2$ Гц, 1H); 7,37 (с, 2H); 7,42 (с, 1H).

Пример 91

(4E, 6E) -7- [5- (3, 4-Бисгидроксиметилбензилокси) -2-метоксифенил] -3-этилнона-4, 6-диен-3-ол

а) 5-Метоксиметокси-2-метоксибензальдегид

К 9,6 г (63 ммоль) 5-гидрокси-2-метоксибензальдегида в 150 мл диметилформамида добавляют 3 г (7,6 ммоль) NaN (60%-ный в масле) и перемешивают вплоть до прекращения выделения газа. Затем добавляют 5,3 мл (70 ммоль) метоксиметилхлорида и перемешивают при комнатной температуре в течение двух часов. После обычной обработки и хроматографии на диоксиде кремния получают 12,3 г ожидаемого продукта (100 %).

б) 3-(5-Метоксиметокси-2-метоксифенил)пропан-3-ол

12,3 г (63 ммоль) вышеполученного продукта в ТГФ вводят во взаимодействие с 31 мл 3 М раствора этилмагнийбромида (93 ммоль). После перемешивания в течение часа и обычной обработки остаток очищают путем хроматографии на диоксиде кремния (этилацетат/гептан = 20/80). Получают 13,2 г (92 %) 3-(5-метоксиметокси-2-метоксифенил)пропан-3-ола.

с) 3-(5-Метоксиметокси-2-метоксифенил)пропан-3-он

4,04 мл (43,3 ммоль) оксалилхлорида растворяют в 150 мл дихлорметана, затем смесь охлаждают до температуры -78°C. Тогда медленно добавляют раствор 6,58 мл (92,7 ммоль) диметилсульфоксида в 20 мл дихлорметана. Когда выделение газа прекращается (спустя примерно 15 минут), добавляют по каплям раствор 5,3 г (23,1 ммоль) 3-(5-метоксиметокси-2-метокси-

фенил)пропан-3-ола и 3,3 мл (23 ммоль) триэтиламина в 50 мл дихлорметана. Спустя 20 минут добавляют 22,5 мл (162 ммоль) триэтиламина, затем реакционную среду доводят до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 часа. После этого среду обрабатывают насыщенным раствором хлорида аммония, затем экстрагируют диэтиловым эфиром. Органическую фазу промывают водой, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают путем хроматографии на диоксиде кремния (этилацетат/гептан = 20/80), получают 5,2 г (100 %) ожидаемого кетона.

d) Этил-5-(5-гидрокси-2-метоксифенил) гепта-2,4-диеноат

Согласно методике примера 63(c), путем взаимодействия 3,9 г (17 ммоль) 3-(5-метоксиметокси-2-метоксифенил)пропан-3-она с 8,7 г (34,8 ммоль) этил-4-диэтилфосфонокротоната, получают этил-5-(5-метоксиметокси-2-метоксифенил) гепта-2,4-диеноат, который превращают в этил-5-(5-гидрокси-2-метоксифенил)гепта-2,4-диеноат с помощью концентрированной серной кислоты в этаноле (800 мг, 17 %).

e) (4E,6E)-7-(5-Гидрокси-2-метоксифенил)-3-этилнона-4,6-диен-3-ол

Согласно методике примера 82(a), из 520 мг (1,9 ммоль) этил-5-(5-гидрокси-2-метоксифенил)гепта-2,4-диеноата получают 350 мг (64 %) (4E,6E)-7-(5-гидрокси-2-метоксифенил)-3-этилнона-4,6-диен-3-ола в виде масла.

f) (4E,6E)-7-[5-(3,4-Бисбензоилоксиметилбензилокси)-2-метоксифенил]-3-этилнона-4,6-диен-3-ол

Согласно методике примера 89(g), путем взаимодействия 350 мг (1,2 ммоль) предыдущего продукта с 630 мг (1,44 ммоль) (3,4-бисбензоилоксиметил)бензилбромида, получают 581 мг (75 %) ожидаемого продукта.

g) (4E,6E)-7-[5-(3,4-Бистидроксиметилбензилокси)-2-метоксифенил]-3-этилнона-4,6-диен-3-ол

581 мг (0,89 ммоль) 7-[5-(3,4-Бисбензоилоксиметилбензилокси)-2-метоксифенил]-3-этилнона-4,6-диен-3-ола растворяют в 20 мл 2%-ного раствора карбоната калия в метаноле, затем реакционную среду перемешивают в течение 5 часов. После обработки насыщенным раствором хлорида аммония и экстракции этилацетатом органические фазы объединяют, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают масло желтого цвета (масса = 284 мг; выход = 72 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,80 (т, J = 7,6 Гц, 6H); 0,97 (т, J = 7,4 Гц, 3H); 1,47 (к, J = 7,6 Гц, 4H); 2,41 (к, J = 7,6 Гц, 2H); 3,25 (уш.с, 1H); 3,35 (уш.с, 1H); 3,73 (с, 3H); 4,71 (с, 4H); 5,05 (с, 2H); 5,60 (д, J = 15,3 Гц, 1H); 5,94 (дд, J₁ = 15,3 Гц, J₂ = 10,7 Гц, 1H); 6,14 (д, J = 10,7 Гц, 1H); 6,67-6,88 (м, 3H); 7,34-7,56 (м, 3H).

Пример 92

(4Е, 6Е)-7-[5-(3, 4-Бисгидроксиметилбензилокси)-2-метилфенил]-3-этилнона-4, 6-диен-3-ол

Согласно методике примера 91, из 5-гидрокси-2-метилбензальдегида получают (4Е, 6Е)-7-[5-(3, 4-бисгидроксиметилбензилокси)-2-метилфенил]-3-этилнона-4, 6-диен-3-ол в виде прозрачного масла.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,83-0,97 (м, 9Н); 1,60 (к, J = 7,6 Гц, 4Н); 2,20 (с, 3Н); 2,49 (к, J = 7,4 Гц, 2Н); 2,83 (уш.с, 2Н); 3,10 (уш.с, 1Н); 4,75 (с, 4Н); 5,03 (с, 2Н); 5,65 (д, J = 15,3 Гц, 1Н); 5,87 (д, J = 11 Гц, 1Н); 6,58 (дд, J₁ = 15,3 Гц, J₂ = 11 Гц, 1Н); 6,74-6,81 (м, 2Н); 7,06-7,09 (м, 1Н); 7,36-7,43 (м, 3Н).

Пример 93

(4Е, 6Е)-7-[3-(3, 4-Бисгидроксиметилбензилокси)-5-метоксифенил]-3-этилнона-4, 6-диен-3-ол

Согласно методикам примера 91(с-г)), из (3-метокси-5-метосиметоксифенил)этанона получают (4Е, 6Е)-7-[3-(3, 4-бисгидроксиметилбензилокси)-5-метоксифенил]-3-этилнона-4, 6-диен-3-ол в виде прозрачного масла.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,87 (т, J = 7,6 Гц, 6Н); 1,60 (к, J = 7,6 Гц, 4Н); 2,16 (м, 3Н); 2,88 (уш.с, 2Н); 3,80 (с, 3Н); 4,76 (с, 2Н); 4,77 (с, 2Н); 5,05 (с, 2Н); 5,78 (д, J = 15 Гц, 1Н); 6,44-6,68 (м, 5Н); 7,33-7,45 (м, 3Н).

Пример 94

(4Е, 6Е)-7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)-2-метоксифенил]-3-этилнона-4,6-диен-3-ол

Согласно методике примера 91, из 3-гидрокси-2-метоксибензальдегида получают (4Е, 6Е)-7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)-2-метоксифенил]-3-этилнона-4,6-диен-3-ол в виде прозрачного масла.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,90-1,01 (м, 9H); 1,61 (к, $J = 7,6$ Гц, 4H); 2,66 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H); 2,75 (уш.с, 2H); 3,79 (с, 3H); 4,78 (с, 4H); 5,12 (с, 2H); 5,68 (д, $J = 15,3$ Гц, 1H); 6,09 (д, $J = 11$ Гц, 1H); 6,62 (дд, $J_1 = 15,3$ Гц, $J_2 = 11$ Гц, 1H); 6,77-6,96 (м, 3H); 7,40-7,46 (м, 3H).

Пример 95

(4Е, 6Е)-7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)-4-метилфенил]-3-этилнона-4,6-диен-3-ол

Согласно методикам примера 91(с-г), из (3-метокси-метокси-4-метилфенил)этанона получают (4Е, 6Е)-7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)-4-метилфенил]-3-этилнона-4,6-диен-3-ол в виде прозрачного масла.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 0,90 (т, $J = 7,5$ Гц, 6H); 1,49 (уш.с, 1H); 1,60 (к, $J = 7,5$ Гц, 4H); 2,04 (с, 3H); 2,26 (с, 3H); 3,08 (уш.с, 2H); 4,73 (с, 2H); 4,74 (с, 2H); 5,09 (с, 2H); 5,76 (д, $J = 15$ Гц, 1H); 6,41 (д, $J = 10,9$ Гц, 1H); 6,62 (дд, $J_1 = 15$ Гц, $J_2 = 10,9$ Гц, 1H); 6,96-6,99 (м, 2H); 7,11 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H); 7,35-7,45 (м, 3H).

Пример 96

1-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]этанон-О-(2-
гидрокси-2-метилпропил)оксим

а) 1-(3-Метоксиметоксифенил)этаноноксим

360 мг (2 ммоль) 1-(3-метоксиметоксифенил)этанона растворяют в 30 мл безводного этанола. Добавляют 417 мг (6 ммоль) гидроксиламингидрохлорида, затем 6 мл 1н раствора гидроксида натрия. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение двух часов, затем реакционную среду концентрируют при пониженном давлении. Остаток обрабатывают смесью диэтилового эфира и раствора хлорида аммония. После экстракции диэтиловым эфиром органические фазы объединяют, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают масло желтого цвета (масса = 342 мг; выход = 88 %).

б) 1-(3-Метоксиметоксифенил)этанон-О-(2-гидрокси-2-
метилпропил)оксим

330 мг (1,7 ммоль) 1-(3-Метоксиметоксифенил)этаноноксида растворяют в 10 мл безводного ТГФ. После этого добавляют 180 мг (1,87 ммоль) трет.-бутилата натрия и смесь перемешивают в течение 1 часа. Затем добавляют 690 мл (7,6 ммоль) изобутиленоксида и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 15 часов. После обработки водой реакционную среду экстрагируют диэтиловым эфиром, затем органические фазы объединяют, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают путем хроматографии на

колонке с диоксидом кремния. Получают масло желтого цвета (масса = 215 мг; выход = 48 %).

с) 1-(3-Гидроксифенил)этанон-О-(2-гидрокси-2-метилпропил)оксим

210 мг (0,78 ммоль) 1-(3-Метоксиметоксифенил)этанон-О-(2-гидрокси-2-метилпропил)оксима растворяют в 10 мл метанола. Добавляют 200 мл серной кислоты и реакционную среду перемешивают в течение 18 часов при комнатной температуре. После обработки водой и экстракции диэтиловым эфиром органические фазы объединяют, сушат, затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают масло бледно-желтого цвета (масса = 175 мг; выход = 100 %).

d) 1-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]этанон-О-(2-гидрокси-2-метилпропил)оксим

Согласно методикам примеров 84(b) и 91(b), из 170 мг (0,76 ммоль) 1-(3-гидроксифенил)этанон-О-(2-гидрокси-2-метилпропил)оксима получают 197 мг (74 %) 1-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]этанон-О-(2-гидрокси-2-метилпропил)оксима в виде бесцветного масла.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.д.): 1,22 (с, 6H); 2,23 (с, 3H); 3,44 (уш.т, 1H); 3,58 (с, 1H); 4,71 (т, J = 5,6 Гц, 4H); 5,15 (с, 2H); 6,99-7,15 (м, 3H); 7,25-7,39 (м, 4H).

Пример 97

1-{1-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]пропокси}-
3-этилпентан-3-ол

а) 1-(3-Метоксиметоксифенил)пропан-1-ол

11,6 г (69,8 ммоль) 3-метоксиметоксибензальдегида растворяют в 40 мл безводного ТГФ. Смесь охлаждают до температуры 0°C, затем к раствору добавляют 139 ммоль этилмагнийбромида в 100 мл диэтилового эфира. Реакционную среду доводят до комнатной температуры, затем перемешивают в течение 4 часов. После обработки раствором хлорида аммония и экстракции диэтиловым эфиром органические фазы объединяют, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток фильтруют через слой диоксида кремния, затем снова концентрируют, получая масло желтого цвета (масса = 12,9 г; выход = 94 %).

б) Этил-3-[1-(3-метоксиметоксифенил)пропокси]пропионат

2,9 г (9,8 ммоль) 1-(3-метоксиметоксифенил)пропан-1-ола и 4,24 мл (39 ммоль) этилакрилата растворяют в 10 мл безводного ТГФ. Этот раствор затем добавляют к суспензии 390 мг (9,8 ммоль) 60%-ного гидрида натрия в 5 мл ТГФ, поддерживаемой при температуре 0°C. Среду доводят до комнатной температуры, затем перемешивают в течение 48 часов. После этого среду обрабатывают раствором хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Органические фазы объединяют, сушат, затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния (гептан в качестве элюирующего средства). Получают масло желтого цвета (масса = 700 мг; выход = 24 %).

с) Этил-3-[1-(3-гидроксифенил)пропокси]пропионат

1,09 г (36,8 ммоль) этил-3-[1-(3-метоксиметоксифенил)-пропокси]пропионата растворяют в 30 мл этанола. Тогда добавляют 500 мл серной кислоты и среду перемешивают при комнатной температуре в течение 15 минут. После гидролиза и экстракции этилацетатом органические фазы объединяют, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают масло желтого цвета (масса = 520 мг; выход = 56 %).

d) 1-{1-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)-фенил]пропокси}-3-этилпентан-3-ол

Согласно методикам примера 84 (b, c), 520 мг (2,06 ммоль) этил-3-[1-(3-гидроксифенил)пропокси]пропионата превращают в 1-{1-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]пропокси}-3-этилпентан-3-ол; продукт находится в виде бледно-желтого масла (масса = 260 мг; выход = 30 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,64-0,74 (м, 9H); 1,24-1,42 (м, 4H); 1,47-1,63 (м, 4H); 3,16 (уш.с, 3H); 3,32-3,38 (м, 2H); 3,90-4,00 (м, 1H); 4,59 (с, 2H); 4,60 (с, 2H); 4,94 (с, 2H); 6,69-6,78 (м, 3H); 7,08-7,29 (м, 4H).

Пример 98

(E)-7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилфеноксиметил)фенил]-3-этилнон-6-ен-3-ол

а) Метил-(E)-5-(3-бромфенил)гепт-4-еноат

19,3 г (44,9 ммоль) (3-карбоксипропил)трифенилфосфоний-

бромиды сушат в вакууме в течение 1 часа при нагревании при температуре 130°C, затем доводят до комнатной температуры и растворяют в 200 мл безводного ТГФ. Тогда медленно добавляют 10,1 г (89,8 ммоль) трет.-бутилата калия в 100 мл ТГФ, затем смесь красно-оранжевого цвета перемешивают в течение 15 минут. После этого добавляют по каплям раствор 6,4 г (29,9 ммоль) 1-(3-бромфенил)пропанона в 100 мл ТГФ и реакционную смесь перемешивают в течение 15 часов. После обработки насыщенным раствором хлорида аммония и экстракции этилацетатом, затем высушивания и выпаривания растворителей органической фазы остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают масло желтого цвета (масса = 6,2 г; выход = 74 %). Этот продукт затем растворяют в 100 мл метанола, потом добавляют 2 мл серной кислоты. Реакционную среду доводят до температуры кипения с обратным холодильником и перемешивают в течение двух часов. После обработки водой среду экстрагируют этилацетатом, затем органические фазы объединяют, высушивают и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния (элюирующее средство: гептан/этилацетат = 95/5), получая чистый транс-изомер в виде масла желтого цвета (масса = 6,5 г; выход = 74 %).

б) (E)-7-(3-Бромфенил)-3-этилнон-6-ен-3-ол

6,49 г (21,8 ммоль) этил-(E)-5-(3-бромфенил)гепт-4-еноата растворяют в 100 мл диэтилового эфира. Тогда добавляют по каплям 29 мл 3,0 М раствора этилмагнийбромида (87 ммоль) и

реакционную среду перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. После обработки насыщенным раствором хлорида аммония, экстракции диэтиловым эфиром, затем высушивания и выпаривания растворителей органической фазы остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния; получают бесцветное масло (масса = 6,79 г; выход = 97 %).

с) [(E)-5-(3-Бромфенил)-1,1-диэтилгепт-4-енилокси]триэтилсилан

6,79 г (20,9 ммоль) (E)-7-(3-Бромфенил)-3-этилнон-6-ен-3-ола растворяют в 100 мл дихлорметана. Добавляют 75 мг (0,6 ммоль) 4-диметиламинопиридина и 14,5 мл (104 ммоль) триэтиламина, и реакционную среду охлаждают до температуры 0°C. Добавляют по каплям 11,8 мл (52 ммоль) триэтилсилилтрифторметансульфоната. После добавления реакционную среду доводят до комнатной температуры, затем обрабатывают водой и экстрагируют дихлорметаном. После высушивания и концентрирования при пониженном давлении органических фаз остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния; получают масло желтого цвета (масса = 9,1 г; выход = 99 %).

d) [3-((E)-1,5-Диэтил-5-триэтилсиланилоксигепт-1-енил)фенил]метанол

9,1 г (20,5 ммоль) [(E)-5-(3-Бромфенил)-1,1-диэтилгепт-4-енилокси]триэтилсилана растворяют в 130 мл безводного ТГФ, затем смесь охлаждают до температуры -78°C. Тогда добавляют 9,18 мл 2,5 М раствора бутиллития (23 ммоль), затем

реакционную среду перемешивают в течение 15 минут. После этого добавляют 1,78 мл (23 ммоль) безводного диметилформамида, затем реакционную среду доводят до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 часа. После обработки насыщенным раствором хлорида аммония, затем экстракции этилацетатом, органические фазы объединяют, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток, содержащий желательный (Е)-5-этил-1-этил-5-триэтилсиланилоксигепт-1-енил)бензол-2-карбальдегид, растворяют в 100 мл безводного метанола, затем в виде двух порций добавляют 760 мг (20 ммоль) боргидрида натрия. После перемешивания в течение 10 минут среду обрабатывают раствором хлорида аммония и экстрагируют диэтиловым эфиром. Органические фазы объединяют, сушат и концентрируют при пониженном давлении. После очистки путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния получают масло желтого цвета (масса = 2 г; выход = 25 %).

е) Диметил-4-[3-((Е)-1,5-диэтилтриэтилсиланилоксигепт-1-енил)фенилметокси]фталат

300 мг (0,77 ммоль) [3-((Е)-1,5-диэтил-5-триэтилсиланилоксигепт-1-енил)фенил]метанола растворяют в 20 мл дихлорметана и охлаждают до температуры 0°C. Добавляют 0,16 мл (1,1 ммоль) триэтиламина, затем 65 мл (0,85 ммоль) метилсульфонатхлорида. После перемешивания в течение 20 минут реакционную среду обрабатывают раствором хлорида аммония и экстрагируют дихлорметаном. Органические фазы объединяют, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Полученный

остаток тогда растворяют в 20 мл бутан-2-она и добавляют 244 мг (1,16 ммоль) диметил-4-гидроксифталата, 160 мг (1,16 ммоль) карбоната калия и 10 мг иодида натрия. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 часов, затем охлаждают и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, остаток затем очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают масло желтого цвета (масса = 355 мг; выход = 79 %).

f) {4-[3-((E)-1,5-Диэтил-5-триэтилсиланоксигепт-1-енил)феноксиметил]-2-гидроксиметилфенил}метанол

1,28 г (2,2 моль) диметил-4-[3-((E)-1,5-диэтил-5-гидроксигепт-1-енил)фенилметокси]фталата растворяют в 40 мл безводного диэтилового эфира. Добавляют 200 мг (5,3 ммоль) литийалюминийгидрида и реакционную среду перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. После этого медленно добавляют 200 мл воды, 200 мл 15%-ного раствора гидроксида натрия и 600 мл воды и среду фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, затем остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 70/30). Получают бесцветное масло (масса = 1,03 г; выход = 89 %).

g) (E)-7-[3-(3,4-Бистгидроксиметилфеноксиметил)фенил]-3-этилнон-6-ен-3-ол

1,03 г (1,96 ммоль) {4-[3-((E)-1,5-диэтил-5-триэтилсиланоксигепт-1-енил)феноксиметил]-2-гидроксиметилфенил}-метанола растворяют в 30 мл ТГФ. Добавляют 3,9 мл 1 М

раствора тетрабутиламмонийфторида (3,9 ммоль) в ТГФ и реакционную среду нагревают при температуре 60°C в течение трех часов. После обработки раствором хлорида аммония и экстракции этилацетатом органические фазы объединяют, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают бесцветное масло (масса = 198 мг; выход = 24 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,69 (т, J = 7,6 Гц, 6H); 0,91 (т, J = 7,5 Гц, 3H); 1,40-1,50 (м, 6H); 2,14 (к, J = 7,6 Гц, 2H); 2,45 (к, J = 7,5 Гц, 2H); 2,8 (уш.с, 1H); 3,15 (уш.с, 1H); 4,59 (с, 2H); 4,61 (с, 2H); 4,99 (с, 2H); 5,57 (т, J = 7,3 Гц, 1H); 6,79-6,95 (м, 2H); 7,10-7,31 (м, 5H).

Пример 99

(E)-7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилсульфанил)фенил]-3-этилокт-6-ен-3-ол

а) (E)-5-(3-Диметилкарбамоилсульфанилфенил)гекс-4-еновая кислота

4 г (17,9 ммоль) S-(3-ацетилфенилового) эфира диметилтиокарбаминовой кислоты подвергают тем же самым условиям, описанным в примере 98(а), и, после хроматографии на силикагеле, получают кислоту в виде вязкого масла (масса = 3 г; выход = 56 %).

б) Метил-(E)-5-{3-[3-(4-метоксикарбонил-1-метилбут-1-енил)фенилдисульфанил]фенил}гекс-4-еноат

1,5 г (E)-5-(3-диметилкарбамоилсульфанилфенил)гекс-4-

еновой кислоты растворяют в 30 мл смеси воды и этанола в соотношении 1:1. Добавляют 400 мг NaOH и реакционную среду кипятят с обратным холодильником в течение 18 часов. После этого среду обрабатывают 1н раствором хлороводорода, затем экстрагируют этилацетатом. Органические фазы тогда объединяют, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток затем растворяют в 30 мл метанола и добавляют 1 мл серной кислоты. Реакционную среду тогда перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 15 часов, потом охлаждают и обрабатывают водой. После экстракции этилацетатом, высушивания и концентрирования органических фаз остаток очищают путем хроматографии на силикагеле. Получают масло желтого цвета (масса = 360 мг; выход = 30 %).

с) Метил-(Е)-5-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилсульфанил)-
фенил]гекс-4-еноат

200 мг (0,4 ммоль) метил-(Е)-5-{3-[3-(4-метоксикарбонил-1-метилбут-1-енил)фенилдисульфанил]фенил}гекс-4-еноата и 370 мг (0,84 ммоль) диметил-4-бромметилфталата растворяют в 10 мл дихлорметана. Тогда добавляют 140 мг (2,1 ммоль) цинкового порошка и 100 мл уксусной кислоты. Реакционную среду после этого перемешивают в течение 24 часов при комнатной температуре, затем обрабатывают водой и экстрагируют дихлорметаном. Органические фазы объединяют, сушат и концентрируют при пониженном давлении. После очистки путем хроматографии на силикагеле получают масло желтого цвета (масса = 100 мг; выход = 40 %).

d) (E)-7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилсульфанил)фенил]-

3-этилокт-6-ен-3-ол

Согласно методике примера 84(с), 140 мг (0,24 ммоль) метил-(E)-5-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилсульфанил)фенил]-гекс-4-еноата обрабатывают с помощью 1 мл раствора этилмагнийхлорида (2 ммоль). После очистки на колонке с диоксидом кремния получают бесцветное масло (масса = 70 мг; выход = 70 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,84 (т, J = 7,3 Гц, 6H); 1,37-1,48 (м, 6H); 1,98 (с, 3H); 2,14-2,19 (м, 2H); 3,94 (с, 1H); 4,28 (с, 2H); 4,53 (т, J = 5,2 Гц, 4H); 5,08 (т, J = 5,2 Гц, 1H); 5,14 (т, J = 5,2 Гц, 1H); 5,83 (т, 1H); 7,20-7,48 (м, 7H).

Пример 100

(E)-7-{3-[(3,4-Бисгидроксиметилбензил)метиламино]фенил}-

3-этилокт-6-ен-3-ол

а) Диметил-4-({метоксикарбонил-[3-(2-метил[1,3]-диоксолан-2-ил)фенил]амино}метил)фталат

4 г (22,3 ммоль) 3-(2-метил[1,3]диоксолан-2-ил)фениламина растворяют в 30 мл безводного толуола. 1,85 мл (24 ммоль) метилхлорформиата и 1,57 г (24 ммоль) цинкового порошка суспендируют в 30 мл толуола и перемешивают при комнатной температуре.

Затем добавляют по каплям с помощью канюли вышеприготовленный раствор, после чего реакционную смесь

перемешивают в течение 1 часа. Реакционную среду затем фильтруют и твердый остаток промывают этилацетатом. Органические фазы промывают насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, затем сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 50 мл безводного диметилформамида и смесь охлаждают до температуры 0°C. Тогда добавляют 1,04 г (24 ммоль) гидрида натрия и продолжают перемешивание в течение 30 минут. Потом добавляют раствор 26 ммоль диметил-4-бромметилфталата в 10 мл диметилформамида, реакционную среду перемешивают при комнатной температуре в течение двух часов, затем обрабатывают насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагируют диэтиловым эфиром. Органические фазы объединяют, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают масло желтого цвета (масса = 6,5 г; выход = 67 %).

б) 1-{3-[(3,4-Бисгидроксиметилбензил)метиламино]фенил}-
этанол

6,5 г (14,6 ммоль) диметил-4-({метоксикарбонил-[3-(2-метил[1,3]диоксолан-2-ил)фенил]амино}метил)фталата растворяют в 200 мл безводного ТГФ и смесь охлаждают до температуры 0°C. В виде трех порций добавляют 2,8 г (74 ммоль) литий-алюминийгидрида и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов. После охлаждения реакционную среду обрабатывают последовательно с помощью 2,8 мл воды, 2,8 мл 15%-ного раствора NaOH и 8,4 мл воды. Среду разбавляют с

помощью 200 мл диэтилового эфира, перемешивают в течение 1 часа, затем фильтруют. Фильтрат выпаривают при пониженном давлении и остаток растворяют в 100 мл метанола. Добавляют 5 г силикагеля, а также 100 мл серной кислоты, и реакционную смесь перемешивают в течение 24 часов, затем фильтруют, промывают 0,5 М раствором гидроксида натрия. Органическую фазу сушат и концентрируют при пониженном давлении. Получают бесцветное масло (масса = 3,98 мг; выход = 91 %).

с) 1-(3-{[3,4-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)-
бензил]метиламино}фенил)этанон

3,89 г (13 ммоль) 1-{3-{(3,4-бисгидроксиметилбензил)-
метиламино}фенил}этанона растворяют в 20 мл безводного
диметилформамида. Добавляют 4,7 г (31 ммоль) трет.-бутил-
диметилсиланхлорида, затем добавляют 2,48 г (36,4 ммоль)
имидазола. Среду перемешивают при комнатной температуре в
течение 4 часов, затем разбавляют с помощью 100 мл
диэтилового эфира и фильтруют. Фильтрат промывают раствором
хлорида аммония, затем водой, и органическую фазу сушат,
затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают
путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния, получая
очень вязкое бесцветное масло (масса = 5,83 г; выход = 85 %).

d) (E)-5-{3-[(3,4-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилокси-
метил)бензил)метиламино]фенил}гекс-4-еновая кислота

2,85 г (6,6 ммоль) (3-карбоксипропил)трифенилфосфоний-
бромида сушат в вакууме при температуре 130°C в течение
1 часа, затем растворяют в 50 мл безводного ТГФ. Добавляют

1,48 г (13,3 ммоль) трет.-бутилата калия и смесь красно-оранжевого цвета перемешивают в течение 15 минут.

1 г (1,9 ммоль) 1-(3-{[3,4-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)бензил]метиламино}фенил)этанона растворяют в 10 мл ТГФ и добавляют по каплям к вышеполученной суспензии. Среду тогда перемешивают в течение 5 часов, затем обрабатывают 1н соляной кислотой и экстрагируют диэтиловым эфиром. Органические фазы сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают бесцветное масло (масса = 570 мг; выход = 49 %).

е) (Е)-7-{3-[(3,4-Бисгидроксиметилбензил)метиламино]-фенил}-3-этилокт-6-ен-3-ол

550 мг (0,9 ммоль) (Е)-5-{3-[(3,4-Бис(трет.-бутилдиметилсиланилоксиметил)бензил)метиламино]фенил}гекс-4-еновой кислоты растворяют в 20 мл безводного метанола, затем добавляют 0,5 мл серной кислоты и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 24 часов. Реакционную среду тогда обрабатывают водой и экстрагируют дихлорметаном. Органические фазы сушат, затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 10 мл ТГФ и обрабатывают с помощью 1,5 мл (4,5 ммоль) раствора этилмагнийбромида. Реакционную среду перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем обрабатывают раствором хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Органические фазы сушат и концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают путем

хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают бесцветное масло (масса = 277 мг; выход = 71 %).

$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО) δ (м.д.): 0,66 (т, $J = 7,3$ Гц, 6H); 1,19-1,28 (м, 6H); 1,76 (с, 3H); 1,90-2,00 (м, 2H); 3,21 (с, 3H); 4,09 (д, $J = 5,7$ Гц, 2H); 4,37 (т, $J = 5,2$ Гц, 4H); 4,88 (т, $J = 5,2$ Гц, 1H); 4,94 (т, $J = 5,2$ Гц, 1H); 5,60 (т, 1H); 6,05 (т, 1H); 6,30 (д, 1H); 6,48 (д, 1H); 6,55 (с, 1H); 6,81 (т, 1H); 7,08 (д, 1H); 7,16 (д, 1H); 7,27 (с, 1H).

Пример 101

(E)-6-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этил-6-метилгепт-4-ен-3-ол

а) Метил-2-[3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]-2-метилпропионат

10 г (35,6 ммоль) метил-[3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]ацетата растворяют в 200 мл безводного ТГФ. Тогда добавляют 35,6 мл 2,0 М раствора диизопропиламида лития, затем среду перемешивают в течение 30 минут. Добавляют 8,9 мл (142 ммоль) метилиодида и реакционную среду перемешивают при комнатной температуре в течение 40 часов. После обработки раствором хлорида натрия, затем экстракции диэтиловым эфиром органические фазы объединяют, промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Получают бесцветное масло (масса = 10,8 г; выход = 98 %).

в) 2-[3-(трет.-Бутилдиметилсиланилокси)фенил]-2-

метилпропан-1-ол

10,8 г (35 ммоль) метил-2-[3-(трет.-бутилдиметил-силанилокси)фенил]-2-метилпропионата растворяют в 150 мл безводного ТГФ. В виде 4 порций по 500 мг каждая добавляют литийалюминийгидрид (52,5 ммоль) и среду перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. После обработки, последовательно, с помощью 2 мл воды, 2 мл 15%-ного раствора NaOH, затем 6 мл воды, реакционную среду разбавляют путем добавления 200 мл диэтилового эфира, затем фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Получают бесцветное масло (масса = 9,7 г; выход = 99 %).

с) Этил-(Е)-4-[3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]-

4-метилпент-2-еноат

4,04 мл (43,3 ммоль) оксалилхлорида растворяют в 150 мл дихлорметана, затем смесь охлаждают до температуры -78°C . Тогда медленно добавляют раствор 6,58 мл (92,7 ммоль) диметилсульфоксида в 20 мл дихлорметана. Когда выделение газа прекращается (спустя примерно 15 минут), добавляют по каплям раствор 6,5 г (23,1 ммоль) 2-[3-(трет.-бутилдиметил-силанилокси)фенил]-2-метилпропан-1-ола и 3,3 мл (23 ммоль) триэтиламина в 50 мл дихлорметана. Спустя 20 минут добавляют 22,5 мл (162 ммоль) триэтиламина, затем реакционную смесь доводят до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 часа. Среду тогда обрабатывают насыщенным раствором хлорида аммония, затем экстрагируют диэтиловым эфиром. Органическую

фазу промывают водой, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток затем растворяют в 100 мл безводного ТГФ.

В другой колбе 9,2 мл (46,3 ммоль) триэтилфосфоацетата растворяют в 100 мл безводного ТГФ, затем смесь охлаждают до температуры 0°C. Тогда добавляют 22 мл 2,0 М раствора диизопропиламида лития (44 ммоль) и среду перемешивают при температуре 0°C в течение 30 минут. Тогда с помощью канюли добавляют вышеполученный раствор и реакционную среду доводят до комнатной температуры, затем перемешивают в течение 15 часов. После обработки насыщенным раствором хлорида аммония, затем экстракции диэтиловым эфиром, органические фазы объединяют, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают бесцветное масло (масса = 6,28 г; выход = 78 %).

д) Этил-(Е)-4-(3-гидроксифенил)-4-метилпент-2-еноат

400 мг (1,14 ммоль) этил-(Е)-4-[3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]-4-метилпент-2-еноата растворяют в 20 мл безводного ТГФ, затем добавляют 1,5 мл 1 М раствора тетрабутиламмонийфторида (1,5 ммоль) в ТГФ. Реакционную среду немедленно концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают путем хроматографии. Получают бесцветное масло (масса = 262 мг; выход = 98 %).

е) (Е)-6-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этил-6-метилгепт-4-ен-3-ол

Согласно методике примера 84 (b, c), из 262 мг (1,12 ммоль) этил-(Е)-4-(3-гидроксифенил)-4-метилпент-2-еноата получают (Е)-6-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этил-6-метилгепт-4-ен-3-ол в виде бесцветного масла (масса = 355 мг; выход = 79 %).

¹H-ЯМР (ДМСО) δ (м.д.): 0,71 (т, J = 7,3 Гц, 6H); 1,25 (с, 6H); 1,36 (к, J = 7,3 Гц, 4H); 4,03 (с, 1H); 4,47 (т, J = 4,7 Гц, 4H); 4,96 (с, 2H); 5,02 (т, J = 4,7 Гц, 1H); 5,06 (т, J = 4,7 Гц, 1H); 5,23 (д, J = 15,9 Гц, 1H); 5,64 (д, J = 15,9 Гц, 1H); 6,72-6,87 (м, 3H); 7,13 (т, J = 7,8 Гц, 1H); 7,22 (д, J = 7,7 Гц, 1H); 7,31 (д, J = 7,7 Гц, 1H); 7,40 (с, 1H).

Пример 102

7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этил-7-метилоктан-3-ол

а) 4-[3-(трет.-Бутилдиметилсиланилокси)фенил]-4-метилпентан-1-ол

6,15 г (17,6 ммоль) этил-(Е)-4-[3-(трет.-бутилдиметилсиланилокси)фенил]-4-метилпент-2-еноата (пример 101(c)) растворяют в 150 мл безводного метанола и смесь охлаждают до температуры 0°C. Добавляют 1,28 г (52,8 ммоль) магниевых стружек и реакционную среду перемешивают в течение 4 часов при температуре 0°C. После обработки насыщенным раствором хлорида аммония, затем экстракции этилацетатом органические фазы объединяют, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток тогда растворяют в 100 мл безводного ТГФ и добавляют 1 г (26,4 ммоль) литийалюминийгидрида. После

перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре среду обрабатывают последовательно с помощью 1 мл воды, 1 мл 15%-ного раствора NaOH, 3 мл воды и разбавляют путем добавления 150 мл диэтилового эфира. После фильтрации фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Получают бесцветное масло (масса = 3,8 г; выход = 70 %).

в) трет.-Бутил[3-(4-[1,3]дитиан-2-илиден-1,1-диметилбутил)фенокси]диметилсилан

1,94 мл (22,2 ммоль) оксалилхлорида растворяют в 100 мл дихлорметана, затем смесь охлаждают до температуры -78°C . Тогда медленно добавляют раствор 3,15 мл (44,4 ммоль) диметилсульфоксида в 10 мл дихлорметана. Когда прекращается выделение газа (спустя примерно 15 минут), добавляют по каплям раствор 3,43 г (11,1 ммоль) 4-[3-(трет.-бутил-диметилсиланилокси)фенил]-4-метилпентан-1-ола и 1,6 мл (11,1 ммоль) триэтиламина в 50 мл дихлорметана. Спустя 20 минут добавляют 10,8 мл (77,7 ммоль) триэтиламина, затем реакционную среду доводят до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 часа. Среду тогда обрабатывают раствором хлорида аммония, затем экстрагируют диэтиловым эфиром. Органическую фазу промывают два раза насыщенным раствором хлорида аммония, затем водой, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток затем растворяют в 100 мл безводного ТГФ.

В другой колбе, 2,31 мл (12,2 ммоль) 2-триметилсилил-1,3-дитиана растворяют в 50 мл безводного ТГФ и смесь

охлаждают до температуры -78°C . Добавляют 4,88 мл 2,5 М раствора бутиллития (12,2 ммоль). Реакционную среду перемешивают в течение 30 минут при температуре -78°C , затем добавляют по каплям вышеполученный раствор. Среду перемешивают еще 4 часа при температуре -78°C , затем доводят температуру до комнатной и обрабатывают раствором хлорида аммония. После экстракции диэтиловым эфиром органические фазы объединяют, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают масло желтого цвета (масса = 3,54 г; выход = 78 %).

с) Метил-5-(3-гидроксифенил)-5-метилгексаноат

3,4 г (8,4 ммоль) трет.-бутил[3-(4-[1,3]дитиан-2-илиден-1,1-диметилбутил)феноксидиметилсилана растворяют в 200 мл ацетонитрила и 50 мл воды. Добавляют 2,1 г (21 ммоль) карбоната кальция, затем добавляют 5 г (18,5 ммоль) дихлорида ртути. После перемешивания в течение 48 часов при комнатной температуре реакционную среду обрабатывают насыщенным раствором хлорида аммония, затем экстрагируют этилацетатом. Органические фазы объединяют, затем промывают 1N соляной кислотой и водой и, наконец, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 150 мл метанола и добавляют 2 мл серной кислоты. Реакционную среду кипятят с обратным холодильником в течение 15 часов, затем обрабатывают водой и экстрагируют диэтиловым эфиром. Органические фазы объединяют, сушат и концентрируют при пониженном давлении.

Остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают бесцветное масло (масса = 1,1 г; выход = 56 %).

d) 7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этил-7-метилоктан-3-ол

Согласно методике примера 101(е), 1 г (4,2 ммоль) метил-5-(3-гидроксифенил)-5-метилгексаноата превращают в 7-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)фенил]-3-этил-7-метилоктан-3-ол, который получают в виде твердого кристаллического вещества белого цвета (т.пл. = 88-89°C; масса = 700 мг; выход = 40 %).

¹H-ЯМР (ДМСО) δ (м.д.): 0,50 (т, J = 7,3 Гц, 6H); 0,78-0,84 (м, 2H); 0,96-1,07 (м, 12H); 1,30-1,36 (м, 2H); 3,50 (с, 1H); 4,35 (т, J = 4,9 Гц, 4H); 4,86 (с, 2H); 4,90 (т, J = 4,9 Гц, 1H); 4,94 (т, J = 4,9 Гц, 1H); 6,60-6,73 (м, 3H); 7,01 (т, J = 7,8 Гц, 1H); 7,11 (д, J = 7,7 Гц, 1H); 7,20 (д, J = 7,7 Гц, 1H); 7,29 (с, 1H).

Пример 103

(Е)-3-Этил-7-[3-(4-гидроксиметил-3-метилфеноксиметил)-фенил]нон-6-ен-3-ол

а) 4-Иод-3-метилфенол

15 г (122 ммоль) 4-гидрокси-2-метиланилина растворяют в 180 мл 20%-ной серной кислоты, затем реакционную среду охлаждают до температуры 0°C. Тогда добавляют по каплям раствор 11,3 г (163 ммоль) нитрита натрия в 60 мл воды, затем среду перемешивают в течение 20 минут. Этот раствор затем

медленно добавляют к охлажденному до температуры 0°C раствору 32,5 г (170 ммоль) CuI и 31,9 г (193 ммоль) KI в 180 мл 20%-ной серной кислоты. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение трех часов, выливают в 1 л воды и экстрагируют диэтиловым эфиром. Органические фазы промывают насыщенным раствором тиосульфата натрия, водой, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. После очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 30/70) получают масло коричневого цвета (масса = 4,2 г; выход = 15 %).

b) Метил-4-гидрокси-2-метилбензоат

4,2 г (18 ммоль) 4-иод-3-метилфенола растворяют в 90 мл безводного метанола, затем вводят в реактор из стали. Добавляют 5 мл (35 ммоль) триэтиламина и 400 мг (1,8 ммоль) диацетата палладия, реакцию подвергают давлению монооксида углерода 3 бара и нагревают при температуре 80°C в течение 5 часов. Среду тогда доводят до комнатных давления и температуры, затем растворяют в дихлорметане и фильтруют через целит. Остаток после выпаривания очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают порошок оранжевого цвета (масса = 1,8 г; выход = 61 %).

c) (E)-3-Этил-7-[3-(4-гидроксиметил-3-метилфенокси-метил)фенил]нон-6-ен-3-ол

Согласно методикам примера 98 (e, f, g), путем взаимодействия метил-4-гидрокси-2-метилбензоата с [3-((E)-5-этил-1-метил-5-триэтилсиланилосигепт-1-енил)фенил]метанолом (полу-

чен в примере 98 (d)), потом последовательной обработки с помощью литийалюминийгидрида, затем тетрабутиламмонийфторида, получают вязкое масло белого цвета.

¹H-ЯМР (ДМСО) δ (м.д.): 0,64 (т, J = 7,5 Гц, 6H); 0,77 (т, J = 7,3 Гц, 3H) ; 1,18-1,29 (м, 6H); 1,94-2,03 (м, 2H); 2,07 (с, 3H); 2,28-2,38 (м, 2H); 3,74 (с, 1H); 4,24 (д, J = 5,2 Гц, 2H); 4,73 (т, J = 5,2 Гц, 1H); 4,90 (с, 2H); 5,52 (т, J = 7,3 Гц, 1H); 6,60-6,65 (м, 2H); 7,03-7,17 (м, 4H); 7,26 (с, 2H).

Пример 104

(E)-3-Этил-7-[3-(3-гидроксиметил-4-метилфеноксиметил)-фенил]нон-6-ен-3-ол

а) Метил-2-метил-5-нитробензоат

23,2 г (88 ммоль) 2-иод-4-нитротолуола растворяют в 400 мл безводного метанола, затем вводят в реактор из стали. Добавляют 25 мл (177 ммоль) триэтиламина, 1,97 г (8,8 ммоль) диацетата палладия и 7,3 г дифенилфосфинопропана и реакционную среду подвергают давлению монооксида углерода 4 бара и нагревают при температуре 110°C в течение 18 часов. После этого среду доводят до комнатных давления и температуры, растворяют в дихлорметане и фильтруют через целит. Остаток после выпаривания очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают порошок оранжевого цвета (масса = 6,3 г; выход = 37 %).

б) Метил-3-амино-6-метилбензоат

6,3 г (32 ммоль) метил-2-метил-5-нитробензоата растворяют в 80 мл безводного метанола, затем переносят в реактор из стали. Смесь дегазируют с помощью азота, затем добавляют 630 мг 5%-ного Pd/C. Реакционную среду после этого подвергают давлению водорода 4 бара и воздействию температуры 80°C в течение 14 часов, затем доводят до комнатных давления и температуры и фильтруют. Остаток после выпаривания очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают масло коричневого цвета (масса = 4,6 г; выход = 86 %).

с) Метил-3-гидрокси-6-метилбензоат

4,6 г (28 ммоль) метил-3-амино-6-метилбензоата растворяют в 50 мл ТГФ и 50 мл 1 М серной кислоты, затем реакционную среду охлаждают до температуры 0°C. Тогда добавляют по каплям раствор 2,3 г (33,6 ммоль) нитрита натрия в 10 мл воды, затем среду перемешивают в течение 20 минут. После этого добавляют 15 мл чистой серной кислоты и реакционную среду кипятят с обратным холодильником в течение двух часов, выливают в 500 мл воды и экстрагируют диэтиловым эфиром. Органические фазы сушат, концентрируют при пониженном давлении и полученный остаток растворяют в 100 мл метанола. Добавляют 3 мл серной кислоты, и реакционную среду кипятят с обратным холодильником в течение 14 часов, охлаждают, обрабатывают водой и диэтиловым эфиром. Полученные после экстракции диэтиловым эфиром органические фазы объединяют, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном

давлении. После очистки на колонке с диоксидом кремния (этилацетат/гептан = 30/70) получают масло коричневого цвета (масса = 1,2 г; выход = 25 %).

d) (E)-3-Этил-7-[3-(3-гидроксиметил-4-метилфенокси-метил)фенил]нон-6-ен-3-ол

Согласно методикам примера 98 (e, f, g), путем взаимодействия метил-3-гидрокси-6-метилбензоата с [3-((E)-5-этил-1-метил-5-триэтилсиланил оксигепт-1-енил)фенил]метанолом (получен в примере 98 (d)), потом последовательной обработки с помощью литийалюминийгидрида, затем тетрабутиламмонийфторида, получают бесцветное масло.

¹H-ЯМР (ДМСО) δ (м.д.): 0,73 (т, J = 7,5 Гц, 6H); 0,85 (т, J = 7,3 Гц, 3H); 1,26-1,38 (м, 6H); 2,02-2,12 (м, 5H); 2,38-2,46 (м, 2H); 3,82 (с, 1H); 4,36 (д, J = 5,4 Гц, 2H); 4,98-5,03 (м, 3H); 5,61 (т, J = 7,2 Гц, 1H); 6,68-6,72 (м, 1H); 6,93-6,96 (м, 2H); 7,22-7,25 (м, 3H); 7,35 (с, 1H).

Пример 105

(E)-7-[3-(3,4-Бисгидроксиметилфеноксиметил)фенил]-3-этилокт-6-ен-3-ол

Согласно методике примера 98, получают (E)-7-[3-(3,4-бисгидроксиметилфеноксиметил)фенил]-3-этилокт-6-ен-3-ол в виде порошка белого цвета (т.пл. = 89-91°C).

¹H-ЯМР (ДМСО) δ (м.д.): 0,67 (т, J = 7,4 Гц, 6H); 1,21-1,33 (м, 6H); 1,86 (д, J = 2,2 Гц, 3H); 1,94-2,06 (м, 2H); 3,78 (с, 1H); 4,30 (д, J = 5,3 Гц, 2H); 4,40 (д, J = 5,3 Гц,

2H); 4,80 (т, J = 5,3 Гц, 1H); 4,95-5,00 (м, 3H); 5,70 (т, J = 7,4 Гц, 1H); 6,69-6,73 (м, 1H); 6,94-6,95 (м, 1H); 7,09-7,20 (м, 4H); 7,33 (с, 1H).

Пример 106

(E)-3-Этил-7-[3-(3-гидроксиметилфеноксиметил)фенил]нон-

6-ен-3-ол

Согласно методикам примера 98 (e, f, g), путем взаимодействия 3-гидроксibenзальдегида с [3-((E)-5-этил-1-метил-5-триэтилсиланил оксигепт-1-енил)фенил]метанолом (получен в примере 98 (d)), потом последовательной обработки с помощью литийалюминийгидрида, затем тетрабутиламмонийфторида, получают бесцветное масло.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,88 (т, J = 7,5 Гц, 6H); 0,98 (т, J = 7,3 Гц, 3H); 1,26 (с, 1H); 1,48-1,60 (м, 6H); 2,17-2,27 (м, 2H); 2,53 (к, J = 7,3 Гц, 2H); 4,62 (с, 2H); 5,06 (с, 2H); 5,65 (т, J = 7,2 Гц, 1H); 6,95-7,00 (м, 2H); 7,26-7,31 (м, 5H); 7,39 (с, 1H).

Пример 107

(E)-3-Этил-7-[3-(4-гидроксиметилфеноксиметил)фенил]нон-

6-ен-3-ол

Согласно методикам примера 98 (e, f, g), путем взаимодействия 4-гидроксibenзальдегида с [3-((E)-5-этил-1-метил-5-триэтилсиланил оксигепт-1-енил)фенил]метанолом (получен в примере 98 (d)), потом последовательной обработки с помощью литийалюминийгидрида, затем тетрабутиламмонийфторида, получа-

ют порошок белого цвета (т.пл. = 67-70°C).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 0,86 (т, J = 7,5 Гц, 6H); 0,98 (т, J = 7,3 Гц, 3H); 1,26 (с, 1H); 1,47-1,60 (м, 6H); 2,17-2,27 (м, 2H); 2,53 (к, J = 7,3 Гц, 2H); 4,66 (с, 2H); 5,06 (с, 2H); 5,65 (т, J = 7,2 Гц, 1H); 6,89-7,03 (м, 2H); 7,24-7,30 (м, 5H); 7,40 (с, 1H).

Пример 108

Примеры приготовления лекарственных форм

1) Для введения пероральным путем:

(а) Приготавливают следующую композицию в виде таблетки массой 0,2 г:

соединение примера 1	0,005 г
предварительно желатинизированный	
крахмал	0,065 г
микрокристаллическая целлюлоза	0,075 г
лактоза	0,050 г
стеарат магния	0,005 г

Для лечения ихтиоза взрослому индивидууму вводят 1-3 таблетки в день в течение 1-12 месяцев в зависимости от тяжести излечиваемого случая.

(b) Приготавливают годную для питья суспензию, предназначенную для упаковки в ампулы по 5 мл:

соединение примера 2	0,050 мг
глицерин	0,500 г
сорбит, 70%-ный	0,500 г

сахаринат натрия	0,010 г
метил-п-гидроксibenзоат	0,040 г
ароматизатор	достаточное количество
очищенная вода	до общего количества 5 мл

Для лечения астмы взрослому индивидууму вводят 1 ампулу в день в течение 1-12 месяцев в зависимости от тяжести излечиваемого случая.

(с) Приготавливают следующую композицию, предназначенную для упаковки в желатиновые капсулы:

соединение примера 4	0,0001 мг
кукурузный крахмал	0,060 г
лактоза	до общего количества 0,300 г

Желатиновые капсулы образованы желатином, диоксидом титана и консервантом.

При лечении псориаза взрослому индивидууму вводят 1 желатиновую капсулу с лекарством в день в течение 1-12 месяцев.

(d) Приготавливают следующую композицию, предназначенную для упаковки в желатиновые капсулы:

соединение примера 5	0,02 мг
циклоспорин	0,050 г
кукурузный крахмал	0,060 г
лактоза	до общего количества 0,300 г

Используемые желатиновые капсулы образованы желатином, диоксидом титана и консервантом.

При лечении псориаза взрослому индивидууму вводят

1 желатиновую капсулу в день в течение 1-12 месяцев.

2) Для введения локальным путем:

(а) Приготавливают следующий неионный крем "вода-в-масле":

соединение примера 9	0,100 г
----------------------	---------

смесь образующих эмульсию спиртов, восков и
рафинированных масел, выпускаемая фирмой

BDF под названием "Eucérine anhydre"	39,900 г
--------------------------------------	----------

метил-п-гидроксibenзоат	0,075 г
-------------------------	---------

пропил-п-гидроксibenзоат	0,075 г
--------------------------	---------

стерильная деминерализованная вода	до 100,000 г
------------------------------------	--------------

Этот крем наносят на псориатическую кожу 1-2 раза в
день в течение 1-12 месяцев.

(б) Приготавливают гель путем составления следующей
композиции:

соединение примера 18	0,001 г
-----------------------	---------

эритромицин в виде основания	4,000 г
------------------------------	---------

бутилгидрокситолуол	0,050 г
---------------------	---------

гидроксипропилцеллюлоза, выпускаемая

фирмой Hercules под названием "KLUCEL HF"	2,000 г
---	---------

этанол (95°)	до общего количества 100,000 г
--------------	--------------------------------

Этот гель наносят на кожу, пораженную дерматозом или
акне, 1-3 раза в день в течение 6-12 недель в зависимости от
тяжести излечиваемого случая.

(с) Приготавливают противосеборейный лосьон путем смешения следующих ингредиентов:

соединение примера 12	0,030 г
пропиленгликоль	5,000 г
бутилгидрокситолуол	0,100 г
этанол (95°) до общего количества	100,000 г

Этот лосьон наносят два раза в день на пораженный себореей волосяной покров (черепа) и констатируют значительное улучшение за срок от 2 до 6 недель.

(d) Приготавливают косметическую композицию против пагубных воздействий солнца путем смешения следующих ингредиентов:

соединение примера 27	1,000 г
бензилиденкамфора	4,000 г
триглицериды жирных кислот	31,000 г
глицеринмоностеарат	6,000 г
стеариновая кислота	2,000 г
цетиловый спирт	1,200 г
ланолин	4,000 г
консерванты	0,300 г
пропиленгликоль	2,000 г
триэтаноламин	0,500 г
отдушка	0,400 г
деминерализованная	
вода до общего количества	100,000 г

Эту композицию наносят ежедневно, она позволяет бороться

против фотоиндуцируемого старения.

(е) Приготавливают следующий неионный крем "масло-в-воде":

соединение примера 38	0,500 г
ретиноевая кислота	0,020 г
цетиловый спирт	4,000 г
глицеринмоностеарат	2,500 г
стеарат ПЭГ 50	2,500 г
масло Карите	9,200 г
пропиленгликоль	2,000 г
метил-п-гидроксibenзоат	0,075 г
пропил-п-гидроксibenзоат	0,075 г
стерильная деминерализованная вода до	100,000 г

Этот крем наносят на псориатическую кожу 1-2 раза в день в течение 30 дней для лечения поражения и постоянно для гигиенического ухода.

(f) Приготавливают гель для локального применения путем смешения следующих ингредиентов:

соединение примера 49	0,050 г
этанол	43,000 г
α -токоферол	0,050 г
карбоксивиниловый полимер, выпускаемый фирмой "Goodrich" под названием "Carbopol 941"	0,500 г
триэтаноламин в виде 20 масс. %-ного водного раствора	3,800 г
вода	9,300 г

пропиленгликоль до общего количества 100,000 г

Этот гель наносят при лечении акне 1-3 раза в день в течение 6-12 недель в зависимости от тяжести излечиваемого случая.

(g) Приготавливают лосьон против выпадения волос и для отрастания снова волос путем смешения следующих ингредиентов:

соединение примера 33	0,05 г
соединение, выпускаемое в продажу	
под названием "Minoxidil"	1,00 г
пропиленгликоль	20,00 г
этанол	34,92 г
полиэтиленгликоль	
(молекулярная масса = 400)	40,00 г
бутилгидроксанизол	0,01 г
бутилгидрокситолуол	0,02 г
вода до общего количества	100,00 г

Этот лосьон наносят 1-2 раза в день в течение 3 месяцев на волосяной покров (черепа), претерпевающий выпадение волос, и постоянно для обработки с целью гигиенического ухода.

(h) Приготавливают крем против акне путем смешения следующих ингредиентов:

соединение примера 51	0,050 г
ретиноевая кислота	0,010 г
смесь стеаратов глицерина и полиэтиленгликоля	
(75 моль), выпускаемая фирмой "GATTEFOSSE"	
под названием "Gelot 64"	15,000 г

полиоксиэтиленированное косточковое

масло с 6 молями этиленоксида, выпускаемое

фирмой "GATTEFOSSE" под названием

"Labrafil M 2130 CS" 8,000 г

пергидросквален 10,000 г

консерванты достаточное количество

полиэтиленгликоль (молекулярная масса = 400) 8,000 г

динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной

кислоты 0,050 г

очищенная вода до общего количества 100,000 г

Этот крем наносят на пораженную дерматозом или акне кожу

1-3 раза в день в течение 6-12 недель.

(i) Приготавливают крем "масло-в-воде" путем составления следующей композиции:

соединение примера 44 0,020 г

бетаметазон-17-валерат 0,050 г

S-карбоксиметилцистеин 3,000 г

полиоксиэтиленстеарат (40 моль этиленоксида),

выпускаемый фирмой "ATLAS" под названием

"Myrj 52" 4,000 г

сорбитанмонолаурат, полиоксиэтилениро-

ванный 20 молями этиленоксида, выпускаемый

фирмой "ATLAS" под названием "Tween 20" 1,800 г

смесь моно- и дистеарата глицерина,

выпускаемая фирмой "GATTEFOSSE" под

названием "Géléol" 4,200 г

пропиленгликоль	10,000 г
бутилгидроксанизол	0,010 г
бутилгидрокситолуол	0,020 г
кетостеариловый спирт	6,200 г
консерванты	достаточное количество
пергидросквален	18,000 г
смесь триглицеридов каприловой и каприновой кислот, выпускаемая фирмой "DYNAMIT NOBEL" под названием "Miglyol 812"	4,000 г
триэтанолдамин (99 масс. %)	2,500 г
вода до общего количества	100,000 г

Этот крем наносят 2 раза в день на кожу, пораженную
воспалительным дерматозом, в течение 30 дней.

(j) Приготавливают следующий крем типа "масло-в-воде":

молочная кислота	5,000 г
соединение примера 8	0,020 г
полиоксиэтиленстеарат (40 моль этиленоксида), выпускаемый фирмой "ATLAS" под названием "Myrj 52"	4,000 г
сорбитанмонолаурат, полиоксиэтиленированный 20 молями этиленоксида, выпускаемый фирмой "ATLAS" под названием "Tween 20"	1,800 г
смесь моно- и дистеарата глицерина, выпускаемая фирмой "GATTEFOSSE" под названием "Geleol"	4,200 г

пропиленгликоль	10,000 г
бутилгидроксианизол	0,010 г
бутилгидрокситолуол	0,020 г
кетостеариловый спирт	6,200 г
консерванты	достаточное количество
пергидросквален	18,000 г
смесь триглицеридов каприловой и каприновой кислот, выпускаемая фирмой "DYNAMIT NOBEL" под названием "Miglyol 812"	4,000 г
вода	до общего количества 100,000 г

Этот крем наносят 1 раз в день, он помогает бороться против фотоиндуцируемого или возрастного старения.

(к) Приготавливают следующую безводную мазь:

соединение примера 19	5,000 г
вазелиновое масло	50,00 г
бутилгидрокситолуол	0,050 г
белый вазелин	до 100,00 г

Эту мазь наносят 2 раза в день на кожу, пораженную чешуйчатым дерматозом, в течение 30 дней.

3) Для введения путем инъекции:

(а) Приготавливают следующую композицию:

соединение примера 6	0,002 г
этилолеат	до общего количества 10 г

При лечении злокачественной меланомы композицию вводят путем инъекции взрослому индивидууму с частотой 1-7 раз в

неделю в течение 1-12 месяцев.

(b) Приготавливают следующую композицию:

соединение примера 11 0,050 г

оливковое масло до общего количества 2 г

При лечении базальноклеточной карциномы композицию вводят путем инъекции взрослому индивидууму с частотой 1-7 раз в неделю в течение 1-12 месяцев.

(c) Приготавливают следующую композицию:

соединение примера 36 0,1 мг

кунжутное масло до общего количества 2 г

При лечении спинноклеточной карциномы композицию вводят путем инъекции взрослому индивидууму с частотой 1-7 раз в неделю в течение 1-12 месяцев.

(d) Приготавливают следующую композицию:

соединение примера 24 0,001 мг

метилбензоат до общего количества 10 г

При лечении карциномы ободочной кишки композицию вводят путем инъекции взрослому индивидууму с частотой 1-7 раз в неделю в течение 1-12 месяцев.

4) Для введения внутривенным путем:

(a) Приготавливают следующую липидную эмульсию для инъекции:

соединение примера 47 0,001 мг

соевое масло 10,000 г

яичный фосфолипид 1,200 г

глицерин 2,500 г

вода для инъекции до общего количества 100,000 г

При лечении псориаза композицию вводят путем инъекции взрослому индивидууму с частотой 1-7 раз в неделю в течение 1-12 месяцев.

(b) Приготавливают следующую липидную эмульсию для инъекции:

соединение примера 13 0,010 г

хлопковое масло 10,000 г

соевый лецитин 0,750 г

сорбит 5,000 г

(DL)- α -токоферол 0,100 г

вода для инъекции до общего количества 100,000 г

При лечении ихтиоза композицию вводят путем инъекции взрослому индивидууму с частотой 1-7 раз в неделю в течение 1-12 месяцев.

(c) Приготавливают следующую липидную эмульсию для инъекции:

соединение примера 29 0,001 г

соевое масло 15,000 г

ацетилированные моноглицериды 10,000 г

Pluronic F-108 1,000 г

Глицерин 2,500 г

вода для инъекции до общего количества 100,000 г

При лечении лейкоза композицию вводят путем инъекции взрослому индивидууму с частотой 1-7 раз в неделю в течение

1-12 месяцев.

(d) Приготавливают следующую композицию в виде мицеллярной смеси:

соединение примера 22	0,001 г
лецитин	16,930 г
гликохолевая кислота	8,850 г
вода для инъекции до общего количества	100,000 г

При лечении злокачественной меланомы композицию вводят путем инъекции взрослому индивидууму с частотой 1-7 раз в неделю в течение 1-12 месяцев.

(e) Приготавливают следующую композицию на основе циклодекстрина:

соединение примера 31	0,1 мг
β -циклодекстрин	0,100 г
вода для инъекции до общего количества	10,000 г

При лечении отторжения трансплантата композицию вводят путем инъекции взрослому индивидууму с частотой 1-7 раз в неделю в течение 1-12 месяцев.

(f) Приготавливают следующую композицию на основе циклодекстрина:

соединение примера 4	0,010 г
2-гидроксипропил- β -циклодекстрин	0,100 г
вода для инъекции до общего количества	10,000 г

При лечении рака почки композицию вводят путем инъекции взрослому индивидууму с частотой 1-7 раз в неделю в течение

1-12 месяцев.

Пример 109

Пример теста для оценки биологической активности соединений согласно изобретению

Агонистическая активность по отношению к рецепторам витамина Д соединений согласно изобретению также может быть оценена в тесте "in vivo" по индукции 24-гидроксилазы у мыши SKH. (Voorhees и др., 108, 513-518 (1997)).

Протокол используемого теста является следующим:

Мышам SKH наносят один раз локально соединение согласно изобретению в виде раствора в этаноле с возрастающими концентрациями. Объем 50 мкл тестируемого продукта или одного эксципиента наносили на спину мышей с помощью пипетки.

Другим мышам SKH наносят один раз локально 1,25-(OH)₂-витамин Д₃ в виде раствора в этаноле с возрастающими концентрациями. Объем 50 мкл тестируемого продукта или одного эксципиента наносили на спину мышей с помощью пипетки.

Спустя 8 часов после локального нанесения мышей подвергали эйтаназии, отбирали на анализ обработанную кожу и эпидермис отделяли от дермы. Определение количества мРНК 24-гидроксилазы осуществляли путем полуколичественной полимеразной цепной реакции. Результаты стандартизировали по отношению к экспрессии мРНК GAPDH и значения для различных тестируемых концентраций 1,25-(OH)₂-витамина Д₃ и для различных тестируемых соединений согласно изобретению выражали в виде фактора индукции по отношению к эксципиенту.

Результаты представлены в следующей таблице 1 Таблица 1

Экспрессия мРНК 24-гидроксилазы

Тестируемое соединение	Концентрация % (масса/объем)	Фактор индукции в противоположность этанолу
1,25-(ОН) ₂ -витамин Д ₃	0,0001	6,7
1,25-(ОН) ₂ -витамин Д ₃	0,001	10,3
1,25-(ОН) ₂ -витамин Д ₃	0,01	20,1
1,25-(ОН) ₂ -витамин Д ₃	0,1	26
Пример 4	1	11
Пример 59	0,1	20,5
Пример 61	1	10
Пример 65	1	15
Пример 68	0,1	25
Пример 72	0,1	17
Пример 82	0,1	21

Эти результаты показывают, что введенный 1,25-(ОН)₂-витамин Д₃ в виде одного локального нанесения вызывает у мыши зависимым от дозы образом экспрессию мРНК 24-гидроксилазы в эпидермисе.

Биологическая активность соединений согласно изобретению была оценена путем сравнения между факторами индукций, получаемыми для соединений согласно изобретению, и факторами индукций, получаемыми для 1,25-(ОН)₂-витамина Д₃.

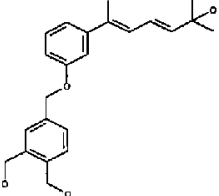
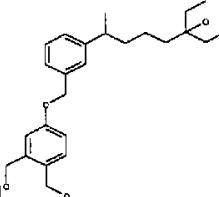
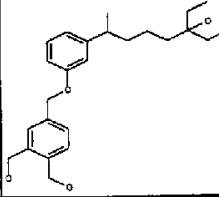
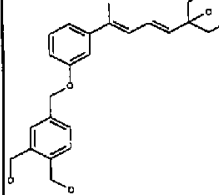
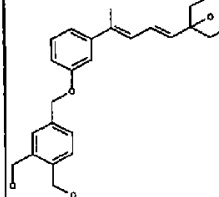
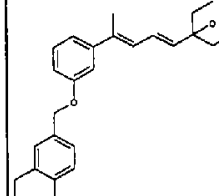
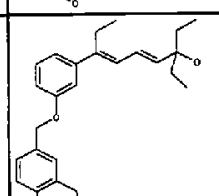
Так, соединение 6-[3-(3,4-бисгидроксиметилбензилокси)-фенил]-2-этилгепта-3,5-диен-2-ол (пример 4) в концентрации

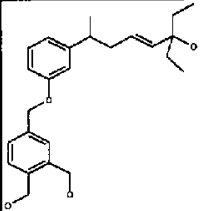
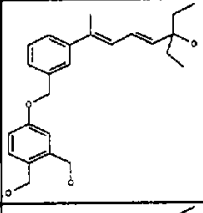
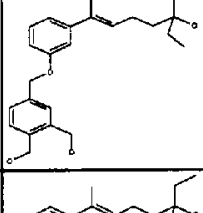
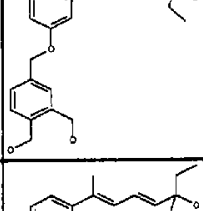
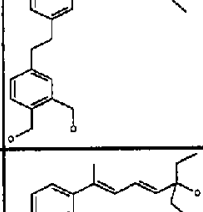
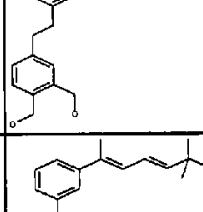
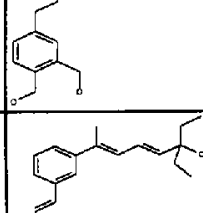
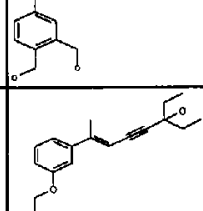
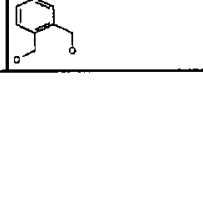
1 % обладает активностью, сравнимой с активностью 1,25-(ОН)₂-

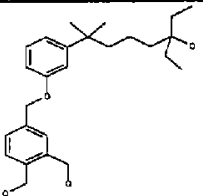
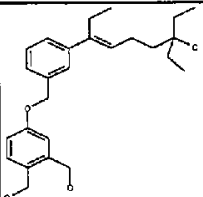
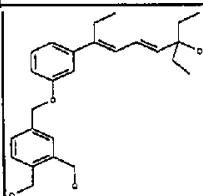
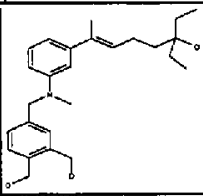
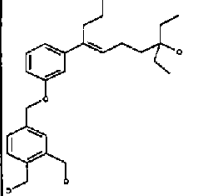
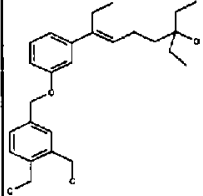
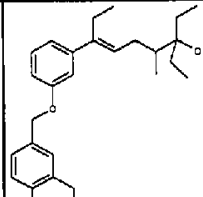
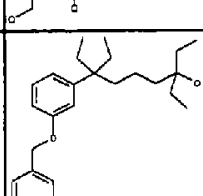
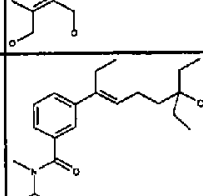
витамина Д₃ в концентрации 0,001 %.

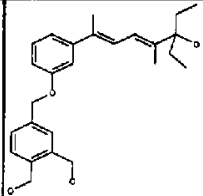
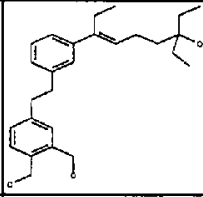
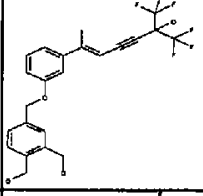
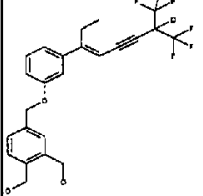
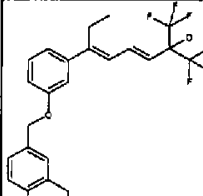
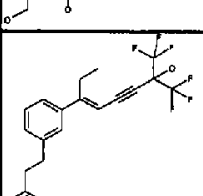
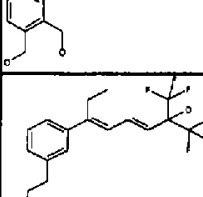
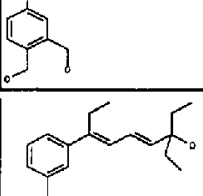
В таблице 2 продемонстрирована способность соединений к транс-активации рецепторов витамина Д (VDR), выраженная в дозе, необходимой для достижения 50% максимальной активности продукта (АС50).

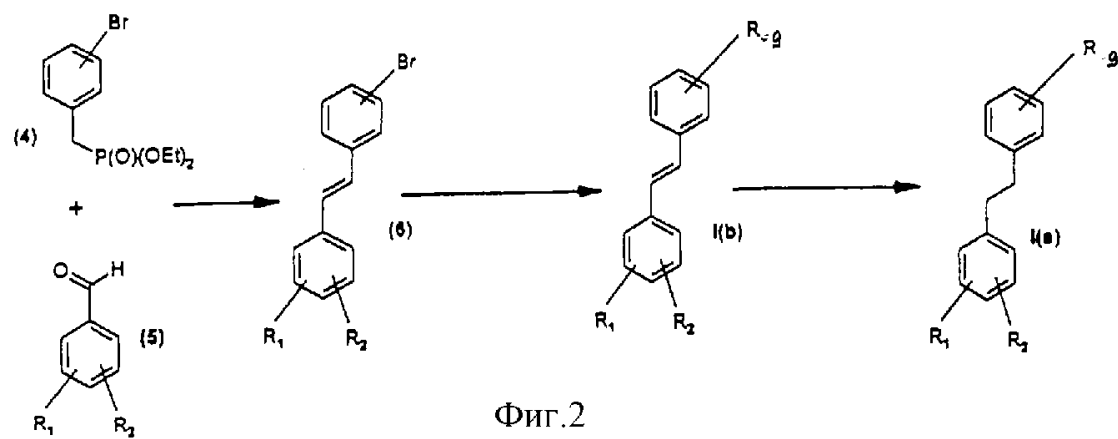
Таблица 2

соединение примера	OA98256	АС50 в нМ рецептор VDR мышь	АС50 в нМ рецептор VDR человека
Ex.4		570	
Ex.7		548	
Ex.64		842	
Ex.65		83	343
Ex.65			408
Ex.65			198
Ex.68		48	8.2

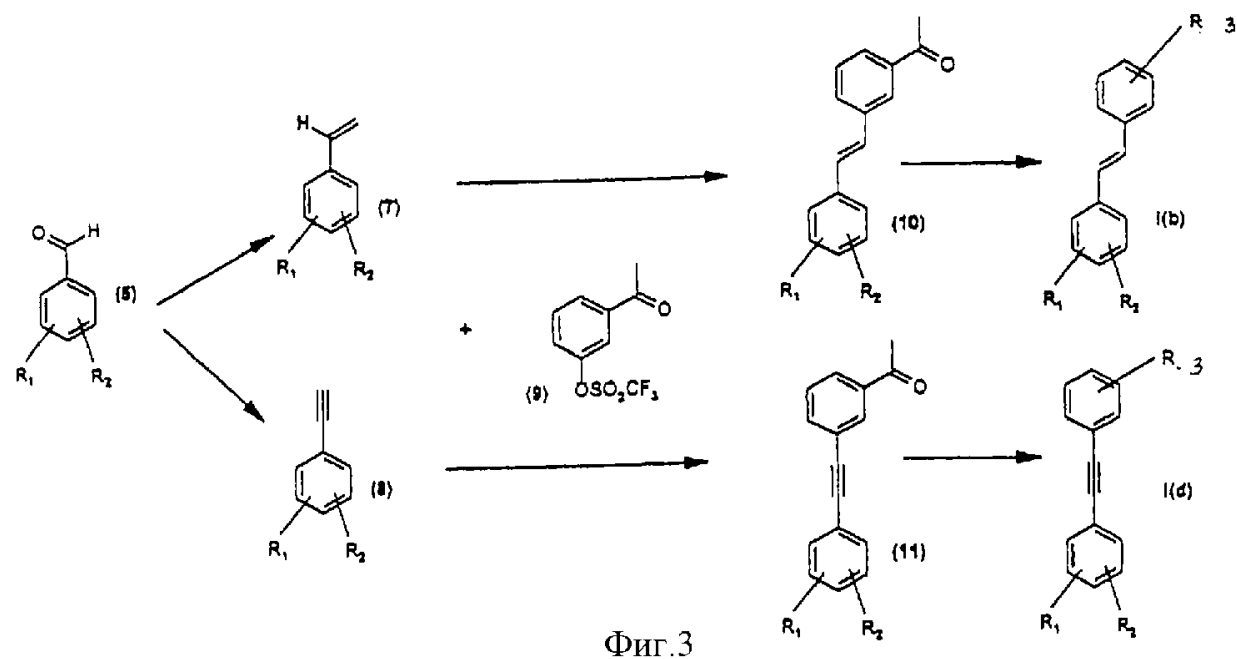
Ex.71		615	606
Ex.82		14.8	262
Ex.72		47.2	150
Ex.72			555
Ex.59		39	
Ex.59			90
Ex.60		319	
Ex. 61		526	
Ex.80		746	

Ex.102		264	
Ex.98		706	
Ex.68			62
Ex.100		430	
			236 285
			181 110
			210
			172
			5360

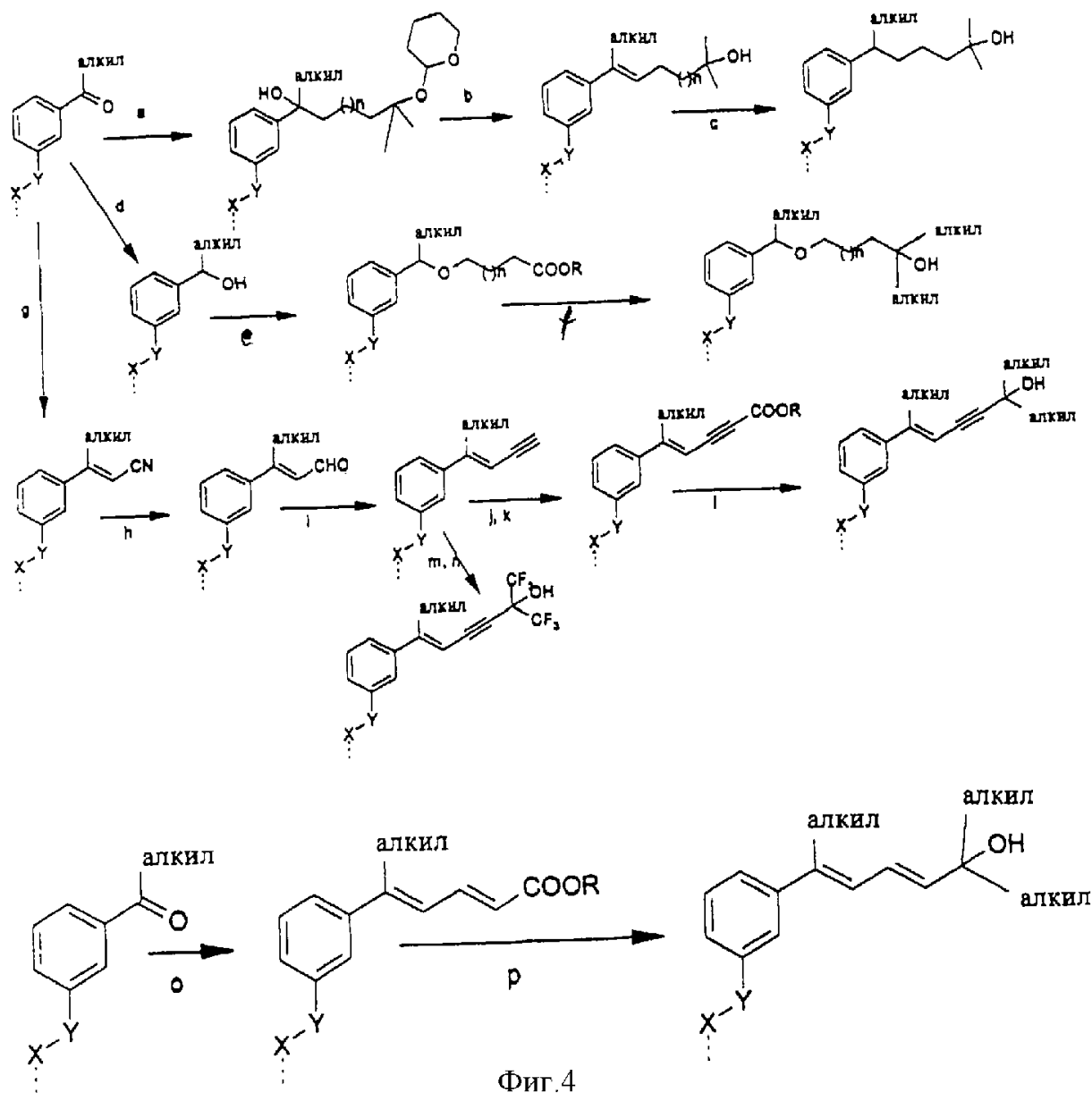
		797
		91
		636
		77
		8.4
		16
		2.8
		40



Фиг.2



Фиг.3



Фиг.4