

# SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

(11)

196163

B

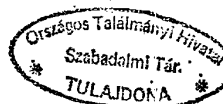
Nemzetközi  
osztályjelzet:  
(51) NSZO,

A bejelentés napja: (22) 86.04.25. (21) (1716/86)

A bejelentés elsőbbsége: (33) DE:  
(32) 85.04.27.  
(31) (P.35.15.278.8)

A közzététel napja: (41)(42) 87.01.28.

Megjelent: (45) 1989.06.12.



C 07 C 63/04  
C 07 C 65/28  
C 07 C 69/76  
C 07 C 69/84  
C 07 C 103/75  
C 07 C 121/75  
C 07 C 83/10  
C 07 D 295/16  
A 61 K 31/19  
A 61 K 31/165  
A 61 K 31/215

Feltaláló(k): (72) dr. VOLLENBERG Werner, dr. ZIMMER  
Oswald, dr. KIESEWETTER Erwin,  
dr. LOSCHEN Gerriet, Stolberg, dr. SEIPP  
Ulrich, Aachen, DE

Szabadalmas: (71)  
Grünenthal GmbH., Stolberg, DE

(54)

Eljárás benzooesav-származékok és ilyen hatóanyagot tartalmazó  
gyógyszerkészítmények előállítására

(57)KIVONAT

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

A képletben

A és E jelentése  $-C\equiv C-$  és B és D jelentése  $-CH_2-$  vagy A, B és D jelentése  $-C\equiv C-$  vagy  $cisz-CH=CH-$  és E jelentése  $transz-CH=CH-$ ,

$R_1$  jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

$R_2$  jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos egyenesláncú alkilcsoport, 5–7-tagú cikloalkilcsoport – előnyösen ciklohexilcsoport,  $-(CH_2)_m-O-R_5$  általános képletű csoport, ahol m értéke 1, 2 vagy 3 és

$R_5$  jelentése metil- vagy etilcsoport, vagy (A) általános képletű csoport, ahol

X jelentése egyesítés,  $-CH_2-$  csoport vagy  $-CH_2-O-$  csoport,

$R_6$  jelentése hidrogénatom vagy metoxycsoport, és n értéke 1 vagy 2,

$R_3$  jelentése hidrogénatom, acetyl- vagy propionilcsoport és

$R_4$  jelentése  $-COOR_7$  csoport, ahol

$R_7$  jelentése hidrogénatom, gyógyászati alalmas, előnyösen egyértékű kation, egyenes- vagy elágazó láncú 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy  $-(CH_2)_2-N[(CH_2)_p-CH_3]_2$  képletű csoport – ahol p értéke 0, 1, 2 vagy 3, vagy egy fenti bázikus észter gyógyászati alalmas savval képezett sója, vagy

(B) általános képletű csoport, ahol

$R_8$  és  $R_9$  azonos vagy különböző lehet és jelentésük hidrogénatom, egyenes- vagy elágazó láncú 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy 2-hidroxi-etil-csoport, vagy

$R_8$  és  $R_9$  együtt  $-(CH_2)_p-$  csoportot képeznek,

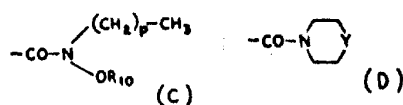
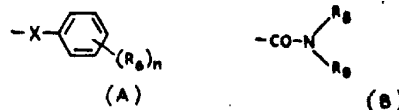
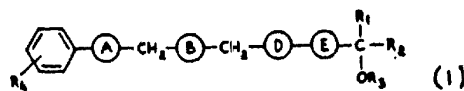
ahol q-értéke 4, 5 vagy 6, vagy

(C) általános képletű csoport, ahol  $R_{10}$  jelentése hidrogénatom,  $-(CH_2)_p-CH_3$ , acetyl- vagy propionilcsoport és p jelentése a fent megadott, vagy  $-CO-NH-(CH_2)_r-N(CH_3)_2$  képletű csoport – ahol r értéke 2 vagy 3 – vagy savval képezett gyógyászati alalmas sója, vagy

(D) általános képletű csoport, ahol

Y jelentése oxigénatom vagy  $\geq N-CH_3$  csoport vagy gyógyászati alalmas savval képezett sója, vagy nitrilcsoport.

Az (I) általános képletű új benzooesav-származékok specifikus hatású, megfelelően stabil 5-lipoxigenáz-inhibitorok és a gyógyászatban leukotriének közvetítő működésével összefüggő patológiás állapotok kezelésére és megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására alkalmazhatók.



Találmányunk új benzoészav-származékok előállítására vonatkozik.

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

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

Azt találtuk, hogy bizonyos meghatározott új benzoészav-származékok kémiaiilag és a metabolizmus szempontjából a gyógyászati felhasználás céljainak megfelelően stabilak és az 5-lipoxigenázt specifikusan gátolják.

Találmányunk tárgya eljárás (I) általános képletű új benzoészav-származékok előállítására – a képletben A és E jelentése  $-C\equiv C-$  és B és D jelentése  $-CH_2-CH_2-$  vagy A, B és D jelentése  $-C\equiv C-$  vagy  $cis-CH=CH-$  és E jelentése  $trans-CH=CH-$ ,

R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos egyenesláncú alkilcsoport, 5–7-tagú cikloalkilcsoport – előnyösen ciklohexilcsoport,  $-(CH_2)_m-O-R_5$  általános képletű csoport, ahol

m értéke 1, 2 vagy 3 és

R<sub>5</sub> jelentése metil- vagy etilcsoport, vagy

(A) általános képletű csoport, ahol

X jelentése egyesekötés,  $-CH_2-$  csoport vagy  $-CH_2-O-$  csoport,

R<sub>6</sub> jelentése hidrogénatom vagy metoxycsoport és n értéke 1 vagy 2,

R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom, acetyl- vagy propionilcsoport, és

R<sub>4</sub> jelentése  $-COOR_7$  csoport, ahol

R<sub>7</sub> jelentése hidrogénatom, gyógyászatiilag alkalmas, előnyösen egyértékű kation, egyenes- vagy elágazóláncú 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy  $-(CH_2)_2-N[(CH_2)_p-CH_3]_2$  képletű csoport, ahol p értéke 0, 1, 2 vagy 3, vagy egy fenti bázikus észter gyógyászatiilag alkalmas savval képezett sója, vagy

(B) általános képletű csoport, ahol

R<sub>8</sub> és R<sub>9</sub> azonos vagy különböző lehet és jelentésük hidrogénatom, egyenes- vagy elágazóláncú 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy 2-hidroxi-etyl-csoport, vagy

R<sub>8</sub> és R<sub>9</sub> együtt  $-(CH_2)_p-CH_3$ , acetyl- vagy propionilcsoport és p jelentése a fent megadott, vagy  $-CO-NH-(CH_2)_r-N(CH_3)_2$  képletű csoport – ahol r értéke 2 vagy 3 – vagy savval képezett gyógyászatiilag alkalmas sója, vagy

(D) általános képletű csoport, ahol

Y jelentése oxigénatom vagy  $N-CH_3$  csoport vagy

gyógyászatiilag alkalmas savval képezett sója, vagy nitrilcsoport.

5 Az (I) általános képletű vegyületek A, B, D és E jelentésétől függően három alcsoportba sorolhatók, amelyek az (I'), (I'') és (I''') általános képletnek felelnek meg. A fenti képletekben R<sub>1</sub>–R<sub>4</sub> jelentése a fent megadott.

10 Különösen előnyösek az (I') általános képletű vegyületek, azaz azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben A és E jelentése  $-C\equiv C-$  és B és D jelentése  $-CH_2-CH_2-$ .

15 Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R<sub>1</sub> és R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom és R<sub>2</sub> jelentése előnyösen hidrogénatom, 5 vagy 6 szénatomos alkilcsoport vagy ciklohexilcsoport.

20 R<sub>4</sub> jelentése előnyösen karboxilcsoport – adott esetben nátrium- vagy káliumsó alakjában  $-$ ,  $-COO-$   $-(CH_2)_p-CH_3$  csoport – ahol p jelentése a fent megadott – vagy (B) általános képletű csoport.

Különösen előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R<sub>4</sub> jelentése (C') általános képletű csoport, R'<sub>10</sub> jelentése hidrogénatom,  $-(CH_2)_p-CH_3$  csoport vagy acetylcsoport és p jelentése a fent megadott.

25 Az (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői az alábbi származékok:

3-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoészav-etyl-észter (18. példa),

3-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoészav-piperidid (17. példa),

30 3-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-N-metil-benzhidroxámsav (16. példa),

4-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-N-metil-benzhidroxámsav (11. példa),

35 3-(11'-hidroxi-hexadec-9'E-en-1',4',7'-triin-1'-il)-benzoészav-metyl-észter (1. példa),

3-(11'-h-ciklohexil-11'-hidroxi-undec-9'E-en-1',4',7'-triin-1'-il)-benzoészav-metyl-észter (4. példa),

4-(11'-hidroxi-hexadeka-1'Z,4'Z,7'Z,9'E-tetraén-1'-il)-benzoészav-metyl-észter (7. példa),

40 3-(11'-ciklohexil-11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-N-metil-benzhidroxámsav (23biii. példa),

3-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoészav-[N,N-di-(n-propil)]-amid (24g. példa).

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

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

50 A kapott szuszpenzió 1–1 ml-es mennyiségét indometacinnal (10 μmól) és kalcium-kloriddal (2 millimól) elegyítjük és a teszt-vegyület jelenlétében vagy anélkül radioaktív jelzett arachidonsavval és kalcium-Ionofor A 23 187-el szobahőmérsékleten 5 percen át inkubáljuk. Az elegyet pH 5 értékre savanyítjuk, majd az 5-lipoxigenáz hatására képződő arachidonsav-metabolitokat etil-acetáttal extraháljuk és leukotriének számára megfelelő futtató-rendszerrel vékonyrétegtromatográfiás úton szétválasztjuk

[Jakschik és tsai: Biochem Biophys. Res. Commun. 102, 624 [1981]]. A különböző metabolitok közötti radioaktivitás-eloszlást vékonyréteges scanner segítségével mérjük. Az  $IC_{50}$  értéket (azaz az 5-lipoxigenáz 50%-os gátlásához szükséges koncentrációt) oly módon határozzuk meg, hogy az 5-lipoxigenáz-termékek (5-HETE és  $LTB_4$ ) százalékos képződési arányát összevetjük a betáplált összradioaktivitás, illetve (I) általános képletű teszt-vegyület mennyiségével, illetve koncentrációjával.

A fenti teszt során az (I) általános képletű vegyületek bizonyos képviselői az alábbi I. táblázatban megadott eredményeket szolgáltatják.

I. táblázat

Példa sorszáma ( $\mu\text{mól}$ )	$IC_{50}$	Példa sorszáma	$IC_{50}$ ( $\mu\text{mól}$ )
18.	7,5	7.	1,0
17.	2,3	23biii.	0,5
16.	1,0	24g.	2,4
11.	0,2	24i.	0,5
1.	0,2	24n.	1,6
4.	1,4	27a.	7,0

A teszt-vegyületeknek a ciklooxigenáz-aktivitásra kifejtett hatását kálium-foszfát-pufferben (50 millimól, pH 7,0) szuszpendált birkaondóhólyagmikroszómák segítségével, 2,2'-azino-di-[3-etil-benzotiazolin-szulfonsav-(6)] jelenlétében oly módon határozzuk meg, hogy a teszt-vegyülettel és arachidonsavval inkubáljuk és 420 nm mellett fotometrián mérjük. Azt találtuk, hogy a ciklooxigenáz gátlásának megfelelő  $IC_{50}$  értékek ötvenszer – bizonyos esetekben több mint négyszázszor – magasabbak, mint az 5-lipoxigenáz gátlásának  $IC_{50}$  értékei, azaz az (I) általános képletű vegyületek a lipoxigenázra nagyon erősen specifikusan gátolják.

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

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

A találmányunk szerinti eljárással előállítható új benzoészav-származékok toxicitása csekély és toxikus

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

Parenterális adagolás céljaira oldatok vagy szuszpenziók, továbbá az adagolás előtt könnyen elkészíthető szárazkészítmények alkalmazhatók.

Intranazális vagy orális adagolás esetén vagy a hörgutakon keresztül történő beadás esetén spray-készítmények is kedvezően alkalmazhatók.

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

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

A találmányunk tárgyát képező eljárás szerint az (I) általános képletű vegyületeket a következőképpen állítjuk elő:

a) Mintegy  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  és mintegy  $+50\text{ }^\circ\text{C}$  közötti hőmérsékleten, inert és célszerűen dipoláros aprotikus oldószerben és előnyösen katalitikus mennyiségű rézszó jelenlétében

a) A helyén  $\text{-C}\equiv\text{C}$ -csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállításánál esetén, valamely (IIIa) általános képletű vegyületet – a képletben B, D, E,  $R_1$ ,  $R_2$  jelentése az (I) általános képletnél megadott,  $R_{11}$  jelentése enyhe körülmények között lehasítható védőcsoport, pl. tetrahidro-piran-1-il-csoport vagy előnyösen tercier butil-dimetil- vagy -difenil-szilil-csoport és  $R_{12}$  jelentése bróm- vagy jódatom vagy toluol-szulfonil-oxi-csoport – valamely (IVa) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletben Me jelentése lítiumatom vagy BrMg- vagy IMg- csoport és  $R_{13}$  jelentése  $R_4$  jelentésével azonos,

azzal a feltétellel, hogy  $R_7$  kationtól eltérő jelentésű és az  $R_4$  csoportban adott esetben szereplő bázikus csoportok nem lehetnek só-formában jelen –, vagy

b) E) és a definíciónak megfelelően A) helyén  $\text{-C}\equiv\text{C}$ - csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén, valamely (IIIb) általános képletű vegyületet – a képletben  $R_{12}$  és  $R_{13}$  jelentése a fent megadott – valamely (IVb) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_{11}$  és Me jelentése a fent megadott – és ily módon egy (II) általános képletű vegyületet állítunk elő – a képletben B, D, E,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_{11}$  és  $R_{13}$  jelentése a fent megadott.

Me helyén litiumatomot tartalmazó (IVa), illetve (IVb) általános képletű vegyületek felhasználása esetén a reakciót előnyösen kb.  $-80^\circ\text{C}$  és kb.  $0^\circ\text{C}$  közötti hőmérsékleten végezhetjük el. Me helyén  $\text{BrMg}$ - vagy  $\text{IMg}$ - csoportot tartalmazó (IVa), illetve (IVb) általános képletű kiindulási anyagok felhasználása esetén előnyösen kb.  $+5^\circ\text{C}$  és kb.  $+25^\circ\text{C}$  közötti hőmérsékleten dolgozhatunk. Oldószerként inert oldószereket (pl. alifás szénhidrogéneket vagy előnyösen vízmentes étereket, pl. dietil-étert, diizopropil-étert, tetrahydrofuránt, dioxánt stb.) alkalmazunk. Különösen Me helyén litiumatomot tartalmazó kiindulási anyagok esetében célszerűen oly módon járhatunk el, hogy a (IVa), illetve (IVb) általános képletű vegyület fenti oldószerrel képezett oldatához lassan hozzáadjuk a (IIIa), illetve (IIIb) általános képletű vegyületnek hexametil-foszforosav-triamiddal, 1,3-dimetil-tetrahydro-2(1H)-pirimidinnal, 1,3-dimetil-2-imidazolidinnal vagy pl.  $\text{N,N,N',N'}$ -tetraetil-szulfamiddal, illetve megfelelően dipoláros aprotikus oldószerrel képezett oldatát.

A reakciót célszerűen katalitikus mennyiségű réz(I)halogenid, réz(I)cianid vagy más réz-só jelenlétében hajthatjuk végre.

A találmányunk tárgyát képező eljárás során (azaz a korábbi és ezután ismertetésre kerülő eljárás-lépéseknél) célszerűen olyan kiindulási anyagokat alkalmazunk, amelyekben az adott esetben jelenlévő kettőskötések konfigurációja a végtermékben kívántnak felel meg. Ezáltal könnyebben végezhető el az izomerek szétválasztása olyan esetekben, amikor az utolsó lépésben további kettőskötést viszünk be a molekulába és ez nem egységes konfigurációjú. Az izomerek szétválasztását önmagukban ismert módszerekkel (pl. oszlopkromatográfias úton) végezhetjük el.

A kapott (II) általános képletű vegyületből az  $R_{11}$  csoportot önmagában ismert módon hasítjuk le. Az  $R_{11}$  helyén álló tetrahydro-piran-2-il-csoportot előnyösen metanolos vagy etanolos oldatban, katalitikus mennyiségű piridinium-toluol-4-szulfonát jelenlétében, kb.  $50$ – $60^\circ\text{C}$ -on hasítjuk le. Az  $R_{11}$  helyén levő tercier butil-dimetil- vagy -difenil-szülil-csoport eltávolítását előnyösen tetra-n-butyl-ammónium-fluoriddal inert oldószerben (pl. tetrahydro-furánban, dioxánban, dietil-éterben, diklór-metánban stb.) vagy etanolban oldott klór-hidrogénnel szobahőmérsékleten végezhetjük el.

$R_3$  helyére az acetyl- vagy propionilcsoportot önmagában ismert módon, pl. piridines ecetsav- vagy propionsavanhidrid-oldattal vagy acetyl- vagy propionil-kloriddal savmegkötőszer jelenlétében vihetjük be.

A fenti módon (Ia) általános képletű vegyületet

állítunk elő – a képletben  $R_1$ – $R_3$ ,  $R_{13}$ , B, D és E jelentése a fent megadott.

5 c) Azokat az (Ia) általános képletű vegyületeket, amelyekben E jelentése  $\text{-C}\equiv\text{C}$ - és B és D jelentése  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ , oly módon is előállíthatjuk, hogy valamely (V) általános képletű vegyületet – a képletben  $R_1$  és  $R_2$  jelentése a fent megadott és  $R_{14}$  jelentése hidrogénatom vagy  $R_{11}$  jelentésével azonos –

10 valamely (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletben  $R_{13}$  jelentése a fent megadott és  $R_{15}$  jelentése bróm- vagy jódatom – kb.  $-10^\circ\text{C}$  és  $+80^\circ\text{C}$  közötti hőmérsékleten folyékony szekunder vagy tercier amin (előnyösen 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoportokat tartalmazó dialkil- vagy trialkil-amin, pirrolidin vagy piperidin) jelenlétében, katalitikus mennyiségű [a beadagolt (V) általános képletű vegyületre vonatkoztatva kb. 0,01–1 mól%] komplex palládium-katalizátor [előnyösen bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)klorid vagy tetra-bisz(trifenil-foszfin)-palládium] és adott esetben katalitikus mennyiségű réz(I)jodid jelenlétében, kb.  $0$ – $75^\circ\text{C}$ -on.

15 Ily módon egy (IIa) általános képletű vegyületet kapunk – a képletben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_{13}$  és  $R_{14}$  jelentése a fent megadott –, amelyből a hidrogénatomtól eltérő jelentésű  $R_{14}$  csoportot a fentiekben a (II) általános képletű vegyületnek az (Ia) általános képletű vegyületté történő átalakításánál ismertetett módon lehasítjuk és kívánt esetben egy  $R_3$  helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyület hidroxilcsoportjára a fentiekben megadott módon acetyl- vagy propionilcsoportot viszünk be. A fenti módon (Ia) általános képletű vegyülethez jutunk.

20 Az (Ia) általános képletű vegyületeket továbbá oly módon is előállíthatjuk, hogy

25 d) valamely (VII) általános képletű vegyületet – a képletben  $R_{13}$  jelentése a fent megadott – tercier amin (előnyösen 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoportokat tartalmazó trialkil-amin) jelenlétében, a 2. reakciónál, az (V) és (VI) általános képletű vegyületek reagáltatására megadott körülmények között, valamely (VIII) általános képletű vegyülettel – a képletben  $R'_2$  jelentése a hidrogénatom kivételével azonos  $R_2$  jelentésével és  $R_{16}$  klór-, bróm- vagy jódatomot képvisel – reagáltatunk és (IX) általános képletű vegyülethez jutunk – a képletben  $R_{13}$  és  $R'_2$  jelentése a fent megadott.

30 Redukció útján a (IX) általános képletű vegyületből – adott esetben  $R_3$  helyén levő hidrogénatom helyére megfelelő csoport bevitele után – a megfelelő (Ia) általános képletű vegyületet nyerjük – ahol  $R_2$  és adott esetben  $R_1$  hidrogénatomtól eltérő jelentésű.

35 A (IX) általános képletű vegyület redukcióját fém-bór-hidridekkel (pl. cink-bór-hidriddel vagy – előnyösen – nátrium-bór-hidriddel), előnyösen cérium(III)klorid jelenlétében, metanolban, etanolban vagy dimetoxi-etánban, víz jelenlétében, kb.  $-20^\circ\text{C}$  és  $+30^\circ\text{C}$  közötti hőmérsékleten, előnyösen  $+20^\circ\text{C}$  körüli hőfokon végezhetjük el.

40 Az (I) általános képletű vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy az a), 2) vagy 3) eljárás szerint előállított (Ia) általános képletű vegyületben az  $R_{13}$  csoportot a kívánt  $R_4$  csoporttal alakítjuk és kívánt esetben egy vagy több hármaskötést (kivéve ha A és E egyaránt  $\text{-C}\equiv\text{C}$ -csoportot képvisel) kettőskötéssé hidrogénzünk.

45

50

55

60

A hidrogénezést általában katalitikus körülmények között, normálynomáson és szobahőmérsékleten végezzük el. Előnyösen palládium-katalizátorokat (célszerűen „Lindlar”-katalizátorokat, pl. ólommal mérgezett, kalcium-karbonátra felvitt palládiumot) alkalmazhatunk. Oldószerként önmagában ismert módon pl. n-hexánt, metanolt, etanolt, etil-acetátot, benzolt, toluolt, diizopropil-étert alkalmazhatunk és célszerűen 0,1–2% kinolint, illetve piridint vagy tiszta piridint adhatunk hozzá.

Az  $R_{13}$  csoportot a következőképpen alakíthatjuk  $R_4$  csoporttá:

Az  $R_{13}$  helyén levő szabad karboxilcsoportot szokásos módon a kívánt sónak megfelelő gyógyászati alkalmas bázissal semlegesíthetjük (előnyösen híg (pl. 1 n) nátrium- vagy kálium-hidroxid-oldattal). A fenti sókat az  $R_{13}$  helyén észterezett karboxilcsoportot tartalmazó (Ia) általános képletű vegyületekből oly módon állíthatjuk elő, hogy a semlegesítés előtt az észtert elszappanosítjuk, és pedig vizes nátrium-, kálium- vagy lítium-hidroxid-oldattal, célszerűen szobahőmérsékleten, vízzel elegyedő oldószer (pl. metanol, etanol vagy tetrahydrofuran) jelenlétében.

A kapott (Ia) általános képletű észterekből (XI), (XII) vagy (XIII) általános képletű aminokkal – a képletben  $R_8$ ,  $R_9$ , r és Y jelentése a fent megadott) vagy (XIV) általános képletű hidroxil-amin-származékokkal – a képletben p és  $R_{10}$  jelentése a fent megadott – való reagáltatással a megfelelő amidokat, illetve hidroxámsavakat állítjuk elő. Ezek a vegyületek természetesen a szabad karbonsavakból ( $R_{13}$  illetve  $R_4$  jelentése karboxilcsoport) önmagukban ismert módszerekkel vízelvonószerek (pl. diciklohexil-karbohidimid, dimetil-formamid és tionil-klorid elegye stb.) segítségével vagy a közbenső terméként keletkező reakcióképes funkcionális karbonsav-származékokon (pl. vegyes anhidridek, savhalogenidek stb.) keresztül is előállíthatók.

Amennyiben a fenti módszerekkel kapott (I), illetve (Ia) általános képletű vegyületekben  $R_4$ , illetve  $R_{13}$  bázikus csoportot tartalmaz, utóbbit a megfelelő savval végzett semlegesítéssel önmagában ismert módon könnyen savval képezett gyógyászati alkalmas sóvá alakíthatjuk. Amennyiben a sóképzést olyan oldószerben végezzük el, amely a képződő só oldja, a só célszerűen fagyasztvaszáritással izolálhatjuk vagy megfelelő, az oldószerrel elegyedő és a só nem oldó folyadék hozzáadásával csaphatjuk ki. Előnyösen járhatunk el oly módon, hogy a szabad bázist vízmentes kevésbé poláros oldószerben (pl. dietil-éterben oldjuk, a sav éteres oldatát hozzáadjuk és a kristályosítás megindítása céljából pl. n-hexánt vagy petrolétert adunk hozzá. A só természetesen esetben is izolálhatjuk bepárlás (előnyösen vákuumban) útján. A sóképzéshez előnyösen sósavat, bróm-hidrogénsavat, kénsavat, foszforsavat, hangyasavat, ecetsavat, benzoésavat, szalicilsavat, benzol-szulfonsavat vagy gyógyászati alkalmas sók készítésére alkalmas más savakat alkalmazhatunk.

Az  $R_4$ , illetve  $R_{13}$  csoport átalakítására szolgáló más módszerek a szakember által jólismertek és kézenfekvők. Így pl. a szabad karboxilcsoportot (különösen ha  $R_3$  hidrogénatomtól eltérő jelentésű) diazometánnal vagy diazoetánnal történő kezeléssel könnyen karboxi-metil-, illetve karboxi-etil-csoporttá

alakíthatjuk.

A (II), illetve (Ia) általános képletű vegyületek előállításánál felhasznált kiindulási anyagokat önmagukban ismert módszerekkel állíthatjuk elő. A kiindulási anyagok előállítására szolgáló módszert különösen B, D és E jelentésétől függően választjuk meg.

5  
10  
15  
20

Igy pl. E helyén  $-C\equiv C-$  csoportot és B és D helyén  $-CH_2-CH_2-$  csoportot tartalmazó (IIIa) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatunk elő, hogy valamely (IVb) általános képletű vegyületet 1,6-dibrom-hexánnal vagy 1,6-dijód-hexánnal reagáltatunk. Az eljárás során  $R_{12}$  helyén bróm- vagy jód-atomot tartalmazó (IIIa) általános képletű vegyületet kapunk. A reakciót a (IVb) és (IIIb) általános képletű vegyületek reagáltatásával analóg módon hajthatjuk végre.

A (IIIb) általános képletű vegyületeket könnyen állíthatjuk elő oly módon, hogy valamely (IVa) általános képletű vegyületet egy (X) általános képletű vegyülettel reagáltatunk. A reakciót pl. dietil-éterben vagy tetrahydrofuranban, előnyösen aprotikus dipoláros oldószer jelenlétében, kb.  $-80^\circ C$ -on, majd  $0^\circ C$  körüli hőmérsékleten végezzük el.

25  
30

Az (V) általános képletű vegyületeket könnyen állíthatjuk elő oly módon, hogy egy fentiek szerint előállított (IIIa) általános képletű vegyületet – ahol E jelentése  $-C\equiv C-$ , B és D jelentése  $-CH_2-CH_2-$  és  $R_{12}$  jelentése bróm- vagy jód-atom – dimetil-szulfoxidban,  $10^\circ C$  körüli hőmérsékleten, lítium-acetilid/etilén-diamin komplexszel reagáltatunk, majd adott esetben az  $R_{11}$  védőcsoportot lehasítjuk.

35  
40

A (VII) általános képletű vegyületeket könnyen állíthatjuk elő oly módon, hogy deka-1,9-diint valamely (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, szekunder vagy terciér amin (előnyösen trietil-amin) jelenlétében, katalitikus mennyiségű réz(I)jodid és komplex palládium-katalizátor [pl. bisz(trifenil-foszfín)-palládium(II)klorid] hozzáadása mellett, kb.  $0-60^\circ C$ -on, előnyösen  $20^\circ C$  és  $25^\circ C$  közötti hőmérsékleten.

45  
50

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

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

Az összes hőmérséklet korrigálatlan érték.

A termékeket olaj alakjában kapjuk, feltéve, hogy más nem közlünk.

55  
60

Az  $^1H$ -NMR-spektrumokat 60 MHz mellett, a Bruker-cég WP-60 készülékével vettük fel. A spektroszkópiai rezonanciaadatok kémiai eltolódását ppm-ben mértük.

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

A reakciót vékonyrétegekromatográfián az E. Merck (Darmstadt) cég „Kieselgel 60 F 254 HPTLC készlemezei” segítségével követtük nyomon. A felhasznált futatószert a példákban „(DC: .....)” jelzéssel adtuk meg.

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

A nagyteljesítőképességű folyadékkromatografálásnál (HPLC) stacionér fázisként a Macherey-Nagel cég által „Nucleosil C 18 (10 μm)” jelzéssel forgalombahozott kovasavgeélt alkalmaztunk.

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

A kromatográfias kísérleteknél használt futtatószerkezet keverési aránya minden esetben „térfogat/térfogat” részben értendő.

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

#### „A” referencia példa

(Egy 2-oxoalkil-foszonsav-észter és aldehid Wittig-Horner reakciója, az 5-oxo-3E-decén-1-in előállításának példáján.)

26,7 g (2-oxo-heptil)-foszfonsav-dimetil-észter és 500 ml vízmentes tetrahydrofuran oldatát keverés és száraz nitrogén átvezetése közben 68,8 ml n-butillítium-oldattal cseppenként elegyítjük olyan ütemben, hogy a belső hőmérséklet 5 °C fölé ne emelkedjék. Az elegyet 15 percen át keverjük és ugyanezen a hőmérsékleten 5,4 g propionaldehid 250 ml vízmentes dimetoxi-etánnal képezett oldatát csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet egy órán át keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni. Az elegyet ecetsav becsepegtetésével semlegesítjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot éterben felvesszük, az oldatot telített nátrium-hidrogén-karbonát-, illetve nátrium-klorid-oldattal kétszer-kétszer mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott nyersteget két oszlopkromatográfias úton, 5:1 arányú petroléter-éter eleggyel tisztítjuk. 10,82 g cím szerinti vegyületet kapunk.

#### „B” referencia példa

(Kettőskötést és adott esetben hármaskötést tartalmazó keton karbonilcsoportjának redukciója, az 5-hidroxi-3E-decén-1-in előállításának példáján.)

10,51 g 5-oxo-3E-decén-1-in és 175 ml metanolos cérium(III)klorid (0,4 mol/liter) oldatához szobahőmérsékleten, keverés és száraz nitrogén átvezetése közben óvatosan kis részletekben 2,65 g nátrium-bór-hidridet adunk. A reakcióelegyet kb. 30 percen át keverjük, majd 70 ml puffer-oldat (pH 6) hozzáadásával megbontjuk. Az elegyet 250 ml diklór-metánnal és 50 ml telített kálium-nátrium-tartarát-oldattal elegyítjük. A szerves fázist elválasztjuk, a vízes réteget kétszer 50 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és nátrium-klorid-oldattal kétszer-kétszer mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott nyersteget két oszlopkromatográfias úton 2:1 arányú petroléter-éter eleggyel tisztítjuk. 9,81 g cím szerinti vegyületet kapunk.

#### 1 példa

5 3-(11'-hidroxi-hexadec-9'E-én-1',4',7'-triin-1'-il)-benzoészter-metil-észter

10 a) 5-(tercier butil-difenil-szilil-oxi)-3E-decén-1-in 18,2 ml terciér butil-difenil-klor-szilánt 0 °C-on keverés és száraz nitrogén átvezetése közben 8,83 g 5-hidroxi-3E-decén-1-in („B” referencia példa) és 4,77 g imidazol 60 ml vízmentes dimetil-formamid-dal képezett oldatához csepegtetjük. Az adagolás befejeződése után a reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd diklór-metánnal hígítjuk és egymásután vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat oszlopkromatográfias úton 10:1 arányú petroléter-toluol eleggyel tisztítjuk. 19,48 g cím szerinti vegyületet kapunk.

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,63–1,65 (m, 11H), 1,10 (s, 9H), 2,80 (d, 1H), 3,95–4,36 (m, 1H), 5,23–6,33 (m, 2H), 7,05–7,75 (m, 10H).

25 b) 1-(p-toluol-szulfonil-oxi)-9-(tercier butil-difenil-szilil-oxi)-7E-tetradecén-2,5-diin

30 0,316 g magnéziumforgácsból és 0,93 ml etil-bromidból 10 ml vízmentes tetrahydrofuranban száraz nitrogén átvezetése közben Grignard-oldatot készítünk. Az oldathoz keverés közben szobahőmérsékleten 3,91 g 5-(tercier butil-difenil-szilil-oxi)-3E-decén-1-in és 10 ml vízmentes tetrahydrofuran oldatát csepegtetjük olyan ütemben, hogy a hőmérséklet 25 °C fölé ne emelkedjék. Az elegyet további 15 percen át keverjük, a sárga színű oldatot fecskendőbe felszivjuk, majd keverés és száraz nitrogén átvezetése közben 5,92 g 1,4-bisz(p-toluol-szulfonil-oxi)-2-butin [Eglinton G. és tsai: J. Chem. Soc. 3650, /1950/] 15 ml vízmentes tetrahydrofuran-dal képezett, kb. 50 mg réz(I)cianidot is tartalmazó oldatához csepegtetjük, 30 °C-on meg nem haladó hőmérsékleten. A reakcióelegyet további 30 percen át keverjük, majd 20 ml telített ammónium-klorid-oldat és 40 ml éter elegyébe öntjük, a szerves fázist elválasztjuk és a vízes réteget éterrel kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-klorid-oldattal háromszor mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat (7,64 g) oszlopkromatográfias úton, 7:3 arányú petroléter-éter eleggyel tisztítjuk. 2,86 g cím szerinti vegyületet kapunk.

35 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,60–1,60 (m, 11H), 1,10 (s, 9H), 2,43 (s, 3H), 3,05–3,25 (m, 2H), 3,96–4,30 (m, 1H), 4,56–4,73 (t, 2H), 5,16–6,20 (m, 2H), 7,03–7,83 (m, 14H).

40 c) 3-[11'-(tercier butil-difenil-szilil-oxi)-hexadec-9'E-én-1',4',7'-triin-1'-il]-benzoészter-metil-észter

45 I. 1,40 g 3-etinil-benzoészter-metil-észter [J. Org. Chem. 31, 2585 /1966/] 10 ml vízmentes tetrahydrofuranban oldunk. Az oldathoz száraz nitrogén-atmoszférában óvatosan 0–2 °C-on óvatosan 12,79 ml frissen elkészített tetrahydrofurános etil-magnézium-bromid-oldatot (0,833 mol/liter) adunk. A Grignard-oldat hozzáadása után az elegyet jégfürdőben 90 percen át keverjük. A reakcióelegyhez előbb 0,20 g réz(I)-bromidot, majd 30 perc alatt 2,68 g, az 1b) példa szerint előállított termék 16 ml vízmentes tetrahydro-

furánnal képezett oldatát adjuk. [DC: n-hexán/etil-acetát/éter 3:0,1:0,1]. Az elegyhez kb. 2 óra múlva telített ammónium-klorid-oldatot adunk, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat oszlopkromatográfiás úton, n-hexán/etil-acetát/éter 3:0,1:0,1 arányú elegyével tisztítjuk. 1,51 g cfm szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,60–1,53 (m, 11H), 1,10 (s, 9H), 3,16–3,47 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,93–4,30 (m, 1H), 5,20–6,23 (m, 2H), 7,07–8,07 (m, 14H).

A fenti terméket a következőképpen is előállíthatjuk:

ii) 1-hidroxi-6-(tercier butil-difenil-szilil-oxi)-4E-undecén-2-in

6,84 g 5-(tercier butil-difenil-szilil-oxi)-3E-decén-1-int 50 ml vízmentes éterben oldunk és -40 °C-on keverés és száraz nitrogén átvezetése közben 10,9 ml n-butil-lítium-oldattal cseppenként elegyítjük. Az elegyet további 30 percen át keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni. Ezután 1,05 g paraformaldehidet adunk hozzá és 3 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet lehűlni hagyjuk, 20 ml telített ammónium-klorid-oldatba öntjük, 50 ml éterrel hígítjuk és a szerves fázist elválasztjuk. A vizes réteget ismét kiétezzük. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-klorid-oldattal kétszer mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás úton, 3:2 arányú petroléter-éter eleggyel tisztítjuk. 5,74 g cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,53–1,60 (m, 11H), 1,05 (s, 9H), 1,53 (s, 1H), 3,95–4,36 (m, 1H), 4,30 (d, 2H), 5,35–6,20 (m, 2H), 7,13–7,75 (m, 10H).

ii) 1-(p-toluol-szulfonil-oxi)-6-(tercier butil-difenil-szilil-oxi)-4E-undecén-2-in

5,68 g, az i) bekezdés szerint előállított terméket és 2,96 g p-toluol-szulfonsav-kloridot 20 ml vízmentes éterben oldunk és 0 °C-on keverés és száraz nitrogén átvezetés közben 0,99 g porított kálium-hidroxiiddal részletekben elegyítjük. A reakcióelegyet kb. 30 perc alatt szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni és részletekben további 0,53 g kálium-hidroxiidot adunk hozzá. A reakcióelegyet további 2 órán át keverjük, majd szűrjük, vízmentes éterrel mossuk és a szűrletet vákuumban bepároljuk. 7,10 g cím szerinti vegyületet kapunk, amely a további átalakításhoz megfelelő tisztaságú.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,65–1,55 (m, 11H), 1,07 (s, 9H), 2,37 (s, 3H), 3,95–4,30 (m, 1H), 4,76 (d, 2H), 5,13–6,15 (m, 2H), 7,06–7,86 (m, 14H).

iii) 1-jód-6-(tercier butil-difenil-szilil-oxi)-4E-undecén-2-in

7,01 g, az ii) bekezdés szerint előállított termék 25 ml vízmentes acetonnal képezett oldatához keverés és száraz nitrogén átvezetése közben 4,57 g nátrium-jodid és 25 ml vízmentes aceton oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük, majd a reakció lejátszódása után szűrjük, acetonnal mossuk és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot 100 ml éterben és 30 ml vízben felvesszük, az éteres fázist elválasztjuk, vízzel kétszer mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat kromatográfiás úton, kovasav-

gél 60-on (0,063–0,200 mm) 10:1 arányú petroléter-éter eleggyel tisztítjuk. 5,89 g cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,65–1,60 (m, 11H), 1,06 (s, 9H), 3,80 (d, 2H), 3,95–4,30 (m, 1H), 5,23–6,25 (m, 2H), 7,13–7,70 (m, 10H).

iv) 1-(tetrahydro-2'-piranil-oxi)-9-(tercier butil-difenil-szilil-oxi)-7E-tetradecén-2,5-diin

0,243 g magnéziumforgácsból és 0,71 ml etil-brómídból 8 ml vízmentes tetrahydrofuranban készített Grignard-oldathoz szobahőmérsékleten keverés és száraz nitrogén átvezetése közben lassan 1,12 g 3-(tetrahydro-2'-piranil-oxi)-1-propin [Henbest H.B. és tsai: J. Chem. Soc. 3646/1950] és 8 ml vízmentes tetrahydrofuran oldatát csepegtetjük. Az elegyet kb. 45 percen át keverjük, majd kb. 50 mg réz(I)cianidot adunk hozzá. Az elegyhez további 15 perc elteltével 3,45 g 1-jód-6-(tercier butil-dimetil-szilil-oxi)-4E-undecén-2-in és 6,5 ml vízmentes tetrahydrofuran oldatát csepegtetjük (DC: n-hexán/etil-acetát 6:1). A reakcióelegyhez kb. 2 óra elteltével 10 ml telített ammónium-klorid-oldatot adunk és az elegyet éterrel többször extraháljuk. A szerves fázist telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajból (2,80 g) oszlopkromatográfiás úton, 6:1 arányú n-hexán/etil-acetát eleggyel 1,81 g tiszta olajos cím szerinti vegyületet készítünk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,60–1,95 (m, 17H), 1,06 (s, 9H), 3,16–3,40 (m, 2H), 3,40–4,25 (m, 3H), 4,10–4,30 (m, 2H), 4,60–4,83 (m, 1H), 5,16–6,20 (m, 2H), 7,10–7,73 (m, 10H).

v) 1-hidroxi-9-(tercier butil-difenil-szilil-oxi)-7E-tetradecén-2,5-diin

1,74 g, a iv) bekezdés szerint előállított termék és 0,08 g piridinium-toluol-4-szulfonát 25 ml vízmentes etanollal képezett oldatát száraz nitrogén átvezetése közben 2 órán át 55 °C-os fürdőhőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot 2:1 arányú petroléter-éter eleggyel kromatografáljuk. 1,25 g cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,60–1,70 (m, 12H), 1,06 (s, 9H), 3,16–3,40 (m, 2H), 4,05–4,36 (m, 3H), 5,23–6,23 (m, 2H), 7,15–7,75 (m, 10H).

vi) 1-bróm-9-(tercier butil-difenil-szilil-oxi)-7E-tetradecén-2,5-diin

1,24 g 1-hidroxi-9-(tercier butil-difenil-szilil-oxi)-7E-tetradecén-2,5-diint és 1,42 g trifetilfoszfint 15 ml vízmentes diklór-metánban oldunk. Az oldatot 0 °C-on keverés és száraz nitrogén átvezetése közben részletekben 1,79 g tetrabrom-metánt adunk. A reakcióelegyet egy órás keverés után kovasavgél 60-on (0,063–0,200 mm) kromatografáljuk és n-hexánnal eluáljuk. Az oldatot vákuumban bepároljuk, a maradékot oszlopkromatografálással 20:1 arányú n-hexán/éter eleggyel tisztítjuk. 1,20 g olajos cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,60–1,60 (m, 11H), 1,06 (s, 9H), 3,23–3,43 (m, 2H), 3,80–3,96 (t, 2H), 3,93–4,33 (m, 1H), 5,23–6,25 (m, 2H), 7,15–7,75 (m, 10H).

vii) az 1cI) példában ismertetett eljárással analóg módon 2,90 g 3-etinil-benzoészter-metil-észter, 380 g 1-bróm-9-(tercier butil-difenil-szilil-oxi)-7E-tetradecén-2,5-diin és 0,25 g réz(I)cianid reagáltatásával 2,28 g olajos terméket nyerünk, amelynek spektroszkóp-



piai rezonancia adatai az 1c) példa szerint előállított termék megfelelő értékeivel azonosak.

A fenti eljárásnál a bróm-vegyület helyett a megfelelő jód-vegyületet is felhasználhatjuk, amelyet a bróm-vegyületből az 1c) példában ismertetett eljárással analóg módon vízmentes acetóban nátrium-jodiddal történő reagáltatással állítunk elő. 0,93 g 3-etinil-benzoészter, 1,32 g 1-jód-9-(tercier-butil-difenil-szilil-oxi)-7E-tetradecén-2,5-diin és 0,17 g réz(I)cianid reakciójával 0,59 g olajos terméket kapunk, amelynek spektroszkópiái rezonancia adatai megegyeznek az 1c) példa szerint előállított termék megfelelő értékeivel.

d) 3-(11'-hidroxihexadec-9'E-én-1',4',7'-triin-1'-il)-benzoészter

1,34 g, az 1c) példa szerint előállított terméket száraz nitrogén-atmoszférában 15,5 ml 2%-os metanolos klór-hidrogén-oldattal elegyítünk és szobahőmérsékleten teljes oldódásig keverjük (DC: n-hexán/éter 1:1). Az oldatot etil-acetáttal hígítjuk és egymásután telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mosuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Az olajos maradékot oszlopkromatográfiás úton 1:1 arányú n-hexán/éter eleggyel tisztítjuk. 0,59 g cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,67–1,80 (m, 11H), 3,07–3,50 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,97–4,27 (m, 1H), 5,37–6,27 (m, 2H), 7,07–8,07 (m, 4H).

#### 2. példa

3-(11'-hidroxihexadeca-1'Z,4'Z,7'Z,9'E-tetraén-1'-il)-benzoészter

0,29 g, az 1. példa szerint előállított terméket 8 ml vízmentes etanolban oldunk, 0,1 ml frissen desztillált kinolint adunk hozzá, majd 0,095 g, kalcium-karbonátra lecsapott palládium (5% palládiumtartalom, ólommal mérgezett „Lindlar”-katalizátor) jelenlétében hidrogénezzük. Szobahőmérsékleten és normál nyomáson lassan 55 ml hidrogént vesz fel, majd a hidrogénfelvételt leáll. A katalizátort leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot kovasav-gél-oszlopon (kovasav-gél 60, 0,063–0,020 mm) kromatografáljuk és 1:1 arányú n-hexán/éter eleggyel eluáljuk. 0,22 g terméket kapunk, amelyet HPLC úton, 85:15 arányú metanol-víz eleggyel szétválasztunk. 0,14 g cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,57–1,63 (m, 11H), 1,60 (s, 1H), 2,60–3,10 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,80–4,17 (m, 1H), 5,00–6,53 (m, 8H), 7,15–7,85 (m, 4H).

#### 3. példa

3-(11'-hidroxihexadeca-1'Z,4'Z,7'Z,9'E-tetraén-1'-il)-benzoészter

0,10 g, a 2. példa szerint előállított termék 1 ml metanolal és 1 ml tetrahydrofuránnal képezett oldathoz 1,08 ml vizes lítium-hidroxid-oldatot (1 mol/liter) adunk (DC: éter). A reakcióelegyet 18 óra múlva vákuumban messzemenően bepároljuk, a maradékot 2 ml vízzel hígítjuk, jegesvízes hűtés közben híg sósavval pH 3–4 értékre savanyítjuk és éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített éteres extraktumokat vízzel kétszer mossuk, nátrium-szulfát felett

szárítjuk és bepároljuk. 0,086 g cím szerinti vegyületet kapunk.

5 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,43–1,73 (m, 11H), 2,12–3,13 (m, 4H), 3,83–4,37 (m, 1H), 4,90–6,17 (m, 8H), 6,77–8,10 (m, 4H).

#### 4. példa

10 3-(11'-ciklohexil-11'-hidroxidec-9'E-én-1',4',7'-triin-1'-il)-benzoészter

a) 5-ciklohexil-5-oxo-3E-pentén-1-in

Az „A” referencia példával analóg módon 15,88 g (2-ciklohexil-2-oxo-etil)-foszfonsav-dimetil-észter, 38,8 ml n-butillítium-oldat és 3,06 g propionaldehid (75%-os toluolos oldat) reakciójával 7,78 g cím szerinti vegyületet állítunk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,07–2,10 (m, 10H), 2,20–2,77 (m, 1H), 3,31 (d, 1H), 6,53–6,77 (m, 2H).

20 b) 5-ciklohexil-5-hidroxidec-3E-pentén-1-in

A „B” referencia példával analóg módon 7,62 g 5-ciklohexil-5-oxo-3E-pentén-1-in, 117,5 ml metanolos cérium(III)klorid-oldat (0,4 mol/liter) és 1,78 g nátrium-bór-hidrid reakciójával 7,06 g cím szerinti vegyületet állítunk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,65–2,03 (m, 11H), 1,60 (s, 1H), 2,87 (d, 1H), 3,77–4,05 (m, 1H), 5,43–6,43 (m, 2H).

c) 5-ciklohexil-5-(tercier butil-difenil-szilil-oxi)-3E-pentén-1-in

Az 1a) példában ismertetett eljárással analóg módon 6,95 g 5-ciklohexil-5-hidroxidec-3E-pentén-1-in, 13,2 ml terciér butil-difenil-klór-szilán és 3,46 g imidazol reakciójával, oszlopkromatografálás és 7:3 arányú petroléter-éter eleggyel végzett eluálás után 13,80 g cím szerinti vegyületet kapunk.

35 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,65–1,90 (m, 11H), 1,10 (s, 9H), 2,75 (d, 1H), 3,77–4,07 (m, 1H), 5,07–6,30 (m, 2H), 7,13–7,70 (m, 10H).

d) 1-p-toluol-szulfonil-oxi-9-ciklohexil-9-(tercier butil-difenil-szilil-oxi)-7E-nonén-2,5-diin

Az 1b) példában ismertetett eljárással analóg módon 4,84 g, a 4c) példa szerint előállított termék, 12 ml frissen készített tetrahydrofurános etil-magnézium-bromid-oldat (1,25 mol/liter) és 7,10 g 1,4-bisz(p-toluol-szulfoniloxi)-2-butin reakciójával 3,23 g cím szerinti vegyületet állítunk elő.

45 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,67–1,90 (m, 11H), 1,06 (s, 9H), 2,40 (s, 3H), 3,00–3,20 (m, 2H), 3,77–4,03 (m, 1H), 4,67 (t, 2H), 5,03–6,15 (m, 2H), 7,10–7,83 (m, 14H).

e) 3-(11'-ciklohexil-11'-(tercier butil-difenil-szilil-oxi)-undec-9'E-én-1',4',7'-triin-1'-il)-benzoészter

Az 1c) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,60 g 3-etinil-benzoészter, 12 ml frissen elkészített tetrahydrofurános etil-magnézium-bromid-oldat (0,83 mol/liter), 0,23 g réz(I)bromid és 3,13 g, a 4d) példa szerint előállított termék reakciójával 1,59 g cím szerinti vegyületet állítunk elő.

55 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,67–1,83 (m, 20H), 3,13–3,43 (m, 4H), 3,73–4,00 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,05–6,15 (m, 2H), 7,05–8,03 (m, 14H).

f) 3-(11'-ciklohexil-11'-hidroxidec-9'E-én-1',4',7'-triin-1'-il)-benzoészter

60 1,23 g, a 4e) példa szerint előállított terméket a



4e) példában ismertetett eljárással analóg módon 14 ml 5%-os metanolos klór-hidrogén-oldattal reagáltatunk. 0,48 g cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,75–1,97 (m, 11H), 1,53 (s, 1H), 3,13–3,43 (m, 4H), 3,63–3,97 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 5,37–6,28 (m, 2H), 7,07–8,03 (m, 4H).

## 5. példa

3-(11'-ciklohexil-11'-hidroxi-undeka-1'Z,4'Z,7'Z,9'E-tetraén-1'-il)-benzoesav-metil-észter

0,337 g, a 4. példa szerint előállított terméket a 2. példában ismertetett eljárással analóg módon alkoholos, kinolintartalmú oldatban 0,084 g, kalcium-karbonátra felvitt palládium (5% palládiumtartalmú, ólommal mérgezett) jelenlétében hidrogénezünk. HPLC tisztítás (85:15 arányú metanol-víz elegy) után 0,182 g cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,75–2,10 (m, 12H), 2,67–3,23 (m, 4H), 3,67–3,97 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 5,03–6,57 (m, 8H), 7,20–7,90 (m, 4H).

## 6. példa

4-(11'-hidroxi-hexadec-9'E-én-1',4',7'-triin-1'-il)-benzoesav-metil-észter

a) 4-[11'-(tercier butil-difenil-szilil-oxi)-hexadec-9'E-én-1',4',7'-triin-1'-il]-benzoesav-metil-észter

Az 1cI) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,28 g 4-etinil-benzoesav-metil-észter [J. Org. Chem. 46, 2280 /1981/], 9,6 ml frissen készített tetrahidrofurános etil-magnézium-bromid-oldat (0,83 mólliter), 0,18 g réz(II)bromid és 2,45 g, az 1b) példa szerint készített 1-(p-toluol-szulfonil-oxi)-9-(tercier butil-difenil-szilil-oxi)-7E-tetradecén-2,5-diin reagáltatásával 1,35 g cím szerinti vegyületet állítunk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,60–1,60 (m, 11H), 1,07 (s, 9H), 3,17–3,47 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,90–4,30 (m, 1H), 5,20–6,20 (m, 2H), 7,07–7,97 (m, 14H).

b) 4-(11'-hidroxi-hexadec-9'E-én-1',4',7'-triin-1'-il)-benzoesav-metil-észter

Az 1d) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,20 g, a 6a) példa szerint készített termékből 14 ml 2%-os metanolos klór-hidrogén-oldattal 0,49 g cím szerinti vegyületet állítunk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,75–1,75 (m, 12H), 3,23–3,53 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,95–4,33 (m, 1H), 5,47–6,33 (m, 2H), 7,33–8,10 (m, 4H).

## 7. példa

4-(11'-hidroxi-hexadeca-1'Z,4'Z,7'Z,9'E-tetraén-1'-il)-benzoesav-metil-észter

0,272 g, a 6. példa szerint előállított terméket a 2. példában ismertetett eljárással analóg módon alkoholos kinolintartalmú oldatban 0,068 g, ólommal mérgezett és kalcium-karbonátra felvitt palládium-katalizátor (palládiumtartalom 5%) jelenlétében hidrogénezünk. HPLC tisztítás után (85:15 arányú metanol-víz elegy) 0,152 g cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,63–1,73 (m, 12H), 2,70–3,20 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,95–4,25 (m, 1H),

5,07–6,63 (m, 8H), 7,10–8,05 (m, 4H).

5

8. példa

3-(11'-hidroxi-11'-metil-hexadeca-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-metil-észter

10

a) 3-metil-3-(tetrahidro-2'-piranil-oxi)-okt-1-in  
5,61 g 3-metil-okt-1-in-3-ol [J. Am. Chem. Soc. 76, 4446 /1954/] és 4,4 ml frissen desztillált 3,4-dihidro-pirán 40 ml vízmentes diklór-metánnal képezett elegyéhez 0 °C-on keverés és száraz nitrogén átvezetése közben 0,019 g p-toluol-szulfonsav-hidrátot adunk. A reakcióelegyhez 2 óra múlva 0,80 g porított kálium-karbonátot adunk és további egy órán át keverjük, miközben a hőmérséklet 20 °C-ra emelkedik. Az elegyet szűrjük, a csapadékot diklór-metánnal mossuk, a szűrletet vákuumban bepároljuk és a maradékot oszlopkromatográfiás úton, 5:1 arányú petroléter-éter eleggyel tisztítjuk. 7,91 g cím szerinti vegyületet kapunk.

15

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,70–2,25 (m, 20H), 2,43 (s, 1H), 3,23–4,13 (m, 2H), 4,90–5,17 (m, 1H).

20

b) 1-brom-9-metil-9-(tetrahidro-2'-piranil-oxi)-tetradec-7-in

25

6,73 g, a 8a) példa szerint készített termék és 60 ml tetrahidrofurán oldatához –78 °C és –70 °C közötti hőmérsékleten száraz nitrogénben 45 perc alatt 18,8 ml n-butillítium-oldatot csepegtetünk. Az elegyet 60 percen át jégfürdőn keverjük, majd előbb 13,85 ml 1,6-dibrom-hexánt és utána 15 ml vízmentes hexametil-foszforsav-triamidot csepegtetünk. Az elegyet 60 percen át jégfürdőn keverjük, majd előbb 13,85 ml 1,6-dibrom-hexánt és utána 15 ml vízmentes hexametil-foszforsav-triamidot csepegtetünk hozzá. A hűtőfürdőt 5 óra múlva eltávolítjuk, majd amikor a reakcióelegy 0 °C-ra felmelegedett, 60 ml telített ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá, éterral extraháljuk, az extraktumot ammónium-klorid-oldattal többször mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás úton 15:1 arányú petroléter-diizopropiléter eleggyel tisztítjuk. 7,79 g cím szerinti vegyületet kapunk.

30

35

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,67–2,37 (m, 30H), 3,20–3,50 (t, 2H), 3,23–4,13 (m, 2H), 4,87–5,10 (m, 1H).

40

c) 3-[11'-(tetrahidropiranil-2''-oxi)-11'-metil-hexadeca-1',9'-diin-1'-il]-benzoesav-metil-észter

45

A 8b) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,60 g 3-etinil-benzoesav-metil-észter, 6,25 ml n-butillítium-oldat és 1,94 g, a 8b) példa szerint előállított termék 6,2 ml hexametil-foszforsav-triamid jelenlétében végzett reakciójával, oszlopkromatográfiás tisztítás után (5:1 arányú petroléter-éter elegy) 1,61 g cím szerinti vegyületet állítunk elő.

50

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,60–1,97 (m, 25H), 1,50 (s, 3H), 2,03–2,55 (m, 4H), 3,20–4,13 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,90–5,13 (m, 1H), 7,07–8,00 (m, 4H).

55

d) 3-(11'-hidroxi-11'-metil-hexadeca-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-metil-észter

Az 1cIIc) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,56 g, a 8c) példa szerint előállított termék és 0,084 g piridinium-toluol-4-szulfonát reakciójával, oszlopkromatográfiás tisztítás (3:2 arányú n-hexán/éter elegy) után 1,07 g cím szerinti vegyületet állítunk elő.

60

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,67–1,93 (m, 23H), 2,00–2,55 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 7,07–8,00 (m, 4H).

## 9. példa

3-(11'-hidroxi-11'-metil-hexadeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav és nátriumsója

A 3. példában ismertetett eljárással analóg módon 0,84 g, a 8. példa szerint előállított terméket 11 ml vizes lítium-hidroxid-oldattal (1 mól/liter) reagáltatunk, majd megsavanyítjuk és feldolgozzuk. Olaj alakjában 0,775 g szabad savat kapunk, amelyet vízben emulgeálunk és keverés közben a pH-t 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal 7-re állítjuk be (kb. 21,1 ml). Fagyasztvaszárítás után fehér kristályok alakjában 0,78 g nátriumsót kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): 0,67–1,73 (m, 22H), 2,00–2,50 (m, 4H), 6,97–7,90 (m, 4H).

## 10. példa

4-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-metil-észter

a) 1-brom-9-(tetrahydro-2'-piranil-oxi)-non-7-in

A 8b) példában ismertetett eljárással analóg módon 5,0 g 3-(tetrahydro-2'-piranil-oxi)-1-propin, 22,31 ml n-butillítium-oldat és 16,3 ml 1,6-dibrom-hexán 32,0 ml vízmentes hexametil-foszfor-sav-triamid jelenlétében végzett reakciójával, oszlopkromatográfiás tisztítás után [10:1 arányú n-hexán/éter elegy] 8,23 g cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,16–2,43 (m, 14H), 3,20–3,50 (m, 2H), 3,52–4,10 (m, 2H), 4,61–4,90 (m, 1H).

b) 11-(tetrahydro-2'-piranil-oxi)-undeka-1,9-diin

1,32 g lítium-acetilid/etilén-diamin komplex főlé 7,5 ml vízmentes dimetil-szulfoxidot öntünk és száraz nitrogén-atmoszférában szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük. A 8 °C-ra hűtött elegyhez 8–9 °C-os hőmérsékleten lassan 3,01 g, a 10a) példa szerint előállított brom-vegyületet csepegtetünk, majd a hűtőfűdőt eltávolítjuk és szobahőmérsékleten egy órán át keverjük. Ezután 5 ml telített ammónium-klorid-oldattal elegyítjük, éterrel többször extraháljuk, az egyesített extraktumokat telített ammónium-klorid-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal kétszer-kétszer mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (1:1 arányú petroléter-éter elegy) után 2,34 g cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,10–1,73 (m, 14H), 1,74–1,99 (t, 1H), 2,01–2,47 (m, 4H), 3,40–4,10 (m, 2H), 4,11–4,33 (m, 2H), 4,67–4,87 (m, 1H).

c) 4-[11'-(tetrahydro-2''-piranil-oxi)-1',9'-diin-1'-il]-benzoesav-metil-észter

11,50 g, a 10b) példa szerint előállított terméket és 12,10 g 4-jód-benzoesav-metil-észtert 70 ml, kálium-hidroxidtól desztillált trietil-aminban oldunk és keverés közben 0,982 g bisz(trifenil-foszfin)palládium(II)kloridot és 0,430 g réz(I)-jodidot adunk hozzá. (DC: 2:1 arányú petroléter-éter elegy). A reakció lejárás után az elegyet éterrel hígítjuk, szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajos terméket oszlopkromatográfiás úton, 2:1

arányú petroléter-éter eleggyel tisztítjuk. 15,31 g cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,23–2,03 (m, 14H), 2,04–2,67 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,33–4,07 (m, 2H), 4,07–4,37 (m, 2H), 4,67–4,87 (m, 1H), 7,13–8,03 (m, 4H).

d) 4-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-metil-észter

Az 1c) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,30 g, a 10c) példa szerint előállított vegyület, 25 ml etanol és 0,086 g piridinium-toluol-4-szulfonát reakciójával, oszlopkromatográfiás tisztítás (1:1 arányú petroléter-éter elegy) után 0,839 g cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,16–1,93 (m, 8H), 1,98–2,67 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 4,03–4,37 (m, 2H), 7,06–8,01 (m, 4H).

## 11. példa

4-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-N-metil-benzhidroxámsav

0,179 g N-metil-hidroxil-amin-hidroklorid és 3,5 ml vízmentes metanol szuszpenziójához jégűtés közben 1,07 ml metanolos kálium-hidroxid-oldatot (3 mól/liter) csepegtetünk, majd 90 perces keverés után 0,321 g, a 10. példa szerint előállított észter 1 ml metanollal képezett oldatát csepegtetjük hozzá. A hűtőfűdőt eltávolítjuk (DC: 4:0,5 arányú etil-acetát/metanol elegy). A reakció lejárás után a metanolt vákuumban eltávolítjuk, a maradékhoz 4 ml jegesvizet adunk, híg sósavval pH 2–3 értékre savanyítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A visszamaradó nyerterméket oszlopkromatográfiás úton, 4:0,5 arányú etil-acetát/metanol eleggyel tisztítjuk. 0,182 g cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,27–1,93 (m, 8H), 2,01–2,56 (m, 4H), 3,40 (s, 3H), 4,07–4,33 (m, 2H), 7,20–7,56 (m, 4H).

## 12. példa

2-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-metil-észter

a) 2-[11'-(tetrahydro-2''-piranil-oxi)-undeka-1',9'-diin-1'-il]-benzoesav-metil-észter

A 10c) példában ismertetett eljárással analóg módon 2,112 g 2-jód-benzoesav-metil-észter, 2,0 g, a 10b) példa szerint előállított termék, 0,076 g réz(I)-jodid és 0,168 g bisz(trifenil-foszfin)palládium(II)klorid reakciójával 2,52 g cím szerinti vegyületet állítunk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,16–1,94 (m, 14H), 1,96–2,67 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,33–4,10 (m, 2H), 4,10–4,42 (m, 2H), 4,60–4,83 (m, 1H), 7,03–7,93 (m, 4H).

b) 2-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-metil-észter

Az 1c) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,025 g, a 12a) példa szerint előállított vegyület és 0,066 g piridinium-toluol-4-szulfonát 20 ml metanolban végzett reakciójával, majd oszlopkroma-

tografálással (2:1 arányú éter-petroléter elegy) 0,698 g cím szerinti vegyületet állítunk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,20–1,90 (m, 8H), 1,23–2,70 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 4,03–4,37 (m, 2H), 7,08–7,90 (m, 4H).

### 13. példa

3-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-metil-észter

a) 3-(8'-bróm-okt-in-1'-il)-benzoesav-metil-észter  
A 8b) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,60 g 3-etinil-benzoesav-metil-észter, 6,25 ml n-butillítium-oldat, 4,6 ml 1,6-dibróm-hexán és 5 ml vízmentes hexametil-foszorsav-triamid reakciójával, majd oszlopkromatográfiás tisztítással [30:1 arányú n-hexán/etil-acetát/éter elegy] 2,23 g cím szerinti vegyületet állítunk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,33–2,17 (m, 8H), 2,23–2,60 (m, 2H), 3,27–3,53 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 7,07–8,03 (m, 4H).

b) 3-(8'-jód-okt-in-1'-il)-benzoesav-metil-észter  
Az 1cIiii) példában ismertetett eljárással analóg módon 2,20 g, a 13a) példa szerint előállított termék és 3,06 g acetonos nátrium-jodid-oldat reakciójával, majd a reakcióelegy feldolgozásával (kromatografálás nélkül 2,39 g cím szerinti vegyületet állítunk elő, a további átalakításhoz megfelelő tisztaságú enyhén sárga olaj formájában).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,23–2,10 (m, 8H), 2,23–2,55 (m, 2H), 3,03–3,30 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 7,07–8,00 (m, 4H).

c) 3-[11'-(tetrahydro-2''-piranil-oxi)-undeka-1',9'-diin-1'-il]-benzoesav-metil-észter

I. A 8b) példában ismertetett eljárással analóg módon 0,79 g 3-(tetrahydro-2''-piranil-oxi)-prop-1-in 17 ml vízmentes tetrahydrofuránnal képezett oldatát 3,5 ml n-butillítium-oldattal és 1,04 g 3-(8'-jód-okt-in-1'-il)-benzoesav-metil-észternek 3 ml vízmentes tetrahydrofuránnal és 5 ml vízmentes hexametil-foszorsav-triamiddal képezett oldatával reagáltatjuk. Oszlopkromatografálás (5:1 arányú petroléter-éter elegyvel) után 0,78 g cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,30–1,93 (m, 14H), 2,00–2,53 (m, 4H), 3,20–4,13 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,10–4,27 (m, 2H), 4,67–4,83 (m, 1H), 7,05–7,97 (m, 4H).

A fenti terméket a következőképpen is előállíthatjuk:

II. A 8b) példában ismertetett eljárással analóg módon 0,72 g 3-etinil-benzoesav-metil-észter, 2,80 ml n-butillítium-oldat, 0,68 g, a 10a) példa szerint előállított termék és 4 ml vízmentes hexametil-foszorsav-triamid reakciójával, oszlopkromatografálás után [lásd 13cI) példa] 0,56 g terméket kapunk, amely azonos spektroszkópiai rezonancia adatokkal rendelkezik.

III. A 10c) példában ismertetett eljárással analóg módon 0,579 g 11-(tetrahydro-2''-piranil-oxi)-undeka-1,9-diin, 0,61 g 3-jód-benzoesav-metil-észter, 0,033 g bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)klorid és 0,01 g rész(I)jodid reakciójával, majd a 10c) példa szerint végrehajtott feldolgozással 0,794 g azonos terméket állítunk elő.

d) 3-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-

-metil-észter

Az 1cIIv) példában ismertetett eljárással analóg módon 2,03 g, a 13c) példa szerint előállított termék és 0,133 g piridinium-toluol-4-szulfonát 50 ml etanolban végzett reakciójával, majd oszlopkromatografálással (1:1 arányú n-hexán-éter elegy) 1,39 g cím szerinti vegyületet állítunk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,30–1,90 (m, 9H), 2,07–2,60 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 4,07–4,37 (m, 2H), 7,10–8,07 (m, 4H).

A fenti terméket a 14. példában foglaltak szerint is előállíthatjuk.

### 14. példa

a) Undeka-2,10-diin-1-ol

3,24 g deka-1,9-diin és 300 ml vízmentes tetrahydrofurán oldatát –40 °C-os keverés és száraz nitrogén átvezetése közben egy óra alatt 59,4 ml n-butillítium-oldattal cseppenként elegyítjük, az elegyet egy órán át keverjük, miközben a hőmérsékletet 0 °C-ra hagyjuk emelkedni. Ezután 6,00 g paraformaldehidet adunk hozzá és visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk (DC: 3:2 arányú petroléter-éter elegy). A reakció lejárás után telített ammónium-klorid-oldat hozzáadásával megbontjuk és éterrel többször extraháljuk. Az éteres fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajos maradékot oszlopkromatográfiás úton, 3:2 arányú petroléter-éter eleggyel tisztítjuk. 8,27 g cím szerinti vegyületet kapunk, kezdetben folyékony, hűtőszekrényben fokozatosan megszilárduló anyag alakjában. Op.: 25 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,27–1,80 (m, 9H), 1,85–2,00 (t, 1H), 2,00–2,40– (m, 4H), 4,10–4,30 (t, 2H).

A fenti terméket oly módon is előállíthatjuk, hogy a 10b) példa szerint előállított vegyületből a tetrahidropiranil-csoportot lehasítjuk.

b) 3-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-metil-észter

A 10c) példában ismertetett eljárással analóg módon 3,29 g undeka-2,10-diin-1-ol, 5,24 g 3-jód-benzoesav-metil-észter, 0,283 g bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)kloridot és 0,086 g réz(I)jodidot reagáltatunk. Oszlopkromatografálás (3:2 arányú n-hexán/éter elegy) után 4,96 g olajos terméket kapunk, amelynek spektroszkópiai rezonancia adatai megegyeznek a 13d) példa szerint előállított vegyület megfelelő értékeivel.

### 15. példa

3-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-n-hexil-észter

a) 3-jód-benzoesav-n-hexil-észter

1,00 g 3-jód-benzoil-klorid fölé 2,35 ml 1-hexanol öntünk és a reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot közvetlenül kovasavgéll 60-ai (0,063–0,200) bevonat zsugorított rétegre visszűk fel és 8:1 arányú petroléter-éter eleggyel eluáljuk. Az eluátumot bepároljuk, a végén olajszivattyúval előidézett vákuumban. 1,09 g cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,70–2,03 (m, 11H), 4,10–4,40 (t, 2H), 6,93–8,33 (m, 4H).

b) 3-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-n-hexil-észter

A 10c) példában ismertetett eljárással analóg módon 0,164 g undeka-2,10-diin-1-olt, 0,332 g 3-jód-benzoesav-n-hexil-észtert, 0,014 g bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)kloridot és 0,004 g réz(I)jodidot reagáltatunk. Oszlopkromatografálás (3:2 arányú n-hexán/éter elegy) után 0,298 g cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,73–2,05 (m, 20H), 2,00–2,57 (m, 4H), 4,07–4,40 (m, 4H), 7,05–8,00 (m, 4H).

## 16. példa

3-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-N-metil-benzhidroxámsav

a) 3-jód-N-metil-benzhidroxámsav

8,39 g 3-jód-benzoil-kloridot 30 ml tetrahidrofurán és 15 ml víz elegyében oldunk és keverés közben 0 °C-on részletekben 2,22 g N-metil-hidroxil-amint adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni és 3 órán át keverjük. Az elegyet többször extraháljuk, az extraktumot vízzel kétszer mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot 1:2 arányú n-hexán/éter elegyben felvesszük és hűtőszekrényben állni hagyjuk. Fehér kristályok alakjában 6,45 g cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 97–99 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3,35 (s, 3H), 6,90–7,87 (m, 5H).

b) 3-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-N-metil-benzhidroxámsav

0,17 g undeka-2,10-diin-1-ol, 0,287 g 3-jód-N-metil-benzhidroxámsav, 0,015 g bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)klorid és 0,004 g réz(I)jodid elegyét a 10c) példában ismertetett eljárással analóg módon reagáltatjuk. A nyers terméket HPLC úton, 65:35:5:2 arányú metanol/víz/tetrahidrofurán/foszfat-puffer (pH 5) elegy segítségével tisztítjuk. Viasszerű massza alakjában 0,23 g cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,27–1,85 (m, 8H), 2,00–2,75 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,87–4,13 (m, 2H), 4,73–5,00 (t, 1H), 7,17–7,57 (m, 4H), 9,80 (s, 1H).

## 17. példa

3-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-piperidid

a) 3-jód-benzoesav-piperidid

0,90 g 3-jód-benzoil-kloridot keverés közben jég-hűtés mellett 6,8 ml piperidinbe csepegtetünk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át állni hagyjuk, majd vákuumban bepároljuk és a maradékot kavasgél 60-on (0,063–0,200 mm) kromatografáljuk és 1:1 arányú petroléter-éter eleggyel eluáljuk. 0,97 g cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,40–1,80 (m, 6H), 3,20–3,70 (m, 4H), 6,85–7,73 (m, 4H).

b) 3-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-piperid

0,12 g undeka-2,10-diin-1-olt, 0,23 g 3-jód-benzoesav-piperididet, 0,011 g bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)kloridot és 0,003 g réz(I)jodidot a 10c) példá-

ban ismertetett eljárással analóg módon reagáltatunk. Oszlopkromatografálás (1:3 arányú n-hexán/éter eleggyel) után 0,198 g cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,23–1,90 (m, 15H), 2,03–2,57 (m, 4H), 3,17–3,80 (m, 4H), 4,07–4,30 (m, 2H), 7,07–7,43 (m, 4H).

## 18. példa

3-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-etil-észter

A 10c) példában ismertetett eljárással analóg módon 0,205 g undeka-2,10-diin-1-olt, 0,018 g bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)klorid és 0,005 g réz(I)-jodid jelenlétében 0,345 g 3-jód-benzoesav-etil-észterrel reagáltatunk. Oszlopkromatografálás (1:1 arányú n-hexán/éter eleggyel) után 0,315 g cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,10–1,80 (m, 12H), 2,00–2,60 (m, 4H), 4,03–4,50 (m, 4H), 7,03–8,00 (m, 4H).

## 19. példa

3-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-N,N-dimetil-amid

a) 3-[11'-(tetrahydro-2"-piranil-oxi)-undeka-1',9'-diin-1'-il]-benzoesav-N,N-dimetil-amid

1,581 g 3-jód-benzoesav-N,N-dimetil-amidot (3-jód-benzoil-klorid és dimetil-amin reakciójával, a 17a) példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő) és 1,427 g, a 10b) példa szerint előállított terméket 7,2 ml vízmentes trietil-aminban oldunk, majd 0,054 g réz(I)jodidot és 0,121 g bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)kloridot adunk hozzá. [DC: 3:4 arányú petroléter/etil-acetát elegy]. A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet éterrel hígítjuk, szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatografálás úton, 3:4 arányú petroléter/etil-acetát elegy felhasználásával tisztítjuk. 1,93 g cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,27–1,39 (m, 14H), 2,03–2,60 (m, 4H), 3,03 (s, 6H), 3,23–4,03 (m, 2H), 4,03–4,13 (m, 2H), 4,60–4,90 (m, 1H), 7,04–7,47 (m, 4H).

b) 3-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-N,N-dimetil-amid

Az 1cIIv) példában ismertetett eljárással analóg módon 0,824 g, a 19a) példa szerint előállított terméket 20 ml etanolban 0,055 g piridinium-toluol-4-szulfonáttal reagáltatunk. Oszlopkromatografálás [3:4 arányú petroléter/etil-acetát eleggyel] után 0,571 g cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,30–1,93 (m, 8H), 2,04–2,60 (m, 4H), 3,02 (s, 6H), 4,04–4,37 (m, 2H), 7,10–7,51 (m, 4H).

## 20. példa

3-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-n-propil-észter

a) 3-[11'-(tetrahydro-2"-piranil-oxi)-undeka-1',9'-diin-1'-il]-benzoesav-n-propil-észter

A 19a) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,92 g 3-jód-benzoészav-n-propil-észtert [3-jód-benzoil-klorid és n-propanol reakciójával, a 15a) példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő] és 1,50 g, a 10b) példa szerint előállított terméket 0,057 g réz(I)jodid és 0,126 g bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)klorid jelenlétében 10 ml vízmentes trietil-aminban reagáltatunk. Oszlopkromatografálás [3:1 arányú n-hexán/éter eleggyel] után 2,18 g cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,70–1,23 (m, 3H), 1,23–2,56 (m, 20H), 3,20–4,40 (m, 6H), 4,56–4,93 (m, 1H), 7,07–8,07 (m, 4H).

b) 3-(11'-hidroxil-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoészav-n-propil-észter

Az 1cIIv) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,00 g, a 20a) példa szerint előállított terméket 20 ml metanolban 0,066 g piridinium-toluol-4-szulfonáttal reagáltatunk. Oszlopkromatografálás (2:1 arányú éter-petroléter eleggyel) után 0,746 g cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,80–1,20 (m, 3H), 1,27–2,60 (m, 14H), 3,93–4,40 (m, 4H), 7,10–8,03 (m, 4H).

## 21. példa

3-(11'-hidroxil-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoészav-[N-(2'-dimetil-amino-etil)-amid] és hidrokloridja

a) 3-jód-benzoészav-[N-(2'-dimetil-amino-etil)-amid]

A 17a) példában ismertetett eljárással analóg módon 6,16 ml 2-dimetil-amino-etil-amin 25 ml vízmentes tetrahidrofuránnal képezett oldatát 5,0 g 3-jód-benzoil-klorid és 15 ml vízmentes tetrahidrofuran oldatával reagáltatjuk. Oszlopkromatografálás [4:1 arányú diklór-metán/metanol elegy] után 4,98 g cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,27 (s, 6H), 2,37–2,67 (m, 2H), 3,20–3,63 (m, 2H), 6,67–8,10 (m, 5H).

b) 3-(11'-hidroxil-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoészav-[N-(2'-dimetil-amino-etil)-amid] és hidrokloridja

A 10c) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,51 g undeka-2,10-diin-1-olt és 2,90 g 3-jód-benzoészav-[N-(2'-dimetil-amino-etil)-amid] 0,138 g bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)klorid és 0,058 g réz(I)jodid jelenlétében reagáltatunk. Oszlopkromatografálás után [4:1 arányú diklór-metán/metanol elegy] után 2,46 g cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,30–1,90 (m, 8H), 1,98–2,73 (m, 6H), 2,33 (s, 6H), 3,27–3,63 (m, 2H), 4,13–4,33 (m, 2H), 6,60–7,80 (m, 5H).

1 g fenti vegyületet 5 ml vízmentes dietil-éterben oldunk, majd 2 ml kb. 6%-os éteres klór-hidrogén-oldatot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A hidrokloridot 82–84 °C-on olvadó fehér kristályok alakjában kapjuk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,33–1,83 (m, 8H), 2,04–2,60 (m, 4H), 2,90 (s, 6H), 3,06–3,43 (m, 2H), 3,60–4,10 (m, 2H), 4,15–4,30 (m, 2H), 7,23–8,03 (m, 4H), 8,23–8,67 (m, 1H).

## 22. példa

3-(11'-hidroxil-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzonitril

1,20 g undeka-2,10-diin-1-ol és 1,33 g 3-bróm-

-benzonitril 30 ml vízmentes trimetil-ammónium képezett oldatához 0,105 g bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)kloridot és 0,03 g réz(I)jodidot adunk és a reakcióelegyet 70 °C-os fürdőhőmérsékleten keverjük (DC: 1:1 arányú petroléter-éter elegy). A reakció 6 óra alatt véget ér. A reakcióelegyet 50 ml éterrel hígítjuk, szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatografálás útján tisztítjuk (1:1 arányú petroléter-éter eleggyel). Olaj alakjában 1,31 g cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,20–1,83 (m, 8H), 2,00–2,57 (m, 4H), 4,05–4,33 (m, 2H), 7,07–7,65 (m, 4H).

## 23. példa

a) 13,42 g deka-1,9-diin 200 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldunk. A –78 °C és –70 °C közötti hőmérsékletre hűtött oldathoz egy óra alatt 32 ml n-butillítium-oldatot csepegtetünk, az elegyet hűtőfürdőn 60 percen át keverjük és a deka-1,9-diin ilyen módon kapott monolitikum-vegyületének oldatát 15 perc alatt 7,4 ml ciklohexilaldehid 15 ml vízmentes tetrahidrofuránnal képezett oldatával elegyítjük. A reakcióelegyet 5 óra alatt 0 °C-ra hagyjuk felmelegedni és 50 ml telített ammónium-klorid-oldattal megbontjuk. Az elegyet éterrel extraháljuk, az extraktumot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Oszlopkromatografálás tisztítás (3:1 arányú petroléter-éter eleggyel) után 7,22 g 1-ciklohexil-undeka-2,10-diin-1-olt kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,75–2,40 (m, 25H), 3,90–4,20 (m, 1H).

b) A 10c) példában ismertetett eljárással analóg módon a fenti vegyületet bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)klorid, réz(I)jodid és trietil-amin jelenlétében a megfelelő 3-jód-benzoészav-származékkal reagáltatjuk.

Az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

i) 3-(11'-ciklohexil-11'-hidroxil-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoészav-piperid.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,80–2,00 (m, 26H), 2,05–2,57 (m, 4H), 3,20–3,73 (m, 4H), 3,95–4,17 (m, 1H), 7,07–7,40 (m, 4H).

ii) 3-(11'-ciklohexil-11'-hidroxil-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoészav-morfolid.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,87–2,07 (m, 20H), 2,03–2,60 (m, 4H), 3,35–3,37 (m, 8H), 3,90–4,23 (m, 1H), 7,07–7,43 (m, 4H).

iii) 3-(11'-ciklohexil-11'-hidroxil-undeka-1',9'-diin-1'-il)-N-metil-benzhidroxámsav.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,75–2,05 (m, 20H), 2,05–2,60 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,93–4,20 (m, 1H), 7,13–7,57 (m, 4H).

iv) 3-(11'-ciklohexil-11'-hidroxil-undeka-1',9'-diin-1'-il)-N-metil-N-metoxi-benzoészavamid.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,75–1,90 (m, 20H), 1,95–2,50 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,87–4,13 (m, 1H), 6,93–7,53 (m, 4H).

v) 3-(11'-ciklohexil-11'-hidroxil-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoészav-(N<sup>4</sup>-metil)-piperazid.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,90–2,03 (m, 20H), 2,05–2,53 (m, 11H), 3,30–3,73 (m, 4H), 3,87–4,15 (m, 1H), 7,05–7,37 (m, 4H).

vi) 3-(11'-ciklohexil-11'-hidroxil-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoészav-pirrolidid.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,90–2,50 (m, 28H), 3,15–3,70 (m, 4H), 3,90–4,15 (m, 1H), 7,00–7,37 (m, 4H).

## 24. példa

A 15–19. példában ismertetett eljárással analóg módon a megfelelő kiindulási anyagokból az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

a) 3-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-morfolid,

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,33–1,80 (m, 9H), 2,03–2,55 (m, 4H), 3,37–3,80 (m, 8H), 4,03–4,27 (m, 2H), 7,05–7,40 (m, 4H).

b) 3-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-N-metil-N-metoxi-benzoesavamid,

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,33–1,85 (m, 9H), 2,00–2,60 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 4,00–4,30 (m, 2H), 6,93–7,60 (m, 4H).

c) 3-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-(N<sup>4</sup>-metil)-piperazid és hidrokloridja,

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,33–1,90 (m, 9H), 2,05–2,60 (m, 11H), 3,37–3,80 (m, 4H), 4,10–4,25 (m, 2H), 7,05–7,37 (m, 4H).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (hidroklorid): 1,33–1,90 (m, 9H), 2,03–2,50 (m, 4H), 2,60–4,50 (m, 13H), 7,10–7,40 (m, 4H).

d) 3-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-pirrolidid,

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,33–2,50 (m, 17H), 3,15–3,70 (m, 4H), 4,07–4,23 (m, 2H), 7,10–7,47 (m, 4H).

e) N-[3-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoiil]-hexametilén-imin,

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,33–1,95 (m, 17H), 2,00–2,50 (m, 4H), 3,10–3,70 (m, 4H), 4,05–4,20 (m, 2H), 6,95–7,30 (m, 4H).

f) 3-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-n-pentil-amid

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,63–2,53 (m, 21H), 3,07–3,53 (m, 2H), 3,93–4,13 (m, 2H), 5,60–6,11 (m, 1H), 6,83–7,53 (m, 4H).

g) 3-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-[N,N-di(n-propil)]-amid,

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,41–2,63 (m, 22H), 2,73–3,60 (m, 4H), 3,93–4,27 (m, 2H), 6,83–7,40 (m, 4H).

h) 3-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-N-(2'-hidroxi-etil)-amid

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,13–2,56 (m, 12H), 3,20–3,83 (m, 4H), 3,90–4,33 (m, 2H), 6,20–6,77 (m, 1H), 6,85–7,67 (m, 4H).

i) 3-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-[N,N-di-(2'-hidroxi-etil)]-amid

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,16–2,60 (m, 12H), 2,87–4,20 (m, 10H), 6,87–7,33 (m, 4H).

j) 3-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-[2'-(N,N-dimetil-amino)-etil]-észter és hidrokloridja

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,23–2,87 (m, 14H), 2,33 (s, 6H), 3,95–4,53 (m, 4H), 6,93–8,11 (m, 4H).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (hidroklorid): 1,06–2,53 (m, 12H), 2,77–2,87 (d, 6H), 3,03–3,53 (m, 2H), 3,95–4,20 (m, 2H), 4,47–4,87 (m, 2H), 6,87–7,87 (m, 4H).

k) 3-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-

-(N-metil-N-acetoxi)-amid.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,35–1,80 (m, 9H), 1,93 (s, 3H), 1,90–2,53 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 3,93–4,23 (m, 2H), 6,95–7,40 (m, 4H).

l) 3-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-n-propil-amid

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,70–2,53 (m, 17H), 3,11–3,51 (m, 2H), 3,92–4,20 (m, 2H), 5,51–6,13 (m, 1H), 6,90–7,61 (m, 4H).

m) 3-(11'-hidroxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-[N,N-di-(izopropil)]-amid

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,16–2,51 (m, 24H), 3,37–3,73 (m, 2H), 3,93–4,17 (m, 2H), 6,83–7,27 (m, 4H).

## 25. példa

a) A 23a) példában ismertetett eljárással analóg módon a deka-1,9-diin-monolftium-vegyülete és benzaldehid reakciójával 1-fenil-undeka-2,10-diin-1-olt állítunk elő. A kapott terméket a 10c) példában ismertetett eljárással analóg módon 3-jód-benzoesav-metil-észterrel reagáltatva 3-(11'-hidroxi-11'-fenil-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-metil-észtert állítunk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,33–1,90 (m, 8H), 1,97–2,60 (m, 5H), 3,83 (s, 3H), 5,17–5,43 (m, 1H), 6,95–7,95 (m, 9H).

b) A 15a) példában ismertetett eljárással analóg módon járunk el, azzal a változtatással, hogy benzaldehid helyett anizsaldehidet alkalmazunk. Ilymódon 3-(11'-hidroxi-11'-(4'-metoxi-fenil)-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-metil-észtert kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,30–1,75 (m, 8H), 1,90–2,50 (m, 5H), 3,70 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,57–7,90 (m, 8H).

c) A fenti eljárást azzal a változtatással végezzük el, hogy veratrumaldehidet alkalmazunk. Ilymódon 3-[11'-hidroxi-11'-(3'',4''-dimetoxi-fenil)-undeka-1',9'-diin-1'-il]-benzoesav-metil-észtert állítunk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,30–1,77 (m, 8H), 1,95–2,50 (m, 5H), 3,83 (s, 3H), 3,86 (s, 6H), 5,15–5,40 (m, 1H), 6,53–7,90 (m, 7H).

d) A 25a) példában ismertetett eljárást azzal a változtatással végezzük el, hogy benzaldehid helyett fenoxi-acetaldehidet alkalmazunk. Ilymódon 3-(11'-hidroxi-12'-fenoxi-dodeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-metil-észtert állítunk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,16–1,87 (m, 8H), 1,95–2,56 (m, 4H), 3,77–4,10 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,37–4,73 (m, 1H), 6,43–7,87 (m, 9H).

e) A 25a) példában ismertetett eljárást azzal a változtatással végezzük el, hogy a második lépésben 3-jód-benzoesav-metil-észter helyett a megfelelő n-propil-észtert alkalmazzuk. Ilymódon 3-(11'-hidroxi-12'-fenil-dodeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-n-propil-észtert állítunk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,73–2,53 (m, 17H), 2,83–2,93 (d, 2H), 3,93–4,56 (m, 3H), 6,83–7,93 (m, 9H).

## 26. példa

a) A 23b) példában ismertetett eljárással analóg módon 3-jód-benzoesav-n-propil-észterből kiindulva 3-(deka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-n-propil-észtert állítunk elő. A kapott terméket trietil-aminban oldjuk

és előbb ekvimoláris mennyiségű  $\beta$ -metoxi-propionil-kloridot, majd katalitikus mennyiségű bisz(trifenil-foszfín)-palládium(II)kloridot és réz(II)jodidot adunk hozzá. A kapott 3-(13'-metoxi-11'-oxo-trideka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-n-propil-észtert a „B” referencia példában leírt módon redukálva 3-(11'-hidroxil-13'-metoxi-trideka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-n-propil-észterhez jutunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,77–2,47 (m, 17H), 3,27 (s, 3H), 3,33–3,73 (m, 2H), 3,93–4,53 (m, 5H), 6,87–7,91 (m, 4H).

b) A 26a) példában ismertetett eljárást azzal a változtatással végezzük el, hogy kiindulási anyagként 3-jód-benzoesav-metil-észtert és  $\beta$ -metoxi-propionil-klorid helyett metoxi-acetil-kloridot alkalmazunk. Ily módon 3-(11'-hidroxil-12'-metoxi-dodeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-metil-észtert kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,13–2,60 (m, 12H), 3,16–3,53 (m, 5H), 3,83 (s, 3H), 4,16–4,53 (m, 1H), 6,87–8,87 (m, 4H).

#### 27. példa

a) 1,0 g, a 24f) példa szerint előállított terméket 10 ml vízmentes tetrahydrofuran és 1,13 ml piridin elegyében oldunk és jégűtés közben 1,06 ml ecetsav-anhidridet csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, 20 óra elteltével vákuumban bepároljuk és a maradékot oszlop-kromatográfiás úton (2:1 arányú éter-petroléter elegy) tisztítjuk. Fehér 52 °C-on olvadó kristályok alakjában 0,968 g 3-(11'-acetoxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-n-pentil-amidot kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,67–1,93 (m, 17H), 2,06 (s, 3H), 1,98–2,67 (m, 4H), 3,11–3,56 (m, 2H), 4,43–3,67 (m, 2H), 5,80–6,27 (m, 1H), 6,93–7,67 (m, 4H).

b) A 27a) példában ismertetett eljárást azzal a változtatással végezzük el, hogy kiindulási anyagként a 20), 24g), illetve 24 l) példa szerint előállított terméket alkalmazzuk.

Az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

i) 3-(11'-acetoxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-n-propil-észter,

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,73–2,56 (m, 17H), 1,99 (s, 3H), 3,90–4,27 (m, 2H), 4,30–4,63 (m, 2H), 6,92–7,87 (m, 4H).

ii) 3-(11'-acetoxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-[N,N-di-(n-propil)]-amid,

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,43–2,51 (m, 22H), 2,09 (s, 3H), 2,73–3,47 (m, 4H), 4,33–4,59 (m, 2H), 6,83–7,27 (m, 4H).

iii) 2-(11'-acetoxi-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-(n-metil-N-acetoxi)-amid,

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,30–1,75 (m, 8H), 1,97 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,0–2,5 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 4,5–4,65 (m, 2H), 7,13–7,47 (m, 4H).

A fenti terméket a 16. példa szerint előállított vegyületből, kétszeres moláris mennyiségű piridin és ecetsav-anhidrid felhasználásával, a 27a. példában leírt eljárással állítjuk elő.

#### 28. példa

5 3-(11'-hidroxil-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-piperidid

10 0,447 g 3-(11'-hidroxil-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-metil-észter (a 13. és 14. példa szerint előállított termék) és 2,5 ml metanol oldatához keverés közben 2 ml piperidin 5 ml vízmentes metanollal képezett oldatát adjuk. A reakció lejátszódása után a metanolt vákuumban eltávolítjuk és a maradékot a 11. példában leírt módon dolgozzuk fel. A kapott cím szerinti vegyület spektruma a 17. példa szerint előállított termékével azonos.

#### 29. példa

20 3-(11'-hidroxil-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-[N,N-di-(izopropil)]-amid

25 0,447 g 3-(11'-hidroxil-undeka-1',9'-diin-1'-il)-benzoesav-metil-észter (a 13. és 14. példa szerint előállított termék) és 2,5 ml metanol oldatához keverés közben 2,75 ml di-(izopropil)-amin (7,5 ml vízmentes metanollal képezett oldatát adjuk. A reakció lejátszódása után a metanolt vákuumban eltávolítjuk és a maradékot a 11. példában leírt módon dolgozzuk fel. A kapott cím szerinti vegyület spektruma a 24m) példa szerint előállított termékével azonos.

30

#### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

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

35 A és E jelentése  $C=C$  és B és D jelentése  $-CH_2-$   $-CH_2-$  vagy A, B és D jelentése  $-C\equiv C-$  vagy  $cisz-CH=CH-$  és E jelentése  $transz-CH=CH-$ ,

R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

40 R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos egyenesláncú alkilcsoport, 5–7-tagú cikloalkilcsoport – előnyösen ciklohexilcsoport,  $-(CH_2)_m-O-R_5$  általános képletű csoport, ahol m értéke 1, 2 vagy 3 és

R<sub>3</sub> jelentése metil- vagy etilcsoport, vagy (A) általános képletű csoport, ahol

X jelentése egyesítés,  $-CH_2-$  csoport vagy  $-CH_2-O-$  csoport,

45 R<sub>6</sub> jelentése hidrogénatom vagy metoxycsoport, és n értéke 1 vagy 2,

R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom, acetil- vagy propionilcsoport és

R<sub>4</sub> jelentése  $-COOR_7$  csoport, ahol

50 R<sub>7</sub> jelentése hidrogénatom, gyógyászati alkalmas, előnyösen egyértékű kation, egyenes- vagy elágazóláncú 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy  $-(CH_2)_2-N[(CH_2)_p-CH_3]_2$  képletű csoport – ahol p értéke 0, 1, 2 vagy 3, vagy egy fenti bázikus észter gyógyászati alkalmas savval képezett sója, vagy

55 (B) általános képletű csoport, ahol

R<sub>8</sub> és R<sub>9</sub> azonos vagy különböző lehet és jelentésük hidrogénatom, egyenes- vagy elágazóláncú 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy 2-hidroxi-etil-csoport, vagy

60 R<sub>8</sub> és R<sub>9</sub> együtt  $-(CH_2)_q-$  csoportot képeznek, ahol q értéke 4, 5 vagy 6, vagy

(C) általános képletű csoport, ahol



$R_{10}$  jelentése hidrogénatom,  $-(CH_2)_p-CH_3$ , acetyl- vagy propionilcsoport és  $p$  jelentése a fent megadott, vagy  $-CO-NH-(CH_2)_r-N(CH_3)_2$  képletű csoport – ahol  $r$  értéke 2 vagy 3 – vagy savval képezett gyógyászati alkalmas sója, vagy

(D) általános képletű csoport, ahol

$Y$  jelentése oxigénatom vagy  $N-CH_3$  csoport vagy gyógyászati alkalmas savval képezett sója, vagy nitrilcsoport.

a z z a l j e l l e m e z v e, hogy  $-80^\circ C$  és  $+50^\circ C$  közötti hőmérsékleten, aprotikus és különösen előnyösen dipoláros aprotikus oldószerben, előnyösen katalitikus mennyiségű réz só jelenlétében

a) A helyén  $-C\equiv C-$  csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállításánál, valamely (IIIa) általános képletű vegyületet – a képletben B, D, E,  $R_1$ ,  $R_2$  jelentése a fent megadott,  $R_{11}$  jelentése enyhe körülmények között lehasítható védőcsoport – előnyösen tetrahidropirani(2)-csoport – és  $R_{12}$  jelentése brómatom vagy jódatom vagy toluol-szulfonil-oxi-csoport – valamely (IVa) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletben Me jelentése lítiumatom vagy BrMg- vagy IMg- csoport és  $R_{13}$  jelentése  $R_4$  jelentésével azonos, azzal a feltétellel, hogy  $R_7$  kationtól eltérő jelentésű és az  $R_4$  csoportban adott esetben levő bázikus csoportok só-formában nem lehetnek jelen –, vagy

b) E és A helyén  $-C\equiv C-$  csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállításánál, valamely (IIIb) általános képletű vegyületet – a képletben  $R_{12}$  és  $R_{13}$  jelentése a fent megadott – valamely (IVb) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_{11}$  és Me jelentése a fent megadott –,

és az ílymódon kapott (II) általános képletű vegyületekből – a képletben B, D, E,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_{11}$  és  $R_{13}$  jelentése a fent megadott – az  $R_{11}$  védőcsoportot lehasítjuk – előnyösen savas körülmények között vagy fluorid-ionok jelenlétében  $60^\circ C$ -ig terjedő hőmérsékleten –, és kívánt esetben egy  $R_3$  helyén levő hidrogénatom helyére az acetyl- vagy propionilcsoportot a molekulába bevisszük és ílymódon (Ia) általános képletű vegyületet állítunk elő – a képletben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_{13}$ , B, D és E jelentése a fent megadott –, vagy

c) A és E helyén  $-C\equiv C-$  csoportot és B és D helyén  $-CH_2-CH_2-$  csoportot tartalmazó (Ia) általános képletű vegyületek előállításánál, valamely (V) általános képletű vegyületet – a képletben  $R_1$  és  $R_2$  jelentése a fent megadott és  $R_{14}$  jelentése hidrogénatom vagy  $R_{11}$  jelentése azonos – valamely (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletben  $R_{13}$  jelentése a fent megadott és  $R_{15}$  jelentése bróm- vagy jódatom  $-10^\circ C$  és  $+80^\circ C$  közötti hőmérsékleten folyékony szekunder vagy terciér amin, és katalitikus mennyiségű komplex palládium-katalizátor és adott esetben réz(I)jodid jelenlétében,  $0^\circ C$  és  $75^\circ C$  közötti hőmérsékleten és ílymódon egy (IIa) általános képletű vegyületet állítunk elő – a képletben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_{13}$  és  $R_{14}$  jelentése a fent megadott – és a kapott vegyületekből az  $R_{14}$  helyén levő, hidrogénatomtól eltérő csoportot önmagában ismert módon lehasítjuk – előnyösen savas körülmények között vagy fluorid-ionok jelenlétében  $60^\circ C$ -ig terjedő hőmérsékleten és adott esetben a molekulába az  $R_3$  helyén levő hidrogénatom helyére acetyl- vagy propionilcsoportot

bevisszünk és ílymódon egy (Ia) általános képletű vegyületet állítunk elő, vagy

5 d) valamely (VII) általános képletű vegyületet – a képletben  $R_{13}$  jelentése a fent megadott – terciér amin jelenlétében, a c) eljárásnál, az (V) és (VI) általános képletű vegyületek reagáltatására megadott körülmények között valamely (VIII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletben  $R'_2$  jelentése a hidrogénatom kivételével  $R_2$  jelentésével azonos és  $R_{16}$  jelentése klór-, bróm- vagy jódatom –, majd az ílymódon kapott (IX) általános képletű vegyületet – a képletben  $R'_2$  és  $R_{13}$  jelentése a fent megadott – fém-bór-hidriddel végzett redukcióval és kívánt esetben egy hidrogénatomtól eltérő  $R_3$  csoport bevitelével a megfelelő,  $R_2$  helyén valamely  $R'_2$  csoportot tartalmazó (Ia) általános képletű vegyületté alakítjuk,

10 majd kívánt esetben egy, az a)–d) eljárások bármelyike szerint előállított vegyületet egy vagy több alábbi átalakításnak vetünk alá:

15 (i) egy (Ia) általános képletű vegyületet (kivéve, ha A és E egyaránt  $-C\equiv C-$  csoportot képvisel) egy vagy több jelenlevő hármaskötésnek kettőskötéssé történő katalitikus hidrogénezésével egy (I) általános képletű vegyületté alakítunk, vagy

20 (ii) egy (I) általános képletű benzoésztert a megfelelő (I) általános képletű benzoészterrel hidrolizálunk és a kapott benzoésztert kívánt esetben sóvá alakítjuk, vagy

30 (iii) egy (I) általános képletű karbonsavésztert valamely (XI) vagy (XIV) általános képletű aminnal (a képletekben  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  és  $p$  jelentése a fent megadott) reagáltatva a megfelelő  $R_4$  helyén (B) vagy (C) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté (ahol  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  és  $p$  jelentése a fent megadott) alakítunk, és/vagy

35 (iv) egy  $R_4$  helyén (C) általános képletű csoportot és  $R_{10}$  helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet acetilézéssel vagy propionilézéssel a megfelelő,  $R_4$  helyén (C) általános képletű csoportot és  $R_{10}$  helyén acetyl-, illetve propionilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítunk, és/vagy

40 (v) egy aminocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet savaddíciós sójává alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy olyan kiindulási anyagokat alkalmazunk, amelyekben  $R_{11}$ , illetve  $R_{14}$  (ha hidrogénatomtól eltérő jelentésű) tetrahidropiran-2-il-, terciér butil-dimetil-szilil- vagy terciér butil-difenil-szilil-csoportot képvisel.

3. Az 1. igénypont szerinti 1a) vagy b) eljárás és a 2. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a reakciót Me helyén lítiumatomot tartalmazó (IVa), illetve (IVb) általános képletű kiindulási anyagok felhasználása esetén  $-80^\circ C$  és  $0^\circ C$  közötti hőmérsékleten, míg Me helyén BrMg- vagy IMg-csoportot tartalmazó (IVa), illetve (IVb) általános képletű kiindulási anyagok felhasználása esetén mintegy  $+5^\circ C$  és mintegy  $+25^\circ C$  közötti hőmérsékleten végezzük el.

4. Az 1. igénypont szerinti c) vagy d) eljárás és a 2. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy komplex palládium-katalizátorként bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)kloridot vagy acetátot vagy tetrakisz(trifenil-foszfin)-palládiumot alkal-

mazunk és a reakciót 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoportokat tartalmazó trialkil-amin jelenlétében végezzük el.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a B vagy D csoportban levő hármaskötések kettőskötésekké történő katalitikus hidrogénezését ólommal mérgezett palládium-katalizátor segítségével, legalább katalitikus mennyiségű kinolin vagy piridin jelenlétében végezzük el.

5

10

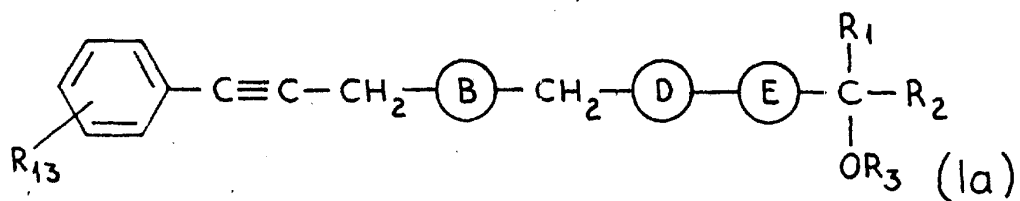
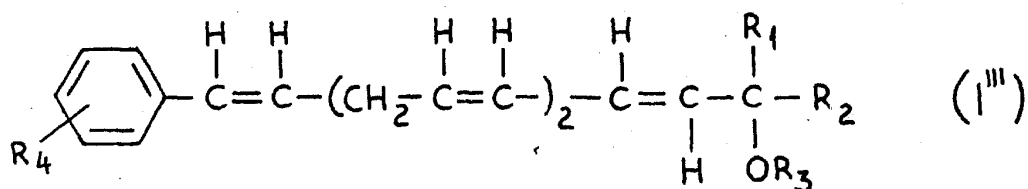
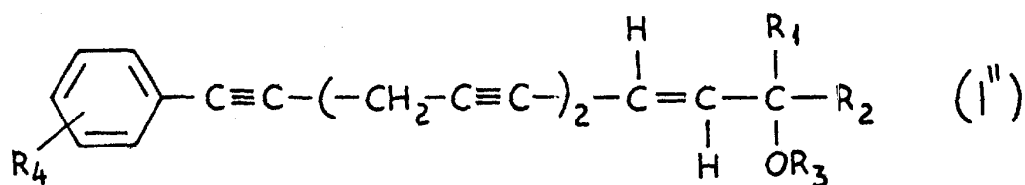
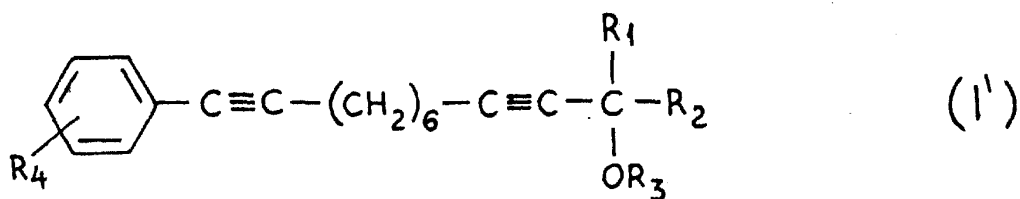
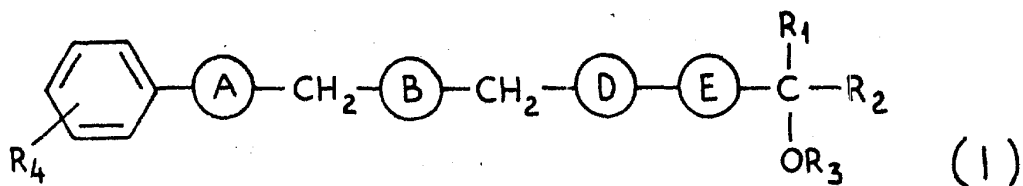
6. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy egy vagy több, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet – a képletben A, B, C, D, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, és R<sub>4</sub> jelentése az 1. igénypontban megadott – inert szilárd vagy folyékony gyógyászati hordozóanyagokkal összekeverünk és gyógyászati készítménnyé alakítunk.

4 db rajz

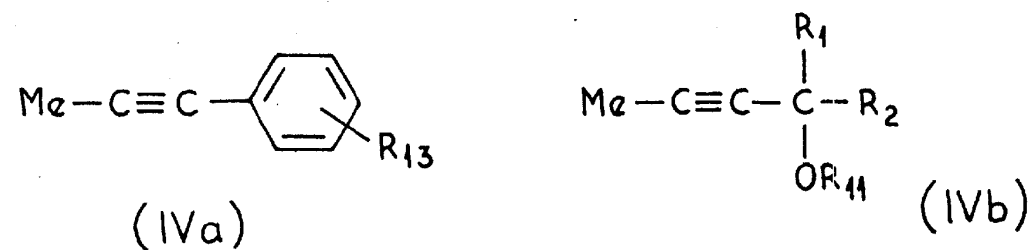
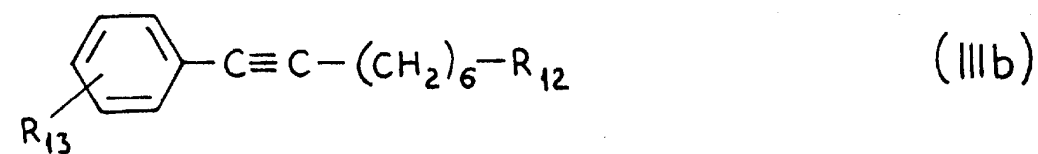
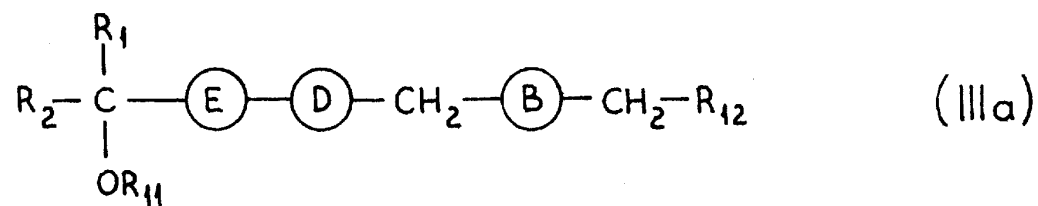
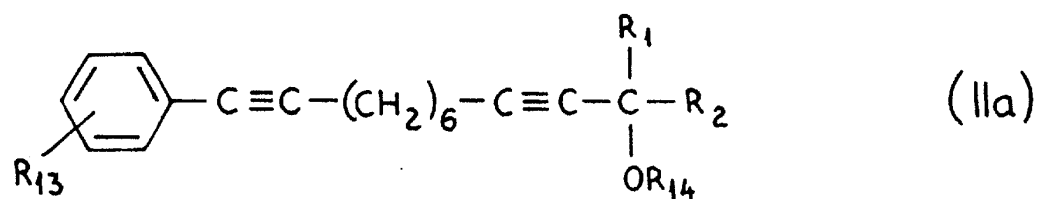
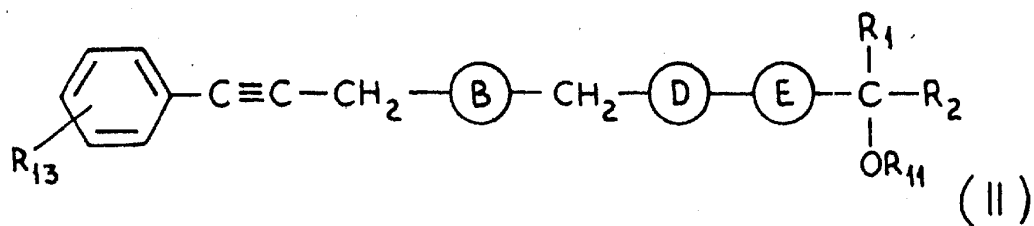
Kiadja: Országos Találmányi Hivatal  
Felelős kiadó: Hlímer Zoltán o.v.

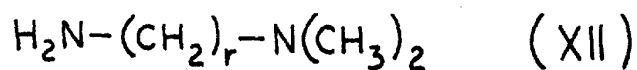
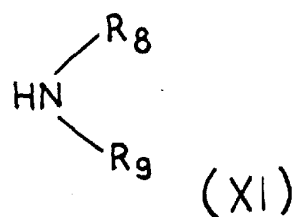
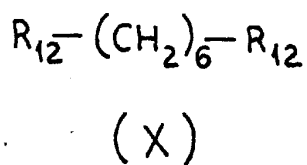
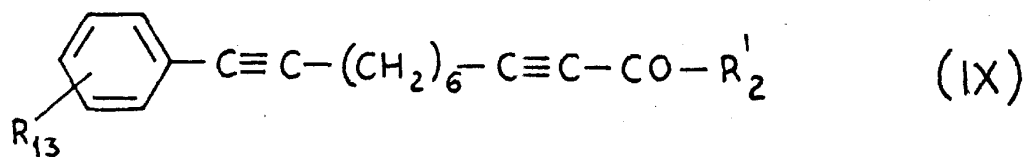
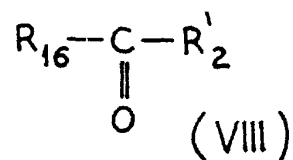
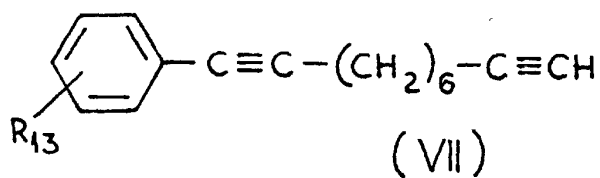
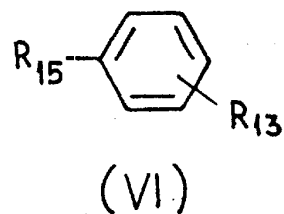
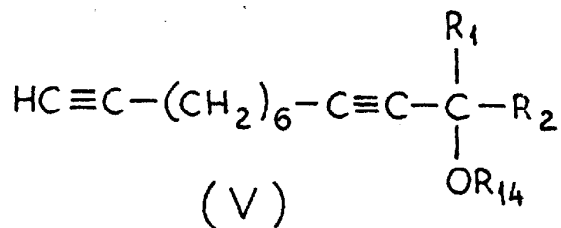
KÓDEX

196.163  
 Nemzetközi osztályozás: C 07 C 63/04  
 C 07 C 65/28, C 07 C 69/76, C 07 C 69/84  
 C 07 C 103/75, C 07 C 121/75, C 07 C 83/10,  
 C 07 D 295/16, A 61 K 31/19, A 61 K 31/165  
 A 61 K 31/215

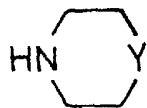


196.163  
 Nemzetközi osztályozás: C 07 C 63/04  
 C 07 C 65/28, C 07 C 69/76, C 07 C 69/84  
 C 07 C 103/75, C 07 C 121/75, C 07 C 83/10,  
 C 07 D 295/16, A 61 K 31/19, A 61 K 31/165  
 A 61 K 31/215

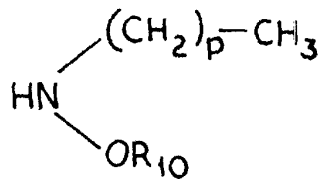




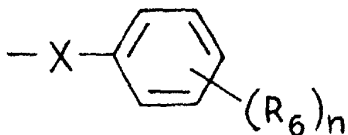
196.163  
 Nemzetközi osztályozás: C 07 C 63/04  
 C 07 C 65/28, C 07 C 69/76, C 07 C 69/84  
 C 07 C 103/75, C 07 C 121/75, C 07 C 83/10,  
 C 07 D 295/16, A 61 K 31/19, A 61 K 31/165  
 A 61 K 31/215



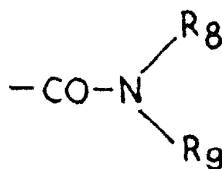
(XIII)



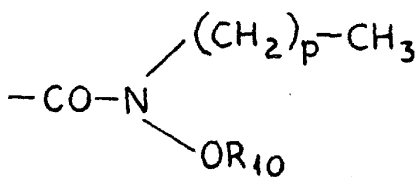
(XIV)



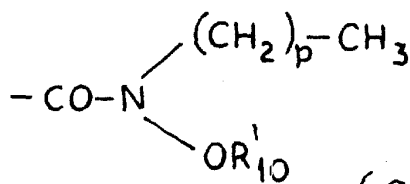
(A)



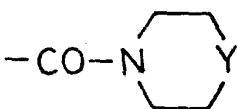
(B)



(C)



(C')



(D)